2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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 5
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 背景 6
2.7.1.1.1.1 BGF MDI の有効成分 6
2.7.1.1.1.1.1 ブデソニド 6
2.7.1.1.1.1.2 グリコピロニウム臭化物 6
2.7.1.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物 7
2.7.1.1.1.2 BGF MDI の開発プログラムに関係する 2 剤配合剤の開発状況 7
2.7.1.1.1.3 投与剤形、投与経路、及び、用法・用量 7
2.7.1.1.2 BGF MDI の *in vitro* 試験 8
2.7.1.1.2.1 BGF MDI と各単剤との *in vitro* での比較 8
2.7.1.1.2.2 送達量均一性 10
2.7.1.1.2.3 空気力学的粒度分布 12
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概観 15
2.7.1.1.4 分析法の概観 16
2.7.1.1.4.1 *In vitro* での製剤評価に用いた試験方法 16
2.7.1.1.4.1.1 送達量均一性 16
2.7.1.1.4.1.2 空気力学的粒度分布 16
2.7.1.1.4.2 薬物濃度測定法の概観 17
2.7.1.1.4.2.1 グリコピロニウム／ホルモテロール 17
2.7.1.1.4.2.2 ブデソニド 18
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.1.2.1 概要表 20
2.7.1.2.2 試験の記述的要約 21
2.7.1.2.2.1 PT010001 試験 21
2.7.1.2.2.2 PT010002 試験 22
2.7.1.2.2.3 PT010011 試験 23
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.1.3.1 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 25
2.7.1.3.1.1 BGF MDI と BFF MDI の比較 25
2.7.1.3.1.2 BGF MDI と GFF MDI の比較 26
2.7.1.3.1.3 BGF MDI と Symbicort MDI の比較 28
2.7.1.3.1.4 BGF MDI と Symbicort TBH の比較 29

2.7.1.3.2 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 31
2.7.1.3.2.1 BFF MDI と BD MDI の比較 31
2.7.1.3.2.2 BFF MDI と FF MDI の比較 32
2.7.1.3.3 BGF MDI 投与時のバイオアベイラビリティに及ぼすスペーサーの影響 33
2.7.1.3.3.1 全身的総曝露量に及ぼすスペーサーの影響 33
2.7.1.3.3.2 経肺的曝露量に及ぼすスペーサーの影響 35
2.7.1.3.3.3 スペーサーの影響に関する結論 37
2.7.1.4 付録 37

表目次

表 1 *In vitro* での製剤比較に用いた第 III 相臨床試験における GFF MDI 製剤のロット 9
表 2 *In vitro* での製剤比較に用いた第 III 相臨床試験における BFF MDI 製剤のロット 9
表 3 BGF MDI 製剤の開発過程における製造ロットの要約 10
表 4 ヒト血漿中薬物濃度測定法のバリデーション結果の要約 19
表 5 安定性データの要約 19
表 6 生物薬剤学データの考察に使用した臨床試験一覧 20
表 7 健康被験者を対象に BFF MDI 320/9.6 µg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010002 試験） 25
表 8 COPD 患者を対象に BFF MDI 320/9.6 µg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010006 試験） 26
表 9 健康被験者を対象に GFF MDI 14.4/9.6 µg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010001 試験） 27
表 10 COPD 患者を対象に GFF MDI 14.4/9.6 µg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010006 試験） 28
表 11 健康被験者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と Symbicort MDI 320/9 µg の間で全身曝露量を比較した結果の要約（PT010001 試験） 29
表 12 健康被験者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と Symbicort TBH 400/12 µg の間で全身曝露量を比較した結果の要約（PT010002 試験） 30
表 13 健康被験者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と Symbicort TBH 400/12 µg の間で全身曝露量を比較した結果の要約（PT010006 試験） 30

表 14　COPD 患者を対象に BD MDI 320 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT009001 試験）.....31
表 15　COPD 患者を対象に FF MDI 9.6 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT009001 試験）.....32
表 16　全身的総曝露量：健康被験者に BGF MDI 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パラメータに基づいて比較したスペーサー非使用時に対する使用時の相対的 BA（PT010011 試験）.....33
表 17　全身的総曝露量：四分位ごとに集計したブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの AUC_{0-t} の中央値（PT010011 試験）.....34
表 18　経肺的曝露量：健康被験者に BGF MDI 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パラメータに基づいて比較したスペーサー非使用時に対する使用時の相対的 BA（PT010011 試験）.....35
表 19　経肺的曝露量：四分位ごとに集計したブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの AUC_{0-t} の中央値（PT010011 試験）.....36
表 20　生体試料中薬物濃度測定法の要約.....37

図目次

図 1　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける BD の送達量均一性の比較：キャニスター使用開始時（左図）及び終了時（右図）.....11
図 2　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI 及び GFF MDI の製剤ロットにおける GP の送達量均一性の比較：キャニスター使用開始時（左図）及び終了時（右図）.....11
図 3　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける FF の送達量均一性の比較：キャニスター使用開始時（左図）及び終了時（右図）.....12
図 4　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける微粒子量の比較：BD（上段）、GP（中段）及び FF（下段）.....13
図 5　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける空気力学的粒度分布の比較（平均値±標準偏差）：BD（上段）、GP（中段）及び FF（下段）.....14

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
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
BD	ブデソニド
BD MDI	ブデソニド定量噴霧式吸入剤（PT008）
BFF MDI	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT009）
BGF MDI	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定量噴霧式吸入剤（PT010）
C_{max}	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
DPI	吸入粉末剤
FDA	米国食品医薬品局
FF	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FF MDI	ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT005）
GFF MDI	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定量噴霧式吸入剤（PT003）
GP	グリコピロニウム臭化物
GP MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（PT001）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICS	吸入ステロイド薬
IS	内標準物質
ISR	Incurred sample reanalysis
K_3EDTA	エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩
LABA	長時間作用性 β_2 受容体刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
MDI	定量噴霧式吸入剤
NGI	ネクストジェネレーションインパクター
SPE	固相抽出法
TBH	タービュヘイラー
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UK	英国
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
USA	米国
USP	米国薬局方
UV	紫外線

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 背景

本承認申請の対象となる製品は、吸入ステロイド薬（ICS）であるブデソニド（BD）、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（GP）、及び選択的長時間作用性 β_2 受容体刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（FF）を有効成分とする 3 剤配合の定量噴霧式吸入剤（MDI）である（以下、BGF MDI 又は PT010）。新規 ICS/LAMA/LABA 配合剤である BGF MDI は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する気管支拡張維持療法に使用する目的で開発している。BGF MDI に含まれる個々の有効成分（BD、GP 及び FF）については、それぞれを単一の有効成分とする単剤（それぞれ BD MDI、GP MDI 及び FF MDI）又は 2 剤配合剤（BFF MDI 及び GFF MDI）としても開発中であり、3 剤配合剤である BGF MDI との適切な比較が可能である。

本概要では、製剤開発の過程、*in vitro* での製剤処方の性能、薬物濃度測定法、及び BGF MDI の開発におけるバイオアベイラビリティ（BA）戦略について要約する。

なお、本概要を通じて、製剤処方又は投与量を説明する場合は、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を表す略号（それぞれ BD、GP 及び FF）を用いることとし、血漿中の測定対象を示す場合は“ブデソニド”、“グリコピロニウム”及び“ホルモテロール”を用いることとする。

2.7.1.1.1.1 BGF MDI の有効成分

2.7.1.1.1.1.1 ブデソニド

BD は、強力な糖質コルチコイド活性と弱い鉱質コルチコイド活性を有する既知のコルチコステロイドであり、気管支喘息及びアレルギー性鼻炎を適応とする単剤及び併用療法が世界中で承認されている。吸入剤及び点鼻剤が入手可能であるが、日本では、吸入剤であるパルミコート®タービュヘイラー®（BD 単剤）及びシムビコート®タービュヘイラー®（BD と FF の配合剤、以下“Symbicort TBH”）がそれぞれ 1999 年及び 2009 年に承認されている。ヒト *in vitro* 試験を含む BD の非臨床プログラムは、パルミコートタービュヘイラー承認申請時に提出している。

2.7.1.1.1.1.2 グリコピロニウム臭化物

GP は、抗コリン薬に分類され、ムスカリン受容体サブタイプの M1～M5 に親和性を示すが、M3 受容体に対しては M1 及び M2 受容体に比べ 3～5 倍の親和性を示す。気道における M3 受容体を阻害することにより、平滑筋の収縮を惹起するアセチルコリンの取り込みを抑制し、その薬理作用を発揮する[Haddad et al 1999]。

GP は、複数の投与剤形が日本を含む複数の国で承認されており、COPD を含む異なった適応を有する。EU では、GP の注射溶液が、抗コリンエステラーゼによる末梢でのムスカリン様作用に対する拮抗、筋弛緩薬投与後の残存筋弛緩からの回復、及び手術前又は手術中の抗ムスカリン様作用薬としての適応を取得しており、麻酔の前処置として 400 μg までの用量が成人及び高齢者

に静脈内又は筋肉内投与されている。成人の COPD 患者に対する症状緩和を目的とする維持気管支拡張薬療法については、GP の単剤（シーブリ®ブリーズヘラー®）及び GP と LABA（インダカテロール）との配合剤（ウルティブロ®ブリーズヘラー®）が本邦及び EU で承認されている。シーブリブリーズヘラー（単剤）及びウルティブロブリーズヘラー（配合剤）に含まれる GP の承認用量はグリコピロニウムとしてそれぞれ 44 及び 43 μg（グリコピロニウム臭化物としてそれぞれ 55 及び 54 μg に相当）を 1 日 1 回（QD）である。

2.7.1.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物

FF は、肺局所で作用する気管支拡張薬であり、β_2 受容体に作用し、アデニル酸シクラーゼを活性化させて環状アデノシン一リン酸を増加させることにより気道平滑筋への直接弛緩作用、並びに気道の拡張及び開口をもたらす。

FF は、喘息及び COPD の治療を目的として日本を含む世界中の多くの国で承認されている。FF の単独製剤として、以下の複数の製品が存在する：オーキシス®タービュヘイラー®、Foradil Aerolizer®、Atimos Modulite®、Formoterol Easyhaler®。さらに、FF は、本邦又は EU で入手可能な以下の 5 種類の配合剤の一成分としても使用されている：Symbicort TBH（BD 及び FF を含有）、Duaklir Genuair®（FF 及びアクリジニウム臭化物を含有）、Foster®又は Fostair NEXThaler®（ベクロメタゾンプロピオン酸エステル及び FF を含有）、DuoResp Spiromax®（BD 及び FF を含有）、フルティフォーム®エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステル及び FF を含有）及び Symbicort Inhalation Aerosol®（BD 及び FF を含有、以下“Symbicort MDI”）。

本邦で入手可能な 3 製品（オーキシスタービュヘイラー、Symbicort TBH 及びフルティフォームエアゾール）のうち、オーキシスタービュヘイラー及び Symbicort TBH については、それぞれ 2012 年及び 2009 年にアストラゼネカ社が承認取得している。ヒト *in vitro* 試験を含むホルモテロールの非臨床プログラムは、Symbicort TBH 承認申請時に提出している。

2.7.1.1.1.2 BGF MDI の開発プログラムに関係する 2 剤配合剤の開発状況

GP と FF の 2 剤配合による LAMA/LABA 配合剤（GFF MDI 又は PT003）については、本申請時点で Bevespi Aerosphere®として米国食品医薬品局（FDA）による承認を取得している。

BD と FF の 2 剤配合による ICS/LABA 配合剤（BFF MDI 又は PT009）については、既承認の ICS/LABA 配合剤である Symbicort TBH（BD + FF）に対する非劣性を確認している（PT010006 試験）。

2.7.1.1.1.3 投与剤形、投与経路、及び、用法・用量

3 有効成分（BD、GP 及び FF）の固定用量配合剤である BGF MDI には、BD の力価のみが異なる 2 種類の製剤（BGF MDI 80 及び BGF MDI 160）が存在し、各有効成分の力価（BD/GP/FF）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、BD が 640 μg、GP が 28.8 μg 及び FF が 19.2 μg である。なお、BGF MDI、並びに、比較に用いた 2 剤配合剤（GFF MDI 及び BFF MDI）及び単剤（BD MDI、GP MDI 及び FF MDI）の用量表記は、ブデソニド、グリコピロニウム（フリー体）又は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。また、本概要中では、比較に用いた市販製剤（Symbicort MDI 及び

Symbicort TBH）の用量をいずれもブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物の質量として表記するが、Symbicort MDI では噴霧薬物量、Symbicort TBH では容器内で量り取られる薬物量（metered dose）としてそれぞれ記載する（Symbicort TBH の metered dose［400/12 μg］は、噴霧薬物量［320/9 μg］に相当）。

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[redacted]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、1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine 及び塩化カルシウムから成る[redacted]した多孔性粒子を噴射剤であるハイドロフルオロアルカンに懸濁する。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。

120 吸入製剤は、キャニスター当たり 130 回以上噴霧できるように処方されている。最初の使用前に空噴霧を 4 回行う。120 回は患者が使用できる回数である。毎週洗浄後に空噴霧を計 6 回（使用後、1、2 及び 3 週目に空噴霧を 2 回）行う。製剤には約[redacted]回噴霧分が仕込まれている。56 吸入製剤は、キャニスター当たり 62 回以上噴霧できるように処方されている。最初の使用前に空噴霧を 4 回行う。56 回は患者が使用できる回数である。毎週洗浄後に空噴霧を 2 回（使用後、1 週目に空噴霧を 2 回）行う。製剤には約[redacted]回噴霧分が仕込まれている。

2.7.1.1.2 BGF MDI の *in vitro* 試験

2.7.1.1.2.1 BGF MDI と各単剤との *in vitro* での比較

3 剤配合剤と 2 剤配合剤の *in vitro* での製剤学的類似性について検討するため、第 III 相臨床試験に用いた製剤のロットごとに送達量均一性及び空気力学的粒度分布を測定し、得られた結果を BGF MDI 製剤と 2 剤配合剤（GFF MDI 製剤及び BFF MDI 製剤）の間で比較した。*In vitro* での製剤性能を比較することにより、2 剤配合剤（GFF MDI 製剤及び BFF MDI 製剤）に対し 3 番目の有効成分（それぞれ BD 及び GP）の配合による影響が生じるかどうかを評価した。

すべての MDI 製剤には、[redacted]が類似した[redacted] BD、[redacted] GP 及び[redacted] FF が用いられており、同一の容器施栓系資材を用いて製造し、同一方法で充填した。また、送達量均一性及び空気力学的粒度分布に関するデータが取得されている。その他すべての製剤特性（定量、分解生成物、等）について、製剤間での一貫性が保持されている。第 III 相臨床試験に用いた GFF MDI、BFF MDI 及び BGF MDI のロット情報をそれぞれ表 1、表 2及び表 3に示す。

表 1　　*In vitro* での製剤比較に用いた第 III 相臨床試験における GFF MDI 製剤のロット

ロット	製造月	製造元	製造スケール
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg

[redacted], UK (t/a [redacted])
AZDP: AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, France

表 2　　*In vitro* での製剤比較に用いた第 III 相臨床試験における BFF MDI 製剤のロット

ロット	製造月	製造元	製造スケール
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg
[redacted][a]	20[redacted] 年 [redacted] 月	AZDP	[redacted] kg

AZDP: AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, France
a　　臨床試験には使用していない

表 3　　BGF MDI 製剤の開発過程における製造ロットの要約

製造ロット	力価 (μg／噴霧)	製造月	製造元	製造スケール	ロット用途
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	AZDP	[redacted] kg	第 III 相試験：PT010005 / PT010006
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted] kg	第 I 相試験：PT010003
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted] kg	第 I 相試験：PT010002 / PT010003
[redacted]	160/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	Pearl, NC	[redacted] L	第 I 相試験：PT010001
[redacted]	80/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	Pearl, NC	[redacted] L	第 I 相試験：PT010001
[redacted]	40/7.2/4.8	20[redacted]年[redacted]月	Pearl, NC	[redacted] L	第 I 相試験：PT010001

AZDP: AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, France
[redacted], UK (t/a [redacted])
Pearl, NC: Pearl Therapeutics, North Carolina, USA

2.7.1.1.2.2　　送達量均一性

第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI 製剤及び対応する 2 剤配合剤（GFF MDI 及び BFF MDI）のロットについて測定した BD、GP 及び FF の送達量均一性をそれぞれ図 1、図 2及び図 3に示す。3 剤配合剤と 2 剤配合剤の間、又は、力価の異なる BGF MDI 製剤の間で、明らかな送達量均一性の違いは認められなかった。いずれの製剤とも、すべての個別値はロット平均[redacted]%の範囲内に分布しており、送達量の平均値は表示量[redacted]%の範囲内であった。



図 1　　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける BD の送達量均一性の比較：キャニスター使用開始時（左図）及び終了時（右図）

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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、DDU＝送達量均一性、Beg＝キャニスター使用開始時、End＝キャニスター使用終了時、%LC＝表示量に対する割合（%）



図 2　　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI 及び GFF MDI の製剤ロットにおける GP の送達量均一性の比較：キャニスター使用開始時（左図）及び終了時（右図）

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、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、DDU＝送達量均一性、Beg＝キャニスター使用開始時、End＝キャニスター使用終了時、%LC＝表示量に対する割合（%）



図 3　　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける FF の送達量均一性の比較：キャニスター使用開始時（左図）及び終了時（右図）

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、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、DDU＝送達量均一性、Beg＝キャニスター使用開始時、End＝キャニスター使用終了時、%LC＝表示量に対する割合（%）

要約すると、3 剤配合剤（BGF MDI）と 2 剤配合剤（BFF MDI 又は GFF MDI）の間、並びに、力価の異なる BGF MDI 製剤間のいずれにおいても、送達量性能に有意な違いは認められなかった。

2.7.1.1.2.3　　空気力学的粒度分布

第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI 製剤及び対応する 2 剤配合剤（GFF MDI 及び BFF MDI）のロットについて微粒子量の測定結果を図 4に示し、空気力学的粒度分布を図 5に示す。3 剤配合剤と 2 剤配合剤の間、又は、力価の異なる BGF MDI 製剤の間で、明らかな空気力学的粒度分布の違いは認められなかった。

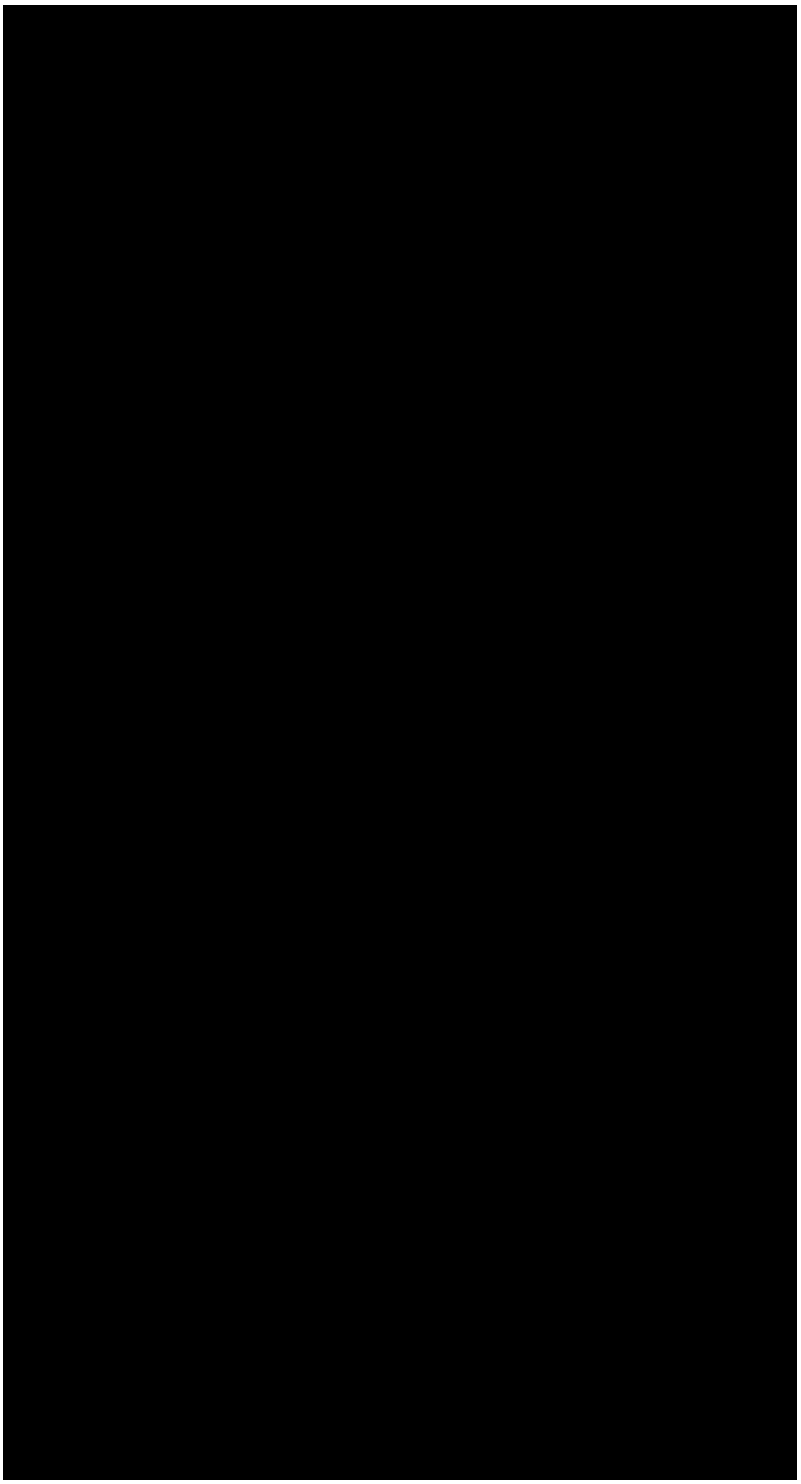


図 4　　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける微粒子量の比較：BD（上段）、GP（中段）及び FF（下段）

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、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、NGI＝ネクストジェネレーションインパクター、FPM＝微粒子量

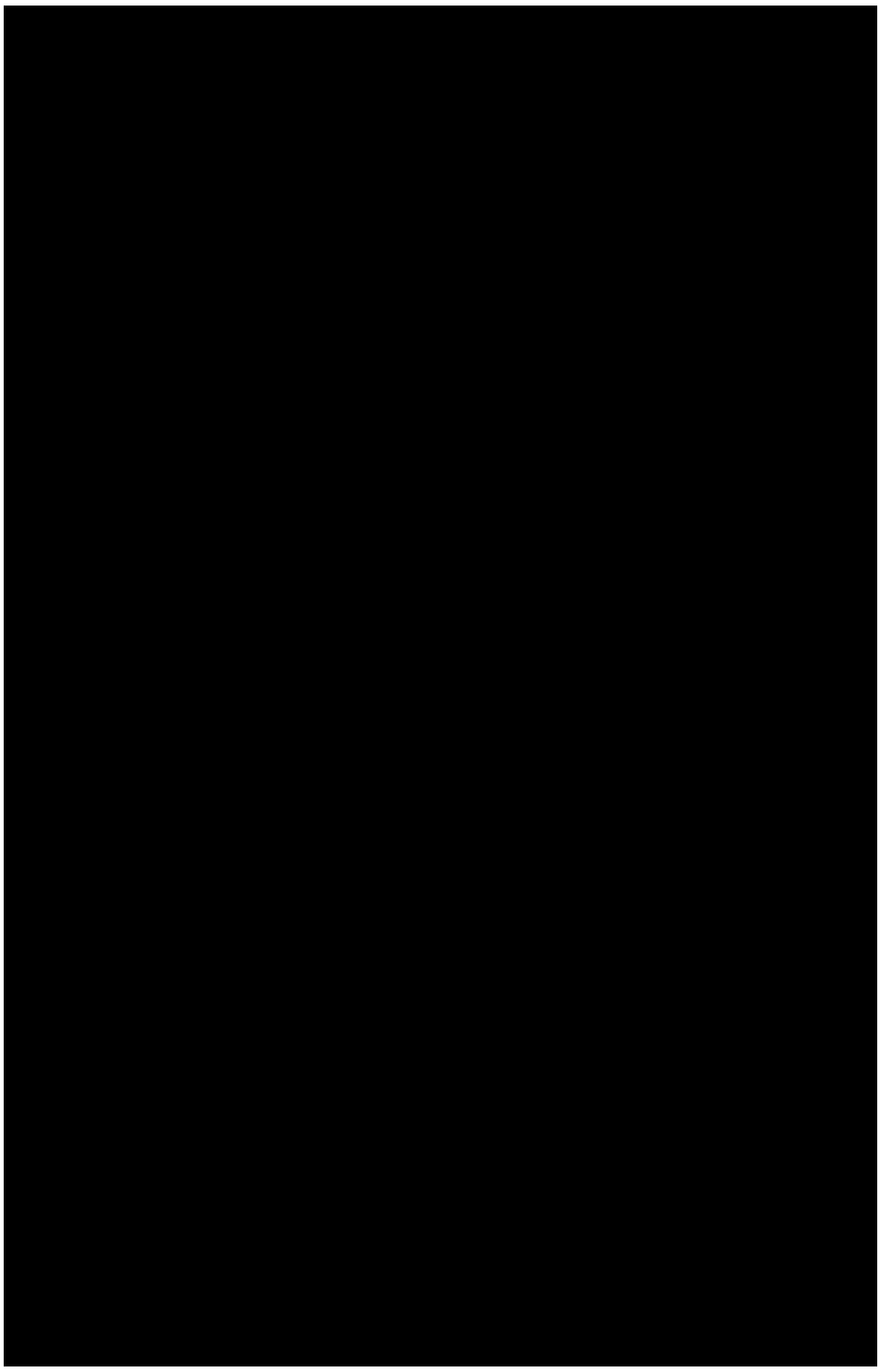


図 5　　第 III 相臨床試験に用いた BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI の製剤ロットにおける空気力学的粒度分布の比較（平均値±標準偏差）：BD（上段）、GP（中段）及び FF（下段）

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、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、NGI＝ネクストジェネレーションインパクター、MOC＝micro-orifice collector

要約すると、3 剤配合剤（BGF MDI）と 2 剤配合剤（BFF MDI 又は GFF MDI）の間、並びに、力価の異なる BGF MDI 製剤間のいずれにおいても、空気動力学的粒度分布に有意な違いは認められなかった。

2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概観

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 BA を評価した試験（PT010001 試験、PT010002 試験、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 を単体又はスペ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。

薬物動態プロファイルの評価には、ノンコンパートメント解析法で算出した以下の標準的な薬物動態パラメータを用いた；投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12}$）、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）。処置間の比較に際しては、対数変換値を用いて計算した処置間の差の平均及び 90%信頼区間の指数をとることにより幾何最小二乗平均の比及び 90%信頼区間を算出した。BA 比較の評価基準は、以下に示すとおり、試験ごとに別途定義した。一部の試験では、評価化合物の薬物動態について既知のばらつきを考慮し、標準的な生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 よりも広い範囲を評価基準として設定した。

- PT010001 試験：ブデソニド及びホルモテロールについては、幾何平均比の 90%信頼区間を 0.80～1.25 の範囲と比較した。グリコピロニウムについては、個体内変動（約 60%）が大きかったことから、幾何平均比を 0.80～1.25 の範囲と比較するとともに、90%信頼区間を 0.67～1.50 の範囲と比較した。
- PT010002 試験：ブデソニド及びホルモテロールについて、幾何平均比の 90%信頼区間を 0.8～1.25 の範囲と比較した。

- PT009001 試験：幾何平均比が 0.80～1.25 の範囲内、かつ、90%信頼区間が 0.75～1.33 の範囲内であることとした。
- PT010006 試験：様々な処置間の比較に際し、基準を設定せず、幾何平均比及び 90%信頼区間を要約した。
- PT010011 試験：本試験では、すべての評価において事前の基準設定を行わなかった。

本概要では、相対的 BA の主要な評価指標として $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に関する比較解析の結果を簡潔に要約する。個々の試験で得られたすべての薬物動態パラメータは、治験総括報告書に記載する。なお、$AUC_{0\text{-}12}$ 以外の AUC パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$）に関する比較解析の結果は、概して、$AUC_{0\text{-}12}$ に関する結果と一貫するものであった。ただし、グリコピロニウム及びホルモテロールの $AUC_{0\text{-}inf}$ については、一部の被験者のみ算出可能であったことに留意が必要である（消失相が定量下限未満であった場合、$AUC_{0\text{-}inf}$は算出不可能）。

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。

2.7.1.1.4 分析法の概観

本項では、*in vitro* での製剤評価方法、並びに、臨床プログラムの遂行に関係する生体試料中薬物濃度測定法について要約する。

2.7.1.1.4.1 *In vitro* での製剤評価に用いた試験方法

2 つの重要な *in vitro* 評価法（すなわち、送達量均一性及び空気力学的粒度分布）について以下のとおり要約する。送達量均一性は、吸入デバイスから噴霧される各有効成分の質量について、吸入デバイス間及びその使用期間を通じた一貫性を保証するものである。空気力学的粒度分布の評価は、噴霧薬物量に占める吸入可能画分（すなわち、微粒子量）の割合についても一貫性を保証するものである。

2.7.1.1.4.1.1 送達量均一性

送達量均一性は、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。USP 装置 [redacted] として、[redacted] mm [redacted] 及び [redacted]、[redacted] でコーティングされた [redacted]、並びに、アクチュエーター・マウスピースアダプターで構成される送達薬物補修装置を [redacted] 真空ポンプに装着し、吸入流量を [redacted] L/min に設定した。検体抽出物を、[redacted] で分析した。

2.7.1.1.4.1.2 空気力学的粒度分布

空気力学的粒度試験は、USP “Performance Quality Tests - Inhalation and Nasal Drug Products: Aerosols, Sprays and Powders”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”に従って実施した。USP 装置[redacted]として、[redacted]を外して[redacted]を塗布した捕集カップを装着したネクストジェネレーションインパクター（NGI）をインライン流量計付きの真空ポンプに装着し、吸気流量[redacted]L/min にて[redacted]回吸入分のエアロゾルを捕集した。MDI デバイス、アクチュエーター、[redacted]、及び、NGI の[redacted]から[redacted]に至る各コンポーネントについて溶媒抽出を行い、[redacted]で分析した。コンポーネントごとに回収した薬物質量に基づく計算により、噴霧薬物の全体的な空気力学的粒度を測定した。

2.7.1.1.4.2 薬物濃度測定法の概観

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、当初、[redacted]社（[redacted], [redacted], 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、[redacted]社（[redacted], [redacted], USA）に技術移転された。

ヒト血漿中のブデソニド濃度は、LC-MS/MS で測定した。本測定法は、[redacted]社にて開発及びバリデートされた。

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（K_3EDTA）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。臨床薬物動態試験及び関連する分析法の概要表を付録の表 20 に示す。

2.7.1.1.4.2.1 グリコピロニウム／ホルモテロール

ヒト血漿中ホルモテロール及びグリコピロニウム濃度の同時測定には、バリデートされた定量法（TSLM13059）を用いた。血漿検体（K_3EDTA 添加）を自動化された固相抽出法（SPE）により抽出したのち、抽出物を乾固及び再溶解後、遠心分離した上清を LC-MS/MS による分析に供した。IS には d_6-ホルモテロール及び d_3-グリコピロニウムを用いた。[redacted]社への定量法（CTS-CHROM-SOP-267 Rev 1）の移転に際しては、測定条件が最適化された。トランスファーバリデーション（TSLR13059）の結果、定量下限（ホルモテロール：1.0 pg/mL、グリコピロニウム：2.0 pg/mL）及び定量範囲（ホルモテロール：1.0～50.0 pg/mL、グリコピロニウム：2.0～100.0 pg/mL）における定量値の信頼性が示された。安定性に関する幾つかの試験は、再実施しなかった。しかしながら、以下の安定性パラメータは延長された：5°C で 6 回までの凍結融解サイクル、5°C で 73 時間までの検体調製後の安定性、-20°C で 217 日間まで及び-80°C で 280 日間までの長期保存安定性。さらに、以下の条件における安定性が確認された：室温及び 5°C で 2 時間までの全血中での安定性、並びに、10°C で 140 時間及び 5°C で 193 時間の再注入時再現性。測定対象の交叉による妨害、又は、測定対象に対応する IS による妨害は、いずれも認められなかった。高脂肪血漿による測定系への明らかな影響は、いずれの測定対象についても認められなかった。

上記定量法（TSLM13059）については、グリコピロニウムの定量下限を引き下げるとともに、ホルモテロール及びグリコピロニウムの定量上限を引き上げるため、改良を行った。改良された定量法（TSLM14053）では、品質管理検体を 4 濃度（低濃度と中濃度の間に 15 pg/mL を追加）とし、機器の設定条件を変更した。改良後の定量法は、再度バリデートするとともに、前法

（TSLR13059）とのクロスバリデーションを実施した。バリデーションの結果、両測定対象について、定量下限（1.0 pg/mL）及び定量範囲（1.0～200.0 pg/mL）における定量値の信頼性が示された。短期安定性については、室温下及び 5°C で 6 時間までの血漿中での安定性、5°C で 4 回までの凍結融解サイクルにおける安定性、5°C で 67 時間までの検体調製後の安定性及び 5°C で 167 時間までの再注入時再現性を確認した。長期保存安定性については、両測定対象とも-20°C 及び -70°C におけるそれぞれ 42 日間及び 103 日間までの安定性を確認した。その後、グリコピロニウムについては、5°C での凍結融解サイクルが 6 回まで、-70°C での長期保存安定性が 407 日間まで、それぞれ延長された。また、ホルモテロールについても 5°C での凍結融解サイクルが 6 回まで延長され、さらに、両測定対象とも-70°C での長期保存安定性が 1138 日間まで延長された。溶血血漿、高脂肪血漿又は併用薬に由来する測定可能なレベルの妨害物質は認められなかった。

真度及び精度を含むバリデーションパラメータを表 4に要約し、安定性データを表 5に要約する。本定量法は、両測定対象に対する十分な感度及び特異性を有しており、直線性、真度、精度、感度及び特異性に関するすべての要求事項及び推奨事項を満足するものであった。また、本定量法については、臨床試験で得られた実検体の測定に際し、十分な性能が示された。すべての臨床検体測定に際し incurred sample reanalysis（ISR）を実施した結果、定量値について十分な再現性が確認された。本定量法による測定に供されたすべての臨床検体は、血漿中での長期保存安定性が確認された期間の範囲内で分析された。

2.7.1.1.4.2.2 ブデソニド

ヒト血漿中のブデソニド濃度は、[redacted] 社にて開発及びバリデートされた定量法で測定した。血漿検体（K_3EDTA 添加）500 µL に IS として d_8-ブデソニドを添加したのち、SPE により抽出し、LC-MS/MS による分析に供した。ブデソニドの定量範囲は 3.00～500 pg/mL であり、$1/x^2$ の重みつき線形回帰検量線を用いて算出した。

定量下限（3.00 pg/mL）、並びに、9.00、40.0、200 及び 400 pg/mL の各 QC 検体について、測定間及び測定内のいずれについても十分な真度及び精度が示され、定量範囲 3.00～500 pg/mL における直線性が確認された。10 倍及び 200 倍の希釈妥当性が示された。6 ロットのブランク血漿を用いた検討においてマトリックス効果は認められず、測定対象に対する選択性が確認された。

短期安定性については、室温下及び 5°C で 2 時間までの全血中での安定性、5°C で 6 時間までの血漿中での安定性、並びに、5°C 及び室温で 5 回までの凍結融解サイクルにおける安定性を確認した。長期保存安定性については、-20°C 及び-70°C におけるそれぞれ 148 日間及び 392 日間までの安定性を確認した。溶血血漿、高脂肪血漿又は併用薬に由来する測定可能なレベルの妨害物質は認められなかった。

真度及び精度を含むバリデーションパラメータを表 4に要約し、安定性データを表 5に要約する。本定量法は、測定対象に対する十分な感度及び特異性を有しており、直線性、真度、精度、感度及び特異性に関するすべての要求事項及び推奨事項を満足するものであった。また、本定量法については、臨床試験で得られた実検体の測定に際し、十分な性能が示された。すべての臨床検体測定に際し ISR を実施した結果、定量値について十分な再現性が確認された。本定量法による測定に供されたすべての臨床検体は、血漿中での長期保存安定性が確認された期間の範囲内で分析された。

表 4　　ヒト血漿中薬物濃度測定法のバリデーション結果の要約

報告書番号 定量法番号	測定対象	マトリックス（抗凝固剤）	定量法	回帰モデル 重み	定量範囲 (pg/mL)	精度（%CV） 測定間	 測定内	真度（%bias） 測定間	 測定内
TSLR13-059/ TSLM13059	FOR	ヒト血漿 (K_3EDTA)	LC-MS/MS	Linear 1/x	1.0-50.0	NA	≤2.6%	NA	±8.0%
	GLY				2.0-100	NA	≤3.5%	NA	±4.3%
TSLR14-053/ TSLM14053	FOR	ヒト血漿 (K_3EDTA)	LC-MS/MS	Linear 1/x	1.0-200	≤2.7%	≤4.3%	±2.3%	±4.7%
	GLY					≤2.0%	≤5.0%	±4.7%	±7.3%
TSLR13-225/ TSLM13225	BUD	ヒト血漿 (K_3EDTA)	LC-MS/MS	Linear $1/x^2$	3.00-500	≤5.1%	≤1.5%	±3.5%	±10.3%

FOR＝ホルモテロール、GLY＝グリコピロニウム、BUD＝ブデソニド、K_3EDTA＝エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩、CV＝変動係数、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、NA＝適用せず

表 5　　安定性データの要約

報告書番号 定量法番号	測定対象	全血	血漿				抽出液	
		室温及び 5°C	非凍結	凍結保存		凍結融解サイクル	前処理後	再注入時再現性
				-20°C	-80°C			
TSLR13-059/ TSLM13059	FOR	2 時間	2 時間／室温 4 時間／4°C 12 時間／5°C 間接光	217 日	280 日	6 回／5°C	48 時間／10°C 73 時間／5°C	140 時間／10°C 193 時間／5°C
	GLY	2 時間	2 時間／室温 4 時間／4°C 12 時間／5°C 間接光	217 日	280 日	6 回／5°C	48 時間／10°C 73 時間／5°C	140 時間／10°C 193 時間／5°C
TSLR14-053/ TSLM14053	FOR	2 時間	6 時間／室温 6 時間／5°C	42 日	1138 日 [a]	6 回／5°C	67 時間／5°C	167 時間／5°C
	GLY	2 時間	6 時間／室温 6 時間／5°C	42 日	1138 日 [a]	6 回／5°C	67 時間／5°C	167 時間／5°C
TSLR13-225/ TSLM13225	BUD	2 時間	6 時間／5°C	148 日	392 日 [a]	5 回／室温 5 回／5°C	115 時間／室温	147 時間／室温

FOR＝ホルモテロール、GLY＝グリコピロニウム、BUD＝ブデソニド
a　-70°C

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本概要中で生物薬剤学に関する考察に使用したすべての臨床試験（5 試験）を表 6に要約する。そのうち、BGF MDI と他剤の相対的 BA を比較した 2 試験（PT010001 試験及び PT010002 試験）並びにスペーサー使用による影響を評価した 1 試験（PT010011 試験）については、主要目的が相対的 BA の評価であったことから、試験の記述的要約を2.7.1.2.2項に記載する。他の 2 試験（PT010006 試験及び PT009001 試験）については、主要目的が相対的 BA の評価ではなかったことから、試験の記述的要約を 2.7.2 臨床薬理に記載する。

2.7.1.2.1 概要表

表 6 生物薬剤学データの考察に使用した臨床試験一覧

試験番号（実施国）	試験デザイン	試験目的	投与方法（回数）	治験薬 [a]	被験者		記述的要約記載箇所
					背景 平均年齢（範囲）	例数 (男／女)	
PT010001 (USA)	単施設 無作為化 二重盲検 (ﾃﾞﾊﾞｲｽ内) 4 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	相対的 BA 安全性	経口吸入（単回）	BGF MDI 80/14.4/9.6 µg BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg Symbicort MDI 160/9 µg Symbicort MDI 320/9 µg	健康成人 30 歳 (18-45 歳)	84 (50/34)	2.7.1.2.2.1
PT010002 (USA)	単施設 無作為化 二重盲検 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	相対的 BA 安全性	経口吸入（単回）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort TBH 400/12 µg（非盲検）	健康成人 35 歳 (19-55 歳)	72 (52/20)	2.7.1.2.2.2
PT010006 (Global)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（24 週）	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（非盲検）	COPD 患者 [b] 63 歳 (42-80 歳)	202 (109/93)	2.7.2.2.2.2.2
PT010011 (USA)	単施設 無作為化 非盲検 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	相対的 BA (ｽﾍﾟｰｻｰ使用による影響) 安全性	経口吸入（単回）	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg - ｽﾍﾟｰｻｰ非使用／活性炭服用なし - ｽﾍﾟｰｻｰ使用／活性炭服用なし - ｽﾍﾟｰｻｰ非使用／活性炭服用あり - ｽﾍﾟｰｻｰ使用／活性炭服用あり	健康成人 30 歳 (20-40 歳)	56 (34/22)	2.7.1.2.2.3
PT009001 (USA)	多施設共同 無作為化 二重盲検 4 期 5 群 バランス型 不完全ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（4 週）	BFF MDI 80/9.6 µg BID BFF MDI 160/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID BD MDI 320 µg BID FF MDI 9.6 µg BID	COPD 患者 [c] 62 歳 (44-80 歳)	180 (84/96)	2.7.2.2.2.6.2

USA＝米国、Global＝国際共同治験、BA＝バイオアベイラビリティ、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、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、BD＝ブデソニド、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝タービュヘイラー、BID＝1 日 2 回

a MDI の用量は、噴霧薬物量で表記（Symbicort TBH 400/12 µg [metered dose] は、噴霧薬物量 320/9 µg に相当）

b 中等症～最重症の COPD 患者

c 中等症～重症の COPD 患者

2.7.1.2.2 試験の記述的要約

2.7.1.2.2.1 PT010001 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、健康被験者を対象とする無作為化二重盲検（デバイス内）4 期 6 群クロスオーバー試験であり、3 用量の BGF MDI、1 用量の GFF MDI 及び 2 用量の Symbicort MDI について安全性及び薬物動態を評価するために実施した。下記 6 種類の処置が単回吸入投与により実施された：

- BGF MDI 80/14.4/9.6 µg
- BGF MDI 160/14.4/9.6 µg
- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg
- GFF MDI 14.4/9.6 µg
- Symbicort MDI 160/9 µg
- Symbicort MDI 320/9 µg

本試験の主要目的は、BGF MDI に含まれる BD について、Symbicort MDI 320/9 µg に相当する全身曝露量が得られる用量を決定することであった。本試験の副次的目的は、BGF MDI と GFF MDI の間で GP 及び FF の薬物動態を比較することにより、BGF MDI に配合された BD による薬物間相互作用の有無を評価すること、並びに、検討したすべての処置における安全性及び忍容性を評価することであった。

なお、本試験では当初、血漿中薬物濃度が定量下限未満の場合は、定量値を 0 として薬物動態パラメータを算出していた。しかし、本試験を除くすべての試験では、定量下限未満の場合の定量値を欠測値としていたため、本試験についても後者のルールに則って再解析を実施した。本概要には、再解析で得られた結果を示す。最初の解析で得られた結果は、治験総括報告書に記載する（第 5 部 5.3.3.1.1 項）。

結果：被験者 84 例が割り付けられ、上記 6 つの処置のうちの少なくとも 1 つを受けた。76 例（90.5%）が治験を完了した。被験者の平均年齢は 30.2 歳（範囲：18～45 歳）であり、男性が 59.5%及び女性が 40.5%であった。

ブデソニドの血漿中濃度－時間プロファイルは、BGF MDI と Symbicort MDI の間で類似していた。ブデソニドの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した Symbicort MDI 320/9 µg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.1469（1.0620～1.2386）及び 1.0229（0.9145～1.1442）であり、Symbicort MDI 160/9 µg に対する BGF MDI 160/14.4/9.6 µg の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.0097（0.8638～1.1803）及び 0.8718（0.7037～1.0799）であった。ブデソニドの全身曝露量には用量比例性が認められ、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した BGF MDI 160/14.4/9.6 µg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.8779（1.6695～2.1123）及び 2.0178（1.7123～2.3777）であった。

BGF MDI 投与後のホルモテロールの血漿中濃度は、Symbicort MDI 投与時と比較してわずかに高かった。ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した Symbicort MDI 320/9 µg に対す

る BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.2732（1.1988～1.3522）及び 1.1958（1.0842～1.3190）であり、Symbicort MDI 160/9 µg に対する BGF MDI 160/14.4/9.6 µg の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.3065（1.1646～1.4657）及び 1.1917（0.9897～1.4350）であった。

ホルモテロール及びグリコピロニウムの全身曝露量は、検討したすべての用量の BGF MDI と GFF MDI の間で類似していた。また、本試験で検討した 6 種の治験薬投与のいずれにおいても忍容性は良好であり、新規又は予期せぬ安全上の所見は認められなかった。

結論：生物学的同等性の基準に照らした評価から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と Symbicort MDI 320/9 µg の間でブデソニドの全身曝露量について類似性が示された。

2.7.1.2.2.2 PT010002 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、健康被験者を対象とする無作為化二重盲検 3 期 3 群クロスオーバー法による第 I 相試験であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg 及び Symbicort TBH 400/12 µg（非盲検）をそれぞれ単回吸入投与した際の薬物動態及び安全性を評価するために実施した。

本試験の主要目的は、健康被験者に BGF MDI 又は BFF MDI を単回投与した際の投与後 12 時間までのブデソニドの薬物動態プロファイルを Symbicort TBH と比較することであった。本試験の副次的目的は、以下のとおりであった：

- BGF MDI 又は BFF MDI を単回投与した際の投与後 12 時間までのホルモテロールの薬物動態プロファイルを Symbicort TBH と比較すること
- BGF MDI 又は BFF MDI を単回投与した際の投与後 12 時間までのブデソニド及びホルモテロールの薬物動態プロファイルを比較することによって、グリコピロニウムによる薬物動態学的相互作用の可能性を評価すること
- BGF MDI 及び BFF MDI を単回投与した際の安全性及び忍容性を Symbicort TBH と比較すること

結果：被験者 72 例が割り付けられ、処置を受けた。59 例（81.9%）が治験を完了した。被験者の平均年齢は 34.5 歳（範囲：19～55 歳）であり、男性が 52 例（72.2%）及び女性が 20 例（27.8%）であった。

BGF MDI 及び BFF MDI を投与した場合、ブデソニドの C_{max} は Symbicort TBH と類似していたが、ブデソニドの AUC_{0-12} は Symbicort TBH より約 25%高かった。ブデソニドの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した Symbicort TBH に対する BGF MDI の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.2512（1.0681～1.4658）及び 1.0232（0.8050～1.3007）であった。

BGF MDI 及び BFF MDI を投与した場合、ホルモテロールの AUC_{0-12} は Symbicort TBH より約 65%～70%高く、ホルモテロールの C_{max} は Symbicort TBH より約 20%～25%高かった。ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した Symbicort TBH に対する BGF MDI の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.6545（1.4147～1.9349）及び 1.2545（1.0197～1.5434）であった。

ブデソニド及びホルモテロールのいずれについても、AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した BFF MDI に対する BGF MDI の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準の範囲内であった。したがって、ブデソニド及びホルモテロールのいずれについても、グリコピロニウムによる薬物動態学的相互作用を受けないことが示唆された。

本試験で検討したすべての治験薬投与のいずれにおいても忍容性は良好であり、新規又は予期せぬ安全上の所見は認められなかった。BFF MDI の安全性プロファイルに及ぼす GP 配合の影響を示唆する証拠は認められず、BGF MDI 又は BFF MDI と Symbicort TBH との間に安全性及び忍容性の明らかな違いは認められなかった。

結論：ブデソニド及びホルモテロールのいずれについても、BGF MDI 及び BFF MDI と Symbicort TBH の間で生物学的同等性は示されなかった。BGF MDI に含まれる BD 又は FF と GP の間で薬物動態学的相互作用は認められなかった。

2.7.1.2.2.3 PT010011 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、健康被験者を対象とする無作為化非盲検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ペーサー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、スペーサーを使用する場合と使用しない場合の間で各有効成分（BD、GP 及び FF）の薬物動態プロファイルを比較した。また、全身的総曝露量と経肺的曝露量を推定するため、活性炭を同時服用する場合としない場合の間で薬物動態プロファイルを比較した。

適格と判定された被験者に、以下の投与条件で BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を投与した：

- スペーサー非使用＋活性炭服用なし（投与群 A）
- スペーサー使用＋活性炭服用なし（投与群 B）
- スペーサー非使用＋活性炭服用あり（投与群 C）
- スペーサー使用＋活性炭服用あり（投与群 D）

本試験の主要目的は、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全身的総曝露量及び経肺的曝露量に及ぼすスペーサー使用による影響を評価することであった。本試験の副次的目的は、スペーサーを使用した場合と使用しなかった場合、及び、活性炭を同時服用した場合としなかった場合の間で BGF MDI の薬物動態パラメータを評価すること、並びに、健康被験者に BGF MDI を単回投与した際の安全性を評価することであった。

結果：被験者 56 例が割り付けられ、処置を受けた。47 例（84%）が治験を完了した。被験者の平均年齢は 30 歳（範囲：20～40 歳）であり、男性が 34 例（61%）及び女性が 22 例（39%）であった。

全身的総曝露量で評価した場合、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの AUC_{0-t} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.3283（1.1524～1.5310）、1.5468（1.2369～1.9342）及び 0.9860（0.8305～1.1707）であり、C_{max} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の幾何平均比（90%

信頼区間）はそれぞれ 1.5195（1.3032～1.7716）、2.4058（1.8923～3.0585）及び 1.6563（1.4072～1.9495）であった。一方、経肺的曝露量で評価した場合、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの AUC_{0-t} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.9844（1.6028～2.4567）、3.7393（2.7108～5.1579）及び 3.8519（2.6767～5.5431）であり、C_{max} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.8362（1.5041～2.2416）、2.6195（2.0092～3.4152）及び 2.2293（1.8659～2.6635）であった。

スペーサー非使用時に得られた AUC_{0-t} に基づく四分位ごとに被験者を分割して比較した結果、スペ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、スペーサー使用による大きな増加が認められた。一方、スペ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、スペーサー使用による大きな増加は認められなかった。

スペーサー使用時及び非使用時のいずれにおいても BGF MDI の忍容性は良好であり、新規又は予期せぬ安全上の所見は認められなかった。

結論：BGF MDI の投与に際しスペーサーを使用した場合、ブデソニド及びグリコピロニウムの全身的総曝露量は、スペーサー非使用時と比較して増加した。ホルモテロールについては、活性炭非服用下での比較において、スペーサー使用時の C_{max} がスペーサー非使用時と比較して増加したが、AUC_{0-t} は不変であった。スペーサーの使用により、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの経肺的曝露量についても増加が認められた。スペーサー使用による曝露量の増加は、スペーサー非使用時の曝露量が低かった（吸入手技が未熟な）被験者において顕著であり、このことから、スペーサー使用による有効成分の肺への送達量の増加が示唆された。一方、優れた吸入手技を有する被験者では、経肺的曝露量及び全身的総曝露量のいずれについても、スペーサー使用による大きな増加は認められなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 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

2.7.1.3.1.1 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 GP の寄与を確認している。BGF MDI に含まれる GP 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。

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BFF MDI 320/9.6 µg の間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 7に示す（PT010002 試験）。ブデソニド及びホルモテロールのいずれについても、AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した BFF MDI に対する BGF MDI の幾何平均比（BGF MDI / BFF MDI）の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、ブデソニド及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす GP 配合の影響はないことが確認された。

表 7 健康被験者を対象に BFF MDI 320/9.6 µg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010002 試験）

全身曝露パラメータ	ブデソニド				ホルモテロール			
	BGF MDI [a]	BFF MDI [a]	比 [b]	90% CI	BGF MDI [a]	BFF MDI [a]	比 [b]	90% CI
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	1592 (n=64)	1610 (n=65)	0.9887	0.9129-1.0708	37.37 (n=60)	38.84 (n=62)	0.9624	0.8673-1.0679
C_{max} (pg/mL)	420.0 (n=64)	414.3 (n=65)	1.0139	0.9005-1.1417	7.88 (n=60)	7.54 (n=62)	1.0449	0.9521-1.1468

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤

a 幾何最小二乗平均

b 幾何最小二乗平均の比（BGF MDI / BFF MDI）

出典：治験総括報告書（PT010002 試験）の表 23 及び表 25

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 又は BFF MDI 320/9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態における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製剤間で比較した結果を表 8に示す（PT010006 試験）。ブデソニドの AUC_{0-12} について算出した BFF MDI に対する BGF MDI の幾何平均比（BGF MDI / BFF MDI）の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。ブデ

ソニドの C_{max} については、幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲外となったが、点推定値は 1 に近い値（0.9643）であった。ホルモテロールについては、BGF MDI 投与時の AUC_{0-12} 及び C_{max} が BFF MDI 投与時と比較してそれぞれ約 16%及び約 12%高く、幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 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 BFF MDI 群の被験者が少なかったこと、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。

表 8　COPD 患者を対象に BFF MDI 320/9.6 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010006 試験）

全身曝露パラメータ	ブデソニド				ホルモテロール			
	BGF MDI [a]	BFF MDI [a]	比 [b]	90% CI	BGF MDI [a]	BFF MDI [a]	比 [b]	90% CI
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	2551 (n=65)	2583 (n=35)	0.9878	0.8102-1.2043	55.09 (n=53)	47.31 (n=27)	1.1644	0.9575-1.4160
C_{max} (pg/mL)	631 (n=75)	654 (n=39)	0.9643	0.7409-1.2550	8.39 (n=74)	7.51 (n=39)	1.1169	0.8970-1.3906

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤

a　幾何最小二乗平均

b　幾何最小二乗平均の比（BGF MDI / BFF MDI）

出典：治験総括報告書（PT010006 試験）の表 65 及び表 67

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、GP 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。

2.7.1.3.1.2　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 BD の寄与を確認している。BGF MDI に含まれる BD 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。

BGF MDI 320/14.4/9.6 μg と GFF MDI 14.4/9.6 μg の間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 9に示す（PT010001 試験）。ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した GFF MDI 14.4/9.6 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の幾何平均比（BGF MDI / GFF MDI）の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、ホルモテロールの薬物動態パラメータについて、BD 配合による影響を受けないことが確認された。

一方、グリコピロニウムについては、幾何平均比の点推定値を 0.80～1.25 の範囲と比較するとともに、90%信頼区間を 0.67～1.50 の範囲と比較する旨を当該試験（PT010001 試験）の治験実施計画書で事前に規定していた（2.7.1.1.3項を参照）。グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した GFF MDI 14.4/9.6 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の幾何平均比（BGF MDI / GFF MDI）の点推定値はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、90%信頼区間はいずれも 0.67～1.50 の範囲内であった。したがって、グリコピロニウムの薬物動態パラメータについても、BD 配合による影響を受けないことが確認された。

表 9　健康被験者を対象に GFF MDI 14.4/9.6 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010001 試験）

全身曝露パラメータ	グリコピロニウム				ホルモテロール			
	BGF MDI [a]	GFF MDI [a]	比 [b]	90% CI	BGF MDI [a]	GFF MDI [a]	比 [b]	90% CI
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	23.89 (n=35)	23.21 (n=37)	1.0291	0.8742-1.2114	57.62 (n=76)	55.63 (n=72)	1.0357	0.9762-1.0988
C_{max} (pg/mL)	10.19 (n=73)	9.22 (n=67)	1.1059	0.9401-1.3009	10.55 (n=79)	9.49 (n=77)	1.1118	1.0136-1.2195

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、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、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、MDI＝定量噴霧式吸入剤

a　幾何最小二乗平均

b　幾何最小二乗平均の比（BGF MDI / GFF MDI）

出典：PT010001 試験の再解析報告書の表 2.8.1 及び表 2.9.1

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 又は GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態における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を製剤間で比較した結果を表 10に示す（PT010006 試験）。グリコピロニウムについては、BGF MDI 投与時の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} が GFF MDI 投与時と比較してやや低く、幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であった。BGF MDI 投与時のホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ は GFF MDI 投与時と類似しており、幾何平均比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。BGF MDI 投与時のホルモテロールの C_{max} は、GFF MDI 投与時と比較して約 20%低かった。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、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。

表 10　COPD 患者を対象に GFF MDI 14.4/9.6 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT010006 試験）

全身曝露パラメータ	グリコピロニウム				ホルモテロール			
	BGF MDI [a]	GFF MDI [a]	比 [b]	90% CI	BGF MDI [a]	GFF MDI [a]	比 [b]	90% CI
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	73.96 (n=53)	79.29 (n=54)	0.9328	0.7497-1.1606	55.09 (n=53)	56.21 (n=49)	0.9800	0.8318-1.1546
C_{max} (pg/mL)	17.84 (n=74)	19.77 (n=61)	0.9027	0.7185-1.1340	8.39 (n=74)	10.55 (n=61)	0.7954	0.6567-0.9633

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、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、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、MDI＝定量噴霧式吸入剤

a　幾何最小二乗平均

b　幾何最小二乗平均の比（BGF MDI / GFF MDI）

出典：治験総括報告書（PT010006 試験）の表 67、表 68 及び表 69

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、BD 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。

2.7.1.3.1.3　BGF MDI と Symbicort MDI の比較

Symbicort MDI は、BD 及び FF の 2 剤配合 MDI であり、喘息及び COPD の治療に広く用いられている（日本では未承認）。Symbicort MDI 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 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 BD の用量を確認した。なお、PT010001 試験では、BGF MDI 及び Symbicort MDI について BD の含量が異なる各 2 種類の製剤（BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 及び 160/14.4/9.6 μg、並びに、Symbicort MDI 320/9 μg 及び 160/9 μg）を用いて薬物動態を評価しているが、本項では、統計学的に十分な検出力（被験者数）で実施した高用量製剤（BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 及び Symbicort MDI 320/9 μg）での比較解析の結果を示す。

BGF MDI 及び Symbicort MDI の間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 11に示す。ブデソニドの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した Symbicort MDI 320/9 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の幾何平均比（BGF MDI / Symbicort MDI）の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であったことから、ブデソニドについて全身曝露量の類似性が示された。なお、低用量製剤（BGF MDI 160/14.4/9.6 μg 及び Symbicort MDI 160/9 μg）の比較においても類似した結果が得られたが、C_{max} について算出した 90%信頼区間の下限値は 0.80 を下回った。

BGF MDI 320/14.4/9.6 μg と Symbicort MDI 320/9 μg の比較において、ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した幾何平均比（BGF MDI / Symbicort MDI）の 90%信頼区間の上限値はいずれも 1.25 を上回ったことから、ホルモテロールについて全身曝露量の類似性は示されなかっ

た。この結果は、低用量製剤（BGF MDI 160/14.4/9.6 μg 及び Symbicort MDI 160/9 μg）の比較においても同様であった。

表 11　健康被験者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 μg と Symbicort MDI 320/9 μg の間で全身曝露量を比較した結果の要約（PT010001 試験）

全身曝露パラメータ	ブデソニド				ホルモテロール			
	BGF MDI [a]	Sym MDI [a]	比 [b]	90% CI	BGF MDI [a]	Sym MDI [a]	比 [b]	90% CI
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	1613 (n=79)	1407 (n=77)	1.1469	1.0620-1.2386	57.62 (n=76)	45.26 (n=66)	1.2732	1.1988-1.3522
C_{max} (pg/mL)	472.0 (n=79)	461.5 (n=77)	1.0229	0.9145-1.1442	10.55 (n=79)	8.82 (n=77)	1.1958	1.0842-1.3190

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、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、Sym＝Symbicort（ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物）、MDI＝定量噴霧式吸入剤

a　幾何最小二乗平均

b　幾何最小二乗平均の比（BGF MDI / Sym MDI）

出典：PT010001 試験の再解析報告書の表 2.7.1 及び表 2.9.1

総括すると、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。ホルモテロールについて、両製剤間で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。

2.7.1.3.1.4　BGF MDI と Symbicort TBH の比較

Symbicort TBH は、BD 及び FF の 2 剤配合吸入粉末剤（DPI）であり、日本を含む世界中で、喘息及び COPD の治療に広く用いられている。Symbicort TBH 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 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。健康被験者を対象とする第 I 相試験（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。また、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。

BGF MDI 及び Symbicort TBH の間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 12に示す。ブデソニドの $AUC_{0\text{-}12}$ 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 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であったことから、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。

ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 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。

表 12　健康被験者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 μg と Symbicort TBH 400/12 μg の間で全身曝露量を比較した結果の要約（PT010002 試験）

全身曝露パラメータ	ブデソニド				ホルモテロール			
	BGF MDI [a]	Sym TBH [a]	比 [b]	90% CI	BGF MDI [a]	Sym TBH [a]	比 [b]	90% CI
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	1619 (n=64)	1294 (n=65)	1.2512	1.0681-1.4658	39.21 (n=60)	23.70 (n=58)	1.6545	1.4147-1.9349
C_{max} (pg/mL)	426.3 (n=64)	416.6 (n=65)	1.0232	0.8050-1.3007	8.44 (n=60)	6.73 (n=58)	1.2545	1.0197-1.5434

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、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、Sym＝Symbicort（ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物）、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝タービュヘイラー

a　幾何最小二乗平均

b　幾何最小二乗平均の比（BGF MDI / Sym TBH）

出典：治験総括報告書（PT010002 試験）の表 19 及び表 21

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 又は Symbicort TBH 400/12 μg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態におけるブデソニドの薬物動態パラメータを製剤間で比較した結果を表 13に示す（PT010006 試験）。BGF MDI 投与時のブデソニドの $AUC_{0\text{-}12}$ 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ったこと、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。

表 13　健康被験者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 μg と Symbicort TBH 400/12 μg の間で全身曝露量を比較した結果の要約（PT010006 試験）

全身曝露パラメータ	ブデソニド			
	BGF MDI [a]	Sym TBH [a]	比 [b]	90% CI
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	2551 (n=65)	2285 (n=24)	1.1165	0.8908-1.3993
C_{max} (pg/mL)	631 (n=75)	635 (n=27)	0.9946	0.7371-1.3420

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、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、Sym＝Symbicort（ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物）、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝タービュヘイラー

a　幾何最小二乗平均

b　幾何最小二乗平均の比（BGF MDI / Sym TBH）

出典：治験総括報告書（PT010006 試験）の表 65

総括すると、BGF MDI 投与時の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} は、ブデソニド及びホルモテロールのいずれについても Symbicort TBH より高く、全身曝露量の類似性は示されなかった。

2.7.1.3.2 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 GP を配合することの有用性を確認している。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）の間で薬物動態及び薬力学（肺機能）の両方に基づく比較を実施した。薬物動態の観点から、BFF MDI と BD MDI 又は 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結果を本項に示す。PT009001 試験の薬力学的評価に基づく結果は、臨床薬理 2.7.2.2.2.6.2.項及び 2.7.2.3.7.1.2 項に示す。

2.7.1.3.2.1 BFF MDI と BD MDI の比較

BFF MDI 320/9.6 μg 及び BD MDI 320 μg の間で COPD 患者に 1 日 2 回反復投与した際の定常状態におけるブデソニドの薬物動態パラメータを比較した結果を表 14に示す。ブデソニドの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した BD MDI に対する BFF MDI の幾何平均比（BFF MDI / BD MDI）の点推定値はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。また、$AUC_{0\text{-}12}$ について算出した 90%信頼区間は標準的な基準（0.80～1.25）の範囲内であり、C_{max} について算出した 90%信頼区間は拡大した基準（0.75～1.33）の範囲内であった（2.7.1.1.3項を参照）。したがって、BFF MDI 320/9.6 μg 及び BD MDI 320 μg の間でブデソニドの相対的 BA について類似性が示された。

表 14 COPD 患者を対象に BD MDI 320 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT009001 試験）

全身曝露パラメータ	ブデソニド			
	BFF MDI [a]	BD MDI [a]	比 [b]	90% CI
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	2768 (n=62)	2602 (n=44)	1.0635	0.9682-1.1682
C_{max} (pg/mL)	742.4 (n=62)	623.6 (n=45)	1.1905	1.0680-1.3270

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、BD＝ブデソニド、MDI＝定量噴霧式吸入剤

a 幾何最小二乗平均

b 幾何最小二乗平均の比（BFF MDI / BD MDI）

出典：治験総括報告書（PT009001 試験）の表 32

総括すると、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 FF 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。

2.7.1.3.2.2 BFF MDI と FF MDI の比較

BFF MDI 320/9.6 μg 及び FF MDI 9.6 μg の間で COPD 患者に 1 日 2 回反復投与した際の定常状態におけるホルモテロールの薬物動態パラメータを比較した結果を表 15に示す。ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した FF MDI に対する BFF MDI の幾何平均比（BFF MDI / FF MDI）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 の範囲内であった。したがって、BFF MDI 320/9.6 μg 及び FF MDI 9.6 μg の間でホルモテロールの相対的 BA について類似性が示された。なお、低用量製剤（BFF MDI 160/9.6 μg 及び BFF MDI 80/9.6 μg）については、検討した症例数が高用量製剤（BFF MDI 320/9.6 μg）より少なく、BFF MDI 160/9.6 μg と FF MDI 9.6 μg の比較に際し C_{max} について算出した 90%信頼区間の上限値は 0.80～1.25 の範囲を上回った。しかしながら、低用量製剤で得られた結果は、概して、高用量製剤で得られた結果と一貫するものであった。

表 15 COPD 患者を対象に FF MDI 9.6 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg の相対的 BA を評価した結果の要約（PT009001 試験）

全身曝露パラメータ	ホルモテロール			
	BFF MDI [a]	FF MDI [a]	比 [b]	90% CI
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	79.97 (n=52)	77.96 (n=51)	1.0258	0.9113-1.1546
C_{max} (pg/mL)	13.45 (n=60)	12.28 (n=58)	1.0956	0.9696-1.2380

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤

a 幾何最小二乗平均

b 幾何最小二乗平均の比（BFF MDI / FF MDI）

出典：治験総括報告書（PT009001 試験）の表 36

総括すると、PT009001 試験の結果から、ホルモテロールの全身曝露量について 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 BD 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。

2.7.1.3.3 BGF MDI 投与時のバイオアベイラビリティに及ぼすスペーサーの影響

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ペーサー（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）の各条件下でスペーサーの有無による薬物動態への影響を評価した。

2.7.1.3.3.1 全身的総曝露量に及ぼすスペーサーの影響

BGF MDI の投与に際しスペーサーを使用した場合、全身的総曝露量（経肺吸収＋消化管吸収）は、スペーサー非使用時と比較して増加した（表 16）。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の増加率は、ブデソニドについてそれぞれ 33%及び 52%、並びに、グリコピロニウムについてそれぞれ 55%及び 141%であったが、ホルモテロールについては C_{max} のみ 66%増加し、$AUC_{0\text{-}t}$ は不変であった。

表 16 全身的総曝露量：健康被験者に BGF MDI 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パラメータに基づいて比較したスペーサー非使用時に対する使用時の相対的 BA（PT010011 試験）

測定対象	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)				C_{max} (pg/mL)			
	w/ Spacer [a]	w/o Spacer [a]	比 [b]	90% CI	w/ Spacer [a]	w/o Spacer [a]	比 [b]	90% CI
BUD	2020 (n=49)	1521 (n=49)	1.3283	1.1524-1.5310	714.6 (n=49)	470.3 (n=49)	1.5195	1.3032-1.7716
GLY	78.73 (n=45)	50.90 (n=45)	1.5468	1.2369-1.9342	47.48 (n=49)	19.74 (n=49)	2.4058	1.8923-3.0585
FOR	37.16 (n=49)	37.69 (n=49)	0.9860	0.8305-1.1707	18.15 (n=49)	10.69 (n=49)	1.6563	1.4072-1.9495

$AUC_{0\text{-}t}$＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、w/ Spacer＝スペーサー使用時、w/o Spacer＝スペーサー非使用時、BUD＝ブデソニド、GLY＝グリコピロニウム、FOR＝ホルモテロール、

a 幾何最小二乗平均

b 幾何最小二乗平均の比（スペーサー使用時／スペーサー非使用時）

出典：治験総括報告書（PT010011 試験）の表 13、表 18 及び表 23

全身的総曝露量に及ぼすスペーサーの影響についてさらに検討するため、スペーサー非使用時（投与群 A）に得られた $AUC_{0\text{-}t}$ の四分位に基づいてデータを分割し、四分位ごとの中央値、並びに、スペーサー非使用時（投与群 A）に対するスペーサー使用時（投与群 B）の比（投与群 B／投与群 A）を集計した。ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの $AUC_{0\text{-}t}$ について検討した結果を表 17に示す。なお、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ についても同様の検討を行っているが、結果は $AUC_{0\text{-}t}$ と同様であった（結果の詳細は治験総括報告書に記載する）。

表 17　全身的総曝露量：四分位ごとに集計したブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの AUC_{0-t} の中央値（PT010011 試験）

測定対象	四分位	投与群	AUC_{0-t} (pg･h/mL)		
			データ数	中央値	比 [a] の中央値
ブデソニド	75%～100%	A	13	2521	0.95
		B	12	2763	
	50%～75%	A	13	1897	1.22
		B	13	2359	
	25%～50%	A	13	1323	1.52
		B	12	2019	
	0%～25%	A	13	775.7	2.45
		B	12	1736	
グリコピロニウム	75%～100%	A	13	114.2	0.91
		B	13	103.0	
	50%～75%	A	13	76.10	1.16
		B	12	97.31	
	25%～50%	A	13	56.24	2.27
		B	12	92.71	
	0%～25%	A	13	12.63	4.54
		B	12	57.36	
ホルモテロール	75%～100%	A	13	86.93	0.39
		B	12	43.63	
	50%～75%	A	13	44.41	0.96
		B	13	40.44	
	25%～50%	A	13	33.11	1.45
		B	12	48.10	
	0%～25%	A	13	17.09	1.98
		B	12	31.94	

AUC_{0-t}＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
投与群 A：スペーサー非使用＋活性炭なし
投与群 B：スペーサー使用＋活性炭なし
a　投与群 B／投与群 A
出典：治験総括報告書（PT010011 試験）の表 14、表 19 及び表 24

四分位に基づく分析の結果、スペーサー非使用時の全身的総曝露量が高かった上位 2 つの四分位グループ（50%～100%）では、ブデソニド又はグリコピロニウムについてスペーサー使用による全身的総曝露量の増加は殆ど認められなかった。このことから、上位 2 つの四分位グループについては、スペーサー非使用時の吸入手技が優れていたことが示唆された。最上位の四分位グループ（75%～100%）におけるホルモテロールの全身的総曝露量は、スペーサー使用により明らかに低下した。このことから、粒子径の大きな粒子がスペーサーによって除去され、嚥下されたのち消化管から吸収された可能性が示唆された（ホルモテロールの経口 BA は約 24%）。スペーサー非使用時の全身的総曝露量が 2 番目に高かった四分位グループ（50%～75%）におけるホルモテロールの全身的総曝露量について、スペーサー使用による影響は殆どみられなかった。

スペーサー非使用時の全身的総曝露量が低かった下位 2 つの四分位グループ（0%～50%）では、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールのいずれについてもスペーサー使用による全身的総曝露量の増加が認められた（スペーサー非使用時と比較して 2～4.5 倍）。このことから、下位 2 つの四分位グループについては、スペーサー非使用時の吸入手技が未熟であった可能性が示唆された。ただし、スペーサー非使用時の全身的総曝露量が低かった下位の四分位グループにおけるスペーサー使用時の全身的総曝露量が、最上位の四分位グループ（75%～100%）におけるスペーサー使用時又は非使用時の全身的総曝露量を超えることはなかった。

2.7.1.3.3.2 経肺的曝露量に及ぼすスペーサーの影響

BGF MDI の投与に際しスペーサーを使用した場合、経肺的曝露量は、スペーサー非使用時と比較して増加した（表 18）。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の増加率は、ブデソニドについてそれぞれ 98%及び 84%、グリコピロニウムについてそれぞれ 274%及び 162%、並びに、ホルモテロールについてそれぞれ 285%及び 123%であった。

表 18 経肺的曝露量：健康被験者に BGF MDI 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パラメータに基づいて比較したスペーサー非使用時に対する使用時の相対的 BA（PT010011 試験）

測定対象	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)				C_{max} (pg/mL)			
	w/ Spacer [a]	w/o Spacer [a]	比 [b]	90% CI	w/ Spacer [a]	w/o Spacer [a]	比 [b]	90% CI
BUD	1610 (n=51)	811.2 (n=51)	1.9844	1.6028-2.4567	614.8 (n=51)	334.8 (n=51)	1.8362	1.5041-2.2416
GLY	74.19 (n=49)	19.84 (n=49)	3.7393	2.7108-5.1579	44.71 (n=49)	17.07 (n=49)	2.6195	2.0092-3.4152
FOR	33.35 (n=49)	8.66 (n=49)	3.8519	2.6767-5.5431	18.55 (n=49)	8.66 (n=49)	2.2293	1.8659-2.6635

$AUC_{0\text{-}t}$＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、w/ Spacer＝スペーサー使用時、w/o Spacer＝スペーサー非使用時、BUD＝ブデソニド、GLY＝グリコピロニウム、FOR＝ホルモテロール、

a 幾何最小二乗平均

b 幾何最小二乗平均の比（スペーサー使用時／スペーサー非使用時）

出典：治験総括報告書（PT010011 試験）の表 15、表 20 及び表 25

経肺的曝露量について実施した四分位に基づく分析の結果（表 19）は、前項で述べた全身的総曝露量で得られた結果と一貫するものであった。スペーサー非使用時の経肺的曝露量が高かった上位 2 つの四分位グループ（50%～100%）において、スペーサー使用による経肺的曝露量の増加は殆ど認められなかった。一方、スペーサー非使用時の経肺的曝露量が低かった下位 2 つの四分位グループ（0%～50%）では、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールのいずれについても、スペーサー使用による経肺的曝露量の大きな増加が認められた。特に、スペーサー非使用時の経肺的曝露量が最も低かった四分位グループ（0%～25%）では、グリコピロニウム及びホルモテロールについて 24 倍～40 倍の経肺的曝露量の増加が認められた。この結果は、最下位の四分位グループにおいて血漿中薬物濃度が測定可能であった時間が活性炭服用下では極めて短

く、$AUC_{0\text{-}t}$ が低い値となったことに起因している。活性炭服用下でグリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度が低い値を示した原因については、吸入手技が未熟な被験者では、全身的総曝露量に対する消化管吸収の寄与がかなり大きく、活性炭による吸収阻害の影響が大きかったこと、並びに、グリコピロニウム及びホルモテロールの投与量（それぞれ 28.8 μg 及び 9.6 μg）がブデソニド（320 μg）と比較して低かったこと、が複合要因として考えられた。

表 19　経肺的曝露量：四分位ごとに集計したブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの $AUC_{0\text{-}t}$ の中央値（PT010011 試験）

測定対象	四分位	投与群	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg·h/mL)		
			データ数	中央値	比 [a] の中央値
ブデソニド	75%～100%	C	13	2236	0.90
		D	13	2086	
	50%～75%	C	13	1221	1.58
		D	12	1993	
	25%～50%	C	13	691.8	2.52
		D	13	1769	
	0%～25%	C	13	358.9	4.84
		D	13	1592	
グリコピロニウム	75%～100%	C	12	117.1	0.97
		D	11	103.9	
	50%～75%	C	13	67.88	1.55
		D	13	96.93	
	25%～50%	C	13	12.36	5.53
		D	13	68.77	
	0%～25%	C	13	2.247	24.07
		D	12	73.98	
ホルモテロール	75%～100%	C	12	52.07	0.76
		D	12	40.47	
	50%～75%	C	13	27.70	1.56
		D	13	37.10	
	25%～50%	C	13	7.283	4.55
		D	12	30.60	
	0%～25%	C	13	1.290	40.29
		D	12	33.11	

$AUC_{0\text{-}t}$＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
投与群 C：スペーサー非使用＋活性炭あり
投与群 D：スペーサー使用＋活性炭あり
a　投与群 D／投与群 C
出典：治験総括報告書（PT010011 試験）の表 16、表 21 及び表 26

2.7.1.3.3.3 スペーサーの影響に関する結論

PT010011 試験の結果から、BGF MDI の吸入に際しスペーサーを使用した場合、スペ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。スペ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、スペーサー非使用時の $AUC_{0\text{-}t}$ に基づいて四分位ごとに分割評価した場合、スペ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、スペーサー使用による大きな増加は認められなかった。一方、スペ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、スペ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、実臨床におけるスペ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 の吸入に際しスペ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ペ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。

2.7.1.4 付録

本概要に記載した臨床試験で使用した生体試料中薬物濃度測定法を表 20に要約する。本概要に記載した臨床試験で得られた薬物動態パラメータの一覧は、2.7.2 臨床薬理の付録に示す。

表 20 生体試料中薬物濃度測定法の要約

治験総括報告書番号	測定機関（試験番号）	マトリックス（抗凝固剤）	定量下限（測定対象）	定量法番号	バリデーション報告書番号	測定結果報告書番号
PT010001	[redacted] (TSLS13-226)	血漿 (K_3EDTA)	1.00 pg/mL (FOR) 2.00 pg/mL (GLY) 3.00 pg/mL (BUD)	TSLM13059 TSLM13225	TSLR13-059 TSLR13-225	TSLR13-226
PT010002	[redacted] (TSLS14-159)	血漿 (K_3EDTA)	1.00 pg/mL (FOR) 1.00 pg/mL (GLY) 3.00 pg/mL (BUD)	TSLM14053 TSLM13225	TSLR14-053 TSLR13-225	TSLR14-159
PT010003	[redacted] (TSLS14-160)	血漿 (K_3EDTA)	1.00 pg/mL (FOR) 1.00 pg/mL (GLY) 3.00 pg/mL (BUD)	TSLM14053 TSLM13225	TSLR14-053 TSLR13-225	TSLR14-160
PT010006	[redacted] (TSLS15-062)	血漿 (K_3EDTA)	1.00 pg/mL (FOR) 1.00 pg/mL (GLY) 3.00 pg/mL (BUD)	TSLM14053 TSLM13225	TSLR14-053 TSLR13-225	TSLR15-062
PT010011	[redacted] (8371-949)	血漿 (K_3EDTA)	1.00 pg/mL (FOR) 1.00 pg/mL (GLY) 3.00 pg/mL (BUD)	TSLM14053 TSLM13225	TSLR14-053 TSLR13-225	8371-949
PT010018	[redacted] (8371-954)	血漿 (K_3EDTA)	1.00 pg/mL (FOR) 1.00 pg/mL (GLY) 3.00 pg/mL (BUD)	TSLM14053 TSLM13225	TSLR14-053 TSLR13-225	8371-954
PT009001	[redacted] (TSLS14-176)	血漿 (K_3EDTA)	1.00 pg/mL (FOR) 3.00 pg/mL (BUD)	TSLM14053 TSLM13225	TSLR14-053 TSLR13-225	TSLR14-176

K_3EDTA＝エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩、FOR：ホルモテロール、GLY：グリコピロニウム、BUD：ブデソニド

2.7.2　臨床薬理試験

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 8
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.1.1 背景 10
2.7.2.1.1.1 BGF MDI の有効成分 10
2.7.2.1.1.1.1 ブデソニド 10
2.7.2.1.1.1.2 グリコピロニウム臭化物 10
2.7.2.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物 11
2.7.2.1.1.2 BGF MDI の開発プログラムに関係する 2 剤配合剤の開発状況 11
2.7.2.1.1.3 投与剤形、投与経路、及び、用法・用量 11
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の目的及び範囲 12
2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 13
2.7.2.1.3.1 ブデソニド 13
2.7.2.1.3.2 グリコピロニウム 13
2.7.2.1.3.2.1 *In vitro* での血漿蛋白結合 13
2.7.2.1.3.2.2 *In vitro* での代謝、薬物相互作用、及びトランスポーター試験 13
2.7.2.1.3.3 ホルモテロール 14
2.7.2.1.4 臨床薬理試験の概観 14
2.7.2.1.4.1 臨床薬物動態試験 14
2.7.2.1.4.1.1 薬物動態試験における薬物投与 16
2.7.2.1.4.1.2 薬物動態評価／解析 16
2.7.2.1.4.2 薬力学試験の概観 16
2.7.2.1.4.2.1 肺機能を指標とする薬力学試験 16
2.7.2.1.4.2.2 心血管系に対する安全性 17
2.7.2.1.4.2.3 副腎機能への影響 17
2.7.2.1.5 母集団薬物動態解析アプローチ 17
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.2.2.1 概要表 18
2.7.2.2.2 試験の記述的要約 20
2.7.2.2.2.1 健康被験者における薬物動態 20
2.7.2.2.2.1.1 PT010003 試験（BGF MDI） 20
2.7.2.2.2.1.2 PT003010 試験（GFF MDI） 21
2.7.2.2.2.2 COPD 患者における薬物動態 22
2.7.2.2.2.2.1 PT010018 試験（BGF MDI） 22
2.7.2.2.2.2.2 PT010006 試験（BGF MDI／薬物動態サブスタディ） 23
2.7.2.2.2.2.3 PT009001（BFF MDI） 24
2.7.2.2.2.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 24

2.7.2.2.2.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 24
2.7.2.2.2.5 薬力学的安全性評価試験 25
2.7.2.2.2.5.1 PT003009 試験（GFF MDI） 25
2.7.2.2.2.6 患者を対象とする肺機能評価試験 26
2.7.2.2.2.6.1 PT008001 試験（BD MDI） 26
2.7.2.2.2.6.2 PT009001 試験（BFF MDI） 27
2.7.2.2.2.6.3 PT0050801 試験（FF MDI） 28
2.7.2.2.2.6.4 PT005003 試験（FF MDI） 29
2.7.2.2.2.6.5 PT0010801 試験（GP MDI） 30
2.7.2.2.2.6.6 PT0031002 試験（GFF MDI） 31

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33

2.7.2.3.1 薬物動態を評価した臨床試験 33
2.7.2.3.1.1 ブデソニド 33
2.7.2.3.1.2 グリコピロニウム 33
2.7.2.3.1.3 ホルモテロール 33

2.7.2.3.2 基本的な薬物動態プロファイル 34
2.7.2.3.2.1 COPD 患者における BGF MDI 投与時の血漿中薬物動態 34
2.7.2.3.2.1.1 ブデソニド 34
2.7.2.3.2.1.2 グリコピロニウム 35
2.7.2.3.2.1.3 ホルモテロール 36
2.7.2.3.2.2 吸収 37
2.7.2.3.2.2.1 ブデソニド 37
2.7.2.3.2.2.2 グリコピロニウム 37
2.7.2.3.2.2.3 ホルモテロール 37
2.7.2.3.2.3 分布（血漿蛋白結合を含む） 37
2.7.2.3.2.3.1 ブデソニド 37
2.7.2.3.2.3.2 グリコピロニウム 38
2.7.2.3.2.3.3 ホルモテロール 38
2.7.2.3.2.4 代謝及び排泄 38
2.7.2.3.2.4.1 ブデソニド 38
2.7.2.3.2.4.2 グリコピロニウム 38
2.7.2.3.2.4.3 ホルモテロール 39
2.7.2.3.2.5 用量比例性 39
2.7.2.3.2.5.1 ブデソニド 39
2.7.2.3.2.5.2 グリコピロニウム 40
2.7.2.3.2.5.3 ホルモテロール 40
2.7.2.3.2.6 反復投与時の薬物動態 41

2.7.2.3.3 BGF MDI 投与時の薬物動態に関する日本人と外国人の比較 42
2.7.2.3.3.1 ブデソニド 43
2.7.2.3.3.2 グリコピロニウム 48
2.7.2.3.3.3 ホルモテロール 52

2.7.2.3.4 COPD 患者における母集団薬物動態 56
2.7.2.3.4.1 目的 56
2.7.2.3.4.2 方法 56

2.7.2.3.4.3 結果 56
2.7.2.3.4.3.1 ブデソニド 56
2.7.2.3.4.3.2 グリコピロニウム 58
2.7.2.3.4.3.3 ホルモテロール 60
2.7.2.3.5 内因性要因による影響 62
2.7.2.3.5.1 人種 62
2.7.2.3.5.2 年齢 62
2.7.2.3.5.3 性別 62
2.7.2.3.5.4 体重 62
2.7.2.3.5.5 腎機能 62
2.7.2.3.5.6 肝機能 63
2.7.2.3.5.7 COPD 重症度 63
2.7.2.3.6 外因性要因による影響 63
2.7.2.3.6.1 喫煙 63
2.7.2.3.6.2 薬物間相互作用 64
2.7.2.3.6.2.1 ブデソニド 64
2.7.2.3.6.2.2 グリコピロニウム 64
2.7.2.3.6.2.3 ホルモテロール 65
2.7.2.3.6.2.4 BGF MDI の 3 有効成分間の相互作用 65
2.7.2.3.6.3 スペーサー使用による影響 65
2.7.2.3.7 薬力学 66
2.7.2.3.7.1 肺機能 66
2.7.2.3.7.1.1 喘息患者を対象とする BD の用量選択試験（PT008001 試験） 66
2.7.2.3.7.1.2 COPD 患者を対象とする BD の用量選択試験（PT009001 試験） 68
2.7.2.3.7.2 心血管系への影響 70
2.7.2.3.7.2.1 ブデソニド 70
2.7.2.3.7.2.2 グリコピロニウム及びホルモテロール 71
2.7.2.3.7.3 副腎機能への影響 71
2.7.2.4 特別な試験 71
2.7.2.5 付録 72

表目次

表 1 本概要に記述又は引用した薬物動態試験及び薬力学試験の要約 18
表 2 COPD 患者（30 例）に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回及び 1 日 2 回反復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パラメータ 22
表 3 中等症から最重症の COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg、及び Symbicort TBH 400/12 µg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態（Week 24）におけ

るブデソニド、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要約（薬物動態評価集団）.....23
表 4　中等症から最重症の COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg、及び Symbicort TBH 400/12 µg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態（Week 24）におけるブデソニド、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比較（薬物動態評価集団）.....24
表 5　投与量で基準化した曝露量に基づく FF MDI と Foradil Aerolizer の比較（PT0050801 試験、単回投与クロスオーバー試験）.....28
表 6　投与量で基準化した曝露量に基づく FF MDI と Foradil Aerolizer の比較（PT005003 試験、単回投与クロスオーバー試験）.....30
表 7　投与群ごとにプラセボ MDI と比較したピーク FEV_1 のベースラインからの平均変化量（PT0010801 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....31
表 8　健康被験者における BGF MDI 単回投与時の BD 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）に関する用量間比較（PT010001 試験）.....40
表 9　グリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露パラメータについて実施した用量比例性評価の要約.....41
表 10　健康被験者（日本人）及び COPD 患者（外国人）に BGF MDI を 1 日 2 回反復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累積係数（幾何平均値及び幾何変動係数%）.....42
表 11　日本人と外国人の薬物動態比較に使用した BGF MDI の 160/14.4/9.6 µg 及び 320/14.4/9.6 µg 投与群における被験者背景の要約.....43
表 12　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のブデソニドの薬物動態パラメータの要約.....45
表 13　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータの要約.....49
表 14　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータの要約.....53
表 15　ブデソニドの最終モデルにおけるパラメータ推定値.....57
表 16　グリコピロニウムの最終モデルにおけるパラメータ推定値.....59
表 17　ホルモテロールの最終モデルにおけるパラメータ推定値.....61
表 18　有効性の主要評価項目：治療終了時点における朝の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量及び比較解析の結果（PT008001 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....67
表 19　有効性の主要評価項目：投与 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に関する比較解析の結果（PT009001 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....69
表 20　臨床薬理試験の要約：健康被験者におけるブデソニドの薬物動態パラメータ.....72
表 21　臨床薬理試験の要約：健康被験者におけるグリコピロニウムの薬物動態パラメータ.....73
表 22　臨床薬理試験の要約：健康被験者におけるホルモテロールの薬物動態パラメータ.....74

表 23　臨床薬理試験の要約：COPD 患者におけるブデソニドの薬物動態パラメータ 75
表 24　臨床薬理試験の要約：COPD 患者におけるグリコピロニウムの薬物動態パラメータ 76
表 25　臨床薬理試験の要約：COPD 患者におけるホルモテロールの薬物動態パラメータ 77

図目次

図 1　COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回（Day 1）又は 1 日 2 回反復投与した際の第 8 日目（Day 8）における血漿中ブデソニド濃度－時間プロファイル（PT010018 試験：薬物動態評価集団） 34
図 2　COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回（Day 1）又は 1 日 2 回反復投与した際の第 8 日目（Day 8）における血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイル（PT010018 試験：薬物動態評価集団） 35
図 3　COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回（Day 1）又は 1 日 2 回反復投与した際の第 8 日目（Day 8）における血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイル（PT010018 試験：薬物動態評価集団） 36
図 4　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（160/14.4/9.6 及び 320/14.4/9.6 µg）を単回投与した際の血漿中ブデソニド濃度－時間プロファイル（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験） 44
図 5　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のブデソニドの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と投与量との関係 ― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ― 46
図 6　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したブデソニドの曝露量（C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose）と投与量との関係 ― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ― 46
図 7　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したブデソニドの曝露量（C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係 ― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ― 47
図 8　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（160/14.4/9.6 及び 320/14.4/9.6 µg）を単回投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイル（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験） 48
図 9　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（GP 用量：14.4 µg）を単回投与した際のグリコピロニウムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と BD 配合量（80、160 又は 320 µg）との関係 ― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ― 50
図 10　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（GP 用量：14.4 µg）を単回投与した際のグリコピロニウムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と被

験者背景（体重、身長及び年齢）との関係 ― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ― 51
図 11　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（160/14.4/9.6 及び 320/14.4/9.6 μg）を単回投与した際の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイル（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験） 52
図 12　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（FF 用量：9.6 μg）を単回投与した際のホルモテロールの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と BD 配合量（80、160 又は 320 μg）との関係 ― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ― 54
図 13　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（FF 用量：9.6 μg）を単回投与した際のホルモテロールの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係 ― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ― 55

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
^{14}C	炭素 14
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの 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
BD MDI	ブデソニド定量噴霧式吸入剤（PT008）
BFF MDI	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT009）
BGF MDI	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定量噴霧式吸入剤（PT010）
BID	1 日 2 回
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
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
eGFR	推算糸球体濾過量
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
FEV_1	1 秒量
FEV_1 AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積
FF	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FF MDI	ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT005）
F_{rel}	相対的バイオアベイラビリティ
FVC	努力肺活量
GFF MDI	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定量噴霧式吸入剤（PT003）
GP	グリコピロニウム臭化物
GP MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（PT001）
ICS	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-treat
ka	1 次吸収速度定数
LABA	長時間作用性 β_2 受容体刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬

略語及び専門用語	用語の説明
LSM	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDI	定量噴霧式吸入剤
MITT	Modified intent-to-treat
NCA	ノンコンパートメント解析
[redacted]	[redacted]
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
PEF	ピークフロー
P-gp	P 糖蛋白質
PPK	母集団薬物動態
QD	1 日 1 回
Q/F, Qp1/F, Qp2/F	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔
SABA	短時間作用性 β_2 受容体刺激薬
SAEM	[redacted] での確率近似による尤度関数の最大化
$t_{½}$	終末相消失半減期
$t_{½\ effective}$	実効消失半減期
TBH	タービュヘイラー
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TQT	綿密な QT/QTc
Vc/F	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
Vp/F, Vp1/F、Vp2/F	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

本承認申請の対象となる製品は、吸入ステロイド薬（ICS）であるブデソニド（BD）、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（GP）、及び選択的長時間作用性 β_2 受容体刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（FF）を有効成分とする 3 剤配合の定量噴霧式吸入剤（MDI）である（以下、BGF MDI 又は PT010）。新規 ICS/LAMA/LABA 配合剤である BGF MDI は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する気管支拡張維持療法に使用する目的で開発している。

なお、本概要を通じて、製剤処方又は投与量を説明する場合は、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を表す略号（それぞれ BD、GP 及び FF）を用いることとし、血漿中の測定対象を示す場合は“ブデソニド”、“グリコピロニウム”及び“ホルモテロール”を用いることとする。

2.7.2.1.1.1 BGF MDI の有効成分

2.7.2.1.1.1.1 ブデソニド

BD は、強力な糖質コルチコイド活性と弱い鉱質コルチコイド活性を有する既知のコルチコステロイドであり、気管支喘息及びアレルギー性鼻炎を適応とする単剤及び併用療法が世界中で承認されている。吸入剤及び点鼻剤が入手可能であるが、日本では、吸入剤であるパルミコート®タービュヘイラー®（BD 単剤）及びシムビコート®タービュヘイラー®（BD と FF の配合剤、以下“Symbicort TBH”）がそれぞれ 1999 年及び 2009 年に承認されている。ヒト *in vitro* 試験を含む BD の非臨床試験成績の要約は、Symbicort TBH の資料概要に記載している。

2.7.2.1.1.1.2 グリコピロニウム臭化物

GP は、抗コリン薬に分類され、ムスカリン受容体サブタイプの M1～M5 に親和性を示すが、M3 受容体に対しては M1 及び M2 受容体に比べ 3～5 倍の親和性を示す。気道における M3 受容体を阻害することにより、平滑筋の収縮を惹起するアセチルコリンの取り込みを抑制し、その薬理作用を発揮する[Haddad et al 1999]。

GP は、複数の投与剤形が日本を含む複数の国で承認されており、COPD を含む異なった適応を有する。欧州連合（EU）では、GP の注射溶液が、抗コリンエステラーゼによる末梢でのムスカリン様作用に対する拮抗、筋弛緩薬投与後の残存筋弛緩からの回復、及び手術前又は手術中の抗ムスカリン様作用薬としての適応を取得しており、麻酔の前処置として 400 μg までの用量が成人及び高齢者に静脈内又は筋肉内投与されている。成人の COPD 患者に対する症状緩和を目的とする維持気管支拡張薬療法については、GP の単剤（シーブリ®ブリーズヘラー®）及び GP と LABA（インダカテロール）との配合剤（ウルティブロ®ブリーズヘラー®）が本邦及び EU で承認されている。シーブリブリーズヘラー（単剤）及びウルティブロブリーズヘラー（配合剤）に

含まれる GP の承認用量はグリコピロニウムとしてそれぞれ 44 及び 43 μg（グリコピロニウム臭化物としてそれぞれ 55 及び 54 μg に相当）を 1 日 1 回（QD）である。

2.7.2.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物

FF は、肺局所で作用する気管支拡張薬であり、β_2 受容体に作用し、アデニル酸シクラーゼを活性化させて環状アデノシン一リン酸を増加させることにより気道平滑筋への直接弛緩作用、並びに気道の拡張及び開口をもたらす。

FF は、喘息及び COPD の治療を目的として日本を含む世界中の多くの国で承認されている。FF の単独製剤として、以下の複数の製品が存在する：オーキシス®タービュヘイラー®、Foradil® Aerolizer®、Atimos® Modulite®、Formoterol Easyhaler®。さらに、FF は、日本又は EU で入手可能な以下の 5 種類の配合剤の一成分としても使用されている：Symbicort TBH（BD 及び FF を含有）、Duaklir® Genuair®（FF 及びアクリジニウム臭化物を含有）、Foster® 又は Fostair® NEXThaler®（ベクロメタゾンプロピオン酸エステル及び FF を含有）、DuoResp® Spiromax®（BD 及び FF を含有）、フルティフォーム®エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステル及び FF を含有）及び Symbicort Inhalation Aerosol®（BD 及び FF を含有、以下“Symbicort MDI”）。

日本で入手可能な 3 製品（オーキシスタービュヘイラー、Symbicort TBH 及びフルティフォームエアゾール）のうち、オーキシスタービュヘイラー及び Symbicort TBH については、それぞれ 2012 年及び 2009 年にアストラゼネカ社が承認取得している。ヒト *in vitro* 試験を含むホルモテロールの非臨床試験成績の要約は、Symbicort TBH の資料概要に記載している。

2.7.2.1.1.2 BGF MDI の開発プログラムに関係する 2 剤配合剤の開発状況

GP と FF の 2 剤配合による LAMA/LABA 配合剤（GFF MDI 又は PT003）については、本申請時点で Bevespi® Aerosphere®として米国食品医薬品局（FDA）による承認を取得している。

BD と FF の 2 剤配合による ICS/LABA 配合剤（BFF MDI 又は PT009）については、既承認の ICS/LABA 配合剤である Symbicort TBH（BD + FF）に対する非劣性を確認している（PT010006 試験）。

2.7.2.1.1.3 投与剤形、投与経路、及び、用法・用量

3 有効成分（BD、GP 及び FF）の固定用量配合剤である BGF MDI には、BD の力価のみが異なる 2 種類の製剤（BGF MDI 80 及び BGF MDI 160）が存在し、各有効成分の力価（BD/GP/FF）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、BD が 640 μg、GP が 28.8 μg 及び FF が 19.2 μg である。なお、BGF MDI に含まれる BD、GP 及び FF 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。また、本概要中では、比較に用いた市販製剤（Symbicort MDI 及び Symbicort TBH）の用量をいずれもブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物の質量として表記するが、Symbicort MDI では噴霧薬物量、Symbicort TBH では容器内で量り取られる薬物量（metered dose）としてそれぞれ記載する（Symbicort TBH の metered dose［400/12 μg］は、噴霧薬物量［320/9 μg］に相当）。

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[redacted]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、1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine 及び塩化カルシウムから成る[redacted]した多孔性粒子を噴射剤であるハイドロフルオロアルカンに懸濁する。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。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の目的及び範囲

本概要に示した臨床薬理試験プログラムの目的は、健康被験者及び COPD 患者を対象として、BGF MDI を単回投与又は反復投与した際の定常状態におけるブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態を評価することであった。具体的な評価項目を以下に示す：

- 外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際の薬物動態を評価すること（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010011 試験）
- 日本人の健康成人に BGF MDI を単回及び反復投与した際の薬物動態を評価すること（PT010003）
- COPD 患者に BGF MDI を単回（PT010018 試験）及び反復（PT010018 試験及び PT010006 試験）投与した際の薬物動態を評価すること
- 健康成人を対象に BGF MDI 投与時の薬物動態に及ぼすスペーサー（valved holding chamber）使用の効果を測定すること（PT010011 試験）

BGF MDI に特化した薬力学試験は実施していない（2.7.3 臨床的有効性を参照）。臨床薬理試験プログラムで実施した薬力学試験の目的を以下に示す：

- 2 剤配合剤（BFF MDI）の単剤（BD MDI 及び FF MDI）に対する優越性を示すことにより、BGF MDI の実薬対照として BFF MDI を用いることの適切性を示すこと（PT009001 試験）
- BD MDI 投与時のブデソニドの用量反応を評価することにより、BGF MDI に配合される BD の至適用量を検証すること（PT008001 試験）
- GFF MDI の心臓への影響を評価すること（PT003009 試験）
- 心再分極への影響を含め、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールについて知られているその他の薬力学的特性を要約すること

なお、GFF MDI の臨床開発プログラムでは、GP 及び FF の至適用量を決定するため、GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI を用いた薬力学試験及び薬物動態試験を実施している。GP 及び FF の用量設定根拠は、2.7.3 臨床的有効性の 4.1.2 項及び 4.1.3 項に要約する。

2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

グリコピロニウムについては、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により、血漿蛋白結合、代謝酵素及びそれらを介した薬物間相互作用の可能性、トランスポーターによる輸送及び生体膜透過性について検討した。なお、ブデソニド及びホルモテロールに関するヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験結果の要約は、Symbicort TBH の資料概要に記載している。

2.7.2.1.3.1 ブデソニド

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 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-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。また、ブデソニドの血漿蛋白結合率は、約 90%である。

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 et al 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-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 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。

2.7.2.1.3.2 グリコピロニウム

2.7.2.1.3.2.1 *In vitro* での血漿蛋白結合

ヒト血漿におけるグリコピロニウムの蛋白結合率を、平衡透析法により、検討濃度 0.2～500 nmol/L で測定した（BS001265-58 試験）。濃度 0.2 nmol/L では、透析外液中濃度が定量下限未満（< 0.1 nmol/L）であった。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、評価可能であった 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。

2.7.2.1.3.2.2 *In vitro* での代謝、薬物相互作用、及びトランスポーター試験

炭素 14 で標識したグリコピロニウム（^{14}C-グリコピロニウム）をヒト及び非臨床試験に用いた動物種から調製した肝細胞及び肺ミクロソームとインキュベートすることにより、グリコピロニウムの *in vitro* 代謝について検討した（BE001294-70 試験）。肝細胞とインキュベート後 240 分における未変化体残存率は、ヒト、イヌ、ラット、マウス及びウサギでそれぞれ 94.3%、94.6%、6.1%、49.8%及び 9.7%であった。*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 ^{14}C-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（BS001884-09 試験）。

ヒト肝ミクロソームを用い、グリコピロニウムによる CYP の可逆的及び時間依存的阻害作用を検討した。ヒトにおける主要な CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）に対する可逆的阻害作用は認められなかった（BS001884-07 試験及び BS001884-08 試験）。また、CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する時間依存的阻害作用も認められなかった（BS002367-13 試験）。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結果、グリコピロニウムによる CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導作用は認められなかった（CYP0750_R45 試験）。

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。グリコピロニウムは、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、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（IC_{50}）と臨床用量における血漿中濃度の比較から、これらのトランスポーターを介した薬物相互作用は生じないと考えられた。P 糖蛋白質（P-gp）、乳がん耐性蛋白質（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及び OATP1B3 に対するグリコピロニウムの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（16AZTrP2R2 試験、BS001265-54 試験、BS001265-56 試験、BS001265-55 試験及び BS000901-62 試験）。

2.7.2.1.3.3 ホルモテロール

代謝酵素の検討から、ホルモテロールの O-脱メチル化に関与している可能性が高い CYP 分子種として CYP2D6 及び CYP2C が同定された。CYP の基質となる他剤との薬物間相互作用の可能性について検討した結果、CYP2D6 以外の CYP 分子種について薬物間相互作用の可能性は示唆されなかった。また、CYP2D6 についても、ホルモテロールの治療用量における低い血漿中濃度では、如何なる薬物間相互作用も起こり得ないと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用い、ホルモテロールの *in vitro* 代謝について検討した結果、ヒトを含むすべての動物種において、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体及び O-脱メチル化ホルモテロールが主代謝物として同定された。さらに、ヒト及び幾つかの動物種で、1 種類又は 2 種類の O-脱メチル化ホルモテロールのグルクロン酸抱合体及び脱ホルミル化ホルモテロールが確認された。その他に、ホルモテロールより非極性の酸化生成物と推定される複数の代謝物が観測された。

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±3.4%及び 41.9±2.7%であった。

2.7.2.1.4 臨床薬理試験の概観

2.7.2.1.4.1 臨床薬物動態試験

試験デザインの一部としてブデソニド、グリコピロニウム又はホルモテロールの薬物動態評価を含む合計 6 つの臨床試験を実施した。

健康被験者を対象に BGF MDI を含む治験薬を投与した合計 4 つの第 I 相試験（PT010001 試験、PT010002 試験、PT010003 試験及び PT010011 試験）を実施した：

- 2 試験（PT010001 試験及び PT010002 試験）では、3 剤配合の BGF MDI を 2 剤配合の GFF MDI 又は BFF MDI と比較するとともに、市販品である Symbicort MDI（日本では未承認）又は Symbicort TBH との比較を行った。これらの試験の主要目的は相対的バイオアベイラビリティ（BA）の評価であり、記述的要約は 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載する。本概要では、健康被験者に BGF MDI を単回投与した際の薬物動態データとして考察に用いる。
- PT010003 試験では、日本人に BGF MDI を単回及び反復投与した際の薬物動態を評価した。
- PT010011 試験では、健康被験者を対象に BGF MDI を投与した際の薬物動態に及ぼすスペーサー使用による影響を評価した。本試験の主要目的は相対的 BA の評価であり、記述的要約は 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載する。本概要では、健康被験者に BGF MDI を単回投与した際の薬物動態データの考察、並びに、外因性要因としてスペーサー使用による影響を考察する際に用いる。

COPD 患者を対象に、BGF MDI 投与時の薬物動態評価を含む 2 試験（PT010018 試験及び PT010006 試験）を実施した：

- PT010018 試験では、COPD 患者に BGF MDI を単回及び反復投与した際の薬物動態を評価した。
- PT010006 試験は COPD 患者を対象とする第 III 相試験であり、サブセットにおいて BGF MDI を反復投与した際の薬物動態を評価した。

上記 6 試験に加え、健康被験者を対象とする 2 つの第 I 相試験（PT003009 試験及び PT003010 試験）、並びに、COPD 患者を対象とする 4 つの第 II 相試験（PT0010801 試験、PT0050801 試験、PT005003 試験及び PT0031002 試験）を実施した：

- 2 つの第 I 相試験（PT003009 試験及び PT003010 試験）では、配合剤として GFF MDI、並びに、GP 単剤として GP MDI を投与した。
- PT0010801 試験では、GP MDI の薬物動態のみを評価した。
- PT0050801 試験及び PT005003 試験では、FF MDI の薬物動態のみを評価した。
- PT0031002 試験では、GFF MDI と GP MDI 又は FF MDI との比較を実施した。

上記 6 試験では、BGF MDI を投与していないが、GP MDI、FF MDI 又は GFF MDI を投与することにより、グリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露量の用量比例性を評価した。

実施した試験について、試験の種類、対象被験者、試験番号、及び、個々の試験結果の要約の記載箇所を表 1に要約する。幾つかの試験は、その主要目的が有効性又は相対的 BA の評価であったことから、それら試験の個々の試験結果の要約については、それぞれの関連項に記載するが、得られた BGF MDI 投与後の薬物動態に関する結果については、本概要（2.7.2.3項）にて考察する。

2.7.2.1.4.1.1 薬物動態試験における薬物投与

薬物動態試験に用いた BGF MDI に含まれる BD の用量は、単回投与試験では 80、160 及び 320 µg、反復投与試験では 160 及び 320 µg BID であった。薬物動態試験に用いた BGF MDI に含まれる GP の用量は、1 試験（PT010011 試験）を除き、有効性が確立された 14.4 µg の単一用量であった。PT010011 試験は、薬物動態に及ぼすスペーサー使用による影響を評価する目的で実施したが、グリコピロニウムについてより高い曝露量で薬物動態パラメータを比較するため、BGF MDI に含まれる GP の用量として 2 倍量となる 28.8 µg を用いた。薬物動態試験に用いた BGF MDI に含まれる FF の用量は、有効性が確立された 9.6 µg の単一用量であった。

なお、GFF MDI、GP MDI 又は FF MDI を投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露量に関する用量比例性の検討に用いた 6 試験における用量範囲は、GP について 14.4～115.2 µg、FF について 2.4～19.2 µg であった（2.7.2.3.2.5項を参照）。

健康被験者を対象とする綿密な QT/QTc（TQT）試験（PT003009 試験）では、初期の薬物動態試験でホルモテロール及びグリコピロニウムについて観測された反復投与に伴う曝露量の増加（それぞれ約 2 倍及び約 4 倍）を考慮し、臨床用量より高用量の GFF MDI 115.2/38.4 µg 及び GP MDI 115.2 µg で検討を行った。

PT010011 試験では、BGF MDI 投与時の肺への薬物送達量に及ぼすスペーサー使用による影響を評価するため、消化管吸収を阻害する目的で活性炭服用下での薬物動態を併せて測定している。したがって、PT010011 試験では、経肺的曝露量と全身的総曝露量（経肺的曝露量＋消化管経由での曝露量）の両方を評価している。PT010011 試験以外のすべての薬物動態データは、ブデソニド、ホルモテロール及びグリコピロニウムに対する全身的総曝露量のみを反映したものである。

2.7.2.1.4.1.2 薬物動態評価／解析

薬物動態プロファイルの評価には、ノンコンパートメント解析（NCA）法で算出した標準的な薬物動態パラメータを用いた。血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）については、投与後 0 時間から 12 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}12}$）、投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）及び投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$）を算出した。さらに、見かけの全身クリアランス（CL/F）、最高血漿中濃度（C_{max}）、累積係数、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、終末相消失半減期（$t_{½}$）及び消失相における見かけの分布容積（V_d/F）を算出した。

2.7.2.1.4.2 薬力学試験の概観

BGF MDI 投与による薬力学的評価に特化した試験は実施していない。BFF MDI 及び BD MDI 投与による 2 つの補助的な試験で肺機能を指標とする薬力学的評価を実施した。

2.7.2.1.4.2.1 肺機能を指標とする薬力学試験

2 つの反復投与（28 日間）試験で、肺機能パラメータに及ぼす BFF MDI、FF MDI 及び BD MDI の影響を評価した。

- PT009001 試験は、肺機能を指標とする薬力学試験であり、中等症から重症の COPD 患者を対象に BD 320 µg 及び FF 9.6 µg の併用投与（BFF MDI 320/9.6 µg）が BD MDI 320 µg よ

り有益であることを示すために実施した。さらに、BD の用量反応を評価するため、BFF MDI の用量として 80/9.6 µg 及び 160/9.6 µg も含めて検討した。

- PT008001 試験は、肺機能を指標とする薬力学試験であり、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 の優越性を示すために実施した。検討した BD の用量範囲は、40～320 µg であった。喘息患者は、ICS に対する肺機能の用量反応が現れやすい集団であることから、被験者として選択した。

2.7.2.1.4.2.2 心血管系に対する安全性

BGF MDI 投与による心血管系への安全性評価に特化した試験は実施していない。PT003009 試験は、第 I 相薬物動態及び薬力学試験であり、2 用量の GFF MDI 及び臨床用量より高用量の GP MDI をそれぞれ健康被験者に単回投与することにより、心拍数で調整した QT 間隔（QTc）への影響を評価するために実施した。この TQT 試験では、GFF MDI の 14.4/9.6 µg 及び 115.2/38.4 µg、並びに、GP MDI の 115.2 µg が評価された（2.7.2.3.7.2項を参照）。なお、ブデソニドについては、市販後の広範な使用経験に基づく安全性プロファイルが確立されていること、並びに、ブデソニドを含む吸入コルチコステロイドについては、一般的に心再分極に対する影響が小さいことを考慮し、QT 間隔への影響を評価するための試験は実施しなかった。

2.7.2.1.4.2.3 副腎機能への影響

PT010006 試験では、BGF MDI 投与による副腎機能への影響を評価するためのサブスタディを設定した（2.7.4 臨床的安全性の 4.3 項を参照）。

2.7.2.1.5 母集団薬物動態解析アプローチ

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学的特徴を明らかにするため、非線形混合効果モデルに基づく母集団薬物動態（PPK）解析を実施した（2.7.2.3.4項を参照）。軽症、中等症、重症、及び最重症の COPD 患者に BGF MDI、BFF MDI、GFF MDI 又は各単剤を投与した 9 試験（第 I 相／前期第 II 相試験 3 試験［PT0010801 試験、PT0050801 試験及び PT010018 試験］、後期第 II 相試験 3 試験［PT005003 試験、PT0031002 試験及び PT009001 試験］、並びに第 III 相試験 3 試験［PT003006 試験の薬物動態サブスタディ、PT003013 試験及び PT010006 試験の薬物動態サブスタディ］で得られたデータを PPK 解析に用いた。ブデソニドの解析では、PT009001 試験、PT010006 試験及び PT010018 試験の患者 220 例から得られた血漿中ブデソニド濃度データを用いた。グリコピロニウムの解析では、PT0010801 試験、PT0031002 試験、PT003006 試験、PT003013 試験、PT010006 試験及び PT010018 試験の患者 481 例から得られた血漿中グリコピロニウム濃度データを用いた。ホルモテロールの解析では、PT0031002 試験、PT003006 試験、PT003013 試験、PT0050801 試験、PT005003 試験、PT009001 試験、PT010006 試験及び PT010018 試験の患者 652 例から得られた血漿中ホルモテロール濃度データを用いた。

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に影響を及ぼす可能性のある共変量候補として以下の項目について検討を行った：年齢、体重、性別、推算糸球体濾過量（eGFR）、喫煙歴、COPD の重症度、BGF MDI に対する BFF MDI、GFF MDI 及び各単剤の影響（相対的 BA に及ぼすブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロール間の薬物相互作用の影響）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 概要表

本項には、BGF MDI（PT010）、BFF MDI（PT009）、GFF MDI（PT003）、BD MDI（PT008）、GP MDI（PT001）及び FF MDI（PT005）を用いた試験で得られた薬物動態又は薬力学に関する試験結果を要約又は引用する。薬物動態試験及び薬力学試験の概要、並びに、記述的要約の記載箇所を表 1に示す。

これらの試験の治験総括報告書は第 5 部に添付する。本概要に記載した試験、並びに、2.7.3 臨床的有効性及び 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に含まれる臨床試験で得られた薬物動態パラメータは、本概要の2.7.2.5付録、表 20～表 25に示す。

表 1 本概要に記述又は引用した薬物動態試験及び薬力学試験の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	試験目的	投与方法（回数）	治験薬 [a]	被験者		記述的要約記載箇所
					背景 平均年齢（範囲）	例数 (男／女)	
PT010001 (USA)	無作為化 二重盲検 (ﾃﾞﾊﾞｲｽ内) 4 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	相対的 BA 安全性	経口吸入（単回）	BGF MDI 80/14.4/9.6 µg BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg Symbicort MDI 320/9 µg Symbicort MDI 160/9 µg	健康成人 30 歳 (18-45 歳)	84 (50/34)	2.7.1.2.2.1
PT010002 (USA)	単施設 無作為化 二重盲検 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	相対的 BA 安全性	経口吸入（単回）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort TBH 400/12 µg（非盲検）	健康成人 35 歳 (19-55 歳)	72 (52/20)	2.7.1.2.2.2
PT010003 (USA)	単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	日本人での安全性 薬物動態	経口吸入 (7 days)	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID プラセボ MDI BID	日本人 健康成人 30 歳 (22-45 歳)	20 (13/7)	2.7.2.2.2.1.1
PT010006 (Global)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（24 週）	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（非盲検）	COPD 患者 [c] 63 歳 (42-80 歳)	202 (109/93)	2.7.2.2.2.2.2
PT010011 (USA)	単施設 無作為化 非盲検 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	相対的 BA（ｽﾍﾟｰｻｰ使用による影響）	経口吸入（単回）	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg - ｽﾍﾟｰｻｰ非使用／活性炭服用なし - ｽﾍﾟｰｻｰ使用／活性炭服用なし - ｽﾍﾟｰｻｰ非使用／活性炭服用あり - ｽﾍﾟｰｻｰ使用／活性炭服用あり	健康成人 30 歳 (20-40 歳)	56 (34/22)	2.7.1.2.2.3
PT010018 (USA)	単施設 非盲検	安全性 薬物動態	経口吸入 (7 days)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	COPD 患者 [d] 64 歳 (48-76 歳)	30 (16/14)	2.7.2.2.2.2.1
PT008001 (USA)	多施設共同 無作為化 二重盲検 4 期 5 群 不完全ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性	経口吸入（4 週）	BD MDI 40 µg BID BD MDI 80 µg BID BD MDI 160 µg BID BD MDI 320 µg BID プラセボ MDI BID	喘息患者 46 歳 (20-65 歳)	121 (38/83)	2.7.2.2.2.6.1

試験番号（実施国）	試験デザイン	試験目的	投与方法（回数）	治験薬 [a]	被験者		記述的要約記載箇所
					背景 平均年齢（範囲）	例数 (男／女)	
PT009001 (USA)	多施設共同 無作為化 二重盲検 4 期 5 群 不完全ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（4 週）	BFF MDI 80/9.6 µg BID BFF MDI 160/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID BD MDI 320 µg BID FF MDI 9.6 µg BID	COPD 患者 [d] 62 歳 (44-80 歳)	180 (84/96)	2.7.2.2.2.6.2
PT0010801 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 対照 実薬対照 4 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	GP MDI 14.4 µg GP MDI 28.8 µg GP MDI 57.6 µg GP MDI 115.2 µg プラセボ MDI SH 18 µg（非盲検）	COPD 患者 [c] 59 歳 (44-71 歳)	33 (19/14)	2.7.2.2.2.6.5
PT0031002 (USA) (AUS) (NZL)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 対照 実薬対照 4 期 不完全ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入 (7 days)	GFF MDI 28.8/9.6 µg BID GFF MDI 57.6/9.6 µg BID GP MDI 28.8 µg BID FF MDI 7.2 µg BID FF MDI 9.6 µg BID FA 12 µg BID（非盲検） SH 18 µg QD（非盲検） プラセボ MDI BID	COPD 患者 [e] 63 歳 (40-80 歳)	118 (67/51)	2.7.2.2.2.6.6
PT003009 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 対照 実薬対照 5 期 5 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	綿密な QT/QTc	経口吸入（単回）	GFF MDI 14.4/9.6 µg GFF MDI 115.2/38.4 µg GP MDI 115.2 µg プラセボ MDI ﾓｷｼﾌﾛｷｻｼﾝ 400 mg（経口／非盲検）	健康成人 31 歳 (19-45 歳)	69 (44/25)	2.7.2.2.2.5.1
PT003010 (USA)	無作為化 二重盲検 4 期 4 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	日本人での安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	GFF MDI 14.4/9.6 µg GFF MDI 28.8/9.6 µg GP MDI 14.4 µg GP MDI 28.8 µg	日本人 健康成人 30 歳 (18-40 歳)	24 (13/11)	2.7.2.2.2.1.2
PT0050801 (AUS) (NZL)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 対照 実薬対照 5 期 5 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	FF MDI 2.4 µg FF MDI 4.8 µg FF MDI 9.6 µg プラセボ MDI FA 12 µg（非盲検）	COPD 患者 [d] 65 歳 (41-79 歳)	34 [b] (18/16)	2.7.2.2.2.6.3
PT005003 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 対照 実薬対照 6 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	FF MDI 7.2 µg FF MDI 9.6 µg FF MDI 19.2 µg プラセボ MDI FA 12 µg（非盲検） FA 24 µg（非盲検）	COPD 患者 [d] 63 歳 (46-77 歳)	50 (26/24)	2.7.2.2.2.6.4

USA＝米国、AUS＝オーストラリア、NZL＝ニュージーランド、Global＝国際共同治験、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、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、BD＝ブデソニド、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝タービュヘイラー、BID＝1 日 2 回、FA＝Foradil Aerolizer、SH＝Spiriva Handihaler

a MDI の用量は、噴霧薬物量で表記（Symbicort THB 400/12 µg [metered dose] は、噴霧薬物量 320/9 µg に相当）

b センチネル被験者（さらなる被験者の割付け前に 2 日間の観察を実施）を含む。

c 軽症～中等症の COPD 患者

d 中等症～重症の COPD 患者

e 中等症～最重症の COPD 患者

2.7.2.2.2 試験の記述的要約

薬物動態パラメータの一覧表を2.7.2.5付録、表 20～表 25に示す。

2.7.2.2.2.1 健康被験者における薬物動態

試験の主要目的が相対的 BA 評価であった PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010011 試験の記述的要約については、2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法を参照すること。

2.7.2.2.2.1.1.1 PT010003 試験（BGF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、日本人の健康被験者を対象とする単施設無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期用量漸増クロスオーバー法による第 I 相試験であり、2 用量の BGF MDI を単回及び 1 日 2 回 7 日間反復投与した際の安全性及び薬物動態を評価するために実施した。

本試験の主要目的は、2 用量の BGF MDI を日本人の健康成人被験者に単回及び 1 日 2 回 7 日間反復投与した際の安全性及び忍容性を評価することであった。本試験の副次的目的は、2 用量の BGF MDI を日本人の健康成人被験者に単回及び 1 日 2 回 7 日間反復投与した際の薬物動態プロファイルを記述することであった。

結果：20 例の健康被験者が割り付けられ、治験薬を投与された。19 例（95.0%）が治験を完了した。被験者の平均年齢は 29.7 歳で、65%が男性であった。

血漿中ブデソニド濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後約 20 分（t_{max} の中央値）に最高値を示したのち、$t_{½}$（平均値）3.78～4.55 時間で低下した。ブデソニドの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）については、検討した 2 つの製剤間（BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg）で BD の用量比に応じた上昇が認められた。ブデソニドの累積係数（平均値）は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ についてそれぞれ約 1.2～1.3 及び約 1.4～1.5 であり、検討した 2 製剤間で類似していた。

血漿中グリコピロニウム濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後 6 分以内に最高値を示したのち、$t_{½}$（平均値）5.06～8.41 時間で低下した。グリコピロニウムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）は、検討した 2 つの製剤間（BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg）で概して類似していたが、低用量製剤（BGF MDI 160/14.4/9.6 µg）では低値を示す傾向が認められた。グリコピロニウムの累積係数（平均値）は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ についてそれぞれ約 2.0～2.6 及び約 3.0～4.1 であり、検討した 2 製剤間で類似していた。

血漿中ホルモテロール濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後約 6 分以内（BGF MDI 160/14.4/9.6 µg における第 1 日目［1.0 時間］を除く）に最高値を示したのち、$t_{½}$（平均値）4.49～6.79 時間で低下した。ホルモテロールの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）は、検討した 2 つの製剤間（BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg）で類似していた。ホルモテロールの累積係数（平均値）は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ についてそれぞれ約 2.0 及び約 1.4～1.7 であり、検討した 2 製剤間で類似していた。

本試験で日本人被験者に BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回及び反復投与した結果、安全性及び良好な忍容性が確認された。

結論：日本人被験者に BGF MDI 160/14.4/9.6 μg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 μg を単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータを評価した結果、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は、製剤間で類似性が確認され、ブデソニドの薬物動態パラメータについては、製剤間で BD の用量比に応じた上昇が認められた。

2.7.2.2.2.1.2 PT003010 試験（GFF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、日本人の健康被験者を対象とする無作為化二重盲検 4 期 4 群クロスオーバー法による第 I 相試験であり、2 用量の GFF MDI 及び 2 用量の GP MDI をそれぞれ単回投与した際の薬物動態及び安全性を評価するために実施した。24 例の被験者（平均年齢：29.8 歳、範囲：18～40 歳）が 4 シークエンスの 1 つに無作為に割り付けられた。1 投与につき 2 回の吸入により、2 用量水準の GFF MDI（28.8/9.6 μg 及び 14.4/9.6 μg）及び GP MDI（28.8 μg 及び 14.4 μg）が単回投与された。グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態を評価するため、各投与期の投与後 24 時間まで血漿検体が採取された。

結果：グリコピロニウムの AUC について GFF MDI 28.8/9.6 μg と GP MDI 28.8 μg を比較した結果、2 剤配合で投与した際のグリコピロニウムの BA の低下が示唆された。投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC（AUC_{0-t}）及び AUC_{0-12} について算出した GP MDI 28.8 μg に対する GFF MDI 28.8/9.6 μg の幾何最小二乗平均（LSM）の比及び 90%信頼区間はそれぞれ 0.8376（0.6515～1.0768）及び 0.9098（0.7692～1.0762）であった。グリコピロニウムの C_{max} について算出した GP MDI 28.8 μg に対する GFF MDI 28.8/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間は 0.9992（0.7979～1.2512）であった。

GFF MDI 14.4/9.6 μg と GP MDI 14.4 μg の比較では、グリコピロニウムの AUC について 2 剤配合時のわずかな低下が認められ、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-12} について算出した GP MDI 14.4 μg に対する GFF MDI 14.4/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 0.8948（0.688～1.1639）及び 0.8801（0.7383～1.0492）であった。一方、グリコピロニウムの C_{max} については、FF の配合に伴う上昇が認められ、GP MDI 14.4 μg に対する GFF MDI 14.4/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間は 1.2276（0.9703～1.5531）であった。

投与量で基準化したグリコピロニウムの AUC_{0-12}、AUC_{0-t} 及び C_{max}（それぞれ AUC_{0-12}/dose、AUC_{0-t}/dose 及び C_{max}/dose）について算出した GFF MDI 14.4/9.6 μg に対する GFF MDI 28.8/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.0610（0.8923～1.2615）、1.3808（1.0658～1.7890）及び 0.8859（0.7026～1.1170）であった。AUC_{0-12}/dose は 2 用量間で類似していたが、AUC_{0-t} については用量比を上回る上昇が認められ、C_{max} については用量比をわずかに下回った。

ホルモテロールの AUC_{0-12}、AUC_{0-t} 及び C_{max} について算出した GFF MDI 14.4/9.6 μg に対する GFF MDI 28.8/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.0115（0.8687～1.1778）、1.0442（0.8690～1.2548）及び 0.9873（0.7826～1.2454）であった。これらの結果から、ホルモテロールの曝露量が 2 つの処方間で類似していることが示唆された。

治験期間中に 1 件以上の有害事象が報告された被験者は合計 16 例（66.7%）であった。それらのうち、2 例以上の被験者で発現した有害事象には、めまい、頭痛、貧血、注射部位痛、月経困難症、及び眠気が含まれる。治験期間中に発現したすべての有害事象は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の報告はなかった。治験期間中に発現した有害事象は、治療群の間では概して類似していた。本試験で実施したすべての治療における忍容性は良好であり、新規又は予期せぬ安全上の所見は認められなかった。

2.7.2.2.2.2 COPD 患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 PT010018 試験（BGF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする第 I 相非盲検単施設試験であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の薬物動態及び安全性を評価するために実施した。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を、初日（Day 1）の朝に 1 回投与したのち、2 日目から 7 日目までは朝夕 2 回投与し、8 日目の朝に再び 1 回投与した。初回（Day 1）及び最終（Day 8）投与時の薬物動態を評価した。

本試験の主要目的は薬物動態プロファイルの評価であり、副次的目的は安全性及び忍容性の評価であった。

結果：30 例の COPD 患者が治験薬の投与を受け、29 例（97%）が治験を完了した。被験者の平均年齢は 64 歳で、53%が男性であった。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（$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）を表 2に要約する。

表 2　COPD 患者（30 例）に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回及び 1 日 2 回反復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パラメータ

評価日	全身曝露パラメータ		測定対象（幾何平均値及び幾何変動係数%）		
			ブデソニド	グリコピロニウム	ホルモテロール
Day 1	$AUC_{0\text{-}12}$	(pg･h/mL)	2407 (45.4) [n=29]	42.5 (45.8) [n=22]	32.6 (30.3) [n=25]
	$AUC_{0\text{-}t}$	(pg･h/mL)	2732 (45.2) [n=29]	39.4 (73.5) [n=27]	33.4 (43.4) [n=29]
	C_{max}	(pg/mL)	709.3 (57.2) [n=29]	17.2 (80.7) [n=27]	6.4 (48.1) [n=29]
Day 8	$AUC_{0\text{-}12}$	(pg･h/mL)	3005 (58.5) [n=27]	73.9 52.9) [n=23]	47.4 (30.0) [n=25]
	C_{max}	(pg/mL)	663.2 (65.8) [n=27]	18.3 (65.4) [n=25]	7.4 (38.1) [n=27]

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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、
$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、n＝データ数
出典：治験総括報告書（PT010018 試験）の表 15、表 17 及び表 19

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の忍容性は良好であり、新規又は予期せぬ安全上の所見は認められなかった。

2.7.2.2.2.2.2 PT010006 試験（BGF MDI／薬物動態サブスタディ）

本試験全体の記述的要約（有効性及び安全性）は、2.7.3 臨床的有効性に記載する。本項には、薬物動態に関する概要を記載する。

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較 24 週間反復投与試験であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID、GFF MDI 14.4/9.6 µg BID 及び BFF MDI 320/9.6 µg BID の有効性及び安全性を Symbicort TBH 400/12 µg BID（実薬、非盲検）と比較するために実施した。薬物動態サブスタディの目的は、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの定常状態における薬物動態を評価することであった。

結果：202 例の被験者（平均年齢：63 歳、範囲：42～80 歳）が薬物動態サブスタディに割り付けられ、第 24 週に薬物動態評価用の採血が実施された（投与後 12 時間まで）。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（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）を表 3に示し、治療群間で比較した結果を表 4に要約する。

表 3　中等症から最重症の COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg、及び Symbicort TBH 400/12 µg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態（Week 24）におけるブデソニド、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要約（薬物動態評価集団）

測定対象	治療	$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)		C_{max} (pg/mL)	
		データ数	幾何最小二乗平均	データ数	幾何最小二乗平均
ブデソニド	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	65	2551	75	631.1
	BFF MDI 320/9.6 µg	35	2583	39	654.4
	Symbicort TBH 400/12 µg	24	2285	27	634.5
グリコピロニウム	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	53	73.96	74	17.84
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	54	79.29	61	19.77
ホルモテロール	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	53	55.09	74	8.39
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	49	56.21	61	10.55
	BFF MDI 320/9.6 µg	27	47.31	39	7.51

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝ターヒュヘイラー

出典：治験総括報告書（PT010006 試験）の表 65、表 67 及び表 69

表 4　中等症から最重症の COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg、及び Symbicort TBH 400/12 µg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態（Week 24）におけるブデソニド、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比較（薬物動態評価集団）

測定対象	比較の形式	AUC_{0-12}		C_{max}	
		比 [a]	90%信頼区間 [b]	比 [a]	90%信頼区間 [b]
ブデソニド	BGF MDI vs. BFF MDI	0.9878	0.8102-1.2043	0.9643	0.7409-1.2550
	BFF MDI vs. Symbicort TBH	1.1303	0.8798-1.4521	1.0314	0.7385-1.4407
	BGF MDI vs. Symbicort TBH	1.1165	0.8908-1.3993	0.9946	0.7371-1.3420
グリコピロニウム	BGF MDI vs. GFF MDI	0.9328	0.7497-1.1606	0.9027	0.7185-1.1340
ホルモテロール	BGF MDI vs. GFF MDI	0.9800	0.8318-1.1546	0.7954	0.6567-0.9633
	GFF MDI vs. BFF MDI	1.1882	0.9745-1.4488	1.4042	1.1189-1.7623
	BGF MDI vs. BFF MDI	1.1644	0.9575-1.4160	1.1169	0.8970-1.3906

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝タービュヘイラー

a　幾何最小二乗平均の比（自然対数変換した薬物動態パラメータの差の最小二乗平均を累乗した値）

b　90%信頼区間は、治療を固定効果とする分散分析モデルに基づいて推定した。

出典：治験総括報告書（PT010006 試験）の表 65、表 67 及び表 69

結論：COPD 患者に BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH を反復投与した際の定常状態におけるブデソニド、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を評価した。測定対象（ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロール）ごとに全身曝露量を比較した結果、検討した治療群間では概して類似していた。

2.7.2.2.2.2.3　PT009001（BFF MDI）

本試験では、中等症から重症の COPD 患者に BFF MDI、BD MDI 及び FF MDI を投与した際の薬物動態を評価しているが、本試験の主要目的は肺機能を指標とする薬力学的評価であったことから、本試験の記述的要約は、2.7.2.2.2.6.2項に記載する。

2.7.2.2.2.3　薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

BGF MDI として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に及ぼす内因性要因（年齢、性別、人種、腎機能又は肝機能）の影響を評価する第 I 相試験は実施していない。内因性要因の影響は、成人 COPD 患者を対象とする 9 試験で得られた BGF MDI、BFF MDI、GFF MDI 又は各単剤投与時のデータに基づく PPK 解析により評価した（2.7.2.3.4項を参照）。

2.7.2.2.2.4　薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

BGF MDI として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に及ぼす外因性要因の影響を評価する第 I 相試験は実施していない。また、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロール間の薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。喫煙歴、

並びに、有効成分間の配合による影響については、成人 COPD 患者を対象とする 9 試験で得られた BGF MDI、BFF MDI、GFF MDI 又は各単剤投与時のデータに基づく PPK 解析により評価した（2.7.2.3.4項を参照）。さらに、PT010011 試験において、BGF MDI の薬物動態に及ぼすスペーサー使用の有無による影響を検討した。

2.7.2.2.2.5 薬力学的安全性評価試験

2.7.2.2.2.5.1 PT003009 試験（GFF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、健康被験者を対象とする無作為化 5 群二重盲検（被験薬及びプラセボ）単回投与試験であり、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に対する GFF MDI 及び GP MDI の影響を評価するために実施した。2 用量の GFF MDI（14.4/9.6 µg 及び 115.2/38.4 µg）、臨床用量より高用量の GP MDI（115.2 µg）、並びに、プラセボ MDI がそれぞれ 2 回吸入により単回投与され、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg が単回経口投与された。グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態評価に用いる血漿検体は、各投与期の投与後 24 時間まで採取した。

結果：69 例の健康被験者（平均年齢：31.0 歳、範囲：19～45 歳）が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。臨床用量より高用量の GFF MDI 115.2/38.4 µg により、軽度の QT 延長が認められたが、被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）のベースラインからの変化量（ΔQTcI）をプラセボ投与時のデータで補正した値（ΔΔQTcI）の平均値は 7.6 msec、90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。臨床用量の GFF MDI 14.4/9.6 µg 又は臨床用量より高用量の GP MDI 115.2 µg による QT 間隔への臨床的に重要な影響は認められなかった。

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をそれぞれ表 21及び表 22に総括する。

グリコピロニウムの AUC について GP MDI 115.2 µg に対する GFF MDI 115.2/38.4 µg の割合を比較評価した結果、配合剤として投与した際のグリコピロニウムの BA についてわずかな低下が示唆された。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}12}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について算出した GP MDI 115.2 µg に対する GFF MDI 115.2/38.4 µg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間は、それぞれ 0.7857（0.6563～0.9406）、0.8471（0.7249～0.9897）及び 0.7993（0.5710～1.1189）であった。グリコピロニウムの C_{max} について、GP MDI 115.2 µg と GFF MDI 115.2/38.4 µg の間に有意差は認められず、幾何 LSM 比（0.9727）及び 90%信頼区間（0.8163～1.1591）はいずれも標準的な生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

GFF MDI 14.4/9.6 µg と GFF MDI 115.2/38.4 µg との比較において、グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ は、用量比例的（約 8 倍）に増加したが、グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については、用量比を上回る増加（約 11 倍）が認められた。一方、同比較において、グリコピロニウムの C_{max} については、用量比を下回る結果となった（約 6 倍）。

GFF MDI 14.4/9.6 µg と GFF MDI 115.2/38.4 µg との比較において、ホルモテロールの AUC については、用量比例性が認められたが（約 4 倍）、ホルモテロールの C_{max} については、臨床用量より高用量において用量比をわずかに下回る結果となった（約 3.5 倍）。

検討した 5 種類の治療間で、安全性プロファイルは類似しており、いずれの処置においても忍容性は良好であった。

結論：臨床用量より高用量として設定した GFF MDI 115.2/38.4 µg において、わずかな QTcI 延長が認められたが、90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。治療用量である GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び臨床用量より高用量である GP MDI 115.2 µg における QTcI の変化は、いずれも無視し得る程度であった。

2.7.2.2.2.6 患者を対象とする肺機能評価試験

2.7.2.2.2.6.1 PT008001 試験（BD MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、軽症から中等症の持続型喘息患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同 4 週間反復投与 4 期 5 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、4 用量の BD MDI（320、160、80 及び 40 µg）を 1 日 2 回反復投与した際の有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較するために実施した。適格と判断された被験者が、事前に規定した治療シークエンスに割り付けられ、被験者ごとに 5 種類（BD MDI 320、160、80、40 µg 又はプラセボ MDI）中 4 種類の治験薬が投与された。すなわち、すべての被験者に BD MDI 320 µg、BD MDI 160 µg 及びプラセボ MDI が投与され、半数の被験者には BD MDI 80 µg 又は BD MDI 40 µg のいずれかが投与された。4 つの治療期は、1 日 2 回 28±2 日間の反復投与で構成され、治療期と治療期の間には 14～21 日間の休薬期間を設定した。本試験の主要目的は、軽症から中等症の持続型喘息患者で、BD MDI による肺機能の改善効果がプラセボ MDI と比較して優れていることを示すことであった。本試験の主要評価項目は、各治療期の終了時点における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量であった。

結果：合計 147 例の被験者が割り付けられ、治験薬を投与された。115 例（78.2%）が各治療期において少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、97 例（66.0%）が 4 治療期のすべてを完了した。被験者の平均年齢は 46.2 歳（範囲：20～65 歳）で、31.4%が男性、68.6%が女性であった。主要評価項目である各治療期の終了時点における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について見た場合、4 用量の BD MDI（320、160、80 及び 40 µg）のすべてにおいて、プラセボ MDI より有意に高い改善効果が認められた。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。また、本試験では、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。副次的評価項目における結果は、主要評価項目で得られた結果を支持するものであった。

BD MDI の有害事象プロファイルは、すべての用量で、概して、プラセボと類似しており、本試験に参加した被験者に対する良好な忍容性が確認された。

結論：朝の投与前トラフ FEV_1 について BD MDI の改善効果は、すべての用量においてプラセボ MDI と比較して統計学的に有意に高かった。さらに、BD MDI 320 µg 及び 160 µg 群におけるプラセボ MDI との差の最小二乗平均は、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。その他の副次的評価項目については、BD MDI の 320 µg 及び 160 µg においてのみ、プラセボ MDI に対して一貫性のある優位性が示された。

2.7.2.2.2.6.2 PT009001 試験（BFF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同 28 日間反復投与 4 期 5 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、BFF MDI、BD MDI 及び FF MDI の有効性及び安全性を評価するために実施した。本試験では、初回から最終まで 28 日間の反復投与で構成される投与期が 4 期設定され、各期の間には 14～21 日間の休薬期間が設定された。すべての被験者は、BFF MDI 320/9.6 μg 及び FF MDI 9.6 μg、並びに、残りの 3 つの処置（BFF MDI 160/9.6 μg、BFF MDI 80/9.6 μg 及び BD MDI 320 μg）のうちの 2 つを受けた。本試験の主要目的は、中等症から重症の COPD 患者で、BD 320 μg と FF 9.6 μg の配合剤（BFF MDI 320/9.6 μg）による肺機能の改善効果が BD MDI 320 μg 単独投与と比較して優れていることを示すことであった。本試験の副次的目的は、BFF MDI 320/9.6 μg と BD MDI 320 μg 又は FF MDI 9.6 μg の間で定常状態におけるブデソニド及びホルモテロールの薬物動態を比較することであった。

結果：合計 180 例の被験者（平均年齢：62.2 歳、範囲：44～80 歳）が割り付けられた。男性が 46.7%、女性が 53.3%であった。

29 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について見た場合、BFF MDI のすべての用量で BD の単独療法に対する統計学的に有意な改善が認められた。BD MDI 320 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg、BFF MDI 160/9.6 μg 及び BFF MDI 80/9.6 μg の改善効果（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の増加）はそれぞれ 221 mL、186 mL 及び 194 mL であった。BFF MDI 320/9.6 μg による FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量は、他の 2 用量（BFF MDI 160/9.6 μg 及び BFF MDI 80/9.6 μg）より数値的に大きかったが、BFF MDI 160/9.6 μg と BFF MDI 80/9.6 μg の間では、互いに類似していた。FF MDI 9.6 μg との比較では、BFF MDI 320/9.6 μg においてのみ、29 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について統計学的に有意な改善（56 mL、p=0.0013）が認められた。

BFF MDI 320/9.6 μg と BD MDI 320 μg の間で定常状態におけるブデソニドの薬物動態を比較した結果、ブデソニドの薬物動態に及ぼす FF 配合による有意な影響は認められなかった。血漿中ブデソニド濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した BD MDI 320 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg の比（BFF/BD）及び対応する 90%信頼区間はそれぞれ 1.0635（0.9682～1.1682）及び 1.1905（1.0680～1.3270）であった。定常状態におけるブデソニドの $AUC_{0\text{-}12}$ について、BFF MDI で検討した BD の用量範囲（80～320 μg）では、概して用量比例的な増加が認められた。一方、定常状態におけるブデソニドの C_{max} については、用量間の増加率が用量比をわずかに下回った（160 μg から 320 μg への増量を除く）。

BFF MDI 320/9.6 μg と FF MDI 9.6 μg の間で定常状態におけるホルモテロールの薬物動態を比較した結果、ホルモテロールの薬物動態に及ぼす BD 配合による大きな影響は認められなかった。血漿中ホルモテロール濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した FF MDI 9.6 μg に対する BFF MDI の比（BFF/FF）及び対応する 90%信頼区間は、BD の含量が異なるいずれの BFF MDI においても事前に規定した同等性の基準（0.75～1.33）の範囲内であった。

本試験で検討したすべての用量において BFF MDI の忍容性は良好であり、新規又は予期せぬ安全上の所見は認められなかった。

結論：FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量について BFF MDI のすべての用量で数値的な用量反応が認められた。改善効果は BFF MDI 320/9.6 μg で最も大きく、それより BD の含量が

低い 2 用量では互いに類似していた。さらに、主要評価項目である 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12} については、BFF MDI のすべての用量で BD MDI 320 µg に対する統計学的に有意な改善が認められた。FF MDI 9.6 µg との比較では、BFF MDI 320/9.6 µg についてのみ、主要評価項目である 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12} について統計学的に有意な改善が認められた。

2.7.2.2.2.6.3 PT0050801 試験（FF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同プラセボ及び実薬対照 5 期クロスオーバー単回投与試験であった。各被験者は、FF MDI の 2.4、4.8 及び 9.6 µg、Foradil Aerolizer 12 µg、並びに、プラセボ MDI の投与を受けた。本試験の主要目的は、3 用量の FF MDI について、単回投与時の FEV_1 AUC_{0-12} をプラセボ MDI と比較することにより、気管支拡張作用を評価することであった。薬物動態評価の目的は、非盲検とした市販のホルモテロール（Foradil Aerolizer 12 µg）群と類似した全身曝露量が得られる FF MDI の用量を決定することであり、副次的に、検討した用量範囲における FF MDI の用量比例性についても合わせて評価した。

結果：合計 34 例の被験者が参加し、29 例（85.3%）が試験を完了した。ITT 評価集団の平均年齢は 64.76 歳（範囲：41～79 歳）であり、男女比はほぼ均等（女性：16 例、男性：18 例）で、94.1%は白人であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.35 L（46.9%予測値）及び 1.64 L（57.0%予測値）であった。

MITT 有効性評価集団では、主要評価項目である FEV_1 AUC_{0-12} について見た場合、FF MDI の 3 用量（2.4、4.8 及び 9.6 µg）における値はそれぞれ 81、103 及び 176 mL であり、すべてプラセボ MDI より優れた有効性を示した（いずれの比較も $p<0.001$）。検討したすべての測定時点における FEV_1 のベースラインからの改善について、Foradil Aerolizer 12 µg との差の 95%信頼区間の下限値が-100 mL を上回り、統計学的非劣性が示されたのは FF MDI 9.6 µg のみであった（差の 95%信頼区間下限値は約 45 mL であった）。FF MDI 2.4 µg 及び 4.8 µg については、検討したほぼすべての測定時点において、Foradil Aerolizer 12 µg に対する非劣性を示すことはできなかった。

ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 25に示す。また、投与量で基準化した AUC_{0-12} 及び C_{max} について、FF MDI の各用量を Foradil Aerolizer 12 µg と比較した際の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間を表 5に示す。

表 5　投与量で基準化した曝露量に基づく FF MDI と Foradil Aerolizer の比較（PT0050801 試験、単回投与クロスオーバー試験）

全身曝露	FF MDI 2.4 µg/FA 12 µg		FF MDI 4.8 µg/FA 12 µg		FF MDI 9.6 µg/FA 12 µg	
パラメータ	幾何 LSM 比	90%CI [a]	幾何 LSM 比	90%CI [a]	幾何 LSM 比	90%CI [a]
C_{max}	1.498	(1.205, 1.863)	1.023	(0.851, 1.230)	1.013	(0.839, 1.223)
AUC_{0-12}	1.055	(0.908, 1.225)	0.903	(0.780, 1.046)	0.855	(0.737, 0.993)

FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、FA＝Foradil Aerolizer、MDI：定量噴霧式吸入剤、LSM＝最小二乗平均、CI＝信頼区間、C_{max}＝最高血漿中濃度、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a　対数変換後の投与量で基準化した C_{max} 及び AUC_{0-12} について混合効果モデルで算出した 90%信頼区間。相対的バイオアベイラビリティを評価するため、対数スケール上で得られた結果を指数変換してこれらの推定値及び信頼区間を表示している。

出典：治験総括報告書（PT0050801 試験）の表 7-5

血漿中ホルモテロール濃度の AUC_{0-12} について見た場合、Foradil Aerolizer 12 µg に対する相対的 BA の 90%信頼区間は、FF MDI 2.4 µg では 0.80～1.25 の範囲内に含まれたが、FF MDI 4.8 µg 及び 9.6 µg では 0.80～1.25 の範囲外であった。血漿中ホルモテロール濃度の C_{max} について見た場合、Foradil Aerolizer 12 µg に対する相対的 BA の 90%信頼区間は、FF MDI 4.8 µg 及び 9.6 µg では 0.80～1.25 の範囲内に含まれたが、FF MDI 2.4 µg では 0.80～1.25 の範囲外であった。

FF MDI の投与量（2.4、4.8 及び 9.6 µg）とホルモテロールの全身曝露量との間には、概して、線形性が確認された。

結論：事前に設定していた非劣性マージンである 100 mL を用い、検討したすべての測定時点における FEV_1 のベースラインからの改善について、FF MDI 9.6 µg の Foradil Aerolizer 12 µg に対する統計学的非劣性が示された。FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の差の 95%信頼区間下限値は約 45 mL であり、非劣性評価に基づき両薬剤の類似性が示された。FF MDI 9.6 µg については、Foradil Aerolizer 12 µg と類似したホルモテロールの全身曝露が確認された。生物学的同等性は示されなかったが、類似した噴霧用量で比較した場合、FF MDI の BA は、概して、Foradil Aerolizer と類似又はそれより低かった。FF MDI 投与によるホルモテロールの全身曝露量については、概して、検討した用量範囲における線形性が確認された。

2.7.2.2.2.6.4 PT005003 試験（FF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする後期第 II 相無作為化二重盲検多施設共同プラセボ対照 6 期 6 群クロスオーバー単回投与試験であり、実薬群として FF MDI（7.2、9.6 及び 19.2 µg）及び Foradil Aerolizer（12 及び 24 µg）、並びにプラセボ MDI を投与した。本試験の主要目的は、プラセボ MDI に対する FF MDI の有効性を示すことであった。薬物動態に関する目的は、FF MDI 及び Foradil Aerolizer 投与時の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイルを評価することにより、Foradil Aerolizer 12 µg と類似した薬物動態プロファイルが得られる FF MDI の用量を決定すること、並びに、FF MDI の各用量について Foradil Aerolizer 12 µg に対する相対的 BA を評価することであった。

結果：合計 50 例の被験者が割り付けられ、45 例（90.0%）が試験を完了した。MITT 評価集団の平均年齢は 62.8 歳（範囲：46～77 歳）であり、55.3%が男性、44.7%が女性、95.7%が白人であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.262 L（42.4%予測値）及び 1.539 L（51.7%予測値）であった。

主要評価項目である FEV_1 AUC_{0-12} について見た場合、FF MDI の 3 用量（7.2、9.6 及び 19.2 µg）並びに Foradil Aerolizer（12 及び 24 µg）における値はそれぞれ 164、169、211、208 及び 260 mL であり、すべてプラセボ MDI より優れていた（いずれの比較も $p<0.0001$）。また、用量に応じた薬効発現が観察された。主要評価項目において、FF MDI 7.2 µg は FF MDI 9.6 µg に対して非劣性であり、さらに FF MDI 7.2 µg 及び 9.6 µg のいずれも Foradil Aerolizer 12 µg に対して非劣性であった（すなわち、95%信頼区間の下限値が-100 mL を上回った）。最終測定時点を除くすべての測定時点において、FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg で観測された FEV_1 反応は、Foradil Aerolizer 12 µg と数値的に類似又はそれより低かった。

ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 25に示す。

ホルモテロールの C_{max}、AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t} について、対数変換したのち、混合効果モデルを用いて FF MDI と Foradil Aerolizer の間で比較した結果を表 6に示す。Foradil Aerolizer 12 µg 又は Foradil Aerolizer 24 µg に対する各用量の FF MDI の幾何 LSM 比及び対応する 90%信頼区間について報告する。

表 6　投与量で基準化した曝露量に基づく FF MDI と Foradil Aerolizer の比較（PT005003 試験、単回投与クロスオーバー試験）

全身曝露	FF MDI 7.2 µg/FA 12 µg		FF MDI 9.6 µg/FA 12 µg		FF MDI 19.2 µg/FA 24 µg	
パラメータ	幾何 LSM 比	90%CI [a]	幾何 LSM 比	90%CI [a]	幾何 LSM 比	90%CI [a]
C_{max}	0.7188	(0.6289, 0.8216)	0.9553	(0.8611, 1.0598)	0.9151	(0.7808, 1.0724)
AUC_{0-t}	0.6786	(0.5951, 0.7737)	0.9296	(0.8388, 1.0302)	0.9382	(0.8138, 1.0816)
AUC_{0-12}	0.7068	(0.6279, 0.7956)	0.9516	(0.8668, 1.0448)	0.9400	(0.8165, 1.0821)

FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、FA＝Foradil Aerolizer、MDI＝定量噴霧式吸入剤、LSM＝最小二乗平均、CI＝信頼区間、C_{max}＝最高血漿中濃度、AUC_{0-t}＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a　対数変換及び投与量で基準化した C_{max} 及び AUC_{0-12} について混合効果モデルで算出した 90%信頼区間。相対的バイオアベイラビリティを評価するため、これらの推定値及び信頼区間は、対数値ではなく、指数をとった値で表示している。

出典：治験総括報告書（PT005003 試験）の表 28

FF MDI 7.2 µg 単回投与時のホルモテロールの全身曝露量は、Foradil Aerolizer 12 µg 単回投与時と比較して約 30%低かった（生物学的に非同等）。

C_{max}、AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t} について算出した Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI 9.6 µg の比はそれぞれ 0.9553、0.9296 及び 0.9516 であり、対応する 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の間でホルモテロールの曝露量は類似していることが示された。

FF MDI 19.2 µg 投与時のホルモテロールの全身曝露量（AUC_{0-12} 及び C_{max}）は、Foradil Aerolizer 12 µg（ホルモテロールフマル酸塩として 10 µg に相当）投与時のほぼ 2 倍であった。この結果は、ホルモテロールフマル酸塩としての用量比が約 2 倍であることと整合する。

結論：主要評価項目である FEV_1 AUC_{0-12}、並びに、副次的評価項目であるピーク FEV_1 及び投与後 12 時間のトラフ FEV_1 の変化量のいずれについても、FF MDI 9.6 µg 及び 7.2 µg は、Foradil Aerolizer 12 µg に対して統計学的に非劣性であった（事前に定義された非劣性マージンである 100 mL を使用）。FF MDI 7.2 µg における FEV_1 反応は、FF MDI 9.6 µg と比較して数値的には低かった。ホルモテロールの曝露量は、FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の間で類似していた。

2.7.2.2.2.6.5　PT0010801 試験（GP MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、軽症から中等症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同 4 期 6 群バランス型不完全ブロッククロスオーバー単回漸増投与試験であり、実薬群として GP MDI（14.4、28.8、57.6 及び 115.2 µg）及び Spiriva Handihaler 18 µg、並びに、プラセボ MDI が経口吸入により投与された。本試験の主要目的は、プラセボ MDI に対する GP MDI の有効性を示すことであった。薬物動態に関する目的は、GP MDI 投与後の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイルを評価し、グリコピロニウムについて公表さ

れた吸入及び静脈内投与後の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイルと比較すること、並びに、用量比例性について評価することであった。

結果：合計 33 例の被験者が割り付けられ、31 例（93.9%）が試験を完了した。完了例の 1 例は、重大な治験実施計画書違反のため MITT 評価集団には含めなかった。MITT 評価集団の平均年齢は 59.1 歳（範囲：44～71 歳）であり、男性が 56.7%、女性が 43.3%、白人が 96.7%であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬使用前が 1.6 L（50.6%予測値）であり、気管支拡張薬使用後の予測値は 60.5%であった。

主要評価項目であるピーク FEV_1 の変化量は、GP MDI の 4 用量（14.4、28.8、57.6 及び 115.2 µg）でそれぞれ 146、158、180 及び 248 mL であり、明らかな用量反応性が認められ、いずれもプラセボ MDI より優れていた（いずれの比較も p<0.0001、表 7参照）。

表 7　投与群ごとにプラセボ MDI と比較したピーク FEV_1 のベースラインからの平均変化量（PT0010801 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	ピーク FEV_1 変化量の最小二乗平均 (mL)	プラセボ MDI との比較			
		差の最小二乗平均	標準誤差	90%信頼区間	p 値 [a]
プラセボ MDI	182	NA	NA	NA	NA
GP MDI 14.4 µg	328	146	40	66-225	<0.001
GP MDI 28.8 µg	340	158	39	81-235	<0.001
GP MDI 57.6 µg	362	180	39	103-257	<0.001
GP MDI 115.2 µg	430	248	40	168-327	<0.001
Spiriva Handihaler 18 µg	380	198	40	119-278	<0.001

FEV_1＝1 秒量、GP＝グリコピロニウム臭化物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、NA＝適用せず

a　p 値は混合効果モデルに基づく

出典：治験総括報告書（PT0010801 試験）の表 8 及び表 EFF 1.1(2)

グリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 24に示す。グリコピロニウムの全身曝露量は、投与量の増加に応じて上昇した。14.4、28.8、57.6 及び 115.2 µg の各用量における CL/F はそれぞれ 416、494、510 及び 422 L/h であり、検討した用量間での一貫性が認められた。C_{max} への到達は速やかであり（投与後 6 分以内）、$t_{½}$は約 10 時間と推定された。本試験における薬物動態の結果から、グリコピロニウムの全身曝露パラメータについて、検討した 14.4～115.2 µg の用量間における用量比例性が示唆された。

結論：主要評価項目であるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の結果から、GP MDI の 4 用量（14.4、28.8、57.6 及び 115.2 µg）について、プラセボ MDI に対する優越性（p<0.001）及び明らかな用量反応性が示された。本試験における薬物動態の結果から、グリコピロニウムの全身曝露パラメータについて、検討した 14.4～115.2 µg の用量間における用量比例性が示唆された。

2.7.2.2.2.6.6　PT0031002 試験（GFF MDI）

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症又は最重症の COPD 患者を対象とする後期第 II 相無作為化二重盲検多施設共同プラセボ対照 4 期 8 群不完全ブロッククロスオーバーデ

ザイン反復投与（7 日間）試験であり、2 つのパートで実施された。本試験の目的は、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の有効性及び安全性について、非盲検の実薬対照である Foradil Aerolizer 及び Spiriva Handihaler と比較評価することであった。以下の薬剤が経口吸入により反復投与された：GFF MDI（28.8/9.6 µg 及び 57.6/9.6 µg BID）、FF MDI（7.2 µg 及び 9.6 µg BID）、GP MDI（28.8 µg BID）、Foradil Aerolizer（12 µg BID）及び Spiriva Handihaler（18 µg QD）。

結果：合計 118 例の被験者が組み入れられ、Part A に 68 例、Part B に 50 例が割り付けられた。4 つの投与期ごとに少なくとも投与後 2 時間までのスパイロメトリーを含めて 4 期すべてを完了した被験者を完了例とし、Part A の 50 例（73.5%）及び Part B の 39 例（78.0%）がそれぞれ試験を完了した。MITT 評価集団の平均年齢は 63.3 歳（範囲：40～80 歳）、平均 BMI は 28.73 kg/m^2（範囲：17.7～54.1 kg/m^2）であり、男性が 56.7%、女性が 43.3%、白人が 96.2%であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.303 L（44.4%予測値）及び 1.492 L（50.8%予測値）であった。

主要評価項目である Day 7 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について見た場合、検討した 7 つの治療群（GP MDI 28.8 µg BID、GFF MDI 28.8/9.6 µg BID、GFF MDI 57.6/9.6 µg BID、FF MDI 7.2 µg BID、FF MDI 9.6 µg BID、Spiriva Handihaler 18 µg QD 及び Foradil Aerolizer 12 µg BID）とプラセボ群の差はそれぞれ 189、290、298、174、181、195 及び 197 mL であり、いずれの用量についてもプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれの比較も $p<0.0001$）。また、Day 7 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について、GP MDI 28.8 µg BID 及び FF MDI 9.6 µg BID に対する GFF MDI 57.6/9.6 µg BID の優越性（$p<0.0001$）、並びに、GFF MDI 57.6/9.6 µg BID に対する GFF MDI 28.8/9.6 µg BID の非劣性が示された。同主要評価項目では、FF MDI の 2 用量（9.6 µg 及び 7.2 µg BID）及び GP MDI 28.8 µg BID についてそれぞれ Foradil Aerolizer 12 µg BID 及び Spiriva Handihaler 18 µg QD に対する非劣性が示された。

Day 7 における血漿中グリコピロニウム濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した GP MDI 28.8 µg BID に対する GFF MDI 28.8/9.6 µg BID の幾何 LSM 比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.9127（0.7950～1.0478）及び 0.8562（0.7392～0.9916）であった。Day 7 における血漿中ホルモテロール濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した FF MDI 9.6 µg BID に対する GFF MDI 28.8/9.6 µg BID の幾何 LSM 比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.9319（0.8226～1.0557）及び 0.8569（0.7380～0.9950）であった。

検討したすべての治療群において、忍容性は良好であり、新規又は予期せぬ安全上の知見は特定されなかった。もっとも頻繁に報告された有害事象は、口渇、頭痛及び振戦であった。

結論：本試験の結果から、GFF MDI 28.8/9.6 µg BID に対する GFF MDI 57.6/9.6 µg BID の優越性は示されなかった。また、GFF MDI 28.8/9.6 µg BID について対応する用量の単剤に対する優越性が示された。主要評価項目において、Spiriva Handihaler 18 µg QD に対する GP MDI 28.8 µg BID の非劣性が検証された。同様に、Foradil Aerolizer 12 µg BID に対する FF MDI 9.6 µg BID 及び 7.2 µg BID の非劣性が検証された。薬物動態の結果から、配合剤（GFF MDI）として投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露量は、GP 又は FF をそれぞれ単剤（GP MDI 又は FF MDI）として投与した場合と比較してわずかに低下することが示唆された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、2.7.2.2項に記載した結果について、NCA 法及び PPK 解析（2.7.2.3.4項）に基づく比較解析の結果を記載する。複数の試験で得られた薬物動態パラメータについて検討するため、データは製剤ごとに分割している（すなわち、3 剤配合の BGF MDI、2 剤配合の BFF MDI 及び GFF MDI、並びに、単剤である BD MDI、GP MDI 及び FF MDI）。NCA 法に基づく薬物動態パラメータの一覧は、2.7.2.5付録の表 20～表 25に示す。

複数の試験を横断的に解析するため、PPK モデルを構築した（2.7.2.3.4項を参照）。

BD、GP 及び FF の用量選択の根拠とした個々の第 II 相用量設定試験の結果、並びに、用量選択のための併合解析については、臨床的有効性 2.7.3.2.4.1 項に記載する。

2.7.2.3.1 薬物動態を評価した臨床試験

健康被験者又は COPD 患者を対象とする相対的 BA 試験、薬物動態試験及び第 II／III 相有効性／安全性試験を実施し、BGF MDI、BFF MDI、GFF MDI、BD MDI、GP MDI 又は FF MDI を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パラメータが得られている。複数の試験間でこれらの薬物動態パラメータを評価するため、データは製剤ごとに分割している。NCA 法で得られた薬物動態パラメータを本概要の2.7.2.5付録、表 20～表 25に要約する。

2.7.2.3.1.1 ブデソニド

BGF MDI、BFF MDI 又は BD MDI を投与した試験は、健康被験者及び COPD 患者でそれぞれ 4 試験及び 3 試験であり、これらの試験で得られたブデソニドの薬物動態パラメータを表 20及び表 23に示す。その他に、喘息患者に BD MDI を投与した薬力学試験を 1 試験実施しているが、薬物動態は評価していない。PPK 解析で得られた結果については、本概要の2.7.2.3.4項に要約する。

2.7.2.3.1.2 グリコピロニウム

BGF MDI、GFF MDI 又は GP MDI を投与した試験は、健康被験者及び COPD 患者でそれぞれ 6 試験及び 4 試験であり、これらの試験で得られたグリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 21及び表 24に示す。PPK 解析で得られた結果については、本概要の2.7.2.3.4項に要約する。

2.7.2.3.1.3 ホルモテロール

BGF MDI、BFF MDI、GFF MDI 又は FF MDI を投与した試験は、健康被験者及び COPD 患者でそれぞれ 6 試験ずつ実施しており、これらの試験で得られたホルモテロールの薬物動態パラメータを表 22及び表 25に示す。PPK 解析で得られた結果については、本概要の2.7.2.3.4項に要約する。

2.7.2.3.2 基本的な薬物動態プロファイル

2.7.2.3.2.1 COPD 患者における BGF MDI 投与時の血漿中薬物動態

2.7.2.3.2.1.1 ブデソニド

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回及び反復投与した際のブデソニドの血漿中濃度－時間プロファイルを図 1に示す（PT010018 試験）。

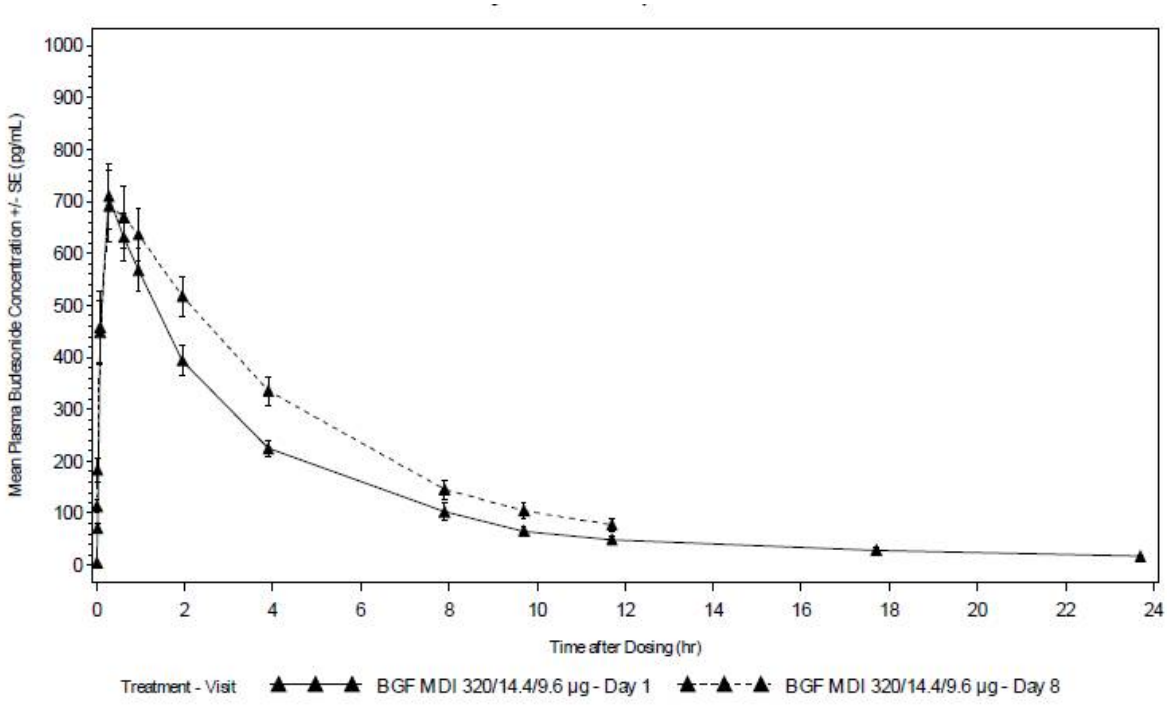


図 1　COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回（Day 1）又は 1 日 2 回反復投与した際の第 8 日目（Day 8）における血漿中ブデソニド濃度－時間プロファイル（PT010018 試験：薬物動態評価集団）

時点ごとのプロット及びエラーバーは、幾何平均値±幾何標準誤差を表す（定量下限未満は、定量下限値×0.5 として算出した）
出典：治験総括報告書（PT010018 試験）の図 3

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際、血漿中ブデソニド濃度の t_{max}（中央値）は 0.33 時間であり、C_{max}（幾何平均値）及び AUC_{0-12}（幾何平均値）はそれぞれ 709 pg/mL 及び 2407 pg･h/mL であった（PT010018 試験）。一方、健康被験者に同用量の BGF MDI を単回投与した 2 試験（PT010002 試験及び PT010001 試験）で得られた値は、t_{max}（中央値）がそれぞれ 0.33 及び 0.37 時間、C_{max}（幾何平均値）がそれぞれ 422 及び 484 pg/mL、並びに、AUC_{0-12}（幾何平均値）がそれぞれ 1598 及び 1661 pg･h/mL であった。したがって、COPD 患者における BGF

MDI 単回投与時のブデソニドの全身曝露量は、健康被験者と比較して高値となる傾向が認められた。

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した 2 試験（PT010006 試験及び PT010018 試験）で得られた定常状態における血漿中ブデソニド濃度の t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.37 及び 0.67 時間、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 631 及び 663 pg/mL、並びに、$AUC_{0\text{-}12}$（幾何平均値）はそれぞれ 2551 及び 3005 pg･h/mL であった。

2.7.2.3.2.1.2 グリコピロニウム

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回及び反復投与した際のグリコピロニウムの血漿中濃度－時間プロファイルを図 2に示す（PT010018 試験）。

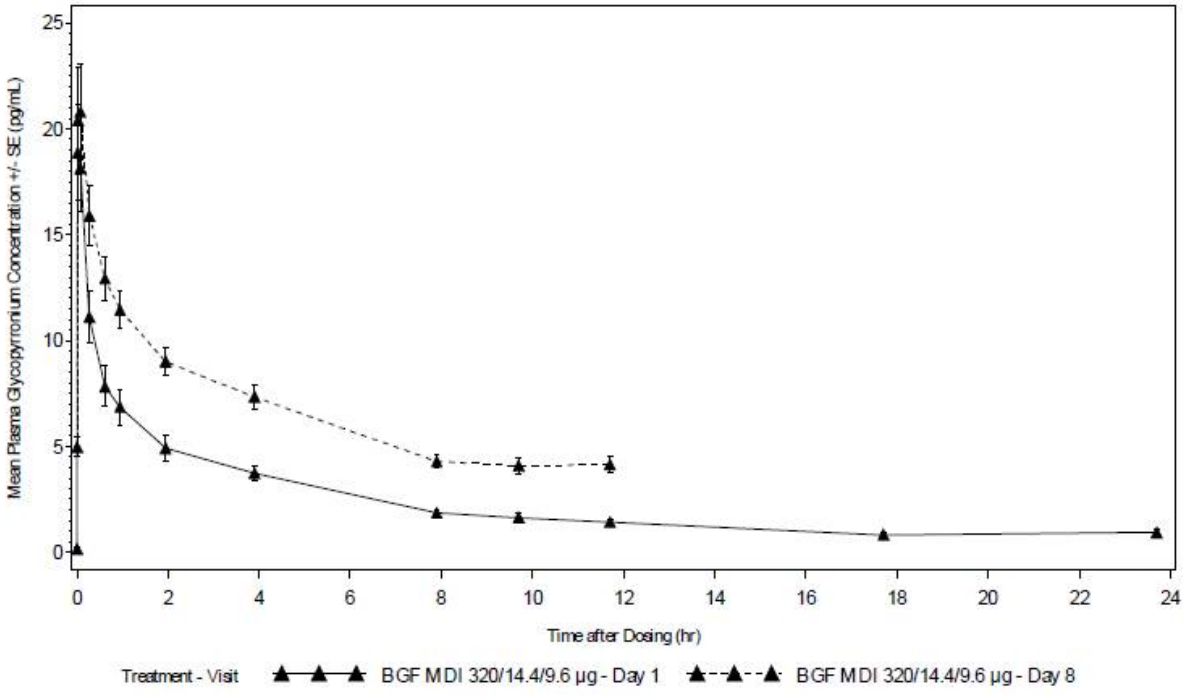


図 2　COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回（Day 1）又は 1 日 2 回反復投与した際の第 8 日目（Day 8）における血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイル（PT010018 試験：薬物動態評価集団）

時点ごとのプロット及びエラーバーは、幾何平均値±幾何標準誤差を表す（定量下限未満は、定量下限値×0.5 として算出した）
出典：治験総括報告書（PT010018 試験）の図 5

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際、血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は 0.03 時間であり、C_{max}（幾何平均値）及び $AUC_{0\text{-}12}$（幾何平均値）はそれぞれ 17 pg/mL 及び 43 pg･h/mL であった（PT010018 試験）。一方、健康被験者に同用量の BGF MDI を単回投与した 2 試験（PT010002 試験及び PT010001 試験）で得られた値は、t_{max}（中央値）がともに 0.10 時間、C_{max}（幾何平均値）がそれぞれ 7.4 及び 10.4 pg/mL、並びに、$AUC_{0\text{-}12}$（幾何平

均値）がそれぞれ 20 及び 26 pg･h/mL であった。したがって、COPD 患者における BGF MDI 単回投与時のグリコピロニウムの全身曝露量は、健康被験者と比較して高値となる傾向が認められた。

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した 2 試験（PT010006 試験及び PT010018 試験）で得られた定常状態における血漿中ブデソニド濃度の t_{max}（中央値）は約 0.10 時間、C_{max}（幾何平均値）は約 18 pg/mL、並びに、$AUC_{0\text{-}12}$（幾何平均値）は約 74 pg･h/mL であった。

2.7.2.3.2.1.3　ホルモテロール

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回及び反復投与した際のホルモテロールの血漿中濃度－時間プロファイルを図 3に示す（PT010018 試験）。

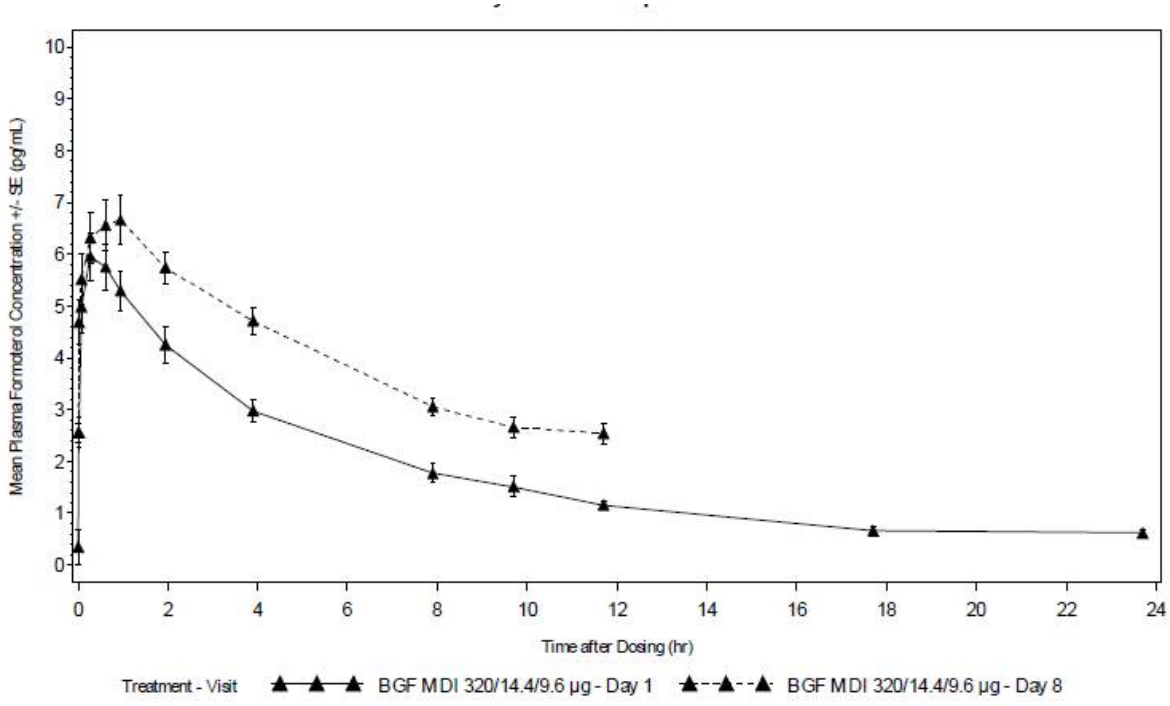


図 3　COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回（Day 1）又は 1 日 2 回反復投与した際の第 8 日目（Day 8）における血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイル（PT010018 試験：薬物動態評価集団）

時点ごとのプロット及びエラーバーは、幾何平均値±幾何標準誤差を表す（定量下限未満は、定量下限値×0.5 として算出した）
出典：治験総括報告書（PT010018 試験）の図 7

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際、血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は 0.33 時間であり、C_{max}（幾何平均値）及び $AUC_{0\text{-}12}$（幾何平均値）はそれぞれ 6.4 pg/mL 及び 32.6 pg･h/mL であった（PT010018 試験）。一方、健康被験者に同用量の BGF MDI を単回投与した 2 試験（PT010001 試験及び PT010002 試験）で得られた値は、t_{max}（中央

値）がそれぞれ 0.33 及び 0.67 時間、C_{max}（幾何平均値）がそれぞれ 10.8 及び 8.2 pg/mL、並びに、AUC_{0-12}（幾何平均値）がそれぞれ 58 及び 39 pg･h/mL であった。したがって、COPD 患者における BGF MDI 単回投与時のホルモテロールの全身曝露量は、健康被験者と比較して低値となる傾向が認められた。

COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した 2 試験（PT010018 試験及び PT010006 試験）で得られた定常状態における血漿中ブデソニド濃度の t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.67 及び 0.96 時間、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 7.4 及び 8.4 pg/mL、並びに、AUC_{0-12}（幾何平均値）はそれぞれ 47 及び 55 pg･h/mL であった。

2.7.2.3.2.2 吸収

2.7.2.3.2.2.1 ブデソニド

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。臨床推奨用量の BGF MDI（BD：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 $t_{½}$は、複数の試験間で類似していた（2.9～6.2 時間）。

2.7.2.3.2.2.2 グリコピロニウム

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。臨床推奨用量の BGF MDI（GP：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 $t_{½}$は、複数の試験間で類似していた（2.5～8.5 時間）。

2.7.2.3.2.2.3 ホルモテロール

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。臨床推奨用量の BGF MDI（FF：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 $t_{½}$は、複数の試験間で類似していた（4.5～6.8 時間）。

2.7.2.3.2.3 分布（血漿蛋白結合を含む）

2.7.2.3.2.3.1 ブデソニド

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。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。

2.7.2.3.2.3.2 グリコピロニウム

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。

2.7.2.3.2.3.3 ホルモテロール

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±3.4%及び 41.9±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。

2.7.2.3.2.4 代謝及び排泄

2.7.2.3.2.4.1 ブデソニド

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 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-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、CYP3A4 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。

PPK 解析により推定された AUC の累積係数から算出したブデソニドの実効消失半減期（effective terminal half-life、以下 $t_{½\ effective}$）は約 5 時間であった。

2.7.2.3.2.4.2 グリコピロニウム

^{14}C-グリコピロニウムをヒト及び非臨床試験に用いた動物種から調製した肝細胞及び肺ミクロソームとインキュベートすることにより、グリコピロニウムの *in vitro* 代謝について検討した（BE001294-70 試験）。肝細胞とインキュベート後 240 分における未変化体残存率は、ヒト、イヌ、ラット、マウス及びウサギでそれぞれ 94.3%、94.6%、6.1%、49.8%及び 9.7%であった。*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 ^{14}C-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（BS001884-09 試験）。

グリコピロニウムの体内からの消失過程全体に占める代謝の寄与は小さいと考えられている[Kentala et al 1990]。グリコピロニウムの代謝経路を評価するため、胆石の手術を受けた成人被験者を対象として放射能標識したグリコピロニウムの 0.2 mg を単回静脈内投与した結果、投与放射能の 80%超が未変化体として尿及び胆汁中に排泄され、5%～15%がアルカリ性の加水分解物として回収された。また、総放射能の 85%が投与後 48 時間までに尿中に排泄された[Kaltiala et al

1974]。献腎移植を受けた 11 例の尿毒症患者、及び、一般外科手術を受けた 7 例の健康な対照被験者でグリコピロニウムの薬物動態を検討した結果、投与後 24 時間におけるグリコピロニウムの腎排泄率は、尿毒症患者及び対照被験者でそれぞれ 7%（範囲：0%～25%）及び 65%（範囲：30%～99%）であった（P<0.001）[Kirvelä et al 1993]。さらに、帝王切開を受けた被験者でグリコピロニウムを筋肉内投与した際の薬物動態を検討した結果、投与薬物の約半分（48.3%）が投与後 3 時間以内に尿中に排泄された[Ali-Melkkilä et al 1990]。これらの文献情報は、全身循環へ移行したグリコピロニウムの 48%～65%が投与後 24 時間以内に尿中に排泄されることを示唆している。

グリコピロニウムの PPK 解析では、グリコピロニウムの薬物動態における被験者間変動を説明する重要な因子として腎機能（eGFR）が特定された（2.7.2.3.4項を参照）。

PPK 解析より推定された AUC の累積係数から算出したグリコピロニウムの $t_{½\ effective}$ は約 15 時間であった。

2.7.2.3.2.4.3 ホルモテロール

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、6 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。

PPK 解析より推定された AUC の累積係数から算出したホルモテロールの $t_{½\ effective}$ は約 10 時間であった。

2.7.2.3.2.5 用量比例性

2.7.2.3.2.5.1 ブデソニド

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 BD の用量範囲 80～320 µg における用量比例性を評価した。BD の用量で基準化したブデソニドの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）に関する用量間比較の結果を表 8に要約する。なお、日本人の健康被験者を対象とする第 I 相試験（PT010003 試験）で得られた結果に基づく BD の 2 用量間（160 及び 320 µg）での用量比例性については、2.7.2.3.3項で論述する。

表 8　健康被験者における BGF MDI 単回投与時の BD 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）に関する用量間比較（PT010001 試験）

測定対象	比較の形式	AUC_{0-12}/dose		C_{max}/dose	
		比 [a]	90%信頼区間 [b]	比 [a]	90%信頼区間 [b]
ブデソニド	320/14.4/9.6 µg vs. 160/14.4/9.6 µg	0.9389	0.8347-1.0562	1.0089	0.8562-1.1899
	320/14.4/9.6 µg vs. 80/14.4/9.6 µg	0.8840	0.7879-0.9919	0.8913	0.7585-1.0474
	160/14.4/9.6 µg vs. 80/14.4/9.6 µg	0.9415	0.8048-1.1015	0.8835	0.7124-1.0956

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、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、MDI＝定量噴霧式吸入剤
a　最小二乗平均の比（高用量／低用量）
b　90%信頼区間は、用量を固定効果とする分散分析モデルに基づいて推定した。
出典：PT010001 試験の再解析報告書の表 2.7.1、表 2.8.1 及び表 2.9.1

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BGF MDI 160/14.4/9.6 µg の比較では、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、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）。

2.7.2.3.2.5.2　グリコピロニウム

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。なお、BGF MDI に含まれる GP の臨床推奨用量は 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。

GP 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。ただし、グリコピロニウムの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} については、GFF MDI 14.4/9.6 µg と GFF MDI 115.2/38.4 µg の比較において用量比を上回る曝露量の上昇が認められている。このことは、高用量では、投与後のより遅い測定時点まで定量下限を上回る血漿中濃度が観測される場合が多く、その結果、低用量と比較して、消失相をより正確に算出することが可能であったことに起因している可能性がある。同様の理由から、日本人被験者に GFF MDI 及び GP MDI として GP の 14.4～28.8 µg を単回投与した際も、グリコピロニウムの AUC_{0-t} について用量比を上回る上昇が認められたと考えられる（表 9）。

2.7.2.3.2.5.3　ホルモテロール

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。なお、BGF MDI に含まれる FF の臨床推奨用量は 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。

FF 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（表 9）。

表 9　グリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露パラメータについて実施した用量比例性評価の要約

試験番号	用法用量	被験者	グリコピロニウム	ホルモテロール
PT0010801	GP MDI 14.4, 28.8, 57.6, 115.2 μg SD	COPD 患者（軽症～中等症）	検討した用量範囲で C_{max} 及び AUC_{0-12} について用量比例性が確認された。	未評価（投与していないため）
PT003009	GFF MDI 14.4/9.6 μg SD GFF MDI 115.2/38.4 μg SD GP MDI 115.2 μg SD	健康成人	AUC_{0-12} について用量比に応じた増加が確認された。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} については用量比を上回る増加が認められた。C_{max} については用量比を下回った。	GFF MDI 115.2/38.4 μg と GFF MDI 14.4/9.6 μg の比較に際し、AUC については用量比に応じた増加が確認されたが、C_{max} については用量比をわずかに下回った。
PT003010	GFF MDI 14.4/9.6 μg SD GFF MDI 28.8/9.6 μg SD GP MDI 14.4 μg SD GP MDI 28.8 μg SD	健康成人（日本人）	GP MDI 又は GFF MDI として投与したとき、14.4 及び 28.8 μg の用量間で AUC_{0-12} 及び C_{max} については概して用量比に応じた増加が認められたが、AUC_{0-t} については用量比を上回る増加が認められた。	未評価（単一用量のため）
PT0050801	FF MDI 2.4, 4.8, 9.6 μg SD	COPD 患者（中等症～重症）	未評価（投与していないため）	検討した 2.4～9.6 μg の用量範囲で AUC_{0-12} 及び C_{max} について線形性が示された。
PT005003	FF MDI 7.2, 9.6, 19.2 μg SD	COPD 患者（中等症～重症）	未評価（投与していないため）	AUC_{0-12} 及び C_{max} について、9.6 及び 19.2 μg の用量間では約 2 倍、7.2 及び 9.6 μg の用量間では約 1.3 倍となる増加が認められた。
PT0031002	FF MDI 7.2, 9.6 μg BID	COPD 患者（中等症～最重症）	未評価（投与していないため）	7.2 及び 9.6 μg BID の用量間で AUC_{0-12} について用量比に応じた増加が認められた。

SD＝単回投与、BID＝1 日 2 回反復投与、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸水和物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度

出典：治験総括報告書（PT0010801 試験）の表 14 及び表 15；治験総括報告書（PT003009 試験）の表 26；治験総括報告書（PT003010 試験）の表 12 及び表 14；治験総括報告書（PT0050801 試験）の表 7-4；治験総括報告書（PT005003 試験）の付録 12.1.12 PK Report の表 4；治験総括報告書（PT0031002 試験）の付録 12.1.12 PK Report の表 5

2.7.2.3.2.6　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（表 10）。

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。

表 10　健康被験者（日本人）及び COPD 患者（外国人）に BGF MDI を 1 日 2 回反復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累積係数（幾何平均値及び幾何変動係数%）

試験番号	被験者	BGF MDI の用量（μg BID）	測定対象	累積係数	
				C_{max}	AUC_{0-12}
PT010003	健康被験者（日本人）	160/14.4/9.6	ブデソニド	1.19 (34)	1.40 (28)
			グリコピロニウム	2.63 (67)	4.07 (28)
			ホルモテロール	2.05 (33)	1.44 (23)
		320/14.4/9.6	ブデソニド	1.30 (25)	1.48 (21)
			グリコピロニウム	2.01 (47)	3.02 (27)
			ホルモテロール	2.00 (28)	1.74 (19)
PT010018	COPD 患者（外国人）	320/14.4/9.6	ブデソニド	0.96 (48)	1.26 (40)
			グリコピロニウム	1.08 (46)	1.82 (40)
			ホルモテロール	1.17 (41)	1.42 (23)

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、C_{max}＝最高血漿中濃度、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

出典：治験総括報告書（PT010018 試験）付録の表 2.1.2、表 2.2.2 及び表 2.3.2；治験総括報告書（PT010003 試験）の表 14、表 15 及び表 16

2.7.2.3.3　BGF MDI 投与時の薬物動態に関する日本人と外国人の比較

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。なお、比較に用いた試験間では同じ製剤が使用され、投与量及び採血時点は類似していたことから、これらの試験間で得られた結果を直接比較することは妥当である。また、被験者の年齢、男女比及び喫煙歴は両集団間で類似していたが、身長及び体重については、外国人に比べて日本人がわずかに低いことから、薬物動態の民族差を評価する際は注意が必要である（表 11）。

表 11　日本人と外国人の薬物動態比較に使用した BGF MDI の 160/14.4/9.6 µg 及び 320/14.4/9.6 µg 投与群における被験者背景の要約

	BGF MDI 160/14.4/9.6		BGF MDI 320/14.4/9.6		
	日本人	外国人	日本人	外国人	
	PT010003 試験	PT010001 試験	PT010003 試験	PT010001 試験	PT010002 試験
薬物動態評価集団の例数	N=16	N=26	N=15	N=81	N=64
年齢（歳）					
平均±標準偏差	29.0±6.2	30.7±5.8	30.8±7.0	30.1±6.6	34.0±10.3
中央値［最小ー最大］	27.5 [22-44]	29.5 [21-41]	28.0 [23-45]	29.0 [18-45]	32.0 [19-55]
性別					
男性	11 (69%)	19 (73%)	9 (60%)	48 (59%)	44 (69%)
女性	5 (31%)	7 (27%)	6 (40%)	33 (41%)	20 (31%)
民族					
日本人	16 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
外国人	0 (0%)	26 (100%)	0 (0%)	81 (100%)	64 (100%)
人種					
アジア人	16 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
白人	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (10%)	8 (12%)
黒人	0 (0%)	25 (96%)	0 (0%)	69 (85%)	55 (86%)
その他	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	4 (5%)	1 (2%)
喫煙歴					
なし	13 (81%)	20 (77%)	12 (80%)	67 (83%)	56 (87.5%)
あり	3 (19%)	6 (23%)	3 (20%)	14 (17%)	8 (12.5%)
身長（cm）					
平均±標準偏差	171.8±5.2	174.4±9.9	170.5±5.4	173.5±10.5	172.0±8.9
中央値［最小ー最大］	172.5 [163-181]	174.5 [155-198]	172.0 [163-181]	173.0 [146-198]	173.5 [155-191]
体重（kg）					
平均±標準偏差	64.2±7.0	77.2±11.9	63.4±7.2	75.6±13.1	75.6±11.3
中央値［最小ー最大］	64.3 [53.0-75.8]	76.9 [57.3-104.5]	63.2 [53.0-74.5]	76.4 [50.8-112.1]	77.6 [50.9-97.1]
BMI (kg/m^2)					
平均±標準偏差	21.7±2.0	25.3±3.0	21.8±1.9	25.0±3.1	25.5±3.4
中央値［最小ー最大］	21.8 [19.0-25.9]	25.0 [18.7-31.1]	21.5 [19.0-24.9]	24.8 [18.7-31.4]	25.8 [18.8-32.0]

2.7.2.3.3.1　ブデソニド

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血漿中ブデソニド濃度ー時間プロファイルを図 4に示す。また、日本人健康成人（PT010003 試験）に BGF MDI の 160/14.4/9.6 µg 又は 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際のブデソニドの薬物動態パラメータを表 12に要約し、外国人健康成人（PT010001 試験及び PT010002 試験）に BGF MDI の 80/14.4/9.6 µg、160/14.4/9.6 µg 又は 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際のブデソニドの薬物動態パラメータを併記する。

日本人及び外国人のいずれの集団とも、ブデソニドの吸収は概して速く、血漿中ブデソニド濃度の t_{max}（中央値）は投与後 0.333～0.367 時間（範囲：0.033～4.00 時間）であり、以後一相性を示しながら低下した。検討用量の範囲でブデソニドの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）について用量比例性が認められ、投与量で基準化した曝露量（C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose）は、検討した用量範囲でほぼ一定の値を示したことから、ブデソニドの薬物動態について線形性が示唆された。ブデソニドの C_{max} 及び AUC_{0-12} について算出した個体間変動の幾何変動係数はそれぞれ 26%～82%及び 26%～55%であった（表 12）。

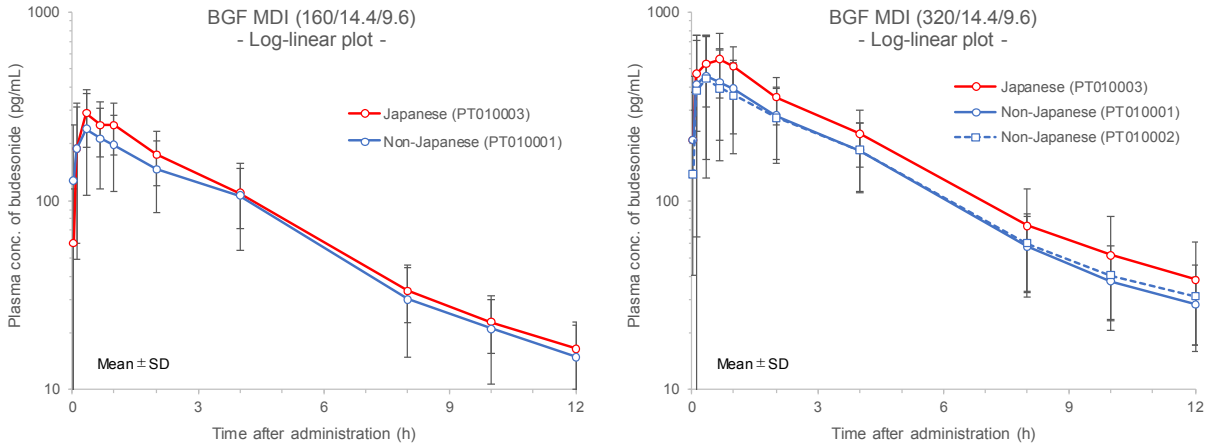


図 4　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（160/14.4/9.6 及び 320/14.4/9.6 μg）を単回投与した際の血漿中ブデソニド濃度－時間プロファイル（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験）

数値上の比較では、日本人被験者の C_{max} 及び AUC_{0-12} が外国人被験者と比較してそれぞれ約 1.2～1.5 倍及び約 1.2～1.4 倍高値を示した。しかし、この違いについて解釈する際は、これらの試験における薬物動態データのばらつき、及び、日本人被験者数が少ないことに留意する必要がある。図 5及び図 6に示すとおり、データの全体的な分布を踏まえて評価する方が、より頑健な比較を行うことができると考えられ、また、日本人と外国人の間の類似性についてより適切な評価が可能と考えられる。図 5に示すとおり、日本人被験者で観測された投与量に対する C_{max} 及び AUC_{0-12} の個別値の分布範囲は、外国人被験者で観測された個別値の分布の範囲内であった。また、投与量で基準化した C_{max} 及び AUC_{0-12}（C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose）の分布の範囲は、検討した用量範囲でほぼ同様であった（図 6）。さらに、同様の傾向は、被験者背景（体重、身長、及び年齢）で層別化した C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose についても観察されており（図 7）、日本人被験者及び外国人被験者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。また、検討したこれらの被験者背景と C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose との明らかな関連性は認められなかった。

表 12　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のブデソニドの薬物動態パラメータの要約

ブデソニドの薬物動態パラメータ	BGF MDI の用量 (μg)			日本人			外国人					
				PT010003			PT010001			PT010002		
	BD	GP	FF	GM	%CV	N	GM	%CV	N	GM	%CV	N
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	80	14.4	9.6	---	---	--	429	54.6	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	1050	26.2	16	883	46.2	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	2170	29.4	15	1660	43.6	79	1600	49.7	64
C_{max} (pg/mL)	80	14.4	9.6	---	---	--	119	82.0	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	304	26.0	16	248	58.4	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	640	34.1	15	484	66.6	79	422	81.2	64
t_{max} [a] (h)	80	14.4	9.6	---	---	--	0.350	0.033-2.00	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	0.333	0.100-2.00	16	0.333	0.100-4.00	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	0.333	0.033-1.00	15	0.367	0.033-4.00	79	0.333	0.10-4.00	64
$t_{½}$ (h)	80	14.4	9.6	---	---	--	2.94	17.2	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	3.78	23.0	16	2.88	19.7	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	4.55	13.0	15	2.89	17.2	75	3.04	13.6	64
CL/F (L/h)	80	14.4	9.6	---	---	--	174	52.6	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	141	26.9	16	169	45.5	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	134	30.9	15	181	43.2	75	185	48.1	64
Vd/F (L)	80	14.4	9.6	---	---	--	738	61.0	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	767	26.7	16	705	50.7	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	880	31.3	15	756	54.6	75	810	53.7	64
AUC_{0-12}/dose	80	14.4	9.6	---	---	--	5.36	54.6	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	6.54	26.2	16	5.52	46.2	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	6.77	29.4	15	5.19	43.6	79	4.99	49.7	64
C_{max}/dose	80	14.4	9.6	---	---	--	1.48	82.0	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	1.90	26.0	16	1.55	58.4	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	2.00	34.1	15	1.51	66.6	79	1.32	81.2	64

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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、BD＝ブデソニド、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GM＝幾何平均値、%CV＝幾何変動係数（%）、N＝データ数、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Vd/F＝消失相における見かけの分布容積、---＝該当なし

a　中央値及び範囲（最小－最大）

出典：治験総括報告書（PT010001 試験）、治験総括報告書（PT010002 試験）、治験総括報告書（PT010003 試験）

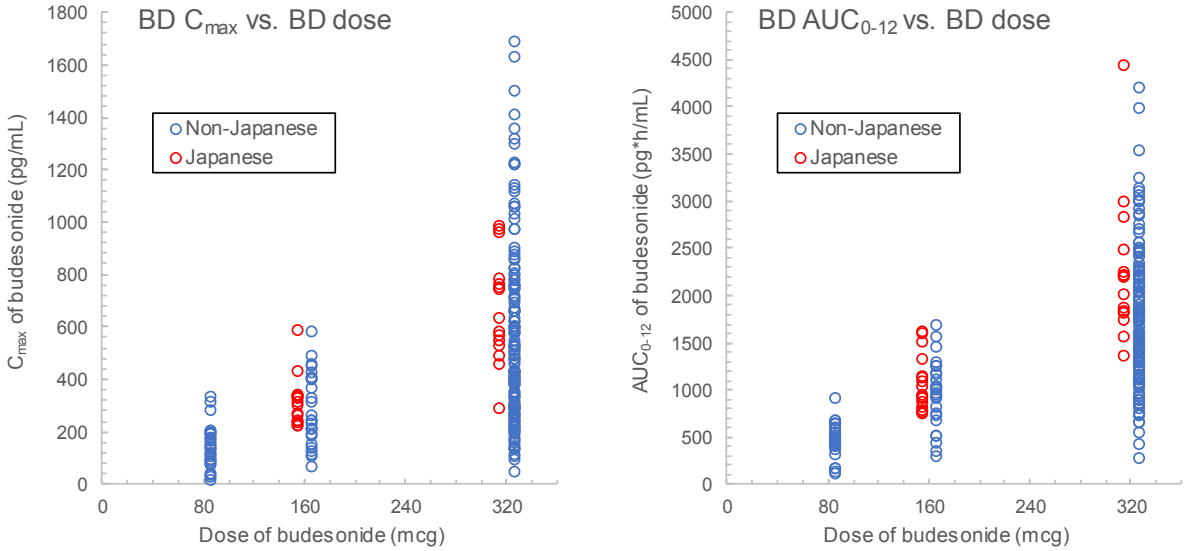


図 5　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のブデソニドの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と投与量との関係
— PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 —

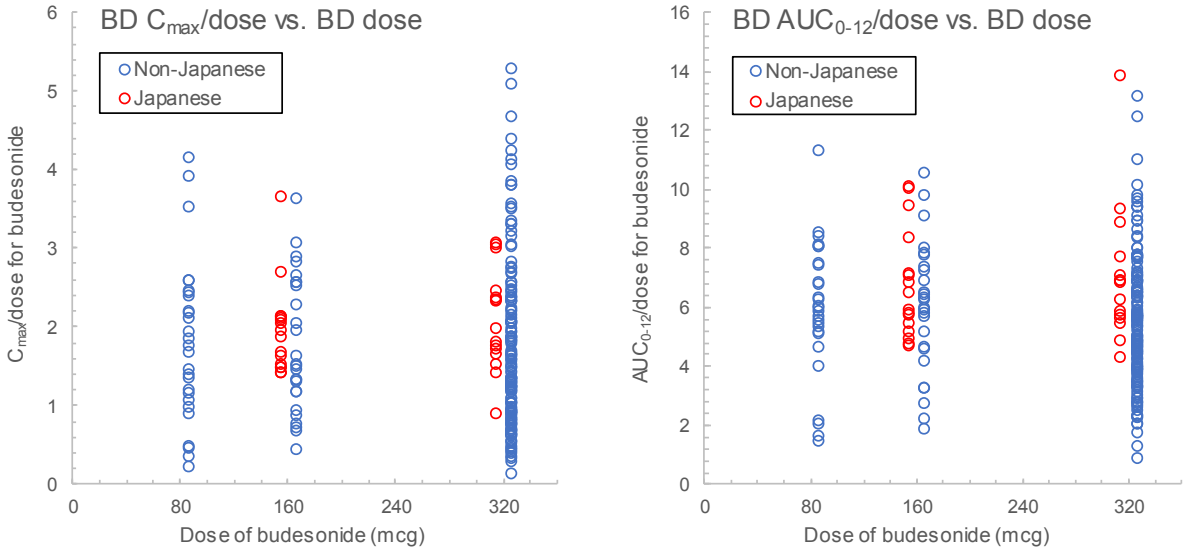


図 6　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したブデソニドの曝露量（C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose）と投与量との関係
— PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 —

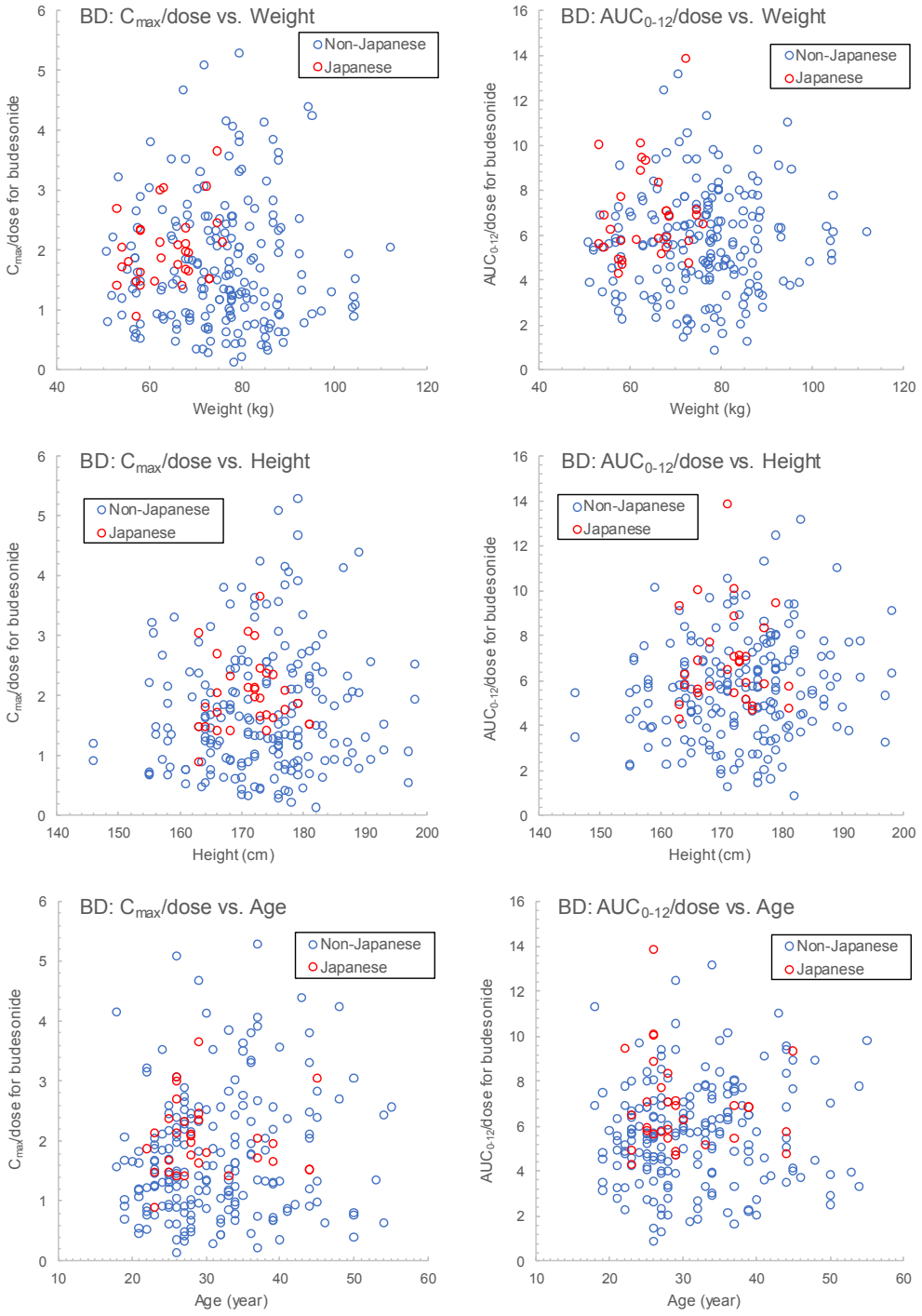


図 7　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したブデソニドの曝露量（C_{max}/dose 及び AUC_{0-12}/dose）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係
― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ―

2.7.2.3.3.2　　グリコピロニウム

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血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイルを図 8に示す。また、日本人健康成人（PT010003 試験）に BGF MDI の 160/14.4/9.6 µg 又は 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 13に要約し、外国人健康成人（PT010001 試験及び PT010002 試験）に BGF MDI の 80/14.4/9.6 µg、160/14.4/9.6 µg 又は 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータを併記する。

日本人及び外国人のいずれの集団とも、グリコピロニウムの吸収は概して速く、血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は投与後 0.100 時間（範囲：0.033～10.0 時間）であり、以後二相性を示しながら低下した。グリコピロニウムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）について、BD 配合量の違いによる明らかな影響は認められなかった。グリコピロニウムの C_{max} 及び AUC_{0-12} について算出した個体間変動の幾何変動係数はそれぞれ 45%～91%及び 28%～111%であった（表 13）。

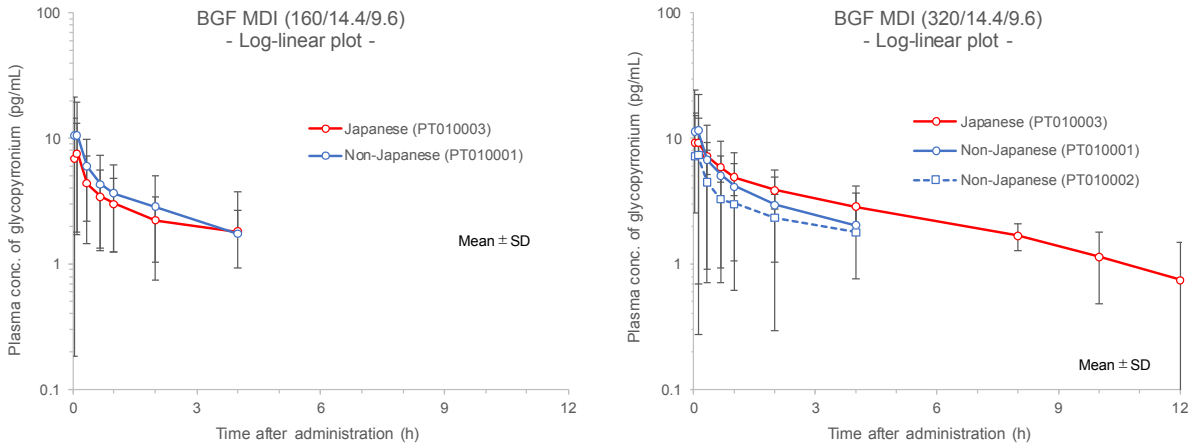


図 8　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（160/14.4/9.6 及び 320/14.4/9.6 µg）を単回投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイル（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験）

数値上の比較では、C_{max}、AUC_{0-12} 及び t_{max} について、日本人被験者と外国人被験者の間に明らかな違いは認められなかった。一方、日本人被験者で観測された $t_{½}$の平均値（5.06～8.41 時間）は、外国人被験者で観測された値（2.37～3.25 時間）と比較して長かったが、この違いについては、血漿中グリコピロニウム濃度の定量下限値の試験間差が一因として考えられた。すなわち、初期に実施した PT010001 試験（外国人）における血漿中グリコピロニウム濃度の定量下限値が 2.0 pg/mL であったのに対し、それより後で実施した PT010002 試験（外国人）及び PT010003 試験（日本人）では、血漿中グリコピロニウム濃度の定量下限値が 1.0 pg/mL へと改善されていた。それにより、特に PT010003 試験では、血漿中グリコピロニウム濃度の最終測定可能時点が延長

した被験者が多く、他の試験と比較して、見かけ上、消失相の延長が観測された可能性が考えられた。

図 9に示すとおり、日本人被験者で観測された投与量に対する C_{max} 及び AUC_{0-12} の個別値の分布範囲は、外国人被験者で観測された個別値の分布の範囲内であった。同様の傾向は、被験者背景（体重、身長、及び年齢）で層別化した C_{max} 及び AUC_{0-12} についても観察されており（図 10）、日本人被験者及び外国人被験者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。また、検討したこれらの被験者背景と C_{max} 及び AUC_{0-12} との明らかな関連性は認められなかった。

表 13　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータの要約

グリコピロニウムの薬物動態パラメータ	BGF MDI の用量 (μg)			日本人			外国人					
				PT010003			PT010001			PT010002		
	BD	GP	FF	GM	%CV	N	GM	%CV	N	GM	%CV	N
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	80	14.4	9.6	---	---	--	22.3	111	15	---	---	--
	160	14.4	9.6	21.4	42.7	9	23.4	58.0	14	---	---	--
	320	14.4	9.6	29.5	27.5	10	26.3	87.1	35	19.7	48.8	53
C_{max} (pg/mL)	80	14.4	9.6	---	---	--	10.3	86.6	24	---	---	--
	160	14.4	9.6	6.85	81.9	16	10.6	76.9	23	---	---	--
	320	14.4	9.6	11.2	45.1	11	10.4	90.9	73	7.36	88.1	53
t_{max} [a] (h)	80	14.4	9.6	---	---	--	0.100	0.033-0.617	24	---	---	--
	160	14.4	9.6	0.100	0.033-1.00	16	0.100	0.033-1.00	23	---	---	--
	320	14.4	9.6	0.100	0.033-1.00	11	0.100	0.033-2.10	73	0.100	0.033-10.0	53
$t_{½}$ (h)	80	14.4	9.6	---	---	--	2.37	101	15	---	---	--
	160	14.4	9.6	5.06	86.5	8	2.50	86.1	14	---	---	--
	320	14.4	9.6	8.41	108	6	2.69	71.8	35	3.25	68.2	29
CL/F (L/h)	80	14.4	9.6	---	---	--	109	NC	1	---	---	--
	160	14.4	9.6	525	NC	1	171	NC	1	---	---	--
	320	14.4	9.6	NC	NC	0	220	74.3	6	507	59.0	7
Vd/F (L)	80	14.4	9.6	---	---	--	861	NC	1	---	---	--
	160	14.4	9.6	1350	NC	1	889	NC	1	---	---	--
	320	14.4	9.6	NC	NC	0	887	26.8	6	2090	17.8	7

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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、BD＝ブデソニド、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GM＝幾何平均値、%CV＝幾何変動係数（%）、N＝データ数、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Vd/F＝消失相における見かけの分布容積、NC＝算出せず、---＝該当なし

a　中央値及び範囲（最小－最大）

出典：治験総括報告書（PT010001 試験）、治験総括報告書（PT010002 試験）、治験総括報告書（PT010003 試験）

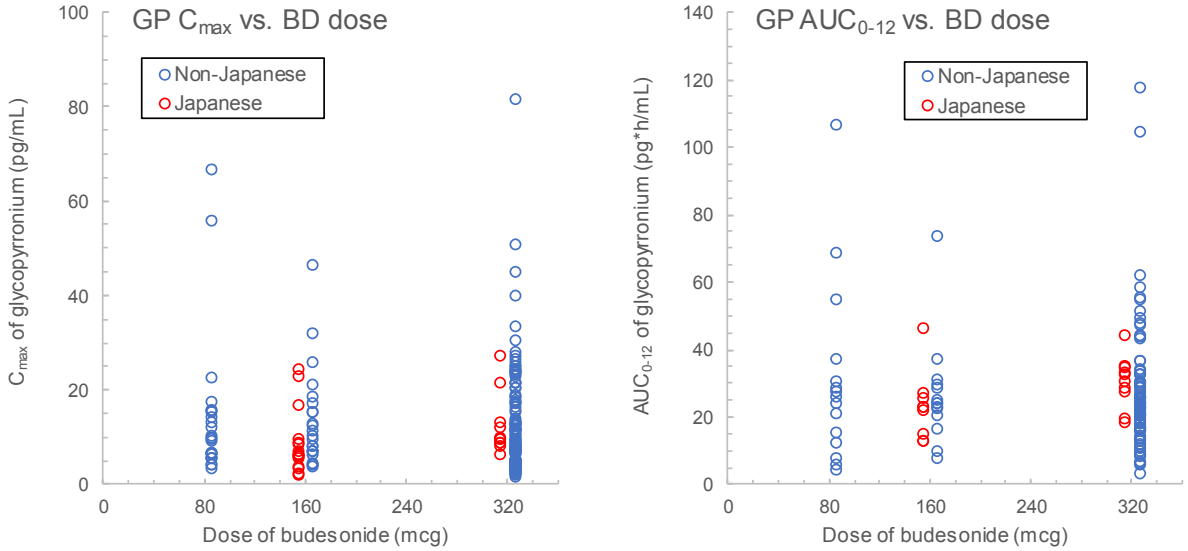


図 9　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（GP 用量：14.4 μg）を単回投与した際のグリコピロニウムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と BD 配合量（80、160 又は 320 μg）との関係
― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ―

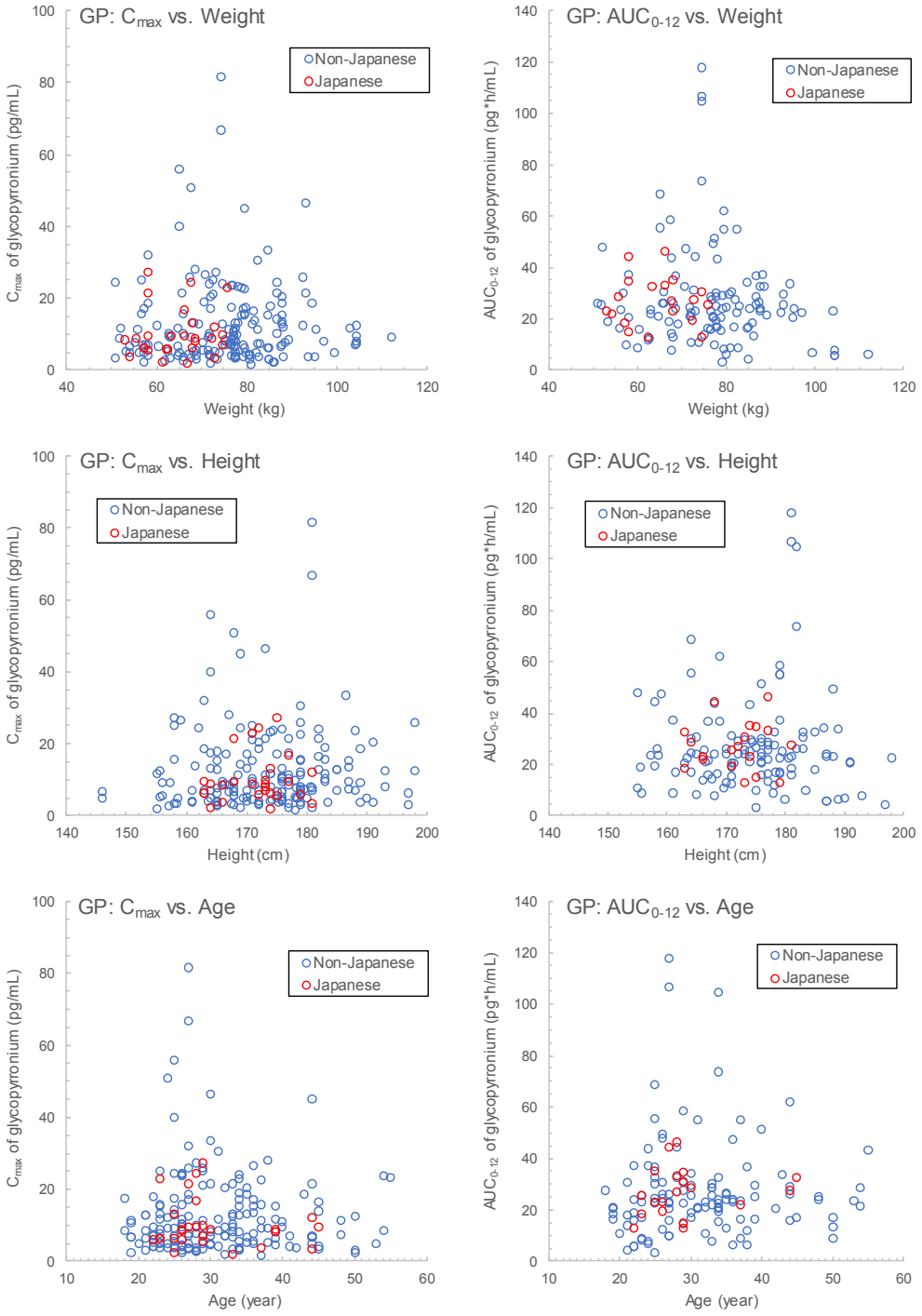


図 10　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（GP 用量：14.4 μg）を単回投与した際のグリコピロニウムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係
― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ―

2.7.2.3.3.3　　ホルモテロール

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血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイルを図 11に示す。また、日本人健康成人（PT010003 試験）に BGF MDI の 160/14.4/9.6 µg 又は 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータを表 14に要約し、外国人健康成人（PT010001 試験及び PT010002 試験）に BGF MDI の 80/14.4/9.6 µg、160/14.4/9.6 µg 又は 320/14.4/9.6 µg を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータを併記する。

日本人及び外国人のいずれの集団とも、ホルモテロールの吸収は概して速く、血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は投与後 0.10～1.00 時間（範囲：0.033～12 時間）であり、以後二相性を示しながら低下した。ホルモテロールの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）について、BD 配合量の違いによる明らかな影響は認められなかった。ホルモテロールの C_{max} 及び AUC_{0-12} について算出した個体間変動の幾何変動係数はそれぞれ 30%～68%及び 26%～46%であった。

数値上の比較では、ホルモテロールのいずれの薬物動態パラメータについても、日本人被験者と外国人被験者の間に明らかな違いは認められなかった。図 12に示すとおり、日本人被験者で観測された投与量に対する AUC_{0-12} 及び C_{max} の個別値の分布範囲は、外国人被験者で観測された個別値の分布の範囲内であった。同様の傾向は、被験者背景（体重、身長、及び年齢）で層別化した AUC_{0-12} 及び C_{max} についても観察されており（図 13）、日本人被験者及び外国人被験者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。また、検討したこれらの被験者背景と AUC_{0-12} 及び C_{max} との明らかな関連性は認められなかった。

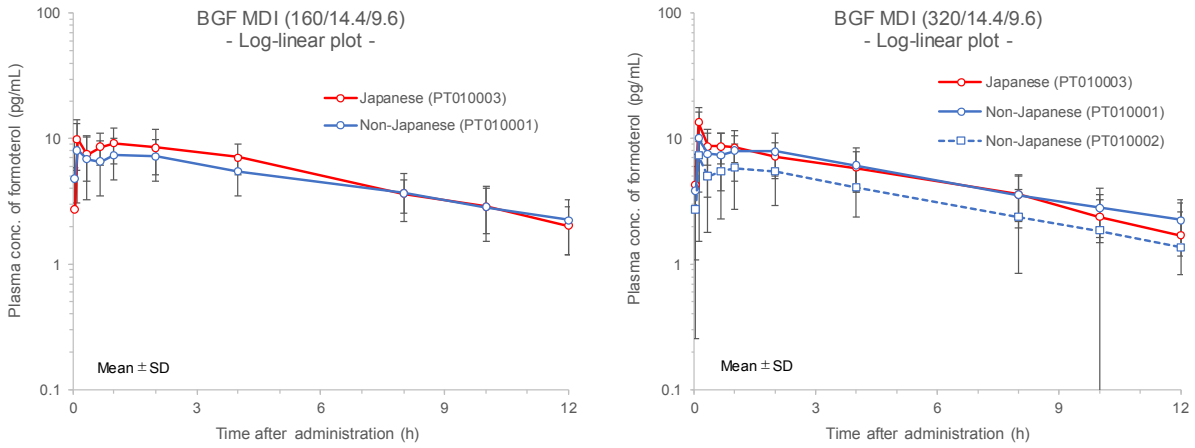


図 11　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（160/14.4/9.6 及び 320/14.4/9.6 µg）を単回投与した際の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイル（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験）

表 14　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータの要約

ホルモテロールの薬物動態パラメータ	BGF MDI の用量 (μg)			日本人			外国人					
				PT010003			PT010001			PT010002		
	BD	GP	FF	GM	%CV	N	GM	%CV	N	GM	%CV	N
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	80	14.4	9.6	---	---	--	59.6	33.0	24	---	---	--
	160	14.4	9.6	62.1	27.2	16	55.8	28.7	25	---	---	--
	320	14.4	9.6	56.3	25.8	15	58.1	34.3	76	39.2	45.9	60
C_{max} (pg/mL)	80	14.4	9.6	---	---	--	10.2	67.8	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	11.0	30.3	16	10.1	44.6	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	13.2	31.6	15	10.8	51.5	79	8.16	58.2	60
t_{max} [a] (h)	80	14.4	9.6	---	---	--	0.550	0.033-4.00	27	---	---	--
	160	14.4	9.6	1.00	0.100-4.00	16	0.550	0.033-2.00	26	---	---	--
	320	14.4	9.6	0.10	0.100-0.667	15	0.333	0.033-4.00	79	0.667	0.100-12.0	60
$t_{½}$ (h)	80	14.4	9.6	---	---	--	4.49	44.0	15	---	---	--
	160	14.4	9.6	6.79	49.0	11	5.35	45.1	13	---	---	--
	320	14.4	9.6	4.49	44.7	9	4.60	37.8	48	4.79	36.9	40
CL/F (L/h)	80	14.4	9.6	---	---	--	117	25.6	10	---	---	--
	160	14.4	9.6	111	42.0	7	123	59.6	4	---	---	--
	320	14.4	9.6	128	29.8	7	109	28.3	28	198	26.6	17
Vd/F (L)	80	14.4	9.6	---	---	--	603	29.6	10	---	---	--
	160	14.4	9.6	929	27.4	7	579	53.3	4	---	---	--
	320	14.4	9.6	815	45.7	7	614	42.0	28	1080	29.8	17

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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、BD＝ブデソニド、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GM＝幾何平均値、%CV＝幾何変動係数（%）、N＝データ数、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Vd/F＝消失相における見かけの分布容積、---＝該当なし

a　中央値及び範囲（最小－最大）

出典：治験総括報告書（PT010001 試験）、治験総括報告書（PT010002 試験）、治験総括報告書（PT010003 試験）

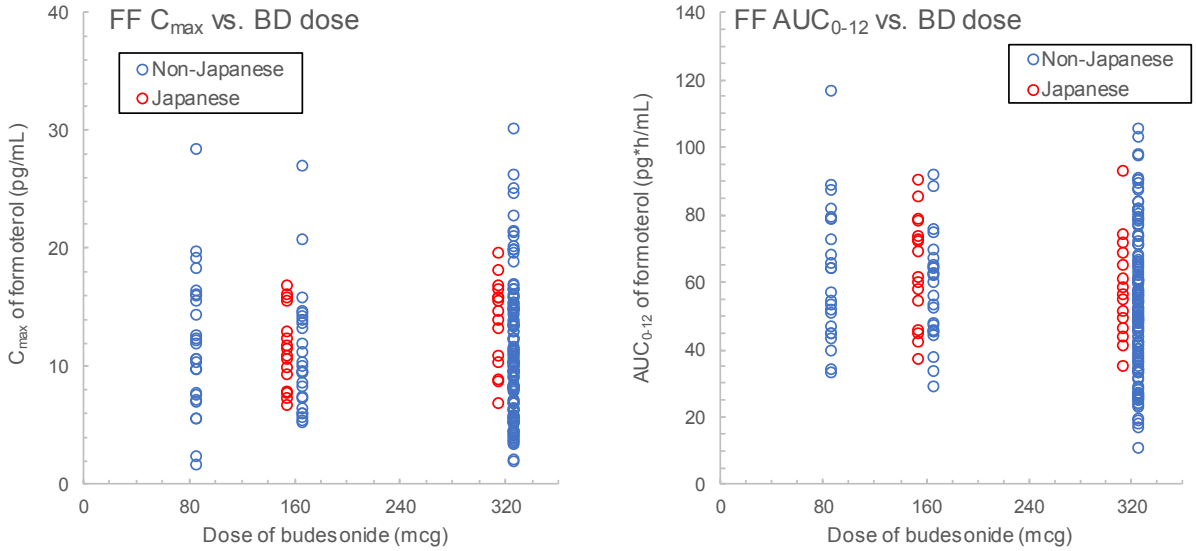


図 12　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（FF 用量：9.6 μg）を単回投与した際のホルモテロールの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と BD 配合量（80、160 又は 320 μg）との関係
— PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 —

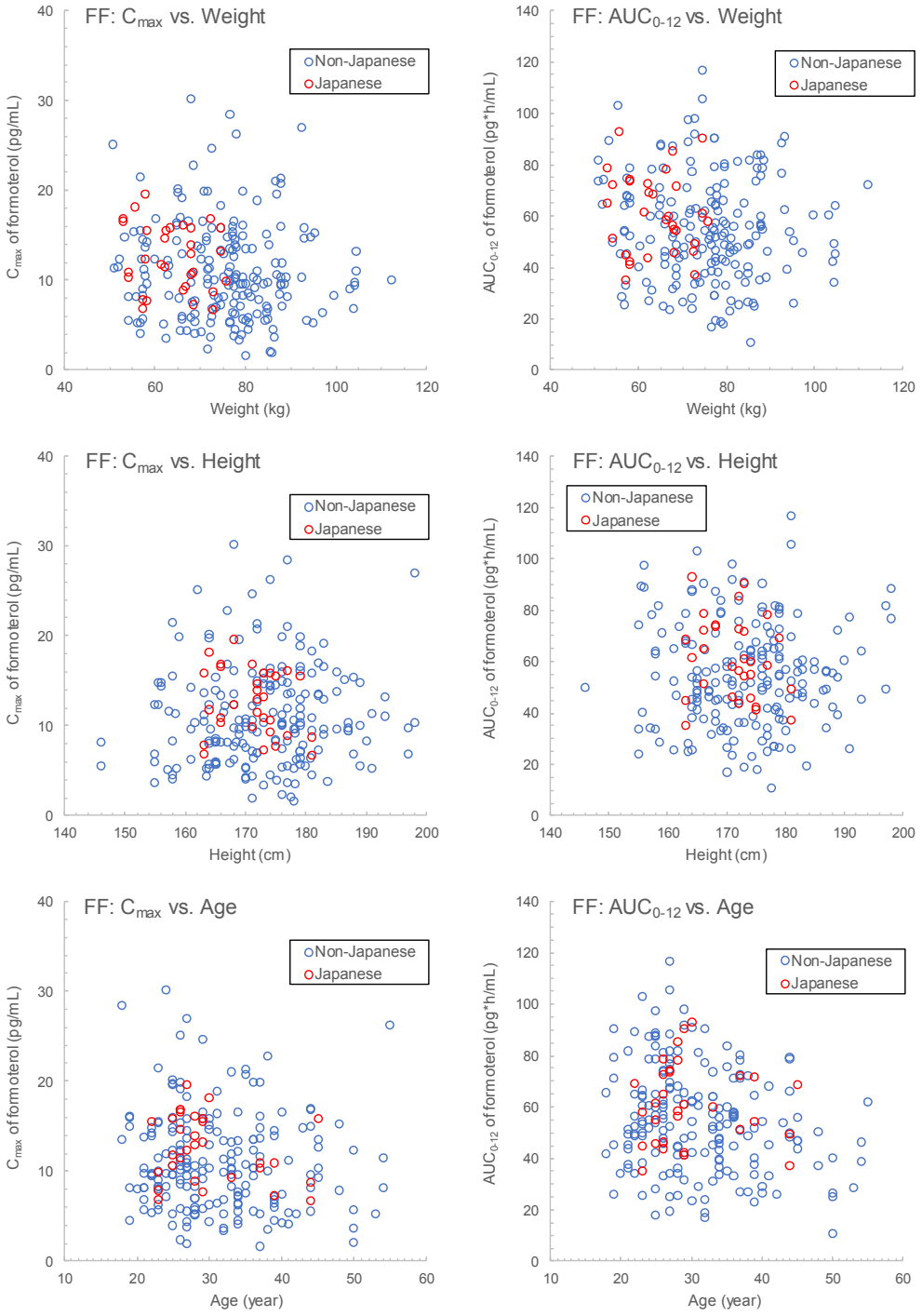


図 13　　日本人及び外国人の健康成人に BGF MDI（FF 用量：9.6 μg）を単回投与した際のホルモテロールの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係
― PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の結果を集計 ―

2.7.2.3.4 COPD 患者における母集団薬物動態

本項では吸入投与されたブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの PPK 解析結果を要約する。なお、PPK 解析は BGF MDI の承認申請のために実施しており、報告書は第 5 部、5.3.3.5.1 項に含めた。

2.7.2.3.4.1 目的

以下の評価を目的として、COPD 患者を対象に PPK 解析を行った。

- 共変量探索も含め、ブデソニドの PPK モデルを構築する。
- 新規データ（臨床試験 2 試験、並びに過去の解析に含めた臨床試験 1 試験のなかから 4 製剤）を追加し、過去に構築したグリコピロニウム及びホルモテロールの PPK モデルによるあてはめを行い、薬物動態モデルの充足性を確認するとともに、共変量モデルの再構築及び追加検討を行う。
- ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールについて特定された共変量の臨床的意義を、共変量による曝露量への影響をシミュレーションすることにより検討する。

2.7.2.3.4.2 方法

PPK 解析計画書は第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] を参照。解析方法の概要を以下に示す。

PPK 解析に使用したブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールのデータセットは、PT0010801 試験、PT0031002 試験、PT003006 試験、PT003013 試験、PT0050801 試験、PT005003 試験、PT009001 試験、PT010006 試験及び PT010018 試験から作成した。

血漿中薬物濃度の PPK 解析には非線形混合効果モデル（[redacted]）を使用し、尤度関数の最適化にはモンテカルロ重点サンプリング法を用いた。共変量モデル探索に先立ち、複数の薬物動態モデル及び共分散モデルの検討を行った。検討した共変量候補は以下のとおりである：年齢、体重、eGFR、性別、喫煙歴、COPD の重症度、BGF MDI に対する BFF MDI、GFF MDI 及び各単剤の影響（相対的 BA に及ぼすブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロール間の薬物相互作用の影響）。

また、特定された共変量について推奨用量（320[160]/18/9.6 μg）の 1 日 2 回投与時の定常状態における C_{max}、C_{min} 及び AUC への影響についてシミュレーションを行った。

2.7.2.3.4.3 結果

2.7.2.3.4.3.1 ブデソニド

ブデソニドの PPK 解析には 220 例の患者から採取した 3930 点の血漿中濃度データを用いた。最終モデルには 1 次吸収を伴う 3-コンパートメントモデルが選ばれた。最終モデルでは、共変量として体重が見かけのコンパートメント間クリアランス［Qp1/F 及び Qp2/F］（体重増加とともに増加する）に対して、また年齢が CL/F（加齢に伴い低下する）に対して含まれた。

共変量のいずれの組み合わせにおいても、ブデソニドの C_{max}、C_{min} 及び AUC に対する影響は小さく、体重が軽く、高齢の患者において最も影響が強く現れた（ブデソニドの C_{max} 及び AUC が最も高くなった）。体重及び年齢がデータ分布のそれぞれ下位 10%及び上位 10%（57.6 kg、74 歳）の患者集団を想定すると、定常状態における C_{max}、C_{min} 及び AUC の中央値は典型的な背景（80.1 kg、64 歳）を有する患者集団と比べてそれぞれ約 7%増、5%減、及び 7%増と予測された。これらの変化には臨床的意義はないと考えられた。

ブデソニドの定常状態における見かけの分布容積は 1200 L と推定された。シミュレーションで予測された AUC の累積係数から算出した $t_{½\ effective}$ は約 5 時間と推定された。この $t_{½\ effective}$ から考えると、血漿中ブデソニド濃度は 1 日 2 回投与時に概ね 1 日で定常状態に達することが予測される。

ブデソニドの最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 15に示す。

表 15　ブデソニドの最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)	Comment
Structural Model Parameters					
ka	h^{-1}	2.91	8.28	-	
CL/F	L/h	122	0.753	-	
Vc/F	L	357	1.08	-	
Qp1/F	L/h	29.5	3.78	-	
Vp1/F	L	716	3.21	-	
Qp2/F	L/h	97.2	4.96	-	
Vp2/F	L	136	2.38	-	
Frel	-	1	-	-	
Covariate Coefficients					
beta_Qp1/F(BWT)	-	2.48	17.8	-	Qp1/F~(BWT/80.1)^2.48
beta_Qp2/F(BWT)	-	2.10	8.36	-	Qp2/F~(BWT/80.1)^2.10
beta_CL/F(AGE)	-	-0.435	29.3	-	CL/F~(AGE/64)^-0.435
Between Subject Variability					
ka	%CV	75.5	12.3	20.0	
CL/F	%CV	48.4	10.4	3.55	
Vc/F	%CV	73.2	16.7	7.37	
Qp1/F	%CV	43.8	39.4	65.1	
Vp1/F	%CV	72.9	39.0	74.7	
Qp2/F	%CV	10	-	94.8	
Vp2/F	%CV	10	-	91.1	
Corr(CL/F, Vc/F)	-	0.943	13.8	-	
Residual Variability					
Proportional error	%CV	42.4	5.07	5.88	
Additive error	pg/mL	4.44	21.2	5.88	
Scaling factor PT010006	-	6.82	27.3	-	

RSE(%)＝相対標準誤差（%）、%CV＝変動係数（%）、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Qp1/F 及び Qp2/F＝見かけのコンパートメント間クリアランス、Vc＝中央コンパートメントにおける見かけの分布容積、Vp1/F 及び Vp2/F＝末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積、ka＝吸収速度定数、Frel＝相対的バイオアベイラビリティ、corr(X,Y)＝パラメータ X-Y 間の相関係数、BWT＝ベースラインにおける体重、AGE＝年齢

出典：第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] の表 16

2.7.2.3.4.3.2 グリコピロニウム

グリコピロニウムの PPK 解析には 481 例の患者から採取した 7612 点の血漿中濃度データを用いた。最終モデルには 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルが選ばれた。最終モデルでは、有意な共変量として eGFR が CL/F（eGFR 増加とともに増加する）に対して、体重が中央及び末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積［Vc/F 及び Vp/F］及び Q/F（いずれも体重増加とともに増加する）に対して、また喫煙状況が吸収速度定数［ka］（過去喫煙者と比べて現行喫煙者で高値）及び相対的 BA［F_{rel}］（過去喫煙者と比べて現行喫煙者で低値）に対して含まれた。その他の共変量として、F_{rel} に対してスペーサー（AeroChamber Plus Flow Vu）の使用（スペーサー非使用時に対して、使用時で高値）及び試験間差（他試験と比べて PT0031002 試験で高値）が最終モデルに含まれた。

共変量の中で eGFR がグリコピロニウムの C_{max}、C_{min} 及び AUC に最も大きく影響した。体重が軽く、eGFR が低値で過去の喫煙歴を有する患者において、最も影響が強く現れた（グリコピロニウムの C_{max} 及び AUC が最も高くなった）。体重及び eGFR がデータ分布の下位 10%（57.6 kg、63.7 mL/min）の患者集団を想定すると、定常状態における C_{max}、C_{min} 及び AUC の中央値は典型的な背景（81.6 kg、90.0 mL/min、過去の喫煙歴あり）を有する患者集団と比べてそれぞれ約 21%増、30%増、及び 29%増と予測された。これらの変化には臨床的意義はないと考えられた。

グリコピロニウムの定常状態における見かけの分布容積は 5500 L と推定された。シミュレーションで予測された AUC の累積係数から算出した $t_{½\ effective}$ は約 15 時間と推定された。この $t_{½\ effective}$ から考えると、血漿中グリコピロニウム濃度は 1 日 2 回投与時に概ね 3.2 日で定常状態に達することが予測される。

グリコピロニウムの最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 16に示す。

表 16　グリコピロニウムの最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)	Comment
Structural Model Parameters					
ka	h^{-1}	38.7	2.59	-	
CL/F	L/h	166	0.944	-	
Vc/F	L	1120	0.829	-	
Q/F	L/h	397	1.01	-	
Vp/F	L	4400	1.08	-	
Frel	-	1	-	-	
Covariate Coefficients					
beta_CL/F(BEGFRA)	-	0.748	13.5	-	CL/F~(BEGFRA/90.0)^0.748
beta_Vc/F(BWT)	-	0.445	34.8	-	Vc/F~(BWT/81.6)^0.445
beta_Q/F(BWT)	-	0.816	22.3	-	Q/F~(BWT/81.6)^0.816
beta_Vp/F(BWT)	-	0.680	47.2	-	Vp/F~(BWT/81.6)^0.680
beta_ka(SMOK) ref: former smokers	-	0.614	26.3	-	ka~exp(SMOK*0.614)
beta_Frel(SMOK) ref: former smokers	-	-0.248	24.1	-	Frel~exp(SMOK*-0.248)
beta_Frel(AERO) ref: without AeroChamber	-	0.275	29.3	-	Frel~exp(AERO*0.275)
beta_Frel(STY31002) ref: all other studies	-	0.871	8.21	-	Frel~exp(STY31002*0.871)
Between Subject Variability					
CL/F	%CV	66.0	4.91	5.73	
Vc/F	%CV	87.0	4.95	4.78	
Q/F	%CV	63.3	11.6	22.9	
Vp/F	%CV	114	5.43	22.6	
Corr(CL/F, Vc/F)	-	0.578	6.65	-	
Corr(CL/F, Q/F)	-	0.618	9.79	-	
Corr(CL/F, Vp/F)	-	-0.0906	-56.8	-	
Corr(Vc/F, Q/F)	-	0.441	12.3	-	
Corr(Vc/F, Vp/F)	-	0.538	9.48	-	
Corr(Q/F, Vp/F)	-	0.322	16.5	-	
Residual Variability					
Proportional error	%CV	0.407	3.38	13.1	
Additive error	pg/mL	0.248	17.8	13.1	

RSE(%)＝相対標準誤差（%）、%CV＝変動係数（%）、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Q/F＝見かけのコンパートメント間クリアランス、Vc/F＝中央コンパートメントにおける見かけの分布容積、Vp/F＝末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積、ka＝吸収速度定数、Frel＝相対的バイオアベイラビリティ、corr(X,Y)＝パラメータ X-Y 間の相関係数、BEGFRA＝ベースラインにおける eGFR 値、BWT＝ベースラインにおける体重、SMOK＝喫煙状況、AERO＝スペーサー使用の有無、STY31002＝PT0031002 試験

出典：第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] の表 25

2.7.2.3.4.3.3　　ホルモテロール

ホルモテロールの PPK 解析には 652 例の患者から採取した 10277 点の血漿中濃度データを用いた。最終モデルには 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルが選ばれた。最終モデルでは、有意な共変量として体重が CL/F 及び Vc/F（体重増加とともに増加する）に対して、喫煙状況が ka（過去喫煙者と比べて現行喫煙者で低値）及び CL/F（過去喫煙者と比べて現行喫煙者で高値）に対して、COPD 重症度が ka（軽症・中等症の患者に対して、重症・最重症の患者で低値）に対して含まれた。その他の共変量として、F_{rel} に対して製剤の違い（BGF MDI と比べて BFF MDI、GFF MDI 及び FF MDI で高値）と試験間差（他試験と比べて PT010006 試験及び PT010018 試験で低値、PT0031002 試験で高値）が最終モデルに含まれた。

共変量の中で体重がホルモテロールの C_{max}、C_{min} 及び AUC に最も大きく影響した。体重が軽く、過去の喫煙歴を有する軽症から中等症の COPD 患者において、最も影響が強く現れた（グリコピロニウムの C_{max} 及び AUC が最も高くなった）。体重がデータ分布の下位 10%（58.0 kg）の患者集団を想定すると、定常状態における C_{max}、C_{min} 及び AUC の中央値は典型的な背景（81.0 kg、過去の喫煙歴あり、軽度から中等度の COPD）を有する患者集団と比べてそれぞれ約 24%増、26%増、及び 23%増と予測された。これら変化には臨床的意義はないと考えられた。

ホルモテロールの定常状態における見かけの分布容積は 2400 L と推定された。シミュレーションで予測された AUC の累積係数から算出した $t_{½\ effective}$ は約 10 時間と推定された。この $t_{½\ effective}$ から考えると、血漿中ホルモテロール濃度は 1 日 2 回投与時に概ね 2.1 日で定常状態に達することが予測される。

ホルモテロールの最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 17に示す。

表 17　ホルモテロールの最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)	Comment
Structural Model Parameters					
ka	h^{-1}	9.71	5.48	-	
CL/F	L/h	124	0.891	-	
Vc/F	L	1240	0.721	-	
Q/F	L/h	78.1	2.17	-	
Vp/F	L	1130	2.35	-	
Frel	-	1	-	-	
Covariate Coefficients					
beta_CL/F(BWT)	-	0.630	11.9	-	CL/F~(BWT/81.0)^0.630
beta_Vc/F(BWT)	-	0.622	14.9	-	Vc/F~(BWT/81.0)^0.622
beta_ka(SMOK) ref: former smokers	-	-0.219	58.7	-	ka~exp(SMOK*-0.219)
beta_ka(HEALTHHL) ref: mild and moderate COPD	-	-0.388	28.6	-	ka~exp(HEALTHL*-0.388)
beta_CL/F(SMOK) ref: former smokers	-	0.229	14.4	-	CL/F~exp(SMOK*0.229)
beta_Frel(LSTUDY) ref: all other studies (but PT0031002)	-	-0.174	24.2	-	Ferl~exp(LSTUDY*-0.174)
beta_Frel(STY31002) ref: all other studies (but PT010006 and PT010018)	-	0.736	8.90	-	Frel~exp(STY31002*0.736)
beta_Frel(BFF MDI) ref: BGF MDI	-	0.101	48.2	-	Frel~exp(BFF MDI*0.101)
beta_Frel(GFF MDI) ref: BGF MDI	-	0.146	36.1	-	Frel~exp(GFF MDI*0.146)
beta_Frel(FF MDI old) ref: BGF MDI	-	0.404	14.5		Frel~exp(FF MDI old*0.404)
beta_Frel(FF MDI) ref: BGF MDI	-	0.124	38.8		Frel~exp(FF MDI*0.124)
Between Subject Variability					
ka	%CV	116	9.35	18.9	
CL/F	%CV	48.8	5.12	4.81	
Vc/F	%CV	52.7	8.32	10.4	
Q/F	%CV	82.6	12.1	41.7	
Vp/F	%CV	119	14.8	41.9	
Corr(CL/F, Vc/F)	-	0.807	6.40	-	
Corr(Q/F, Vp/F)	-	0.974	8.49	-	
Residual Variability					
Proportional error	%CV	0.339	4.37	11.4	
Additive error	pg/mL	0.398	12.9	11.4	

RSE(%)＝相対標準誤差（%）、%CV＝変動係数（%）、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Q/F＝見かけのコンパートメント間クリアランス、Vc/F＝中央コンパートメントにおける見かけの分布容積、Vp/F＝末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積、ka＝吸収速度定数、F_{rel}＝相対的バイオアベイラビリティ、corr(X,Y)＝パラメータ X-Y 間の相関係数、BWT＝ベースラインにおける体重、SMOK＝喫煙状況、HEALTHL=COPD 重症度（軽症及び中等症 vs. 重症及び最重症）、LSTUDY＝開発後期に実施された試験（PT010006 試験及び PT010018 試験 vs. その他の試験）、STY31002＝PT0031002 試験、BFF MDI=ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT009）、BGF MDI＝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定量噴霧式吸入剤（PT010）、GFF MDI＝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定量噴霧式吸入剤（PT003）、FF MDI old＝ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT005）の旧製剤、FF MDI＝ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT005）

出典：第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] の表 34

2.7.2.3.5 内因性要因による影響

2.7.2.3.5.1 人種

PPK 解析の対象集団の 90%以上は白人であったことから、人種は共変量として検討しなかった。BGF MDI 投与時の薬物動態に関する日本人と外国人の比較については、2.7.2.3.3項で考察する。

2.7.2.3.5.2 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（2.7.2.3.4項を参照）。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 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（PPK 解析報告書は第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] を参照）。

2.7.2.3.5.3 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（2.7.2.3.4項を参照）。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。

2.7.2.3.5.4 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（2.7.2.3.4項を参照）。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 Qp1/F 及び Qp2/F、グリコピロニウムの Vc/F、Vp/F 及び Q/F、並びに、ホルモテロールの CL/F 及び Vc/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（PPK 解析報告書は第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] を参照）。

2.7.2.3.5.5 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（2.7.2.3.2.4.1項及び2.7.2.3.2.4.3項を参照）、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（2.7.2.3.2.4.2項を参照）、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（2.7.2.3.4項を参照）、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}、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。但し、解析データセット中で eGFR 値が 45.0 mL/min 付近の患者が非常に限られており、予測結果が実質的にモデルからの外挿となっている点に注意する必要があるが、そのシミュレーション結果に基づくと、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（PPK 解析報告書は第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] を参照）。

2.7.2.3.5.6 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（2.7.2.3.2.4.2項を参照）、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（2.7.2.3.2.4.1項及び2.7.2.3.2.4.3項を参照）、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。

2.7.2.3.5.7 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（2.7.2.3.4項を参照）。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 ka に対する COPD 重症度の影響（軽症から中等症の COPD 患者と比較して重症から最重症の 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（PPK 解析報告書は第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] を参照）。

2.7.2.3.6 外因性要因による影響

2.7.2.3.6.1 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（2.7.2.3.4項を参照）。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（PPK 解析報告書は第 5 部、5.3.3.5.1 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] を参照）。

2.7.2.3.6.2 薬物間相互作用

2.7.2.3.6.2.1 ブデソニド

In vitro

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 et al 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-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 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。

In vivo

ブデソニドの薬物動態に及ぼす CYP3A4 阻害剤の影響に関する複数の報告がある。ブデソニド経口投与時の平均 AUC は、ケトコナゾールの同時服用により 6.8 倍に上昇したが、両薬物の投与間隔を 12 時間とすることで、ブデソニドの AUC の上昇は 3.8 倍に縮小した[Seidegård 2000]。イトラコナゾールの併用により、ブデソニド吸入投与時の AUC は 4.2 倍（範囲：1.7～9.8 倍）に上昇し、C_{max} は 1.6 倍に上昇した[Raaska et al 2002]。

2.7.2.3.6.2.2 グリコピロニウム

In vitro

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（BS001884-07 試験及び BS001884-08 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（CYP0750_R45 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（16AZTrP2R2 試験）の結果、グリコピロニウムは OCT1、OCT2、OATP1B1、MATE1 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（IC_{50}）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。

In vivo

グリコピロニウムの腎排泄には OCT2 が関与していると考えられる。健康被験者を対象にシメチジン（OCT2 阻害剤）との薬物相互作用を検討した報告[Dumitras et al 2013]によれば、吸入投与時のグリコピロニウムの全身曝露量（AUC）及び腎クリアランスは、シメチジンとの併用によりそれぞれ 22%上昇及び 23%低下した。これらパラメータの変化量に基づくと、グリコピロニウムの吸入に際しシメチジン又は他の OCT2 阻害剤を併用したとしても、臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は発現しないことが予想される。

2.7.2.3.6.2.3 ホルモテロール

In vitro

(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* 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（第 1 部 1.13 項 シムビコート 資料概要より引用）。

In vivo

ホルモテロールについては、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たため、臨床での薬物相互作用試験は実施していない。ホルモテロールを含む 3 剤配合吸入剤（ベクロメタゾン、グリコピロニウム及びホルモテロール）に及ぼすシメチジンの影響を検討した報告[Mariotti et al 2017]によると、ホルモテロールの全身曝露量は、シメチジン併用により約 20%増加した。この原因については、恐らく、シメチジンによる CYP2D6 及び CYP2C9 の阻害が関係していると考えられている。

2.7.2.3.6.2.4 BGF MDI の 3 有効成分間の相互作用

PT010001 試験の結果から、BGF MDI 単回投与時の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 GFF MDI 単回投与時との生物学的同等性が示された。また、PT010002 試験の結果から、BGF MDI 単回投与時の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 BFF MDI 単回投与時との類似性が示された。以上の結果から、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす BD 配合の影響、並びに、ブデソニド及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす GP 配合の影響は、いずれもないことが確認された（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.2.1 項及び 2.7.1.3.2.2.項を参照）。

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態における BGF MDI に対する BFF MDI、GFF MDI 及び各単剤の影響（すなわち、製剤違いの影響）を PPK 解析のなかで検討した（2.7.2.3.4項を参照）。製剤による違い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個体間変動を説明する有意な共変量ではなかった。一方で、ホルモテロールでは製剤の違いは F_{rel} に対する有意な共変量であった（BGF MDI に対して、BFF MDI、GFF MDI 及び FF MDI で高値を示す）。製剤違いの影響は小さく、ホルモテロールの F_{rel} は BGF MDI と比べて BFF MDI で 11%、GFF MDI で 16%及び FFMDI で 13%高かった。これらの違いは既述の相対的 BA を評価した試験において BGF MDI と GFF MDI 及び BFF MDI との間で全身曝露量の類似性が示されていることを踏まえると、臨床的意義はないものと考えられる。

2.7.2.3.6.3 スペーサー使用による影響

PT010011 試験では、健康被験者を対象に BGF MDI 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に及ぼすスペーサー使用による影響を評価した。その際、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）の各条件下でスペーサーの有無による影響を評価した。BGF MDI の投与に際しスペーサーを使用した場合、全身的総曝露量（経肺吸収＋消化管吸収）は、スペーサー非使用時と比較して増加した。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の増加率は、ブデソニドに

ついてそれぞれ 33%及び 52%、並びに、グリコピロニウムについてそれぞれ 55%及び 141%であったが、ホルモテロールについては C_{max} のみ 66%増加し、AUC_{0-t} は不変であった。スペーサー使用による曝露量の増加は、スペーサー非使用時の曝露量が低かった（吸入手技が未熟な）被験者において顕著であり、このことから、スペーサー使用による有効成分の肺への送達量の増加が示唆された。一方、スペーサー非使用時の曝露量が高かった（優れた吸入手技を有する）被験者では、経肺的曝露量及び全身的総曝露量のいずれについても、スペーサー使用による大きな増加は認められなかった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.3 項を参照）。

2.7.2.3.7 薬力学

2.7.2.3.7.1 肺機能

BGF MDI に配合される BD 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 GP 及び FF 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。本試験で得られた結果に基づいて、BGF MDI に配合される BD の至適用量を選択した。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。本試験では、BFF MDI に配合される BD 及び FF の間で薬物間相互作用が生じないことも評価した。

2.7.2.3.7.1.1 喘息患者を対象とする BD の用量選択試験（PT008001 試験）

PT008001 試験は、軽症から中等症の持続型喘息患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同 4 週間反復投与 4 期 5 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、4 用量の BD MDI（320、160、80 及び 40 µg）を 1 日 2 回反復投与した際の有効性及び安全性をプラセボ MDI との比較により検討した。4 つの治療期は、それぞれ 1 日 2 回 28±2 日間の反復投与で構成され、各治療期の間には 14～21 日間の休薬期間を設定した。

本試験の主要目的は、軽症から中等症の持続型喘息患者で BD MDI による肺機能の改善効果がプラセボ MDI と比較して優れていることを示すことであった。本試験の主要評価項目は、各治療期の終了時点における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量であった。本試験では BD MDI の用量反応を評価しているが、喘息患者は、ICS に対する肺機能の用量反応が現れやすい集団であることを考慮して選択した。本試験の結果に基づいて、BGF MDI の第 III 相試験における BD の検討用量を決定した。

有効性の主要評価項目における結果（治療終了時点における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）：

MITT 有効性評価対象集団における治療終了時点の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量及び比較解析の結果を表 18に要約する。なお、すべての被験者には、スクリーニング時及び治療期と治療期の間の休薬期間に ICS（Pulmicort Flexhaler 180 µg）を 1 日 2 回投与していることから、治験薬によるベースラインからの変化は殆どないか、又は、ベースラインからの負の変化が予想された。

表 18　有効性の主要評価項目：治療終了時点における朝の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量及び比較解析の結果（PT008001 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療期	症例数	データ数	朝の投与前トラフ FEV_1（mL）						
			ベースラインからの変化量			プラセボとの差			
			LSM	SE	95%CI	LSM	SE	95%CI	p 値
BD MDI 320 µg BID	112	109	-2	17.5	-36～33	114	22.9	69～160	<0.0001
BD MDI 160 µg BID	118	109	-1	17.4	-35～33	115	22.9	70～161	<0.0001
BD MDI 80 µg BID	57	56	-34	24.2	-81～14	83	28.5	27～139	0.0039
BD MDI 40 µg BID	58	56	-31	24.2	-79～16	85	28.4	29～141	0.0029
プラセボ MDI BID	118	111	-116	17.3	-150～-82	NA	NA	NA	NA

FEV_1＝1 秒量、BD＝ブデソニド、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、LSM＝最小二乗平均、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、NA＝適用せず

ベースラインは、すべての治療期で評価可能であった第 1 日目の投与前 60 分及び 30 分値の平均値と定義した。治療終了時点は 29 日目とした（投与 29 日目が欠測であった場合は、投与 15 日目を治療終了時点とした）。LSM は、治療、ベースライン及び治療期を共変量とする線形混合モデルで算出した。

出典：治験総括報告書（PT008001 試験）の表 7-1

有効性の主要評価項目である治療終了時点の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量は、検討した BD MDI のすべての用量で、プラセボ MDI に対する統計学的優越性が示された。最小二乗平均の差の推定値（p 値）は、BD MDI 320、160、80 及び 40 µg についてそれぞれ 114 mL（p<0.0001）、115 mL（p<0.0001）、83 mL（p=0.0039）及び 85 mL（p=0.0029）であった。

5 投与群のうち、有効性の主要評価項目についてベースラインからの平均変化量が最も大きかったのはプラセボ MDI であり、116 mL の低下を示した。4 用量の BD MDI によるベースラインからの平均変化量は、いずれもプラセボ MDI より小さく、数値的な用量反応性が認められた。

BD MDI 320 µg 及び 160 µg 投与におけるプラセボ 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。また、本試験では、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。BD MDI の 2 つの低用量治療期（80 及び 40 µg）においても、プラセボ MDI との間に統計学的有意差が示されたが、その差は 100 mL 未満であり、2 つの高用量治療期（320 及び 160 µg）の値より約 25%低かった。

BD MDI の 2 つの高用量治療期（320 及び 160 µg）による治療効果は、BD MDI の 2 つの低用量治療期（80 及び 40 µg）と比較して数値的に大きかったが、BD MDI の 4 用量間で比較した場合、いずれの比較においても統計学的有意差は認められなかった。ただし、本試験では、用量間での対比較に際し、差を示すための検出力が予め確保されていないことに留意する必要がある。

副次的評価項目における結果：

- 朝夕の投与前ピークフロー（PEF）におけるベースラインからの変化量は、BD MDI の 4 用量すべてにおいてプラセボ MDI に対する統計学的優越性が示された。プラセボ MDI に対する最小二乗平均の差の推定値（p 値）は、朝夕の測定においてそれぞれ 19.941 L/min（p=0.0019）～24.280 L/min（p=0.0002）及び 18.404 L/min（p=0.0057）～30.911 L/min（p<0.0001）であり、最小値及び最大値はそれぞれ BD MDI 80 µg 及び 40 µg の投与期間中に観測された。BD MDI 40 µg を除く 3 用量の BD MDI については、朝夕のいずれの PEF

についても、数値的な用量反応性が認められた。しかしながら、BD MDI の用量間での対比較において統計学的有意差は示されなかった。

- 治療期の最終週までのレスキュー薬（サルブタモール）の吸入回数のベースラインからの平均変化量は、BD MDI のすべての用量についてプラセボ MDI に対する統計学的に有意な減少が認められた。プラセボ MDI に対する最小二乗平均の差の推定値（p 値）は-0.701 回（p=0.0058）～-0.918 回（p=0.0004）であり、最小及び最大の改善効果はそれぞれ BD MDI 40 µg 及び 80 µg の投与期間中に観測された。BD MDI の用量間で統計学的有意差は示されず、見かけ上の用量反応性も認められなかった。
- 治療期の最終週における Asthma Control Questionaire-5（ACQ-5）スコアのベースラインからの平均変化量は、BD MDI のすべての用量についてプラセボ MDI に対する有意な変化が認められた。プラセボ MDI に対する最小二乗平均の差の推定値（p 値）は-0.307（p=0.0032）～-0.475 回（p<0.0001）であり、最小及び最大の改善効果はそれぞれ BD MDI 40 µg 及び 320 µg の投与期間中に観測された。BD MDI のすべての用量で、プラセボとの比較においては、ACQ-5 スコアの臨床的に意義のある最小変化量の閾値（-0.5 単位）を満たす治療効果は示されなかったが、BD MDI の高用量の 3 群（320、160 及び 80 µg）では、ベースラインとの比較において、この閾値を満たす効果が示された。BD MDI の用量間では、数値的な用量反応性が認められた。しかしながら、BD MDI の用量間での対比較において統計学的有意差は示されなかった。

結論：ベースラインで調整した朝の投与前トラフ FEV_1 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、BD 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。

2.7.2.3.7.1.2 COPD 患者を対象とする BD の用量選択試験（PT009001 試験）

PT009001 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同 28 日間反復投与 4 期 5 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、BFF MDI、BD MDI 及び FF MDI の有効性及び安全性を評価するために実施した。本試験では、初回から最終まで 28 日間の反復投与で構成される治療期が 4 期設定され、各期の間には 14～21 日間の休薬期間が設定された。すべての被験者は、BFF MDI 320/9.6 µg BID 及び FF MDI 9.6 µg BID、並びに、残りの 3 つの治療（BFF MDI 160/9.6 µg BID、BFF MDI 80/9.6 µg BID 及び BD MDI 320 µg BID）のうちの 2 つを投与された。

本試験の主要目的は、中等症から重症の COPD 患者に対する BD 320 µg と FF 9.6 µg の配合剤（BFF MDI 320/9.6 µg）による肺機能の改善効果が、BD MDI 320 µg 単独投与と比較して優れていることを示すことであった。また、本試験では、BFF MDI による BD と FF の併用投与が、個々の有効成分を単独投与した場合と比較して優れていることを示すとともに、BFF MDI における BD の用量範囲を評価した。

有効性の主要評価項目における結果（第 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12}）：

BFF MDI のすべての用量において BD MDI 320 µg と比較して、第 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意な改善効果が認められ、その差は、BFF MDI の 320/9.6 µg、160/9.6 µg 及び 80/9.6 µg でそれぞれ 221 mL、186 mL 及び 194 mL であった。一方、FF MDI 9.6 µg との比較において統計学的に有意な改善効果が認められたのは、BFF MDI 320/9.6 µg のみであった（FF MDI 9.6 µg に対する BFF MDI 320/9.6 µg の差：56 mL）。

ベースラインに対して最も大きな改善効果が認められたのは、BFF MDI 320/9.6 µg であった。BD が低用量の 2 治療期（BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg）における改善効果は、BD MDI 320/9.6 µg よりわずかに小さく、また、互いに類似していた。BFF MDI の 3 用量間で比較した場合、いずれの対比較においても統計学的有意差は認められなかった。

表 19　有効性の主要評価項目：投与 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に関する比較解析の結果（PT009001 試験における MITT 有効性評価対象集団）

比較対照	FEV_1 AUC_{0-12} の差（mL）											
	BFF MDI 320/9.6 µg				BFF MDI 160/9.6 µg				BFF MDI 80/9.6 µg			
	LSM	SE	95%CI	p 値	LSM	SE	95%CI	p 値	LSM	SE	95%CI	p 値
プラセボ MDI	231	17.4	197～266	NA	197	19.8	158～236	NA	205	20.0	165～244	NA
BD MDI 320 µg	221	19.5	182～259	<0.0001	186	22.1	143～230	<0.0001	194	22.2	150～237	<0.0001
FF MDI 9.6 µg	56	17.2	22～90	0.0013	21	19.8	-18～60	0.2827	29	19.8	-10～68	0.1436
BFF MDI 160/9.6 µg	34	19.5	-4～73	0.0779	NA	NA	NA	NA	8[a]	22.2[a]	-36～51[a]	0.7290[a]
BFF MDI 80/9.6 µg	27	19.7	-12～65	0.1742	-8[a]	22.2[a]	-51～36[a]	0.7290[a]	NA	NA	NA	NA

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、BD＝ブデソニド、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、LSM＝最小二乗平均、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、NA＝適用せず

ベースラインは、すべての治療期で評価可能であった第 1 日目の投与前 60 分及び 30 分値の平均値と定義した。

a　重複記載（BFF MDI 160/9.6 µg vs. BFF MDI 80/9.6 µg）

出典：治験総括報告書（PT009001 試験）の表 24

副次的評価項目における結果：

- 全 28 日間における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量は、FF 単独投与（FF MDI 9.6 µg）に対する BFF MDI 320/9.6 µg 及び BFF MDI 160/9.6 µg の差がそれぞれ 55 mL 及び 38 mL であり、いずれの対比較についても統計学的に有意な改善効果が認められた（それぞれ p=0.0004 及び p=0.0332）。
- 全 28 日間における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量は、BD 単独投与（BD MDI 320 µg）に対する BFF MDI 320/9.6 µg、160/9.6 µg 及び 80/9.6 µg の差がそれぞれ 115 mL、99 mL 及び 88 mL であり、用量依存的かつ統計学的に有意な改善効果が認められた。
- 投与 1、15 及び 29 日目並びに全 28 日間におけるピーク FEV_1 は、BFF MDI の各用量において BD MDI 320 µg に対する用量依存的な改善効果が認められた。BD 単独投与（BD MDI 320 µg）に対する全 28 日間のピーク FEV_1 の改善効果は、BFF MDI 320/9.6 µg、160/9.6 µg 及び 80/9.6 µg についてそれぞれ 248 mL、220 mL 及び 212 mL であり、すべての対比較において統計学的有意差が認められた。

- 投与 29 日目における努力肺活量（FVC）AUC_{0-12} のベースラインからの変化量は、BFF MDI のすべての用量について BD MDI 320 µg に対する統計学的に有意な改善効果が認められたが、FF MDI 9.6 µg との比較では、BFF MDI のいずれの用量についても統計学的に有意な改善は認められなかった。FEV_1 AUC_{0-12} と同様、FVC AUC_{0-12} についても、BFF MDI の用量間では数値的な用量依存性が認められた。FVC AUC_{0-12} の改善効果は BFF MDI 320/9.6 µg で最も大きく、BD が低用量の 2 治療期（BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg）における改善効果は互いに類似していた。 BFF MDI の 3 用量間での比較では、いずれの対比較においても統計学的有意差は認められなかった。
- TDI focal score では、BFF MDI のすべての用量について BD MDI 320 µg に対する統計学的に有意な改善効果が認められたが、FF MDI 9.6 µg との比較では、BFF MDI 160/9.6 µg についてのみ統計学的有意差が認められた。
- 治療期の最終週までのレスキュー薬（サルブタモール）の使用では、BFF MDI のすべての用量について BD MDI 320 µg に対する統計学的に有意な減少が認められた。FF MDI 9.6 µg との比較でも、高用量から低用量の BFF MDI において類似したパターンが認められたが、BFF MDI 320/9.6 µg と FF MDI 9.6 µg の比較においてのみ統計学的有意差が認められた。また、 BFF MDI の 3 用量間では、レスキュー薬の使用について数値的な用量依存性が認められたが、いずれの対比較においても統計学的有意差は認められなかった。

結論：投与 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12} 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、BD 及び FF 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。

2.7.2.3.7.2 心血管系への影響

BGF MDI の有効成分のうち、グリコピロニウム及びホルモテロールについては、2 剤配合剤である GFF MDI を用いた TQT 試験（PT003009 試験）を実施している。ブデソニドについては、次項に示す通り、心再分極への影響はないと考えられたことから、TQT 試験を含め、心血管系への影響を評価する試験は実施していない。

なお、心再分極への影響を評価する場合、BGF MDI の各有効成分を個別に評価することは可能と考えられたことから、BGF MDI 投与による TQT 試験は実施していない。BGF MDI による心血管系への影響については、第 III 相試験（PT010006 試験）の中で、通常の検査項目（バイタルサイン及び心電図）として評価している（臨床的安全性 2.7.4.4 項を参照）。

2.7.2.3.7.2.1 ブデソニド

ブデソニドについて、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 et al 2014]。

2.7.2.3.7.2.2 グリコピロニウム及びホルモテロール

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 のベースラインからの変化量のプラセボとの差が最大となる時点の平均値（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。

2.7.2.3.7.3 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（臨床的安全性 2.7.4.4.3 項を参照）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

表 20 臨床薬理試験の要約：健康被験者におけるブデソニドの薬物動態パラメータ

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤及び用法用量 [a]［評価日／投与条件］	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	$t_{½}$ (h)
PT010001 (USA)	健康成人 (84) [18-45]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	484 (67)	0.37 [0.03-4.0]	1661 (44)	2.89 (17)
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg SD	249 (58)	0.33 [0.10-4.0]	883 (46)	2.88 (20)
		BGF MDI 80/14.4/9.6 µg SD	119 (82)	0.35 [0.03-2.0]	429 (55)	2.94 (17)
		Symbicort MDI 320/9 µg SD	462 (92)	0.33 [0.03-4.0]	1410 (52)	2.95 (18)
		Symbicort MDI 160/9 µg SD	268 (59)	0.33 [0.03-2.0]	845 (40)	2.94 (14)
PT010002 (USA)	健康成人 (72) [19-55]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	422 (81)	0.33 [0.10-4.0]	1598 (50)	3.04 (14)
		BFF MDI 320/9.6 µg SD	431 (68)	0.67 [0.03-4.0]	1657 (50)	3.02 (18)
		Symbicort TBH 400/12 µg SD	413 (113)	0.33 [0.03-2.0]	1277 (70)	3.01 (15)
PT010003 (USA)	日本人健康成人 (20) [22-45]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	640 (34)	0.33 [0.03-1.0]	2166 (29)	4.55 (13)
		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Day 7]	833 (24)	0.33 [0.10-1.0]	3198 (23)	NC
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg SD	304 (26)	0.33 [0.10-2.0]	1047 (26)	3.78 (23)
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID [Day 7]	362 (36)	0.33 [0.03-1.0]	1465 (35)	NC
PT010011 (USA)	健康成人 (56) [20-40]	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー使用＋活性炭服用なし］	702 (46)	0.33 [0.10-1.0]	1934 (55) [c]	4.2 (32)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー非使用＋活性炭服用なし］	453 (75)	0.33 [0.10-2.0]	1453 (66) [c]	4.3 (36)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー使用＋活性炭服用あり］	612 (74)	0.33 [0.10-1.0]	1619 (75) [c]	4.3 (34)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー非使用＋活性炭服用あり］	340 (117)	0.33 [0.10-2.0]	824 (121) [c]	3.6 (33)

USA＝米国、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝ターヒューヘイラー、SD＝単回投与、BID＝1 日 2 回投与、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{½}$＝終末相消失半減期、NC＝算出せず

各値は、幾何平均値及び幾何変動係数（%）

a MDI の用量は、噴霧薬物量で表記（Symbicort THB 400/12 µg [metered dose] は、噴霧薬物量 320/9 µg に相当）

b 中央値及び範囲

c AUC_{0-t}

表 21　臨床薬理試験の要約：健康被験者におけるグリコピロニウムの薬物動態パラメータ

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤及び用法用量 [a]［評価日／投与条件］	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	$t_{½}$ (h)
PT010001 (USA)	健康成人 (84) [18-45]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	10.4 (91)	0.10 [0.03-2.1]	26.3 (87)	2.69 (72)
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg SD	10.7 (77)	0.10 [0.03-1.0]	23.4 (58)	2.50 (86)
		BGF MDI 80/14.4/9.6 µg SD	10.3 (87)	0.10 [0.03-0.62]	22.3 (111)	2.37 (101)
		GFF MDI 14.4/9.6 µg SD	9.3 (98)	0.10 [0.03-4.0]	27.1 (67)	2.74 (66)
PT010002 (USA)	健康成人 (72) [19-55]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	7.36 (88)	0.10 [0.03-10.0]	19.7 (49)	3.25 (68)
PT010003 (USA)	日本人健康成人 (20) [22-45]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	11.2 (45)	0.10 [0.03-0.10]	29.5 (28)	8.41 (108)
		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Day 7]	22.5 (46)	0.10 [0.03-0.33]	87.0 (32)	NC
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg SD	6.9 (82)	0.10 [0.03-1.0]	21.4 (43)	5.06 (87)
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID [Day 7]	18.0 (49)	0.10 [0.03-0.33]	77.5 (37)	NC
PT010011 (USA)	健康成人 (56) [20-40]	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー使用＋活性炭服用なし］	47.7 (73)	0.03 [0.03-0.67]	74.3 (96) [c]	2.0 (102)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー非使用＋活性炭服用なし］	19.0 (131)	0.03 [0.03-4.0]	48.1 (122) [c]	4.7 (93)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー使用＋活性炭服用あり］	42.1 (65)	0.03 [0.03-0.10]	69.2 (85) [c]	2.7 (100)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー非使用＋活性炭服用あり］	17.1 (182)	0.03 [0.03-0.67]	19.8 (325) [c]	1.5 (146)
PT003009 (USA)	健康成人 (69) [19-45]	GFF MDI 14.4/9.6 µg SD	12.3 (85)	0.10 [0.03-8.0]	20.8 (122)	2.81 (57)
		GFF MDI 115.2/38.4 µg SD	60.3 (148)	0.10 [0.03-8.0]	152 (65)	7.73 (97)
		GP MDI 115.2 µg SD	64.0 (123)	0.167 [0.03-5.0]	183 (74)	12.3 (92)
PT003010 (USA)	日本人健康成人 (24) [18-40]	GFF MDI 28.8/9.6 µg SD	13.2 (64)	0.10 [0.03-4.02]	41.2 (50)	5.88 (109)
		GFF MDI 14.4/9.6 µg SD	7.47 (69)	0.10 [0.03-0.10]	19.4 (59)	3.86 (44)
		GP MDI 28.8 µg SD	13.3 (80)	0.10 [0.03-2.00]	45.3 (55)	12.5 (219)
		GP MDI 14.4 µg SD	6.22 (61)	0.10 [0.03-4.10]	22.3 (51)	5.82 (162)

USA＝米国、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、SD＝単回投与、BID＝1 日 2 回投与、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{½}$＝終末相消失半減期、NC＝算出せず

各値は、幾何平均値及び幾何変動係数（%）

a　MDI の用量は、噴霧薬物量で表記

b　中央値及び範囲

c　AUC_{0-t}

表 22　臨床薬理試験の要約：健康被験者におけるホルモテロールの薬物動態パラメータ

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤及び用法用量 [a]［評価日／投与条件］	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	$t_{½}$ (h)
PT010001 (USA)	健康成人 (84) [18-45]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	10.8 (52)	0.33 [0.03-4.0]	58.1 (34)	4.60 (38)
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg SD	10.1 (45)	0.55 [0.03-2.0]	55.8 (29)	5.35 (45)
		BGF MDI 80/14.4/9.6 µg SD	10.2 (68)	0.55 [0.03-4.0]	59.6 (33)	4.49 (44)
		GFF MDI 14.4/9.6 µg SD	9.2 (69)	0.58 [0.10-8.0]	54.3 (39)	4.76 (37)
		Symbicort MDI 320/9 µg SD	8.9 (68)	0.10 [0.03-8.0]	48.6 (35)	4.96 (33)
		Symbicort MDI 160/9 µg SD	8.1 (60)	0.50 [0.03-4.0]	43.9 (40)	5.36 (33)
PT010002 (USA)	健康成人 (72) [19-55]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	8.2 (58)	0.67 [0.10-12.0]	39.2 (46)	4.79 (37)
		BFF MDI 320/9.6 µg SD	7.6 (45)	0.67 [0.10-8.0]	39.5 (41)	4.81 (39)
		Symbicort TBH 400/12 µg SD	6.7 (85)	0.10 [0.03-2.0]	23.2 (59)	4.82 (46)
PT010003 (USA)	日本人健康成人 (20) [22-45]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD	13.2 (32)	0.10 [0.10-0.67]	56.3 (26)	4.49 (45)
		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Day 7]	26.3 (33)	0.10 [0.10-0.67]	98.0 (30)	NC
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg SD	11.0 (30)	1.00 [0.10-4.0]	62.1 (27)	6.79 (49)
		BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID [Day 7]	22.6 (45)	0.10 [0.10-0.33]	89.2 (30)	NC
PT010011 (USA)	健康成人 (56) [20-40]	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー使用＋活性炭服用なし］	18.1 (58)	0.10 [0.03-0.67]	35.9 (98) [c]	5.8 (34)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー非使用＋活性炭服用なし］	10.8 (66)	0.10 [0.03-4.0]	37.0 (89) [c]	5.2 (53)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー使用＋活性炭服用あり］	17.9 (48)	0.10 [0.03-0.33]	33.1 (71) [c]	5.6 (38)
		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg SD ［スペーサー非使用＋活性炭服用あり］	8.3 (99)	0.10 [0.03-0.67]	8.9 (472) [c]	4.5 (111)
PT003009 (USA)	健康成人 (69) [19-45]	GFF MDI 14.4/9.6 µg SD	9.68 (71)	0.167 [0.10-3.0]	36.3 (56)	5.84 (49)
		GFF MDI 115.2/38.4 µg SD	33.6 (65)	0.167 [0.03-5.0]	136 (45)	8.17 (33)
PT003010 (USA)	日本人健康成人 (24) [18-40]	GFF MDI 28.8/9.6 µg SD	10.1 (41)	0.10 [0.10-1.0]	41.3 (42)	5.13 (34)
		GFF MDI 14.4/9.6 µg SD	10.2 (64)	0.10 [0.10-2.0]	40.6 (34)	4.94 (34)

USA＝米国、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝ターヒューヘイラー、SD＝単回投与、BID＝1 日 2 回投与、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{½}$＝終末相消失半減期、NC＝算出せず

各値は、幾何平均値及び幾何変動係数（%）

a　MDI の用量は、噴霧薬物量で表記（Symbicort THB 400/12 µg [metered dose] は、噴霧薬物量 320/9 µg に相当）

b　中央値及び範囲

c　AUC_{0-t}

表 23　　臨床薬理試験の要約：COPD 患者におけるブデソニドの薬物動態パラメータ

試験番号 （実施国）	被験者 （例数） ［年齢］	製剤及び用法用量 [a] ［評価日］	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{0-12} (pg･h/mL)	$t_{½}$ (h)
PT010006 (USA)	COPD 患者 [c] (202) [42-80]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Week 24]	631 (80)	0.37 [0-12]	2551 (70)	4.3 (38)
		BFF MDI 320/9.6 µg BID [Week 24]	654 (59)	0.97 [0-4.0]	2583 (56)	4.5 (32)
		Symbicort TBH 400/12 µg BID [Week 24]	635 (55)	0.33 [0-1.0]	2285 (48)	4.5 (26)
PT010018 (USA)	COPD 患者 [d] (30) [48-76]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD [Day 1]	709 (57)	0.33 [0.10-1.0]	2407 (45)	6.2 (25)
		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Day 8]	663 (66)	0.67 [0.10-2.0]	3005 (59)	NC
PT009001 (USA)	COPD 患者 [d] (180) [44-80]	BFF MDI 320/9.6 µg BID [Day 28]	722 (50)	0.67 [0.10-2.0]	2705 (45)	3.88 (25)
		BFF MDI 160/9.6 µg BID [Day 28]	363 (64)	0.67 [0-2.0]	1389 (57)	3.84 (25)
		BFF MDI 80/9.6 µg BID [Day 28]	218 (41)	0.35 [0-2.0]	791 (32)	3.97 (30)
		BD MDI 320 µg BID [Day 28]	658 (51)	0.67 [0-2.0]	2685 (48)	4.02 (21)

USA＝米国、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、BD＝ブデソニド、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝タービュヘイラー、SD＝単回投与、BID＝1日 2 回投与、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{½}$＝終末相消失半減期、NC＝算出せず

各値は、幾何平均値及び幾何変動係数（%）

a　MDI の用量は、噴霧薬物量で表記（Symbicort THB 400/12 µg [metered dose] は、噴霧薬物量 320/9 µg に相当）

b　中央値及び範囲

c　中等症～最重症の COPD 患者

d　中等症～重症の COPD 患者

表 24　　臨床薬理試験の要約：COPD 患者におけるグリコピロニウムの薬物動態パラメータ

試験番号 （実施国）	被験者 （例数） ［年齢］	製剤及び用法用量 [a] ［評価日］	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{0-12} (pg･h/mL)	$t_{½}$ (h)
PT010006 (USA)	COPD 患者 [c] (202) [42-80]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Week 24]	17.8 (92)	0.08 [0-12]	74.0 (69)	7.4 (43)
		GFF MDI 14.4/9.6 µg BID [Week 24]	19.8 (97)	0.08 [0-12]	79.3 (84)	6.9 (40)
PT010018 (USA)	COPD 患者 [d] (30) [48-76]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD [Day 1]	17.2 (81)	0.03 [0.03-4.0]	42.5 (46)	8.5 (132)
		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Day 8]	18.3 (65)	0.10 [0.03-1.0]	73.9 (53)	NC
PT0010801 (USA)	COPD 患者 [e] (33) [44-71]	GP MDI 14.4 µg SD	11.9 (89)	0.33 [0.03-0.35]	19.9 (144)	3.95 (84)
		GP MDI 28.8 µg SD	23.2 (72)	0.10 [0.03-0.383]	72.7 (88)	5.53 (54)
		GP MDI 57.6 µg SD	46.7 (104)	0.10 [0.03-0.917]	125 (93)	7.43 (65)
		GP MDI 115.2 µg SD	118 (107)	0.10 [0.03-0.933]	299 (93)	8.86 (47)
PT0031002 (USA) (AUS) (NZL)	COPD 患者 [c] (122) [40-80]	GFF MDI 28.8/9.6 µg BID [Day 7]	52.5 (73)	0.10 [0.03-3.93]	199 (67)	7.52 (26) [f]
		GFF MDI 57.6/9.6 µg BID [Day 7]	129 (105)	0.10 [0-7.93]	501 (76)	7.44 (29) [f]
		GP MDI 28.8 µg BID [Day 7]	80.2 (76)	0.10 [0-0.433]	291 (86)	9.42 (67) [f]

USA＝米国、AUS＝オーストラリア、NZL＝ニュージーランド、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、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、MDI＝定量噴霧式吸入剤、SD＝単回投与、BID＝1 日 2 回投与、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{½}$＝終末相消失半減期、NC＝算出せず

各値は、幾何平均値及び幾何変動係数（%）

a　MDI の用量は、噴霧薬物量で表記
b　中央値及び範囲
c　中等症～最重症の COPD 患者
d　中等症～重症の COPD 患者
e　軽症～中等症の COPD 患者
f　算術平均及び変動係数（%）

表 25　　臨床薬理試験の要約：COPD 患者におけるホルモテロールの薬物動態パラメータ

試験番号 （実施国）	被験者 （例数） ［年齢］	製剤及び用法用量 [a] ［評価日］	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{0-12} (pg･h/mL)	$t_{½}$ (h)
PT010006 (USA)	COPD 患者 [c] (202) [42-80]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Week 24]	8.4 (70)	0.96 [0-12]	55.1 (57)	5.5 (35)
		GFF MDI 14.4/9.6 µg BID [Week 24]	10.5 (80)	0.92 [0-12]	56.2 (53)	6.6 (46)
		BFF MDI 320/9.6 µg BID [Week 24]	7.5 (57)	1.00 [0-10]	47.3 (44)	6.9 (44)
PT010018 (USA)	COPD 患者 [d] (30) [48-76]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg SD [Day 1]	6.4 (48)	0.33 [0.10-10]	32.6 (30)	5.9 (41)
		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID [Day 8]	7.4 (38)	0.67 [0.03-12]	47.4 (30)	NC
PT009001 (USA)	COPD 患者 [d] (180) [44-80]	BFF MDI 320/9.6 µg BID [Day 28]	13.3 (59)	0.95 [0.05-7.9]	80.0 (53)	5.99 (31)
		BFF MDI 160/9.6 µg BID [Day 28]	12.9 (55)	0.67 [0.10-12]	79.9 (42)	5.58 (27)
		BFF MDI 80/9.6 µg BID [Day 28]	13.5 (55)	0.67 [0.10-4.0]	84.6 (56)	6.04 (46)
		FF MDI 9.6 µg BID [Day 28]	12.2 (51)	0.68 [0.03-12]	78.4 (46)	6.60 (34)
PT0050801 (AUS) (NZL)	COPD 患者 [d] (34) [41-79]	FF MDI 2.4 µg SD	2.84 (88) [e]	1.42 [0.03-11.9]	9.40 (65) [e]	NC
		FF MDI 4.8 µg SD	3.49 (69) [e]	0.917 [0.00-4.00]	20.3 (58) [e]	6.18 (36) [e]
		FF MDI 9.6 µg SD	6.36 (44) [e]	0.933 [0.08-11.8]	45.8 (52) [e]	6.79 (47) [e]
PT005003 (USA)	COPD 患者 [d] (50) [46-77]	FF MDI 7.2 µg SD	7.66 (53)	0.942 [0.10-2.03]	39.7 (60)	4.26 (11) [e]
		FF MDI 9.6 µg SD	9.88 (55)	0.983 [0.10-2.13]	52.4 (48)	4.39 (12) [e]
		FF MDI 19.2 µg SD	19.0 (51)	0.967 [0.10-9.83]	98.5 (45)	4.73 (9.7) [e]
PT0031002 (USA) (AUS) (NZL)	COPD 患者 [c] (122) [40-80]	GFF MDI 28.8/9.6 µg BID [Day 7]	14.1 (62)	1.01 [4.08-48.7]	101 (48)	6.32 (18) [e]
		GFF MDI 57.6/9.6 µg BID [Day 7]	15.3 (72)	0.483 [0.10-9.97]	101 (62)	7.80 (65) [e]
		FF MDI 7.2 µg BID [Day 7]	12.6 (49)	0.917 [0.03-9.92]	90.4 (34)	7.25 (41) [e]
		FF MDI 9.6 µg BID [Day 7]	19.2 (50)	0.983 [0.10-2.17]	124 (48)	6.16 (20) [e]

USA＝米国、AUS＝オーストラリア、NZL＝ニュージーランド、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、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、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、BD＝ブデソニド、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、TBH＝タービュヘイラー、SD＝単回投与、BID＝1 日 2 回投与、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{½}$＝終末相消失半減期、NC＝算出せず

各値は、幾何平均値及び幾何変動係数（%）

a　MDI の用量は、噴霧薬物量で表記

b　中央値及び範囲

c　中等症～最重症の COPD 患者

d　中等症～重症の COPD 患者

e　算術平均及び変動係数（%）

2.7.3　臨床的有効性

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 9
本概要のレビューガイダンス 11
2.7.3.1 背景及び概観 12
2.7.3.1.1 背景 12
2.7.3.1.1.1 BGF MDI の有効成分 12
2.7.3.1.1.1.1 ブデソニド 12
2.7.3.1.1.1.2 グリコピロニウム 12
2.7.3.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩 12
2.7.3.1.1.2 開発プログラムで使用している名称及び用量表示 12
2.7.3.1.1.3 BGF MDI 開発プログラムにおける 2 剤配合剤の評価 13
2.7.3.1.1.4 剤形、投与経路及び用法・用量 13
2.7.3.1.2 臨床開発プログラムの概略 14
2.7.3.1.2.1 BGF MDI 22
2.7.3.1.2.2 2 剤配合剤である GFF MDI 及び BFF MDI 22
2.7.3.1.2.3 臨床開発プログラムで評価した実薬対照 23
2.7.3.1.3 主要な有効性試験である PT010006 試験の概略 23
2.7.3.1.3.1 試験デザイン 23
2.7.3.1.3.1.1 組入れ基準 24
2.7.3.1.3.1.2 有効性の評価項目 25
2.7.3.1.3.2 統計解析方法 26
2.7.3.1.3.2.1 解析集団 26
2.7.3.1.3.2.2 Estimand 26
2.7.3.1.3.2.3 第一種の過誤の制御 27
2.7.3.1.3.2.4 サブグループ解析 28
2.7.3.1.4 長期投与時の有効性をサポートする試験（PT010007 試験及び PT010008 試験）の概要 29
2.7.3.1.4.1 PT010007 試験 29
2.7.3.1.4.2 PT010008 試験 30
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 32
2.7.3.2.1 完了した臨床試験の一覧表 32
2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述 33
2.7.3.2.2.1 PT010006 試験 33
2.7.3.2.2.2 PT010007 試験 35
2.7.3.2.2.3 PT010008 試験 36
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.3.3.1 試験対象集団 37

2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要 37
2.7.3.3.1.1.1 PT010006 試験 37
2.7.3.3.1.1.2 PT010007 試験 38
2.7.3.3.1.1.3 PT010008 試験 39
2.7.3.3.1.2 解析対象集団 39
2.7.3.3.1.2.1 PT010006 試験 39
2.7.3.3.1.2.2 PT010007 試験 41
2.7.3.3.1.2.3 PT010008 試験 41
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 42
2.7.3.3.1.3.1 PT010006 試験 42
2.7.3.3.1.3.2 PT010007 試験 45
2.7.3.3.1.3.3 PT010008 試験 45
2.7.3.3.1.4 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 45
2.7.3.3.1.4.1 人口統計学的特性 45
2.7.3.3.1.4.1.1 PT010006 試験 45
2.7.3.3.1.4.1.2 PT010007 試験 47
2.7.3.3.1.4.1.3 PT010008 試験 47
2.7.3.3.1.4.2 その他の基準値の特性及び疾患特性 47
2.7.3.3.1.4.2.1 PT010006 試験 47
2.7.3.3.1.4.2.2 PT010007 試験 48
2.7.3.3.1.4.2.3 PT010008 試験 48
2.7.3.3.1.4.3 スクリーニング時のスパイロメトリー測定値及び気道可逆性 48
2.7.3.3.1.4.3.1 PT010006 試験 48
2.7.3.3.1.4.3.2 PT010007 試験 50
2.7.3.3.1.4.3.3 PT010008 試験 50
2.7.3.3.1.4.4 COPD 増悪歴 50
2.7.3.3.1.4.4.1 PT010006 試験 50
2.7.3.3.1.4.4.2 PT010007 試験 50
2.7.3.3.1.4.4.3 PT010008 試験 50
2.7.3.3.1.5 服薬遵守状況 51
2.7.3.3.1.5.1 PT010006 試験 51
2.7.3.3.1.5.2 PT010007 試験 51
2.7.3.3.1.5.3 PT010008 試験 51
2.7.3.3.1.6 曝露状況 51
2.7.3.3.1.6.1 PT010006 試験 51
2.7.3.3.1.6.2 PT010007 試験 51
2.7.3.3.1.6.3 PT010008 試験 51
2.7.3.3.1.7 PT010006 試験の日本人集団における試験対象集団 51
2.7.3.3.1.7.1 日本人集団おける解析対象集団 51
2.7.3.3.1.7.2 日本人集団の被験者の内訳 52
2.7.3.3.1.7.3 日本人集団における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 53
2.7.3.3.1.7.3.1 日本人集団における人口統計学的特性 53
2.7.3.3.1.7.3.2 日本人集団におけるその他の基準値の特性及び疾患特性 55
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.1 PT010006 試験の有効性結果の概要 56
2.7.3.3.2.1.1 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 59

2.7.3.3.2.1.2 第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4} 64
2.7.3.3.2.1.3 第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 67
2.7.3.3.2.1.4 第 12～24 週の TDI focal スコア 69
2.7.3.3.2.1.5 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 71
2.7.3.3.2.1.6 第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 73
2.7.3.3.2.1.7 CID までの期間 76
2.7.3.3.2.1.8 効果発現までの時間 78
2.7.3.3.2.1.9 COPD の増悪 79
2.7.3.3.2.1.10 12 時間呼吸機能検査サブスタディ 83
2.7.3.3.2.2 PT010007 試験の有効性結果の概要 85
2.7.3.3.2.2.1 朝の投与前トラフ FEV_1 85
2.7.3.3.2.2.2 レスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数 87
2.7.3.3.2.2.3 COPD の増悪 87
2.7.3.3.2.2.4 EXACT 87
2.7.3.3.2.2.5 その他のスパイロメトリー評価項目 88
2.7.3.3.2.3 PT010008 試験の有効性結果の概要 88
2.7.3.3.2.3.1 レスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数 88
2.7.3.3.2.3.2 COPD の増悪 89
2.7.3.3.2.3.3 EXACT 91
2.7.3.3.2.4 PT010006 試験の日本人集団における有効性結果の概要 92
2.7.3.3.2.4.1 日本人集団における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 92
2.7.3.3.2.4.2 日本人集団における第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4} 96
2.7.3.3.2.4.3 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 96
2.7.3.3.2.4.4 日本人集団における第 12～24 週の TDI focal スコア 97
2.7.3.3.2.4.5 日本人集団における全 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 99
2.7.3.3.2.4.6 日本人集団における第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 100
2.7.3.3.2.4.7 日本人集団における CID までの期間 100
2.7.3.3.2.4.8 日本人集団における効果発現までの時間 101
2.7.3.3.2.4.9 日本人集団における COPD の増悪 102
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 103
2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性によるサブグループ解析 103
2.7.3.3.3.2 ベースラインの疾患特性によるサブグループ解析 105
2.7.3.3.3.2.1 好酸球数のカットポイント探索 107
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 108
2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量選択の根拠 108
2.7.3.4.1.1 ブデソニドの用量選択試験の概略 109
2.7.3.4.1.1.1 第 I 相試験（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験） 109
2.7.3.4.1.1.2 PT009001 試験 109
2.7.3.4.1.1.3 PT008001 試験 110

2.7.3.4.1.2 グリコピロニウムの用量選択の概要 110
2.7.3.4.1.3 ホルモテロールフマル酸塩の用量選択の概略 111
2.7.3.4.2 特別な患者集団に対する投与 112
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 112
2.7.3.6 付録 113

表目次

表 1 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 13
表 2 BGF MDI のブデソニド、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 13
表 3 BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略 15
表 4 有効性に関する試験の目的及び評価項目（PT010006 試験） 25
表 5 有効性に関する試験の目的及び評価項目（PT010007 試験） 30
表 6 有効性に関する試験の目的及び評価項目（PT010008 試験） 32
表 7 解析対象集団の被験者数（PT010006 試験：全無作為割付け例） 40
表 8 解析対象集団の被験者数（PT010007 試験：PT010006 試験で無作為割付けされたすべての日本人被験者） 41
表 9 解析対象集団の被験者数（PT010008 試験：PT010006 試験で無作為割付けされ、かつ、PT010008 試験の ICF に署名したすべての被験者） 42
表 10 被験者の内訳（PT010006 試験：全無作為化割付け例） 44
表 11 国別及び治療群別の無作為割付け例数（PT010006 試験：全無作為割付け例） 45
表 12 人口統計学的特性（PT010006 試験：mITT 集団） 46
表 13 スクリーニング時のスパイロメトリーパラメータ（PT010006 試験：mITT 集団） 49
表 14 日本人集団における解析対象集団の被験者数（PT010006 試験：無作為割付けされたすべての日本人被験者） 52
表 15 日本人集団の被験者の内訳（PT010006 試験：無作為化割付けされたすべての日本人被験者） 53
表 16 全体集団及び日本人集団における人口統計学的特性（PT010006 試験：mITT 集団） 54
表 17 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） 57
表 18 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験） 60
表 19 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間比較結果（PT010006 試験） 61

表 20 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］） 62
表 21 第 12 週～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 66
表 22 第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］） 66
表 23 第 12～24 週の SGRQ 総スコア（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 68
表 24 第 12～24 週における SGRQ 総スコア（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］） 68
表 25 第 12～24 週の TDI focal スコア（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 70
表 26 第 12～24 週の TDI focal スコア（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］） 70
表 27 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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; RVU mITT 集団） 72
表 28 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（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; RVU PP 集団］） 73
表 29 第 12～24 週の投与 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 75
表 30 第 12～24 週の投与 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］） 75
表 31 CID までの期間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 77
表 32 CID までの期間（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］） 78
表 33 第 1 日目の FEV_1 で評価した効果発現までの時間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 79
表 34 全 24 週間における COPD 増悪（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 80
表 35 全 24 週間における COPD 増悪率の群間比較結果（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 81
表 36 第 24 週における FEV_1 AUC_{0-12}：12 時間呼吸機能検査サブスタディ（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団） 84
表 37 第 24 週における FEV_1 AUC_{0-12}：12 時間呼吸機能検査サブスタディ（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］） 85
表 38 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010007 試験：日本人 mITT 集団） 86
表 39 全 52 週間における COPD 増悪（PT010007 試験：日本人 mITT 集団） 87
表 40 全 52 週間における RS-総スコア（PT010007 試験：日本人 mITT 集団） 88
表 41 全 52 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変化量（PT010008 試験：mITT 集団.） 89

表 42　全 52 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用なしの日数の割合（PT010008 試験：mITT 集団）.....89
表 43　全 52 週間における COPD 増悪（PT010008 試験：mITT 集団）.....90
表 44　全体集団及び日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....93
表 45　全体集団及び日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：非劣性の検証［Effiacy Estimand; mITT 集団］）.....94
表 46　全体集団及び日本人集団における全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....95
表 47　全体集団及び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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....96
表 48　全体集団及び日本人集団における第 12～24 週における TDI focal スコア（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....98
表 49　日本人集団及び日本人以外の集団における全 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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....99
表 50　全体集団及び日本人集団における CID までの期間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....101
表 51　全体集団及び日本人集団における全 24 週間における中等度又は重度の COPD 増悪（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....102

図目次

図 1　試験デザイン（PT010006 試験）.....24
図 2　試験デザイン（PT010007 試験）.....29
図 3　試験デザイン（PT010008 試験）.....31
図 4　被験者の内訳のフローチャート（PT010006 試験）.....43
図 5　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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....59
図 6　第 12～24 週の朝のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に基づくレスポンダーの累積割合（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....63
図 7　FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ の調整済み平均値（±標準誤差）の経時的推移（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....65
図 8　SGRQ 総スコア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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....67
図 9　TDI focal スコアの調整済み平均値（±標準誤差）の経時的推移（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....69

図 10　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（±標準誤差）の経時的推移（PT010006 試験：Efficacy Estimand; RVU mITT 集団）.....71
図 11　投与 4 時間以内のピークの 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）の経時的変化（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....74
図 12　CID までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....76
図 13　最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....82
図 14　第 24 週の投与後 12 時間における 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：12 時間呼吸機能検査サブスタディ（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....83
図 15　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）.....86
図 16　最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（PT010008 試験：mITT 集団）.....90
図 17　EXACT 総スコアのベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時的推移（PT010008 試験：mITT 集団）.....91
図 18　RS-総スコアのベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時的推移（PT010008 試験：mITT 集団）.....92
図 19　第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 の人口統計学的特性によるサブグループ別の群間差及び 95%信頼区間に関するフォレストプロット（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....104
図 20　第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインの疾患特性によるサブグループ別の群間差及び 95%信頼区間に関するフォレストプロット（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....106
図 21　LOESS Smooth 回帰を用いたベースラインの好酸球数における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 についての BGF MDI と GFF MDI のベースラインからの調整済み平均変化量及び 95%信頼区間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....107
図 22　LOESS Smooth 回帰を用いたベースラインの好酸球数における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 についての BGF MDI と BFF MDI のベースラインからの調整済み平均変化量及び 95%信頼区間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）.....108

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ATS	米国胸部学会
AUC	曲線下面積
AUC_{0-4}	投与後 0 時間から 4 時間までの AUC
AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
BD	ブデソニド
BDI	ベースライン呼吸困難指数
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
BID	1 日 2 回投与
BMD	骨密度
BMI	Body mass index
CAT	COPD アセスメントテスト
CID	臨床的に重要な増悪
COPD	慢性閉塞性肺疾患
eCRF	電子症例報告書
ERS	欧州呼吸器学会
EU	欧州連合
EXACT	慢性閉塞性肺疾患増悪ツール
FEF_{25-75}	努力肺活量の 25～75%での努力呼気流量
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
FVC	努力肺活量
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
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
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
ICS	吸入ステロイド薬
ICF	同意説明文書
ITT	Intent-to-Treat
JRS	日本呼吸器学会
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
LS	最小二乗
LSM	最小二乗平均
MDI	定量噴霧式吸入剤

略語及び専門用語	用語の説明
mITT	修正 Intent-to-Treat
NA	該当なし
PEFR	最大呼気流速
PP	Per Protocol
RS	呼吸症状
RVU	レスキュー薬としての Ventolin HFA 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

本概要のレビューガイダンス

本概要は、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 に関する本概要は、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。

- 本概要では、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 の臨床的有効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、本概要内では、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と記載する。また、本概要内での 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。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

本概要は、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、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、ICS であるブデソニド、LAMA であるグリコピロニウム及び LABA であるホルモテロールフマル酸塩を含有する。

2.7.3.1.1.1 BGF MDI の有効成分

2.7.3.1.1.1.1 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、併用療法で喘息及び 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 又は Symbicort TBH）が世界の多くの国々で承認されている。

2.7.3.1.1.1.2 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、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々で承認されている。

2.7.3.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩

強力な選択的 LABA であるホルモテロールフマル酸塩は、単剤又はブデソニドとの配合剤（すなわち、Symbicort MDI 又は Symbicort TBH）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。吸入されたホルモテロールフマル酸塩は、気管支拡張薬として肺で局所的に作用する。

2.7.3.1.1.2 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 1）。2012 年 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、本概要における 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 1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 1　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、本概要での 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。

2.7.3.1.1.3　BGF MDI 開発プログラムにおける 2 剤配合剤の評価

LAMA/LABA の 2 剤配合剤である GFF MDI の有効性については、GFF MDI の COPD における臨床開発プログラムで評価した。GFF MDI に関する臨床的有効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 BFF MDI の有効性については、PT010006 試験における Symbicort TBH に対する BFF MDI の非劣性の検証において評価した。

2.7.3.1.1.4　剤形、投与経路及び用法・用量

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を表 2に示した。

表 2　BGF MDI のブデソニド、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

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

BGF MDI は、それぞれ[redacted]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結晶を、1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine 及び塩化カルシウムから成る[redacted]した多孔性粒子を噴射剤であるハイドロフルオロアルカン（HFA）に懸濁した懸濁液製剤である。臨床試験で使用した製剤は、定量バルブ、プラスチック製アクチュエーター及び投与量インジケータが取り付けられ、表面をコーティングしたアルミニウム缶に充填されたものが、乾燥剤と共にアルミホイル包装されている。GFF MDI 及び BFF MDI は、原薬 1 種類が除かれている点を除き、BGF MDI と同一の製品構成である。

噴霧可能回数は、1 吸入器当たり 130 回である。吸入器を最初に使用する前にプライミングを 4 回実施し、その後 120 吸入（朝及び夕方に各 2 吸入、1 日合計 4 吸入を 30 日間）使用する。吸入器は週に 1 回洗浄し、連続使用する場合は第 1 週、第 2 週及び第 3 週終了後の洗浄後に各 2 回、合計 6 回のプライミングを繰り返すこととした。

2.7.3.1.2 臨床開発プログラムの概略

BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした 25 試験の概略を表 3に示した。

表 3　　BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略

試験／相 評価／参考別 第 5 部の添付先	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬、用量	解析対象集団の例数
COPD 患者を対象とした第 III 相試験					
BGF MDI の有効性及び安全性を評価するための第 III 相試験					
PT010006 第 III 相 評価資料 5.3.5.1.16	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間比較、反復投与、多施設共同試験	有効性、12 時間呼吸機能検査サブスタディ、薬物動態サブスタディ、安全性、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能サブスタディ	24 週間	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 [a]	mITT 集団：1896 例 BGF MDI=639 例 GFF MDI=625 例 BFF MDI=314 例 Symbicort=318 例 （日本人被験者数 mITT 集団：416 例 BGF MDI= 139 例 GFF MDI= 138 例 BFF MDI=70 例 Symbicort=69 例）
PT010007 第 III 相 評価資料 5.3.5.1.17	中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間比較、反復投与、多施設共同試験 （PT010006 試験からの継続投与試験）	安全性、有効性	28 週間	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 [a]	日本人 mITT 集団：416 例 BGF MDI=139 例 GFF MDI=138 例 BFF MDI=70 例 Symbicort=69 例
PT010008 第 III 相 評価資料 5.3.5.1.18	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間比較、反復投与、多施設共同試験 （PT010006 試験からの継続投与試験）	安全性（骨密度及び眼に及ぼす影響の評価を含む）、有効性	52 週間 [b]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID	mITT 集団：456 例 BGF MDI=194 例 GFF MDI=174 例 BFF MDI=88 例

表 3　　BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略

試験／相 評価／参考別 第 5 部の添付先	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬、用量	解析対象集団の例数
GFF MDI の有効性及び安全性を評価するための第 III 相試験					
PT003006 第 III 相 参考資料 5.3.5.1.13	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験	有効性、12 時間呼吸機能検査サブスタディ、薬物動態サブスタディ、医療資源の利用、投与量インジケータ、安全性	24 週間	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID Spiriva Handihaler 18 µg QD[a]	ITT 集団：2096 例 GFF MDI=526 例 FF MDI=449 例 GP MDI=451 例 プラセボ=219 例 Spiriva=451 例
PT003007 第 III 相 参考資料 5.3.5.1.14	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験	有効性、12 時間呼吸機能検査サブスタディ、医療資源の利用、投与量インジケータ、安全性、24 時間ホルター心電図サブスタディ	24 週間	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID	ITT 集団：1609 例 GFF MDI=510 例 FF MDI=437 例 GP MDI= 439 例 プラセボ=223 例
PT003014 第 III 相 参考資料 5.3.5.1.15	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験	有効性、医療資源の利用、安全性	24 週間	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID	ITT 集団：1740 例 GFF MDI=551 例 FF MDI=480 例 GP MDI=474 例 プラセボ=235 例 （日本人被験者数 ITT 集団：150 例 GFF MDI=49 例 FF MDI=44 例 GP MDI=42 例 プラセボ=15 例）

表 3　　BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略

試験／相 評価／参考別 第 5 部の添付先	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬、用量	解析対象集団の例数
COPD 患者（又は喘息患者）を対象とした用量選択のための第 I/II 相試験					
BD MDI の用量選択のため第 I/II 相試験					
PT008001 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.7	軽症から中等症の持続型喘息患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、4 期、5 治療、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性	4 週間	BD MDI 320 µg BID BD MDI 160 µg BID BD MDI 80 µg BID BD MDI 40 µg BID プラセボ MDI BID	mITT 集団：121 例
PT009001 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.8	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、4 期、5 治療、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、薬物動態、安全性	28 日間	BFF MDI 320/9.6 µg BID BFF MDI 160/9.6 µg BID BFF MDI 80/9.6 µg BID BD MDI 320 µg BID FF MDI 9.6 µg BID	mITT 集団：161 例
GFF MDI の用量選択のため第 I/II 相試験					
PT0031002[c] 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.9	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、4 期、8 治療、プラセボ対照、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性、薬物動態	7 日間	GFF MDI 36/9.6 µg BID GFF MDI 72/9.6 µg BID FF MDI 7.2 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID プラセボ MDI BID Foradil Aerolizer 12 µg BID[a] Spiriva Handihaler 18 µg QD[a]	mITT 集団：104 例
PT003003 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.10	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間比較、反復投与、多施設共同試験	安全性、有効性	14 日間	GFF MDI 36/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID Foradil Aerolizer 12 µg BID[a]	mITT 集団：214 例 GFF MDI=53 例 FF MDI=57 例 GP MDI=49 例 Foradil= 55 例

表 3　　BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略

試験／相 評価／参考別 第 5 部の添付先	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬、用量	解析対象集団の例数
PT003004 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.11	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、2 期、6 治療、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性	7 日間	GFF MDI 9/9.6 µg BID GFF MDI 18/9.6 µg BID GFF MDI 36/7.2 µg BID GFF MDI 36/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID	mITT 集団：146 例
PT003005 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.12	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、4 期、8 治療、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性	7 日間	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID GFF MDI 2.4/9.6 µg BID GFF MDI 4.6/9.6 µg BID GFF MDI 9/9.6 µg BID GFF MDI 18/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 18 µg BID Spiriva Handihaler 18 µg QD [a]	mITT 集団：132 例
GP MDI の用量選択のため第 I/II 相試験					
PT0010801 第 I/IIa 相 評価資料 5.3.5.1.1	軽症から中等症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、単回投与、4 期、6 治療、プラセボ対照、バランス化、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同、用量漸増試験	有効性、薬物動態、安全性	単回投与	GP MDI 18 µg GP MDI 36 µg GP MDI 72 µg GP MDI 144 µg プラセボ MDI Spiriva Handihaler18 µg [a]	mITT 集団：30 例
PT001002 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.2	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、3 期、6 治療、プラセボ対照、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性	7 日間	GP MDI 4.6 µg BID GP MDI 9 µg BID GP MDI 18 µg BID GP MDI 36 µg BID プラセボ MDI BID Atrovent HFA 34 µg QID [a]	mITT 集団：91 例

表 3　　BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略

試験／相 評価／参考別 第 5 部の添付先	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬、用量	解析対象集団の例数
PT001003 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.3	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、4 期、8 治療、プラセボ対照、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性	14 日間	GP MDI 0.6 µg BID GP MDI 1.2 µg BID GP MDI 2.4 µg BID GP MDI 4.6 µg BID GP MDI 9 µg BID GP MDI 18 µg BID プラセボ MDI BID Spiriva Handihaler 18 µg QD[a]	mITT 集団：120 例
PT001004 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.4	中等症から重症の日本人 COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与、4 期、4 治療、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性	7 日間	GP MDI 7.2 µg BID GP MDI 14.4 µg BID GP MDI 28.8 µg BID プラセボ MDI BID	mITT 集団：62 例
FF MDI の用量選択のため第 I/II 相試験					
PT0050801 第 I/IIa 相 評価資料 5.3.5.1.5	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、単回投与、5 期、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、安全性、薬物動態	単回投与	FF MDI 2.4 µg FF MDI 4.8 µg FF MDI 9.6 µg プラセボ MDI Foradil Aerolizer 12 µg[a]	mITT 集団：32 例
PT005003 第 IIb 相 評価資料 5.3.5.1.6	中等症から重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、単回投与、6 治療、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同試験	有効性、薬物動態、安全性	単回投与	FF MDI 7.2 µg FF MDI 9.6 µg FF MDI 19.2 µg プラセボ MDI Foradil Aerolizer 12 µg[a] Foradil Aerolizer 24 µg[a]	mITT 集団：47 例

表 3　　BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略

試験／相 評価／参考別 第 5 部の添付先	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬、用量	解析対象集団の例数
健康被験者又は COPD 患者を対象とした第 I 相試験					
BGF MDI を含む第 I 相試験					
PT010001 第 I 相 参考資料 5.3.3.1.1	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検（BGF MDI 及び GFF MDI の吸入器において）、単回投与、4 期、6 治療、クロスオーバー試験	薬物動態、安全性	単回投与	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BGF MDI 80/14.4/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg Symbicort MDI 320/9 µg [a] Symbicort MDI 160/9 µg [a]	薬物動態解析対象集団：84 例
PT010002 第 I 相 参考資料 5.3.3.1.2	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、単回投与、3 期、3 治療、クロスオーバー試験	薬物動態、安全性	単回投与	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort TBH 400/12 µg [a]	薬物動態解析対象集団：72 例
PT010003 第 I 相 評価資料 5.3.3.1.3	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、用量漸増、クロスオーバー試験	薬物動態、安全性	7 日間 [d]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID プラセボ MDI BID	薬物動態解析対象集団：20 例
PT010011 第 I 相 参考資料 5.3.1.2.1	健康被験者を対象とした無作為化、非盲検、単回投与、単施設、クロスオーバー試験	薬物動態、安全性	単回投与	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	薬物動態解析対象集団：56 例
PT010018 第 I 相 参考資料 5.3.3.2.1	中等症から重症の COPD 患者を対象とした非盲検、単回及び反復投与試験	薬物動態、安全性	7 日間 [d]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	薬物動態解析対象集団：30 例

表 3　　BGF MDI の COPD 臨床開発プログラムにおいて評価資料及び参考資料とした試験の概略

試験／相 評価／参考別 第 5 部の添付先	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬、用量	解析対象集団の例数
GFF MDI を含む第 I 相試験					
PT003009 第 I 相 参考資料 5.3.4.1.1	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、単回投与、5 治療、クロスオーバー試験	安全性、薬物動態	単回投与	GFF MDI 14.4/9.6 µg GFF MDI 115.2/38.4 µg GP MDI 115.2 µg プラセボ MDI Moxifloxacin 錠 400 mg	安全性解析対象集団：69 例
PT003010 第 I 相 参考資料 5.3.3.1.4	日本人健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、単回投与、4 期、4 治療、クロスオーバー試験	薬物動態、安全性	単回投与	GFF MDI 28.8/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg GP MDI 28.8 µg GP MDI 14.4 µg	薬物動態解析対象集団：24 例

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、BD：ブデソニド、FF：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、TBH：Turbuhaler、BID：1 日 2 回投与、QD：1 日 1 回投与、QID：1 日 4 回投与、ITT：Intent-to-Treat、mITT：修正 Intent-to-Treat

a　非盲検投与
b　PT010006 試験の投与期間を含む
c　PT0031002 試験は、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の両成分についての用量設定のための試験
d　第 1 日目のみ単回投与

2.7.3.1.2.1 BGF MDI

COPD 患者における BGF MDI の有効性は、評価資料とした 24 週間投与の第 III 相試験である PT010006 試験で確認されている。したがって、本概要では PT010006 試験の結果を中心に記載する。また、BGF MDI の長期投与時の安全性の検討を主要目的とした日本人患者（日本の施設で組み入れられた患者）を対象とした PT010006 試験からの第 III 相 28 週間長期安全性継続試験（PT010007 試験）及び米国の施設で組入れられた患者を対象とした PT010006 試験の期間を含む第 III 相 52 週間長期安全性試験（PT010008 試験）からは、BGF MDI 長期投与時の有効性をサポートする結果が得られている。

有効性の主要な評価資料とした PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とした 24 週間投与試験であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg 及び実薬対照とした非盲検投与の Symbicort TBH 400/12 µg 1 日 2 回投与時の有効性、安全性、薬物動態及び視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に及ぼす影響を評価した。PT010006 試験では、24 週間投与における BGF MDI と GFF MDI の比較により ICS 上乗せによるベネフィット、また、BGF MDI と BFF MDI の比較により LAMA 上乗せによるベネフィットを確認することとした。さらに、BFF MDI の Symbicort TBH に対する非劣性を検証することにより、BFF MDI の ICS/LABA 対照群としての適切性を確認することとした。PT010006 試験の試験デザインの概略については 2.7.3.1.3.1項に記載した。

BGF MDI の有効性を評価した主要な試験である PT010006 試験では、COPD 患者を対象とした十分な症例数の肺機能データを集積し、3 剤配合剤である BGF MDI のベネフィットを 2 剤配合剤である BFF MDI 及び GFF MDI との比較により確認した。PT010006 試験の有効性に関する結果は2.7.3.3.2.1項に記載した。なお、PT010006 試験の詳細な結果については、第 5 部 3.5.1 項の PT010006 試験の治験総括報告書を参照のこと。

第 I 相試験 3 試験（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験）では、BGF MDI の薬物動態及び安全性を評価した（表 3）。PT010001 試験及び PT010002 試験の要約は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項及び 2.7.1.2.2.2 項に記載した。PT010003 試験の要約は、臨床薬理 2.7.2.2.2.1.1 項に記載した。また、第 II 相試験 2 試験（PT009001 試験及び PT008001 試験）では、BGF MDI におけるブデソニドの用量について検討した。PT009001 試験及び PT008001 試験の要約は、臨床薬理 2.7.2.2.2.6.2 項及び 2.7.2.2.2.6.1 項に記載した。これらのブデソニドの用量選択のための試験の結果の概略については、2.7.3.4.1.1項に記載した。

BGF MDI の臨床開発プログラムの第 III 相試験で用い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の概要については、2.7.3.4.1.2項及び2.7.3.4.1.3項に記載した。なお、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試験に関する詳細情報については、第 5 部 3.5.3 項に添付した GFF MDI に関する臨床薬理の要約及び臨床的有効性の要約を参照のこと。

2.7.3.1.2.2 2 剤配合剤である GFF MDI 及び BFF MDI

LAMA/LABA の 2 剤配合剤である GFF MDI の有効性については、GFF MDI の COPD における臨床開発プログラムで評価した。GFF MDI に関する臨床的有効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 BFF MDI の有効性については、PT010006 試験において Symbicort TBH に対する BFF MDI の非劣性を検証することにより評価した。

2.7.3.1.2.3 臨床開発プログラムで評価した実薬対照

Symbicort TBH は COPD の諸症状の緩解を効能・効果として承認されていることから、本開発プログラムで用いる実薬対照として選択した。

PT010006 試験では、BGF MDI と BFF MDI の比較及び BGF MDI と GFF MDI の比較（いずれも優越性の検証）、並びに BFF MDI と Symbicort TBH の比較（非劣性の検証）を行った。

2.7.3.1.3 主要な有効性試験である PT010006 試験の概略

2.7.3.1.3.1 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、GFF MDI、BFF MDI 及び実薬対照とした Symbicort TBH（非盲検）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 24 週間投与無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較第 III 相試験であった。

国際共同試験である PT010006 試験では、第一種の過誤の制御を考慮した上で、主要評価項目及び副次的評価項目の異なる 3 種類の承認アプローチ（すなわち、日本／中国アプローチ、欧州連合［EU］／カナダアプローチ、及び米国アプローチ）を用いた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 12 参照）。本概要では、日本／中国アプローチの評価項目についてのみ記載する。

本試験での主要評価項目は、第 12～24 週の朝の投与前トラフ 1 秒量（FEV_1）のベースラインからの変化量とし、次の対比較を実施した。

- BGF MDI と BFF MDI 並びに BGF MDI と GFF MDI の比較（優越性の検証）
- BFF MDI と Symbicort TBH の比較（非劣性の検証）

非劣性の検証においては、有効性に関する BFF MDI と Symbicort TBH の治療群間差（又は治療群間比［適切な場合］）の両側 95%信頼区間の下限値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。主要評価項目とした第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 の非劣性マージンは 50 mL とした。

本試験では、2 剤以上の吸入維持療法で引き続き症状がみられる中等症から最重症の COPD 患者を対象に、BGF MDI の有効性及び安全性を BFF MDI 及び GFF MDI と比較評価し、さらに、肺機能に関して BFF MDI と Symbicort TBH の比較も行った。過去 1 年の増悪歴は組入れ基準に含めていなかったが、対象集団の特徴を明らかにするため情報は入手した。

被験者は 2:2:1:1 の比率で無作為に割り付けた。BGF MDI 群及び GFF MDI 群にはそれぞれ約 600 例、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群にはそれぞれ約 300 例を無作為割付けすることとした。なお、無作為化は、Ventolin HFA に対する気道可逆性、国、疾患重症度で層別化した。

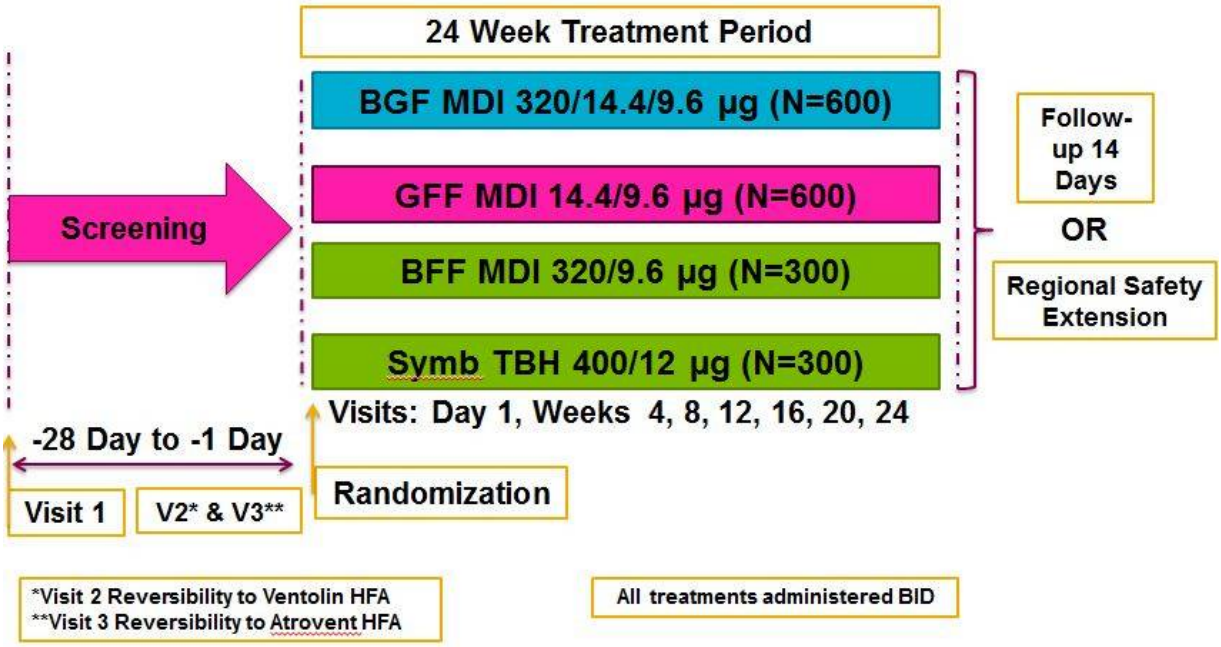
日本の実施医療機関で参加した被験者は、BGF MDI の長期投与時の安全性評価を主要目的とした第 III 相 28 週間長期安全性継続試験（PT010007 試験）への移行が可能であった。この継続投与試験のために必要な追加評価は、PT010007 試験の治験実施計画書の規定に従って実施した。

PT010006 試験には、12 時間呼吸機能検査サブスタディ、薬物動態サブスタディ及び視床下部-下垂体-副腎皮質系サブスタディの 3 つのサブスタディが含まれている。これらのサブスタディへの参加は、スクリーニング時において、試験のあらゆる手順を実施する前に決定することとした。サブスタディは、参加に同意した米国内の特定の施設で実施した。各サブスタディの被験者登録は、目標被験者数に達した時点で終了することとした。

被験者の予定来院回数は 10 回であり、試験参加期間は最大 30 週間であった。これらの各来院日に実施する評価については、治験スケジュール（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2）を参照のこと。試験期間を通じて治験薬投与を継続した被験者については、治験薬の最終投与から 14 日以降に電話による追跡調査を実施した。試験を継続しないこととした被験者では、少なくとも投与中止／脱落時の評価を実施することとし、治験薬の最終投与から 14 日以降に、電話による追跡調査を実施した。治験薬の最終投与から 14 日以降に投与中止／脱落時の評価を実施した場合、電話による追跡調査は不要とした。これら被験者については、無作為割付けから 24 週間後に患者の状態を確認するための追跡調査を行った。

PT010006 試験のデザインを図 1に示す。

図 1　　試験デザイン（PT010006 試験）



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、Symb TBH：Symbicort Turbuhaler、HFA：ハイドロフルオロアルカン、BID：1 日 2 回投与
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 項を参照）

2.7.3.1.3.1.1　　組入れ基準

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た被験者を対象とした。対象被験者は、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／努力肺活量［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（スクリーニング時の COPD アセスメントテスト［CAT］スコア 10 点以上の基準を含む）

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。

2.7.3.1.3.1.2 有効性の評価項目

PT010006 試験の有効性に関する主要評価項目及び副次的評価項目、並びにそれらと試験の目的との関係を表 4に要約した。この他の有効性の評価項目については、PT010006 試験の治験総括報告書 7 項の記載を参照のこと。

表 4 有効性に関する試験の目的及び評価項目（PT010006 試験）

目的			評価項目	
主要/副次的	種類	内容	内容・説明	本概要中の記載箇所
主要目的	有効性	肺機能	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（BGF MDI と BFF MDI、BGF MDI と GFF MDI、BFF MDI と Symbicort TBH の比較［BFF MDI と Symbicort TBH の比較のみ非劣性の検証］）	2.7.3.3.2.1.1項
副次的目的	有効性	肺機能	• 全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量	2.7.3.3.2.1.1項
			• 第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}（BGF MDI と BFF MDI、BGF MDI と GFF MDI、BFF MDI と Symbicort TBH の比較［BFF MDI と Symbicort TBH の比較のみ非劣性の検証］）	2.7.3.3.2.1.2項
			• 第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量	2.7.3.3.2.1.6項
副次的目的	有効性	呼吸困難	第 12～24 週の Transition Dyspnea Index（TDI）focal スコア	2.7.3.3.2.1.4項
			臨床的に重要な増悪（CID）[a]までの期間	2.7.3.3.2.1.7項
副次的目的	有効性	QOL	第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量	2.7.3.3.2.1.3項
副次的目的	有効性	COPD の症状	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	2.7.3.3.2.1.5項
副次的目的	有効性	効果発現までの時間	第 1 日目における効果発現までの時間	2.7.3.3.2.1.8項

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、FEV_1：1 秒量、AUC_{0-4}：投与後 0 時間から 4 時間までの曲線下面積

注：BGF MDI と BFF MDI、及び BGF MDI と GFF MDI の比較は優越性の検証、BFF MDI と Symbicort TBH の比較は BFF MDI の Symbicort TBH に対する非劣性の検証

a 増悪及び肺機能を構成要素とする複合評価項目

2.7.3.1.3.2 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に記載した。

2.7.3.1.3.2.1 解析集団

Intent-to-Treat 集団

Intent-to-Treat（ITT）集団は、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と定義した。ITT 集団では、無作為割付けされた治療群に従って解析を行った。治験薬投与中止後に得られたデータでも、同意撤回前のものであれば含めることとした。ITT 集団は感度分析に用いることとした。

修正 Intent-to-Treat 集団

修正 Intent-to-Treat（mITT）集団は、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 集団の部分集団と定義した。mITT 集団では、無作為割付けされた治療群に従って解析を行った。治験薬投与終了後又は中止後に得られたデータは、ITT 集団での解析には含めたが、mITT 集団での解析からは除外した。なお、治験薬を投与されたが、投与量が 1 回の総投与量に満たなかった場合でも、その被験者は mITT 集団として適格である。mITT 集団は、非劣性の検証を除く全ての有効性解析の主要解析集団とした。注：「ある被験者では COPD 増悪がみられなかった」という所見も有効性評価のひとつである。

レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者集団

レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用には地域差があり、治験組入れ時においてほとんどレスキュー薬が使用されていない地域のあることが予測された。したがって、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者（RVU）集団を設定することとした。RVU 集団は、ベースラインにおけるレスキュー薬としての Ventolin の平均使用回数が 1 噴霧／日以上である全被験者からなる ITT 集団の部分集団と定義した。

Per Protocol 集団

Per Protocol（PP）集団は、無作為割付け以降で治験実施計画書からの重大な逸脱が生じる前に入手したデータを有する全被験者からなる ITT 集団の部分集団とした。治験実施計画書からの重大な逸脱が生じた後に得られたデータや、治験薬投与中止以降に得られたデータは、PP 集団における解析より除外した。誤った治験薬が投与された場合は治験実施計画書からの重大な逸脱であるため、これらの被験者の逸脱後のデータは PP 集団における解析から除外した。もし、最初の投与において誤った治験薬が投与された場合は、全てのデータを PP 集団における解析から除外した。有効性の結果に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱に該当するか否かについては、データベース固定前に開催した盲検下データ検討会議において確認した。したがって、治験実施計画書からの重大な逸脱を認めた場合は、PP 集団の特定の被験者から入手したあらゆるデータ、あるいは特定の時点やその時点以降に入手した評価項目に関するデータを除外した。なお、PP 集団は、非劣性の検証のための主要解析集団とした。

2.7.3.1.3.2.2 Estimand

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。本概要で対象とした Estimand は他に 2 つある。1 つ目は Attributable Estimand であり、

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。対象としたもう 1 つの Estimand は、PP Estimand である。この Estimand 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被験者）に対する治療の効果とした。

Efficacy Estimand の主要解析は mITT 集団を用いて実施し、被験者が無作為割付け治療を中止する前に入手したデータのみを用いた。これは、投与中に認められた有効性は、投与を継続した場合に無作為割付け治療の中止後に認められたと考えられる有効性を反映していると想定した。

対象となる 2 つ目の Estimand は Attributable Estimand である。Attributable Estimand の解析は mITT 集団を用いて実施したが、投与中止により欠測したデータは、理由が忍容性又は効果の欠如に合理的に起因する場合、対照群の分布の 5 パーセンタイル値に基づいて補完した。5 パーセンタイル値は値が高いほど転帰が良好となる評価項目に適用されるが、95 パーセンタイル値は値が低くなるほど転帰が良好となる評価項目に適用される。その他の欠測データは、観測データに依存する欠測と想定し、観測データモデルを用いて補完した。Attributable Estimand の導出に用いた補完回数は 100～1000 回であった。

中止理由が忍容性又は有効性の欠如に合理的に起因する場合、盲検下データ検討会議で特定し、盲検解除前に議事録に記録した。治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と治験担当医師が判断した有害事象が認められ、そのために治験薬の投与を中止した場合は、忍容性の問題による中止と考えた。治験薬の投与中止の主要理由として「有効性の欠如」が記されている場合は、有効性の欠如による中止と考えた。それ以外の中止の分類については、特定の理由又は基準を検討する必要があるため、盲検下データ検討会議で決定した。この中止に該当する被験者が特定されたならば、各被験者の投与中止後の FEV_1 は、対照群の分布の 5 パーセンタイル値に基づいて補完した。

対象となる最後の Estimand は PP Estimand である。この Estimand の解析は PP 集団を用いて実施した。

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目については、Efficacy Estimand、Attributable Estimand 及び PP Estimand の結果を示した。本概要では、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。

2.7.3.1.3.2.3 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。

本試験で対象とした比較は、BGF MDI 対 BFF MDI 及び BGF MDI 対 GFF MDI（いずれも優越性の検証）、並びに BFF MDI 対 Symbicort TBH（非劣性の検証）であった。

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、主要な治療群間比較を通じて両側 0.05 水準で維持されており、その後、副次的評価項目についても以下に詳述されているとおり、逐次検定アプローチ及び同時検定アプロー

チを組み合わせて採用す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、検定統計量の間の正の相関に基づいて（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 FEV_1 について、以下の 3 つの治療群間比較を記載されている順番に行った。それぞれの比較を行うのは、先行の比較で統計学的に有意な結果が得られた場合のみとした。

- Efficacy Estimand を用いた「BGF MDI 対 BFF MDI」及び「BGF MDI 対 GFF MDI」（優越性の検証）の比較
- PP Estimand を用いた「BFF MDI 対 Symbicort TBH」（非劣性の検証）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）の第一種の過誤確率を 0.05 に制御した。

トラフ FEV_1 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、副次的評価項目に関する追加の BFF MDI と Symbicort TBH の比較を行った。

2.7.3.1.3.2.4 サブグループ解析

有効性の主要及び副次的評価項目について、国別及び地域別の一貫性の評価を含めたサブグループ解析を実施した。すべてのサブグループ解析の結果については PT010006 試験の治験総括報告書 7.21.4 項を参照のこと。本概要には、主要評価項目に関する下記のサブグループによる解析結果を示した。

人口統計学的特性：

- 人種（黒人、白人、アジア人）
- 年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）

ベースラインにおける疾患特性：

- COPD 重症度（中等症、重症、最重症）
- Global Initiative for Obstructive Lung Disease（GOLD）分類（B、D）
- ベースラインの好酸球数（150/mm^3 未満、150/mm^3 以上）

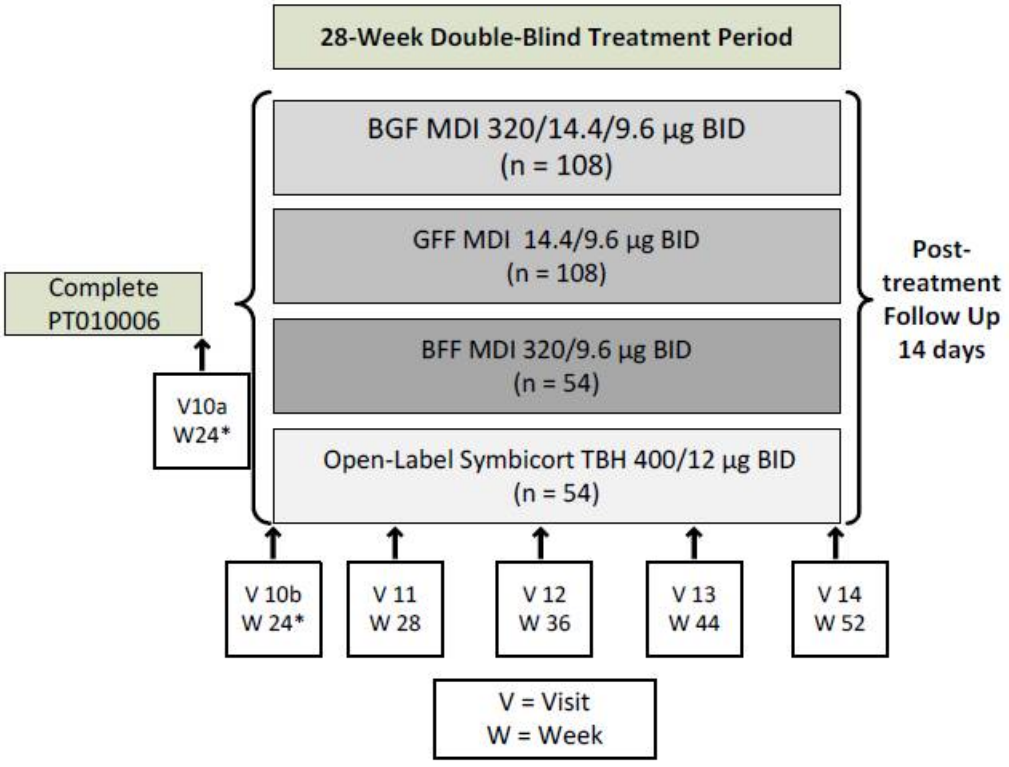
各サブグループにおける解析では、全体集団（サブグループの併合）での解析と同じモデルを用いた。

2.7.3.1.4　長期投与時の有効性をサポートする試験（PT010007 試験及び PT010008 試験）の概要

2.7.3.1.4.1　PT010007 試験

PT010007 試験は、PT010006 試験を完了した中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象に、同試験の安全性継続試験として BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び実薬対照とした非盲検投与の Symbicort TBH 1 日 2 回投与の安全性を 52 週間にわたり検討する多施設共同 28 週間反復投与無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較継続試験である。PT010006 試験に参加した日本のすべての治験実施医療機関において、本試験への被験者の参加を可とした。PT010006 試験を完了して PT010007 試験に参加する被験者からは、本試験で定められたいかなる評価を実施する前に同意説明文書（ICF）への署名を取得した。なお、いずれの被験者においても PT010006 試験のベースライン値を、PT010007 試験におけるベースラインとして用いた。PT010007 試験のデザインを図 2に示す。

図 2　試験デザイン（PT010007 試験）



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、BID：1 日 2 回投与
*　Visit 10a と Visit 10b は同じ来院時に実施した。Visit 10b は Visit 10a 完了後すぐに開始した。
注：症例数は、計画時における組入れ予定例数
PT010007 試験の治験総括報告書 図 1 より引用

PT010007 試験の有効性に関する評価項目を表 5に要約した。

表 5　有効性に関する試験の目的及び評価項目（PT010007 試験）

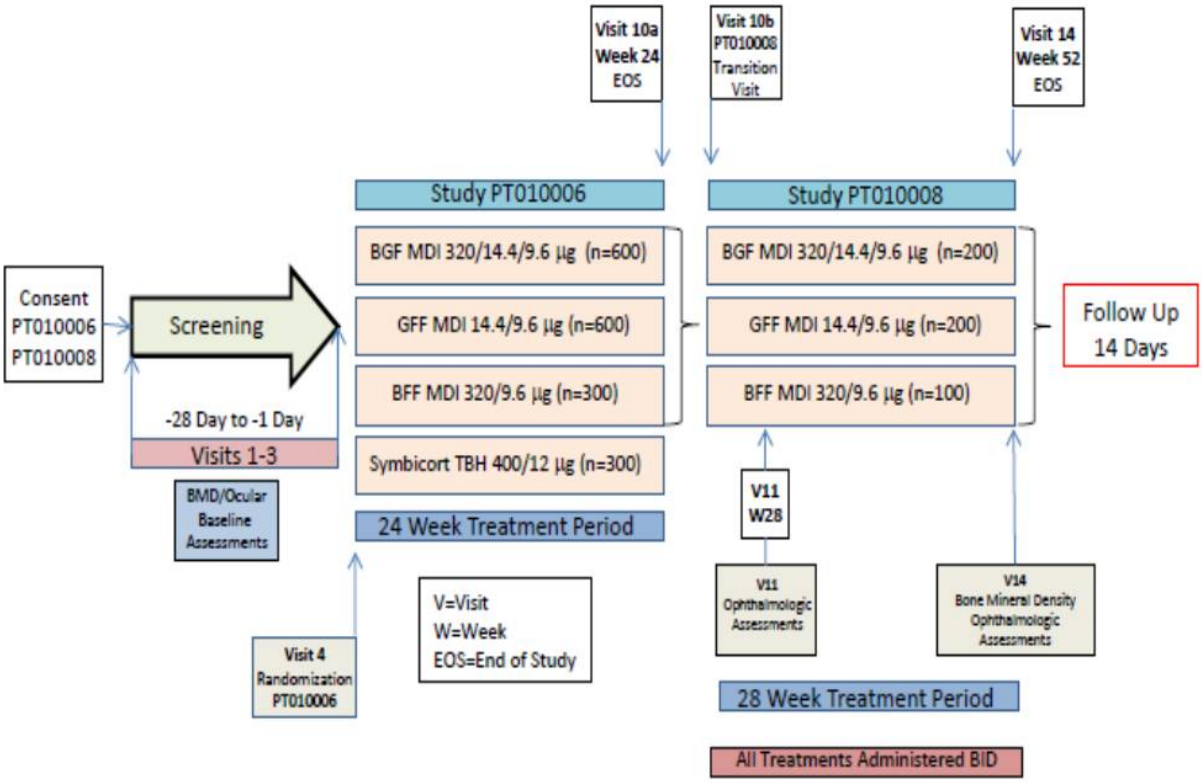
目的			評価項目	
主要/副次的	種類	内容	内容・説明	本概要中の記載箇所
その他の探索的目的	有効性	肺機能	• 全 52 週間（第 4～52 週）及び無作為化以降の各来院時点での朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量	2.7.3.3.2.2.1項
			• 全 52 週間（第 4～52 週）及び無作為化以降の各来院時点での朝の投与前トラフ FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} のベースラインからの変化量	2.7.3.3.2.2.5項
		COPD の増悪	• 中等度又は重度の COPD 増悪率 • あらゆる重症度の COPD 増悪率	2.7.3.3.2.2.3項
		COPD の症状	• レスキュー薬としての Ventolin（サルブタモール硫酸塩）HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量 • レスキュー薬としての Ventolin HFA を使用しなかった日数の割合	2.7.3.3.2.2.2項
			• 全 52 週間及び 4 週間ごとの期間における EXACT 総スコア、RS-総スコア、並びに 3 つのサブスケールの症状スコア（RS-息切れ、RS-咳及び喀痰、RS-胸部症状）のベースラインからの変化量	2.7.3.3.2.2.4項

COPD：慢性閉塞性肺疾患、EXACT：慢性閉塞性肺疾患増悪ツール、FEF_{25-75}：努力肺活量の 25～75%での努力呼気流量、FEV_1：1 秒量、FVC：努力肺活量、HFA：ハイドロフルオロアルカン、PEFR：最大呼気流速、RS：呼吸症状
PT010007 試験の治験総括報告書 表 10 より引用

2.7.3.1.4.2　PT010008 試験

PT010008 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI を投与したときの骨密度（BMD）、眼科的評価、安全性及び忍容性を検討する、多施設共同 52 週間反復投与無作為化二重盲検並行群間試験であった。この 52 週間反復投与試験は、PT010006 試験に参加した一部の被験者を対象として実施した。PT010006 試験で非盲検の Symbicort TBH に無作為割付けされた被験者は、本試験には組み入れなかった。PT010008 試験に参加する被験者からは、本試験で定められたいかなる評価を実施する前に ICF への署名を取得した。なお、いずれの被験者においても PT010006 試験のベースライン値を、PT010008 試験におけるベースラインとして用いた。PT010008 試験のデザインを図 3に示す。

図 3　　試験デザイン（PT010008 試験）



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、BID：1 日 2 回投与、BMD：骨密度
注：Visit 10b は Visit 10a 完了後に開始した。
注：症例数は、計画時における組入れ予定例数
PT010008 試験の治験総括報告書 図 1 より引用

PT010008 試験の有効性に関する評価項目を表 6に要約した。

表 6　　有効性に関する試験の目的及び評価項目（PT010008 試験）

目的			評価項目	
主要/副次的	種類	内容	内容・説明	本概要中の記載箇所
その他の探索的目的	有効性	COPD の増悪	• 中等度又は重度の COPD 増悪率 • あらゆる重症度の COPD 増悪率 • 重度の COPD 増悪率	2.7.3.3.2.3.2項
		COPD の症状	• レスキュー薬としての Ventolin（サルブタモール硫酸塩）HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量 • レスキュー薬としての Ventolin HFA を使用しなかった日数の割合	2.7.3.3.2.3.1項
			• 全 52 週間及び 4 週間ごとの期間における EXACT 総スコア、RS-総スコア、並びに 3 つのサブスケール症状スコア（RS-息切れ、RS-咳及び喀痰、RS-胸部症状）のベースラインからの変化量	2.7.3.3.2.3.3項

COPD：慢性閉塞性肺疾患、EXACT：慢性閉塞性肺疾患増悪ツール、HFA：ハイドロフルオロアルカン、RS：呼吸症状
PT010008 試験の治験総括報告書 表 5 より引用

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

本項には、PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験のデザイン、対象集団及び重要な有効性の結果を記載する。

2.7.3.2.1　　完了した臨床試験の一覧表

PT010006 試験、BGF MDI のブデソニドに関する用量選択試験（PT008001 試験及び PT009001 試験）、BGF MDI のグリコピロニウムに関する用量選択試験（GP MDI を対象とした PT0010801 試験、PT001002 試験、PT001003 試験及び PT001004 試験、並びに GFF MDI を対象とした PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）、並びに BGF MDI のホルモテロールフマル酸塩に関する用量選択試験（PT0050801 試験、PT0031002 試験及び PT005003 試験）の試験デザインを含む一覧表を表 3に示した。

2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述

PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験についての要約を以下に示した。PT010006 試験の詳細な有効性の結果は本概要の2.7.3.3.2.1項に示した。また、PT010007 試験及び PT010008 試験の有効性の結果は、本概要の2.7.3.3.2.2項及び2.7.3.3.2.3項に示した。なお、ブデソニドの用量選択試験についての要約は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2 項及び臨床薬理 2.7.2.2.2 項に記載した。グリコピロニウムの用量選択試験及びホルモテロールフマル酸塩の用量選択試験についての要約は、第 5 部 3.5.3 項に添付した GFF MDI に関する臨床薬理の要約及び臨床的有効性の要約を参照のこと。

2.7.3.2.2.1 PT010006 試験

デザイン

本試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び実薬対照とした Symbicort TBH（非盲検）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 24 週間投与無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較第 III 相試験であった。対象とした比較は、BGF MDI 対 BFF MDI 及び BGF MDI 対 GFF MDI（いずれも優越性の検証）、並びに BFF MDI 対 Symbicort TBH（非劣性の検証）であった。

主要目的

肺機能に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果を評価すること。

副次的目的

- 呼吸困難に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果を評価すること。
- QOL に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果を評価すること。
- COPD の症状に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果を評価すること。
- COPD 増悪に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果を評価すること。
- BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果発現までの時間を測定すること。

12 時間呼吸機能検査サブスタディの目的

- 12 時間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。

対象集団

本試験では、中等症から最重症の COPD が臨床的に確認され、2 剤以上の吸入維持療法で引き続き症状がみられる（CAT スコア 10 点以上）、40 歳以上 80 歳以下の男性及び女性被験者を対象とした。COPD 重症度としては、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が第 3 回米国健康栄養調査の基準計算式又は治験依頼者が提供する各国／地域での基準計算式を用いて算出した正常予測値の 25%以上 80%未満であることとした。4 カ国の合計 215 施設で被験者のスクリーニングを行い、これらのうちの 208 施設で 1902 例の被験者が無作為割付けされた。

結果

主要評価項目について事前に規定した対比較において、BGF MDI 群は統計学的に有意な改善を示した。また、全ての副次的評価項目について、BGF MDI 群は GFF MDI 群又は BFF MDI 群との比較において、改善（統計学的に有意な改善、名目上有意な改善、又は数値上の改善）を示した。

<u>主要評価項目</u>

Efficacy Estimand を用いた第 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）平均変化量について、BGF MDI 群は GFF MDI 群（群間差 20 mL［p=0.0424］）及び BFF MDI 群（群間差 77 mL［p<0.0001］）と比較して統計学的に有意な改善を示した。Attributable Estimand を用いた結果は、Efficacy Estimand による結果と同様であった。また、PP Estimand を用いた検討において、BFF MDI 群は非盲検投与の Symbicort TBH 群に対して非劣性を示すことが確認された。

<u>副次的評価項目</u>

- 全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量について、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、GFF MDI 群との比較では名目上有意な改善を示した。BGF MDI 群は BFF MDI 群と比較して、第 12～24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$（投与後 0 時間から 4 時間までの曲線下面積）の LS 平均値（群間差 117 mL［p<0.0001］）、及び第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量（群間差 120 mL［p<0.0001］）についても統計学的に有意な改善を示した。いずれの治療群においても、効果発現までの時間は 5 分であった。
- 第 12～24 週の聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票（SGRQ）総スコアのベースラインからの LS 平均変化量について、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、数値上の改善を示した。
- 第 12～24 週の Transition Dyspnea Index（TDI）focal スコアの LS 平均値について、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、わずかな数値上の改善を示した。その差は統計学的に有意なものではなかった。
- 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 LS 平均変化量について、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、わずかな数値上の改善を示した。その差は統計学的に有意なものではなかった。
- 臨床的に重要な増悪（CID）のリスクは、BGF MDI 群では BFF MDI 群と比較して名目上有意に低く、GFF MDI 群と比較して数値上低かった。
- PP Estimand を用いた副次的評価項目（全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量、第 12～24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ の LS 平均値、第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 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 LS 平均変化量、及び第 12～24 週の TDI focal スコアの LS 平均値）について、BFF MDI 群は Symbicort TBH 群に対して非劣性であることが示された。副次的評価項目のうち、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 LS 平均変化量、及び CID のリスクについては、事前に規定した非劣性マージンの範囲内ではなかった。CID までの期間に関して、Symbicort TBH 群に対する BFF MDI 群の非劣性は示されなかったが、群間差は小さく、95%信頼区間は 1 を含んでおり、BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の CID のリスクに関する効果が異なると結論付ける根拠は不十分であると考えられる。レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用の群間

差については、Symbicort TBH 群が非盲検で投与されたこと、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。

<u>その他の有効性評価項目</u>

- Efficacy Estimand を用いた日本／中国アプローチでのその他の有効性評価項目である中等度又は重度の COPD 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 0.48［95%信頼区間：0.37～0.64、p<0.0001］）、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群と比較して数値上低かった（BFF MDI 群：増悪率比 0.82［95%信頼区間：0.58～1.17、p=0.2792］、Symbicort TBH 群：増悪率比 0.83［95%信頼区間：0.59～1.18、p=0.3120］）。

以上の結果から、BGF MDI は、GFF MDI 及び BFF MDI と比較して優れた有効性（肺機能及び症状の改善、並びに中等度又は重度の COPD 増悪の減少）を示すことが確認された。

<u>サブグループ解析</u>

朝の投与前トラフ FEV_1 について、人口統計学的特性（人種、年齢及び性別）、ベースラインの好酸球数、COPD 重症度及び GOLD 分類、COPD 増悪歴に関するサブグループ解析を実施した。その結果、ベースラインの好酸球数以外での BGF MDI 群と GFF MDI 群の群間差及び BGF MDI 群と BFF MDI 群の群間差は、それぞれのサブグループ間でほぼ同様であった。

ベースラインの好酸球数に関するサブグループ解析（150/mm^3 未満と 150/mm^3 以上）の結果、朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量について、GFF MDI 群と比較して BGF MDI 群で改善が認められたのは、好酸球数 150/mm^3 以上の被験者のみであった。BGF MDI 群と GFF MDI 群の肺機能改善の群間差は、ベースラインの好酸球数の増加に伴い大きくなり、ベースラインの好酸球数が約 250/mm^3 を超えると、BGF MDI 群では GFF MDI 群に比較して 50 mL を超える FEV_1 の増加が得られた。また、BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較においては、予測されたとおり、いずれの程度のベースラインの好酸球数においても、BGF MDI 群における肺機能の改善は BFF MDI 群に比較して大きかった。

<u>12 時間呼吸機能検査サブスタディ</u>

第 24 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（投与後 0 時間から 12 時間までの曲線下面積）の LS 平均値について、BGF MDI 群は BFF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群と比較して統計学的に有意な改善を示したが（BFF MDI 群：95 mL［p=0.0006］、Symbicort TBH 群：65 mL［p=0.0150］）、BGF MDI 群と GFF MDI 群の差は小さかった（GFF MDI 群：-23 mL［p=0.2920］）。第 24 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の改善に関して、Symbicort TBH 群に対する BFF MDI 群の非劣性は示されなかった。しかしながら、群間差の 95%信頼区間は 0 を含むことから、第 24 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に対する BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の効果に差があると結論付ける根拠は不十分であると考えられる。

2.7.3.2.2.2 PT010007 試験

PT010007 試験のデザイン、試験の目的及び対象集団については、臨床的安全性 2.7.4.1.1.3.3 項を参照のこと。

結果

有効性の結果の要約を以下に示す。

- BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群のいずれにおいても全 52 週間における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に改善が認められ、その改善は BGF MDI 群で最も大きかった（117 mL）。
- ベースラインにおけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数は少なく、いずれの治療群でもほぼ同程度であった（範囲：0.5～0.8 噴霧／日）。そのため、全 52 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変化量はいずれの治療群においてもわずかであった（範囲：0～-0.3 噴霧／日）。
- 全 52 週間で中等度又は重度の COPD 増悪が認められた各治療群の被験者の割合は、20.0～31.9%の範囲であり、GFF MDI 群で最も高かった。
- BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群のいずれにおいても 52 週間にわたって EXACT における RS-総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の改善が認められ、その改善は BGF MDI 群で最も大きかった。

2.7.3.2.2.3 PT010008 試験

PT010008 試験のデザイン、試験の目的及び対象集団については、臨床的安全性 2.7.4.1.1.3.3 項を参照のこと。

結果

有効性の結果の要約を以下に示す。

- 全 52 週間のレスキュー治療薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの減少量は、BGF MDI 群、BFF MDI 群及び GFF MDI 群でほぼ同程度であった（範囲：-0.3～-0.8 噴霧／日）。全 52 週間でレスキュー薬が不要であった日数の割合の平均値は、BGF MDI 群、GFF MDI 群及び BFF MDI 群でほぼ同程度であった（範囲：50.0～54.2%）。
- 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、BGF MDI 群は 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。
- 全 52 週間における中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回以上発現した被験者の割合は、GFF MDI 群（38.5%）と比較して BGF MDI 群（33.0%）及び BFF MDI 群（34.1%）で低かった。全 52 週間における中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、GFF MDI 群（0.8 回／年）と比較して BGF MDI 群（0.6 回／年）及び BFF MDI 群（0.7 回／年）で低かった。
- 全 52 週間において重度の COPD 増悪が 1 回以上発現した被験者の割合は、GFF MDI 群（6.3%）と比較して BGF MDI 群（5.7%）及び BFF MDI 群（3.4%）で低かった。全 52 週間における重度の COPD 増悪の年間発現率は概して低く、いずれの治療群でも同程度であった（範囲：0～0.1 回／年）。
- 全 52 週間における EXACT 総スコアのベースラインからの改善は、BGF MDI 群（-2.1 点）、GFF MDI 群（-1.8 点）及び BFF MDI 群（-2.0 点）でほぼ同様であった。EXACT における RS-総スコア、RS-息切れスコア、RS-咳及び喀痰スコア、及び RS-胸部症状スコアの結果は、いずれの治療群においても RS-総スコアと同様の結果であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要

2.7.3.3.1.1.1 PT010006 試験

- 無作為割付けされた 1902 例の被験者のうち、試験完了例（電子症例報告書［eCRF］の投与終了ページが完了となっている被験者、又は治験薬の投与は中止したが、全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）は 1689 例（88.9%）であり、それらのうち 24 週間の治験薬投与を完了した被験者は 1634 例（86.0%）であった。
- mITT 集団の大部分の被験者は男性であり（71.2%）、また、ヒスパニック又はラテン系以外であった（97.6%）。全被験者において白人は 50.1%、アジア人は 44.9%であった。人口統計学的特性は、いずれの治療群でもほぼ同様であった。
- 全被験者において元喫煙者は 60.4%、現喫煙者は 39.6%であり、平均喫煙指数は 51.7 pack-years であった。
- 全被験者におけるベースラインの CAT スコアの平均値は 18.3 点であり、いずれの治療群でもほぼ同程度であった。大部分の被験者の COPD 重症度は、中等症（49.1%）又は重症（42.9%）であり、COPD 増悪歴のない被験者が多かった（74.4%）。また、GOLD 分類では、被験者の大部分がカテゴリーB であった（87.8%）。
- 全被験者における Ventolin HFA 投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Ventolin HFA 投与前で 43.2%（範囲：42.9～43.3%）、Ventolin HFA 投与後で 50.3%（範囲：50.0～50.7%）であった。また、全被験者における Atrovent HFA 投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Atrovent HFA 投与前で 43.0%（範囲：42.7～43.5%）、Atrovent HFA 投与後で 49.5%（範囲：48.9～50.0%）であった。気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合は、いずれの治療群でもほぼ同程度であった。
- Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対して気道可逆性を示した被験者の割合は、それぞれ 43.4%及び 37.5%であった。Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性は、概して全ての治療群、並びに対象集団でほぼ同様であった。
- 全被験者のうち、心血管系のリスクを有する被験者は 1253 例（66.1%）であり、それらのうち頻度の高いものは高血圧（52.8%）、総コレステロール高値（38.7%）及び 2 型糖尿病（14.8%）であった。
- COPD 治療薬及び COPD 以外の治療薬の過去の治療歴及び現治療は、いずれの治療群でも概ね同様であった。
- スクリーニングの 30 日間以上前に ICS/LABA、ICS/LAMA/LABA 又は LAMA/LABA を含有する COPD 関連の治療薬の投与歴があった被験者は、それぞれ 714 例（37.7%）、512 例（27.0%）及び 375 例（19.8%）であった。

- 治療の遵守状況は良好であり（全被験者での平均遵守率は>95%）、いずれの治療群でもほぼ同様であった。被験者の大部分は遵守率 80～100%のカテゴリーに含まれていた（各治療群の遵守率 80～100%のカテゴリーの割合：91.7～93.4%）。

2.7.3.3.1.1.2 PT010007 試験

- PT010006 試験において無作為割付けされ、かつ、治験薬の投与を受けた日本人被験者は合計 416 例であった。これらのうち、PT010006 試験において 24 週間の治験薬投与を完了した被験者は 377 例（90.6%）であり、PT010007 試験の ICF に署名した被験者は 347 例（83.4%）であった。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。
- PT010006 試験で無作為割付けされた 416 例の日本人被験者は、いずれも PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団並びに日本人 mITT 集団とされた。したがって、PT010006 試験の日本人集団と PT010007 試験における日本人安全性解析対象集団並びに日本人 mITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は同一であった。
- 日本人安全性解析対象集団（並びに日本人 mITT 集団）の被験者は、いずれもアジア人であった。全被験者における男性の占める割合は 94.2%であった。人口統計学的特性は、全ての治療群で概ね同様であった。
- 全被験者においてスクリーニング時に ICS を使用していた被験者は 31.5%であった。また、元喫煙者の割合は 70.9%であり、平均喫煙指数は 60.5 pack-years であった。
- 全被験者におけるベースライン時の CAT スコアの平均値は 14.9 点であり、いずれの治療群でも同程度であった。大部分の被験者の COPD 重症度は、中等症（53.1%）又は重症（41.1%）であり、PT010006 試験組入れ前の 1 年間で COPD 増悪の病歴のない被験者が多かった（80.0%）。
- 全被験者におけるスクリーニング時の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Ventolin HFA 投与前で 45.62%（範囲 44.45～46.96%）、Ventolin HFA 投与後で 51.91%（範囲 51.05～52.73%）であった。気管支拡張薬投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合は、いずれの治療群でもほぼ同程度であった。
- Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対して可逆性を示した被験者の割合は、それぞれ 37.5%及び 29.8%であった。Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する可逆性は、いずれの治療群でもほぼ同程度であった。
- 全被験者のうち、心血管系のリスクを有する被験者は 264 例（63.5%）であり、それらのうち頻度の高いものは高血圧（50.0%）、総コレステロール高値（31.7%）及び糖尿病（14.4%）であった。
- COPD 治療薬及び COPD 以外の治療薬の過去の治療歴及び現治療は、いずれの治療群においても概ね同様であった。
- 全被験者のうち、スクリーニングの 30 日間以上前に、LAMA/LABA、ICS/LAMA/LABA、又は ICS/LABA を含有する COPD 関連の治療薬の投与歴があった被験者は、それぞれ 277 例（66.6%）、82 例（19.7%）及び 34 例（8.2%）であった。
- 治療の遵守状況は良好であり（全被験者での平均遵守率は>95%）、いずれの治療群でもほぼ同程度であった。被験者の大部分は遵守率 80～100%のカテゴリーに含まれていた（各治療群の遵守率 80～100%のカテゴリーの割合：92.8～100.0%）。

2.7.3.3.1.1.3 PT010008 試験

- PT010008 試験の ICF に署名して PT010006 試験で治験薬の投与を受けた 627 例の被験者のうち、625 例（99.7%）が PT010008 試験 ICF 安全性解析対象集団（並びに PT010008 試験 ICF mITT 集団）に含まれた。PT010008 試験 ICF 安全性解析対象集団とされた 625 例の被験者のうち、456 例（73.0%）は PT010008 試験の適格性基準を満たしていた、又は Visit 10b（安全性継続試験の登録来院）以降のデータを有しており、安全性解析対象集団（並びに mITT 集団）に含まれた。安全性解析対象集団とされた 456 例の被験者のうち、378 例（82.9%）は Visit 10b 時に PT010008 試験継続のための適格性基準を満たしていた、又は Visit 11、12、13 又は 14 に 1 回以上来院しており、PT010008 試験安全性解析対象集団に含まれた。PT010008 試験安全性解析対象集団の被験者の大部分（89.2%）が、52 週間の治験薬投与を完了した。
- 安全性解析対象集団（並びに mITT 集団）の被験者の大部分は、白人（90.8%）、男性（53.1%）、非ヒスパニック／非ラテン系（95.6%）であった。人口統計学的特性は、安全性解析対象集団、BMD 評価集団及び眼科検査評価集団のいずれにおいても治療群間で概して同様であった。
- 安全性解析対象集団（並びに mITT 集団）の被験者の 47.8%は元喫煙者であり、平均喫煙指数は 53.7 pack-years であった。
- 全被験者におけるベースライン時の CAT スコアの平均値は 21.1 点であり、いずれの治療群でも同程度であった。ほとんどの被験者には、COPD 増悪の病歴がなかった（76.3%）。
- 全被験者のうち、心血管系のリスクを有する被験者は 361 例（79.2%）であり、それらのうち頻度の高いものは、高血圧（62.3%）、総コレステロール高値（55.5%）及び糖尿病（18.4%）であった。
- COPD 治療薬及び COPD 以外の治療薬の過去の治療歴及び現治療は、いずれの治療群でも概ね同様であった。
- 全被験者のうち、スクリーニング時に ICS を使用していた被験者は 352 例（77.2%）であり、スクリーニングの 30 日間以上前に LAMA/LABA、ICS/LABA 又は ICS/LAMA/LABA を含有する COPD 関連の治療薬の投与歴があった被験者は、それぞれ 44 例（9.6%）、204 例（44.7%）及び 112 例（24.6%）であった。
- 治療の遵守率状況は良好であり（全被験者で平均遵守率 94.4%）、いずれの治療群でもほぼ同様であった。被験者の大部分は遵守率 80～100%のカテゴリーに含まれていた（各治療群の遵守率 80～100%のカテゴリーの割合：93.1～93.3%）。

2.7.3.3.1.2 解析対象集団

2.7.3.3.1.2.1 PT010006 試験

PT010006 試験の解析対象集団の定義については2.7.3.1.3.2.1項に示した。各解析対象集団の被験者数を表 7に示す。

無作為割付けされた被験者は 1902 例であった。複数の治験に参加していた 3 例は、全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）。ITT 集団及び安全性解析対象集団は、無作為割付けされて治験薬の投与を 1 回以上受けた 1896 例（99.8%）であった。これらの被験者はいずれも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

ていることから mITT 集団とされた。また、PP 集団は、無作為化以降で治験実施計画書からの重大な逸脱が生じる前に入手したデータがあった 1788 例（94.2%）であった。

mITT 集団のうち、忍容性の問題又は有効性欠如のため治験薬の投与中止に至った被験者は、140 例（7.4%）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.2.4 参照）。BGF MDI 群で有効性欠如のため治験薬の投与中止に至った被験者の割合（3.8%）は、他の治療群（範囲：4.7～8.8%）に比較して低かった。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、いずれの治療群でも概ね同程度であった（範囲：0.6～1.7%）。

本試験では、いずれの被験者も無作為割付けされた治療を受けており、無作為割付けと異なる治療を受けた被験者はいなかった。そのため、mITT 集団と安全性解析対象集団の被験者の基準値の特性は同一であった。

RVU 集団に含まれた被験者数は 861 例、12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団に含まれた被験者数は 687 例であった。

被験者を 2:2:1:1 の比率で無作為割付けする試験デザインとしたことから、解析対象集団の例数は BGF MDI 群と GFF MDI 群、並びに BFF MDI 群と Symbicort TBH 群で均衡が保たれていた。

表 7　　解析対象集団の被験者数（PT010006 試験：全無作為割付け例）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=640) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=627) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=319) n (%)	全症例 (N=1902) n (%)
ITT 集団 [a]	639 (100.0)	625 (99.7)	314 (99.7)	318 (100.0)	1896 (99.8)
mITT 集団 [b]	639 (100.0)	625 (99.7)	314 (99.7)	318 (100.0)	1896 (99.8)
PP 集団 [c]	608 (95.1)	587 (93.6)	298 (94.6)	295 (92.8)	1788 (94.2)
安全性解析対象集団 [d]	639 (100.0)	625 (99.7)	314 (99.7)	318 (100.0)	1896 (99.8)
RVU 集団 [e]	293 (45.9)	270 (43.1)	141 (44.8)	157 (49.4)	861 (45.3)
12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団 [f]	234 (36.6)	227 (36.2)	110 (34.9)	116 (36.5)	687 (36.2)

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、BID：1 日 2 回投与、ITT：Intent-to-Treat、mITT：修正 Intent-to-Treat、PP：Per Protocol、RVU：レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者

a　ITT 集団は、無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全被験者からなる集団と定義した。

b　mITT 集団は、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 集団の部分集団と定義した。

c　PP 集団は、無作為割付け以降で治験実施計画書からの重大な逸脱が生じる前に入手したデータを有する全被験者からなる ITT 集団の部分集団と定義した。

d　安全性解析対象集団は、ITT 集団（無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全被験者）と同様である。ただし、この集団では、無作為割付けされた治療でなく、実際に受けた治療に従って解析を行うこととした。

e　RVU（レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者）集団は、ベースラインのレスキュー薬としての Ventolin の平均使用回数が 1 噴霧／日以上の ITT 集団の全被験者と定義した。

f　12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団は、12 時間呼吸機能検査サブスタディに参加した mITT 集団の部分集団と定義した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.1 から引用

2.7.3.3.1.2.2 PT010007 試験

PT010007 試験の各解析対象集団の被験者数を表 8に示す。日本人安全性解析対象集団及び日本人 mITT 集団の被験者数はいずれも 416 例であり、PT010006 試験の mITT 集団における日本人集団と同一であった。

表 8 解析対象集団の被験者数（PT010007 試験：PT010006 試験で無作為割付けされたすべての日本人被験者）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全症例 (N=416) n (%)
日本人 mITT 集団 [a]	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
日本人安全性解析対象集団 [b]	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
PT010007 試験安全性解析対象集団 [c]	116 (83.5)	111 (80.4)	58 (82.9)	62 (89.9)	347 (83.4)

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、BID：1 日 2 回投与、mITT：修正 Intent-to-Treat

a PT010006 試験の mITT 集団における日本人被験者のサブグループ

b PT010007 試験への参加に関係なく、PT010006 試験で治験薬の投与を受けたすべての日本人被験者

c PT010007 試験で治験薬の投与を受けた被験者

PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.2 から引用

2.7.3.3.1.2.3 PT010008 試験

PT010008 試験の各解析対象集団の被験者数を表 9に示す。安全性解析対象集団及び mITT 集団の被験者数はいずれも 456 例であった。安全性解析対象集団と mITT 集団は、同一の集団であった。

表 9　解析対象集団の被験者数（PT010008 試験：PT010006 試験で無作為割付けされ、かつ、PT010008 試験の ICF に署名したすべての被験者）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=256)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=249)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=122)	全症例 (N=627)
PT010008 ICF 安全性解析対象集団 [a]	255 (99.6)	249 (100.0)	121 (99.2)	625 (99.7)
安全性解析対象集団 [b]	194 (76.1)	174 (69.9)	88 (72.7)	456 (73.0)
PT010008 試験安全性解析対象集団 [c]	160 (82.5)	148 (85.1)	70 (79.5)	378 (82.9)
BMD 評価集団 [d]	133 (68.6)	130 (74.7)	60 (68.2)	323 (70.8)
眼科検査評価集団 [e]	132 (68.0)	125 (71.8)	54 (61.4)	311 (68.2)
PT010008 ICF mITT 集団 [f]	255 (100.0)	249 (100.0)	121 (100.0)	625 (100.0)
mITT 集団 [g]	194 (76.1)	174 (69.9)	88 (72.7)	456 (73.0)

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、BID：1 日 2 回投与、BMD：骨密度、ICF：同意説明文書、mITT：修正 Intent-to-Treat

a　PT010008 試験の ICF に署名し、治験薬（Symbicort TBH を除く）の投与を受けたすべての被験者

b　PT010008 試験の ICF に署名し、治験薬（Symbicort TBH を除く）の投与を受けた被験者から、ベースライン時に PT010008 試験の適格性基準を満たしていなかった被験者、並びに Visit 10b 以降のデータがない被験者を除いた集団

c　安全性解析対象集団のうち、Visit 10b の時点で PT010008 試験継続のための適格性基準を満たしている、又は Visit 11、12、13 又は 14 に 1 回以上来院した被験者集団

d　安全性解析対象集団のうち、ベースライン及び治験薬投与中に 1 回以上の評価可能な BMD データを有する被験者

e　安全性解析対象集団のうち、ベースライン及び治験薬投与中に 1 回以上の評価可能な眼科検査データを有する被験者

f　PT010006 試験で無作為割付けされ、かつ、PT010008 試験の ICF に署名し、治験薬（Symbicort TBH を除く）の投与を受けたすべての被験者

g　PT010008 ICF mITT 集団のうち、PT010006 のスクリーニング時点又はベースライン時点で PT010008 試験の適格性基準を満たしていない被験者、並びに Visit 10b 以降のデータがない被験者を除いた被験者

PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.1.1 から引用

2.7.3.3.1.3　被験者の内訳

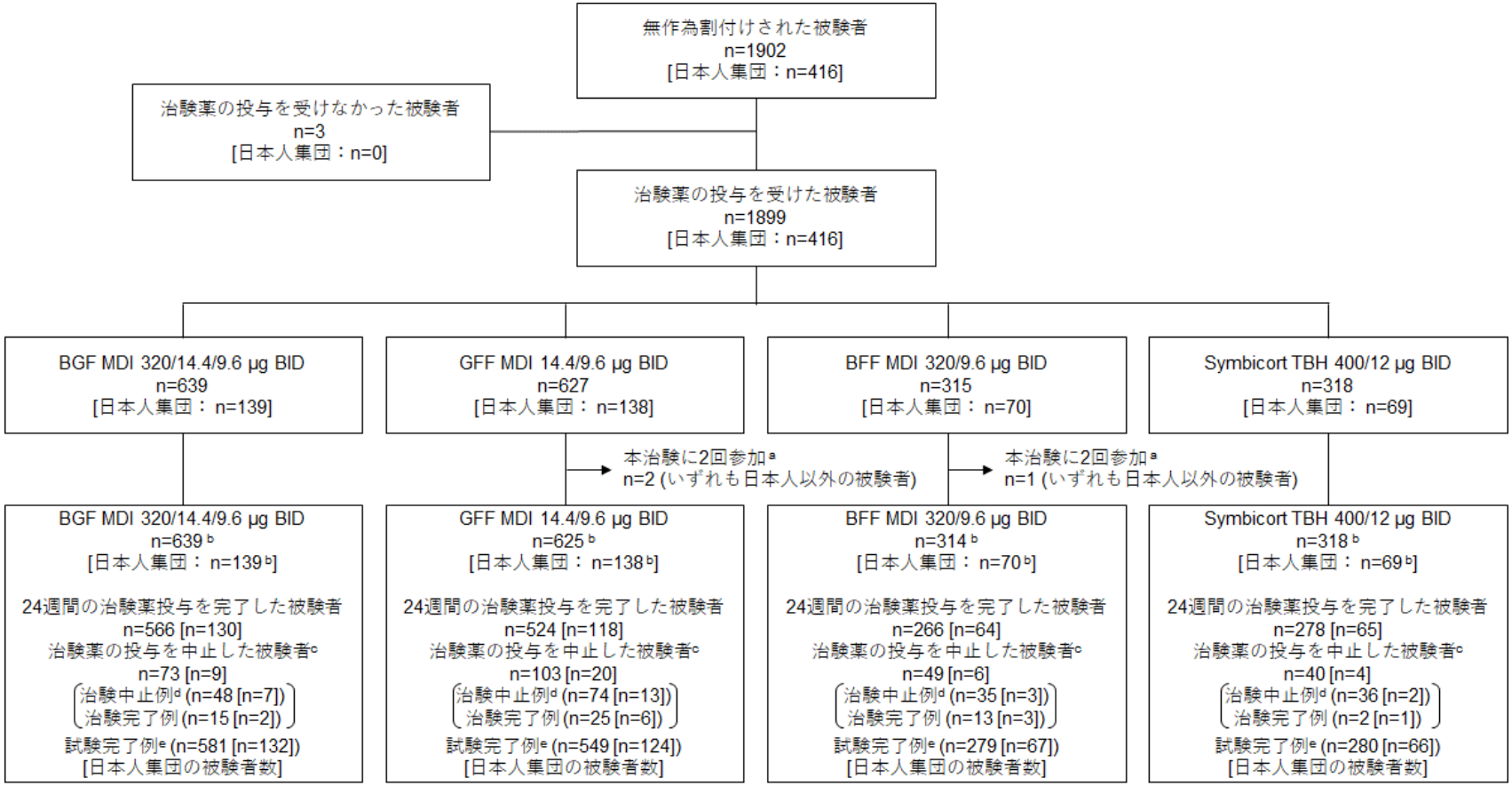
2.7.3.3.1.3.1　PT010006 試験

被験者の内訳のフローチャート（日本人被験者数を含む）を図 4に示した。また、無作為割付けされたすべての被験者の内訳を表 10に示した。

合計 215 施設の医療機関で被験者をスクリーニングした。無作為割付けされて治験薬の投与を受けた被験者は、1899 例（99.8%）であった。これらの被験者のうち 24 週間の治験薬投与を完了した被験者は 1634 例（86.0%）、試験完了例は 1689 例（88.9%）であった。

被験者の内訳は、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保たれていた。

図 4　　被験者の内訳のフローチャート（PT010006 試験）



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、BID：1 日 2 回投与
a　複数の治験に参加していた 3 例は、全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被験者数
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
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、全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
注：　治験薬投与を中止し、eCRF の試験終了ページが完了となっていない被験者は、図中の治験中止例及び治験完了例には含まれていない。
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

表 10　被験者の内訳（PT010006 試験：全無作為化割付け例）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=640) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=627) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=319) n (%)	全症例 (N=1902) n (%)
治験薬の未投与例 [a]	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)
治験薬の投与例	639 (99.8)	627 (100.0)	315 (99.7)	318 (99.7)	1899 (99.8)
治験薬による 24 週間治療完了例	566 (88.6)	524 (83.6)	266 (84.4)	278 (87.4)	1634 (86.0)
治験薬投与中止例	73 (11.4)	103 (16.4)	49 (15.6)	40 (12.6)	265 (14.0)
治験完了例 [b]	15 (2.3)	25 (4.0)	13 (4.1)	2 (0.6)	55 (2.9)
治験中止例 [c]	48 (7.5)	74 (11.8)	35 (11.1)	36 (11.3)	193 (10.2)
試験完了例 [d]	581 (90.9)	549 (87.6)	279 (88.6)	280 (88.1)	1689 (88.9)

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、BID：1 日 2 回投与

a　治験薬未投与例は、治療群に無作為割付けされたが、治験薬投与を全く受けなかった被験者

b　治験完了例とは、治験薬の投与は中止したが、全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

c　治験中止例とは、最終来院を完了していない被験者

d　試験完了例とは、（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、全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

注：治験薬投与を中止し、eCRF の試験終了ページが完了となっていない被験者は、治験薬投与中止例の下の 2 行（すなわち、治験完了例及び治験中止例）には含まれていない。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.1 から引用

主要な治験薬の投与中止理由は、被験者の希望（85 例、4.5%）、有害事象（80 例、4.2%）、有効性の欠如（38 例、2.0%）であった。安全性解析対象集団における治験薬の投与中止理由は、治療群間でほぼ均衡が保たれていた（臨床的安全性 2.7.4 の表 5 参照）。

国別の被験者数を表 11に示す。

国別及び治療群別の被験者の分布は試験デザインに一致するものであった。最も多くの被験者が無作為割付けされた国は米国であり（51.3%）、次いで中国（22.7%）及び日本（21.9%）であった。

表 11　国別及び治療群別の無作為割付け例数（PT010006 試験：全無作為割付け例）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=640) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=627) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=319) n (%)	全症例 (N=1902) n (%)
米国	329 (51.4)	320 (51.0)	161 (50.9)	166 (52.0)	976 (51.3)
中国	144 (22.5)	144 (23.0)	72 (22.8)	72 (22.6)	432 (22.7)
カナダ	28 (4.4)	25 (4.0)	13 (4.1)	12 (3.8)	78 (4.1)
日本	139 (21.7)	138 (22.0)	70 (22.2)	69 (21.6)	416 (21.9)

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、BID：1 日 2 回投与
PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.2 から引用

2.7.3.3.1.3.2　PT010007 試験

PT010007 試験に関する被験者の内訳については、臨床的安全性 2.7.4.1.2.4.1 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.3.3　PT010008 試験

PT010008 試験に関する被験者の内訳については、臨床的安全性 2.7.4.1.2.1.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.4　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.3.3.1.4.1　人口統計学的特性

2.7.3.3.1.4.1.1　PT010006 試験

mITT 集団における被験者の人口統計学的特性を表 12に示す。

mITT 集団の大部分の被験者は男性であり（71.2%）、また、ヒスパニック／ラテン系以外であった（97.6%）。白人の割合が最も高かったが（50.1%）、アジア人の割合も高かった（44.9%）。アジア人の割合が高かった理由は、本試験が中国及び日本を含めて実施されたためである（表 11）。平均年齢は 65.2 歳であり、65 歳以上の被験者が半数以上（55.4%）を占めていた。人口統計学的特性は、いずれの治療群でもほぼ同様であった。

表 12　　人口統計学的特性（PT010006 試験：mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全症例 (N=1896)
年齢（歳）[a]					
平均値（標準偏差）	64.9 (7.8)	65.1 (7.7)	65.2 (7.2)	65.9 (7.7)	65.2 (7.7)
中央値	65.0	66.0	65.0	66.0	65.5
範囲	40, 80	42, 80	46, 80	45, 80	40, 80
年齢区分、n (%)					
65 歳未満	296 (46.3)	272 (43.5)	146 (46.5)	132 (41.5)	846 (44.6)
65 歳以上	343 (53.7)	353 (56.5)	168 (53.5)	186 (58.5)	1050 (55.4)
性別、n (%)					
男性	460 (72.0)	430 (68.8)	224 (71.3)	236 (74.2)	1350 (71.2)
女性	179 (28.0)	195 (31.2)	90 (28.7)	82 (25.8)	546 (28.8)
人種、n (%)					
黒人	23 (3.6)	38 (6.1)	15 (4.8)	14 (4.4)	90 (4.7)
白人	329 (51.5)	301 (48.2)	157 (50.0)	163 (51.3)	950 (50.1)
ハワイ／太平洋諸島先住民	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
アジア人	284 (44.4)	285 (45.6)	142 (45.2)	141 (44.3)	852 (44.9)
その他	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)
民族、例数（%）					
ヒスパニック／ラテン系	16 (2.5)	14 (2.2)	7 (2.2)	4 (1.3)	41 (2.2)
非ヒスパニック／非ラテン系	623 (97.5)	611 (97.8)	305 (97.1)	312 (98.1)	1851 (97.6)
不明	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.2)
未報告	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
BMI（kg/m^2）					
平均値（標準偏差）	26.1 (6.7)	26.3 (6.4)	26.1 (5.8)	26.2 (6.3)	26.2 (6.4)
中央値	24.8	25.0	25.2	25.0	24.9
範囲	13.5, 79.8	14.9, 65.2	15.1, 53.4	15.4, 50.0	13.5, 79.8

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、BID：1 日 2 回投与、BMI：Body mass index

a　　同意取得時の年齢

注：一部の BMI 値は、誤って入力された体重値（治験責任医師等が体重を kg でなくポンドで入力）に基づき算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1.1 から引用

12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団の人口統計学的特性は、性別及び人種を除いて mITT 集団の人口統計学的特性とほぼ同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.6.1 参照）。12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団では、mITT 集団に比べ女性（48.6%）及び白人（90.4%）の割合が高かったが（mITT 集団における女性及び白人の割合は、それぞれ 28.8%及び 50.1%）、12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団内での性別及び人種の分布は、いずれの治療群でもほぼ同様であった。

2.7.3.3.1.4.1.2 PT010007 試験

PT010006 試験の mITT 集団における日本人集団と PT010007 試験の日本人 mITT 集団は同一であった。PT010007 試験に関する人口統計学的特性については、2.7.3.3.1.7.3.1項を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.1.3 PT010008 試験

PT010008 試験に関する人口統計学的特性については、臨床的安全性 2.7.4.1.3.1.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.2 その他の基準値の特性及び疾患特性

2.7.3.3.1.4.2.1 PT010006 試験

その他の基準値の特性（ICS 使用、喫煙状況及び喫煙歴）

スクリーニング時に ICS を使用していた被験者は 71.8%であった。また、元喫煙者は 60.4%であり、平均喫煙指数は 51.7 pack-years であった。mITT 集団における基準値の特性は、いずれの治療群でもほぼ同様であった（臨床的安全性 2.7.4 の表 13 参照）。

12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団のその他の基準値の特性（ICS 使用、喫煙状況及び喫煙歴）は、mITT 集団のその他の基準値の特性とほぼ同様であった（それぞれ PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.6.1 及び表 1.4.1.1 参照）。

ベースラインにおける疾患特性

全被験者におけるベースラインの CAT スコアの平均値は 18.3 点であり、この平均値はいずれの治療群でも同程度であった。また、ベースラインの CAT スコアが 15 点以上であった被験者は 66.1%であった。全被験者においてベースラインの好酸球数が 150/mm^3 以上及び 150/mm^3 未満の被験者の割合は、それぞれ 51.8%及び 48.2%であり、この割合はいずれの治療群でも概ね同程度であった。ベースラインの増悪歴はいずれの治療群でも概ね類似していた。多くの被験者（74.4%）では、スクリーニング前の 1 年間に COPD 増悪歴がなかった（臨床的安全性 2.7.4 の表 14 参照）。

12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団では、ベースラインの好酸球数が 150/mm^3 以上であった被験者の割合（63.0%）が mITT 集団（51.8%）に比較し高かった（それぞれ PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.6.1 及び表 1.4.1.1 参照）。

COPD の罹病期間、重症度及び GOLD 分類

各治療群での COPD の罹病期間の平均値は 6.5～7.3 年であり、いずれの治療群でも同程度であった。大部分の被験者の COPD 重症度は、いずれの治療群でも中等症（範囲：48.5～50.3%）又は重症（範囲：42.4～43.4%）であった。GOLD 分類では、被験者の大部分がカテゴリーB であった（87.8%）（臨床的安全性 2.7.4 の表 15 参照）。

2.7.3.3.1.4.2.2 PT010007 試験

PT010006 試験の mITT 集団における日本人集団と PT010007 試験の日本人 mITT 集団は同一であった。PT010007 試験に関するその他の基準値の特性及び疾患特性については、2.7.3.3.1.7.3.2項を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.2.3 PT010008 試験

PT010008 試験に関するその他の基準値の特性及び疾患特性については、臨床的安全性 2.7.4.1.3.2.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.3 スクリーニング時のスパイロメトリー測定値及び気道可逆性

2.7.3.3.1.4.3.1 PT010006 試験

スクリーニング時のスパイロメトリー測定値

mITT 集団におけるスクリーニング時の気管支拡張薬投与前後のスパイロメトリー測定値を表13に示す。

スクリーニング時の Ventolin HFA 投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Ventolin HFA 投与前で 43.2%（範囲：42.9～43.3%）であり、Ventolin HFA 投与後で 50.3%（範囲：50.0～50.7%）であった。また、Atrovent HFA 投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Atrovent HFA 投与前で 43.0%（範囲：42.7～43.5%）であり、Atrovent HFA 投与後で 49.5%（範囲：48.9～50.0%）であった。気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合は、いずれの治療群でも同程度であった。

表 13　スクリーニング時のスパイロメトリーパラメータ（PT010006 試験：mITT 集団）

測定時間 パラメータ	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全症例 (N=1896)
Ventolin HFA 投与前の FEV_1 (L)					
n	639	624	314	317	1894
平均値（標準偏差）	1.207 (0.460)	1.197 (0.441)	1.199 (0.448)	1.212 (0.457)	1.203 (0.451)
中央値（範囲）	1.143 (0.392, 3.163)	1.152 (0.432, 2.913)	1.145 (0.407, 2.773)	1.113 (0.450, 2.738)	1.144 (0.392, 3.163)
%FEV_1 予測値、平均値（標準偏差）	43.15 (14.11)	43.27 (13.33)	42.91 (13.60)	43.18 (13.87)	43.15 (13.72)
Ventolin HFA 投与後の FEV_1 (L)					
n	639	624	314	318	1895
平均値（標準偏差）	1.406 (0.488)	1.388 (0.470)	1.395 (0.463)	1.424 (0.477)	1.401 (0.476)
中央値（範囲）	1.362 (0.466, 3.406)	1.340 (0.502, 3.092)	1.367 (0.535, 2.784)	1.352 (0.454, 2.918)	1.353 (0.454, 3.406)
%FEV_1 予測値、平均値（標準偏差）	50.24 (14.26)	50.19 (13.76)	50.00 (13.97)	50.69 (13.84)	50.26 (13.97)
Atrovent HFA 投与前の FEV_1 (L)					
n	639	624	312	318	1893
平均値（標準偏差）	1.194 (0.456)	1.195 (0.449)	1.193 (0.442)	1.219 (0.451)	1.199 (0.450)
中央値（範囲）	1.147 (0.361, 2.990)	1.141 (0.405, 3.093)	1.111 (0.439, 2.863)	1.146 (0.405, 2.797)	1.137 (0.361, 3.093)
%FEV_1 予測値、平均値（標準偏差）	42.71 (14.03)	43.16 (13.38)	42.71 (13.34)	43.45 (13.60)	42.98 (13.63)
Atrovent HFA 投与後の FEV_1 (L)					
n	637	623	314	316	1890
平均値（標準偏差）	1.377 (0.481)	1.375 (0.481)	1.366 (0.482)	1.403 (0.493)	1.379 (0.483)
中央値（範囲）	1.335 (0.433, 3.346)	1.331 (0.493, 3.499)	1.300 (0.517, 3.123)	1.308 (0.460, 3.090)	1.325 (0.433, 3.499)
%FEV_1 予測値、平均値（標準偏差）	49.26 (14.54)	49.67 (13.96)	48.86 (14.05)	50.04 (14.70)	49.46 (14.29)

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、BID：1 日 2 回投与
ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。
%FEV_1 予測値：FEV_1 の正常予測値に対する割合
PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.6.1 から引用

PP 集団及び 12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団におけるスクリーニング時のスパイロメトリー測定値（それぞれ PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.6.3 及び表 1.6.5 参照）は、mITT 集団における測定値とほぼ同様であった。

気道可逆性

Ventolin HFA 投与後における FEV_1 の平均増加量は 198.5 mL（18.8%）であり、Ventolin HFA に対して気道可逆性を示した被験者（Ventolin HFA 投与後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した場合を気道可逆性ありと定義した場合）の割合は 43.4%であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.7.1 参照）。また、Atrovent HFA 投与後における FEV_1 の平均増加量は 181.5 mL（16.8%）であり、Atrovent HFA に対して気道可逆性を示した被験者の割合は 37.5%であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.8.1 参照）。Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性は、いずれの治療群でもほぼ同様であった。

2.7.3.3.1.4.3.2 PT010007 試験

スクリーニング時のスパイロメトリー測定値

PT010006 試験の mITT 集団における日本人集団と PT010007 試験の日本人 mITT 集団は同一であった。PT010007 試験に関するスクリーニング時のスパイロメトリー測定値については、2.7.3.3.1.7.3.2項を参照のこと。

気道可逆性

PT010006 試験の mITT 集団における日本人集団と PT010007 試験の日本人 mITT 集団は同一であった。PT010007 試験に関する気道可逆性については、2.7.3.3.1.7.3.2項を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.3.3 PT010008 試験

PT010008 試験では、スパイロメトリー検査は実施しなかった。

2.7.3.3.1.4.4 COPD 増悪歴

2.7.3.3.1.4.4.1 PT010006 試験

治験組入れ前 1 年間に、COPD 増悪により全身性ステロイド又は抗菌薬の投与を必要とした被験者は 485 例（25.6%）であった。これらのうち COPD 増悪により入院又は救急治療室を受診した被験者は 107 例（22.1%）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.9.6 参照）。増悪発現の平均回数は 0.4 回であり、治療群間で偏りはみられなかった。治験組入れ前 1 年間に中等度又は重度の COPD 増悪歴があった被験者のうち、増悪回数が 1 回のみであった被験者の割合は 72.8%であった。COPD 増悪により入院又は救急治療室の受診が必要であった被験者の割合は、いずれの治療群でも概して低かった（範囲：4.5～6.6%）。

mITT 集団における中等度又は重度の COPD 増悪歴については PT010006 試験の治験総括報告書 6.4.3.1 項及び表 1.9.6 を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.4.2 PT010007 試験

PT010006 試験の mITT 集団における日本人集団と PT010007 試験の日本人 mITT 集団は同一であった。PT010007 試験に関する COPD 増悪歴については、2.7.3.3.1.7.3.2項を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.4.3 PT010008 試験

PT010008 試験に関する COPD 増悪歴については、臨床的安全性 2.7.4.1.3.3.1 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.5 服薬遵守状況

2.7.3.3.1.5.1 PT010006 試験

服薬遵守状況の概要については、臨床的安全性 2.7.4.1.2.3.1 項に記載した。治療の遵守状況は良好であり、いずれの治療群でもほぼ同様であった（範囲：95.0～96.1%）。被験者の大部分は遵守率 80～100%のカテゴリーに含まれていた（各治療群の遵守率 80～100%のカテゴリーの割合：91.7～93.4%）。

2.7.3.3.1.5.2 PT010007 試験

服薬遵守状況の概要については、PT010007 試験の治験総括報告書 6.5.3 項を参照のこと。治療の遵守状況は良好であり、いずれの治療群でもほぼ同様であった（範囲：97.5～97.9%）。被験者の大部分は遵守率 80～100%のカテゴリーに含まれていた（各治療群の遵守率 80～100%のカテゴリーの割合：92.8～100.0%）。

2.7.3.3.1.5.3 PT010008 試験

PT010008 試験に関する服薬遵守状況については、臨床的安全性 2.7.4.1.2.3.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.6 曝露状況

2.7.3.3.1.6.1 PT010006 試験

治験薬の曝露状況の概要については、臨床的安全性 2.7.4.1.2.2.1 項に記載した。PT010006 試験での治験薬の平均曝露日数は、いずれの治療群でもほぼ同様であった。人･年で示した治験薬の総曝露量は、BGF MDI 群と GFF MDI 群でほぼ同程度であり、また、BFF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群の総曝露量の約 2 倍であった。この総曝露量の差は、2:2:1:1 の比率で無作為割付けする試験デザインから予想される結果であった（本概要の2.7.3.1.3.1項参照）。

2.7.3.3.1.6.2 PT010007 試験

PT010007 試験に関する曝露状況については、臨床的安全性 2.7.4.1.2.4.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.6.3 PT010008 試験

PT010008 試験に関する曝露状況については、臨床的安全性 2.7.4.1.2.2.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.7 PT010006 試験の日本人集団における試験対象集団

2.7.3.3.1.7.1 日本人集団おける解析対象集団

日本人集団における各解析対象集団の被験者数を表 14に示した。日本人集団で、ITT 集団、mITT 集団及び安全性解析対象集団は同一であり、無作為割付けされたすべての被験者が含まれ

た。PP 集団は 404 例（97.1%）、RVU 集団は 78 例（18.8%）であった。12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団の対象となった日本人被験者はいなかった。

表 14　日本人集団における解析対象集団の被験者数（PT010006 試験：無作為割付けされたすべての日本人被験者）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全症例 (N=416) n (%)
ITT 集団 [a]	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
mITT 集団 [b]	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
PP 集団 [c]	135 (97.1)	133 (96.4)	70 (100.0)	66 (95.7)	404 (97.1)
安全性解析対象集団 [d]	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
RVU 集団 [e]	36 (25.9)	22 (15.9)	9 (12.9)	11 (15.9)	78 (18.8)
12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団 [f]	0	0	0	0	0

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、BID：1 日 2 回投与、ITT：Intent-to-Treat、mITT：修正 Intent-to-Treat、PP：Per Protocol、RVU：レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者

a　ITT 集団は、無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全被験者からなる集団と定義した。

b　mITT 集団は、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 集団の部分集団と定義した。

c　PP 集団は、無作為化以降で治験実施計画書からの重大な逸脱が生じる前に入手したデータを有する全被験者からなる ITT 集団の部分集団と定義した。

d　安全性解析対象集団は、ITT 集団（無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全被験者）と同様である。ただし、この集団では、無作為割付けされた治療でなく、実際に受けた治療に従って解析を行うこととした。

e　RVU（レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者）集団は、ベースラインのレスキュー薬としての Ventolin の平均使用回数が 1 噴霧／日以上の ITT 集団の全被験者と定義した。

f　12 時間呼吸機能検査サブスタディ集団は、12 時間呼吸機能検査サブスタディに参加した mITT 集団の部分集団と定義した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.2 から引用

2.7.3.3.1.7.2　日本人集団の被験者の内訳

日本人集団における被験者の内訳を表 15に示した。日本人集団で無作為割付けされた被験者は 416 例であり、全例が治験薬の投与を受けた。これらの被験者のうち 24 週間の治験薬投与を完了した被験者は 377 例（90.6%）であった。日本人集団における治験薬投与中止の主な理由は有害事象（16 例［3.8%］）、治験責任医師等の判断（6 例［1.4%］）、「その他」の理由による被験者の希望（6 例［1.4%］）であった。治験薬の投与中止理由は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても治療群間でほぼ均衡が保たれていた。

表 15　日本人集団の被験者の内訳（PT010006 試験：無作為化割付けされたすべての日本人被験者）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全症例 (N=416) n (%)
治験薬の未投与例 [a]	0	0	0	0	0
治験薬の投与例	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
治験薬による 24 週間治療完了例	130 (93.5)	118 (85.5)	64 (91.4)	65 (94.2)	377 (90.6)
治験薬投与中止例	9 (6.5)	20 (14.5)	6 (8.6)	4 (5.8)	39 (9.4)
治験完了例 [b]	2 (1.4)	6 (4.3)	3 (4.3)	1 (1.4)	12 (2.9)
治験中止例 [c]	7 (5.0)	13 (9.4)	3 (4.3)	2 (2.9)	25 (6.0)
中止理由					
有害事象	6 (4.3)	6 (4.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	16 (3.8)
被験者の希望	1 (0.7)	6 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	10 (2.4)
同意撤回	0	1 (0.7)	0	1 (1.4)	2 (0.5)
COPD	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0	2 (0.5)
その他	0	5 (3.6)	1 (1.4)	0	6 (1.4)
有効性の欠如	0	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (1.7)
治験責任医師等の判断	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	6 (1.4)
試験完了例 [d]	132 (95.0)	124 (89.9)	67 (95.7)	66 (95.7)	389 (93.5)

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、BID：1 日 2 回投与

a　治験薬未投与例は、治療群に無作為割付けされたが、治験薬投与を全く受けなかった被験者

b　治験完了例とは、治験薬の投与は中止したが、全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

c　治験中止例とは、最終来院を完了していない被験者

d　試験完了例とは、（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、全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

注：治験薬投与を中止し、eCRF の試験終了ページが完了となっていない被験者は、治験薬投与中止例の下の 2 行（すなわち、治験完了例及び治験中止例）には含まれていない。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.1A、表 1.2.2 から引用

2.7.3.3.1.7.3　日本人集団における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.3.3.1.7.3.1　日本人集団における人口統計学的特性

mITT 集団における全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性を表 16に示した。日本人集団では、65 歳以上の被験者の割合（80.5%）が全体集団（55.4%）に比較し高く、女性被験者の割合（5.8%）が全体集団（28.8%）に比較し低かった。Body mass index（BMI）平均値（22.7 kg/m^2）は全体集団（26.2 kg/m^2）に比較し低かった。人口統計学的特性について治療群間に不均衡は認められなかった。

表 16　　全体集団及び日本人集団における人口統計学的特性（PT010006 試験：mITT 集団）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI 320/14.4/9.6 BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 BID (N=318)	全症例 (N=1896)	BGF MDI 320/14.4/9.6 BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 BID (N=69)	全症例 (N=416)
年齢（歳）[a]										
平均値（標準偏差）	64.9 (7.8)	65.1 (7.7)	65.2 (7.2)	65.9 (7.7)	65.2 (7.7)	69.4 (7.1)	69.0 (6.1)	69.7 (6.1)	70.1 (6.8)	69.5 (6.5)
中央値	65.0	66.0	65.0	66.0	65.5	70.0	69.0	71.0	71.0	70.0
範囲	40, 80	42, 80	46, 80	45, 80	40, 80	45, 80	45, 80	48, 79	48, 80	45, 80
年齢区分、n (%)										
65 歳未満	296 (46.3)	272 (43.5)	146 (46.5)	132 (41.5)	846 (44.6)	30 (21.6)	24 (17.4)	12 (17.1)	15 (21.7)	81 (19.5)
65 歳以上	343 (53.7)	353 (56.5)	168 (53.5)	186 (58.5)	1050 (55.4)	109 (78.4)	114 (82.6)	58 (82.9)	54 (78.3)	335 (80.5)
性別、n (%)										
男性	460 (72.0)	430 (68.8)	224 (71.3)	236 (74.2)	1350 (71.2)	130 (93.5)	126 (91.3)	68 (97.1)	68 (98.6)	392 (94.2)
女性	179 (28.0)	195 (31.2)	90 (28.7)	82 (25.8)	546 (28.8)	9 (6.5)	12 (8.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	24 (5.8)
人種、n (%)										
黒人	23 (3.6)	38 (6.1)	15 (4.8)	14 (4.4)	90 (4.7)	0	0	0	0	0
白人	329 (51.5)	301 (48.2)	157 (50.0)	163 (51.3)	950 (50.1)	0	0	0	0	0
ハワイ／太平洋諸島先住民	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
アジア人	284 (44.4)	285 (45.6)	142 (45.2)	141 (44.3)	852 (44.9)	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
その他	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
民族、例数（%）										
ヒスパニック／ラテン系	16 (2.5)	14 (2.2)	7 (2.2)	4 (1.3)	41 (2.2)	0	0	0	0	0
非ヒスパニック／非ラテン系	623 (97.5)	611 (97.8)	305 (97.1)	312 (98.1)	1851 (97.6)	139 (100.0)	138 (100.0)	69 (98.6)	69 (100.0)	415 (99.8)
不明	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.2)	0	0	0	0	0
未報告	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
BMI（kg/m^2）										
平均値（標準偏差）	26.1 (6.7)	26.3 (6.4)	26.1 (5.8)	26.2 (6.3)	26.2 (6.4)	22.7 (3.5)	22.5 (3.3)	23.1 (3.6)	23.0 (2.9)	22.7 (3.4)
中央値	24.8	25.0	25.2	25.0	24.9	22.8	22.2	22.6	23.3	22.7
範囲	13.5, 79.8	14.9, 65.2	15.1, 53.4	15.4, 50.0	13.5, 79.8	14.2, 32.6	16.0, 33.5	15.1, 32.3	16.9, 31.5	14.2, 33.5

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、BID：1 日 2 回投与、BMI：Body mass index

a　　同意取得時の年齢

注：一部の BMI 値は、誤って入力された体重値（治験責任医師等が体重を kg でなくポンドで入力）に基づき算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1.1、表 1.4.7.2 から引用

2.7.3.3.1.7.3.2 日本人集団におけるその他の基準値の特性及び疾患特性

日本人集団におけるその他の基準値の特性（ICS 使用、喫煙状況及び喫煙歴）

日本人集団では、スクリーニング時に ICS を使用していた被験者の割合（31.5%）が全体集団（71.8%）に比較し低かった。現喫煙者の割合（29.1%）は全体集団（39.6%）に比較し低かった。平均喫煙指数（60.5 pack-years）は全体集団（51.7 pack-years）に比較し高かった。しかしながら、日本人集団内でのその他の基準値の特性（ICS 使用、喫煙状況及び喫煙歴）基準値の特性は、いずれの治療群でもほぼ同様であった。日本人集団におけるその他の基準値の特性（ICS 使用、喫煙状況及び喫煙歴）の集計結果については、PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2 を参照のこと。

日本人集団におけるベースラインにおける疾患特性

日本人集団では、CAT スコアの平均値（14.9 点）が全体集団（18.3 点）に比較し低く、過半数（58.6%）の被験者がベースラインで CAT スコア 15 点未満であった（全体集団では 33.5%）。ベースラインの好酸球数及び COPD 増悪歴は全体集団と類似しており、また治療群間に不均衡は認められなかった。日本人集団におけるベースラインにおける疾患特性の集計結果については、PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2 を参照のこと。

日本人集団における COPD の罹病期間、重症度及び GOLD 分類

日本人集団での COPD の罹病期間の平均値は 5.3 年であり、ほとんどの被験者（89.7%）が GOLD 分類のカテゴリーB であった。COPD 重症度の分布は全体集団と類似しており、また治療群間に不均衡は認められなかった。日本人集団における COPD の罹病期間、重症度及び GOLD 分類の集計結果については、PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.5.8 を参照のこと。

日本人集団におけるスクリーニング時のスパイロメトリー測定値

日本人集団でのスクリーニング時の Ventolin HFA 投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Ventolin HFA 投与前で 45.6%（範囲：44.5～47.0%）であり、Ventolin HFA 投与後で 51.9%（範囲：51.1～52.7%）であった。また、日本人集団での Atrovent HFA 投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Atrovent HFA 投与前で 45.0%（範囲：43.7～46.5%）であり、Atrovent HFA 投与後で 50.5%（範囲：49.7～51.2%）であった。日本人集団での気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合は、いずれの治療群でも同程度であり、また、全体集団と類似していた。日本人集団におけるスクリーニング時のスパイロメトリー測定値の集計結果については、PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.6.4 を参照のこと。

日本人集団における気道可逆性

日本人集団での Ventolin HFA 投与後における FEV_1 の平均増加量は 173.4 mL（16.0%）であり、Ventolin HFA に対して気道可逆性を示した被験者の割合は 37.5%であった。また、日本人集団での Atrovent HFA 投与後における FEV_1 の平均増加量は 155.0 mL（14.2%）であり、Atrovent HFA に対して気道可逆性を示した被験者の割合は 29.8%であった、Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与後の投与前と比較した FEV_1 の可逆性（それぞれ 16.0%及び 14.2%）は全体集団（それぞれ 18.8%及び 16.8%）と同程度であった。日本人集団で Ventolin 及び Atrovent HFA 投与後に気道可逆性を示した被験者の割合（それぞれ 37.5%及び 29.8%）は、全体集団（それぞれ 43.4%及び 37.5%）に比較しやや低かった。日本人集団における気道可逆性の集計結果については、PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.7.5 及び表 1.8.5 を参照のこと。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 PT010006 試験の有効性結果の概要

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%信頼区間の下限値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／中国アプローチ、EU／カナダアプローチ、及び米国アプローチ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、統計解析計画書（PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9）を参照のこと。

日本／中国アプローチにおける有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の比較結果の概要を表 17に示す。

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変化量については、Efficacy Estimand を用いた対比較（BGF MDI 群と BFF MDI 群及び BGF MDI 群と GFF MDI 群の比較）において統計学的に有意な改善が認められ、その結果は Attributable Estimand を用いた場合でも同様であった。また、PP Estimand を用いた検討において、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。

その他の副次的評価項目に関する第一種の過誤を制御した結果は、主要評価項目の結果を概ね支持するものであり、BGF MDI 群による改善（統計学的に有意な改善、名目上有意な改善、又は数値上の改善）が認められた。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。

副次的評価項目（トラフ FEV_1、FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$、SGQR 総スコア、TDI focal スコア、ピーク FEV_1）に関する第一種の過誤を制御した結果から、これらの評価項目において 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。

表 17　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
主要評価項目（Attributable Estimand）			
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（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 FEV_1（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 FEV_1 AUC_{0-4}（mL）（Efficacy Estimand [a]; mITT 集団）			
n1, n2	458, 432	458, 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

表 17　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 日目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)

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、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

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 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 FEV_1 のベースラインからの変化量が-50 mL、FEV_1 AUC_{0-4} が-75 mL、TDI focal スコアが-0.75 点、ピーク FEV_1 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。

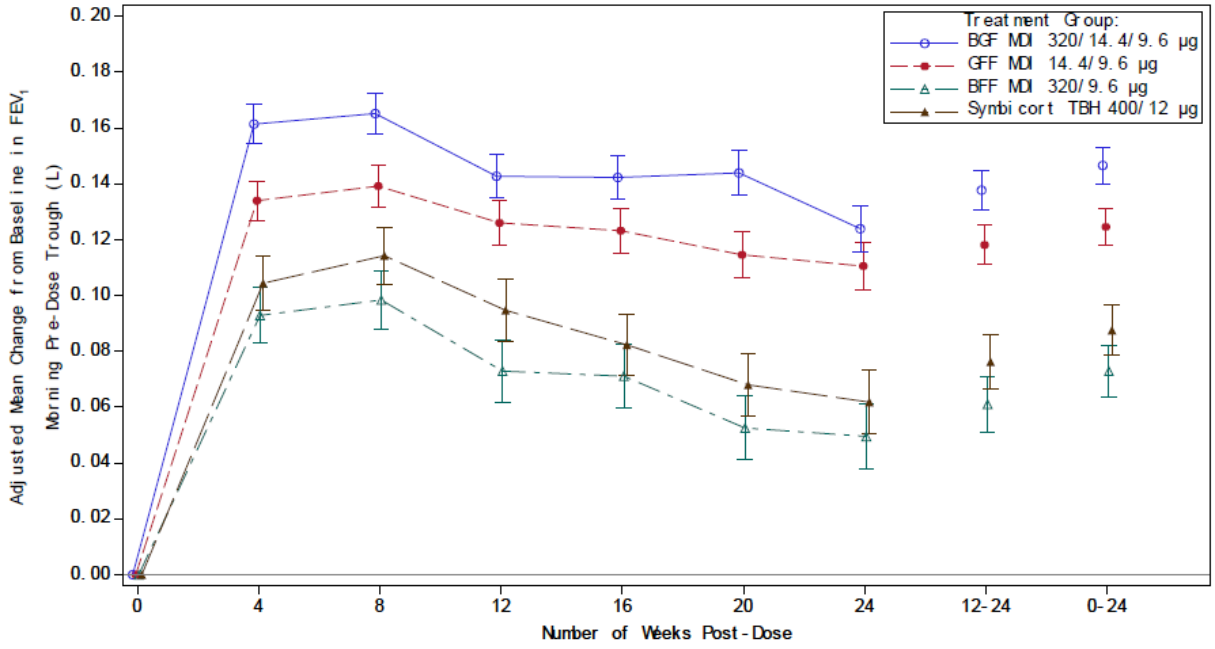
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.1.2、表 2.1.5、表 2.1.9、表 2.1.12、表 2.2.1、表 2.2.5、表 2.3.1、表 2.3.5、表 2.4.1、表 2.4.5、表 2.5.1、表 2.5.5、表 2.7.1、表 2.60.1、表 2.60.4 から引用

2.7.3.3.2.1.1　朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

Efficacy Estimand を用いた朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の推移を図 5に示した。

いずれの治療群においても朝の投与前トラフ 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（図 5）。

図 5　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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.1.1 から引用

Efficacy Estimand 及び Attributable Estimand を用いた第 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（それぞれ主要評価項目及び副次的評価項目）、並びに Efficacy Estimand を用いた全 24 週間における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（副次的評価項目）についての解析結果を表 18に示した。朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間比較結果を表 19に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果は表 20に示した。

表 18　朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
第 12～24 週に対応するベースライン FEV_1（L）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
n	592	559	278	288
平均値（標準偏差）	1.185 (0.453)	1.172 (0.435)	1.168 (0.421)	1.187 (0.453)
中央値	1.118	1.134	1.102	1.103
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.403, 2.505	0.409, 2.945
第 12～24 週におけるベースラインからの変化量（mL）（主要評価項目）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
n	592	559	278	288
LSM（標準誤差）	138 (7.0)	118 (7.1)	61 (9.9)	76 (9.8)
95%信頼区間	124, 151	104, 132	42, 80	57, 95
第 12～24 週におけるベースラインからの変化量（mL）（副次的評価項目）（Attributable Estimand; mITT 集団）				
n	592	559	278	288
LSM（標準誤差）	126 (7.1)	100 (7.2)	49 (10.0)	68 (9.9)
95%信頼区間	113, 140	86, 114	29, 69	49, 87
全 24 週間に対応するベースライン FEV_1（L）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
n	622	601	300	301
平均値（標準偏差）	1.188 (0.452)	1.171 (0.437)	1.168 (0.423)	1.193 (0.461)
中央値	1.123	1.136	1.102	1.113
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.403, 2.505	0.409, 2.945
全 24 週間におけるベースラインからの変化量（mL）（副次的評価項目）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
n	622	601	300	301
LSM（標準誤差）	147 (6.5)	125 (6.6)	73 (9.2)	88 (9.1)
95%信頼区間	134, 159	112, 137	55, 91	70, 105

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均

注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.1.2 から引用

表 19　朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間比較結果（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
第 12～24 週（mL）（主要評価項目）（Efficacy Estimand; mITT 集団）		
n1, n2	592, 559	592, 278
LSM（標準誤差）	20 (9.7)	77 (11.9)
95%信頼区間	1, 39	53, 100
p 値	0.0424	<0.0001
第 12～24 週（mL）（副次的評価項目）（Attributable Estimand; mITT 集団）		
n1, n2	592, 559	592, 278
LSM（標準誤差）	26 (9.8)	77 (12.0)
95%信頼区間	7, 45	54, 101
p 値	0.0072	<0.0001
全 24 週間（mL）（副次的評価項目）（Efficacy Estimand; mITT 集団）		
n1, n2	622, 601	622, 300
LSM（標準誤差）	22 (8.9)	74 (11.0)
95%信頼区間	4, 39	52, 95
p 値	0.0139	<0.0001

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、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

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.1.2 から引用

表 20　朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 μg BID (N=298)	Symbicort TBH 400/12 μg BID (N=295)
第 12～24 週に対応するベースライン FEV_1（L）		
n	263	273
平均値（標準偏差）	1.162 (0.416)	1.194 (0.454)
中央値	1.099	1.108
範囲	0.403, 2.505	0.409, 2.945
第 12～24 週におけるベースラインからの変化量（mL）（主要評価項目）		
n	263	273
LSM（標準誤差）	59 (10.2)	70 (10.1)
95%信頼区間	39, 79	50, 90
群間差：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-11 (14.2)
95%信頼区間	NA	-39, 17
全 24 週間に対応するベースライン FEV_1（L）		
n	285	285
平均値（標準偏差）	1.164 (0.416)	1.198 (0.462)
中央値	1.099	1.113
範囲	0.403, 2.505	0.409, 2.945
全 24 週間におけるベースラインからの変化量（mL）（副次的評価項目）		
n	285	285
LSM（標準誤差）	72 (9.4)	82 (9.4)
95%信頼区間	53, 90	63, 100
群間差：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-10 (13.1)
95%信頼区間	NA	-36, 16

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし

注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.5 から引用

主要評価項目（第 12～24 週における BGF MDI 群対 BFF MDI 群、BGF MDI 群対 GFF MDI 群、BFF MDI 群対 Symbicort TBH 群の比較）

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量について、BGF MDI 群は GFF MDI 群（群間差 20 mL［p=0.0424］）及び BFF MDI 群（群間差 77 mL［p<0.0001］）と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 19）。PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では、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 -11 mL［95%信頼区間：-39～17 mL］）（表 20）。

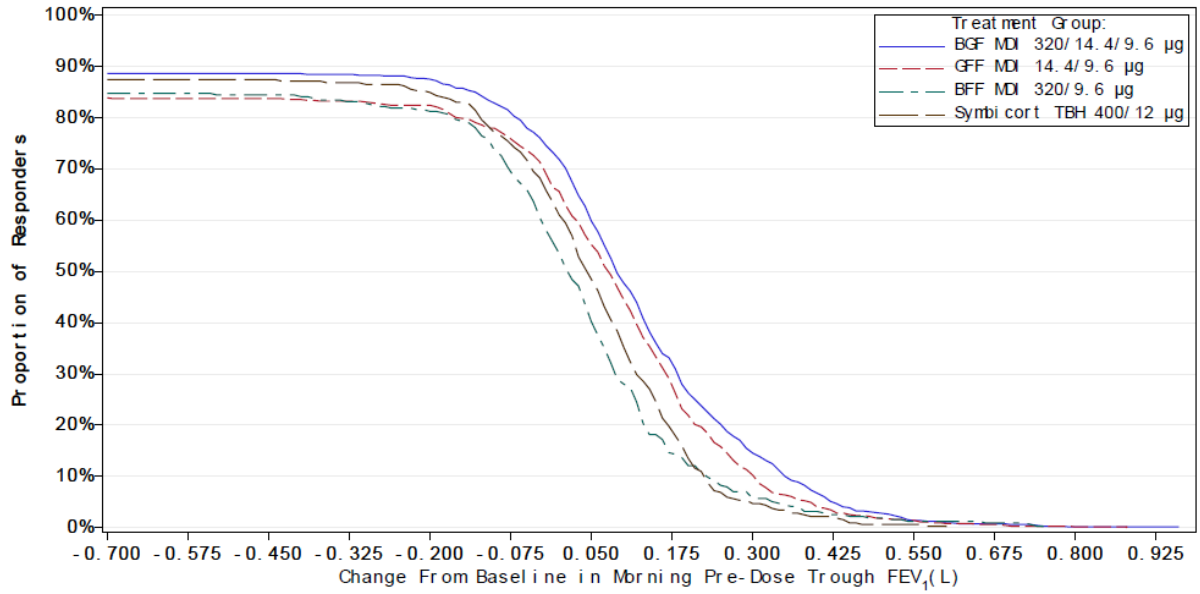
データの欠測が予想されたことから、Attributable Estimand も定義した。Attributable Estimand では、欠測を無作為割付けした治療に関連する可能性があると判断して不良な転帰とみなした。Attributable Estimand を用いた第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して BGF MDI 群で統計学的に有意に大きかった（表 19）。この解析結果により、治療に関連する可能性がある欠測があった場合でも、BGF MDI 群における FEV_1 に対する効果は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群に比較して大きいことが確認された。

感度分析

Efficacy Estimand を用いた第 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に基づくレスポンダーの累積割合を図 6に示す。ベースライン又は投与後の測定値のない被験者、並びに投与を中止した被験者（理由を問わず）は、ノンレスポンダーとして扱った。

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に基づくレスポンダーの累積割合は、BGF MDI 群で最も高かった（図 6）。

図 6　　第 12～24 週の朝のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に基づくレスポンダーの累積割合（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.1.14.1 から引用

BGF MDI 群と GFF MDI 群及び BFF MDI 群の比較におけるレスポンダーの累積割合の最大差は、それぞれ 7.2%（p=0.1821）及び 20.6%（p<0.0001）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.14.1 参照）。BFF MDI 群と Symbicort TBH 群におけるレスポンダーの累積割合は同程度であった。

改善閾値を 100 mL とした場合のレスポンダーの累積割合は、BGF MDI 群で 82.8%、GFF MDI 群で 77.9%、BFF MDI 群で 73.6%、Symbicort TBH 群で 77.0%であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.14.1 参照）。

Tipping point analysis により、BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較で得られた結論は、欠測データがあっても頑健であることが確認された。BGF MDI 群と GFF MDI 群の比較については tipping point のアプローチによっても異なり、未観測データに挿入する⊿として Efficacy Estimand では約 40～50 mL、Attributable Estimand では 250 mL というペナルティを与えると p 値が 0.05 より大きくなった。すべての感度分析に関する詳細については統計解析計画書（PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9）を参照のこと。

副次的評価項目（全 24 週間）

Efficacy Estimand を用いた全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 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）（表 19）。

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 -10 mL［95%信頼区間：-36～16 mL］）（表 20）。

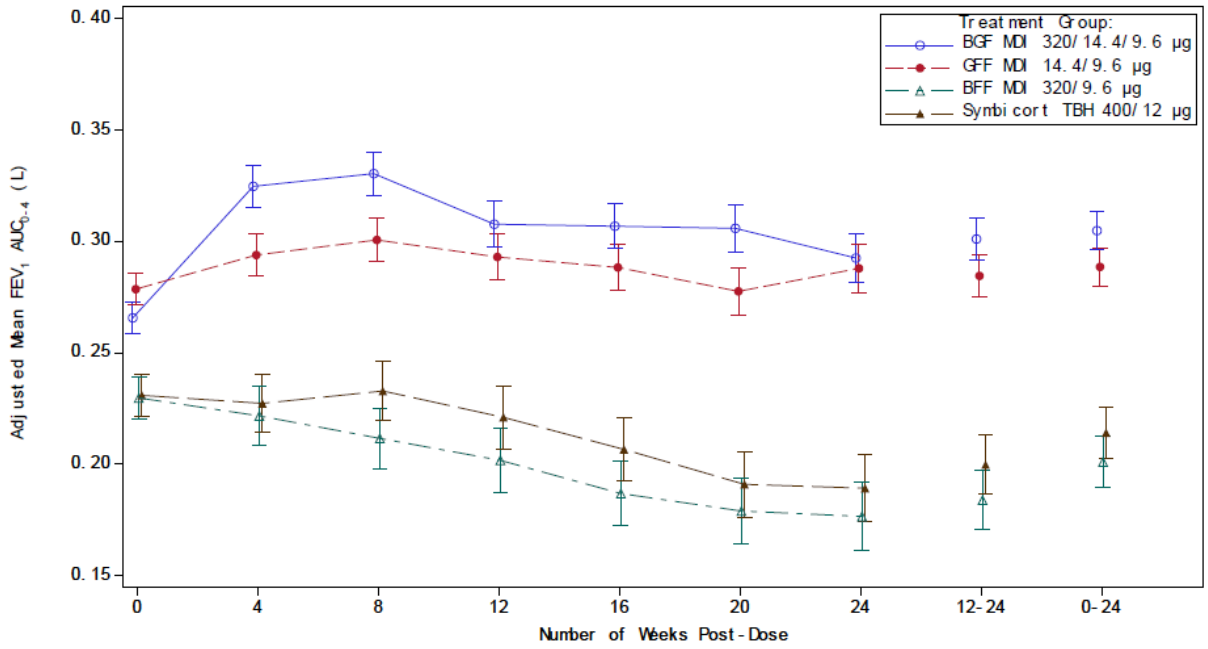
Attributable Estimand を用いた結果は、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.2）。

2.7.3.3.2.1.2 第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}

Efficacy Estimand を用いた FEV_1 AUC_{0-4} の調整済み平均値の推移を図 7に示した。

いずれの治療群においても FEV_1 AUC_{0-4} 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（図 7）。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 群に比較し大きかった。

図 7　　FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ の調整済み平均値（±標準誤差）の経時的推移（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.1.8 から引用

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ 及び治療群間の比較結果を表 21に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果を表 22に示した。

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ の LS 平均値において、BGF MDI 群は BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を（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（群間差 17 mL［p=0.1994］）（表 21）。

BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では、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 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 -13 mL［95%信頼区間：-50～24 mL］）（表 22）。

Attributable Estimand を用いた結果は、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.10）。

表 21　第 12 週～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
ベースライン FEV_1（L）				
n	458	432	213	223
平均値（標準偏差）	1.184 (0.463)	1.153 (0.433)	1.142 (0.421)	1.150 (0.454)
中央値	1.106	1.103	1.068	1.061
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.403, 2.505	0.409, 2.945
FEV_1 AUC_{0-4}（mL）				
n	458	432	213	223
LSM（標準誤差）	301 (9.6)	284 (9.7)	184 (13.4)	200 (13.2)
95%信頼区間	282, 320	265, 303	158, 210	174, 226
群間差（mL）：BGF MDI－各治療群				
LSM（標準誤差）	NA	17 (12.9)	117 (15.8)	101 (15.7)
95%信頼区間	NA	-9, 42	86, 148	70, 132
p 値	NA	0.1994	<0.0001	<0.0001

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、BID：1 日 2 回投与、NA：該当なし
注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。
注　FEV_1 AUC_{0-4} は、ベースラインの FEV_1 値との差について台形法を用いて算出した。投与時点から解析対象とした最終測定時点までの経過時間で割ることにより加重平均に変換した。
注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.9 から引用

表 22　第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=298)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=295)
FEV_1 AUC_{0-4}（mL）		
n	198	210
LSM（標準誤差）	181 (13.8)	193 (13.6)
95%信頼区間	153, 208	167, 220
群間差（mL）：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-13 (18.9)
95%信頼区間	NA	-50, 24

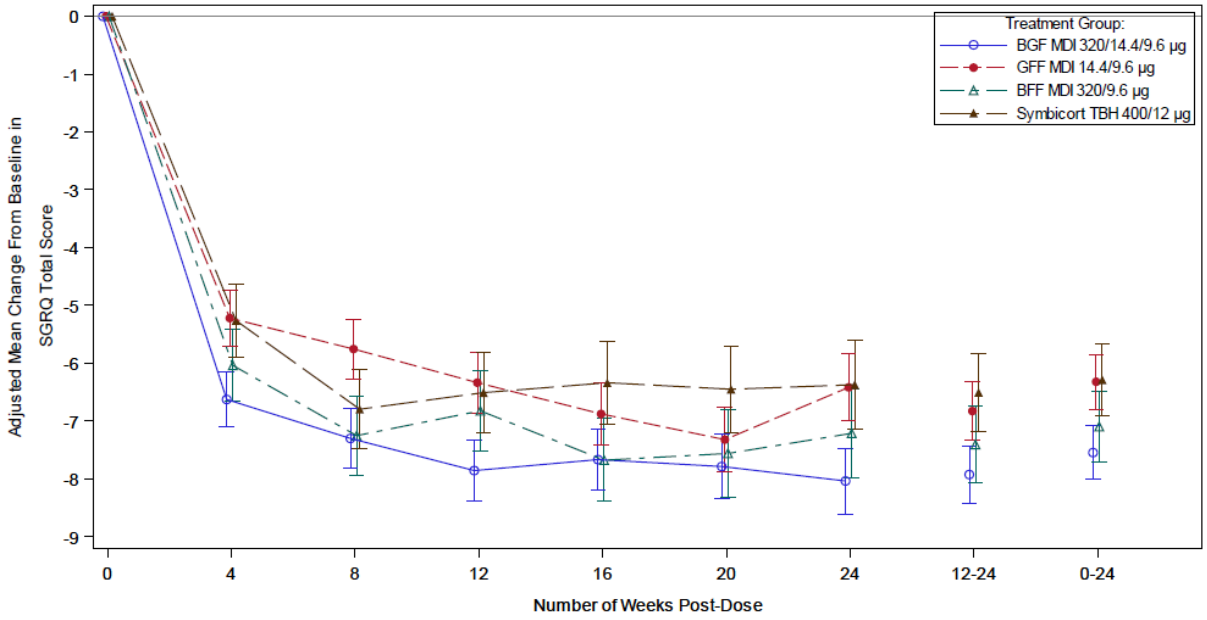
BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし
注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。
注　FEV_1 AUC_{0-4} は、ベースラインの FEV_1 値との差について台形法を用いて算出した。投与時点から解析対象とした最終測定時点までの経過時間で割ることにより加重平均に変換した。
注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.12 から引用

2.7.3.3.2.1.3　　第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

Efficacy Estimand を用いた SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の推移を図 8に示した。この評価項目では、点数の減少が改善を表している。

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（図 8）。

図 8　　SGRQ 総スコア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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.4.1 から引用

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 平均変化量及び治療群間の比較結果を表 23に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果を表 24に示した。

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（群間差 -0.52 点［p=0.4893］）と比較して数値上の改善を示した（表 23）。

BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では、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 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 -0.60 点［95%信頼区間：-2.34～1.14 点］）（表 24）。

Attributable Estimand を用いた結果は、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.4.3）。

表 23　第 12～24 週の SGRQ 総スコア（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
ベースライン SGRQ 総スコア（点）				
n	592	553	277	284
平均値（標準偏差）	43.7 (16.8)	43.6 (16.3)	43.1 (16.8)	43.3 (17.3)
中央値	42.9	42.6	41.9	41.3
範囲	0.0, 94.3	5.7, 100.0	4.2, 92.3	1.7, 92.6
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）				
n	592	553	277	284
LSM（標準誤差）	-7.9 (0.50)	-6.8 (0.51)	-7.4 (0.67)	-6.5 (0.67)
95%信頼区間	-8.9, -6.9	-7.8, -5.8	-8.7, -6.1	-7.8, -5.2
群間差（点）：BGF MDI － 各治療群				
LSM（標準誤差）	NA	-1.10 (0.610)	-0.52 (0.749)	-1.42 (0.745)
95%信頼区間	NA	-2.29, 0.10	-1.99, 0.95	-2.88, 0.04
p 値	NA	0.0717	0.4893	0.0570

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし
注　最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、各来院、治療群と各来院の交互作用、国、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量としてベースラインの SGRQ 総スコア、ベースラインの好酸球数、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含む反復測定線形モデル用いて算出した。
注　SGRQ 総スコアは 0～100 点で、点数の減少が改善を表している。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.4.1 から引用

表 24　第 12～24 週における SGRQ 総スコア（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=298)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=295)
ベースライン SGRQ 総スコア（点）		
n	262	269
平均値（標準偏差）	42.9 (16.8)	43.2 (17.4)
中央値	41.7	41.0
範囲	4.2, 92.3	1.7, 92.6
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）		
n	262	269
LSM（標準誤差）	-7.1 (0.68)	-6.5 (0.68)
95%信頼区間	-8.4, -5.7	-7.8, -5.1
群間差（点）：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-0.60 (0.887)
95%信頼区間	NA	-2.34, 1.14

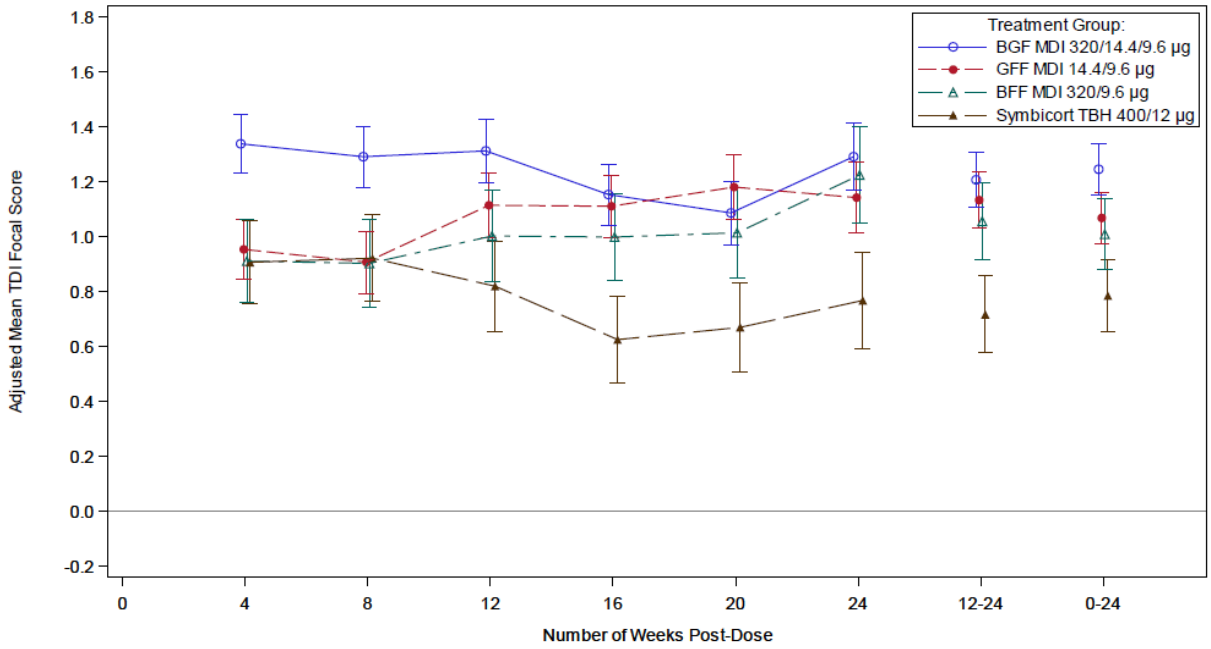
BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし
注　最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、各来院、治療群と各来院の交互作用、国、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量としてベースラインの SGRQ 総スコア、ベースラインの好酸球数、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
注　SGRQ 総スコアは 0～100 点で、点数の減少が改善を表している。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.4.5 から引用

2.7.3.3.2.1.4　　第 12～24 週の TDI focal スコア

Efficacy Estimand を用いた TDI focal スコアの調整済み平均値の推移を図 9に示した。

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（図 9）。

図 9　　TDI focal スコアの調整済み平均値（±標準誤差）の経時的推移（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.2.1 から引用

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の TDI focal スコア及び治療群間の比較結果を表 25に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果を表 26に示した。

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の TDI focal スコアの LS 平均値において、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（表 25）。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 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 0.286 点［95%信頼区間：-0.113～0.685 点］）（表 26）。

Attributable Estimand を用いた結果は、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.2.2）。

表 25　第 12～24 週の TDI focal スコア（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
BDI（点）				
n	585	544	274	280
平均値（標準偏差）	6.436 (2.073)	6.507 (2.128)	6.387 (2.221)	6.379 (2.137)
中央値	6.000	6.000	6.000	6.000
範囲	0.000, 12.000	0.000, 12.000	0.000, 12.000	0.000, 12.000
TDI focal スコア（点）				
n	585	544	274	280
LSM（標準誤差）	1.206 (0.0995)	1.133 (0.1018)	1.055 (0.1415)	0.716 (0.1406)
95%信頼区間	1.011, 1.402	0.933, 1.332	0.778, 1.333	0.440, 0.992
群間差（点）：BGF MDI － 各治療群				
LSM（標準誤差）	NA	0.074 (0.1382)	0.151 (0.1694)	0.490 (0.1689)
95%信頼区間	NA	-0.197, 0.345	-0.181, 0.483	0.159, 0.822
p 値	NA	0.5928	0.3729	0.0037

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし、BDI：ベースライン呼吸困難指数
注：最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、各来院、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量として BDI、ベースラインの好酸球数、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
注：TDI focal スコアは–9～+9 点で、スコアが低いほど呼吸困難の悪化が大きいことを表す。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 から引用

表 26　第 12～24 週の TDI focal スコア（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=298)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=295)
BDI（点）		
n	259	267
平均値（標準偏差）	6.417 (2.190)	6.360 (2.124)
中央値	6.000	6.000
範囲	0.000, 12.000	0.000, 12.000
TDI focal スコア（点）		
n	259	267
LSM（標準誤差）	1.025 (0.1462)	0.739 (0.1449)
95%信頼区間	0.738, 1.312	0.455, 1.023
群間差（点）：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	0.286 (0.2034)
95%信頼区間	NA	-0.113, 0.685

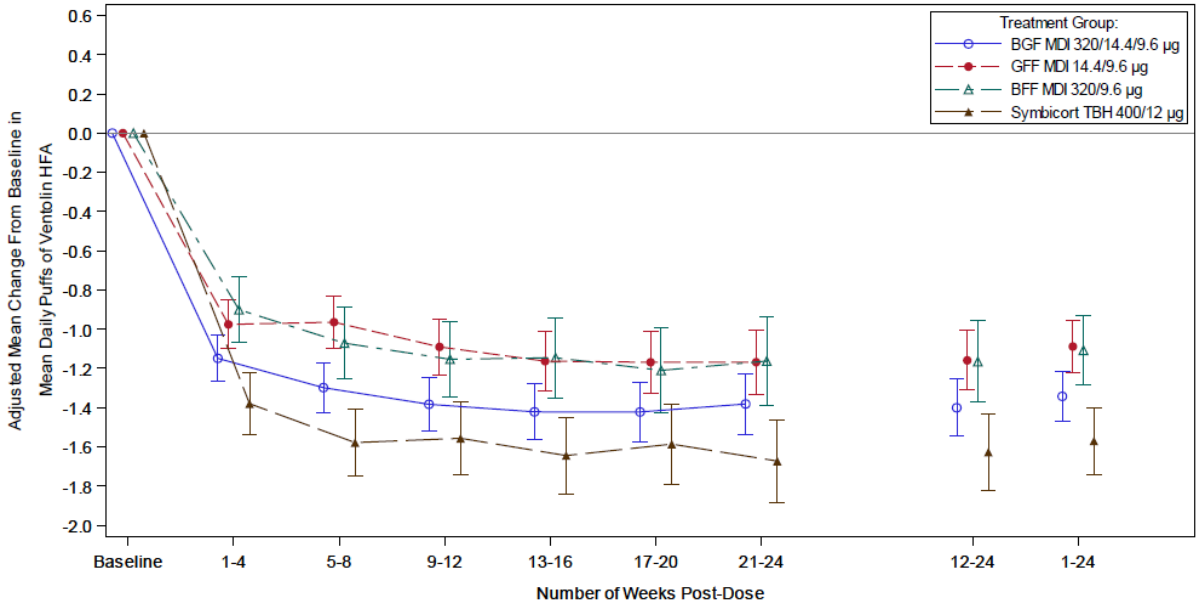
BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし、BDI：ベースライン呼吸困難指数
注：最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、各来院、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量として BDI、ベースラインの好酸球数、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
注：TDI focal スコアは–9～+9 点で、スコアが低いほど呼吸困難の悪化が大きいことを表す。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.2.5 から引用

2.7.3.3.2.1.5　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

RVU 集団において Efficacy Estimand を用いたレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数（噴霧回数）のベースラインからの調整済み平均変化量の推移を図 10に示した。この評価項目では、点数の減少が改善を表している。mITT 集団のうちベースラインでレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均使用回数が 1 噴霧／日以上であった被験者は 45.4%であり、これらの被験者が RVU 集団となった（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（図 10）。

図 10　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（±標準誤差）の経時的推移（PT010006 試験：Efficacy Estimand; RVU 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.5.1 から引用

RVU 集団を対象として 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変化量に関する解析結果を表 27に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果を表 28に示した。

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示されなかった。BGF MDI 群と GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群との差（それ

ぞれ-0.25 噴霧／日、-0.24 噴霧／日及び 0.23 噴霧／日）は僅かであり、統計学的に有意ではなかった（表 27）。

PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では、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 群が Symbicort TBH 群に対して非劣性を示すことは確認できなかった（群間差 0.49 噴霧／日［95%信頼区間：0.00～0.98］）（表 28）。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 を用いた結果は、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.5.3）。

表 27　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（PT010006 試験：Efficacy Estimand; RVU mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=293)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=270)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=141)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=157)
n [a]	293	269	141	155
ベースラインにおける Ventolin HFA 平均使用回数 [b]（噴霧／日）				
平均値（標準偏差）	4.2 (2.7)	4.5 (2.9)	4.3 (2.8)	4.6 (3.2)
中央値	3.6	3.7	3.9	3.9
範囲	1.0, 13.0	1.0, 18.4	1.0, 17.7	1.0, 20.3
ベースラインからの変化量（噴霧／日）				
LSM（標準誤差）	-1.3 (0.13)	-1.1 (0.13)	-1.1 (0.18)	-1.6 (0.17)
95%信頼区間	-1.6, -1.1	-1.3, -0.8	-1.5, -0.8	-1.9, -1.2
群間差（噴霧／日）：BGF MDI － 各治療群				
LSM（標準誤差）	NA	-0.25 (0.174)	-0.24 (0.211)	0.23 (0.204)
95%信頼区間	NA	-0.60, 0.09	-0.65, 0.18	-0.17, 0.63
p 値	NA	0.1446	0.2661	0.2667

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし、RVU：レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者

注　最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、時間間隔（4 週間隔の 1～6）、治療群と時間間隔の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量としてベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA 平均 1 日使用回数（噴霧数）、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率、ベースラインの好酸球数及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

a　RVU 集団と対象とした被験者数。

b　ベースライン値はスクリーニング期間の最後の 7 日間における日誌に記録されたデータから算出。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.5.1 から引用

表 28　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（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; RVU PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=141)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=157)
n [a]	134	140
ベースラインにおける Ventolin HFA 平均使用回数 [b]（噴霧／日）		
平均値（標準偏差）	4.4 (2.9)	4.6 (3.2)
中央値	4.0	3.9
範囲	1.0, 17.7	1.0, 20.3
ベースラインからの変化量（噴霧／日）		
LSM（標準誤差）	-1.1 (0.18)	-1.6 (0.18)
95%信頼区間	(-1.5, -0.8)	(-2.0, -1.3)
群間差（噴霧／日）：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	0.49 (0.249)
95%信頼区間	NA	(0.00, 0.98)

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし、RVU：レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者

注　最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、時間間隔（4 週間隔の 1～6）、治療群と時間間隔の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量としてベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA 平均 1 日使用回数（噴霧数）、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率、ベースラインの好酸球数及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

a　RVU 集団を対象とした被験者数。

b　ベースライン値はスクリーニング期間の最後の 7 日間における日誌に記録されたデータから算出。

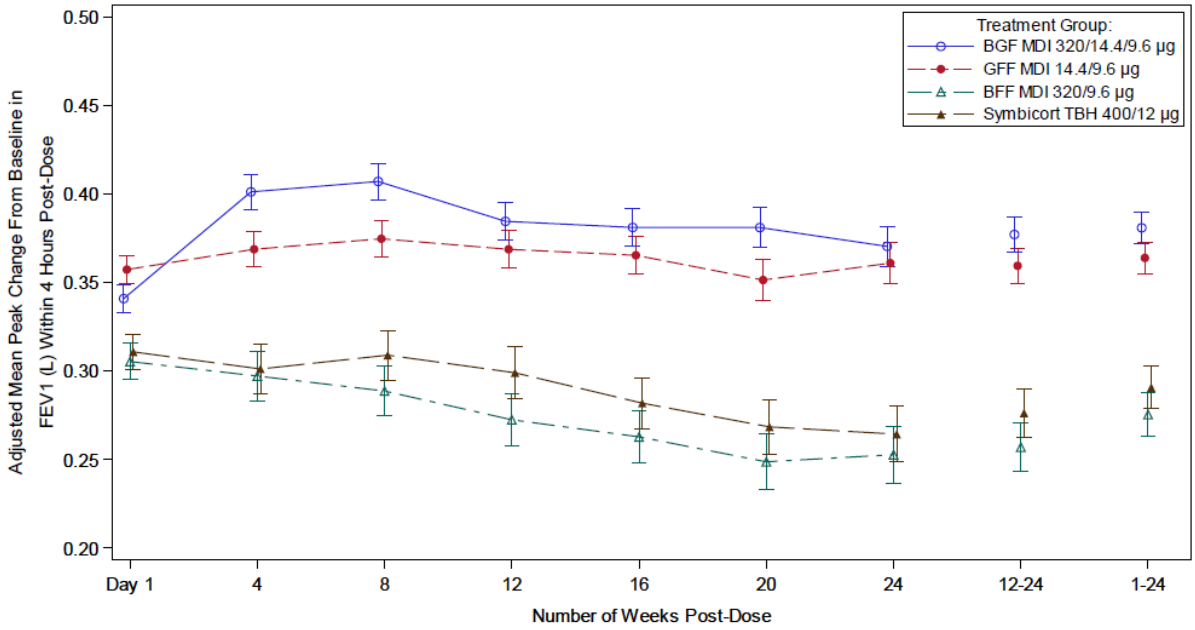
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.5.5 から引用

2.7.3.3.2.1.6　第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量

Efficacy Estimand を用いた投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの調整済み変化量の推移を図 11に示す。

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 FEV_1 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（図 11）。

図 11　投与 4 時間以内のピークの 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）の経時的変化（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.3.1 から引用

Efficacy Estimand を用いた投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量及びその治療群間の比較結果を表 29に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果を表 30に示した。

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 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 群との比較では数値上の改善を示した（群間差 18 mL［p=0.1830］）（表 29）。

BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では、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 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 -16 mL［95%信頼区間：-54～22 mL］）（表 30）。

Attributable Estimand を用いた結果は、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.3.2 参照）。

表 29　第 12～24 週の投与 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
ベースライン FEV_1（L）				
n	458	432	213	223
平均値（標準偏差）	1.184 (0.463)	1.153 (0.433)	1.142 (0.421)	1.150 (0.454)
中央値	1.106	1.103	1.068	1.061
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.403, 2.505	0.409, 2.945
ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）				
n	458	432	213	223
LSM（標準誤差）	377 (9.9)	359 (10.0)	257 (13.8)	276 (13.6)
95%信頼区間	358, 396	340, 379	230, 284	249, 303
群間差（mL）：BGF MDI － 各治療群				
LSM（標準誤差）	NA	18 (13.3)	120 (16.3)	101 (16.2)
95%信頼区間	NA	-8, 44	88, 152	69, 133
p 値	NA	0.1830	<0.0001	<0.0001

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし
注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。
注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、ベースラインの好酸球数及び Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.3.1 から引用

表 30　第 12～24 週の投与 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=298)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=295)
ベースライン FEV_1（L）		
n	198	210
平均値（標準偏差）	1.132 (0.413)	1.155 (0.455)
中央値	1.066	1.056
範囲	0.403, 2.505	0.409, 2.945
ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）		
n	198	210
LSM（標準誤差）	254 (14.3)	270 (14.1)
95%信頼区間	226, 282	242, 297
群間差（mL）：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-16 (19.5)
95%信頼区間	NA	-54, 22

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし
注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。
注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、ベースラインの好酸球数及び Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.3.5 から引用

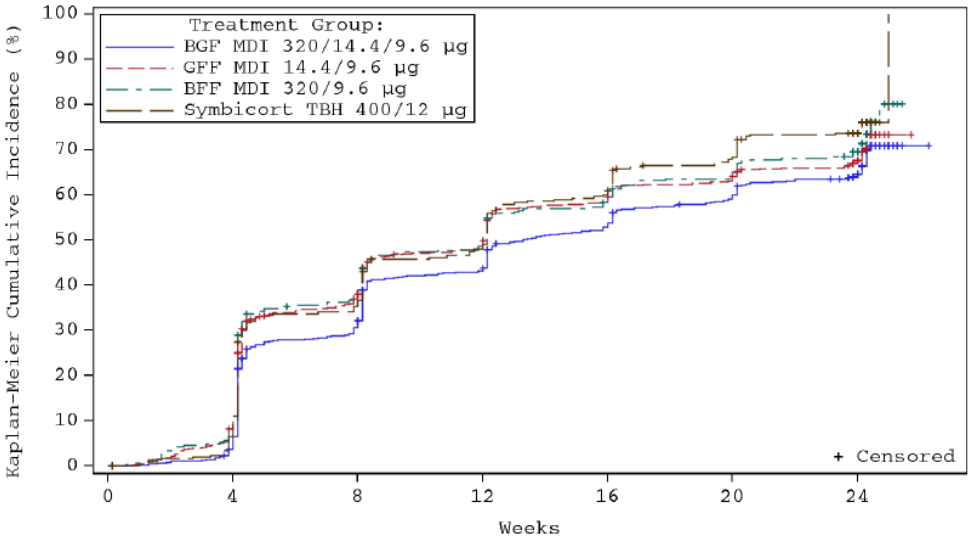
2.7.3.3.2.1.7　　CID までの期間

CID は、第 24 週までにトラフ FEV_1 のベースラインからの 100 mL 以上の低下、SGRQ 総スコアのベースラインからの 4 点以上の増加、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。また、CID の持続は、トラフ FEV_1 のベースラインからの 100 mL 以上の低下、SGRQ 総スコアのベースラインからの 4 点以上の増加、TDI focal スコア-1 点以下のいずれかが 2 回連続で来院時に認められた場合、又は、その後の来院時の 50%以上で認められた場合、又は、第 24 週までの治験薬投与下で中等度又は重度の COPD 増悪が認められた場合と定義した。

Efficacy Estimand を用いた CID までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 12に示した。

全 24 週間における最初の CID 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 群に比較して長かった（図 12）。

図 12　　CID までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）



Number of Subjects at Risk:							
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	639	603	428	347	284	244	191
GFF MDI 14.4/9.6 µg	625	558	372	299	241	213	172
BFF MDI 320/9.6 µg	314	281	185	151	120	104	80
Symbicort TBH 400/12 µg	318	283	194	153	118	90	65

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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.60.1 から引用

Efficacy Estimand を用いた CID までの期間の解析結果を表 31に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果を表 32に示した。

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）に比較して長かった（表 31）。

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 群との比較でも名目上有意に低かった（ハザード比 0.811［p=0.0119］）。また、GFF MDI 群との比較では、BGF MDI 群で数値上低かった（ハザード比 0.877［p=0.0593］）（表 31）。

PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では、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 群が Symbicort TBH 群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 0.982［95%信頼区間：0.810～1.191］）（表 32）。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 群と Symbicort TBH 群で CID のリスクに関する効果が異なると結論付ける根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、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.60.2 参照）。

表 31　CID までの期間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
CID のあった被験者数, n (%)	411 (64.3)	413 (66.1)	216 (68.8)	225 (70.8)
イベントまでの期間の中央値（週）	13.5	12.2	12.2	12.2
比：BGF MDI／各治療群				
ハザード比	NA	0.877	0.831	0.811
95%信頼区間	NA	0.764, 1.005	0.704, 0.980	0.689, 0.955
p 値	NA	0.0593	0.0276	0.0119
比：各治療群／Symbicort TBH				
ハザード比	上記参照	0.924	0.977	NA
95%信頼区間	上記参照	0.785, 1.087	0.810, 1.178	NA
p 値	上記参照	0.3402	0.8065	NA

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、BID：1 日 2 回投与、NA：該当なし

注　治療群間の比較にあたっては、ベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合、ベースラインの COPD 増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、ベースラインの好酸球数及びスクリーニング時の ICS 使用（あり、なし）について調整した Cox 回帰モデルを用いた。CID が発現しなかった被験者は、各イベントに関する打ち切り時点のうち最も早い時点で打ち切りとした。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.60.1 から引用

表 32　CID までの期間（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=298)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=295)
CID のあった被験者数, n (%)	205 (68.8)	212 (71.9)
イベントまでの期間の中央値（週）	12.2	12.2
比：BFF MDI／Symbicort TBH		
ハザード比	NA	0.982
95%信頼区間	NA	(0.810, 1.191)

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、BID：1 日 2 回投与、NA：該当なし

注　治療群間の比較にあたっては、ベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合、ベースラインの COPD 増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、ベースラインの好酸球数及びスクリーニング時の ICS 使用（あり、なし）について調整した Cox 回帰モデルを用いた。CID が発現しなかった被験者は、各イベントに関する打ち切り時点のうち最も早い時点で打ち切りとした。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.60.4 から引用

Efficacy Estimand を用いた CID 持続までの期間の結果については PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.60.5 及び図 2.60.5 を参照のこと。CID 持続までの期間に関する結果は、CID までの期間の結果と概ね同様であった。

2.7.3.3.2.1.8　効果発現までの時間

Efficacy Estimand を用いた効果発現までの時間の解析結果を表 33に示した。なお、効果発現までの時間は、FEV_1 のベースラインからの平均変化量が投与後に初めて 100 mL を超えた時点までの時間と定義した。

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 FEV_1 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（表 33）。また、投与 15 分後における FEV_1 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 及び 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（FEV_1 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（FEV_1 のベースラインからの平均変化量は 247 mL）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.7.1 参照）。

表 33　第 1 日目の FEV_1 で評価した効果発現までの時間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

評価時期	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
5 分後, n	429	417	220	210
ベースライン FEV_1（L）				
平均値（標準偏差）	1.179 (0.461)	1.145 (0.436)	1.154 (0.422)	1.168 (0.455)
中央値	1.106	1.082	1.072	1.093
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.417, 2.505	0.409, 2.945
ベースラインからの変化量（mL）				
LSM（標準誤差）	181 (5.7)	194 (5.7)	167 (7.6)	163 (7.6)
95%信頼区間	169, 192	182, 205	152, 182	148, 178
15 分後, n	484	470	238	238
ベースライン FEV_1（L）				
平均値（標準偏差）	1.185 (0.458)	1.145 (0.433)	1.155 (0.428)	1.172 (0.461)
中央値	1.110	1.088	1.072	1.095
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.403, 2.505	0.409, 2.945
ベースラインからの変化量（mL）				
LSM（標準誤差）	217 (6.2)	230 (6.2)	197 (8.5)	190 (8.4)
95%信頼区間	205, 230	218, 243	180, 213	174, 207

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均

注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として時点、治療群、治療群と時点の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.7.1 から引用

2.7.3.3.2.1.9　COPD の増悪

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。しかしながら、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。

なお、COPD の増悪は、被験者における通常の COPD 症状の変化が 2 日以上持続し、日常の変動を超えた急性のもので、現在の薬物治療に変更が必要となるものと定義した。症状の変化には、以下の主要な COPD 症状が 1 件以上、及びその他の主要な COPD 症状もしくは副次的な COPD 症状が 1 件以上含まれることとした。

- 主要な COPD 症状：呼吸困難、喀痰量の増加、及び喀痰の色の変化
- 副次的な COPD 症状：咳嗽、喘鳴、咽喉痛、感冒症状（鼻漏または鼻閉）及び他に原因のない発熱

COPD 増悪率

Efficacy Estimand を用いた中等度又は重度の COPD 増悪率に関する解析結果を表 34及び表 35 に示した。

ベースラインで過去 12 カ月に 1 回以上の中等度又は重度の増悪歴があったと報告された被験者の割合は、いずれの治療群でもほぼ同程度であった（2.7.3.3.1.4.4.1項及び PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1.1 参照）。治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪率は、GFF MDI 群で最も高く、BGF MDI 群で最も低かった（表 34）。

中等度又は重度の増悪率は、BGF MDI 群では GFF MDI 群に比較して名目上有意に低く（増悪率比 0.48［95%信頼区間：0.37～0.64］、p<0.0001）、BFF MDI 群（増悪率比 0.82［95%信頼区間：0.58～1.17］、p=0.2792）及び非盲検投与の Symbicort TBH 群（増悪率比 0.83［95%信頼区間：0.59～1.18］、p=0.3120）と比較して数値上低かった（表 35）。Efficacy Estimand を用いた中等度又は重度の増悪率は、BFF MDI 群と Symbicort TBH 群で同程度であった（増悪率比 1.01［95%信頼区間：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 群に比較し名目上有意に低く（増悪率比 0.36［95%信頼区間：0.18～0.70］、p=0.0026）、BFF MDI 群（増悪率比 0.85［95%信頼区間：0.34～2.13］、p=0.7363）及び非盲検投与の Symbicort TBH 群（増悪率比 0.69［95%信頼区間：0.29～1.61］、p=0.3861）と比較して数値上低かった（表 35）。

Attributable Estimand を用いた結果は、Efficacy Estimand を用いた結果と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.3 参照）。

表 34　全 24 週間における COPD 増悪（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
少なくとも 1 回 COPD 増悪のあった被験者数（%）				
中等度又は重度	108 (16.9)	157 (25.1)	65 (20.7)	61 (19.2)
重度	17 (2.7)	33 (5.3)	9 (2.9)	11 (3.5)
増悪率／年（標準誤差）[a, b]				
中等度又は重度	0.46 (0.05)	0.95 (0.09)	0.56 (0.08)	0.55 (0.08)
重度	0.05 (0.01)	0.13 (0.03)	0.05 (0.02)	0.07 (0.02)

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、BID：1 日 2 回投与

注　先に認められた増悪の消失が記録された日から 7 日以上経過後に次の増悪開始が記録された場合、両事象は別の増悪事象とみなした。

a　モデルを用いて推定した発現率

b　1 年あたりの増悪率＝増悪の総発現回数／当該治療を受けた全被験者での合計曝露年数。増悪発現中の期間又は増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に入れなかった。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.1、表 2.13.12.1 から引用

表 35　全 24 週間における COPD 増悪率の群間比較結果（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)
中等度又は重度				
増悪率比：BGF MDI／各治療群				
率比（95%信頼区間）	NA	0.48 (0.37, 0.64)	0.82 (0.58, 1.17)	0.83 (0.59, 1.18)
p 値	NA	<0.0001	0.2792	0.3120
重度				
増悪率比：BGF MDI／各治療群				
率比（95%信頼区間）	NA	0.36 (0.18, 0.70)	0.85 (0.34, 2.13)	0.69 (0.29, 1.61)
p 値	NA	0.0026	0.7363	0.3861

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、BID：1 日 2 回投与、NA：該当なし

注　先に認められた増悪の消失が記録された日から 7 日以上たってから次の増悪開始が記録された場合、両事象は別の増悪事象とみなした。

注　治療群間の比較では、連続な共変量としてベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量としてベースラインの COPD 増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、国、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた負の 2 項回帰モデルを用いた。増悪発現リスクがある時期をモデルのオフセット変数として用いた。

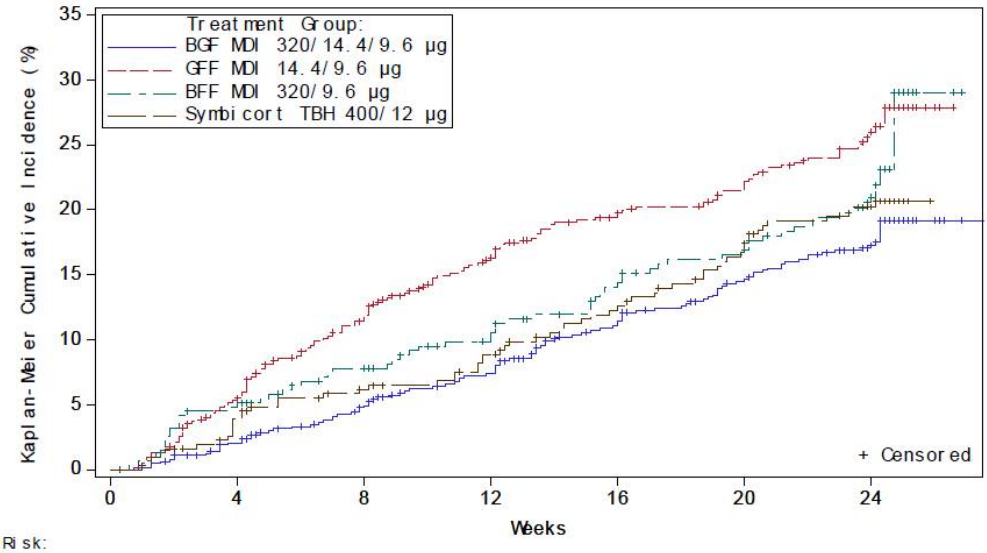
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.1、表 2.13.12.1 から引用

最初の COPD 増悪までの期間

Efficacy Estimand を用いた最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 13に示す。

最初の中等度又は重度の 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（図 13）。

図 13　最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）



Number of Subjects at Risk:							
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	639	620	590	561	526	498	428
GFF MDI 14.4/9.6 µg	625	585	532	492	463	446	371
BFF MDI 320/9.6 µg	314	295	277	260	242	233	196
Symbicort TBH 400/12 µg	318	297	282	271	257	241	203

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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.13.19 から引用

Efficacy Estimand を用いた全 24 週間における最初の COPD 増悪までの期間の解析結果については、PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.19（最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間）及び表 2.13.20（最初の重度の COPD 増悪までの期間）を参照のこと。

Efficacy Estimand を用いた最初の中等度又は重度の COPD 増悪リスクは、BGF MDI 群では GFF MDI 群に比較し名目上有意に低く（ハザード比 0.593、p<0.0001［Cox 回帰］及び p=0.0001［Log rank 検定］）、BFF MDI 群と比較して数値上低く（ハザード比 0.747、p=0.0635［Cox 回帰］及び p=0.0281［Log rank 検定］）、Symbicort TBH 群と比較して数値上低かった（ハザード比 0.853、p=0.3225［Cox 回帰］及び p=0.0832［Log rank 検定］）。Efficacy Estimand を用いた最初の中等度又は重度の COPD 増悪リスクは、BFF MDI 群と Symbicort TBH 群で同程度であった（ハザード比 1.142、p=0.4572［Cox 回帰］及び p=0.5893［Log rank 検定］）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.19 参照）。

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

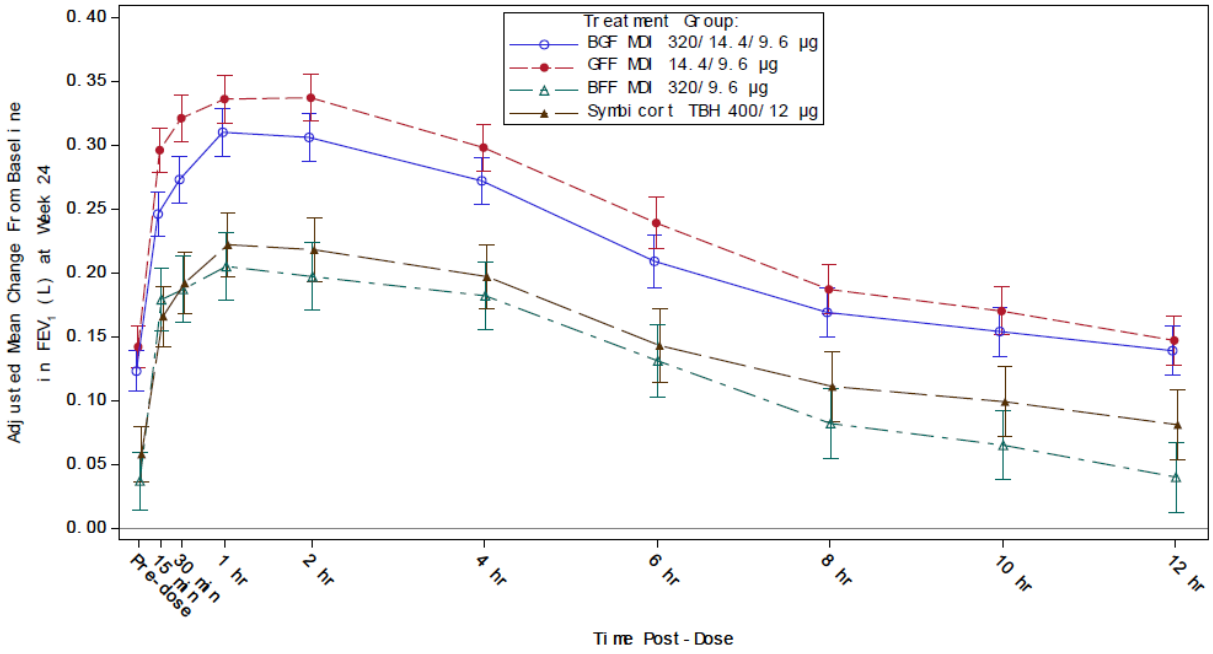
2.7.3.3.2.1.10　　12 時間呼吸機能検査サブスタディ

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被験者は、687 例であった。

mITT 集団における第 24 週の投与後 12 時間にわたる FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量を図 14に示す。

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 FEV_1 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、その効果は投与 2 時間後に最大となり、その効果は 2～12 時間後で徐々に低下した。GFF MDI 群及び BGF MDI 群では他の治療群に比較し大きな改善が認められた（図 14）。

図 14　　第 24 週の投与後 12 時間における 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：12 時間呼吸機能検査サブスタディ（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 2.17.7 から引用

Efficacy Estimand を用いた 12 時間呼吸機能検査サブスタディの有効性の主要評価項目である第 24 週における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の解析結果を表 36に示した。また、PP Estimand を用いた BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性検証のための比較結果を表 37に示した。

グリコピロニウムを含む治療群における結果は、いずれもほぼ同様であった。Efficacy Estimand を用いた第 24 週におけるベースラインからの FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の LS 平均変化量において、BGF MDI 群は BFF MDI 群（群間差 95 mL［p=0.0006］）及び Symbicort TBH 群（群間差 65 mL

［p=0.0150］）と比較して統計学的に有意な改善を示したが、GFF MDI 群との差は小さかった（群間差 -23 mL［p=0.2920］）（表 36）。

PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では、第 24 週における FEV_1 AUC_{0-12} の群間差の 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）を上回っておらず（群間差 -35 mL［95%信頼区間：-100～31 mL］）、BFF MDI 群の Symbicort TBH 群に対する非劣性は確認されなかった（表 37）。しかしながら、群間差の 95%信頼区間は 0 を含むことから、第 24 週における FEV_1 AUC_{0-12} に対する BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の効果に差があると結論付けるには不十分であると考えられる。

表 36　第 24 週における FEV_1 AUC_{0-12}：12 時間呼吸機能検査サブスタディ（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=234)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=227)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=110)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=116)
ベースライン FEV_1（L）				
n	199	184	87	100
平均値（標準偏差）	1.257 (0.492)	1.228 (0.465)	1.262 (0.455)	1.231 (0.492)
中央値	1.155	1.171	1.198	1.086
範囲	0.400, 3.014	0.374, 3.105	0.477, 2.505	0.527, 2.945
FEV_1 AUC_{0-12} のベースラインからの変化量（mL）				
n	199	184	87	100
LSM（標準誤差）	225 (16.9)	248 (16.9)	129 (24.2)	160 (22.6)
95%信頼区間	192, 258	215, 281	82, 177	116, 204
群間差（mL）：BGF MDI – 各治療群				
LSM（標準誤差）	NA	-23 (22.2)	95 (27.8)	下記参照
95%信頼区間	NA	-67, 20	41, 150	下記参照
p 値	NA	0.2920	0.0006	下記参照
群間差（mL）：各治療群 – Symbicort TBH				
LSM（標準誤差）	65 (26.5)	88 (26.9)	-31 (31.7)	NA
95%信頼区間	13, 117	35, 141	-93, 31	NA
p 値	0.0150	0.0011	0.3320	NA

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし

注　FEV_1 AUC_{0-12} は、ベースラインの FEV_1 値との差について台形法を用いて算出した。投与時点から解析対象とした最終測定時点までの経過時間で割ることにより加重平均に変換した。

注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として治療群及びスクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた共分散分析を用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.17.1 から引用

表 37　第 24 週における FEV_1 AUC_{0-12}：12 時間呼吸機能検査サブスタディ（PT010006 試験：非劣性の検証［PP Estimand; PP 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=102)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=107)
ベースライン FEV_1（L）		
n	76	90
平均値（標準偏差）	1.243 (0.445)	1.210 (0.481)
中央値	1.158	1.076
範囲	0.477, 2.505	0.527, 2.945
FEV_1 AUC_{0-12} のベースラインからの変化量（mL）		
n	76	90
LSM（標準誤差）	120 (25.6)	155 (23.6)
95%信頼区間	70, 170	108, 201
群間差（mL）：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-35 (33.4)
95%信頼区間	NA	-100, 31

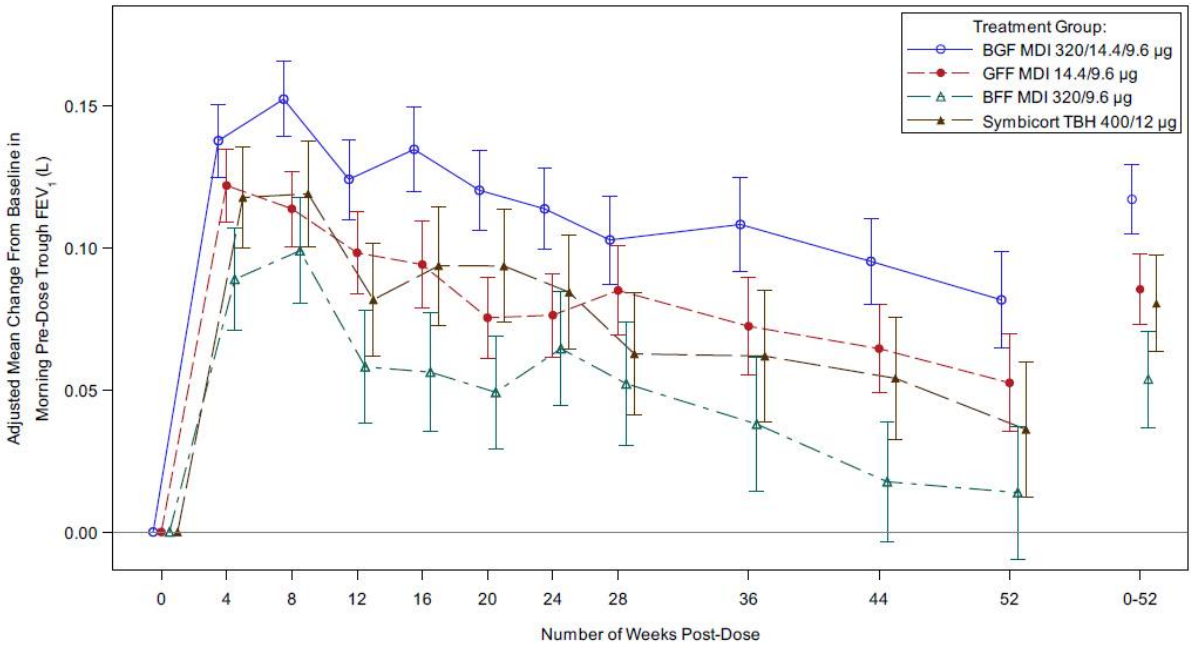
BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし
注　FEV_1 AUC_{0-12} は、ベースラインの FEV_1 値との差について台形法を用いて算出した。投与時点から解析対象とした最終測定時点までの経過時間で割ることにより加重平均に変換した。
注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。
注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として治療群及びスクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた共分散分析を用いて算出した。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.17.4 から引用

2.7.3.3.2.2　PT010007 試験の有効性結果の概要

2.7.3.3.2.2.1　朝の投与前トラフ FEV_1

日本人 mITT 集団における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量の推移を図 15に示す。また、全 52 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量についての解析結果を表 38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 FEV_1 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。全 52 週間における朝の投与前トラフ FEV_1 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。

図 15　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）



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

表 38　朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010007 試験：日本人 mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)
ベースライン FEV_1（L）				
n	137	134	68	68
平均値（標準偏差）	1.191 (0.418)	1.227 (0.433)	1.246 (0.415)	1.294 (0.436)
中央値	1.167	1.204	1.181	1.346
範囲	0.472, 2.198	0.503, 2.291	0.575, 2.502	0.435, 2.098
全 52 週間におけるベースラインからの変化量（mL）				
LSM（標準誤差）	117 (12.1)	85 (12.3)	54 (17)	81 (16.9)
95%信頼区間	93, 141	61, 110	20, 87	47, 114

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均
注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 49 より引用

2.7.3.3.2.2.2 レスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数

ベースラインにおけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数は少なく、いずれの治療群でもほぼ同程度であった（範囲：0.5～0.8 噴霧／日）。そのため、全 52 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変化量はいずれの治療群でもわずかであった（範囲：0～-0.3 噴霧／日）（PT010007 試験の治験総括報告書 表 2.5.2 参照）。

全 52 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA を使用しなかった日数の割合は、いずれの治療群においてもほぼ同程度（範囲：79.6～87.8%）であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 2.15.2 参照）。

2.7.3.3.2.2.3 COPD の増悪

全 52 週間における COPD 増悪率に関する解析結果を表 39に示した。52 週間の治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪率は、GFF MDI 群（31.9%）に比較して BGF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群（それぞれ、25.2%、20.0%及び 20.3%）で低かった。また、52 週間の治験薬投与期間中の重度の COPD 増悪率は、GFF MDI 群（8.0%）に比較して BGF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群（それぞれ、4.3%、2.9%及び 2.9%）で低かった。PT010007 試験で得られた COPD 増悪に関する結果は、PT010006 試験での結果と同様の傾向であった。

表 39　全 52 週間における COPD 増悪（PT010007 試験：日本人 mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)
少なくとも 1 回 COPD 増悪のあった被験者数（%）				
中等度又は重度	35 (25.2)	44 (31.9)	14 (20.0)	14 (20.3)
重度	6 (4.3)	11 (8.0)	2 (2.9)	2 (2.9)
増悪率／年 [a]				
中等度又は重度	0.37	0.81	0.26	0.31
重度	0.06	0.16	0.03	0.03

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、BID：1 日 2 回投与

注　先に認められた増悪の消失が記録された日から 7 日以上経過後に次の増悪開始が記録された場合、両事象は別の増悪事象とみなした。

a　1 年あたりの増悪率＝増悪の総発現回数／当該治療を受けた全被験者での合計曝露年数。増悪発現中の期間又は増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に入れなかった。

PT010007 試験の治験総括報告書 表 2.13.2 及び表 2.13.12.2 から引用

2.7.3.3.2.2.4 EXACT

BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群のいずれにおいても 52 週間にわたって RS-総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の改善（すなわち、スコアの減少）が認められ、その改善は BGF MDI 群で最も大きかった（PT010007 試験の治験総括報告書 図 2.6.2 参照）。

全 52 週間における RS-総スコアのベースラインからの変化量を表 40に示した。各治療群の全 52 週間における RS-総スコアのベースラインからの平均変化量は、-0.2 から-0.9 の範囲であり、BGF MDI 群で最も大きかった。

表 40　　全 52 週間における RS-総スコア（PT010007 試験：日本人 mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)
ベースラインにおける RS-総スコア				
n	139	138	70	68
平均値（標準偏差）	10.4 (5.8)	9.7 (5.4)	9.6 (5.9)	9.8 (5.6)
中央値	10.1	9.7	9.4	9.4
範囲	0.0, 30.9	0.0, 30.3	0.0, 28.1	0.0, 21.6
全 52 週間におけるベースラインからの RS-総スコアの変化量				
n	139	138	70	68
平均値（標準偏差）	-0.9 (3.9)	-0.2 (3.1)	-0.6 (4.2)	-0.3 (3.1)
中央値	-0.6	-0.2	-0.6	0.0
範囲	-19.2, 11.2	-8.6, 7.6	-14.7, 11.6	-9.8, 6.9

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、BID：1 日 2 回投与、RS：呼吸症状
注　RS-総スコアは 0～40 で、スコア減少が改善を表している。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 51 から引用

2.7.3.3.2.2.5　　その他のスパイロメトリー評価項目

その他のスパイロメトリー評価項目（朝の投与前トラフ FVC、PEFR 及び FEF_{25-75}）の結果は、概ね朝の投与前トラフ FEV_1 の結果を支持するものであった。

2.7.3.3.2.3　　PT010008 試験の有効性結果の概要

2.7.3.3.2.3.1　　レスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数

全 52 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を表 41に示した。また、全 52 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用なしの日数の割合を表 42を示した。全 52 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減少量は、BGF MDI 群、BFF MDI 群及び GFF MDI 群でほぼ同程度であった（範囲：-0.3～-0.8 噴霧／日）。全 52 週間でレスキュー薬が不要であった日数の割合の平均値は、BGF MDI 群、GFF MDI 群及び BFF MDI 群でほぼ同程度であった（範囲：50.0～54.2%）。

表 41　全 52 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変化量（PT010008 試験：mITT 集団.）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)
ベースラインにおける Ventolin HFA 平均使用回数[a]（噴霧／日）			
n	194	174	86
平均値（標準偏差）	2.9 (3.1)	2.8 (3.2)	3.2 (3.7)
中央値	1.9	2.0	2.4
範囲	0.0, 12.0	0.0, 18.2	0.0, 17.7
全 52 週間における Ventolin HFA 平均使用回数（噴霧／日）			
n	194	174	86
平均値（標準偏差）	2.4 (2.9)	2.5 (3.0)	2.4 (3.0)
中央値	1.0	1.3	0.9
範囲	0.0, 12.6	0.0, 15.2	0.0, 13.1
ベースラインからの変化量（噴霧／日）			
n	194	174	86
平均値（標準偏差）	-0.5 (1.7)	-0.3 (2.0)	-0.8 (2.0)
中央値	-0.1	0.0	-0.1
範囲	-6.1, 5.5	-7.2, 7.5	-9.8, 2.8

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、BID：1 日 2 回投与、HFA：ハイドロフルオロアルカン
a　ベースライン値はスクリーニング期間の最後の 7 日間における日誌に記録されたデータから算出。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 57 より引用

表 42　全 52 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用なしの日数の割合（PT010008 試験：mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)
n	194	174	87
平均値, %（標準偏差）	53.2 (2.8)	50.0 (3.1)	54.2 (4.4)
中央値	65.6	52.4	70.9
範囲	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

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、BID：1 日 2 回投与、HFA：ハイドロフルオロアルカン
PT010008 試験の治験総括報告書 表 58 より引用

2.7.3.3.2.3.2　COPD の増悪

全 52 週間における COPD 増悪率に関する解析結果を表 43に示した。52 週間の治験薬投与期間中の中等度又は重度の COPD 増悪率は、GFF MDI 群（38.5%）に比較して BGF MDI 群及び BFF MDI 群（それぞれ、33.0%及び 34.1%）で低かった。また、52 週間の治験薬投与期間中の重

度の COPD 増悪率は、GFF MDI 群（6.3%）に比較して BGF MDI 群及び BFF MDI 群（それぞれ、5.7%及び 3.4%）で低かった。PT010008 試験で得られた COPD 増悪に関する結果は、PT010006 試験での結果と同様の傾向であった。

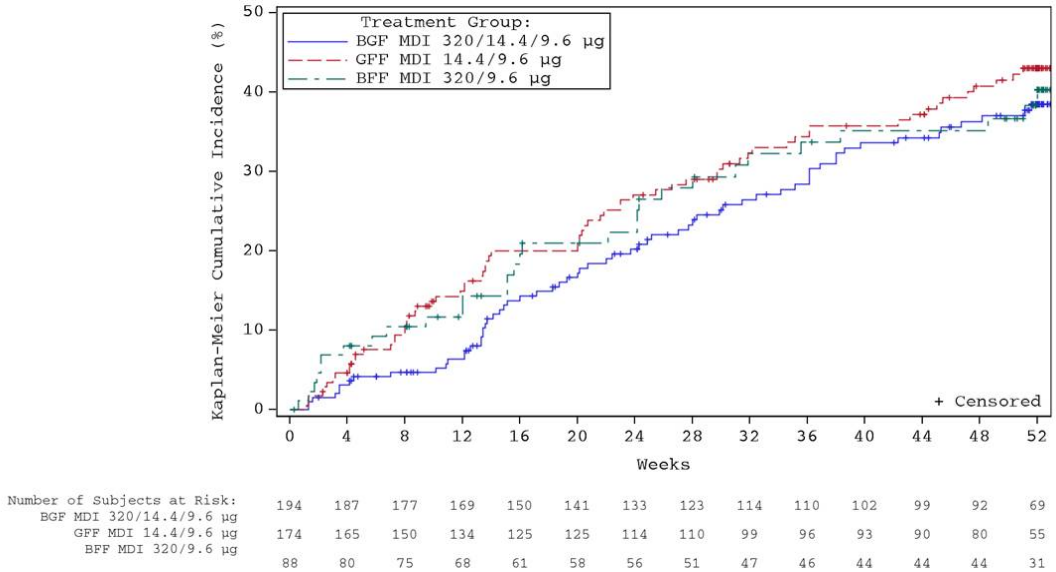
表 43　　全 52 週間における COPD 増悪（PT010008 試験：mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)
少なくとも 1 回 COPD 増悪のあった被験者数（%）			
中等度又は重度	64 (33.0)	67 (38.5)	30 (34.1)
重度	11 (5.7)	11 (6.3)	3 (3.4)
増悪率／年 [a]			
中等度又は重度	0.59	0.81	0.72
重度	0.07	0.10	0.04

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、BID：1 日 2 回投与
注　先に認められた増悪の消失が記録された日から 7 日以上経過後に次の増悪開始が記録された場合、両事象は別の増悪事象とみなした。
a　1 年あたりの増悪率＝増悪の総発現回数／当該治療を受けた全被験者での合計曝露年数。増悪発現中の期間又は増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に入れなかった。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 59 から引用

PT010008 試験では、最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間に関する事後解析を実施した。最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間は、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較して長く、その差は 52 週間の投与期間を通じて維持された（図 16）。

図 16　　最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（PT010008 試験：mITT 集団）

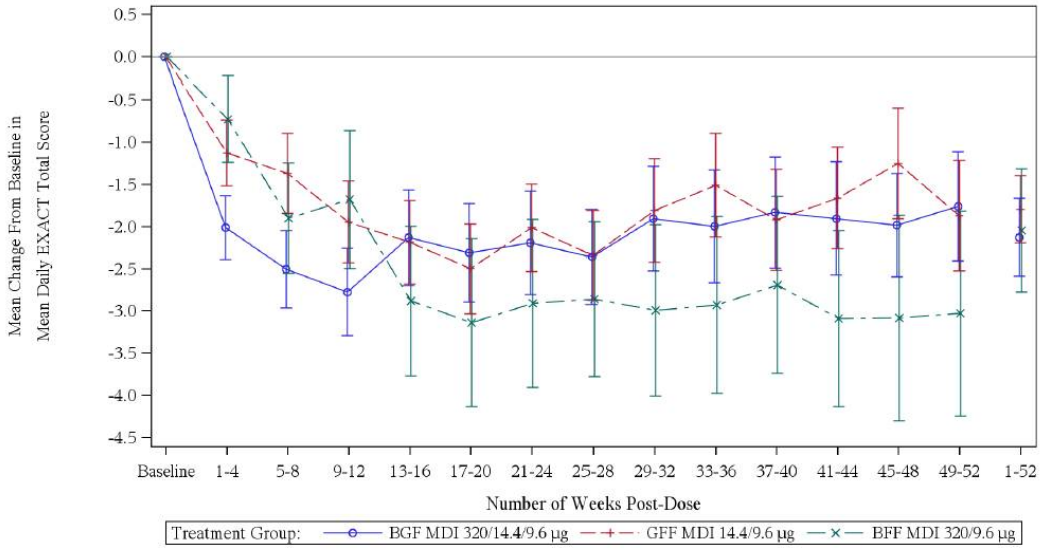


BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 図 6 から引用

2.7.3.3.2.3.3　EXACT

EXACT 総スコアのベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 17に示した。52 週間の各投与期間における平均 1 日 EXACT 総スコアのベースラインからの平均変化量（すなわち、改善）は、いずれの治療群においてもほぼ同程度であった（図 17）。全 52 週間における EXACT 総スコアのベースラインからの改善は、BGF MDI 群（-2.1 点）、GFF MDI 群（-1.8 点）及び BFF MDI 群（-2.0 点）でほぼ同様であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 3.1.18 参照）。

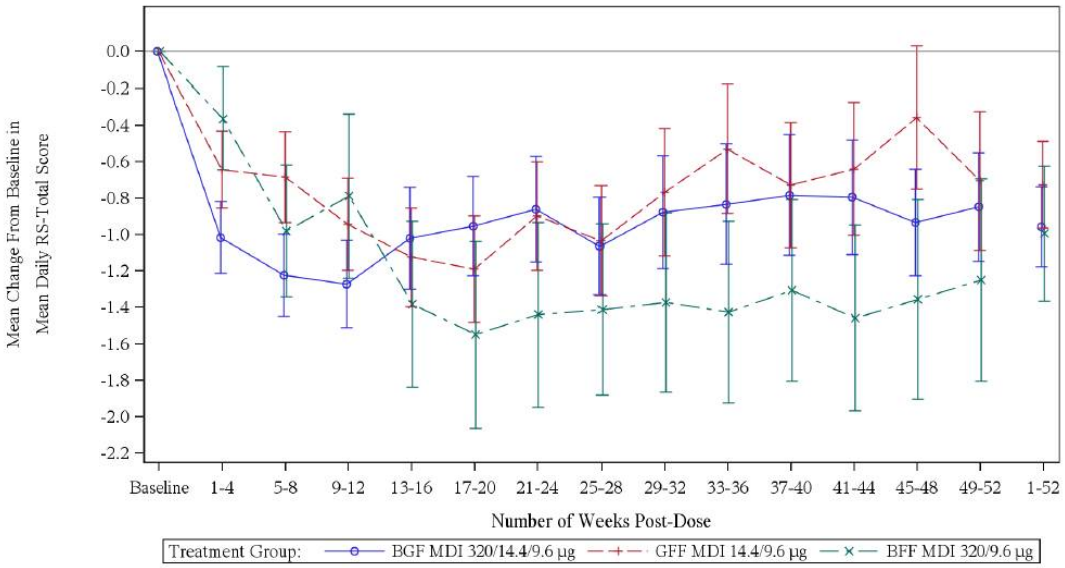
図 17　EXACT 総スコアのベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時的推移（PT010008 試験：mITT 集団）



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、EXACT：慢性閉塞性肺疾患増悪ツール
PT010008 試験の治験総括報告書 図 7 より引用

RS-総スコアのベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 18に示した。52 週間の各投与期間における平均 1 日 RS-総スコアのベースラインからの平均変化量（すなわち、改善）は、いずれの治療群においてもほぼ同程度であった（図 18）。全 52 週間における RS-総スコアのベースラインからの改善は、BGF MDI 群（-1.0 点）、GFF MDI 群（-0.7 点）及び BFF MDI 群（-1.0 点）でほぼ同様であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 3.1.19 参照）。

図 18　RS-総スコアのベースラインからの平均変化量（±標準誤差）の経時的推移（PT010008 試験：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、RS：呼吸症状
PT010008 試験の治験総括報告書 図 8 より引用

2.7.3.3.2.4　PT010006 試験の日本人集団における有効性結果の概要

2.7.3.3.2.4.1　日本人集団における朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（主要評価項目）

Efficacy Estimand を用いた全体集団及び日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 の解析結果を表 44に示した。また、Efficacy Estimand を用いた全体集団及び日本人集団における BFF MDI 群と非盲検投与の Symbicort TBH 群の非劣性の検討結果を表 45に示した。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量は、BGF MDI 群では GFF MDI 群（群間差 37 mL［95%信頼区間：3～72 mL］）及び BFF MDI 群（群間差 67 mL［95%信頼区間：25～109 mL］）と比較して改善を示した（表 44）。Efficacy Estimand を用いた日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。

表 44　全体集団及び日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：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
ベースライン FEV_1（L）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
全体集団				
n	592	559	278	288
平均値（標準偏差）	1.185 (0.453)	1.172 (0.435)	1.168 (0.421)	1.187 (0.453)
中央値	1.118	1.134	1.102	1.103
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.403, 2.505	0.409, 2.945
日本人集団				
n	134	126	65	65
平均値（標準偏差）	1.187 (0.421)	1.234 (0.436)	1.253 (0.415)	1.314 (0.431)
中央値	1.157	1.204	1.184	1.359
範囲	0.472, 2.198	0.503, 2.291	0.575, 2.502	0.435, 2.098
第 12～24 週におけるベースラインからの変化量（mL）（主要評価項目）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
全体集団				
n	592	559	278	288
LSM（標準誤差）	138 (7.0)	118 (7.1)	61 (9.9)	76 (9.8)
95%信頼区間	124, 151	104, 132	42, 80	57, 95
日本人集団				
n	134	126	65	65
LSM（標準誤差）	123 (12.6)	85 (12.8)	56 (17.7)	87 (17.6)
95%信頼区間	98, 147	60, 110	21, 91	53, 122
群間差（mL）：BGF MDI － 各治療群				
全体集団				
LSM（標準誤差）	NA	20 (9.7)	77 (11.9)	62 (11.8)
95%信頼区間	NA	1, 39	53, 100	38, 85
p 値	NA	0.0424	<0.0001	<0.0001
日本人集団				
LSM（標準誤差）	NA	37 (17.5)	67 (21.4)	35 (21.4)
95%信頼区間	NA	3, 72	25, 109	-7, 77
p 値	NA	0.0337	0.0020	0.0996

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし

注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 6.1.2 から引用

日本人集団では、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。しかしながら、Efficacy Estimand を用いた日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量に関する BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった（表 45）。

表 45　全体集団及び日本人集団における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：非劣性の検証［Effiacy Estimand; mITT 集団］）

	BFF MDI 320/9.6 µg BID	Symbicort TBH 400/12 µg BID
ベースライン FEV_1（L）		
全体集団		
n	278	288
平均値（標準偏差）	1.168 (0.421)	1.187 (0.453)
中央値	1.102	1.103
範囲	0.403, 2.505	0.409, 2.945
日本人集団		
n	65	65
平均値（標準偏差）	1.253 (0.415)	1.314 (0.431)
中央値	1.184	1.359
範囲	0.575, 2.502	0.435, 2.098
第 12～24 週におけるベースラインからの変化量（mL）（主要評価項目）		
全体集団		
n	278	288
LSM（標準誤差）	61 (9.9)	76 (9.8)
95%信頼区間	42, 80	57, 95
群間差：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-15 (13.8)
95%信頼区間	NA	-42, 12
日本人集団		
n	65	65
LSM（標準誤差）	56 (17.7)	87 (17.6)
95%信頼区間	21, 91	53, 122
群間差：BFF MDI – Symbicort TBH		
LSM（標準誤差）	NA	-31 (24.7)
95%信頼区間	NA	-80, 17

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし

注　日本人集団では、PP estimand を用いた BFF MDI の Symbicort TBH に対する正式な非劣性の検証は計画していなかった。

注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 6.1.2 から引用

日本人集団における全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（副次的評価項目）

Efficacy Estimand を用いた全体集団及び日本人集団における全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 の解析結果を表 46に示した。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量は、BGF MDI 群では GFF MDI 群（群間差 34 mL［95%信頼区間：2～66 mL］）及び BFF MDI 群（群間差 62 mL［95%信頼区間：23～101 mL］）と比較して改善を示した（表 46）。Efficacy Estimand を用いた日本人集団における全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。

表 46　全体集団及び日本人集団における全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（PT010006 試験：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
ベースライン FEV_1（L）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
全体集団				
n	622	601	300	301
平均値（標準偏差）	1.188 (0.452)	1.171 (0.437)	1.168 (0.423)	1.193 (0.461)
中央値	1.123	1.136	1.102	1.113
範囲	0.342, 3.014	0.374, 3.105	0.403, 2.505	0.409, 2.945
日本人集団				
n	137	134	68	68
平均値（標準偏差）	1.191 (0.418)	1.227 (0.433)	1.246 (0.415)	1.294 (0.436)
中央値	1.167	1.204	1.181	1.346
範囲	0.472, 2.198	0.503, 2.291	0.575, 2.502	0.435, 2.098
全 24 週間におけるベースラインからの変化量（mL）（副次的評価項目）（Efficacy Estimand; mITT 集団）				
全体集団				
n	622	601	300	301
LSM（標準誤差）	147 (6.5)	125 (6.6)	73 (9.2)	88 (9.1)
95%信頼区間	134, 159	112, 137	55, 91	70, 105
日本人集団				
n	137	134	68	68
LSM（標準誤差）	130 (11.7)	96 (11.9)	68 (16.4)	97 (16.4)
95%信頼区間	107, 153	72, 119	36, 100	65, 129
群間差（mL）：BGF MDI － 各治療群				
全体集団				
LSM（標準誤差）	NA	22 (8.9)	74 (11.0)	59 (10.9)
95%信頼区間	NA	4, 39	52, 95	38, 80
p 値	NA	0.0139	<0.0001	<0.0001
日本人集団				
LSM（標準誤差）	NA	34 (16.2)	62 (19.8)	33 (19.9)
95%信頼区間	NA	2, 66	23, 101	-6, 72
p 値	NA	0.0368	0.0020	0.1014

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし

注　ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とした。

注　最小二乗平均は、連続な共変量としてベースラインの FEV_1、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量として各来院、治療群、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 6.1.2 から引用

2.7.3.3.2.4.2 日本人集団における第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}

日本人集団では、FEV_1 AUC_{0-4}に関するデータは得られていない。

2.7.3.3.2.4.3 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

Efficacy Estimand を用いた全体集団及び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 LS 平均変化量についての解析結果を表 47に示した。

Efficacy Estimand を用いた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 LS 平均変化量は、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較して数値上の改善を示したが（群間差 -1.52 点［95%信頼区間：-3.60～0.55 点］）、BFF MDI 群との比較では数値上の改善は認められなかった（群間差 0.20 点［95%信頼区間：-2.33～2.73 点］）。ただし、BGF MDI 群と BFF MDI 群との比較では、推定量のばらつきが大きかったことから、その結果の解釈には注意が必要である。Efficacy Estimand を用いた日本人集団における第 12～24 週の SGRQ 総スコアの BGF MDI 群と GFF MDI 群との比較結果及び BGF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較結果は、全体集団での結果と概ね同様であった。

表 47　全体集団及び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（PT010006 試験：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
ベースライン SGRQ 総スコア（点）				
全体集団				
n	592	553	277	284
平均値（標準偏差）	43.7 (16.8)	43.6 (16.3)	43.1 (16.8)	43.3 (17.3)
中央値	42.9	42.6	41.9	41.3
範囲	0.0, 94.3	5.7, 100.0	4.2, 92.3	1.7, 92.6
日本人集団				
n	133	126	65	64
平均値（標準偏差）	35.6 (14.4)	37.0 (13.8)	32.7 (13.7)	34.2 (14.7)
中央値	35.6	37.4	31.9	33.8
範囲	5.1, 71.5	5.7, 81.1	5.8, 79.0	1.7, 64.4
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）				
全体集団				
n	592	553	277	284
LSM（標準誤差）	-7.9 (0.50)	-6.8 (0.51)	-7.4 (0.67)	-6.5 (0.67)
95%信頼区間	-8.9, -6.9	-7.8, -5.8	-8.7, -6.1	-7.8, -5.2
日本人集団				
n	133	126	65	64
LSM（標準誤差）	-4.1 (0.75)	-2.6 (0.77)	-4.3 (1.06)	-3.4 (1.06)
95%信頼区間	-5.6, -2.6	-4.1, -1.0	-6.4, -2.2	-5.4, -1.3

表 47　全体集団及び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（PT010006 試験：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
群間差（点）：BGF MDI － 各治療群				
全体集団				
LSM（標準誤差）	NA	-1.10 (0.610)	-0.52 (0.749)	-1.42 (0.745)
95%信頼区間	NA	-2.29, 0.10	-1.99, 0.95	-2.88, 0.04
p 値	NA	0.0717	0.4893	0.0570
日本人集団				
LSM（標準誤差）	NA	-1.52 (1.055)	0.20 (1.285)	-0.73 (1.289)
95%信頼区間	NA	-3.60, 0.55	-2.33, 2.73	-3.26, 1.81
p 値	NA	0.1495	0.8766	0.5724

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし

注　最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、各来院、治療群と各来院の交互作用、国、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量としてベースラインの SGRQ 総スコア、ベースラインの好酸球数、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含む反復測定線形モデル用いて算出した。

注　SGRQ 総スコアは 0～100 点で、点数の減少が改善を表している。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.4.1、表 6.5.2 から引用

2.7.3.3.2.4.4　日本人集団における第 12～24 週の TDI focal スコア

Efficacy Estimand を用いた全体集団及び日本人集団における第 12～24 週の TDI focal スコアの解析結果を表 48に示した。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における第 12～24 週の TDI focal スコアの LS 平均値についての BGF MDI 群での改善は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と概ね同程度であった。しかしながら、その差は小さく、統計学的には有意ではなかったものの、BGF MDI 群では GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して数値上でやや好ましい結果であった（GFF MDI 群及び BFF MDI 群との群間差はそれぞれ 0.165 点及び 0.223 点）。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における第 12～24 週の TDI focal スコアの結果は、全体集団での結果と概ね同様であった。

表 48　全体集団及び日本人集団における第 12～24 週における TDI focal スコア（PT010006 試験：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
BDI（点）				
全体集団				
n	585	544	274	280
平均値（標準偏差）	6.436 (2.073)	6.507 (2.128)	6.387 (2.221)	6.379 (2.137)
中央値	6.000	6.000	6.000	6.000
範囲	0.000, 12.000	0.000, 12.000	0.000, 12.000	0.000, 12.000
日本人集団				
n	133	126	64	64
平均値（標準偏差）	7.474 (1.769)	7.508 (1.783)	7.672 (2.131)	7.563 (1.842)
中央値	7.000	7.000	7.500	7.000
範囲	0.000, 12.000	1.000, 12.000	3.000, 12.000	4.000, 12.000
TDI focal スコア（点）				
全体集団				
n	585	544	274	280
LSM（標準誤差）	1.206 (0.0995)	1.133 (0.1018)	1.055 (0.1415)	0.716 (0.1406)
95%信頼区間	1.011, 1.402	0.933, 1.332	0.778, 1.333	0.440, 0.992
日本人集団				
n	133	126	64	64
LSM（標準誤差）	0.416 (0.1204)	0.251 (0.1230)	0.193 (0.1707)	0.072 (0.1699)
95%信頼区間	0.179, 0.653	0.009, 0.493	-0.142, 0.529	-0.262, 0.406
群間差（点）：BGF MDI － 各治療群				
全体集団				
LSM（標準誤差）	NA	0.074 (0.1382)	0.151 (0.1694)	0.490 (0.1689)
95%信頼区間	NA	-0.197, 0.345	-0.181, 0.483	0.159, 0.822
p 値	NA	0.5928	0.3729	0.0037
日本人集団				
LSM（標準誤差）	NA	0.165 (0.1686)	0.223 (0.2060)	0.344 (0.2058)
95%信頼区間	NA	-0.166, 0.497	-0.182, 0.628	-0.060, 0.749
p 値	NA	0.3279	0.2804	0.0952

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、BDI：ベースライン呼吸困難指数、NA：該当なし

注：最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、各来院、治療群と各来院の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量として BDI、ベースラインの好酸球数、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

注：TDI focal スコアは−9～+9 点で、スコアが低いほど呼吸困難の悪化が大きいことを表す。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.2.1、表 6.3.2 から引用

2.7.3.3.2.4.5 日本人集団における全 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

mITT 集団を対象として Efficacy Estimand を用いた日本人集団及び日本人以外の集団における全 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の解析結果を表 49に示した。

日本人集団では、RVU 集団を対象として Efficacy Estimand を用いたレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数の解析は計画していなかった。しかしながら、mITT 集団を対象として Efficacy Estimand を用いた日本人集団／日本人以外の集団別の解析が実施されている。その日本人集団における結果から、レスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数は、BGF MDI 群では GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して数値上の改善を示した（GFF MDI 群及び BFF MDI 群との群間差はそれぞれ-0.13 噴霧／日及び-0.09 噴霧／日）。ただし、日本人集団におけるベースラインからの LS 平均変化量（範囲：-0.0～-0.3 噴霧／日）は、日本人以外の集団における LS 平均変化量（範囲：-0.5～-0.8 噴霧／日）に比較して小さかった。この結果は、ベースラインにおけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数が、日本人集団（範囲：0.5～0.8 噴霧／日）では日本人以外の集団（範囲：2.4～2.9 噴霧／日）に比較して少なかったことによる影響と考えられる。

表 49 日本人集団及び日本人以外の集団における全 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（PT010006 試験：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
ベースラインにおける Ventolin HFA 平均使用回数[a]（噴霧／日）				
日本人集団				
n	139	138	70	68
平均値（標準偏差）	0.8 (1.3)	0.7 (1.7)	0.5 (1.2)	0.5 (1.4)
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
範囲	0.0, 6.6	0.0, 12.1	0.0, 6.9	0.0, 8.0
日本人以外の集団				
n	499	483	243	245
平均値（標準偏差）	2.4 (3.0)	2.5 (3.0)	2.5 (3.0)	2.9 (3.3)
中央値	1.1	1.0	1.3	1.7
範囲	0.0, 13.0	0.0, 18.4	0.0, 17.7	0.0, 20.3
Ventolin HFA 平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧／日）				
日本人集団				
n	139	138	70	68
LSM（標準誤差）	-0.2 (0.07)	-0.0 (0.07)	-0.1 (0.10)	-0.3 (0.10)
95%信頼区間	-0.3, -0.0	-0.2, 0.1	-0.3, 0.1	-0.5, -0.1
日本人以外の集団				
n	499	483	243	245
LSM（標準誤差）	-0.6 (0.08)	-0.5 (0.08)	-0.5 (0.11)	-0.8 (0.11)
95%信頼区間	-0.8, -0.5	-0.7, -0.3	-0.7, -0.2	-1.0, -0.6

表 49　日本人集団及び日本人以外の集団における全 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（PT010006 試験：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
群間差（噴霧／日）：BGF MDI － 各治療群				
日本人集団				
LSM（標準誤差）	NA	-0.13 (0.098)	-0.09 (0.119)	0.12 (0.120)
95%信頼区間	NA	-0.32, 0.06	-0.33, 0.14	-0.12, 0.35
p 値	NA	0.1831	0.4439	0.3358
日本人以外の集団				
LSM（標準誤差）	NA	-0.11 (0.103)	-0.14 (0.126)	0.17 (0.126)
95%信頼区間	NA	-0.31, 0.09	-0.39, 0.10	-0.07, 0.42
p 値	NA	0.2744	0.2571	0.1696

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、BID：1 日 2 回投与、LSM：最小二乗平均、NA：該当なし

注　最小二乗平均は、カテゴリカルな共変量として治療群、時間間隔（4 週間隔の 1～6）、治療群と時間間隔の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含め、連続な共変量としてベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA 平均 1 日使用回数（噴霧数）、Ventolin HFA に対する気道可逆性の変化率、ベースラインの好酸球数及びベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合を含めた反復測定線形モデルを用いて算出した。

a　ベースライン値はスクリーニング期間の最後の 7 日間における日誌に記録されたデータから算出。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 6.4.2 から引用

2.7.3.3.2.4.6　日本人集団における第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量

日本人集団では、投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 に関するデータは得られていない。

2.7.3.3.2.4.7　日本人集団における CID までの期間

Efficacy Estimand を用いた全体集団及び日本人集団における CID までの期間の解析結果を表 50に示した。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における CID までの期間のハザード比の解析結果より、BGF MDI 群における CID イベントの発現リスクは、GFF MDI 群（ハザード比 0.923［95%信頼区間：0.689～1.237］）、BFF MDI 群（ハザード比 0.844［95%信頼区間：0.621～1.257］）及び Symbicort TBH（ハザード比 0.798［95%信頼区間：0.564～1.129］）と比較して数値上低かった。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における CID イベント発現リスクの結果は、全体集団における結果と概ね同様であった。

表 50　全体集団及び日本人集団における CID までの期間（PT010006 試験：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
全体集団				
n	639	625	314	318
CID のあった被験者数, n (%)	411 (64.3)	413 (66.1)	216 (68.8)	225 (70.8)
イベントまでの期間の中央値（週）	13.5	12.2	12.2	12.2
日本人集団				
n	139	138	70	69
CID のあった被験者数, n (%)	91 (65.5)	92 (66.7)	48 (68.6)	51 (73.9)
イベントまでの期間の中央値（週）	12.2	12.2	12.2	12.2
比：BGF MDI／各治療群				
全体集団				
ハザード比	NA	0.877	0.831	0.811
95%信頼区間	NA	0.764, 1.005	0.704, 0.980	0.689, 0.955
p 値	NA	0.0593	0.0276	0.0119
日本人集団				
ハザード比	NA	0.934	0.894	0.808
95%信頼区間	NA	0.697, 1.251	0.628, 1.273	0.571, 1.142
p 値	NA	0.6461	0.5348	0.2270
比：各治療群／Symbicort TBH				
全体集団				
ハザード比	上記参照	0.925	0.977	NA
95%信頼区間	上記参照	0.786, 1.089	0.810, 1.178	NA
p 値	上記参照	0.3499	0.8038	NA
日本人集団				
ハザード比	上記参照	0.865	0.903	NA
95%信頼区間	上記参照	0.614, 1.219	0.608, 1.341	NA
p 値	上記参照	0.4073	0.6133	NA

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、BID：1 日 2 回投与、NA：該当なし

注　CID とは、第 24 週までに認められたトラフ FEV_1 の 100 mL 以上低下、SGRQ 総スコアの 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 増悪発現とした。治療群間の比較にあたっては、ベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合、ベースラインの COPD 増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、ベースラインの好酸球数及びスクリーニング時の ICS 使用（あり、なし）を含む Cox 回帰モデルを用いた。CID が発現しなかった被験者は、各イベントに関する打ち切り時点のうち最も早い時点で打ち切りとした。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.60.1、表 6.12.2 から引用

2.7.3.3.2.4.8　日本人集団における効果発現までの時間

日本人集団では、効果発現までの時間に関するデータは得られていない。

2.7.3.3.2.4.9 日本人集団における COPD の増悪

日本人集団における COPD 増悪率

Efficacy Estimand を用いた全体集団及び日本人集団における中等度又は重度の COPD 増悪の解析結果を表 51に示した。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における中等度又は重度の COPD 増悪率は、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較し名目上有意に低く（増悪率比：0.40［95%信頼区間：0.19～0.83］）、BFF MDI 群（増悪率比：1.39［95%信頼区間：0.47～4.13］）及び Symbicort TBH（増悪率比：1.16［95%信頼区間：0.43～3.16］）と比較して数値上高かった。ただし、BGF MDI 群と BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群との比較では、事象の発現件数が少なく、かつ、推定量のばらつきが大きかったことから、その結果の解釈には注意が必要である。

Efficacy Estimand を用いた日本人集団における中等度又は重度の COPD 増悪率の BGF MDI 群と GFF MDI 群の比較結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。

表 51　全体集団及び日本人集団における全 24 週間における中等度又は重度の COPD 増悪（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）

評価時期	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
COPD 増悪が少なくとも 1 回報告された被験者（%）及び増悪率／年（標準誤差）[a, b]				
全体集団				
n	639	625	314	318
増悪例数（%）	108 (16.9)	157 (25.1)	65 (20.7)	61 (19.2)
増悪率／年（標準誤差）	0.46 (0.05)	0.95 (0.09)	0.56 (0.08)	0.55 (0.08)
COPD 増悪率比：BGF MDI／各治療群				
増悪率比（95%信頼区間）	NA	0.48 (0.37, 0.64)	0.82 (0.58, 1.17)	0.83 (0.59, 1.18)
p 値	NA	<0.0001	0.2792	0.3120
日本人集団				
n	139	138	70	69
増悪例数（%）	20 (14.4)	28 (20.3)	7 (10.0)	9 (13.0)
増悪率／年（標準誤差）	0.32 (0.10)	0.82 (0.20)	0.23 (0.11)	0.28 (0.12)
COPD 増悪率比：BGF MDI／各治療群				
増悪率比（95%信頼区間）	NA	0.40 (0.19, 0.83)	1.39 (0.47, 4.13)	1.16 (0.43, 3.16)
p 値	NA	0.0142	0.5556	0.7644

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、BID：1 日 2 回投与、NA：該当なし

注　先に認められた増悪の消失が記録された日から 7 日以上たってから次の増悪開始が記録された場合、両事象は別の増悪事象とみなした。

注　治療群間の比較では、連続な共変量としてベースラインの気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値に対する割合及びベースラインの好酸球数を含め、カテゴリカルな共変量としてベースラインの COPD 増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、国、スクリーニング時の ICS 使用の有無を含めた負の 2 項回帰モデルを用いた。増悪発現リスクがある時期をモデルのオフセット変数として用いた。

a　モデルを用いて推定した発現率

b　増悪の年間発現率＝増悪の総発現回数／当該治療を受けた全被験者での合計曝露年数。増悪発現中の期間又は増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に入れなかった。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.1、表 6.10.2 から引用

日本人集団における最初の COPD 増悪までの期間

日本人集団での最初の COPD 増悪までの期間に関する集計は実施していない。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

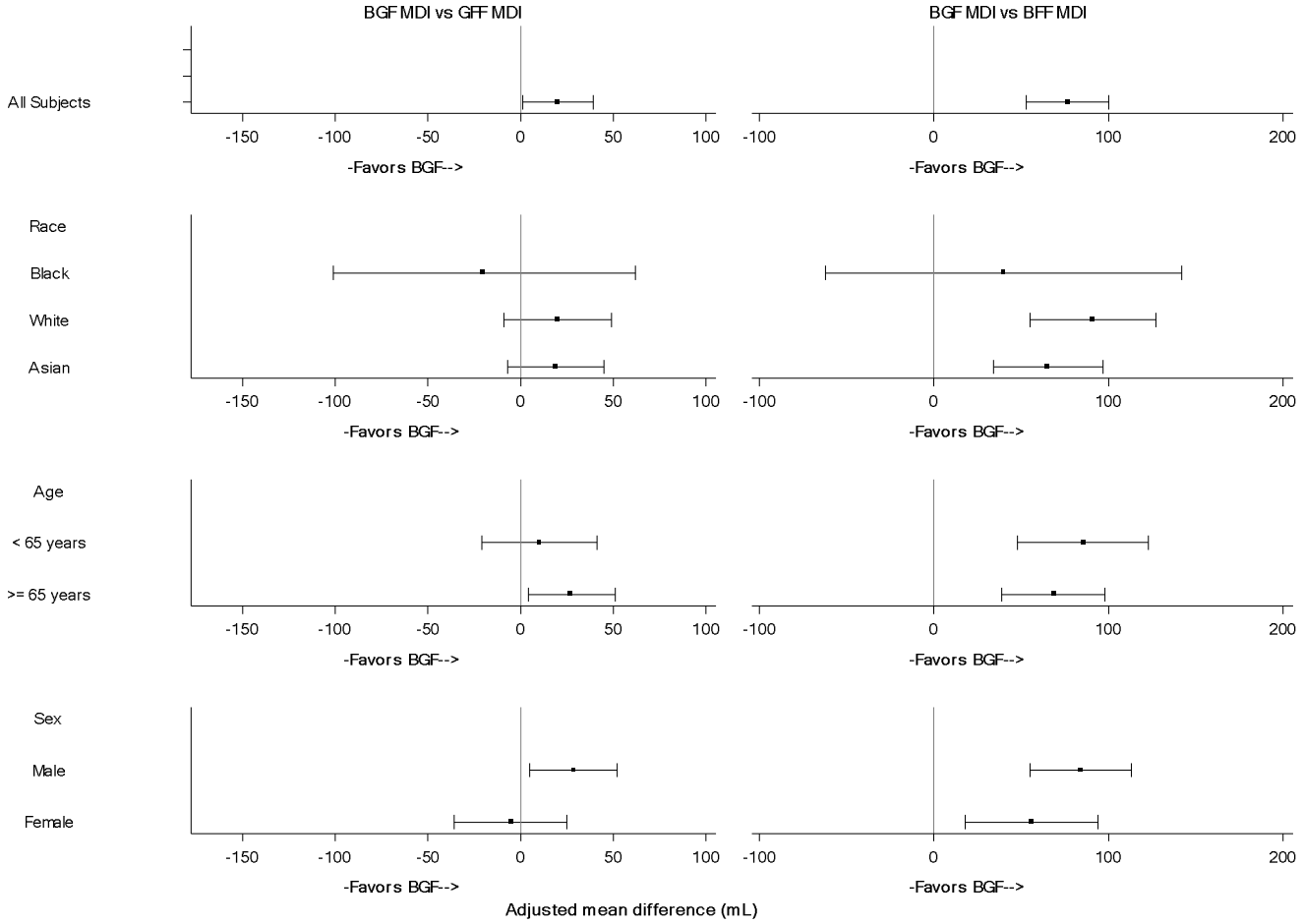
主要評価項目とした朝の投与前トラフ FEV_1 の部分集団における結果を以下に示した。追加で実施した FEV_1 AUC_{0-4} 及び COPD 増悪に関する部分集団における結果については PT010006 試験の治験総括報告書 7.13 項を参照のこと。

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性によるサブグループ解析

第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 の人種、年齢区分及び性別のサブグループ別の群間差（BGF MDI 群と GFF MDI 群、並びに BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較）に関するフォレストプロットを図 19に示した。

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 FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量には、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差は認められなかった。BGF MDI 群と GFF MDI 群、並びに 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ほぼ同様であった。

図 19　　第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 の人口統計学的特性によるサブグループ別の群間差及び 95%信頼区間に関するフォレストプロット（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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
PT010006 試験の治験総括報告書 表 6.1.10、表 6.1.11 及び表 6.1.12 から引用

2.7.3.3.3.2 ベースラインの疾患特性によるサブグループ解析

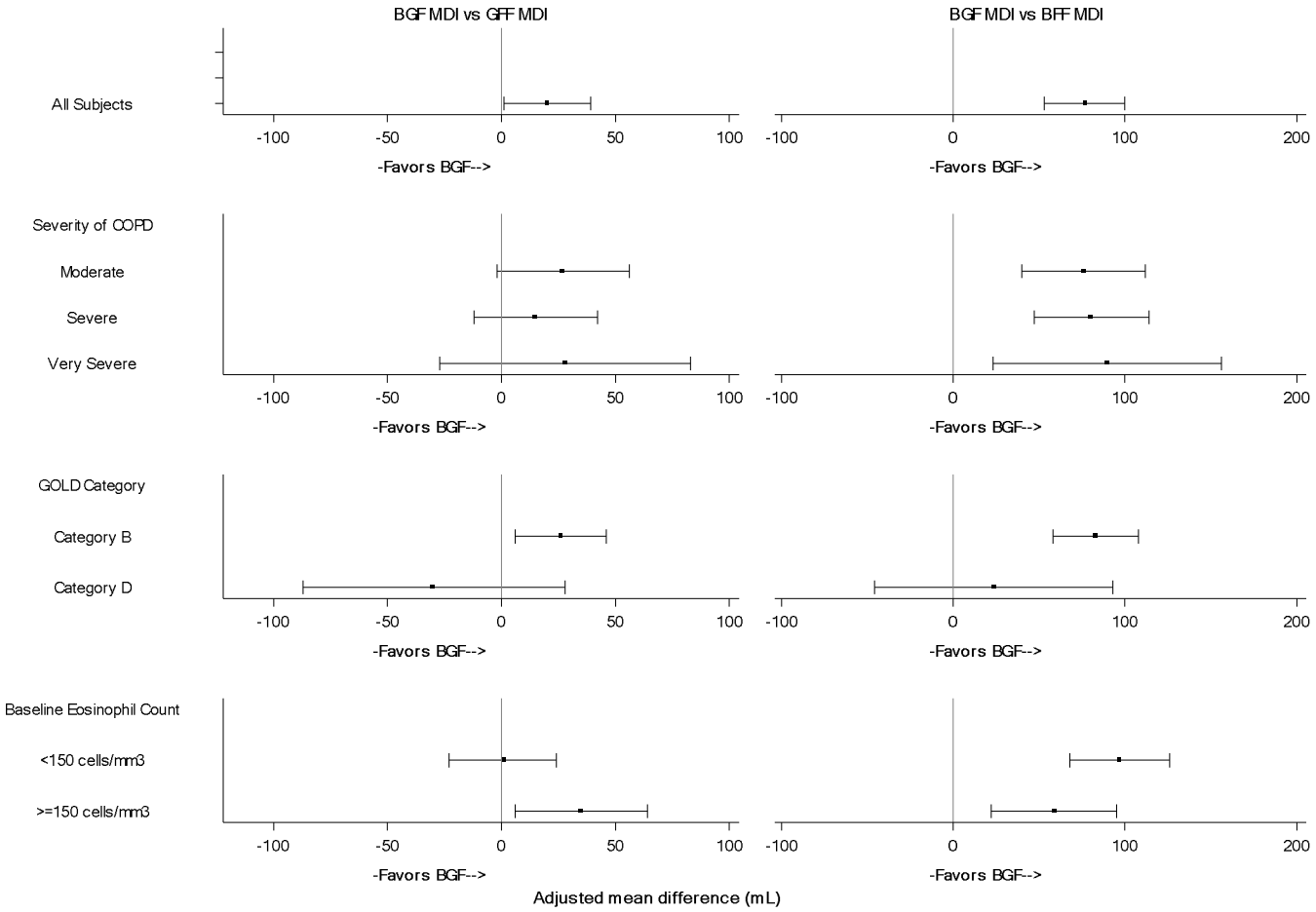
第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインの疾患特性である COPD 重症度、GOLD 分類及びベースラインの好酸球数によるサブグループ別の群間差（BGF MDI 群と GFF MDI 群、並びに BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較）に関するフォレストプロットを図 20に示した。

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 FEV_1 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、並びに BGF MDI 群と BFF MDI 群の群間差は、いずれの COPD 重症度（中等症、重症及び最重症）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は、本試験では全被験者の 87.8%が GOLD 分類のカテゴリーB であったことから、全被験者における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量に関する BGF MDI 群と GFF MDI 群の群間差は、GOLD 分類のカテゴリーB の被験者の結果を反映していた。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 LS 平均変化量に関する BGF MDI 群と BFF MDI 群の群間差は、GOLD 分類のカテゴリーD の被験者は少数であったものの（全被験者の 13%未満）、GOLD 分類のカテゴリーB と D の被験者で概ね同様の傾向を示した。

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 FEV_1 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 群の群間差は、概してベースラインの好酸球数が 150/mm^3 以上の被験者の結果を反映していた。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 LS 平均変化量に関する 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/mm^3 未満の被験者と 150/mm^3 以上の被験者で概ね同様の傾向を示した。

図 20　第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインの疾患特性によるサブグループ別の群間差及び 95%信頼区間に関するフォレストプロット（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）



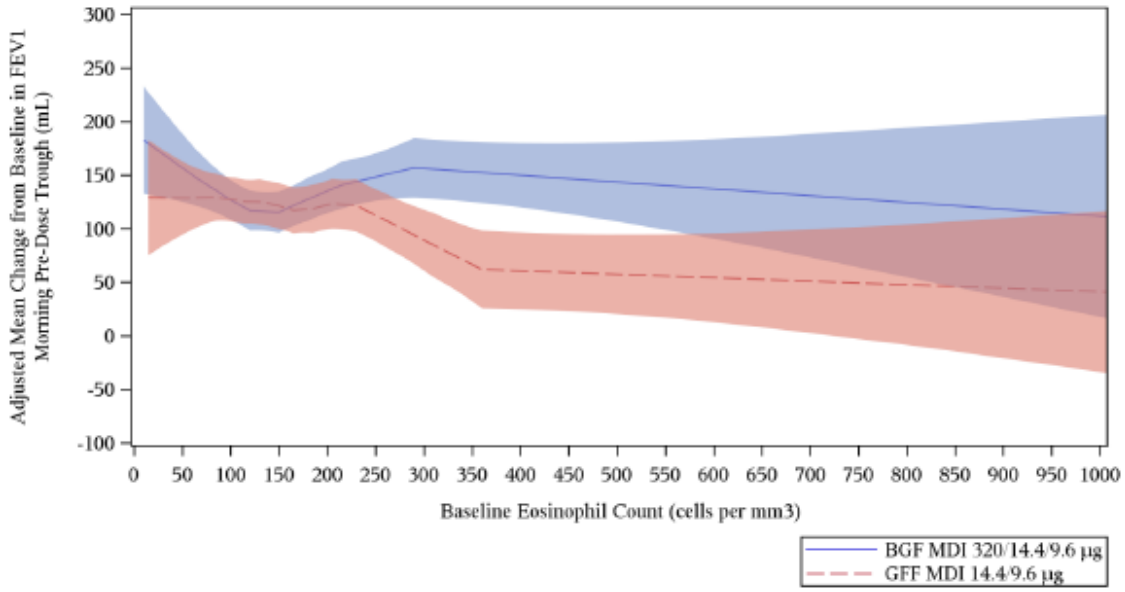
BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010006 試験の治験総括報告書 表 6.1.6、表 6.1.7 及び表 6.1.9 から引用

2.7.3.3.3.2.1　　好酸球数のカットポイント探索

第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 についてのベースラインの好酸球数による BGF MDI 群と GFF MDI 群の比較を図 21に、BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較を図 22に示した。第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 についてのベースラインの好酸球数による全ての群間比較については、PT010006 試験の治験総括報告書 図 6.14.1～図 6.14.6 を参照のこと。

第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 の改善に関する BGF MDI 群と GFF MDI 群の群間差は、ベースラインの好酸球数の増加に伴い大きくなり、ベースラインの好酸球数が 250～300/mm^3 を超えると、BGF MDI 群では GFF MDI 群に比較して 50 mL を超えるトラフ FEV_1 の増加が得られた（図 21）。

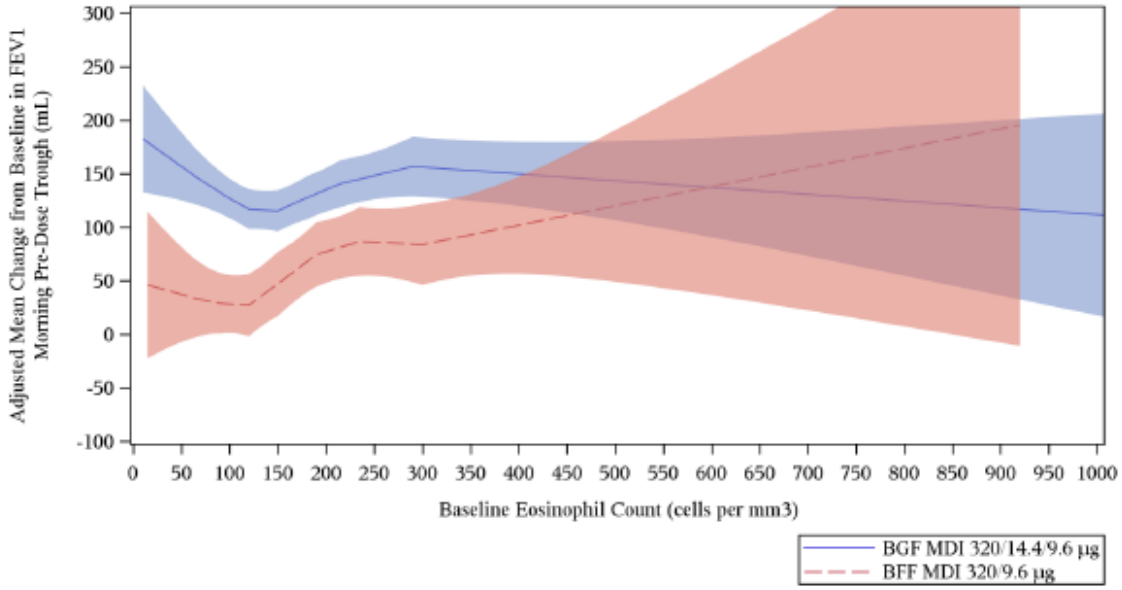
図 21　LOESS Smooth 回帰を用いたベースラインの好酸球数における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 についての BGF MDI と GFF MDI のベースラインからの調整済み平均変化量及び 95%信頼区間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; mITT 集団）



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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010006 試験の治験総括報告書 図 6.14.1 から引用

BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較においては、予測されたとおり、いずれの程度のベースラインの好酸球数においても、BGF MDI 群における朝の投与前トラフ FEV_1 の改善は BFF MDI 群に比較して大きかった（図 22）。なお、好酸球数 400～450/mm^3 のあたりから、BGF MDI 群と BFF MDI 群の重みを付けた平滑化曲線は重複したが、好酸球数が 400/mm^3 以上の被験者は 5%未満であり、データのばらつきも大きいことから、その結果の解釈には注意が必要である。

図 22　LOESS Smooth 回帰を用いたベースラインの好酸球数における第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 についての BGF MDI と BFF MDI のベースラインからの調整済み平均変化量及び 95%信頼区間（PT010006 試験：Efficacy Estimand; 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、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
PT010006 試験の治験総括報告書 図 6.14.2 から引用

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　第 III 相試験の用量選択の根拠

第 III 相試験の用量選択の根拠とした試験における製剤の表記では、グリコピロニウム臭化物による用量表示（例：GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg）を用いており、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示（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、用量の表示法のみの変更である。

規制上のガイダンスに従い、ブデソニド（BD）MDI、GP MDI 及び FF MDI のそれぞれについて用量設定試験を実施した。これらの試験の結果に基づき、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（GFF MDI の関する臨床薬理の要約及び臨床的有効性の要約については第 5 部 3.5.3 項参照）。

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については表 3を参照のこと。

2.7.3.4.1.1 ブデソニドの用量選択試験の概略

BGF MDI の第 III 相試験で検討したブデソニドの用量は、BGF MDI の 3 つの薬物動態試験（2.7.3.4.1.1.1項参照）、並びに PT009001 試験及び PT008001 試験（2.7.3.4.1.1.2項及び2.7.3.4.1.1.3項参照）に基づき選択した。

2.7.3.4.1.1.1 第 I 相試験（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験）

PT010001 試験は、健康被験者を対象に 3 用量の BGF MDI（320/14.4/9.6 µg、160/14.4/9.6 µg 及び 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 及び 160/9 µg）を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討する無作為化二重盲検クロスオーバー試験であった。PT010002 試験は、健康被験者を対象に BGF MDI（320/14.4/9.6 µg）、BFF MDI（320/9.6 µg）及び非盲検投与の Symbicort TBH（400/12 µg）を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討する無作為化二重盲検クロスオーバー試験であった。

PT010001 試験及び PT010002 試験の結果から、BFF MDI 投与と Symbicort MDI 投与におけるブデソニドの曝露量には、意味のある差はないことが確認された。これらの結果に基づき、PT008001 試験では喘息患者を対象として、また、PT009001 試験ではホルモテロールフマル酸塩の用量を 9.6 µg に固定した上で COPD 患者を対象として、ブデソニドの用量（320 µg、160 µg 及び 80 µg の用量を含む）について検討を行った。

PT010003 試験は、日本人健康被験者を対象に 2 用量の BGF MDI（320/14.4/9.6 µg 及び 160/14.4/9.6 µg）を単回及び 7 日間反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増クロスオーバー試験であった。PT010003 試験の結果から、ブデソニドの用量選択は妥当であることが再確認され、さらに、その用量は日本人においても適切であることが確認された。

これらの第 I 相試験の概要については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項（PT010001 試験）及び 2.7.1.2.2.2 項（PT010002 試験）、並びに臨床薬理 2.7.2.2.2.1.1 項に（PT010003 試験）に示した。それぞれの詳細な結果については、PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.4.1.1.2 PT009001 試験

PT009001 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象として、BFF MDI 320/9.6 µg の BD MDI 320 µg 及び FF MDI 9.6 µg（いずれも 1 日 2 回投与）に対する肺機能改善におけるベネフィットを検討することを目的とした多施設共同 28 日間投与無作為化二重盲検クロスオーバー試験であった。さらに、本試験では、ホルモテロールフマル酸塩を 9.6 µg に固定した場合のブデソニドの用量反応を、3 用量の BFF MDI（320/9.6 µg、160/9.6 µg 及び 80/9.6 µg［いずれも 1 日 2 回投与］）を用いて評価した。

BFF MDI 投与時における、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量には数値上の用量反応関係が認められ、その改善は BFF MDI 320/9.6 µg で最も大きく、BFF MDI 160/9.6 µg と BFF MDI 80/9.6 µg では同程度であった。主要評価項目とした第 29 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ では、いずれの用量の BFF MDI においても BD MDI 320 µg と比較し統計学的に有意な改善が認められたが、FF MDI 9.6 µg との比較で統計学的に有意な改善が認められたのは BFF MDI 320/9.6 µg のみであった。同様に、朝の投与前トラフ FEV_1 では、いずれの用量の BFF MDI においても FF MDI

9.6 μg と比較し改善が認められたが、全 28 日間、第 15 日目及び第 29 日目に統計学的に有意な差が認められたのは、BFF MDI 320/9.6 μg のみであった。これらの主要評価項目の結果は、TDI スコア及びレスキュー薬としてのサルブタモールの使用回数を含む副次的評価項目の解析結果により裏付けられた。

FF MDI 9.6 μg との比較において優れた有効性を示したのは BFF MDI 320/9.6 μg のみであったことから、PT010006 試験で中等症から最重症の 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 回投与であると考えられた。

PT009001 試験の概要については、臨床薬理 2.7.2.3.7.1.2 項に示した。PT009001 試験での 28 日間投与における有効性の結果の詳細については、PT009001 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.4.1.1.3 PT008001 試験

PT008001 試験は、軽症から中等症の持続型喘息成人患者を対象として、4 用量の BD MDI（320 μg、160 μg、80 μg 及び 40 μg）を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較検討する多施設共同 4 週間投与無作為化二重盲検クロスオーバー試験であった。喘息患者では、ICS であるブデソニドによる肺機能の改善効果が投与開始 4 週以内にプラトーに達することから、投与期間は 4 週間とした。PT008001 試験の結果は、COPD 患者を対象とした PT009001 試験において、ブデソニドの用量を 320 μg 1 日 2 回としたことを支持するものであった（2.7.3.4.1.1.2項参照）。

PT008001 試験の概要については、臨床薬理 2.7.2.3.7.1.1 項に示した。PT008001 試験での 4 週間投与における有効性の結果の詳細については、PT008001 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.4.1.2 グリコピロニウムの用量選択の概要

BGF MDI のグリコピロニウムの用量は、GFF MDI の臨床開発プログラムで評価した。GFF MDI に関する臨床薬理の要約及び臨床的有効性の要約は、第 5 部 3.5.3 項に添付した。以下の試験及び併合解析の結果の詳細情報については GFF MDI に関する臨床薬理の要約及び臨床的有効性の要約を参照のこと。

グリコピロニウムの用量は、GP MDI 及び GFF MDI を用いた試験の結果に基づいて選択した。GP MDI 又は GFF MDI の成分としてのグリコピロニウムの用量反応性を検討する試験は並行して実施したため、これらの結果については本項にまとめて示した。グリコピロニウムの用量は、COPD 患者を対象として実施した 7 つの第 I/II 相試験（GP MDI を評価とした PT0010801 試験、PT001002 試験及び PT001003 試験、並びに GFF MDI を評価とした PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）に基づき評価した。これらの 7 試験では、用量範囲が 240 倍に及ぶ 0.6～144 μg のグリコピロニウムの安全性及び有効性を評価した。

さらに、グリコピロニウムの用量は、6 つの第 IIb 相試験（PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）の併合解析結果からも評価された。併合解析の結果については、第 5 部 3.5.3 項に添付した GFF MDI に関する臨床的有効性の要約を参照のこと。

PT001003 試験の結果から、最も有効なグリコピロニウムの用量は GP MDI 18 μg であることが確認された。2.4 μg から 18 μg の用量範囲の GP MDI の用量反応は相対的に平坦であったが、主要評価項目及び多くの副次的評価項目では、GP MDI 18 μg 1 日 2 回投与における改善が数値上大きいことが示された。GP MDI 36 μg と 18 μg 1 日 2 回投与の効果は同程度であった。したがって、

GP MDI 36 μg 以上の用量についての検討は不要であり、GP MDI の至適用量は 18 μg 1 日 2 回投与以下であると考えられた（PT001002 試験、PT0010801 試験及び PT001003 試験）。

PT003005 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象として、5 用量の GFF MDI（18/9.6 μg、9/9.6 μg、4.6/9.6 μg、2.4/9.6 μg 及び 1.2/9.6 μg）、1 用量の GP MDI（18 μg）及び 1 用量の FF MDI（9.6 μg）の有効性及び安全性を実薬対照とした Spiriva® Handihaler®（チオトロピウム臭化物 18 μg）と比較検討する多施設共同 7 日間投与無作為化二重盲検クロスオーバー試験であった。GFF MDI 18/9.6 μg 1 日 2 回投与では、各成分単剤、Spiriva 及び低用量の GFF MDI と比較して多くの評価項目で臨床的に意義のある改善が確認された。GFF MDI の用量設定試験である本試験の結果から、GP MDI での推奨用量であるグリコピロニウム臭化物 18 μg（グリコピロニウムとして 14.4 μg）にホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg を追加した GFF MDI 18/9.6 μg では、GP MDI 18 μg との比較において意義のあるベネフィットが認められ、安全性プロファイルは各成分単剤と類似していることが確認された。なお、GP MDI 36 μg 及び GFF MDI 36/9.6 μg の安全性及び有効性については、心血管系に対する影響を含む安全性を評価した試験（PT003003 試験）でも確認されている（2.7.3.4.1.3項参照）。

PT001004 試験では、中等症から重症の日本人 COPD 患者を対象に GP MDI 28.8 μg、14.4 μg 及び 7.2 μg（いずれもグリコピロニウムとしての用量表示）を 1 日 2 回投与したときの用量反応性を肺機能を指標として検討した。本試験の結果から、日本人 COPD 患者における肺機能評価項目の改善は、GP MDI 7.2 μg 投与時と比較して GP MDI 28.8 μg 及び 14.4 μg 投与時で数値的に大きかった。このことから、日本人患者においても、欧米人患者と同一の推奨用量で投与できることが確認された。

2.7.3.4.1.3 ホルモテロールフマル酸塩の用量選択の概略

BGF MDI 及び BFF MDI でのホルモテロールフマル酸塩の用量は、GFF MDI の臨床開発プログラムで評価した。GFF MDI に関する臨床薬理の要約及び臨床的有効性の要約は、第 5 部 3.5.3 項に添付した。以下の試験の詳細情報については GFF MDI に関する臨床薬理の要約及び臨床的有効性の要約を参照のこと。

FF MDI 及び Foradil®（日本では未承認）の薬物動態又は薬力学特性を検討するため、3 つの臨床試験（PT0050801 試験、PT0031002 試験及び PT005003 試験）を実施した。

PT0050801 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象として、3 用量の FF MDI（2.4 μg、4.8 μg 及び 9.6 μg）の単回投与を実薬対照とした Foradil Aerolizer®（12 μg、非盲検投与）と比較検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照クロスオーバー試験であった。本試験の結果から、FF MDI 9.6 μg の有効性は、FF MDI 2.4 μg 及び FF MDI 4.8 μg より優れていることが確認された。また、FF MDI 9.6 μg は Foradil 12 μg に対し非劣性を示すことが確認された（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の差の推定値の 95%信頼区間の下限値は 50 mL 以内）。FF MDI 9.6 μg における FEV_1 の改善は、いずれの評価時点においても Foradil 12 μg と同程度であった。

PT0031002 試験及び PT005003 試験では、FF MDI 9.6 μg と Foradil 12 μg の薬物動態に基づく生物学的同等性が示された。両試験では、FF MDI 9.6 μg より低用量の FF MDI における有効性を検討するため、いずれも比較対照として FF MDI 7.2 μg を含めた。

PT0031002 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象として、2 用量の GFF MDI（36/9.6 μg 及び 72/9.6 μg 1 日 2 回投与）、2 用量の FF MDI（7.2 μg 及び 9.6 μg 1 日 2 回投与）及び 1 用量の GP MDI（36 μg 1 日 2 回投与）の有効性及び安全性を実薬対照とした Foradil（12 μg 1 日 2 回投与、非盲検投与）及び Spiriva Handihaler（18 μg 1 日 1 回投与、非盲検投与）と比較検討

する多施設共同 7 日間投与無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。主要評価項目とした FEV_1 AUC_{0-12} において、FF MDI 7.2 µg 及び FF MDI 9.6 µg は、いずれも Foradil 12 µg に対して非劣性を示すことが確認された。

PT005003 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象として、3 用量の FF MDI（7.2 µg、9.6 µg 及び 19.2 µg）単回投与の有効性及び安全性を実薬対照とした Foradil（12 µg 及び 24 µg、非盲検投与）と比較検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。主要評価項目とした FEV_1 AUC_{0-12} において、FEV_1 AUC_{0-12} の差の信頼区間の下限値は-100 mL より大きかったことから、FF MDI 7.2 µg は、FF MDI 9.6 µg に対して非劣性を示すことが確認された。また、同様に FF MDI 7.2 µg 及び FF MDI 9.6 µg は、Foradil 12 µg に対して非劣性を示すことが確認された。ほとんどの評価時点において、FF MDI 7.2 µg 及び FF MDI 9.6 µg による FEV_1 の改善は、Foradil 12 µg と数値的に同程度又はやや小さかった。

上記の試験に加えて、GFF MDI の心血管系に対する影響を含む安全性の評価を目的した PT003003 試験を実施した。PT003003 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象として、GFF MDI 36/9.6 µg の安全性（ホルター心電図による検討を含む）を成分単剤である GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg 並びに Foradil 12 µg と比較検討する多施設共同 14 日間投与無作為化二重盲検並行群間比較第 IIb 試験であった。心血管系に対する影響を含む安全性を評価した本試験の結果からも、FF MDI 9.6 µg の安全性及び有効性が裏付けられた。本試験では、第 1 日目及び第 14 日目の投与後に 24 時間ホルター心電図検査を実施したが、GFF MDI 36/9.6 µg と成分単剤並びに Foradil 12 µg の安全性プロファイルに差は認められなかった。

以上のデータを総合したベネフィット･リスク評価の結果から、第 III 相試験で検討するホルモテロールフマル酸塩の単剤投与（FF MDI）、グリコピロニウムとの併用（GFF MDI）及びブデソニドとの併用（BFF MDI 及び BGF MDI）のホルモテロールフマル酸塩の用量として、9.6 µg 1 日 2 回を選択することが妥当であると考えられた。

2.7.3.4.2 特別な患者集団に対する投与

2.7.3.3.3項に示した有効性の部分集団における解析の結果から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与の推奨用法・用量を、年齢、性別、及びその他の投与開始前の疾患特性により調整する必要はない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

固定用量 3 剤配合剤である BGF MDI の長期投与時の有効性については、長期安全性継続試験である PT010007 試験及び PT010008 試験で、探索的目的として評価されている。

PT010007 試験では、BGF MDI を 52 週間投与したときの肺機能に対する有効性が評価されている。その結果、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 FEV_1 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（図 15）。

また、PT010008 試験における最初の中等度又は重度の COPD 増悪までの期間に関する事後解析の結果から、BGF MDI 群での COPD 増悪までの期間は、GFF MDI 群と比較して長く、その差は 52 週間の投与期間を通じて維持された（図 16）。

2.7.3.6　付録

該当なし。

2.7.4　臨床的安全性

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 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 諸言 11
2.7.4.1.1.2 背景 11
2.7.4.1.1.2.1 BGF MDI の有効成分 11
2.7.4.1.1.2.2 開発プログラムで使用している名称及び用量表示 12
2.7.4.1.1.2.3 剤形、投与経路、及び用法・用量 13
2.7.4.1.1.3 BGF MDI の開発プログラム 13
2.7.4.1.1.3.1 関連する非臨床試験の結果 13
2.7.4.1.1.3.2 薬理学的クラスエフェクト 13
2.7.4.1.1.3.3 臨床開発プログラム 14
2.7.4.1.1.4 試験データの併合／グループ化 22
2.7.4.1.1.5 データ収集の対象とした安全性評価項目及び評価方法 23
2.7.4.1.1.5.1 PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験に共通する評価方法 23
2.7.4.1.1.5.2 PT010006 試験 23
2.7.4.1.1.5.3 PT010007 試験 24
2.7.4.1.1.5.4 PT010008 試験 24
2.7.4.1.1.5.5 被験者の内訳及び解析対象集団 25
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 26
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 26
2.7.4.1.2.1.1 PT010006 試験 26
2.7.4.1.2.1.2 PT010008 試験 30
2.7.4.1.2.2 曝露の程度 33
2.7.4.1.2.2.1 PT010006 試験 33
2.7.4.1.2.2.2 PT010008 試験 34
2.7.4.1.2.3 治療の遵守状況 35
2.7.4.1.2.3.1 PT010006 試験 35
2.7.4.1.2.3.2 PT010008 試験 36
2.7.4.1.2.4 日本人における曝露状況 37
2.7.4.1.2.4.1 被験者の内訳 37
2.7.4.1.2.4.2 曝露の程度 42
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 44
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 45
2.7.4.1.3.1.1 PT010006 試験 45
2.7.4.1.3.1.2 PT010008 試験 48
2.7.4.1.3.2 その他の基準値特性及び疾患特性 49

2.7.4.1.3.2.1 PT010006 試験....49
2.7.4.1.3.2.2 PT010008 試験....50
2.7.4.1.3.2.3 COPD 罹患期間、重症度及び GOLD 分類....52
2.7.4.1.3.2.4 スクリーニング時のスパイロメトリー検査項目....54
2.7.4.1.3.3 既往歴....56
2.7.4.1.3.3.1 COPD の増悪歴....56
2.7.4.1.3.3.2 心血管系の既往歴....56
2.7.4.1.3.4 前治療薬及び併用薬....57
2.7.4.1.3.4.1 前治療薬....57
2.7.4.1.3.4.2 試験への組入れ後に使用された併用薬....58
2.7.4.1.3.5 日本人における人口統計学的特性及びその他の特性....59
2.7.4.2 有害事象....64
2.7.4.2.1 有害事象の解析....64
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要....64
2.7.4.2.1.1.1 PT010006 試験....64
2.7.4.2.1.1.2 PT010008 試験....65
2.7.4.2.1.2 比較的発現頻度の高かった有害事象....70
2.7.4.2.1.2.1 PT010006 試験....70
2.7.4.2.1.2.2 PT010008 試験....71
2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象....78
2.7.4.2.1.3.1 PT010006 試験....78
2.7.4.2.1.3.2 PT010008 試験....79
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象....79
2.7.4.2.1.4.1 PT010006 試験....80
2.7.4.2.1.4.2 PT010008 試験....80
2.7.4.2.1.5 死亡....80
2.7.4.2.1.5.1 PT010006 試験....80
2.7.4.2.1.5.2 PT010008 試験....83
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象....85
2.7.4.2.1.6.1 PT010006 試験....85
2.7.4.2.1.6.2 PT010008 試験....86
2.7.4.2.1.7 投与中止に至った有害事象....90
2.7.4.2.1.7.1 PT010006 試験....90
2.7.4.2.1.7.2 PT010008 試験....91
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象....92
2.7.4.2.1.8.1 注目すべき有害事象....92
2.7.4.2.1.8.2 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いた悪性腫瘍）....94
2.7.4.2.1.8.3 MACE（主要心血管イベント）....94
2.7.4.2.1.8.4 肺炎事象....96
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析....98
2.7.4.2.2 日本人集団における有害事象の解析....98
2.7.4.2.2.1 有害事象の概要....98
2.7.4.2.2.1.1 PT010006 試験....98
2.7.4.2.2.1.2 PT010007 試験....101

2.7.4.2.2.2 比較的発現頻度の高かった有害事象 102
2.7.4.2.2.2.1 PT010006 試験 102
2.7.4.2.2.2.2 PT010007 試験 106
2.7.4.2.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象 112
2.7.4.2.2.3.1 PT010006 試験 112
2.7.4.2.2.3.2 PT010007 試験 115
2.7.4.2.2.4 重症度別の有害事象 115
2.7.4.2.2.4.1 PT010006 試験 115
2.7.4.2.2.4.2 PT010007 試験 116
2.7.4.2.2.5 死亡 116
2.7.4.2.2.5.1 PT010006 試験 116
2.7.4.2.2.5.2 PT010007 試験 116
2.7.4.2.2.6 その他の重篤な有害事象 118
2.7.4.2.2.6.1 PT010006 試験 118
2.7.4.2.2.6.2 PT010007 試験 121
2.7.4.2.2.7 投与中止に至った有害事象 122
2.7.4.2.2.7.1 PT010006 試験 122
2.7.4.2.2.7.2 PT010007 試験 124
2.7.4.2.2.8 その他の重要な有害事象 124
2.7.4.2.2.8.1 注目すべき有害事象 124
2.7.4.2.2.8.2 新生物 128
2.7.4.2.2.8.3 MACE 129
2.7.4.2.2.8.4 肺炎事象 131

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 134

2.7.4.3 臨床検査値の評価 135

2.7.4.3.1 臨床検査値の経時変化 135
2.7.4.3.1.1 血液学的検査 135
2.7.4.3.1.2 血液生化学検査 135
2.7.4.3.1.3 腎機能検査 135
2.7.4.3.1.4 尿検査 135

2.7.4.3.2 個々の臨床検査値の経時変化 136
2.7.4.3.2.1 血液学的検査 136
2.7.4.3.2.2 血液生化学検査 137
2.7.4.3.2.3 腎機能検査 140

2.7.4.3.3 PCS に該当する臨床検査値の変動 141
2.7.4.3.3.1 血液学的検査 141
2.7.4.3.3.2 血液生化学検査 141
2.7.4.3.3.3 腎機能検査 143
2.7.4.3.3.4 尿検査 144

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 145

2.7.4.4.1 バイタルサイン 145
2.7.4.4.1.1 バイタルサインの経時変化 145
2.7.4.4.1.2 PCS に該当するバイタルサインの変化 145

2.7.4.4.2 心電図 147
2.7.4.4.2.1 心拍数 147
2.7.4.4.2.2 Fridericia の補正式による補正 QT 間隔 148
2.7.4.4.2.3 心電図の経時変化 149
2.7.4.4.2.4 PCS に該当する心電図 149
2.7.4.4.3 HPA 系機能 151
2.7.4.4.4 BMD 評価 158
2.7.4.4.5 眼科的評価 159
2.7.4.4.5.1 LOCS III（P） 159
2.7.4.4.5.2 その他の眼科的評価 161
2.7.4.4.5.2.1 眼圧 161
2.7.4.4.5.2.2 眼関連有害事象 162
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 163
2.7.4.5.1 内因性要因 163
2.7.4.5.1.1 PT010006 試験 163
2.7.4.5.2 外因性要因 163
2.7.4.5.2.1 PT010006 試験 163
2.7.4.5.3 長期投与時の安全性 164
2.7.4.5.4 薬物相互作用 164
2.7.4.5.5 妊娠時及び授乳時の使用 165
2.7.4.5.5.1 妊娠 165
2.7.4.5.5.2 授乳 165
2.7.4.5.6 過量投与 166
2.7.4.5.7 薬物乱用 166
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 166
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 166
2.7.4.6 市販後データ 167

表目次

表 1 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 12
表 2 BGF MDI のブデソニド、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 13
表 3 BGF MDI の安全性を評価した臨床試験 15
表 4 PT010006 試験における被験者の内訳（全無作為割付け例） 28

表 5　PT010006 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）.....28
表 6　PT010006 試験における参加国別の被験者内訳（無作為割付け症例）.....29
表 7　被験者の内訳（PT010006 試験の全無作為割付け症例及び PT010008 試験の ICF 署名症例）.....31
表 8　PT010008 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）.....33
表 9　PT010006 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団）.....34
表 10　PT010008 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団）.....34
表 11　PT010006 試験における遵守状況（安全性解析対象集団）.....35
表 12　PT010008 試験における遵守状況（安全性解析対象集団）.....36
表 13　PT010006 試験における被験者の内訳（全無作為割付け例）.....38
表 14　PT010006 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）.....38
表 15　PT010006 試験及び PT010007 試験の被験者内訳（日本人全無作為割付け例）.....40
表 16　PT010007 試験における治験薬の投与中止理由（日本人安全性解析対象集団）.....41
表 17　PT010006 試験における治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）.....43
表 18　PT010007 試験における治験薬の曝露状況（日本人安全性解析対象集団）.....44
表 19　PT010006 試験における人口統計学的特性（mITT 集団／安全性解析対象集団）.....46
表 20　PT010008 試験における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）.....48
表 21　PT010006 試験におけるその他の基準値特性（mITT 集団／安全性解析対象集団）.....49
表 22　PT010006 試験におけるベースラインの疾患特性（mITT 集団／安全性解析対象集団）.....50
表 23　PT010008 試験におけるその他の基準値特性（安全性解析対象集団）.....51
表 24　PT010008 試験におけるベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）.....51
表 25　PT010006 試験における COPD の重症度及び罹患期間（mITT 集団／安全性解析対象集団）.....53
表 26　PT010008 試験における COPD の重症度及び罹患期間（安全性解析対象集団）.....54
表 27　PT010006 試験におけるスクリーニング時のスパイロメトリー検査項目（mITT 集団／安全性解析対象集団）.....55
表 28　PT010007 試験の人口統計学的特性（日本人安全性解析対象集団）.....59
表 29　PT010007 試験におけるその他の基準値特性（日本人安全性解析対象集団）.....61
表 30　PT010007 試験における疾患特性（日本人安全性解析対象集団）.....62
表 31　PT010007 試験における COPD 重症度及び罹患期間（日本人安全性解析対象集団）.....62
表 32　PT010006 試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....65
表 33　PT010008 試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....66

表 34　有害事象の概要（PT010008 試験安全性解析対象集団）.....68
表 35　PT010006 試験においていずれかの治療群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）.....70
表 36　PT010008 試験においていずれかの治療群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）.....72
表 37　PT010008 試験においていずれかの治療群で 3%に認められた有害事象（PT010008 試験安全性解析対象集団）.....75
表 38　PT010006 試験においていずれかの治療群で 1%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）.....78
表 39　PT010008 試験においていずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）.....79
表 40　PT010006 試験における死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....81
表 41　PT010008 試験における死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....84
表 42　PT010006 試験においていずれかの治療群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....85
表 43　PT010008 試験において 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....86
表 44　PT010008 試験において全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT010008 試験安全性解析対象集団）.....88
表 45　PT010006 試験のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....90
表 46　PT010008 試験のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....91
表 47　PT010006 試験のいずれかの治療群で 2%以上に認められた注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）.....92
表 48　PT010008 試験のいずれかの治療群で 3%以上に認められた注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）.....93
表 49　PT010006 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（安全性解析対象集団）.....95
表 50　PT010008 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（安全性解析対象集団）.....96
表 51　PT010006 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（安全性解析対象集団）.....97
表 52　PT010008 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（安全性解析対象集団）.....97
表 53　PT010006 試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....99
表 54　PT010007 試験における有害事象の概要（日本人安全性解析対象集団）.....101
表 55　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）.....103
表 56　PT010007 試験において全体で 2%以上に認められた有害事象（日本人安全性解析対象集団）.....106

表 57　PT010007 試験における 3 カ月ごとの有害事象発現頻度（日本人安全性解析対象集団）……108
表 58　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 1%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）……113
表 59　PT010007 試験において全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（日本人安全性解析対象集団）……115
表 60　PT010007 試験において死亡に至った有害事象（日本人安全性解析対象集団）……117
表 61　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）……119
表 62　PT010007 試験において全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（日本人安全性解析対象集団）……121
表 63　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）……123
表 64　PT010007 試験において全体で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人安全性解析対象集団）……124
表 65　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2%以上に認められた注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）……126
表 66　PT010007 試験においていずれかの治療群で 2%以上に認められた注目すべき有害事象（日本人安全性解析対象集団）……127
表 67　PT010006 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（安全性解析対象集団）……130
表 68　PT010007 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（日本人安全性解析対象集団）……131
表 69　PT010006 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（安全性解析対象集団）……133
表 70　PT010007 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（日本人安全性解析対象集団）……134
表 71　PT010006 試験における血液学的検査値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）……136
表 72　PT010006 試験における血液生化学検査値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）……138
表 73　PT010006 試験における eGFR 値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）……140
表 74　PT010006 試験におけるベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液生化学検査値の発現割合（安全性解析対象集団）……142
表 75　PT010006 試験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の発現割合（安全性解析対象集団）……146
表 76　PT010006 試験における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（安全性解析対象集団）……150

表 77　PT010006 試験の 0～24 時間加重平均血清コルチゾールのベースライン値に対する比の要約（HPA 系サブスタディ対象集団）.....157
表 78　PT010008 試験における腰椎 BMD の 52 週時点のベースラインからの変化率（BMD 評価集団）.....158
表 79　PT010008 試験の腰椎 BMD の T スコアの 52 週時点のベースラインからの変化（BMD 評価集団）.....159
表 80　PT010008 試験における LOCS III P スコアの 52 週時点のベースラインからの変化（眼科検査評価集団）.....160
表 81　PT010008 試験の 28 週、52 週、投与終了時点で、LOCS III（P）グレードが≥0.5（クラス 1）、≥1.0（クラス 2）又は≥1.5（クラス 3）増加した被験者割合（眼科検査評価集団）.....161
表 82　PT010008 試験の 28 週、52 週、治療終了時点で、いずれかの眼で眼圧が 22 mmHg 以上であった患者、及びベースラインから 7 mmHg 以上の上昇が認められた患者の割合（眼科検査評価集団）.....162

図目次

図 1　PT010006 試験における被験者内訳のフローチャート.....27
図 2　PT010008 試験における被験者内訳のフローチャート.....31
図 3　PT010006 試験で治験薬投与を受けた日本人被験者の内訳のフローチャート.....40
図 4　PT010006 試験における心拍数（bpm）±SE のベースラインからの経時的な平均変化量（安全性解析対象集団）.....148
図 5　PT010006 試験における QTcF±SE の経時的なベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団）.....149
図 6　PT010006 試験の BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）.....152
図 7　PT010006 試験の GFF MDI 14.4/9.6 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）.....153
図 8　PT010006 試験の BFF MDI 320/9.6 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）.....154
図 9　PT010006 試験の Symbicort TBH 400/12 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）.....155

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
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
BID	1 日 2 回投与
BMD	骨密度
BMI	Body mass index
bpm	1 分間あたりの心拍数
CAT	COPD アセスメントテスト
CI	信頼区間
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CTCAE	有害事象共通用語規準
eGFR	推算糸球体濾過量
FEV_1	1 秒量
FF	ホルモテロールフマル酸塩水和物
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
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GP	グリコピロニウム臭化物
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
LOCS	Lens Opacities Classification System
MACE	主要心血管イベント
MDI	定量噴霧式吸入剤
mITT	修正 Intent-to-Treat
PCS	Potentially clinically significant
PK	薬物動態
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
SAP	統計解析計画書
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SOC	器官別大分類
TBH	Turbuhaler
ULN	基準値上限

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 諸言

本概要では、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）の安全性について考察する。BGF MDI は吸入ステロイド薬（ICS）のブデソニド、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）の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）のホルモテロールフマル酸塩水和物からなる 3 剤配合剤であり、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の気流閉塞の長期的管理を目的として開発されたものである。

個々の配合成分であるブデソニド、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安全性／忍容性及び有効性については、十分にその特徴が明らかにされている。また、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）の安全性に関する詳細な評価結果は、本申請資料の第 5 部第 3.5.3 項 GFF MDI に関する臨床的安全性の要約に記載した。GFF MDI は、米国で COPD の症状管理を目的とした 1 日 2 回投与の気管支拡張薬として、Bevespi Aerosphere® の商品名で承認されている。また、ICS と 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定量噴霧式吸入剤（BFF MDI）は、PT010006 試験（本申請における評価資料の試験）で検討を行っている。

本概要を通じ、「治験依頼者」とは、AstraZeneca グループ会社の Pearl Therapeutics Inc.を指す。

なお、本概要では、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と記載する。また、本概要での Symbicort Turbuhaler（TBH）（日本ではシムビコート® タービュヘイラー® として既承認）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 1 吸入あたり 200/6 μg（metered dose）は delivered dose の 160/4.5 μg に相当する。

2.7.4.1.1.2 背景

2.7.4.1.1.2.1 BGF MDI の有効成分

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、併用療法で喘息及び 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 又は Symbicort TBH）が世界の多くの国で承認されている。

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、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々で承認されている。

ホルモテロールフマル酸塩

強力な選択的 LABA であるホルモテロールフマル酸塩は、単剤又はブデソニドとの配合剤（すなわち、Symbicort MDI 又は Symbicort TBH 等）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。吸入されたホルモテロールフマル酸塩は、気管支拡張薬として肺で局所的に作用する。

2.7.4.1.1.2.2 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 1）。2012 年 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、本概要における 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 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 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 1に示す。なお、BGF MDI の臨床開発プログラムでは、いずれの試験も 2012 年 12 月以降の表示法を用いている。

表 1　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

GFF 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、本概要での MDI（すなわち BGF MDI、GFF MDI 及び BFF 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。

2.7.4.1.1.2.3 剤形、投与経路、及び用法・用量

BGF MDI は 1 回 2 吸入を 1 日 2 回投与する。BGF MDI のブデソニド、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を表 2に示した。

表 2 BGF MDI のブデソニド、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

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

BGF MDI は、それぞれ[redacted]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結晶を、1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine 及び塩化カルシウムから成る[redacted]した多孔性粒子を噴射剤であるハイドロフルオロアルカン（HFA）に懸濁した懸濁液製剤である。臨床試験で使用した製剤は、定量バルブ、プラスチック製アクチュエーター及び投与量インジケータが取り付けられ、表面をコーティングしたアルミニウム缶に充填されたものが、乾燥剤と共にアルミホイル包装されている。GFF MDI 及び BFF MDI は、原薬 1 種類が除かれている点を除き、BGF MDI と同一の製品構成である。

噴霧可能回数は、1 吸入器当たり 130 回である。吸入器を最初に使用する前にプライミングを 4 回実施し、その後 120 吸入（朝及び夕方に各 2 吸入、1 日合計 4 吸入を 30 日間）使用する。吸入器は週に 1 回洗浄し、連続使用する場合は第 1 週、第 2 週及び第 3 週終了後の洗浄後に各 2 回、合計 6 回のプライミングを繰り返すこととした。

2.7.4.1.1.3 BGF MDI の開発プログラム

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）を効能・効果として開発を進めている。

2.7.4.1.1.3.1 関連する非臨床試験の結果

個々の薬剤又は配合剤の開発プログラムに含まれる非臨床試験の結果に基づくと、有効成分及び添加物の既知の薬理作用／毒性作用以外には、新たな所見、異常な所見及び過度の所見は認められなかった。詳細については、非臨床試験の概括評価 2.4 及び毒性試験の概要 2.6.6 を参照されたい。

2.7.4.1.1.3.2 薬理学的クラスエフェクト

LAMA、LABA 及び ICS のクラスエフェクトはよく知られており、これらに基づいて、注目すべき有害事象の特定及びモニタリングを行った。これらには、LAMA については心血管系への影響、眼障害、尿閉、胃腸障害、抗コリン作用による影響、LABA については心血管系への影響及び振戦、高血糖、低カリウム血症、ICS については、ステロイドのクラスエフェクトとしての局所作用（すなわち、カンジダ症、発声への影響）及び全身作用（すなわち、骨、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）、並びに肺感染が含まれるが、これらに

限定されるわけではない。これらの同種同効薬に共通の薬理学的なクラスエフェクトについては、2.7.4.2.1.8.1項に記載している。

2.7.4.1.1.3.3 臨床開発プログラム

BGF MDI の臨床開発プログラムに含まれる臨床試験をモジュール第 5 部 5.2 項の「臨床試験一覧表」に記載した。なお、BGF MDI の安全性を裏付ける試験について、それらの概要を表 3に示した。

BGF MDI の安全性を裏付ける臨床開発プログラムには COPD 患者を対象とした主要な第 III 相 24 週間試験（PT010006 試験）、第 III 相 28 週間長期安全性継続試験（PT010007 試験）及び第 III 相 52 週間長期安全性試験（PT010008 試験）が含まれる。また、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、PT010011 試験）及び中等症から重症の COPD 患者を対象とした第 I 相試験 1 試験（PT010018 試験）からも、安全性を裏付ける情報が得られている。

本概要では、第 III 相試験である PT010006 試験、PT010007 試験（安全性継続試験）及び PT010008 試験（長期安全性試験）について、試験デザイン及び試験結果を詳細に説明する。上記第 I 相試験の詳細な結果は生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2.7.1（PT010001 試験は 2.7.1.2.2.1 項、PT010002 試験は 2.7.1.2.2.2 項、PT010011 試験は 2.7.1.2.2.3 項）及び臨床薬理の概要 2.7.2（PT010003 試験は 2.7.2.2.2.1.1 項、PT010018 試験は 2.7.2.2.2.2.1 項）に記載した。個々の試験の解析方法及び結果はモジュール第 5 部に添付している統計解析計画書及び治験総括報告書に示す。

BGF MDI の臨床的評価プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関するガイドラインを遵守し、かつ各国及び地域の規則及びガイダンスに従って実施したものである。

表 3　BGF MDI の安全性を評価した臨床試験

試験番号	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬及び用量／安全性解析対象集団	主要な安全性の結果
COPD 患者を対象とした第 III 相試験					
PT010006 第 III 相 評価資料 5.3.5.1.16	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間比較、反復投与、多施設共同試験	有効性、PK、HPA-axis 及び安全性	24 週間	BGF MDI：320/14.4/9.6 µg BID；639 例 GFF MDI：14.4/9.6 µg BID；625 例 BFF MDI：320/9.6 µg BID；314 例 Symbicort TBH：400/12 µg BID[a]；318 例 日本人集団被験者数 BGF MDI：320/14.4/9.6 µg BID；139 例 GFF MDI：14.4/9.6 µg BID；138 例 BFF MDI：320/9.6 µg BID；70 例 Symbicort TBH：400/12 µg BID[a]；69 例	• 有害事象：1130 例 (59.6%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=388 (60.7%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=384 (61.4%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=175 (55.7%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=183 (57.5%) • 重篤な有害事象：173 例 (9.1%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=55 (8.6%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=68 (10.9%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=21 (6.7%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=29 (9.1%) • 死亡：12 例 (0.6%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=6 (0.9%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=3 (0.5%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=2 (0.6%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=1 (0.3%) • 投与中止に至った有害事象：82 例 (4.3%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=30 (4.7%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=30 (4.8%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=11 (3.5%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=11 (3.5%)

表 3　　BGF MDI の安全性を評価した臨床試験

試験番号	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬及び用量／安全性解析対象集団	主要な安全性の結果
PT010007 第 III 相 評価資料 5.3.5.1.17	中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間比較、反復投与、多施設共同試験（PT010006 試験からの継続投与試験）	安全性、有効性	28 週間	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID：139 例 [b] GFF MDI 14.4/9.6 µg BID：138 例 [b] BFF MDI 320/9.6 µg BID：70 例 [b] Symbicort TBH 400/12 µg BID [a]：69 例 [b]	• 有害事象：344 例（82.7%） BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=115 (82.7%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=114 (82.6%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=58 (82.9%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=57 (82.6%) • 重篤な有害事象：76 例（18.3%） BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=21 (15.1%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=30 (21.7%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=11 (15.7%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=14 (20.3%) • 死亡：6 例（1.4%） BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=3 (2.2%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=1 (0.7%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=1 (1.4%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=1 (1.4%) • 投与中止に至った有害事象：32 例（7.7%） BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=10 (7.2%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=12 (8.7%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=4 (5.7%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=6 (8.7%)

表 3　　BGF MDI の安全性を評価した臨床試験

試験番号	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬及び用量／安全性解析対象集団	主要な安全性の結果
PT010008 第 III 相 評価資料 5.3.5.1.18	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間比較、反復投与、多施設共同試験（PT010006 試験からの継続投与試験）	安全性、有効性	52 週間[c]	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID：194 例 GFF MDI 14.4/9.6 µg BID：174 例 BFF MDI 320/9.6 µg BID：88 例	• 有害事象：341 例 (74.8%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=144 (74.2%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=133 (76.4%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=64 (72.7%) • 重篤な有害事象：62 例 (13.6%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=33 (17.0%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=22 (12.6%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=7 (8.0%) • 死亡：4 例 (0.9%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=3 (1.5%) subjects GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=1 (0.6%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=0 • 投与中止に至った有害事象：34 例 (7.5%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=16 (8.2%) GFF MDI 14.4/9.6 µg; n=12 (6.9%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=6 (6.8%)

表 3　BGF MDI の安全性を評価した臨床試験

試験番号	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬及び用量／安全性解析対象集団	主要な安全性の結果
健康被験者を対象とした第 I 相試験					
PT010001 第 I 相 参考資料 5.3.3.1.1	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検（BGF MDI 及び GFF MDI の吸入器において）、単回投与、4 期、6 治療、クロスオーバー試験	PK 及び安全性	単回投与	BGF MDI：320/14.4/9.6 µg；81 例 BGF MDI：160/14.4/9.6 µg；26 例 BGF MDI：80/14.4/9.6 µg；27 例 GFF MDI：14.4/9.6 µg；78 例 Symbicort MDI：320/9 µg[a]；79 例 Symbicort MDI：160/9 µg[a]；28 例	• 有害事象: 30 例(35.7%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=6 (7.4%) BGF MDI 160/14.4/9.6 µg; n=4 (15.5%) BGF MDI 80/14.4/9.6 µg; n=1 (3.7%) GFF MDI 14.4/9.6 µg ; n=9 (11.5%) Symbicort MDI 320/9 µg ; n=8 (10.1%) Symbicort MDI 160/9 µg; n=5 (17.9%) • 重篤な有害事象：なし • 死亡：なし • 投与中止に至った有害事象：1 例 (1.2%) (Symbicort MDI: 320/9 µg)
PT010002 第 I 相 参考資料 5.3.3.1.2	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、単回投与、3 期、3 治療、クロスオーバー試験	PK 及び安全性	単回投与	BGF MDI：320/14.4/9.6 µg；64 例 BFF MDI：320/9.6 µg；66 例 Symbicort TBH：400/12 µg[a]；66 例	• 有害事象：24 例 (33.3%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=8 (12.5%) BFF MDI 320/9.6 µg; n=13 (19.7%) Symbicort TBH 400/12 µg; n=9 (13.6%) • 重篤な有害事象：なし • 死亡：なし • 投与中止に至った有害事象：なし

表 3　BGF MDI の安全性を評価した臨床試験

試験番号	試験デザイン	目的	投与期間	治験薬及び用量／安全性解析対象集団	主要な安全性の結果
PT010003 第 I 相 評価資料 5.3.3.1.3	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、用量漸増、クロスオーバー試験	PK 及び安全性	7 日間[d]	BGF MDI：320/14.4/9.6 µg BID；15 例 BGF MDI：160/14.4/9.6 µg BID；16 例 プラセボ MDI BID；8 例	• 有害事象：12 例 (60.0%) BGF MDI 320/14.4/9.6 µg; n=5 (33.3%) BGF MDI 160/14.4/9.6 µg; n=5 (31.3%) Placebo MDI; n=3 (37.5%) • 重篤な有害事象：なし • 死亡：なし • 投与中止に至った有害事象：1 例 (5.0%) (プラセボ MDI)
PT010011 第 I 相 参考資料 5.3.1.2.1	健康被験者を対象としてスペーサー使用の有無及び経口活性炭併用投与の有無で比較する無作為化、非盲検、単回投与、単施設、クロスオーバー試験	曝露量、PK 及び安全性	単回投与	BGF MDI：320/14.4/9.6 µg；56 例 活性炭なし・スペーサーあり；53 例 活性炭なし・スペーサーなし；52 例 活性炭あり・スペーサーあり；52 例 活性炭あり・スペーサーなし；52 例	• 有害事象 活性炭なし・スペーサーあり；n=4 (7.5%) 活性炭なし・スペーサーなし；n=4 (7.7%) 活性炭あり・スペーサーあり；n=7 (13.5%) 活性炭あり・スペーサーなし；n=1 (1.9%) • 重篤な有害事象：なし • 死亡：なし • 投与中止に至った有害事象：1 例 (1.9%) (活性炭なし／スペーサーあり)
COPD 患者を対象とした第 I 相試験					
PT010018 第 I 相 参考資料 5.3.3.2.1	中等症から重症の COPD 患者を対象とした非盲検、単回及び反復投与、単施設試験	PK 及び安全性	7 日間[d]	BGF MDI：320/14.4/9.6 µg BID；30 例	• 有害事象：5 例 (16.7%) • 重篤な有害事象：なし • 死亡：なし • 投与中止に至った有害事象：なし

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、COPD：慢性閉塞性肺疾患、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、HPA：視床下部-下垂体-副腎皮質、MDI：定量噴霧式吸入剤、PK：薬物動態、TBH：Turbuhaler

a　非盲検投与
b　PT010007 試験は日本人安全性解析対象集団
c　PT010006 試験の投与期間を含む
d　第 1 日目のみ単回投与

安全性を評価した個々の臨床試験に関する記述

第 I 相試験の PT010001 試験、PT010002 試験、PT010003 試験、PT010011 試験及び PT010018 試験の詳細は、試験デザイン、目的、試験対象集団及び主要な結果を含め、生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2.7.1（PT010001 試験は 2.7.1.2.2.1 項、PT010002 試験は 2.7.1.2.2.2 項、PT010011 試験は 2.7.1.2.2.3 項）及び臨床薬理の概要 2.7.2（PT010003 試験は 2.7.2.2.2.1.1 項、PT010018 試験は 2.7.2.2.2.2.1 項）に記載した。

PT010006 試験

PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び実薬対照の Symbicort TBH（非盲検）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 24 週間反復投与無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。主要な有効性評価試験である PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、全 24 週間の治療期間を設け、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、GFF MDI 14.4/9.6 μg、BFF MDI 320/9.6 μg 及び実薬対照の Symbicort TBH 400/12 μg を 1 日 2 回投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び HPA 系機能に対する影響を検討するようデザインされた試験であった。PT010006 試験では、3 成分配合剤の検討に加えて、2 成分を配合した GFF MDI 及び BFF MDI も評価した。BGF MDI を全世界で申請するために、これらの治験薬による治療を 24 週間にわたり評価し、ICS を追加することのベネフィットを GFF MDI との比較に基づいて十分に検討するとともに、LAMA を追加することのベネフィットを BFF MDI との比較に基づいて十分に検討した。

PT010006 試験の詳細は、試験デザイン、目的、対象集団並びに被験者の内訳、人口統計学的特性及び有効性の結果を含め、臨床的有効性の概要 2.7.3 に記載した。安全性の結果は本概要に記載する。

HPA 系サブスタディについては、PK サブスタディ内の被験者において、経時的血清コルチゾール測定を介して HPA 系機能を評価した（PT010006 試験の治験総括報告書 5.1 項）。無作為割付け前及び 24 週時点の両時点で 24 時間血清コルチゾールを測定した。HPA 系検体の収集の規定は PT010006 試験の治験実施計画書 7.4 項、Appendix 12.1.1 を、HPA 系評価のタイミングは PT010006 試験の治験総括報告書 表 4 を参照されたい。

PT010007 試験

PT010007 試験は、PT010006 試験に参加した中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び実薬対照の Symbicort TBH（非盲検）を 52 週間投与したときの安全性を検討する、多施設共同 28 週間反復投与無作為化二重盲検並行群間実薬対照試験で、PT010006 試験からの継続投与試験であった。本試験は PT010006 試験に参加した被験者が存在する施設で実施した。PT010007 試験に参加する被験者からは、試験において定められた評価を実施する前に、PT010007 試験への参加同意を取得した。被験者は PT010006 試験で受けていた治験薬と同じ治験薬を継続して投与された。

本試験では、主要目的として、中等症から最重症の日本人 COPD 患者における BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の長期的な安全性及び忍容性を評価し、その他の目的として、肺機能に対する影響、COPD 増悪に対する影響、レスキュー薬の使用回数も評価した。

PT010008 試験

PT010008 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI を投与したときの骨密度（BMD）及び眼科的評価、安全性及び忍容性を検討する米国で実施された多施設共同 52 週間反復投与無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。この 52 週間

試験は PT010006 試験に参加した被験者が存在する施設で実施した。PT010008 試験に参加する被験者からは、試験において定められた評価を実施する前に、PT010008 試験への参加同意を取得した。PT010006 試験において Symbicort TBH 群に割付けられた被験者は、本試験へ参加できないこととしたが、ベースラインの BMD 及び眼科的評価は無作為割付け前に実施されているため、Symbicort TBH に無作為割付けされた被験者についてもベースラインにおける評価は行っていた。PT010006 試験を含む試験への参加期間は、ほとんどの被験者で約 58 週間の予定であった。

本試験では、主要目的として、全 52 週間における BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI 投与が BMD 及び眼科的評価に及ぼす影響を評価し、副次目的として、全 52 週間における BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI 投与の安全性及び忍容性を評価した。試験の対象集団は PT010006 試験に参加した米国の被験者であったが、非盲検の Symbicort TBH に無作為割付けされた被験者は本試験に組入れられなかった。

2.7.4.1.1.4 試験データの併合／グループ化

本申請資料内で示す安全性評価は PT010006 試験（24 週間）、PT010008 試験（52 週間）及び PT010007 試験（52 週間）に基づいており、データの併合解析は行っていない。この方針は、以下の理由に基づいている。

- BGF MDI の臨床開発プログラムを裏付ける第 I 相試験は、BGF MDI を健康被験者に投与した試験（ただし、COPD 患者を対象とした PT010018 試験を除く）であり、BGF MDI の投与期間はごく短期間（すなわち、単回投与及び／又は 1 週間以内）であった。これに対して、第 III 相試験の PT010006 試験は COPD 患者を対象とした試験であり、BGF MDI 1 日 2 回投与による最長 24 週間の治療期間を設けていた。
- PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回を 24 週間にわたり投与したときの安全性を綿密に評価してその安全性プロファイルを確認する上で、適切な規模の試験であり（治験薬の投与を受けた被験者数：1896 例）、試験期間も十分であった（24 週間の治験薬投与完了例：1634 例［86.0%］、治験完了例：1689 例［88.9%］、治験薬への曝露期間中央値：169 日、最長曝露期間：206 日）。
- PT010008 試験は、主として、BGF MDI による長期投与（52 週間）が BMD 及び眼科的評価に及ぼす影響を評価するため、PT010006 試験に組入れられた適格被験者のうち、追加の 28 週間投与を完了した集団を対象としてデザインされた。一般的な安全性評価も含まれるが、それらは副次的な位置づけであった。
- PT010007 試験及び PT010008 試験はともに PT010006 試験からの継続試験であったが、PT010008 試験は米国の被験者のみにおける BGF MDI の安全性を評価するデザインであったのに対し、PT010007 試験は主として日本人被験者のみにおける BGF MDI の安全性を評価するデザインであった。
- BGF MDI の個々の成分、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安全性／忍容性プロファイルは、PK や安全性上の相互作用もなく、十分に特徴が明らかにされている。

本概要内の各項では、データは PT010006 試験、PT010007 試験、PT010008 試験の順で記載した。ただし、PT010007 試験は日本のみで実施された試験であるため、曝露状況および試験結果はそれぞれ2.7.4.1.2.4項及び2.7.4.2.2項に記載した。本概要で記載したデータはモジュール第 5 部に添付した各試験の治験総括報告書にも記載している。本概要において明記していないが、個々の治験総括報告書には本概要に記載していない追加のデータが含まれることもある（追加の時点でのデータ、サブグループの比較等）。

本申請での安全性解析は PT01006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験に基づいている。PT010006 試験及び PT010007 試験の安全性の解析は BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与の安全性データを GFF MDI 14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg 及び非盲検の Symbicort TBH 400/12 µg 1 日 2 回投与の安全性データに照らして、PT010008 試験の安全性の解析は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与の安全性データを GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg 1 日 2 回投与の安全性データに照らして、実施したものである。安全性の評価にあたっては、試験対象集団の特性、各配合剤の安全性プロファイル、並びに患者サブグループにおける安全性評価項目の記述的な評価結果を考慮した。

2.7.4.1.1.5 データ収集の対象とした安全性評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.5.1 PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験に共通する評価方法

治療中に生じた有害事象（投与期間中）とは、投与中止に至った被験者については、発現日が投与開始日から最終投与日＋1 日までの事象とし、投与を完了した被験者については、最終投与日までの事象とした。無作為割付けされた治験薬の初回投与日前に発現していた有害事象は含めなかった。治療中に生じた有害事象を本概要で有害事象として記載する。

2.7.4.1.1.5.2 PT010006 試験

PT010006 試験に用いた統計解析手法の詳細な説明は PT010006 試験の統計解析手法に関する付録（PT010006 試験の治験総括報告書の付録 12.1.9 項）に記載している。PT010006 試験の統計解析計画書（SAP）はデータベースが固定され開鍵される前に最終化され、承認されたものである（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

本概要に記載する解析対象集団については、以下で説明する。それ以外の解析対象集団については PT010006 試験の治験総括報告書に示している。

修正 Intent-to-Treat 集団

修正 Intent-to-Treat（mITT 集団）は、無作為割付けから治験薬投与中止の間においてデータが得られた全被験者からなる Intent-to-Treat（ITT）集団の部分集団と定義した。治験薬投与終了後又は投与中止後に得られたデータは、ITT 集団での解析には含めたが、mITT 解析からは除外することとした。被験者データの解析は無作為割付けされた治療群に基づいて行った。なお、治験薬を投与されたが、投与量が 1 回の総投与量に満たなかった場合でも、その被験者は mITT 集団の適格者であることとなる。治験薬投与中止以降に得られたデータは除外した。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、治療群に無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成される集団とした。ただし、解析は無作為割付けされた治療ではなく、実際に受けた治療に従って行うこととした。無作為割付けされた治療を 2 種類以上受けた被験者については、最も多く受けた治療に従って解析を行い、その結果を要約した。治験薬の投与を全く受けなかった被験者及び治験薬投与後の安全性評価が全く行われなかった被験者は解析対象から除外した。なお、「ある被験者は有害事象を全く発現しなかった」という内容も安全性評価に含まれる。

PT010006 試験において、割付けられた治療以外の異なる治療を受けた被験者はおらず、安全性解析対象集団と mITT 集団は同一であった。そのため、mITT 集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性及び疾患特性を本概要の2.7.4.1.3項に記載する。

安全性解析対象集団の既往歴、投薬歴・併用薬、有害事象（国別、年齢別、性別及び人種別サブグループのデータを含む）、臨床検査値の評価、バイタルサイン、身体的所見及び心電図所見を本概要に記載する。なお、いずれの安全性解析についても、仮説検定は実施しなかった。

HPA 系サブスタディ対象集団

HPA 系サブスタディ対象集団は、HPA 系サブスタディに参加したすべての被験者で構成される集団とした。HPA 系サブスタディ対象集団は血清コルチゾールの評価項目に影響を及ぼすおそれのある治験実施計画書からの逸脱がなく、かつ結果の解釈に影響を及ぼすような交絡因子が血清検体にみられない安全性解析対象集団の部分集団とした。HPA 系サブスタディ対象集団からの除外は、データベースロック前に盲検下でのデータ検討委員会において判定することとした。解析は、無作為割付けされた治療ではなく実際に受けた治療に従って行うこととした。

HPA 系サブスタディ対象集団における副腎皮質ステロイド活性について、本概要に記載する。

2.7.4.1.1.5.3 PT010007 試験

PT010007 試験に用いた統計解析手法の詳細な説明は PT010007 試験の統計解析手法に関する付録（PT010007 試験の治験総括報告書の付録 12.1.9 項）に記載している。PT010007 試験の統計解析計画書（SAP）はデータベースが固定され開鍵される前に最終化され、承認されたものである（データベース固定：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

本概要に記載する解析対象集団については、以下に記載した。

日本人 mITT 集団

PT010006 試験における mITT 集団のサブグループであり、PT010007 試験への参加に関係なく、PT010006 試験でデータが得られた日本人被験者（日本の治験実施施設で組入れられた被験者）と定義した。解析は PT010006 試験で無作為割付けされ実際に投与を受けた薬剤に基づいて行った。当該集団については、PT010006 試験及び PT010007 試験の両方のデータを含めた。

日本人安全性解析対象集団

PT010006 試験における安全性解析対象集団のサブグループであり、PT010007 試験への参加に関係なく、PT010006 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての日本人被験者と定義した。解析は、実際に投与を受けた薬剤に基づいて行った。当該集団については、PT010006 試験及び PT010007 試験の両方のデータを含めた。

PT010007 試験安全性解析対象集団

PT010007 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。解析は、実際に投与を受けた薬剤に基づいて行った。当該集団については、PT010006 試験及び PT010007 試験の両方のデータを含めた。

2.7.4.1.1.5.4 PT010008 試験

PT010008 試験に用いた統計解析手法の詳細な説明は PT010008 試験の統計解析手法に関する付録（PT010008 試験の治験総括報告書の付録 12.1.9 項）に記載している。PT010008 試験の統計解

析計画書（SAP）はデータベースが固定され開鍵される前に最終化され、承認されたものである（データベース固定：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

本概要に記載する解析対象集団については、以下に記載した。それ以外の解析対象集団については PT010008 試験の治験総括報告書 5.7.2 項及び 5.8.2.2 項に示している。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、PT010008 試験の同意説明文書に署名し、治験薬（Symbicort 以外）の投与を受けた被験者集団と定義され、PT010008 試験の適格性基準を満たす、意図した患者集団が含まれていた。本集団からは、Visit 10b（安全性継続試験［PT010008 試験］の登録来院）の時点で適格性基準を満たしているかどうかにかかわらず、ベースライン時に PT010008 試験の適格性基準を満たしていなかった被験者、並びに Visit 10b 以降のデータがない被験者は除外した。本集団は、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値の解析に用いた主要な集団であった。なお、PT010008 試験のベースラインは先行試験である PT010006 試験の投与前を指す。

PT010008 試験安全性解析対象集団

PT010008 試験安全性解析対象集団は、安全性解析対象集団の部分集団であり、Visit 10b の時点で PT010008 試験継続のための適格性基準を満たしている、又は Visit 11、12、13 又は 14 に 1 回以上来院したすべての被験者と定義した。

BMD 評価集団

BMD 評価集団は、安全性解析対象集団うち、ベースライン及び治験薬投与中に 1 回以上の評価可能な BMD データを有するすべての被験者と定義した。被験者は実際に投与を受けた薬剤に基づいて解析を行った。

BMD 評価集団からの除外理由には、以下の事項が含まれるが、これらに限定されない。

- 被験者がベースライン以降にビスフォスフォネート製剤による治療を受けていた。
- 盲検下データ審査委員会（BDRM）にて、追加された基準に抵触した（詳細は PT010008 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.9 を参照）。

眼科検査評価集団

眼科検査集団は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン及び治験薬投与中に 1 回以上の評価可能な眼科検査データを有するすべての被験者と定義した。被験者は実際に投与を受けた薬剤に基づいて解析を行った。

眼科検査評価集団からの除外理由には、以下の事項が含まれるが、これらに限定されない。

- 被験者が白内障手術を受けた（眼内レンズ移植）。
- BDRM にて、追加され基準に抵触した（詳細は PT010008 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.9 を参照）。

2.7.4.1.1.5.5 被験者の内訳及び解析対象集団

PT010006 試験に無作為割付けされたすべての被験者の内訳を表 4に示した。無作為割付けされた被験者のうち、解析対象集団の被験者数とその割合は PT010006 試験の治験総括報告書 表 19 に示した。無作為割付けされた被験者数及び解析対象集団の被験者数は国別及び治療群別データも提示した（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.2）。

PT010007 試験に無作為割付けされたすべての被験者の内訳を表 15に示した。

PT010008 試験の被験者の内訳及び解析対象集団の被験者数を表 7に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

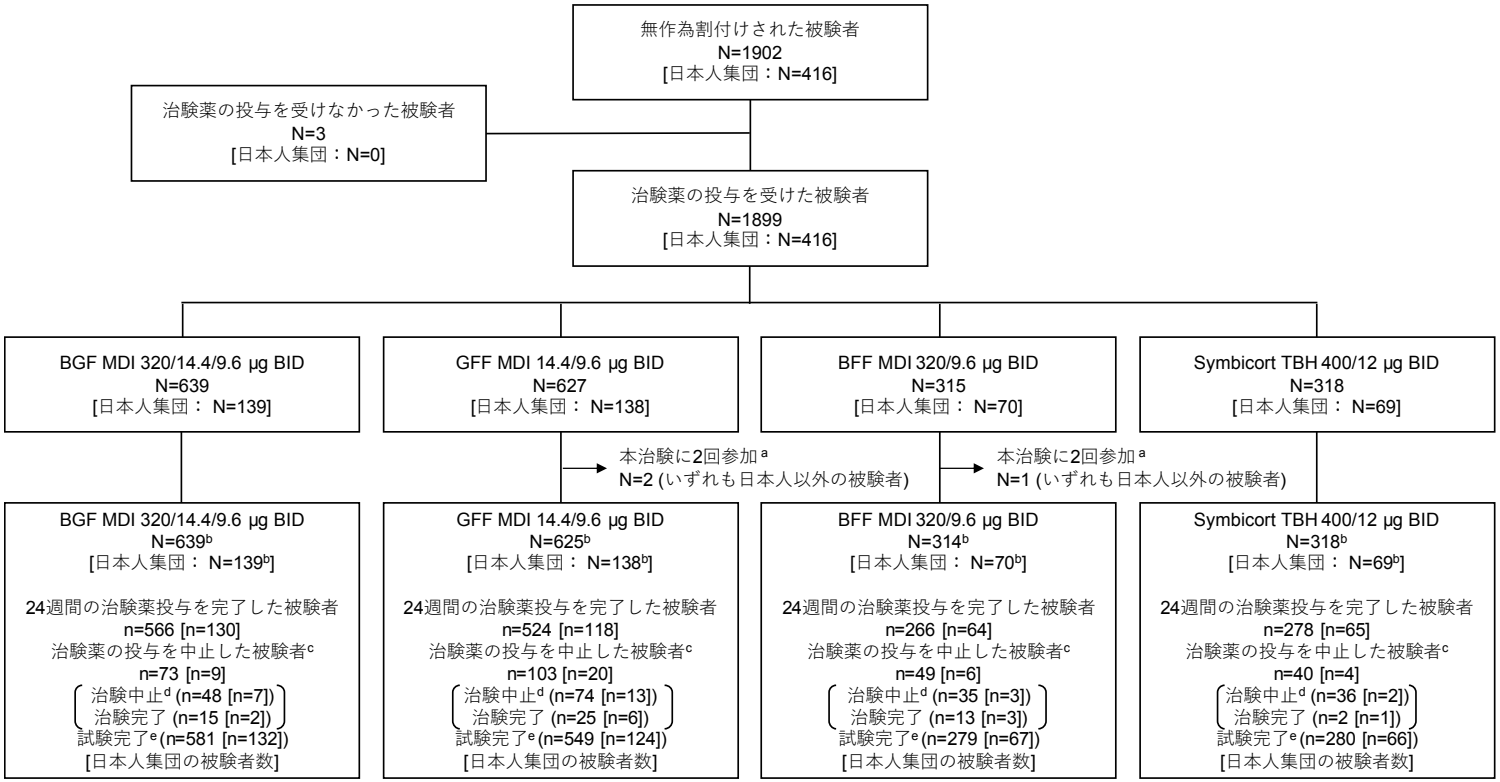
2.7.4.1.2.1.1 PT010006 試験

PT010006 試験の被験者の内訳のフローチャートを図 1に示す。また、PT010006 試験で無作為割付けされたすべての被験者の内訳を表 4にまとめた。

被験者のスクリーニングは 215 施設で実施された（PT010006 試験の治験総括報告書の一覧表 1.1）。無作為割付けされた被験者は 1902 例であった。合計で 1899 例（99.8%）の被験者が治験薬による治療を受け、このうち、複数の治験に参加していた 3 例は、全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）。1634 例（86.0%）が 24 週間の治験薬投与を完了し、1689 例（88.9%）が試験を完了した（表 4）。1896 例（99.8%）が安全性解析対象集団に含まれ、168 例（8.8%）が HPA 系サブスタディ集団に含まれた。

被験者の内訳は、2:2:1:1 の無作為割付け比率から、治療群間で均衡が取れていた。

図 1　　PT010006 試験における被験者内訳のフローチャート



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、CSR：治験総括報告書、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、全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 項）。

b　ITT 集団、mITT 集団及び安全性解析対象集団の被験者数。

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。

e　試験完了例とは、（1）eCRF 上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、全ての予定された来院を完了し、かつ、eCRF 上の試験終了ページが完了となっている被験者。

注：　治験薬投与を中止し、eCRF の試験終了ページが完了となっていない被験者は、図中の治験中止例及び治験完了例には含まれていない。

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

表 4　PT010006 試験における被験者の内訳（全無作為割付け例）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=640) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=627) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=319) n (%)	全被験者 (N=1902) n (%)
治験薬未投与例 [a]	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)
治験薬投与例	639 (99.8)	627 (100.0)	315 (99.7)	318 (99.7)	1899 (99.8)
24 週間の治療完了例	566 (88.6)	524 (83.6)	266 (84.4)	278 (87.4)	1634 (86.0)
治験薬投与中止例	73 (11.4)	103 (16.4)	49 (15.6)	40 (12.6)	265 (14.0)
治験完了例 [b]	15 (2.3)	25 (4.0)	13 (4.1)	2 (0.6)	55 (2.9)
治験中止例 [c]	48 (7.5)	74 (11.8)	35 (11.1)	36 (11.3)	193 (10.2)
試験完了例 [d]	581 (90.9)	549 (87.6)	279 (88.6)	280 (88.1)	1689 (88.9)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

a　治験薬未投与例は、治療群に無作為割付けされたが、治験薬投与を全く受けなかった被験者を含む。

b　治験完了例とは、治験薬投与は中止したが、全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。

c　治験中止例とは、最終来院を完了していない被験者。

d　試験完了例とは、（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、全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。

注：治験薬投与を中止し、eCRF の試験終了ページが完了となっていない被験者は、投与中止例の下の 2 行（すなわち、治験完了例及び治験中止例）には含まれていない。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.1 から引用

PT010006 試験の安全性解析対象集団における治験薬投与中止例の中止理由を表 5に示す。高頻度にみられた投与中止理由は「患者の希望」（85 例［4.5%］）、有害事象（80 例［4.2%］）、及び「有効性の欠如」（38 例［2.0%］）であった。

安全性解析対象集団における投与中止理由は、治療群間で概ね均衡がとれていた。

表 5　PT010006 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFFMDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFFMDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
治験薬投与中止例	73 (11.4)	101 (16.2)	48 (15.3)	40 (12.6)	262 (13.8)
被験者の希望	14 (2.2)	37 (5.9)	19 (6.1)	15 (4.7)	85 (4.5)
同意撤回	10 (1.6)	21 (3.4)	11 (3.5)	11 (3.5)	53 (2.8)
その他	2 (0.3)	15 (2.4)	7 (2.2)	4 (1.3)	28 (1.5)

表 5　PT010006 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFFMDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFFMDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
COPD	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	4 (0.2)
有害事象	28 (4.4)	30 (4.8)	11 (3.5)	11 (3.5)	80 (4.2)
有効性の欠如	10 (1.6)	16 (2.6)	6 (1.9)	6 (1.9)	38 (2.0)
治験担当医師の判断	5 (0.8)	11 (1.8)	5 (1.6)	1 (0.3)	22 (1.2)
重大な治験実施計画書からの逸脱	3 (0.5)	4 (0.6)	4 (1.3)	4 (1.3)	15 (0.8)
追跡不能	10 (1.6)	2 (0.3)	0	2 (0.6)	14 (0.7)
治験実施計画書に規定された中止基準[a]	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	8 (0.4)
併用禁止薬の処方	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	4 (0.2)
その他	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.1)
クレアチニンクリアランスの低下	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
肝機能障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

a　PT010006 試験の治験実施計画書 5.7 項（PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 項）に準じる。ただし、併用禁止薬の処方については、PT010006 試験の治験実施計画書 7.1.2 項に準じる。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.2.1 から引用

PT010006 試験の国別にみた被験者の内訳の要約を表 6に示す。

全体として、国別及び治療群別にみた被験者の内訳は本試験デザインに相応していた。被験者の大多数は米国（51.3%）、中国（22.7%）及び日本（21.9%）で組入れられた。

表 6　PT010006 試験における参加国別の被験者内訳（無作為割付け症例）

国	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=640) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=627) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=319) n (%)	全被験者 (N=1902) n (%)
米国	329 (51.4)	320 (51.0)	161 (50.9)	166 (52.0)	976 (51.3)
中国	144 (22.5)	144 (23.0)	72 (22.8)	72 (22.6)	432 (22.7)
カナダ	28 (4.4)	25 (4.0)	13 (4.1)	12 (3.8)	78 (4.1)
日本	139 (21.7)	138 (22.0)	70 (22.2)	69 (21.6)	416 (21.9)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.2 から引用

2.7.4.1.2.1.2 PT010008 試験

PT010008 試験の適格性基準を満たす意図した被験者の内訳のフローチャートを図 2に示す。また、PT010008 試験の適格性基準を満たし、無作為割付けされた全被験者の内訳を表 7にまとめた。

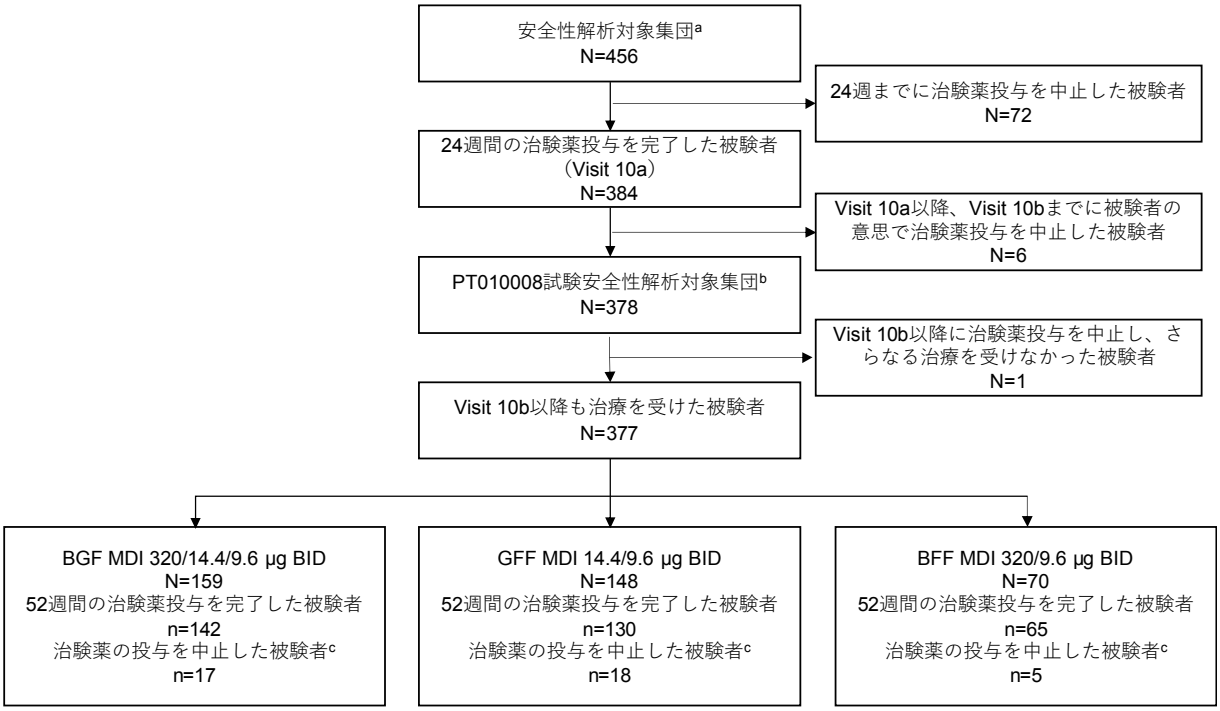
被験者のスクリーニングは 71 施設で実施された（PT010008 試験の治験総括報告書の表 1.1.2 及び一覧表 1.1）。合計 456 例（73.0%）の被験者が、PT010008 試験の適格性基準を満たす又は Visit 10b 以降のデータを有しており、これらの被験者が安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団に含めた 456 例のうち、378 例（82.9%）は Visit 10b の時点で適格性基準を満たす又は Visit 11、12、13 又は 14 のうち少なくとも 1 回以上来院しており、PT010008 試験安全性解析対象集団に含まれた。

24 週時点（Visit 10b）で PT010008 試験への継続ができず、Visit 11、12、13 又は、14 へ進めなかった理由として多かったのはベースラインでの T スコアが<-2.5（89 例〔36.0%〕）、眼内レンズ移植（29 例〔11.7%〕）及び BMD 測定不能（27 例〔10.9%〕）であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.1.3）。

Visit 10b で PT010008 試験に適格で試験継続した、又は Visit 11、12、13 又は 14 に来院した（PT010008 安全性解析対象集団）被験者 378 例のうち、377 例（99.7%）は 24 週以降も治験薬投与を受けた。その内訳は、BGF MDI 群 159 例、GFF MDI 群 148 例及び BFF MDI 群 70 例であった（表 7）。PT010008 安全性解析対象集団の大部分の被験者（89.2%）は、治験薬の 52 週間投与を完了した。投与中止に至った被験者の割合は、24 週までと 24 週以降で概ね同様であった（15.8%及び 10.6%）。

PT010008 試験の被験者の内訳は、2：2：1 の無作為割付け比率から、治療群間で概ね均衡が取れていた。

図 2　PT010008 試験における被験者内訳のフローチャート



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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a　安全性解析対象集団には PT010008 試験の適格性基準を満たす意図した被験者集団が含まれた（PT010008 試験の治験総括報告書 6.1 項）。本集団から、Visit 10b で適格性基準を満たしているかどうかにかかわらず、ベースライン時に適格性基準を満たしていなかった被験者、並びに Visit 10b 以降のデータがない被験者は除外した。

b　PT010008 試験安全性解析対象集団は、Visit 10b で PT010008 試験継続のための適格性基準を満たしている、又は Visit 11、12、13 又は 14 に 1 回以上来院した全被験者と定義した。

c　24 週以降に治験薬の投与を中止した被験者

PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.1.1 から引用

表 7　被験者の内訳（PT010006 試験の全無作為割付け症例及び PT010008 試験の ICF 署名症例）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=256) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=249) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=122) n (%)	全被験者 (N=627) n (%)
安全性解析対象集団 [a]	194 (76.1)	174 (69.9)	88 (72.7)	456 (73.0)
24 週までの治験薬投与中止例 [b]	31 (16.0)	24 (13.8)	17 (19.3)	72 (15.8)
24 週間の治療完了例 [b]	163 (84.0)	150 (86.2)	71 (80.7)	384 (84.2)
PT010008 試験安全性解析対象集団 [c]	160 (82.5)	148 (85.1)	70 (79.5)	378 (82.9)
24 週以降に治療を受けた症例 [d]	159 (99.4)	148 (100.0)	70 (100.0)	377 (99.7)

表 7　被験者の内訳（PT010006 試験の全無作為割付け症例及び PT010008 試験の ICF 署名症例）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=256) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=249) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=122) n (%)	全被験者 (N=627) n (%)
24 週以降に治験薬投与を中止した症例 [d]	17 (10.6)	18 (12.2)	5 (7.1)	40 (10.6)
52 週間の治療完了例 [d]	142 (88.8)	130 (87.8)	65 (92.9)	337 (89.2)
BMD 評価集団 [e]	133 (68.6)	130 (74.7)	60 (68.2)	323 (70.8)
眼科検査評価集団 [f]	132 (68.0)	125 (71.8)	54 (61.4)	311 (68.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：非盲検の Symbicort TBH に割付けられた被験者は本表から除外している。

a　安全性解析対象集団は、PT010008 試験の ICF に署名し（同意取得日が欠落していない）、かつ、治験薬の投与を受けた被験者（Symbicort TBH 以外）から、ベースライン時点で PT010008 試験の適格性基準を満たさなかった被験者、及び Visit 10b 以降のデータがない被験者を除外した集団と定義した。Pearl 社が実施する複数の治験に参加していた被験者 70037 及び 38012 は、本集団から除外した。%は PT010008 試験の ICF に署名し、かつ、治験薬の投与を受けた被験者（Symbicort TBH 以外）から Pearl 社が実施する複数の治験に参加していた被験者 70037 及び 38012 を除いた 625 例に基づく（PT010008 試験の治験総括報告書 6.1 項）。

b　%は安全性解析対象集団に基づく。

c　PT010008 試験安全性解析対象集団は、安全性解析対象集団の部分集団であり、Visist 10b で PT010008 試験継続のための適格性基準を満たしている、又は Visit 11、12、13 又は 14 に 1 回以上来院したすべての被験者と定義した。Visit 10b 以降の情報を使用した。%は安全性解析対象集団に基づく。

d　%は PT010008 試験安全性解析対象集団に基づく。

e　BMD 評価集団は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン及び治験薬投与中に 1 回以上の評価可能な BMD データを有するすべての被験者と定義した。被験者は実際に投与を受けた治験薬に基づいて解析を行った。%は安全性解析対象集団に基づく。

f　眼科検査評価集団は、安全性解析対象集団の部分集団であり、ベースライン及び治験薬投与中に 1 回以上の評価可能な眼科検査データを有するすべての被験者と定義した。%は安全性解析対象集団に基づく。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.から引用

PT010008 試験の安全性解析対象集団における治験薬投与中止理由は表 8に要約する。治験薬投与中止理由として多かったものは、被験者の希望（8.3%）、有害事象（7.2%）及び追跡不能（3.5%）であった。

PT010008 試験の安全性解析対象集団における投与中止理由は、治療群間で均衡が取れていた。

表 8　PT010008 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) n (%)	全被験者 (N=456) n (%)
治験薬投与中止例	52 (26.8)	44 (25.3)	23 (26.1)	119 (26.1)
治験薬投与中止理由				
被験者の希望	18 (9.3)	13 (7.5)	7 (8.0)	38 (8.3)
同意撤回	15 (7.7)	8 (4.6)	6 (6.8)	29 (6.4)
COPD	1 (0.5)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
その他	2 (1.0)	4 (2.3)	1 (1.1)	7 (1.5)
有害事象	14 (7.2)	13 (7.5)	6 (6.8)	33 (7.2)
追跡不能	12 (6.2)	4 (2.3)	0	16 (3.5)
有効性の欠如	3 (1.5)	5 (2.9)	4 (4.5)	12 (2.6)
重大な治験実施計画書からの逸脱	3 (1.5)	2 (1.1)	2 (2.3)	7 (1.5)
肝機能障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
併用禁止薬の処方	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (1.1)	4 (0.9)
その他	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)
不適格症例	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
治験担当医師の判断	0	4 (2.3)	2 (2.3)	6 (1.3)
治験実施計画書からの逸脱	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (2.3)	6 (1.3)
管理的理由	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.1.5.

2.7.4.1.2.2　曝露の程度

2.7.4.1.2.2.1　PT010006 試験

安全性解析対象集団について、治験薬への曝露状況の要約を表 9に示す。PT010006 試験における治験薬の平均曝露日数は治療群間で同程度（範囲：153.8 日～158.5 日）であった。総曝露量人・年については、BGF MDI 群と GFF MDI 群は同程度（それぞれ 277.3 及び 264.5 人・年）となり、両群とも BFF MDI 群及び非盲検の Symbicort TBH 群における曝露量（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 の無作為割付け比率から、予測されるものであった。

曝露期間が 24 週間以上であった被験者の割合は治療群間で同程度であった（範囲：73.9%～78.7%）。

表 9　PT010006 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
曝露期間 [a]、日					
N	639	625	314	318	1896
平均値（SD）	158.5 (34.2)	154.5 (38.9)	153.8 (41.3)	156.8 (38.3)	156.1 (37.7)
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0
最小値、最大値	5, 206	1, 204	1, 191	1, 184	1, 206
総曝露量人・年 [b]	277.3	264.5	132.2	136.5	810.5
曝露期間が 24 週以上の被験者、n (%)	503 (78.7)	462 (73.9)	239 (76.1)	246 (77.4)	1450 (76.5)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

a　曝露期間（日）＝（投与終了日－初回投与日）＋1

b　1 治療群あたりの総曝露量人・年は、試験における総曝露期間（年単位）と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.12.1 から引用

2.7.4.1.2.2.2　PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団における治験薬への曝露状況について、表 10に示す。PT010008 試験における治験薬の平均曝露日数は治療群間で同程度（範囲：298.2 日～310.4 日）であった。総曝露量人・年については、BGF MDI 群と GFF MDI 群は同程度（それぞれ 162.2 及び 147.9 人・年）となり、両群とも BFF MDI 群における曝露量（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、予測されるものであった。

PT010008 試験で曝露期間が 24 週間以上であった被験者の割合（範囲：81.8%～86.2%）及び 48 週間以上であった被験者の割合（範囲：72.2%～75.0%）は治療群間で同程度であった。

表 10　PT010008 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88)	全被験者 (N=456)
曝露期間 [a]、日				
N	194	174	88	456
平均値（SD）	305.3 (110.0)	310.4 (109.5)	298.2 (120.8)	305.9 (111.8)
中央値	364.0	363.0	364.0	364.0
最小値、最大値	12,436	3,407	1,395	1,436
総曝露量人・年 [b]	162.2	147.9	71.8	381.9
曝露期間が 24 週以上の被験者、n (%)	164 (84.5)	150 (86.2)	72 (81.8)	386 (84.6)

表 10　PT010008 試験における治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88)	全被験者 (N=456)
曝露期間が 48 週以上の被験者、n (%)	140 (72.2)	129 (74.1)	66 (75.0)	335 (73.5)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差

a　曝露期間（日）＝（投与終了日－初回投与日）＋1

b　1 治療群あたりの総曝露量人・年は、試験における総曝露期間（年単位）と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.7.1 から引用

2.7.4.1.2.3　治療の遵守状況

2.7.4.1.2.3.1　PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、治療の遵守状況の要約を表 11に示す。

PT010006 試験において平均治療遵守率は高く、治療群間で同程度であった（範囲：95.0%～96.1%）。いずれの治療群も被験者の大多数は 80%～100%の遵守率であった（範囲：91.7%～93.4%）。

表 11　PT010006 試験における遵守状況（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
遵守率 [a]					
平均値（SD）	95.0 (8.6)	95.2 (9.8)	95.1 (9.1)	96.1 (8.2)	95.2 (9.0)
中央値	97.7	97.9	97.6	98.2	97.9
最小値、最大値	2, 110	2, 150	2, 103	48, 157	2, 157
遵守率区分, n(%)					
0 to <20%	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (0.2)
20% to <40%	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	3 (0.2)
40% to <60%	7 (1.1)	4 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	15 (0.8)
60% to <80%	19 (3.0)	21 (3.4)	9 (2.9)	8 (2.5)	57 (3.0)
80% to 100%	597 (93.4)	577 (92.3)	288 (91.7)	292 (91.8)	1754 (92.5)
>100% to 120%	14 (2.2)	17 (2.7)	14 (4.5)	13 (4.1)	58 (3.1)
>120%	0	3 (0.5)	0	2 (0.6)	5 (0.3)
噴霧回数 [b]					
N	639	625	314	318	1896

表 11　PT010006 試験における遵守状況（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
平均値（SD）	601.3 (142.7)	586.5 (159.7)	583.0 (167.8)	600.7 (155.0)	593.3 (154.9)
中央値	657.0	654.0	654.0	657.5	656.0
最小値、最大値	8, 766	4, 1005	2, 750	2, 1071	2, 1071

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

a　遵守率は、治験薬投与開始日から投与終了日までの実際の総噴霧回数を、予定される総噴霧回数で除した値に 100 を乗じた値と定義した。

b　すべての治験薬を通じ、最終投与日以前では 1 日に 4 噴霧を吸入することとした。最終投与日には、2 噴霧を吸入することとした。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.12.1 から引用

2.7.4.1.2.3.2　PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、治療の遵守状況の要約を表 12に示す。

PT010008 試験において平均治療遵守率は高く、治療群間で同程度であった（範囲：94.3%～94.8%）。いずれの治療群も被験者の大多数は 80%～100%の遵守率であった（93.1%～93.3%）。

表 12　PT010008 試験における遵守状況（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
遵守率 [a]				
平均値（SD）	94.3 (7.5)	94.4 (8.4)	94.8 (7.5)	94.4 (7.8)
中央値	96.6	96.8	97.5	96.8
最小値、最大値	47, 101	41, 114	53, 103	41, 114
遵守率区分, n(%)				
0 to <20%	0	0	0	0
20% to <40%	0	0	0	0
40% to <60%	3 (1.5)	3 (1.7)	1 (1.1)	7 (1.5)
60% to <80%	6 (3.1)	5 (2.9)	3 (3.4)	14 (3.1)
80% to 100%	181 (93.3)	162 (93.1)	82 (93.2)	425 (93.2)
>100% to 120%	4 (2.1)	4 (2.3)	2 (2.3)	10 (2.2)
>120%	0	0	0	0
不明	0	0	0	0
噴霧回数 [b]				

表 12　PT010008 試験における遵守状況（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
平均値（SD）	1160.6 (436.8)	1171.7 (428.6)	1128.3 (467.9)	1158.6 (439.2)
中央値	1386.5	1386.5	1383.5	1386.0
最小値、最大値	48, 1738	12, 1552	2, 1542	2, 1738

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差

a　遵守率は、治験薬投与開始日から投与終了日までの実際の総噴霧回数を、予定される総噴霧回数で除した値に 100 を乗じた値と定義した。

b　すべての治験薬を通じ、最終投与日以前では 1 日に 4 噴霧を吸入することとした。最終投与日には、2 噴霧を吸入することとした。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.7.1 から引用

2.7.4.1.2.4　日本人における曝露状況

2.7.4.1.2.4.1　被験者の内訳

PT010006 試験

日本人集団において、無作為割付けされた 416 例全例が治験薬の投与を受け、合計 377 例（90.6%）が治験薬投与を完了した（表 13）。

日本人集団において、頻度の高かった投与中止の理由は有害事象（16 例［3.8%］）、治験担当医師等の判断（6 例［1.4%］）及びその他の被験者の希望（6 例［1.4%］）であった。日本人集団、全体集団ともに、投与中止理由は治療群間で均衡がとれていた。

表 13　PT010006 試験における被験者の内訳（全無作為割付け例）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI BID (N=640) n (%)	GFF MDI BID (N=627) n (%)	BFF MDI BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH BID (N=319) n (%)	全被験者 (N=1902) n (%)	BGF MDI BID (N=139) n (%)	GFF MDI BID (N=138) n (%)	BFF MDI BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
治験薬未投与例[a]	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	0	0	0	0	0
治験薬投与例	639 (99.8)	627 (100.0)	315 (99.7)	318 (99.7)	1899 (99.8)	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
24 週間の治療完了例	566 (88.6)	524 (83.6)	266 (84.4)	278 (87.4)	1634 (86.0)	130 (93.5)	118 (85.5)	64 (91.4)	65 (94.2)	377 (90.6)
投与中止例	73 (11.4)	103 (16.4)	49 (15.6)	40 (12.6)	265 (14.0)	9 (6.5)	20 (14.5)	6 (8.6)	4 (5.8)	39 (9.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
a　未投与例は無作為割付けされたが治験薬の投与を受けなかった被験者全例
注：治験薬の投与を中止し、かつ完了ページの記載がなかった被験者は、この表から除外した。
PT010006 試験の CSR 表 1.1.1.1、表 1.1.1.1A 及び表 1.2.2 から引用

表 14　PT010006 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI BID (N=640) n (%)	GFF MDI BID (N=627) n (%)	BFF MDI BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH BID (N=319) n (%)	全被験者 (N=1902) n (%)	BGF MDI BID (N=139) n (%)	GFF MDI BID (N=138) n (%)	BFF MDI BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
治験薬投与中止例	73 (11.4)	101 (16.2)	48 (15.3)	40 (12.6)	262 (13.8)	9 (6.5)	20 (14.5)	6 (8.6)	4 (5.8)	39 (9.4)
被験者の希望	14 (2.2)	37 (5.9)	19 (6.1)	15 (4.7)	85 (4.5)	1 (0.7)	6 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	10 (2.4)
同意撤回	10 (1.6)	21 (3.4)	11 (3.5)	11 (3.5)	53 (2.8)	0	1 (0.7)	0	1 (1.4)	2 (0.5)

表 14　　PT010006 試験における治験薬の投与中止理由（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI BID (N=640) n (%)	GFF MDI BID (N=627) n (%)	BFF MDI BID (N=316) n (%)	Symbicort TBH BID (N=319) n (%)	全被験者 (N=1902) n (%)	BGF MDI BID (N=139) n (%)	GFF MDI BID (N=138) n (%)	BFF MDI BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
その他	2 (0.3)	15 (2.4)	7 (2.2)	4 (1.3)	28 (1.5)	0	5 (3.6)	1 (1.4)	0	6 (1.4)
COPD	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	4 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0	2 (0.5)
有害事象	28 (4.4)	30 (4.8)	11 (3.5)	11 (3.5)	80 (4.2)	6 (4.3)	6 (4.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	16 (3.8)
有効性の欠如	10 (1.6)	16 (2.6)	6 (1.9)	6 (1.9)	38 (2.0)	0	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (1.7)
治験担当医師の判断	5 (0.8)	11 (1.8)	5 (1.6)	1 (0.3)	22 (1.2)	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	6 (1.4)
重大な治験実施計画書からの逸脱	3 (0.5)	4 (0.6)	4 (1.3)	4 (1.3)	15 (0.8)	0	0	0	0	0
追跡不能	10 (1.6)	2 (0.3)	0	2 (0.6)	14 (0.7)	0	0	0	0	0
治験実施計画書に規定された中止基準[a]	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	8 (0.4)	0	0	0	0	0
併用禁止薬の処方	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	4 (0.2)	0	0	0	0	0
その他	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	0
クレアチニンクリアランスの低下	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
肝機能障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

a　PT010006 試験の治験実施計画書 5.7 項（PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 項）に準じる。ただし、併用禁止薬の処方については、PT010006 試験の治験実施計画書 7.1.2 項に準じる。

PT010006 試験の CSR 表 1.2.1 及び表 1.2.2 から引用

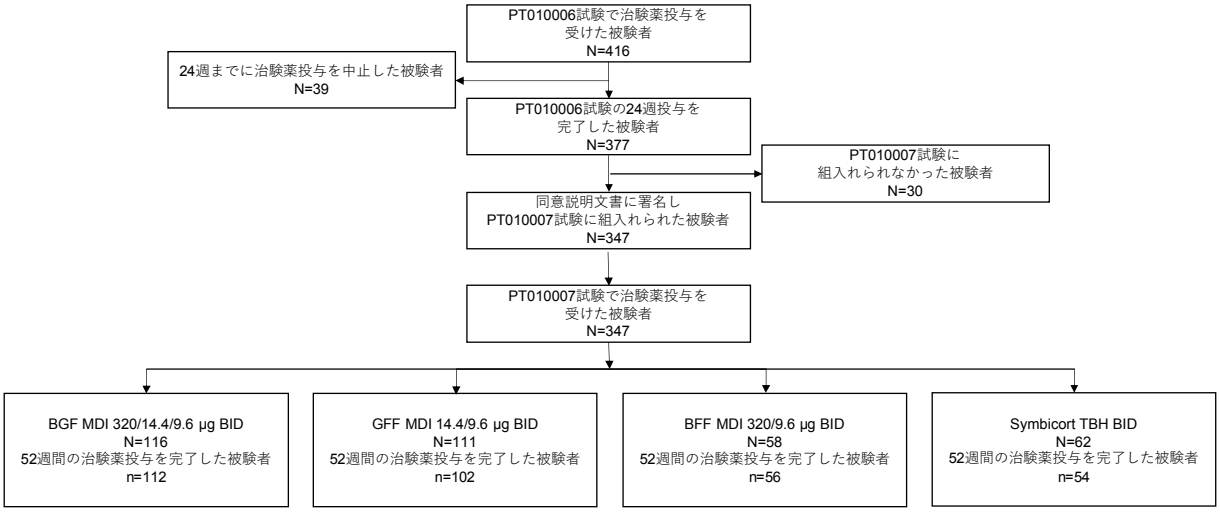
PT010007 試験

PT010006 試験で治験薬投与を受けた被験者の内訳のフローチャートを図 3に示す。また、PT010006 試験及び PT010007 試験の被験者内訳を表 15にまとめた。なお、PT010008 試験では PT010006 試験参加時にも PT010008 試験への参加の同意を取得していたが、PT010007 試験では、PT010006 試験終了時に PT010007 試験への参加同意を取得する手順としていた。

PT010006 試験において、無作為割付けされ、かつ、治験薬の投与を受けた日本人被験者は合計 416 例であった。これらのうち、PT010006 試験において 24 週間の治験薬投与を完了した被験者は 377 例（90.6%）であり、PT010007 試験の ICF に署名した被験者は 347 例（83.4%）であった。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。

PT010007 試験の被験者の内訳は、2：2：1：1 の無作為割付け比率から、治療群間で均衡が取れていた。

図 3　　PT010006 試験で治験薬投与を受けた日本人被験者の内訳のフローチャート



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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010007 試験の治験総括報告書 図 2 から引用

表 15　　PT010006 試験及び PT010007 試験の被験者内訳（日本人全無作為割付け例）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
PT010006 試験における治験薬投与例	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)

表 15　PT010006 試験及び PT010007 試験の被験者内訳（日本人全無作為割付け例）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 μg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 μg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 μg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
PT010006 試験における 24 週間の治療完了例	130 (93.5)	118 (85.5)	64 (91.4)	65 (94.2)	377 (90.6)
PT010007 試験における治験薬投与例	116 (83.5)	111 (80.4)	58 (82.9)	62 (89.9)	347 (83.4)
投与中止例	27 (19.4)	36 (26.1)	14 (20.0)	15 (21.7)	92 (22.1)
52 週間の治療完了例	112 (80.6)	102 (73.9)	56 (80.0)	54 (78.3)	324 (77.9)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010007 試験の治験総括報告書、表 1.1.1.2.から引用

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団における治験薬投与中止理由を表 16に示す。各群における治験薬投与中止割合は 19.4～26.1%で、GFF MDI 群で最も高かった。全体で、多かった投与中止理由は同意撤回 33 例（7.9%）及び有害事象 32 例（7.7%）であった。

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団における投与中止理由は、治療群間で概ね均衡が取れていた。

表 16　PT010007 試験における治験薬の投与中止理由（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 μg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 μg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 μg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
治験薬投与中止例	27 (19.4)	36 (26.1)	14 (20.0)	15 (21.7)	92 (22.1)
治験薬投与中止理由					
有害事象	10 (7.2)	12 (8.7)	4 (5.7)	6 (8.7)	32 (7.7)
有効性の欠如	0	5 (3.6)	1 (1.4)	2 (2.9)	8 (1.9)
治験実施計画書に規定された中止基準[a]	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
併用禁止薬の処方	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
治験担当医師の判断	2 (1.4)	5 (3.6)	1 (1.4)	0	8 (1.9)
被験者の希望	15 (10.8)	13 (9.4)	8 (11.4)	7 (10.1)	43 (10.3)
同意撤回	14 (10.1)	8 (5.8)	6 (8.6)	5 (7.2)	33 (7.9)
COPD	1 (0.7)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (0.7)

表 16　PT010007 試験における治験薬の投与中止理由（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
その他	0	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (1.7)

a　併用禁止薬（治験実施計画書 7.1.2 項）の使用を除いては、治験実施計画書 5.7 項に基づく。
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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010007 試験の治験総括報告書、表 1.2.2 から引用

2.7.4.1.2.4.2　曝露の程度

PT010006 試験

日本人の安全性解析対象集団における、治験薬への曝露状況の要約を表 17に示す。

日本人集団において、治験薬への平均曝露日数は治療群間で同程度（範囲：157.2 日～162.8 日）であった。総曝露量人・年については、BGF MDI 群と GFF MDI 群で同程度（それぞれ 62.0 及び 59.4 人・年）であり、両群とも BFF MDI 群及び非盲検の Symbicort TBH 群における曝露量のほぼ 2 倍であった（それぞれ、30.5 及び 30.7 人・年）。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 週間以上であった被験者の割合は日本人集団の治療群間で同程度であった（範囲：78.3%～87.0%）。日本人集団における曝露状況は、全体集団と同様であった。

表 17　　PT010006 試験における治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI 320/14.4 /9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N= 138)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N= 70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N= 69)	日本人被験者 (N= 416)
曝露期間[a], 日										
N	639	625	314	318	1896	139	138	70	69	416
平均値	158.5	154.5	153.8	156.8	156.1	162.8	157.2	159.2	162.3	160.3
（SD）	(34.2)	(38.9)	(41.3)	(38.3)	(37.7)	(25.6)	(34.7)	(35.6)	(28.7)	(31.1)
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0
最小値, 最大値	5, 206	1, 204	1, 191	1, 184	1, 206	15, 176	9, 176	10, 190	1, 174	1, 190
総曝露量人・年[b]	277.3	264.5	132.2	136.5	810.5	62.0	59.4	30.5	30.7	182.5
24 週間以上投与を受けた被験者, n (%)	503 (78.7)	462 (73.9)	239 (76.1)	246 (77.4)	1450 (76.5)	119 (85.6)	108 (78.3)	60 (85.7)	60 (87.0)	347 (83.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

a　曝露日数＝（投与終了日－初回投与日）＋1

b　1 治療群あたりの総曝露量人・年は、試験における総曝露期間（年単位）と当該治療群の全被験者数を乗じて求めた値である。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.12.1 及び表 1.12.2 から引用

PT010007 試験

日本人安全性解析対象集団における治験薬への曝露状況について、表 18に示す。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。

PT010007 試験安全性解析対象集団における治験薬への平均曝露日数は 358 日で、治療群間で同程度であった。PT010007 試験安全性解析対象集団における他の曝露状況に関する項目については、日本人安全性解析対象集団と概ね同様であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.12.3）。

表 18　PT010007 試験における治験薬の曝露状況（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
曝露期間 [a]、日					
n	139	138	70	69	416
平均値（SD）	322.8 (90.7)	307.4 (105.7)	319.8 (100.6)	325.8 (86.2)	317.7 (96.9)
中央値	364.0	364.0	364.0	364.0	364.0
最小値、最大値	15, 398	9, 378	10, 372	1, 371	1, 398
総曝露量人・年 [b]	122.85	116.13	61.29	61.56	361.83
曝露期間が 24 週以上の被験者、n (%)	129 (92.8)	117 (84.8)	64 (91.4)	65 (94.2)	375 (90.1)
曝露期間が 48 週以上の被験者、n (%)	113 (81.3)	103 (74.6)	58 (82.9)	55 (79.7)	329 (79.1)

a　曝露期間（日）＝（投与終了日－初回投与日）＋1
b　1 治療群あたりの総曝露量人・年は、試験における総曝露期間（年単位）と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。
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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.12.2 から引用

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

PT010006 試験の安全性解析対象集団及び HPA 系サブスタディ集団において、人口統計学的特性及びその他の特性は概ね同様であった。HPA 系サブスタディ集団は mITT 集団と比較して、女性（48.2% vs 28.8%）、白人（89.3% vs 50.1%）の割合が高かったが、性別及び人種は全集団の治療群間では概ね均衡がとれていた。

PT010008 試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、BMD 評価集団及び眼科検査評価集団と比較して、概ね同様であった。

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1 PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団は mITT 集団と同一であったことから、mITT 集団の被験者の人口統計学的特性について、その要約を表 19に示す。

mITT 集団の被験者の大多数は男性（71.2%）で、非ヒスパニック系又は非ラテン系（97.6%）であった。全体で、被験者の 50.1%は白人であり、アジア人の被験者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、アジア人被験者の割合が高かった（表 6）。平均年齢は 65.2 歳で、被験者の半数以上（55.4%）は 65 歳以上であった。人口統計学的特性は治療群を通じ、概ね同様であった。

表 19　PT010006 試験における人口統計学的特性（mITT 集団／安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
年齢（歳）[a]					
平均値（SD）	64.9 (7.8)	65.1 (7.7)	65.2 (7.2)	65.9 (7.7)	65.2 (7.7)
中央値	65.0	66.0	65.0	66.0	65.5
最小値, 最大値	40, 80	42, 80	46, 80	45, 80	40, 80
年齢区分, n (%)					
<65 歳	296 (46.3)	272 (43.5)	146 (46.5)	132 (41.5)	846 (44.6)
≥65 歳	343 (53.7)	353 (56.5)	168 (53.5)	186 (58.5)	1050 (55.4)
性別, n (%)					
男性	460 (72.0)	430 (68.8)	224 (71.3)	236 (74.2)	1350 (71.2)
女性	179 (28.0)	195 (31.2)	90 (28.7)	82 (25.8)	546 (28.8)
人種, n (%)					
黒人	23 (3.6)	38 (6.1)	15 (4.8)	14 (4.4)	90 (4.7)
白人	329 (51.5)	301 (48.2)	157 (50.0)	163 (51.3)	950 (50.1)
ハワイ先住民又は太平洋諸島島民	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
アジア人	284 (44.4)	285 (45.6)	142 (45.2)	141 (44.3)	852 (44.9)
その他	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)
民族, n (%)					
ヒスパニック系又はラテン系	16 (2.5)	14 (2.2)	7 (2.2)	4 (1.3)	41 (2.2)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	623 (97.5)	611 (97.8)	305 (97.1)	312 (98.1)	1851 (97.6)
不明	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.2)
報告なし	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
BMI, (kg/m^2)					
平均値（SD）	26.1 (6.7)	26.3 (6.4)	26.1 (5.8)	26.2 (6.3)	26.2 (6.4)
中央値	24.8	25.0	25.2	25.0	24.9

表 19　　PT010006 試験における人口統計学的特性（mITT 集団／安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
最小値, 最大値	13.5, 79.8	14.9, 65.2	15.1, 53.4	15.4, 50.0	13.5, 79.8

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、BMI：Body Mass Index、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、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler
a　　年齢は同意取得時点の年齢である
注：一部の BMI 値は、誤って入力された体重の値を用いて計算されていた（治験担当医師が体重をキログラム単位でなくポンド単位で入力していた）。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1.1 から引用

2.7.4.1.3.1.2 PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 20に示す。

本試験は米国のみで実施され、PT010008 試験の安全性解析対象集団の大部分は白人（90.8%）、男性（53.1%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（95.6%）であった。平均年齢は 62.8 歳で、半数以上は 65 歳未満の区分（57.5%）であった。PT010008 試験の人口統計学的特性は治療群を通じて概ね同様であった。

表 20 PT010008 試験における人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
年齢（歳）[a]				
平均値（SD）	62.6 (7.9)	62.4 (7.8)	64.0 (7.2)	62.8 (7.7)
中央値	63.0	62.5	64.0	63.0
最小値, 最大値	40, 78	46, 80	49, 79	40, 80
年齢区分, n (%)				
<65 歳	112 (57.7)	104 (59.8)	46 (52.3)	262 (57.5)
≥65 歳	82 (42.3)	70 (40.2)	42 (47.7)	194 (42.5)
性別, n (%)				
男性	102 (52.6)	87 (50.0)	53 (60.2)	242 (53.1)
女性	92 (47.4)	87 (50.0)	35 (39.8)	214 (46.9)
人種, n (%)				
黒人	13 (6.7)	17 (9.8)	9 (10.2)	39 (8.6)
白人	179 (92.3)	156 (89.7)	79 (89.8)	414 (90.8)
アジア人	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
その他	2 (1.0)	0	0	2 (0.4)
民族, n (%)				
ヒスパニック系又はラテン系	9 (4.6)	5 (2.9)	6 (6.8)	20 (4.4)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	185 (95.4)	169 (97.1)	82 (93.2)	436 (95.6)
不明	0	0	0	0
BMI, (kg/m²)				
平均値（SD）	29.0 (7.4)	29.0 (6.5)	29.0 (5.8)	29.0 (6.7)
中央値	28.1	28.0	29.1	28.2
最小値, 最大値	17.3, 79.8	16.5, 65.2	18.3, 53.4	16.5, 79.8

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、BMI：Body Mass Index、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、SD：標準偏差

a 年齢は同意取得時点の年齢である

注：一部の BMI 値は、誤って入力された体重の値を用いて計算されていた（治験担当医師が体重をキログラム単位でなくポンド単位で入力していた）。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.2.1 から引用

2.7.4.1.3.2 その他の基準値特性及び疾患特性

2.7.4.1.3.2.1 PT010006 試験

PT010006 試験におけるその他の基準値の特性（ICS の使用、喫煙習慣、喫煙歴）の要約を表21に示す。

全体として、PT010006 試験の被験者の大多数（71.8%）はスクリーニング時に ICS を使用しており、さらに被験者の多く（60.4%）は元喫煙者であった。平均喫煙指数は 51.7 pack-years であった。基準値特性は mITT 集団の治療群を通じ、同様であった。

表 21 PT010006 試験におけるその他の基準値特性（mITT 集団／安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
スクリーニング時の ICS 使用, n (%)					
あり	464 (72.6)	447 (71.5)	225 (71.7)	225 (70.8)	1361 (71.8)
なし	175 (27.4)	178 (28.5)	89 (28.3)	93 (29.2)	535 (28.2)
喫煙歴 [a], n (%)					
現喫煙者	256 (40.1)	257 (41.1)	115 (36.6)	122 (38.4)	750 (39.6)
元喫煙者	383 (59.9)	368 (58.9)	199 (63.4)	196 (61.6)	1146 (60.4)
喫煙年数					
平均値（SD）	39.3 (10.6)	39.3 (10.2)	39.6 (10.9)	39.8 (10.8)	39.4 (10.5)
中央値	40.0	40.0	41.0	40.0	40.0
最小値, 最大値	10.0, 65.0	10.0, 66.0	10.0, 67.0	10.0, 63.0	10.0, 67.0
喫煙指数 [b]					
平均値（SD）	52.1 (30.0)	49.8 (25.9)	52.9 (29.3)	53.5 (30.8)	51.7 (28.8)
中央値	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0
最小値, 最大値	10.0, 256.0	10.0, 171.0	10.0, 192.0	10.0, 180.0	10.0, 256.0

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、ICS：吸入ステロイド薬、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

a 元喫煙者とは、最初の Screening Visit の前 6 週間以上、禁煙していた被験者と定義した。

b 喫煙指数 pack-years＝（1 日の喫煙本数/20 本）×喫煙年数

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1.1 から引用

PT010006 試験の mITT 集団の被験者について、ベースライン時の疾患特性の要約を表 22に示す。

PT010006 試験において、ベースライン時の COPD アセスメントテスト（CAT）スコアは全体の平均値が 18.3 点で、治療群間でも同程度の値であった。なお、被験者の 66.1%はベースライン時の CAT スコアが 15 点以上であった。ベースライン時の血中好酸球数が 150/mm^3 以上及び 150/mm^3 未満であった被験者の割合は概ね治療群間で同程度であり、全体集団ではそれぞれ

51.8%及び 48.2%であった。ベースライン時に評価した増悪歴も治療群間で同様であり、ほとんどの被験者（74.4%）はスクリーニング前 1 年以内の COPD 増悪歴はなかった。

HPA 系サブスタディ対象集団を構成する被験者のほとんどの基準値特性（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.6.5）は mITT 集団の基準値特性と同様であったが、HPA 系サブスタディ対象集団は、ベースライン時の血中好酸球数が 150 cell/mm^3 以上の被験者の割合は 64.9%であり、mITT 集団（51.8%）と比較して高かった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.6.5 及び表 22）。

表 22　PT010006 試験におけるベースラインの疾患特性（mITT 集団／安全性解析対象集団）

特性	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
CAT スコア (0-40) [a]					
平均値（SD）	18.7 (6.4)	18.1 (6.1)	18.4 (6.6)	18.0 (6.4)	18.3 (6.4)
<10, n (%)	2 (0.3)	6 (1.0)	0	4 (1.3)	12 (0.6)
≥10, n (%)	633 (99.1)	616 (98.6)	311 (99.0)	313 (98.4)	1873 (98.8)
≥15, n (%)	437 (68.4)	412 (65.9)	208 (66.2)	197 (61.9)	1254 (66.1)
≥20, n (%)	240 (37.6)	227 (36.3)	99 (31.5)	117 (36.8)	683 (36.0)
不明, n (%)	4 (0.6)	3 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	11 (0.6)
ベースラインの好酸球数					
平均値（SD）, cells/mm^3	178.6 (157.8)	190.0 (178.9)	178.8 (120.2)	183.9 (137.4)	183.3 (156.5)
<150 cells/mm^3, n (%)	314 (49.1)	291 (46.6)	151 (48.1)	157 (49.4)	913 (48.2)
≥150 cells/mm^3, n (%)	325 (50.9)	334 (53.4)	163 (51.9)	161 (50.6)	983 (51.8)
ベースラインの増悪歴, n (%)					
0	469 (73.4)	473 (75.7)	235 (74.8)	234 (73.6)	1411 (74.4)
1	125 (19.6)	108 (17.3)	61 (19.4)	59 (18.6)	353 (18.6)
≥2	45 (7.0)	44 (7.0)	18 (5.7)	25 (7.9)	132 (7.0)

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、CAT：COPD アセスメントテスト、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、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler
a　CAT スコアは、8 項目の各 CAT スコアの合計である。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1.1 から引用

2.7.4.1.3.2.2　PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団のその他の基準値の特性（ICS の使用、喫煙習慣、喫煙歴）の要約を表 23に示す。

全体として、PT010008 試験の被験者の大多数（77.2%）はスクリーニング時に ICS を使用しており、さらに被験者の 47.8%は元喫煙者であった。平均喫煙指数は 53.7 pack-years であった。その他の基準値特性は安全性解析対象集団の治療群を通じ、概ね同様であった。

表 23　PT010008 試験におけるその他の基準値特性（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
スクリーニング時の ICS 使用, n (%)				
あり	152 (78.4)	127 (73.0)	73 (83.0)	352 (77.2)
なし	42 (21.6)	47 (27.0)	15 (17.0)	104 (22.8)
喫煙歴 [a], n (%)				
現喫煙者	101 (52.1)	95 (54.6)	42 (47.7)	238 (52.2)
元喫煙者	93 (47.9)	79 (45.4)	46 (52.3)	218 (47.8)
喫煙年数				
平均値（SD）	39.5 (9.9)	39.7 (9.2)	41.6 (9.7)	40.0 (9.6)
中央値	40.0	40.0	42.0	40.0
最小値, 最大値	10.0, 65.0	12.0, 61.0	10.0, 67.0	10.0, 67.0
喫煙指数 [b]				
平均値（SD）	53.6 (32.4)	54.3 (26.5)	52.9 (23.8)	53.7 (28.7)
中央値	45.0	50.0	47.3	48.0
最小値, 最大値	11.2, 256.0	10.0, 171.0	14.3, 134.0	10.0, 256.0

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、ICS：吸入ステロイド薬、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差
a　元喫煙者とは、最初の Screening Visit の前 6 週間以上、禁煙していた被験者と定義した。
b　喫煙指数 pack-years＝（1 日の喫煙本数/20 本）×喫煙年数
PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.2.1 から引用

PT010008 試験の安全性解析対象集団の被験者について、ベースライン時の疾患特性の要約を表 24に示す。

PT010008 試験において、ベースライン時の CAT スコアは全体の平均値が 21.1 点で、治療群間でも同程度の値であった（範囲：20.4 点～22.3 点）。なお、383 例（85.1%）はベースライン時の CAT スコアが 15 点以上であった。約 3 分の 2 の被験者はベースライン時の血中好酸球数が 150 cell/mm^3 以上であった（66.2%〔範囲：63.6%～69.0%〕）。

PT010008 試験の安全性解析対象集団におけるベースライン時の疾患特性は治療群を通じて概ね同様であった。

表 24　PT010008 試験におけるベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
CAT スコア (0-40) [a]				
N	192	172	86	450

表 24　PT010008 試験におけるベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
平均値（SD）	21.2 (6.4)	20.4 (6.3)	22.3 (6.7)	21.1 (6.4)
中央値	21.0	20.0	22.0	21.0
最小値、最大値	10.0, 37.0	4.0, 37.0	10.0, 38.0	4.0, 38.0
CAT スコア区分, n (%)				
<10	0	4 (2.3)	0	4 (0.9)
≥10	192 (100)	168 (97.7)	86 (100)	446 (99.1)
≥15	162 (84.4)	142 (82.6)	79 (91.9)	383 (85.1)
≥20	110 (57.3)	94 (54.7)	48 (55.8)	252 (56.0)
不明	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (2.3)	6 (1.3)
ベースラインの好酸球数（cells/mm^3）				
平均値（SD）	202.2 (111.2)	221.6 (206.8)	194.4 (101.4)	208.1 (153.6)
中央値	180.0	185.0	190.0	182.5
最小値、最大値	10.0, 655.0	40.0, 2490.0	15.0, 505.0	10.0, 2490.0
ベースラインの好酸球区分, n (%)				
<150 cells per mm^3	68 (35.1)	54 (31.0)	32 (36.4)	154 (33.8)
≥150 cells per mm^3	126 (64.9)	120 (69.0)	56 (63.6)	302 (66.2)

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、CAT：COPD アセスメントテスト、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、SD：標準偏差
a　CAT スコアは、8 項目の各 CAT スコアの合計である（範囲：0～40）。高いほど悪化を示す。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.2.1 から引用

2.7.4.1.3.2.3　COPD 罹患期間、重症度及び GOLD 分類

PT010006 試験

PT010006 試験の mITT 集団について、ベースラインの COPD の重症度及び罹患期間の要約を表 25に示す。

PT010006 試験において、COPD の平均罹患期間は治療群間で同程度であり、6.5 年～7.3 年の範囲であった。いずれの治療群も被験者の大多数は中等症又は重症の COPD であった（範囲：それぞれ 48.5%～50.3%及び 42.4%～43.4%）。また、被験者の大多数（87.8%）は Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）分類 B に分類される COPD であった。

表 25　PT010006 試験における COPD の重症度及び罹患期間（mITT 集団／安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
COPD 重症度, n (%) [a]					
軽症 (GOLD 1)	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)
中等症 (GOLD 2)	310 (48.5)	306 (49.0)	154 (49.0)	160 (50.3)	930 (49.1)
重症 (GOLD 3)	275 (43.0)	267 (42.7)	133 (42.4)	138 (43.4)	813 (42.9)
最重症 (GOLD 4)	52 (8.1)	52 (8.3)	26 (8.3)	20 (6.3)	150 (7.9)
GOLD 分類, n (%)					
B	557 (87.2)	553 (88.5)	277 (88.2)	278 (87.4)	1665 (87.8)
C	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)	2 (0.1)
D	76 (11.9)	63 (10.1)	34 (10.8)	35 (11.0)	208 (11.0)
不明	6 (0.9)	8 (1.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	21 (1.1)
COPD 罹患期間（年）[b]					
N	639	625	314	318	1896
平均値（SD）	7.1 (6.0)	6.5 (5.4)	7.3 (6.2)	6.7 (5.5)	6.9 (5.8)
中央値	5.7	5.3	5.8	5.4	5.5
最小値, 最大値	0.2, 35.6	0.1, 41.1	0.2, 35.3	0.2, 37.2	0.1, 41.1

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、FEV_1：1 秒量、FVC：努力肺活量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、HFA：ヒドロフルオロアルカン、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

注：FEV_1/FVC 比（1 秒率）が 0.70 未満であった被験者について、GOLD ガイドラインに基づく重症度分類を次のように定義した。GOLD 1（軽症）：FEV_1 が予測値の 80%以上、GOLD 2（中等症）：FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満、GOLD 3（重症）：FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満、GOLD 4（最重症）：FEV_1 が予測値の 30%未満。GOLD 重症度分類は 2017 年版 GOLD ガイドラインに基づいている（GOLD 2017）。

a　COPD の重症度は、Screening Visit 2 における欠測のない Ventolin HFA 投与後の検査結果（又は、同検査結果が得られなかった場合は、Screening Visit 3 における欠測のない Atrovent 投与後の検査結果）に基づいて判定した。

b　COPD の罹患期間は、1 日目（Visit 4）の治験薬開始時点から遡って算出した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.5.1 から引用

PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、ベースラインにおける COPD の重症度及び罹患期間の要約を表 26に示す。

PT010008 試験において、COPD の平均罹患期間は治療群間で同程度であり、7.7 年～9.6 年の範囲であった。いずれの治療群も被験者の大多数は中等症又は重症の COPD であった（範囲：それぞれ 49.0%～52.3%及び 37.4%～44.3%）。

表 26　PT010008 試験における COPD の重症度及び罹患期間（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	All Subjects (N=456)
COPD 重症度, n (%) [a]				
中等症	95 (49.0)	91 (52.3)	45 (51.1)	231 (50.7)
重症	86 (44.3)	65 (37.4)	37 (42.0)	188 (41.2)
最重症	13 (6.7)	18 (10.3)	6 (6.8)	37 (8.1)
COPD 罹患期間（年）[b]				
N	194	174	88	456
平均値（SD）	8.6 (6.7)	7.7 (5.3)	9.6 (6.3)	8.4 (6.2)
中央値	6.9	6.8	8.3	7.0
最小値, 最大値	0.5, 35.6	0.8, 36.1	0.7, 30.8	0.5, 36.1

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、FEV_1：1 秒量、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、SD：標準偏差

a　COPD の重症度は、Screening Visit 2 における欠測のない Ventolin HFA 投与後の検査結果（又は、同検査結果が得られなかった場合は、Screening Visit 3 における欠測のない Atrovent 投与後の検査結果）に基づいて判定した。中等症＝FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満、重症= FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満、最重症=FEV_1 が予測値の 30%未満。

b　COPD の罹患期間は、1 日目（Visit 4）の治験薬開始時点から遡って算出した。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.3.1 から引用

2.7.4.1.3.2.4　スクリーニング時のスパイロメトリー検査項目

PT010006 試験

PT010006 試験の mITT 集団について、スクリーニング時に測定した気管支拡張薬投与前と投与後のスパイロメトリー検査項目の要約を表 27に示す。

全被験者を対象に求めたスクリーニング時の予測値に対する FEV_1 の割合（以下、「$\%FEV_1$」と記載）の平均値は、Ventolin HFA 投与前では予測値の 43.2%（範囲：42.9%～43.3%）で、Ventolin HFA 投与後では予測値の 50.3%（範囲：50.0%～50.7%）であった。さらに、スクリーニング時における Atrovent HFA 投与前の予測値に対する$\%FEV_1$ 平均値は予測値の 43.0%（範囲：42.7%～43.5%）で、Atrovent HFA 投与後では予測値の 49.5%（範囲 48.9%～50.0%）であった。スクリーニング時の$\%FEV_1$ は気管支拡張薬投与前及び投与後の値ともに、治療群間で同程度であった。

スクリーニング時のスパイロメトリー検査データは、PT010008 試験にも参加した PT010006 試験の被験者から収集したが、これらのデータは PT010008 試験では別途要約しなかった。

表 27　PT010006 試験におけるスクリーニング時のスパイロメトリー検査項目（mITT 集団／安全性解析対象集団）

パラメータ	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
Ventolin HFA 投与前の FEV_1 (L)					
n	639	624	314	317	1894
平均値（SD）	1.207 (0.460)	1.197 (0.441)	1.199 (0.448)	1.212 (0.457)	1.203 (0.451)
中央値（最小値, 最大値）	1.143 (0.392, 3.163)	1.152 (0.432, 2.913)	1.145 (0.407, 2.773)	1.113 (0.450, 2.738)	1.144 (0.392, 3.163)
$\%FEV_1$, 平均値（SD）	43.15 (14.11)	43.27 (13.33)	42.91 (13.60)	43.18 (13.87)	43.15 (13.72)
Ventolin HFA 投与後の FEV_1 (L)					
n	639	624	314	318	1895
平均値（SD）	1.406 (0.488)	1.388 (0.470)	1.395 (0.463)	1.424 (0.477)	1.401 (0.476)
中央値（最小値, 最大値）	1.362 (0.466, 3.406)	1.340 (0.502, 3.092)	1.367 (0.535, 2.784)	1.352 (0.454, 2.918)	1.353 (0.454, 3.406)
$\%FEV_1$, 平均値（SD）	50.24 (14.26)	50.19 (13.76)	50.00 (13.97)	50.69 (13.84)	50.26 (13.97)
Atrovent HFA 投与前の FEV_1 (L)					
n	639	624	312	318	1893
平均値（SD）	1.194 (0.456)	1.195 (0.449)	1.193 (0.442)	1.219 (0.451)	1.199 (0.450)
中央値（最小値, 最大値）	1.147 (0.361, 2.990)	1.141 (0.405, 3.093)	1.111 (0.439, 2.863)	1.146 (0.405, 2.797)	1.137 (0.361, 3.093)
$\%FEV_1$, 平均値（SD）	42.71 (14.03)	43.16 (13.38)	42.71 (13.34)	43.45 (13.60)	42.98 (13.63)
Atrovent HFA 投与後の FEV_1 (L)					
n	637	623	314	316	1890
平均値（SD）	1.377 (0.481)	1.375 (0.481)	1.366 (0.482)	1.403 (0.493)	1.379 (0.483)
中央値（最小値, 最大値）	1.335 (0.433, 3.346)	1.331 (0.493, 3.499)	1.300 (0.517, 3.123)	1.308 (0.460, 3.090)	1.325 (0.433, 3.499)
$\%FEV_1$, 平均値（SD）	49.26 (14.54)	49.67 (13.96)	48.86 (14.05)	50.04 (14.70)	49.46 (14.29)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler、$\%FEV_1$：FEV_1 の正常予測値に対する割合

注：ベースライン値は、1 日目（Visit 4）の治験薬投与 60 分前及び 30 分前に測定したすべての評価可能な値の平均値とした。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.6.1 から引用

2.7.4.1.3.3 既往歴

PT010006 試験の安全性解析対象集団の被験者について報告された既往歴・手術歴の要約は治療群別に PT010006 試験の治験総括報告書の表 1.9.1.1 に示している。

2.7.4.1.3.3.1 COPD の増悪歴

PT010006 試験

mITT 集団における中等症又は重症 COPD 増悪歴の要約は PT010006 試験の治験総括報告書の表 1.9.6 に示している。

PT010006 試験では、全体で、本試験への組入れ前 1 年以内に 485 例（25.6%）が COPD 増悪のため、全身性ステロイド及び／又は抗菌薬の投与を受けた。これらのうち、107 例（22.1%）は COPD 増悪のため医療機関に入院するか、救急処置室で治療を受けていた。被験者 1 例あたりの COPD 増悪の平均発現回数は全体で 0.4 回となり、治療群間でも均衡がとれていた。本試験への組入れ前 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪の発現歴があった被験者のうち、72.8%は増悪の発現回数が 1 回のみであった。治療群を通じ、COPD 増悪のために入院又は救命処置室で治療を受けた被験者は少数であった（範囲：4.5%～6.6%）。

PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団における組入れ前 1 年以内の中等症又は重症 COPD 増悪歴の要約は PT010008 試験の治験総括報告書の表 1.4.4 に示している。

PT010008 試験では、組入れ前 1 年以内に、全体で 108 例（23.7%）が COPD 増悪のため、全身性ステロイド及び／又は抗菌薬の投与を受けた。過去の COPD 増悪の発現率は治療群間で同様であった。組み入れ前 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪を発現した被験者のうち、85 例（78.7%）は増悪の発現回数が 1 回のみであった。全体として、14 例（3.1%）が COPD 増悪のため医療機関に入院し、被験者あたりの COPD 増悪による入院回数は少なく、治療群間で同様であった。

2.7.4.1.3.3.2 心血管系の既往歴

PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団において、全体で、1253 例（66.1%）の被験者が注目すべき心血管イベントリスク因子を有していた。これらのうち最も多くみられたのは高血圧（52.8%）で、次いで総コレステロール高値（38.7%）及び糖尿病（14.8%）であった。注目すべき心血管イベント危険因子を有する被験者の割合は治療群間で概ね同程度であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.9.2.1）。

PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、全体で、361 例（79.2%）の被験者が注目すべき心血管イベントリスク因子を有していた。これらのうち最も多くみられたのは高血圧（62.3%）で、次いで総コレステロール高値（55.5%）及び糖尿病（18.4%）であった。注目すべき心血管イベントリスク因子を有する被験者の割合は治療群間で概ね同程度であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.4.2）。

2.7.4.1.3.4 前治療薬及び併用薬

前治療薬／前治療とは、スクリーニング（Visit 1）前 30 日間の期間に使用されたすべての治療薬／治療を指し、これらの治療薬／治療を本試験における治験薬投与開始日以降、継続した場合でも、前治療薬／前治療とした。また、併用薬／併用治療とは、本試験での治験薬の投与開始から最終投与までの期間に使用されたすべての治療薬／治療を指し、治験薬最終投与日以降に開始した治療薬は併用薬とはみなさず、その場合は治験薬による治療終了後の治療薬／治療とした。

2.7.4.1.3.4.1 前治療薬

PT010006 試験

COPD と関連のない治療薬

PT010006 試験において、COPD 治療薬以外の前治療薬の使用率は治療群を通じて同程度（範囲：77.7%～82.2%）であり、使用頻度の高かった COPD 治療薬以外の前治療薬はアセチルサリチル酸（範囲：16.9%～23.6%）、アムロジピン（範囲：11.6%～15.9%）、及びアトルバスタチン（範囲：8.9%～12.1%）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.10.3.1）。

COPD に関連した治療薬

PT010006 試験において、全体で、スクリーニング前 30 日間以上にわたり ICS/LABA、ICS/LAMA/LABA 又は LAMA/LABA を含むレジメンによる COPD に関連した前治療をそれぞれ 714 例（37.7%）、512 例（27.0%）及び 375 例（19.8%）の被験者が受けていた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.10.1.2）。

スクリーニング前 30 日間以上にわたるムスカリン受容体拮抗薬、β_2 刺激薬又は ICS の単剤又は併用による COPD 関連の前治療の内容は治療群を通じて概ね同様であった。

PT010008 試験

COPD と関連のない治療薬

PT010008 試験において、COPD 治療薬以外の前治療薬の使用率は治療群を通じて同程度（範囲：93.1%～98.5%）であり、使用頻度の高かった COPD 治療薬以外の前治療薬はアセチルサリチル酸（範囲：31.8%～32.2%）、アトルバスタチン（範囲：13.6%～19.6%）、及びリシノプリル（範囲：12.5%～20.1%）であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.5.3）。

COPD に関連した治療薬

PT010008 試験において、全体で、スクリーニング前 30 日間以上にわたり ICS/LABA、ICS/LAMA/LABA 又は LAMA/LABA を含むレジメンによる COPD に関連した前治療をそれぞれ 204 例（44.7%）、112 例（24.6%）及び 44 例（9.6%）の被験者が受けていた。

スクリーニング前 30 日間以上にわたるムスカリン受容体拮抗薬、β_2 刺激薬又は ICS の単剤又は併用による COPD 関連の前治療の内容は治療群を通じて概ね同様であった。

2.7.4.1.3.4.2 試験への組入れ後に使用された併用薬

PT010006 試験

COPD と関連のない併用薬

PT010006 試験において、COPD と関連のない併用薬の使用率は治療群を通じて同程度（範囲：84.1%～89.3%）であり、使用頻度の高かった同併用薬はアセチルサリチル酸（範囲：18.8%～25.5%）、アムロジピン（範囲：12.6%～16.9%）、及びアトルバスタチン（範囲：10.7%～13.5%）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.11.2）。

COPD に関連した併用薬

PT010006 試験において、COPD に関連した併用薬の使用率は治療群を通じて概ね同程度（範囲：18.5%～24.2%）であり、使用頻度の高かった COPD に関連した併用薬はアンブロキソール（範囲：3.5%～4.5%）、ブデソニド（範囲：3.5%～4.5%）、及び酸素療法（範囲：3.2%～6.0%）であった。

ICS（すなわち、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン）の併用投与を受けた 164 例のうち、大多数の被験者（132 例）は無作為割付けの Visit 4 の時点で ICS の併用を中止した。残りの 32 例についてみると、11 例は治験薬投与中断中又は治験薬投与中止後に ICS を使用していた。さらに、他の 21 例は無作為割付け以降に ICS を継続的又は間欠的に使用したとの理由で、治験実施計画書からの逸脱例とみなされた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.11.1）。

COPD 増悪に伴う併用薬の使用率は治療群を通じて概ね同程度（範囲：15.8%～23.0%）であり、使用頻度の高かった COPD 増悪の治療を目的とした併用薬はプレドニゾン（範囲：6.9%～11.8%）、アジスロマイシン（範囲：3.6%～6.2%）、及びレボフロキサシン（範囲：3.9%～5.7%）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.11.1b）。

PT010008 試験

COPD と関連のない併用薬

PT010008 試験において、COPD と関連のない併用薬の使用率は治療群を通じて同程度（範囲：95.4%～98.5%）であり、使用頻度の高かった同併用薬はアセチルサリチル酸（範囲：33.0%～40.2%）、アトルバスタチン（範囲：17.0%～21.1%）、及びリシノプリル（範囲：13.6%～21.6%）であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.6.3）。

COPD に関連した併用薬

PT010008 試験において、COPD に関連した併用薬の使用率は治療群を通じて概ね同程度（範囲：18.4%～25.3%）であり、使用頻度の高かった COPD に関連した併用薬は酸素療法（範囲：5.7%～8.2%）、フルチカゾン（範囲：3.4%～7.2%）、及びブデソニド（範囲：2.1%～5.7%）であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 1.6.1）。

ICS（すなわち、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン）の併用投与を受けた 48 例のうち、大多数の被験者（44 例）は無作為割付けの Visit 4 の時点で ICS の併用を中止した。残りの 4 例についてみると、1 例は治験薬投与中断中に、1 例は治験薬投与中止後に ICS を使用していた。残りの 2 例は治験薬投与中に ICS を使用していたとの理由で、治験実施計画書からの逸脱例とみなされた。

2.7.4.1.3.5 日本人における人口統計学的特性及びその他の特性

PT010006 試験

日本人集団では、全体集団と比較して、65 歳以上の被験者の割合が高く（80.5% vs 55.4%）、女性の割合が低かった（5.8% vs 28.8%）。また、BMI の平均値は全体集団よりも低かった（22.7 kg/m^2 vs 26.2 kg/m^2）。人口統計学的特性は治療群間で均衡がとれていた（臨床的有効性 2.7.3 の表 12、PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2）。

日本人集団において、スクリーニング時の ICS 使用例の割合及び現喫煙者の割合が全体集団と比較して低かった（ICS 使用例 31.5% vs 71.8%、現喫煙者 29.1% vs 39.6%）。喫煙指数の平均は全体集団と比較して高かった（60.5 pack-years vs 51.7 pack-years）。その他の基準値特性及び疾患特性は日本人集団の治療群間で均衡がとれていた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2）。

日本人集団では、CAT スコア平均値（14.9 点）が全体集団（18.3 点）と比較し低く、過半数（58.6%）の被験者がベースラインで CAT スコア 15 点未満であった。ベースラインの血中好酸球数及び増悪歴は全体集団と類似しており、また治療群間で不均衡は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2）。

日本人集団では、COPD の平均罹病期間が 5.3 年であり、ほとんどの被験者（89.7%）が GOLD 分類 B であった。COPD 重症度の分布は全体集団と類似しており、また治療群間に不均衡は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.5.8）。

日本人集団において、$\%FEV_1$ の平均値は、Ventolin HFA 投与前では予測値の 45.6%（範囲：44.5%～47.0%）、Ventolin HFA 投与後では 51.9%（範囲：51.1%～52.7%）であった。さらに、Atrovent HFA 投与前では 45.0%（範囲：43.7%～46.5%）、Atrovent HFA 投与後では 50.5%（範囲：49.7%～51.2%）であった。日本人集団において、スクリーニング時の気管支拡張薬投与前後の$\%FEV_1$ は、治療群間で同様であり、全体集団とも同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.6.4）。

PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 28に示す。日本人安全性解析対象集団の被験者は、いずれもアジア人であった。半数以上が 65 歳以上の年齢区分（80.5%）で、平均年齢は 69.5 歳であった。人口統計学的特性は、全ての投与群で概ね同様であった。

PT010007 安全性解析対象集団の人口統計学的特性は日本人安全性解析対象集団と概ね同様であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.3）。

表 28 PT010007 試験の人口統計学的特性（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
年齢（歳） [a]					
n	139	138	70	69	416
平均値（SD）	69.4 (7.1)	69.0 (6.1)	69.7 (6.1)	70.1 (6.8)	69.5 (6.5)
中央値	70.0	69.0	71.0	71.0	70.0

表 28　PT010007 試験の人口統計学的特性（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
最小値, 最大値	45, 80	45, 80	48, 79	48, 80	45, 80
年齢区分, n (%)					
N	139	138	70	69	416
<65 歳	30 (21.6)	24 (17.4)	12 (17.1)	15 (21.7)	81 (19.5)
≥65 歳	109 (78.4)	114 (82.6)	58 (82.9)	54 (78.3)	335 (80.5)
性別, n (%)					
N	139	138	70	69	416
男性	130 (93.5)	126 (91.3)	68 (97.1)	68 (98.6)	392 (94.2)
女性	9 (6.5)	12 (8.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	24 (5.8)
人種, n (%)					
N	139	138	70	69	416
アジア人	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
BMI, (kg/m²)					
N	139	138	70	69	416
平均値（SD）	22.7 (3.5)	22.5 (3.3)	23.1 (3.6)	23.0 (2.9)	22.7 (3.4)
中央値	22.8	22.2	22.6	23.3	22.7
最小値, 最大値	14.2, 32.6	16.0, 33.5	15.1, 32.3	16.9, 31.5	14.2, 33.5

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、BMI：Body Mass Index、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、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler
a　年齢は同意取得時点の年齢である
PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2 から引用

日本人安全性解析対象集団におけるその他の基準値の特性（ICS の使用、喫煙習慣、喫煙歴）の要約を表 29に示す。

全体として、31.5%の被験者がスクリーニング時に ICS を使用しており、半数以上の被験者は元喫煙者（70.9%）であった。平均喫煙指数は 60.5 pack-years であった。基準値特性は投与群間で概ね同様であった。また、PT010007 試験日本人安全性解析対象集団の基準値特性は、日本人安全性解析対象集団と概ね同様であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.3）。

表 29　PT010007 試験におけるその他の基準値特性（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
スクリーニング時の ICS 使用, n (%)					
あり	42 (30.2)	46 (33.3)	21 (30.0)	22 (31.9)	131 (31.5)
なし	97 (69.8)	92 (66.7)	49 (70.0)	47 (68.1)	285 (68.5)
喫煙歴 [a], n (%)					
現喫煙者	40 (28.8)	41 (29.7)	19 (27.1)	21 (30.4)	121 (29.1)
元喫煙者	99 (71.2)	97 (70.3)	51 (72.9)	48 (69.6)	295 (70.9)
喫煙年数					
平均値（SD）	41.9 (10.3)	42.3 (8.2)	42.0 (8.5)	43.4 (11.3)	42.3 (9.5)
中央値	42.0	43.8	43.5	45.0	44.0
最小値, 最大値	10.0, 61.0	10.0, 60.0	18.0, 58.0	10.0, 62.0	10.0, 62.0
喫煙指数 [b]					
平均値（SD）	61.3 (33.7)	58.0 (26.8)	59.3 (33.7)	65.3 (34.1)	60.5 (31.6)
中央値	51.0	52.0	50.0	55.0	52.0
最小値, 最大値	10.0, 186.1	10.0, 135.0	11.5, 192.0	12.5, 180.0	10.0, 192.0

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、ICS：吸入ステロイド薬、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

a　元喫煙者とは、最初の Screening Visit の前 6 週間以上、禁煙していた被験者と定義した。

b　喫煙指数 pack-years＝（1 日の喫煙本数/20 本）×喫煙年数

PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2

日本人安全性解析対象集団の被験者について、ベースライン時の疾患特性の要約を表 30に示す。

日本人安全性解析対象集団におけるベースライン時の CAT スコアの平均値は 14.9 点であり、いずれの治療群でも同程度であった（範囲：13.9～15.4 点）。172 例（41.3%）はベースライン時の CAT スコアが 15 点以上であり、15 点以上及び 20 点以上の被験者割合は、BGF MDI 群及び GFF MDI 群で、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群と比較して高かった。ベースライン時の血中好酸球数が 150 cell/mm^3 以上の被験者及び 150 cell /mm^3 未満の被験者は投与群間で概ね同程度であった。

ベースラインの増悪歴も治療群間で概ね同程度であったが、多くの被験者（80.0%）はスクリーニング前 1 年以内の COPD 増悪歴はなかった。

PT010007 試験安全性解析対象集団における疾患特性は日本人安全性解析対象集団と概ね同様であった。

表 30　PT010007 試験における疾患特性（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
CAT スコア (0-40)[a]					
平均値（SD）	15.4 (4.9)	15.4 (4.6)	14.3 (4.0)	13.9 (3.9)	14.9 (4.5)
<10, n (%)	0	2 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (0.7)
≥10, n (%)	138 (99.3)	136 (98.6)	70 (100.0)	68 (98.6)	412 (99.0)
≥15, n (%)	61 (43.9)	63 (45.7)	26 (37.1)	22 (31.9)	172 (41.3)
≥20, n (%)	25 (18.0)	25 (18.1)	6 (8.6)	5 (7.2)	61 (14.7)
不明, n (%)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
ベースラインの好酸球区分					
平均値（SD）, cells/mm^3	181.1 (122.9)	203.9 (230.3)	176.9 (139.6)	193.5 (135.8)	190.0 (170.1)
<150 cells/mm^3, n (%)	69 (49.6)	63 (45.7)	36 (51.4)	30 (43.5)	198 (47.6)
≥150 cells/mm^3, n (%)	70 (50.4)	75 (54.3)	34 (48.6)	39 (56.5)	218 (52.4)
ベースラインの増悪歴, n (%)					
0	103 (74.1)	114 (82.6)	58 (82.9)	58 (84.1)	333 (80.0)
1	25 (18.0)	16 (11.6)	10 (14.3)	6 (8.7)	57 (13.7)
≥2	11 (7.9)	8 (5.8)	2 (2.9)	5 (7.2)	26 (6.3)

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、CAT：COPD アセスメントテスト、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、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler
a　CAT スコアは、8 項目の各 CAT スコアの合計である。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団について、ベースラインの COPD 重症度及び罹患期間の要約を表 31に示す。

COPD の平均罹患期間は治療群間で同程度であり、5.2～5.6 年の範囲であった。大部分の被験者の COPD 重症度は、中等症（51.8～54.3%）又は重症（38.8～43.5%）であった。また、被験者の大部分（89.7%）は、GOLD 分類 B に分類される COPD であった。

表 31　PT010007 試験における COPD 重症度及び罹患期間（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
COPD 重症度, n (%)[a]					
中等症 (GOLD 2)	72 (51.8)	74 (53.6)	38 (54.3)	37 (53.6)	221 (53.1)
重症 (GOLD 3)	54 (38.8)	60 (43.5)	29 (41.4)	28 (40.6)	171 (41.1)
最重症 (GOLD 4)	13 (9.4)	4 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.8)	24 (5.8)

表 31　PT010007 試験における COPD 重症度及び罹患期間（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
GOLD 分類, n (%)					
B	122 (87.8)	126 (91.3)	64 (91.4)	61 (88.4)	373 (89.7)
C	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
D	16 (11.5)	10 (7.2)	6 (8.6)	7 (10.1)	39 (9.4)
不明	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	3 (0.7)
COPD 罹患期間（年）[b]					
N	139	138	70	69	416
平均値（SD）	5.4 (3.9)	5.2 (4.4)	5.6 (5.0)	5.2 (3.7)	5.3 (4.2)
中央値	4.4	4.0	4.1	4.5	4.2
最小値, 最大値	0.2, 18.0	0.1, 19.9	0.4, 26.8	0.2, 14.4	0.1, 26.8

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

a　COPD の重症度は、PT010006 試験における Screening Visit 2 における欠測のない Ventolin HFA 投与後の検査結果（又は、同検査結果が得られなかった場合は、Screening Visit 3 における欠測のない Atrovent 投与後の検査結果）に基づいて判定した。

b　COPD の罹患期間は、PT010006 試験の 1 日目（Visit 4）の治験薬開始時点から遡って算出した。

PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.5.8 から引用

日本人 mITT 集団におけるスクリーニング時の FEV_1 の正常予測値に対する割合の平均値は、Ventolin HFA 投与前で 45.62%（範囲 44.45～46.96%）、Ventolin HFA 投与後で 51.91%（範囲 51.05～52.73%）であった。気管支拡張薬投与前後の FEV_1 の正常予測値に対する割合は、いずれの治療群でもほぼ同程度であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象は器官別大分類（SOC）及び基本語別にデータを分類した。本概要内に記載する有害事象は重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を含め、特に明記しない限り、治験薬投与下に発現又は悪化した有害事象（Treatment-emergent adverse event、以下「有害事象」と記載）を指している。治療薬投与終了後に発現した死亡及び重篤な有害事象はそれぞれ 2.7.4.2.1.5 項及び 2.7.4.2.1.6 項に記載している。

PT010006 試験の有害事象データは安全性解析対象集団について示す。

PT010008 試験の全有害事象データは、基本的に安全性解析対象集団（PT010008 試験の ICF に署名をし、1 回以上の Symbicort 以外の治験薬投与を受け、PT010008 試験の適格性基準を満たす被験者を指す、詳細は2.7.4.1.1.5.4項の安全性解析対象集団を参照）について示す。また、有害事象及び重篤な有害事象データは PT010008 試験安全性解析対象集団（安全性解析対象集団のうち、Visit 10b で PT010008 試験の適格性基準を引き続き満たしている、又は Visit 11、12、13 又は 14 に 1 回以上来院した全被験者を指す、詳細は2.7.4.1.1.5.4項の PT010008 試験安全性解析対象集団を参照）について示し、全試験期間（52 週間）、24 週まで、24 週以降の 3 期間毎に提示する。その他の有害事象データは全試験期間（52 週間）を通して得られたデータを提示する。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、有害事象の概要を表 32に示す。

PT010006 試験の半数以上の被験者（59.6%）において 1 件以上の有害事象が認められた。全体として、ほとんどの被験者で認められた有害事象は軽度（32.0%）又は中等度（19.7%）であった。重度の有害事象の発現割合は治療群間で同程度であった（範囲：5.7%～9.6%）。さらに、有害事象の大多数（84.7%）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：15.3%）。重篤な有害事象の発現は比較的少なく（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は少数（1.5%）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少なく、治療群間で同様であり、それらの発現割合はそれぞれ 4.3%（範囲：3.5%～4.8%）及び 2.7%（範囲：1.9%～3.5%）であった。治験薬投与期間中の総死亡例数は少なく（12 例［0.6%］）、発現した死亡イベント数が少数であった点を考慮すると、治療群間で概ね同程度であった（範囲：1 例～6 例［0.3%～0.9%］）。なお、心血管系及び呼吸器系に起因すると判定された死亡例が各 3 例（0.2%）認められた（表 40）。

PT010006 試験の比較的発現頻度の高かった有害事象は2.7.4.2.1.2.1項、治験薬と関連ありと判断された有害事象は2.7.4.2.1.3.1項、重症度別の有害事象は2.7.4.2.1.4.1項、死亡は2.7.4.2.1.5.1項、その他の重篤な有害事象は2.7.4.2.1.6.1項、投与中止に至った有害事象は2.7.4.2.1.7.1項でそれぞれ詳述する。

表 32　PT010006 試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%) [発現件数]	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%) [発現件数]	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%) [発現件数]	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%) [発現件数]	全被験者数 (N=1896) n (%) [発現件数]
有害事象合計	388 (60.7) [940]	384 (61.4) [898]	175 (55.7) [399]	183 (57.5) [482]	1130 (59.6) [2719]
軽度	222 (34.7)	201 (32.2)	104 (33.1)	79 (24.8)	606 (32.0)
中等度	124 (19.4)	123 (19.7)	53 (16.9)	74 (23.3)	374 (19.7)
重度	42 (6.6)	60 (9.6)	18 (5.7)	30 (9.4)	150 (7.9)
治験薬と関連ありと判断された有害事象[a]	112 (17.5) [173]	91 (14.6) [139]	48 (15.3) [74]	40 (12.6) [79]	291 (15.3) [465]
重篤な有害事象	55 (8.6) [73]	68 (10.9) [99]	21 (6.7) [27]	29 (9.1) [41]	173 (9.1) [240]
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象[a]	7 (1.1) [8]	12 (1.9) [13]	3 (1.0) [4]	6 (1.9) [9]	28 (1.5) [34]
投与中止に至った有害事象	30 (4.7) [36]	30 (4.8) [37]	11 (3.5) [15]	11 (3.5) [16]	82 (4.3) [104]
投与中止に至った重篤な有害事象	14 (2.2) [16]	22 (3.5) [27]	6 (1.9) [10]	10 (3.1) [11]	52 (2.7) [64]
死亡（死因を問わず）					
投与期間中	6 (0.9)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	12 (0.6)
投与終了後	0	0	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

a　治験薬と関連ありとは、治験責任医師等の判断に基づき、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合を指す。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.1、表 3.11.1.1、表 3.11.2.1、表 3.11.3.1 及び表 3.11.4.1 から引用

2.7.4.2.1.1.2　PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、有害事象の概要を表 33に示す。

PT010008 試験の半数以上の被験者（74.8%）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（26.9%）又は中等度（34.4%）であった。重度の有害事象の発現割合は治療群間で同程度であった（範囲：9.1%～16.0%）。さらに、有害事象の大多数（82.2%）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：17.8%）。重篤な有害事象の発現は比較的少なく（13.6%）、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は少数（0.9%）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7.5%（範囲：6.8%～8.2%）及び 3.7%（範囲：2.3%～4.6%）であった。治験薬投与期間中の総死亡例数は 4 例（0.9%）であった（BGF MDI 群 3 例〔1.5%〕、GFF MDI 群 1 例〔0.6%〕）。2 例が心血管系に起因する死亡と判定されたが、呼吸器系に起因する死亡はなかった。

有害事象の種類及び発現頻度は、重篤な有害事象を除き、治療群を通じて概ね同様であった。重篤な有害事象は BGF MDI 群（17.0%）で多く、続いて GFF MDI 群（12.6%）、BFF MDI 群（8.0%）の順であった。

PT010008 試験の比較的発現頻度の高かった有害事象は2.7.4.2.1.2.2項、治験薬と関連ありと判断された有害事象は2.7.4.2.1.3.2項、重症度別の有害事象は2.7.4.2.1.4.2項、死亡は2.7.4.2.1.5.2項、その他の重篤な有害事象は2.7.4.2.1.6.2項、投与中止に至った有害事象は2.7.4.2.1.7.2項でそれぞれ詳述する。

表 33　PT010008 試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) n (%) [Events]	全被験者 (N=456) n (%) [Events]
有害事象合計	144 (74.2) [538]	133 (76.4) [459]	64 (72.7) [187]	341 (74.8) [1184]
軽度	50 (25.8)	46 (26.4)	27 (30.7)	123 (26.9)
中等度	63 (32.5)	65 (37.4)	29 (33.0)	157 (34.4)
重度	31 (16.0)	22 (12.6)	8 (9.1)	61 (13.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [a]	35 (18.0) [58]	29 (16.7) [39]	17 (19.3) [34]	81 (17.8) [131]
重篤な有害事象	33 (17.0) [45]	22 (12.6) [39]	7 (8.0) [13]	62 (13.6) [97]
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象 [a]	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	0	4 (0.9) [4]
投与中止に至った有害事象	16 (8.2) [17]	12 (6.9) [16]	6 (6.8) [9]	34 (7.5) [42]
投与中止に至った重篤な有害事象	7 (3.6) [7]	8 (4.6) [9]	2 (2.3) [5]	17 (3.7) [21]
死亡（死因を問わず）				
投与期間中	3 (1.5) [3]	1 (0.6) [1]	0	4 (0.9) [4]
投与期間中又は投与終了後	3 (1.5) [3]	1 (0.6) [1]	0	4 (0.9) [4]

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a　治験薬と関連ありとは、治験責任医師等の判断に基づき、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合を指す。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.1.1、表 4.1.21、表 4.1.22、表 4.1.23 から引用

PT010008 試験安全性解析対象集団（24 週以降も投与を継続した部分集団）について、PT010008 試験の全投与期間（52 週間）、24 週まで、24 週以降の期間別の有害事象を表 34に示す。

全体として、有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象は 24 週以降よりも最初の 24 週間で高かった（それぞれ、61.1% vs 55.6%及び 11.6% vs 7.7%）。一方、重篤な有害事象は、24 週以降よりも最初の 24 週間の方が低かった（5.8% vs 8.5%）。試験中の最初の 24 週間に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなく、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、24 週以降に 2 例（0.5%）報告されたのみであった。

表 34　　有害事象の概要（PT010008 試験安全性解析対象集団）

	0 to ≤24 Weeks				>24 Weeks to ≤52 Weeks				0 to ≤52 Weeks			
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)
有害事象	102 (63.8)	89 (60.1)	40 (57.1)	231 (61.1)	88 (55.0)	86 (58.1)	36 (51.4)	210 (55.6)	125 (78.1)	119 (80.4)	55 (78.6)	299 (79.1)
治験薬と関連ありと判断された有害事象[a]	19 (11.9)	14 (9.5)	11 (15.7)	44 (11.6)	9 (5.6)	13 (8.8)	7 (10.0)	29 (7.7)	27 (16.9)	24 (16.2)	13 (18.6)	64 (16.9)
重篤な有害事象	11 (6.9)	9 (6.1)	2 (2.9)	22 (5.8)	18 (11.3)	11 (7.4)	3 (4.3)	32 (8.5)	25 (15.6)	17 (11.5)	5 (7.1)	47 (12.4)
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象[a]	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (0.5)
投与中止に至った有害事象	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	5 (3.1)	7 (4.7)	2 (2.9)	14 (3.7)	6 (3.8)	7 (4.7)	2 (2.9)	15 (4.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	3 (1.9)	5 (3.4)	0	8 (2.1)	3 (1.9)	5 (3.4)	0	8 (2.1)
死亡（死因を問わず）	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
投与期間中	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
投与期間中又は投与終了後	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a　治験薬と関連ありとは、治験責任医師等の判断に基づき、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合を指す。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.1.2.1、表 4.1.1.2.2、表 4.1.1.2.3 から引用

2.7.4.2.1.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

2.7.4.2.1.2.1 PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、比較的発現頻度の高かった有害事象（すなわち、いずれかの治療群で発現割合 2%以上）の要約を表 35に示す。

有害事象の発現パターン及び頻度は治療群間で同様であった。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咽頭炎（7.7%）、上気道感染（7.5%）、及び慢性閉塞性肺疾患（3.7%）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有害事象は、すべて重篤な有害事象とした（PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.2.1 項参照）。これら以外の個々の有害事象（基本語）の発現割合は全体集団において 3%以下であり、治療群間の差もわずかであった。

比較的発現頻度の高かった有害事象について求めた 1000 人・年あたりの発現率も治療群間で概ね同程度であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.3.1）。

表 35 PT010006 試験においていずれかの治療群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
有害事象合計	388 (60.7)	384 (61.4)	175 (55.7)	183 (57.5)	1130 (59.6)
感染症および寄生虫症	216 (33.8)	164 (26.2)	91 (29.0)	97 (30.5)	568 (30.0)
上咽頭炎	49 (7.7)	41 (6.6)	26 (8.3)	30 (9.4)	146 (7.7)
上気道感染	65 (10.2)	38 (6.1)	18 (5.7)	22 (6.9)	143 (7.5)
気管支炎	20 (3.1)	15 (2.4)	12 (3.8)	9 (2.8)	56 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (14.1)	88 (14.1)	50 (15.9)	45 (14.2)	273 (14.4)
慢性閉塞性肺疾患	17 (2.7)	32 (5.1)	8 (2.5)	13 (4.1)	70 (3.7)
発声障害	20 (3.1)	5 (0.8)	15 (4.8)	6 (1.9)	46 (2.4)
呼吸困難	9 (1.4)	9 (1.4)	8 (2.5)	8 (2.5)	34 (1.8)
胃腸障害	70 (11.0)	65 (10.4)	21 (6.7)	29 (9.1)	185 (9.8)
悪心	7 (1.1)	3 (0.5)	4 (1.3)	7 (2.2)	21 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	59 (9.2)	49 (7.8)	32 (10.2)	34 (10.7)	174 (9.2)
筋痙縮	21 (3.3)	8 (1.3)	17 (5.4)	6 (1.9)	52 (2.7)
背部痛	8 (1.3)	12 (1.9)	4 (1.3)	8 (2.5)	32 (1.7)
血管障害	20 (3.1)	14 (2.2)	11 (3.5)	8 (2.5)	53 (2.8)
高血圧	13 (2.0)	10 (1.6)	8 (2.5)	4 (1.3)	35 (1.8)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.2.1.1 から引用

2.7.4.2.1.2.2 PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、比較的発現頻度の高かった有害事象（すなわち、いずれかの治療群で発現割合 3%以上）の要約を、全投与期間での発現割合及び 1000 人・年あたりの有害事象発現率別に表 36に示す。

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（表 36）。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。

表 36　PT010008 試験においていずれかの治療群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) Exp=162.16 n (%)	発現率 (1000 人・年)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) Exp=147.87 n (%)	発現率 (1000 人・年)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) Exp=71.85 n (%)	発現率 (1000 人・年)	全被験者 (N=456) Exp=381.88 n (%)	発現率 (1000 人・年)
有害事象	144 (74.2)	3317.8	133 (76.4)	3104.0	64 (72.7)	2602.7	341 (74.8)	3100.4
感染症および寄生虫症	81 (41.8)	851.0	63 (36.2)	716.8	36 (40.9)	765.5	180 (39.5)	783.0
上気道感染	18 (9.3)	148.0	18 (10.3)	142.0	6 (6.8)	83.5	42 (9.2)	133.5
気管支炎	12 (6.2)	80.2	8 (4.6)	67.6	2 (2.3)	27.8	22 (4.8)	65.5
尿路感染	10 (5.2)	61.7	6 (3.4)	60.9	5 (5.7)	69.6	21 (4.6)	62.8
ウイルス性上気道感染	9 (4.6)	67.8	5 (2.9)	40.6	6 (6.8)	83.5	20 (4.4)	60.2
副鼻腔炎	11 (5.7)	86.3	6 (3.4)	47.3	2 (2.3)	41.8	19 (4.2)	62.8
上咽頭炎	7 (3.6)	55.5	6 (3.4)	54.1	4 (4.5)	55.7	17 (3.7)	55.0
肺炎	5 (2.6)	30.8	8 (4.6)	54.1	1 (1.1)	13.9	14 (3.1)	36.7
胃腸炎	3 (1.5)	18.5	3 (1.7)	20.3	3 (3.4)	41.8	9 (2.0)	23.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (23.7)	394.7	35 (20.1)	358.4	15 (17.0)	264.4	96 (21.1)	356.1
慢性閉塞性肺疾患	12 (6.2)	80.2	9 (5.2)	74.4	1 (1.1)	13.9	22 (4.8)	65.5
呼吸困難	4 (2.1)	24.7	5 (2.9)	33.8	5 (5.7)	69.6	14 (3.1)	36.7
発声障害	6 (3.1)	37.0	2 (1.1)	13.5	5 (5.7)	69.6	13 (2.9)	34.0
筋骨格系および結合組織障害	33 (17.0)	326.8	32 (18.4)	297.6	14 (15.9)	250.5	79 (17.3)	301.1
筋痙縮	6 (3.1)	37.0	5 (2.9)	40.6	9 (10.2)	139.2	20 (4.4)	57.6
背部痛	9 (4.6)	55.5	7 (4.0)	54.1	1 (1.1)	13.9	17 (3.7)	47.1
胃腸障害	28 (14.4)	234.3	33 (19.0)	290.8	9 (10.2)	194.9	70 (15.4)	248.8
下痢	5 (2.6)	30.8	9 (5.2)	60.9	2 (2.3)	27.8	16 (3.5)	41.9
胃食道逆流性疾患	5 (2.6)	30.8	2 (1.1)	13.5	3 (3.4)	41.8	10 (2.2)	26.2
代謝および栄養障害	12 (6.2)	111.0	18 (10.3)	148.8	8 (9.1)	180.9	38 (8.3)	138.8
高血糖	3 (1.5)	18.5	6 (3.4)	47.3	0	0	9 (2.0)	26.2

表 36　　PT010008 試験においていずれかの治療群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) Exp=162.16		GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) Exp=147.87		BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) Exp=71.85		全被験者 (N=456) Exp=381.88	
器官別大分類		発現率		発現率		発現率		発現率
基本語	n (%)	(1000 人・年)	n (%)	(1000 人・年)	n (%)	(1000 人・年)	n (%)	(1000 人・年)
低カリウム血症	3 (1.5)	24.7	1 (0.6)	6.8	3 (3.4)	55.7	7 (1.5)	23.6
眼障害	15 (7.7)	129.5	8 (4.6)	67.6	7 (8.0)	153.1	30 (6.6)	110.0
白内障	6 (3.1)	37.0	0	0	2 (2.3)	41.8	8 (1.8)	23.6
血管障害	11 (5.7)	67.8	11 (6.3)	87.9	5 (5.7)	69.6	27 (5.9)	75.9
高血圧	8 (4.1)	49.3	6 (3.4)	40.6	4 (4.5)	55.7	18 (3.9)	47.1
免疫系障害	3 (1.5)	24.7	3 (1.7)	20.3	3 (3.4)	55.7	9 (2.0)	28.8
季節性アレルギー	1 (0.5)	6.2	2 (1.1)	13.5	3 (3.4)	55.7	6 (1.3)	18.3

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、Exp=総曝露量人・年、MDI：定量噴霧式吸入剤

注：PT010006 試験期間中に報告された有害事象を含む。

注：発現率=1000 人・年あたりの有害事象発現割合=1000 x (有害事象の合計件数/治療群の全被験者の総曝露年数). 治療群あたりの総曝露量人・年はその治療群の全被験者の曝露期間（年）の合計である。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.2.1 及び表 4.1.7.

PT010008 試験の PT010008 試験安全性解析対象集団（24 週以降に投与を継続した被験者の部分集団）について、比較的発現頻度の高かった有害事象（すなわち、いずれかの治療群で発現割合3%以上）の要約を全投与期間（52 週間）、24 週まで、24 週以降別に表 37に示す。

全体として、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。有害事象の発現頻度は最初の 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。

表 37　　PT010008 試験においていずれかの治療群で 3%に認められた有害事象（PT010008 試験安全性解析対象集団）

	0 to ≤24 Weeks				>24 Weeks to ≤52 Weeks				0 to ≤52 Weeks			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)
有害事象	102 (63.8)	89 (60.1)	40 (57.1)	231 (61.1)	88 (55.0)	86 (58.1)	36 (51.4)	210 (55.6)	125 (78.1)	119 (80.4)	55 (78.6)	299 (79.1)
心臓障害	6 (3.8)	5 (3.4)	4 (5.7)	15 (4.0)	5 (3.1)	4 (2.7)	4 (5.7)	13 (3.4)	11 (6.9)	8 (5.4)	8 (11.4)	27 (7.1)
眼障害	2 (1.3)	4 (2.7)	2 (2.9)	8 (2.1)	13 (8.1)	5 (3.4)	5 (7.1)	23 (6.1)	15 (9.4)	8 (5.4)	7 (10.0)	30 (7.9)
胃腸障害	14 (8.8)	16 (10.8)	4 (5.7)	34 (9.0)	13 (8.1)	14 (9.5)	3 (4.3)	30 (7.9)	25 (15.6)	29 (19.6)	7 (10.0)	61 (16.1)
下痢	5 (3.1)	4 (2.7)	1 (1.4)	10 (2.6)	0	5 (3.4)	0	5 (1.3)	5 (3.1)	9 (6.1)	1 (1.4)	15 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.8)	8 (5.4)	0	22 (5.8)	9 (5.6)	7 (4.7)	1 (1.4)	17 (4.5)	21 (13.1)	14 (9.5)	1 (1.4)	36 (9.5)
感染症および寄生虫症	53 (33.1)	35 (23.6)	23 (32.9)	111 (29.4)	41 (25.6)	35 (23.6)	15 (21.4)	91 (24.1)	73 (45.6)	59 (39.9)	33 (47.1)	165 (43.7)
気管支炎	6 (3.8)	3 (2.0)	2 (2.9)	11 (2.9)	3 (1.9)	6 (4.1)	0	9 (2.4)	9 (5.6)	8 (5.4)	2 (2.9)	19 (5.0)
上咽頭炎	6 (3.8)	5 (3.4)	4 (5.7)	15 (4.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	6 (3.8)	6 (4.1)	4 (5.7)	16 (4.2)
肺炎	4 (2.5)	3 (2.0)	1 (1.4)	8 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)	0	4 (1.1)	5 (3.1)	6 (4.1)	1 (1.4)	12 (3.2)
副鼻腔炎	5 (3.1)	3 (2.0)	1 (1.4)	9 (2.4)	7 (4.4)	3 (2.0)	1 (1.4)	11 (2.9)	11 (6.9)	6 (4.1)	2 (2.9)	19 (5.0)
上気道感染	9 (5.6)	7 (4.7)	3 (4.3)	19 (5.0)	9 (5.6)	12 (8.1)	3 (4.3)	24 (6.3)	17 (10.6)	18 (12.2)	6 (8.6)	41 (10.8)
尿路感染	3 (1.9)	5 (3.4)	1 (1.4)	9 (2.4)	6 (3.8)	1 (0.7)	3 (4.3)	10 (2.6)	9 (5.6)	6 (4.1)	4 (5.7)	19 (5.0)
ウイルス性上気道感染	2 (1.3)	0	2 (2.9)	4 (1.1)	8 (5.0)	5 (3.4)	4 (5.7)	17 (4.5)	9 (5.6)	5 (3.4)	6 (8.6)	20 (5.3)

表 37　　PT010008 試験においていずれかの治療群で 3%に認められた有害事象（PT010008 試験安全性解析対象集団）

	0 to ≤24 Weeks				>24 Weeks to ≤52 Weeks				0 to ≤52 Weeks			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (6.3)	9 (6.1)	4 (5.7)	23 (6.1)	11 (6.9)	7 (4.7)	3 (4.3)	21 (5.6)	20 (12.5)	15 (10.1)	7 (10.0)	42 (11.1)
臨床検査	7 (4.4)	8 (5.4)	1 (1.4)	16 (4.2)	9 (5.6)	9 (6.1)	5 (7.1)	23 (6.1)	16 (10.0)	15 (10.1)	6 (8.6)	37 (9.8)
代謝および栄養障害	7 (4.4)	6 (4.1)	6 (8.6)	19 (5.0)	2 (1.3)	12 (8.1)	1 (1.4)	15 (4.0)	9 (5.6)	16 (10.8)	7 (10.0)	32 (8.5)
筋骨格系および結合組織障害	17 (10.6)	16 (10.8)	9 (12.9)	42 (11.1)	13 (8.1)	17 (11.5)	4 (5.7)	34 (9.0)	28 (17.5)	31 (20.9)	11 (15.7)	70 (18.5)
背部痛	5 (3.1)	4 (2.7)	1 (1.4)	10 (2.6)	4 (2.5)	4 (2.7)	0	8 (2.1)	9 (5.6)	7 (4.7)	1 (1.4)	17 (4.5)
筋痙縮	1 (0.6)	4 (2.7)	7 (10.0)	12 (3.2)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.4)	4 (1.1)	3 (1.9)	5 (3.4)	7 (10.0)	15 (4.0)
神経系障害	9 (5.6)	9 (6.1)	2 (2.9)	20 (5.3)	9 (5.6)	8 (5.4)	1 (1.4)	18 (4.8)	17 (10.6)	16 (10.8)	2 (2.9)	35 (9.3)
精神障害	6 (3.8)	5 (3.4)	2 (2.9)	13 (3.4)	0	0	0	0	10 (6.3)	8 (5.4)	2 (2.9)	20 (5.3)
腎および尿路障害	1 (0.6)	4 (2.7)	2 (2.9)	7 (1.9)	4 (2.5)	3 (2.0)	1 (1.4)	8 (2.1)	4 (2.5)	7 (4.7)	3 (4.3)	14 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (11.9)	20 (13.5)	8 (11.4)	47 (12.4)	21 (13.1)	15 (10.1)	3 (4.3)	39 (10.3)	37 (23.1)	30 (20.3)	10 (14.3)	77 (20.4)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.9)	5 (3.4)	0	8 (2.1)	7 (4.4)	4 (2.7)	1 (1.4)	12 (3.2)	9 (5.6)	8 (5.4)	1 (1.4)	18 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	9 (5.6)	6 (4.1)	1 (1.4)	16 (4.2)	1 (0.6)	6 (4.1)	2 (2.9)	9 (2.4)	10 (6.3)	10 (6.8)	3 (4.3)	23 (6.1)
血管障害	4 (2.5)	6 (4.1)	4 (5.7)	14 (3.7)	6 (3.8)	5 (3.4)	0	11 (2.9)	10 (6.3)	11 (7.4)	4 (5.7)	25 (6.6)

表 37　　PT010008 試験においていずれかの治療群で 3%に認められた有害事象（PT010008 試験安全性解析対象集団）

	0 to ≤24 Weeks				>24 Weeks to ≤52 Weeks				0 to ≤52 Weeks			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)
高血圧	4 (2.5)	3 (2.0)	3 (4.3)	10 (2.6)	3 (1.9)	3 (2.0)	0	6 (1.6)	7 (4.4)	6 (4.1)	3 (4.3)	16 (4.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.2.2.1、表 4.1.2.2.2 及び表 4.1.2.2.3.

2.7.4.2.1.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象とは、治験薬との因果関係が疑われ（治験責任医師等の判断に基づく）、治験薬との因果関係評価において治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された有害事象と定義した。

2.7.4.2.1.3.1 PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、いずれかの治療群で発現割合 1%以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験責任医師等の評価）の基本語別の要約を表 38に示す。

全体として、291 例（15.3%）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。基本語別では、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。基本語別で、最も高頻度に認められた事象は、発声障害（2.1%）であり、その発現割合は ICS を含まない治療群の GFF MDI 群（0.5%）と比較して、ICS を含む治療群の 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割合は治療群間で概ね同程度であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.4.1）。

表 38 PT010006 試験においていずれかの治療群で 1%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
治験薬と関連ありと判断された有害事象合計	112 (17.5)	91 (14.6)	48 (15.3)	40 (12.6)	291 (15.3)
発声障害	19 (3.0)	3 (0.5)	13 (4.1)	5 (1.6)	40 (2.1)
口腔カンジダ症	8 (1.3)	4 (0.6)	4 (1.3)	3 (0.9)	19 (1.0)
筋痙縮	9 (1.4)	2 (0.3)	5 (1.6)	3 (0.9)	19 (1.0)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.6)	7 (1.1)	3 (1.0)	4 (1.3)	18 (0.9)
上気道感染	8 (1.3)	2 (0.3)	3 (1.0)	3 (0.9)	16 (0.8)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (1.0)	3 (0.9)	8 (0.4)
咽頭炎	1 (0.2)	0	3 (1.0)	0	4 (0.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

注：治験薬と関連ありとは、治験責任医師等の判断に基づき、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合を指す。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.4.1 から引用

2.7.4.2.1.3.2 PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、いずれかの治療群で発現割合 2%以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験責任医師等の評価）の要約を表 39に示す。

全体として、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（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.8）。

表 39 PT010008 試験においていずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) BID n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) n (%)	全被験者 (N=456) n (%)
治験薬と関連ありと判断された有害事象合計	35 (18.0)	29 (16.7)	17 (19.3)	81 (17.8)
発声障害	4 (2.1)	1 (0.6)	5 (5.7)	10 (2.2)
筋痙縮	3 (1.5)	1 (0.6)	4 (4.5)	8 (1.8)
口腔カンジダ症	3 (1.5)	2 (1.1)	2 (2.3)	7 (1.5)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.3)	2 (0.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：治験薬と関連ありとは、治験責任医師等の判断に基づき、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合を指す。
注：PT010006 試験期間中に報告された有害事象を含む。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.8 から引用

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

基本語別では、最も高頻度に認められた重度の有害事象は PT010006 試験及び PT010008 試験ともに、慢性閉塞性肺疾患であった（2.7.4.2.1.4.1項及び2.7.4.2.1.4.2項を参照）。COPD はこれらの試験の対象疾患であったため、COPD 増悪は予測された事象であった。したがって、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、PT010008 試験の治験総括報告書 5.5.1.3 項参照）

2.7.4.2.1.4.1 PT010006 試験

全体として、150 例（7.9%）に少なくとも 1 件の重度の有害事象が認められた（表 32）。2.7.4.2.1.4項に示したとおり、PT010006 試験において最も高頻度に認められた重度の有害事象（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）。慢性閉塞性肺疾患の他には、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認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2 PT010008 試験

全体として、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（表 33）。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 試験の治験総括報告書 表 4.1.21、表 4.1.22 及び表 4.1.23）。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。

2.7.4.2.1.5 死亡

2.7.4.2.1.5.1 PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、死亡に至ったすべての有害事象の要約を表 40 に示す。

死亡に至った有害事象の発現例数は全体でも少数であった。本試験期間中に、12 例の死亡に至った有害事象（投与期間中）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%）、及び非盲検の Symbicort TBH 群 1 例（0.3%）であった。

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（治療群を通じて、認められた死亡に至った有害事象 12 例中 10 例は関連なし［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、両例の死亡は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の 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）、並びに非盲検の Symbicort TBH 群の 1 例（基本語：脊椎転移［注：この事象は判定委員会により、呼吸器系の事象（肺炎）と判定された］）であった。さらに、3 例の死亡は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）並びに 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）。

表 40　　PT010006 試験における死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

被験者 ID	報告用語（基本語）	発現時期	初回投与から有害事象発現までの期間（日）	最終投与から有害事象発現までの期間（日）	有害事象に対する治療	因果関係	判定委員会による死因の判定結果
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID							
[redacted]	右脳梗塞（脳梗塞）	治療期間中	59	0	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	急性骨髄性白血病（最新診断名）（急性骨髄性白血病）	治療期間中	63	0	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
[redacted]	急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）	治療期間中	54	0	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	煙吸入（フューム吸引性呼吸障害）	治療期間中	61	1	No	Not Related	Other Specify=Accidental
[redacted]	敗血症（敗血症）	治療期間中	157	0	Yes	Not Related	Other Specify=Infection
[redacted]	転移病巣を伴う小細胞肺癌（遠隔転移を伴う小細胞肺癌）	治療期間中	104	1	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
GFF MDI 14.4/9.6 µg BID							
[redacted]	右中葉性肺炎（肺炎）	治療期間中	102	0	Yes	Possibly	Respiratory Type=COPD
[redacted]	心肺停止（心肺停止）	治療期間中	153	1	No	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	原因不明の死亡（死亡）	治療期間中	15	1	Yes	Probably	Respiratory Type=COPD
BFF MDI 320/9.6 µg BID							
[redacted]	転移性脳腫瘍（遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍）	治療期間中	131	1	Yes	Not Related	N/A
	頭蓋内占拠性病変（中枢神経系病変）	治療期間中	131	1	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)

表 40　　PT010006 試験における死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

被験者 ID	報告用語（基本語）	発現時期	初回投与から有害事象発現までの期間（日）	最終投与から有害事象発現までの期間（日）	有害事象に対する治療	因果関係	判定委員会による死因の判定結果
[redacted]	肺癌（扁平上皮細胞癌）（肺扁平上皮癌）	治療期間中	96	1	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
Symbicort TBH 400/12 μg BID							
[redacted]	腰椎転移の疑い（脊椎転移）	治療期間中	47	0	Yes	Not Related	Respiratory (Pneumonia)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
注：死亡に至った有害事象が投与期間中に発現した場合、同有害事象による死亡も投与期間中の死亡と判断した。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.15.1.1、表 3.15.1.3、表 3.15.2.1、表 3.15.4、一覧表 7.3、一覧表 7.4 から引用

治験薬による投与終了後に死亡は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.15.1.3）。

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。

2.7.4.2.1.5.2 PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、死亡に至ったすべての有害事象の要約を表 41 に示す。

PT010008 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（これらは PT010006 試験の結果にすでに含まれている〔2.7.4.2.1.5.1項及び表 40〕）、1 例は 24 週以降の発現であった（表 41）。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（PT010008 試験の治験総括報告書 5.5.1.3 項）。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（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.30a）

死亡例の叙述は PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.1 項に記載している。

表 41　　PT010008 試験における死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

被験者 ID	有害事象（基本語）	発現時期	初回投与から有害事象発現までの期間（日）	最終投与から有害事象発現までの期間（日）	有害事象に対する治療	因果関係	判定委員会による死因の判定結果
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID							
[redacted]	脳梗塞	治療期間中	59	0	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	フューム吸引性呼吸障害	治療期間中	61	1	No	Not Related	Other (Specify=Accidental)
[redacted]	敗血症	治療期間中	157	0	Yes	Not Related	Other (Specify=Infection)
GFF MDI 14.4/9.6 µg BID							
[redacted]	心筋虚血	治療期間中	213	0	No	Not Related	Cardiovascular

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.30a、表 4.1.30b、表 4.1.32、一覧表 7.3、一覧表 7.4 から引用

投与期間終了後の死亡はなかった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.30b）

2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、いずれかの治療群の 2 例以上で発現した重篤な有害事象の要約を表 42に示す。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 PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に記載している。

全体で、173 例（9.1%）において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」（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、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（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、全体での発現割合が 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。

曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現割合は、重篤な有害事象の発現割合と同様の傾向が認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.8.3.1）。

表 42　PT010006 試験においていずれかの治療群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
重篤な有害事象合計	55 (8.6)	68 (10.9)	21 (6.7)	29 (9.1)	173 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (3.1)	33 (5.3)	10 (3.2)	15 (4.7)	78 (4.1)
慢性閉塞性肺疾患	17 (2.7)	32 (5.1)	8 (2.5)	13 (4.1)	70 (3.7)
急性呼吸不全	4 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	6 (0.3)
気胸	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.3)
感染症および寄生虫症	16 (2.5)	14 (2.2)	3 (1.0)	5 (1.6)	38 (2.0)
肺炎	8 (1.3)	6 (1.0)	1 (0.3)	0	15 (0.8)
心臓障害	5 (0.8)	8 (1.3)	4 (1.3)	3 (0.9)	20 (1.1)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.3)
心房細動	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)
胃腸障害	3 (0.5)	5 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	10 (0.5)
単径ヘルニア	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5)	0	0	2 (0.6)	5 (0.3)
椎間板障害	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.1 から引用

投与終了後の重篤な有害事象の発現割合は低く、治療群間で同様であった（範囲；0.6%～1.6%）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.7.2.3）

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象

全体として、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（治験責任医師等による評価）の発現割合は低く（1.5%）、治療群間で同程度（範囲：1.0%～1.9%）であった。基本語別でみると、最も高頻度に認められ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（全体で 2 例、BGF MDI 群及び GFF MDI 群の各 1 例）であった。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 例で発現した事象であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（治験責任医師等による評価）の発現割合及び種類は治療群を通して概ね同様であった。

2.7.4.2.1.6.2 PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、いずれかの治療群の 2 例以上で発現した重篤な有害事象の要約を表 43に示す。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。

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、全体で 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。

曝露量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（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.15）。

表 43 PT010008 試験において 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) n (%)	全被験者 (N=456) n (%)
重篤な有害事象合計	33 (17.0)	22 (12.6)	7 (8.0)	62 (13.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (7.2)	9 (5.2)	2 (2.3)	25 (5.5)
慢性閉塞性肺疾患	12 (6.2)	9 (5.2)	1 (1.1)	22 (4.8)
急性呼吸不全	0	2 (1.1)	0	2 (0.4)
呼吸不全	1 (0.5)	0	1 (1.1)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	6 (3.1)	6 (3.4)	2 (2.3)	14 (3.1)
肺炎	2 (1.0)	4 (2.3)	0	6 (1.3)
蜂巣炎	1 (0.5)	0	1 (1.1)	2 (0.4)

表 43　PT010008 試験において 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) n (%)	全被験者 (N=456) n (%)
敗血症	1 (0.5)	0	1 (1.1)	2 (0.4)
心臓障害	4 (2.1)	5 (2.9)	3 (3.4)	12 (2.6)
急性心筋梗塞	0	2 (1.1)	0	2 (0.4)
完全房室ブロック	1 (0.5)	0	1 (1.1)	2 (0.4)
心筋梗塞	2 (1.0)	0	0	2 (0.4)
胃腸障害	2 (1.0)	3 (1.7)	0	5 (1.1)
急性膵炎	1 (0.5)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
神経系障害	3 (1.5)	0	0	3 (0.7)
失神	2 (1.0)	0	0	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.5)	1 (0.6)	0	2 (0.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：PT010006 試験期間中の重篤な有害事象を含む。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.11.1 から引用

PT010008 試験の PT010008 試験安全性解析対象集団（24 週以降に投与を継続した被験者の部分集団）について、比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（すなわち、いずれかの治療群で 2 例以上）の要約を全投与期間（52 週間）、24 週まで、24 週以降別に表 44に示す。

全体として、重篤な有害事象が最初の 24 週間に 5.8%の被験者で認められ、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。

最初の 24 週間において、全体で高頻度に認められた有害事象は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎で、ともに BGF MDI 群（1.9%及び 1.3%）及び GFF MDI 群（3.4%及び 1.4%）のみで報告された。最初の 24 週間に報告されたその他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみであった。24 週以降で、高頻度に認められた有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（全体で 3.2%、範囲：1.4%～4.4%）、続いて急性呼吸不全、呼吸不全、及び心筋梗塞（いずれも全体で 2 例〔0.5%〕）であった。24 週以降に報告されたその他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみであった。

表 44　PT010008 試験において全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT010008 試験安全性解析対象集団）

	0 to ≤24 Weeks				>24 Weeks to ≤52 Weeks				0 to ≤52 Weeks			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4 / 9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4 / 9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4 / 9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)
重篤な有害事象合計	11 (6.9)	9 (6.1)	2 (2.9)	22 (5.8)	18 (11.3)	11 (7.4)	3 (4.3)	32 (8.5)	25 (15.6)	17 (11.5)	5 (7.1)	47 (12.4)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.4)	3 (0.8)	3 (1.9)	3 (2.0)	1 (1.4)	7 (1.9)	4 (2.5)	4 (2.7)	2 (2.9)	10 (2.6)
急性心筋梗塞	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	0	2 (0.5)
完全房室ブロック	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	1 (1.4)	2 (0.5)
心筋梗塞	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.5)	2 (1.3)	0	0	2 (0.5)
胃腸障害	0	2 (1.4)	0	2 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	3 (0.8)	2 (1.3)	3 (2.0)	0	5 (1.3)
急性膵炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	4 (2.5)	3 (2.0)	0	7 (1.9)	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)	4 (2.5)	3 (2.0)	1 (1.4)	8 (2.1)
蜂巣炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.6)	0	1 (1.4)	2 (0.5)
肺炎	2 (1.3)	2 (1.4)	0	4 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	4 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.9)	5 (3.4)	0	8 (2.1)	9 (5.6)	5 (3.4)	1 (1.4)	15 (4.0)	11 (6.9)	8 (5.4)	1 (1.4)	20 (5.3)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.5)	0	2 (1.4)	0	2 (0.5)

表 44　　PT010008 試験において全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT010008 試験安全性解析対象集団）

	0 to ≤24 Weeks				>24 Weeks to ≤52 Weeks				0 to ≤52 Weeks			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4 / 9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4 / 9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)	BGF MDI 320/14.4 / 9.6 µg BID (N=160) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=148) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	全被験者 (N=378) n (%)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.9)	5 (3.4)	0	8 (2.1)	7 (4.4)	4 (2.7)	1 (1.4)	12 (3.2)	9 (5.6)	8 (5.4)	1 (1.4)	18 (4.8)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (1.4)	2 (0.5)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.11.2.1、表 4.1.11.2.2、及び表 4.1.11.2.3.

投与期間終了後の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：0～2.3%）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.12）。

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象

PT010008 試験の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%）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.16）。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）。

2.7.4.2.1.7 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1 PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、いずれかの治療群の 2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象の要約を表 45に示す。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 PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.3 項に記載している。

全体で、82 例（4.3%）において治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた。基本語別でみると、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（14 例［0.7%］）であった。全体で発現例が 3 例以上であったその他の投与中止に至った有害事象は呼吸困難（4 例）、並びに発声障害、肺炎、筋痙縮、敗血症及び心房細動（各 3 例）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1）。投与中止に至った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。

表 45 PT010006 試験のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
投与中止に至った有害事象合計	30 (4.7)	30 (4.8)	11 (3.5)	11 (3.5)	82 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.6)	12 (1.9)	5 (1.6)	3 (0.9)	30 (1.6)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.5)	8 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	14 (0.7)
呼吸困難	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (0.2)
発声障害	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.2)
肺腫瘤	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.1)
感染症および寄生虫症	4 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	11 (0.6)
肺炎	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	3 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)
筋痙縮	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 から引用

2.7.4.2.1.7.2 PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、いずれかの治療群の 2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象の要約を表 46に示す。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 PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.3 項に記載している。

全体で、34 例（7.5%）において治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。発現割合は投与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（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.6.1 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.10）。

表 46 PT010008 試験のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) n (%)	全被験者 (N=456) n (%)
投与中止に至った有害事象合計	16 (8.2)	12 (6.9)	6 (6.8)	34 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.0)	5 (2.9)	2 (2.3)	9 (2.0)
急性呼吸不全	0	2 (1.1)	0	2 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (1.1)	0	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (1.1)	5 (1.1)
肺炎	0	2 (1.1)	0	2 (0.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：投与中止に至った有害事象は、eCRF 上の、有害事象に対する処置が永続的な中止、重篤性の理由が転帰が生命を脅かす又は死亡であるもの。
注：PT010006 試験期間中の有害事象が含まれる。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.9 から引用

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.8.1 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の付録 12.1.9 項及び 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、いずれかの治療群で発現割合が 2%以上であった注目すべき有害事象の要約を表 47に示す。

注目すべき有害事象の全体の発現割合は低く、治療群間で同程度であった。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（3.0%）、発声障害（2.4%）、及び高血圧（1.8%）であった。注目すべき有害事象の発現割合は気管支炎及び高血圧については治療群間で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%）。注目すべき有害事象の発声障害の発現割合は BFF MDI 群（4.8%）、BGF MDI 群（3.1%）、非盲検の 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の事象はいずれも重篤ではなかった。高血圧については 1 件の症例が重篤であった（GFF MDI 群の 1 例）。

GFF MDI 群の 1 例において認められた注目すべき有害事象の奇異性気管支痙攣は、FEV_1 のベースラインから 20%超の低下及び関連咳嗽を伴っており（被験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）。

表 47 PT010006 試験のいずれかの治療群で 2%以上に認められた注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

医学的概念 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
肺炎以外の下気道感染	21 (3.3)	15 (2.4)	13 (4.1)	10 (3.1)	59 (3.1)
気管支炎	20 (3.1)	15 (2.4)	12 (3.8)	9 (2.8)	56 (3.0)
発声障害または失声症	20 (3.1)	5 (0.8)	15 (4.8)	6 (1.9)	46 (2.4)
発声障害	20 (3.1)	5 (0.8)	15 (4.8)	6 (1.9)	46 (2.4)
高血圧	15 (2.3)	10 (1.6)	9 (2.9)	5 (1.6)	39 (2.1)
高血圧	13 (2.0)	10 (1.6)	8 (2.5)	4 (1.3)	35 (1.8)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

注：注目すべき有害事象を網羅した一覧表は PT010006 試験の治験総括報告書に添付の解析計画書の表 7（付録 12.1.9 項）に示している。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.2.3.1 から引用

PT010008 試験

PT010008 試験において、いずれかの治療群で発現割合が 3%以上であった注目すべき有害事象の要約を表 48に示す。

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%）で高かった。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（PT010008 試験の治験総括報告書 7.4.4.4 項）。

奇異性気管支痙攣は報告されず、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す症例はなかった（PT010008 試験の治験総括報告書 5.5.1.3 項）。

表 48　PT010008 試験のいずれかの治療群で 3%以上に認められた注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

医学的概念 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88) n (%)	全被験者 (N=456) n (%)
眼への影響	14 (7.2)	6 (3.4)	4 (4.5)	24 (5.3)
白内障	6 (3.1)	0	2 (2.3)	8 (1.8)
肺炎以外の下気道感染	12 (6.2)	8 (4.6)	2 (2.3)	22 (4.8)
気管支炎	12 (6.2)	8 (4.6)	2 (2.3)	22 (4.8)
高血圧	8 (4.1)	6 (3.4)	6 (6.8)	20 (4.4)
高血圧	8 (4.1)	6 (3.4)	4 (4.5)	18 (3.9)
肺炎事象	7 (3.6)	8 (4.6)	1 (1.1)	16 (3.5)
肺炎	5 (2.6)	8 (4.6)	1 (1.1)	14 (3.1)
糖尿病	6 (3.1)	6 (3.4)	2 (2.3)	14 (3.1)
高血糖	3 (1.5)	6 (3.4)	0	9 (2.0)
発声障害又は失声症	6 (3.1)	2 (1.1)	5 (5.7)	13 (2.9)
発声障害	6 (3.1)	2 (1.1)	5 (5.7)	13 (2.9)
低カリウム血症	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (3.4)	8 (1.8)
低カリウム血症	3 (1.5)	1 (0.6)	3 (3.4)	7 (1.5)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：AESI の全一覧は PT010008 試験の治験総括報告書付録 12.1.9 に記載している。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.5.

2.7.4.2.1.8.2 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いた悪性腫瘍）

PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、新生物の発現割合（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いた悪性腫瘍）の要約はそれぞれ PT010006 試験の治験総括報告書の表 3.10.1.1 及び表 3.10.2.1 に示している。

基本語別では、全体で最も高頻度に認められ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）。その他にはいずれの治療群でも 2 例以上で発現した新生物（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%）、治療群間でも同程度（範囲：0%～0.6%）であった。治療群を通して報告のあった新生物の発現割合及び種類に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）。

PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、新生物の発現割合（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いた悪性腫瘍）の要約はそれぞれ PT010008 試験の治験総括報告書の表 4.1.17 及び表 4.1.18 に示している。

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（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.17）。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）。（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.19）。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）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.18 及び表 4.1.20）

2.7.4.2.1.8.3 MACE（主要心血管イベント）

COPD 患者にみられる心血管疾患の有病率を考慮し、主要心血管イベント（MACE）について、判定委員会の手順書に記載の事前に定められた判定基準に従って評価を行うこととした（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・脳血管イベント（CCV）を評価し、MACE に該当するかどうかを確定した。

PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、判定委員会の判定に基づいて MACE に分類された事象の要約を表 49に示す。

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、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の

表 3.13.3.1）。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、治療群間で同程度（範囲：0.3%～0.6%）であった（表 49）。

MACE 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）。

表 49　PT010006 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
CEC に提出されたイベント、n (%)	8 (1.3)	7 (1.1)	4 (1.3)	4 (1.3)	23 (1.2)
CEC に提出されたイベント件数	9	7	4	4	24
CEC が MACE と判定したイベント、n (%)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	9 (0.5)
非致死性心筋梗塞、n (%)	0	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.3)
心血管死、n (%)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)
非致死性脳卒中、n (%)	0	0	0	0	0

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、CEC：判定委員会、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MACE：主要心血管イベント、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.13.3.1 から引用

PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、判定委員会の判定に基づいて MACE に分類された事象の要約を表 50に示す。

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〔PT010008 試験の治験総括報告書の表 4.1.32〕）。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）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.26）。

表 50　PT010008 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
CEC に提出されたイベント、n (%)	6 (3.1)	4 (2.3)	0	10 (2.2)
CEC に提出されたイベント件数	6	5	0	11
CEC が MACE と判定したイベント、n (%)	3 (1.5)	3 (1.7)	0	6 (1.3)
心血管死, n (%) [events]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
非致死性心筋梗塞, n (%) [events]	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	0	4 (0.9) [4]
非致死性脳卒中, n (%) [events]	0	0	0	0

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、CEC：判定委員会、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MACE：主要心血管イベント、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.27.

2.7.4.2.1.8.4　肺炎事象

被験者における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、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全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することとした。

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（詳細については PT010006 試験の治験総括報告書の「注目すべき有害事象」の項、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 試験の安全性解析対象集団について、判定委員会により肺炎事象と判定された事象の要約を表 51に示す。

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、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間で同程度（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。

肺炎事象の曝露期間で調整した発現割合は全体で 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）。

表 51　PT010006 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)
CEC に提出されたイベント、n (%)	16 (2.5)	11 (1.8)	7 (2.2)	6 (1.9)	40 (2.1)
CEC に提出されたイベント件数	16	13	7	6	42
CEC が肺炎事象と判定したイベント、n (%)	12 (1.9)	10 (1.6)	6 (1.9)	4 (1.3)	32 (1.7)

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、CEC：判定委員会、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
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.13.3.1 から引用

PT010008 試験

PT010008 試験安全性解析対象集団（24 週以降投与を継続した被験者）において、全体的に肺炎の発現割合は最初の 24 週間と 24 週以降で同様であった（2.1% vs 1.1%）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.2.2.2 及び表 4.1.2.2.3）。

PT010008 試験の安全性解析対象集団について、判定委員会により肺炎事象と判定された事象の要約を表 52に示す。

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）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.29）。

表 52　PT010008 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=88)	全被験者 (N=456)
CEC に提出されたイベント、n (%)	7 (3.6)	8 (4.6)	1 (1.1)	16 (3.5)
CEC に提出されたイベント件数	7	8	1	16
CEC が肺炎事象と判定したイベント、n (%) [event]	4 (2.1) [4]	6 (3.4) [6]	1 (1.1) [1]	11 (2.4) [11]

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、CEC：判定委員会、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
PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.27 から引用

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

PT010006 試験及び PT010008 試験における器官別有害事象の解析結果は上記の「有害事象」（2.7.4.2.1.1項）、「比較的発現頻度の高かった有害事象」（2.7.4.2.1.2項）、「治験薬と関連ありと判断された有害事象」（2.7.4.2.1.3項）、「重症度別の有害事象」（2.7.4.2.1.4項）、「死亡」（2.7.4.2.1.5項）、「その他の重篤な有害事象」（2.7.4.2.1.6項）、及び「投与中止に至った有害事象」（2.7.4.2.1.7項）の各項に記載した。さらに、ICS/LAMA/LABA 配合剤については特定の注目すべき有害事象の解析も、関連事象毎に分類して実施し、その結果を2.7.4.2.1.8.1項に記載した。最後に、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いた悪性腫瘍）、MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義）、並びに肺炎事象の解析を実施し、それらの結果も2.7.4.2.1.8.1項に記載した。

2.7.4.2.2 日本人集団における有害事象の解析

本項には、PT010006 試験における日本人集団の有害事象データ及び、PT010007 試験の有害事象データを提示する。

PT010006 試験については、日本人の安全性解析対象集団について示す。

PT010007 試験の全有害事象データは、日本人安全性解析対象集団の全試験期間（52 週間）について示す。また、比較的発現頻度の高かった有害事象データは、PT010007 試験安全性解析対象集団について、3 カ月毎のデータも提示する。

2.7.4.2.2.1 有害事象の概要

2.7.4.2.2.1.1 PT010006 試験

PT010006 試験の日本人の安全性解析対象集団について、有害事象の概要を表 53に示す。

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。日本人被験者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って治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が認められた被験者は少数であった（1.2%）。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。治験薬投与中に死亡した日本人被験者数は少数であった（GFF MDI 群 1 例、BFF MDI 群 1 例）。

全体として、日本人集団における各有害事象区分の発現割合は概ね全体集団と同様であった。

表 53　　PT010006 試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%) [Events]	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%) [Events]	全被験者 (N=1896) n (%) [Events]	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%) [Events]	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%) [Events]	日本人被験者 (N=416) n (%) [Events]
有害事象合計	388 (60.7) [940]	384 (61.4) [898]	175 (55.7) [399]	183 (57.5) [482]	1130 (59.6) [2719]	93 (66.9) [213]	92 (66.7) [171]	51 (72.9) [113]	41 (59.4) [84]	277 (66.6) [581]
軽度	222 (34.7)	201 (32.2)	104 (33.1)	79 (24.8)	606 (32.0)	64 (46.0)	62 (44.9)	40 (57.1)	27 (39.1)	193 (46.4)
中等度	124 (19.4)	123 (19.7)	53 (16.9)	74 (23.3)	374 (19.7)	23 (16.5)	20 (14.5)	8 (11.4)	10 (14.5)	61 (14.7)
重度	42 (6.6)	60 (9.6)	18 (5.7)	30 (9.4)	150 (7.9)	6 (4.3)	10 (7.2)	3 (4.3)	4 (5.8)	23 (5.5)
治験薬と関連ありと判断された有害事象[a]	112 (17.5) [173]	91 (14.6) [139]	48 (15.3) [74]	40 (12.6) [79]	291 (15.3) [465]	29 (20.9) [37]	11 (8.0) [12]	12 (17.1) [19]	4 (5.8) [4]	56 (13.5) [72]
重篤な有害事象	55 (8.6) [73]	68 (10.9) [99]	21 (6.7) [27]	29 (9.1) [41]	173 (9.1) [240]	11 (7.9) [14]	14 (10.1) [21]	7 (10.0) [7]	6 (8.7) [7]	38 (9.1) [49]
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象	7 (1.1) [8]	12 (1.9) [13]	3 (1.0) [4]	6 (1.9) [9]	28 (1.5) [34]	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [5]	0	0	5 (1.2) [6]
投与中止に至った有害事象	30 (4.7) [36]	30 (4.8) [37]	11 (3.5) [15]	11 (3.5) [16]	82 (4.3) [104]	6 (4.3) [9]	6 (4.3) [6]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	16 (3.8) [19]
投与中止に至った重篤な有害事象	14 (2.2) [16]	22 (3.5) [27]	6 (1.9) [10]	10 (3.1) [11]	52 (2.7) [64]	2 (1.4) [4]	5 (3.6) [5]	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	10 (2.4) [12]
死亡（全要因）										
治験薬投与期間中	6 (0.9)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	12 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	2 (0.5)
治験薬投与終了後	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

a　治験薬と関連ありとは、治験責任医師等により治験薬と「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」又は「確実に関連あり」と判断された場合をいう。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.1、表 3.11.1.1、表 3.11.1.2、表 3.11.2.1、表 3.11.2.2、表 3.11.3.1、表 3.11.3.2、表 3.11.4.1、表 3.11.4.2、表 7.1.2 から作成

2.7.4.2.2.1.2 PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団について、有害事象の概要を表 54に示す。

半数以上の被験者（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で7.1～15.2%に認められ。GFF MDI 群で最も高かった。さらに、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%］）、治療群間で概ね同様であった（範囲：0.7～2.2%）。

PT010007 試験安全性解析対象集団の有害事象の発現割合及び種類は、日本人安全性解析対象集団と概ね同様であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.1.14）。

表 54　PT010007 試験における有害事象の概要（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%) [Events]	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%) [Events]	全被験者 (N=416) n (%) [Events]
有害事象合計	115 (82.7) [388]	114 (82.6) [366]	58 (82.9) [193]	57 (82.6) [162]	344 (82.7) [1109]
軽度	66 (47.5)	60 (43.5)	36 (51.4)	31 (44.9)	193 (46.4)
中等度	34 (24.5)	33 (23.9)	17 (24.3)	17 (24.6)	101 (24.3)
重度	15 (10.8)	21 (15.2)	5 (7.1)	9 (13.0)	50 (12.0)
治験薬と関連ありと判断された有害事象[a]	34 (24.5) [50]	16 (11.6) [17]	16 (22.9) [27]	9 (13.0) [10]	75 (18.0) [104]
重篤な有害事象	21 (15.1) [33]	30 (21.7) [47]	11 (15.7) [13]	14 (20.3) [18]	76 (18.3) [111]
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象[a]	3 (2.2) [3]	7 (5.1) [8]	2 (2.9) [2]	3 (4.3) [3]	15 (3.6) [16]
投与中止に至った有害事象	10 (7.2) [15]	12 (8.7) [12]	4 (5.7) [6]	6 (8.7) [6]	32 (7.7) [39]
投与中止に至った重篤な有害事象	6 (4.3) [10]	9 (6.5) [9]	3 (4.3) [5]	6 (8.7) [6]	24 (5.8) [30]
死亡（全要因）					
治験薬投与期間中	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (1.4)
治験薬投与終了後	0	0	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
注：PT010006 試験期間中に報告された有害事象を含む。
a 治験薬と関連ありとは、治験責任医師等の判断に基づき、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合を指す。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.1.13、表 3.11.1.2、表 3.11.2.2、表 3.11.3.2、表 3.11.4.2 から引用

2.7.4.2.2.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

2.7.4.2.2.2.1 PT010006 試験

日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で発現割合 2%以上の有害事象を表 55に示した。

日本人集団において比較的発現頻度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発現割合は日本人被験者において 3%以下であり、治療群間での差は小さかった。日本人集団における比較的発現頻度の高かった有害事象の種類は全体集団と同様であった。

BGF MDI 群の日本人集団において、上咽頭炎及び筋痙縮の発現割合は全体集団と比較して高かったが（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の重症度は軽度から中等度であった。他の有害事象の発現割合について、日本人集団と全体集団で特段の差は認められなかった。

表 55　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
有害事象合計	388 (60.7)	384 (61.4)	175 (55.7)	183 (57.5)	1130 (59.6)	93 (66.9)	92 (66.7)	51 (72.9)	41 (59.4)	277 (66.6)
感染症および寄生虫症	216 (33.8)	164 (26.2)	91 (29.0)	97 (30.5)	568 (30.0)	55 (39.6)	48 (34.8)	26 (37.1)	28 (40.6)	157 (37.7)
上咽頭炎	49 (7.7)	41 (6.6)	26 (8.3)	30 (9.4)	146 (7.7)	29 (20.9)	23 (16.7)	14 (20.0)	16 (23.2)	82 (19.7)
上気道感染	65 (10.2)	38 (6.1)	18 (5.7)	22 (6.9)	143 (7.5)	7 (5.0)	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	14 (3.4)
気管支炎	20 (3.1)	15 (2.4)	12 (3.8)	9 (2.8)	56 (3.0)	6 (4.3)	6 (4.3)	7 (10.0)	3 (4.3)	22 (5.3)
インフルエンザ	9 (1.4)	4 (0.6)	2 (0.6)	5 (1.6)	20 (1.1)	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (1.4)	4 (5.8)	10 (2.4)
咽頭炎	8 (1.3)	5 (0.8)	5 (1.6)	3 (0.9)	21 (1.1)	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (2.9)	2 (2.9)	9 (2.2)
肺炎*	12 (1.9)	10 (1.6)	6 (1.9)	4 (1.3)	32 (1.7)	6 (4.3)	1 (0.7)	1 (1.4)	0	8 (1.9)
口腔カンジダ症	10 (1.6)	5 (0.8)	5 (1.6)	5 (1.6)	25 (1.3)	3 (2.2)	0	2 (2.9)	2 (2.9)	7 (1.7)
鼻炎	5 (0.8)	1 (0.2)	3 (1.0)	2 (0.6)	11 (0.6)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	6 (1.4)
食道カンジダ症	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.2)	3 (2.2)	0	0	0	3 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (14.1)	88 (14.1)	50 (15.9)	45 (14.2)	273 (14.4)	25 (18.0)	19 (13.8)	15 (21.4)	9 (13.0)	68 (16.3)
慢性閉塞性肺疾患	17 (2.7)	32 (5.1)	8 (2.5)	13 (4.1)	70 (3.7)	4 (2.9)	5 (3.6)	2 (2.9)	1 (1.4)	12 (2.9)
発声障害	20 (3.1)	5 (0.8)	15 (4.8)	6 (1.9)	46 (2.4)	9 (6.5)	1 (0.7)	8 (11.4)	3 (4.3)	21 (5.0)
呼吸困難	9 (1.4)	9 (1.4)	8 (2.5)	8 (2.5)	34 (1.8)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	4 (0.6)	6 (1.0)	3 (1.0)	0	13 (0.7)	4 (2.9)	6 (4.3)	3 (4.3)	0	13 (3.1)
口腔咽頭痛	8 (1.3)	6 (1.0)	2 (0.6)	4 (1.3)	20 (1.1)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	6 (1.4)
胃腸障害	70 (11.0)	65 (10.4)	21 (6.7)	29 (9.1)	185 (9.8)	19 (13.7)	13 (9.4)	6 (8.6)	4 (5.8)	42 (10.1)
悪心	7 (1.1)	3 (0.5)	4 (1.3)	7 (2.2)	21 (1.1)	2 (1.4)	0	0	0	2 (0.5)
便秘	7 (1.1)	9 (1.4)	3 (1.0)	2 (0.6)	21 (1.1)	4 (2.9)	3 (2.2)	2 (2.9)	0	9 (2.2)
大腸ポリープ	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (2.9)	0	3 (0.7)

表 55　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	59 (9.2)	49 (7.8)	32 (10.2)	34 (10.7)	174 (9.2)	18 (12.9)	9 (6.5)	8 (11.4)	8 (11.6)	43 (10.3)
筋痙縮	21 (3.3)	8 (1.3)	17 (5.4)	6 (1.9)	52 (2.7)	12 (8.6)	2 (1.4)	5 (7.1)	2 (2.9)	21 (5.0)
背部痛	8 (1.3)	12 (1.9)	4 (1.3)	8 (2.5)	32 (1.7)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (1.4)
筋肉痛	0	3 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	7 (0.4)	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	26 (4.1)	26 (4.2)	6 (1.9)	17 (5.3)	75 (4.0)	8 (5.8)	6 (4.3)	3 (4.3)	6 (8.7)	23 (5.5)
湿疹	2 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.6)	6 (1.9)	14 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (2.9)	3 (4.3)	8 (1.9)
臨床検査	41 (6.4)	39 (6.2)	15 (4.8)	16 (5.0)	111 (5.9)	8 (5.8)	3 (2.2)	5 (7.1)	2 (2.9)	18 (4.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	7 (0.4)	2 (1.4)	0	2 (2.9)	0	4 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	27 (4.2)	29 (4.6)	16 (5.1)	17 (5.3)	89 (4.7)	6 (4.3)	5 (3.6)	3 (4.3)	3 (4.3)	17 (4.1)
挫傷	3 (0.5)	2 (0.3)	0	2 (0.6)	7 (0.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	5 (1.2)
眼障害	11 (1.7)	17 (2.7)	5 (1.6)	3 (0.9)	36 (1.9)	5 (3.6)	7 (5.1)	1 (1.4)	0	13 (3.1)
白内障	5 (0.8)	4 (0.6)	2 (0.6)	0	11 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	5 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (5.5)	29 (4.6)	7 (2.2)	13 (4.1)	84 (4.4)	4 (2.9)	3 (2.2)	4 (5.7)	0	11 (2.6)
非心臓性胸痛	5 (0.8)	2 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	14 (0.7)	0	0	2 (2.9)	0	2 (0.5)
血管障害	20 (3.1)	14 (2.2)	11 (3.5)	8 (2.5)	53 (2.8)	3 (2.2)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	6 (1.4)
高血圧	13 (2.0)	10 (1.6)	8 (2.5)	4 (1.3)	35 (1.8)	2 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (1.0)
耳および迷路障害	5 (0.8)	8 (1.3)	0	4 (1.3)	17 (0.9)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	5 (1.2)

表 55　　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
回転性めまい	3 (0.5)	4 (0.6)	0	1 (0.3)	8 (0.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	4 (1.0)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.2.1.1、表 7.2.1.7 から引用

2.7.4.2.2.2.2 PT010007 試験

日本人安全性解析対象集団において比較的発現頻度の高かった有害事象（全体で 2%以上）を表 56に示す。

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。基本語別でみると、上咽頭炎（32.3%）、気管支炎（9.9%）及び筋痙縮（7.5%）の発現が多かった。有害事象の発現割合は治療群間で概ね同様であり、有害事象発現率（1000 人・年あたり）も治療群間で同様であった。

PT010007 試験安全性解析対象集団における比較的発現頻度の高かった有害事象は日本人安全性解析対象集団と同様であった。

表 56 PT010007 試験において全体で 2%以上に認められた有害事象（日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
有害事象合計	115 (82.7)	114 (82.6)	58 (82.9)	57 (82.6)	344 (82.7)
感染症および寄生虫症	83 (59.7)	77 (55.8)	39 (55.7)	41 (59.4)	240 (57.7)
上咽頭炎	45 (32.4)	43 (31.2)	22 (31.4)	24 (34.8)	134 (32.2)
気管支炎	15 (10.8)	11 (8.0)	8 (11.4)	7 (10.1)	41 (9.9)
肺炎*	14 (10.1)	5 (3.6)	4 (5.7)	4 (5.8)	27 (6.5)
上気道感染	10 (7.2)	8 (5.8)	1 (1.4)	2 (2.9)	21 (5.0)
インフルエンザ	5 (3.6)	7 (5.1)	3 (4.3)	6 (8.7)	21 (5.0)
咽頭炎	3 (2.2)	5 (3.6)	3 (4.3)	2 (2.9)	13 (3.1)
口腔カンジダ症	5 (3.6)	0	3 (4.3)	3 (4.3)	11 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (24.5)	32 (23.2)	21 (30.0)	12 (17.4)	99 (23.8)
発声障害	10 (7.2)	1 (0.7)	9 (12.9)	3 (4.3)	23 (5.5)
慢性閉塞性肺疾患	7 (5.0)	11 (8.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	22 (5.3)
上気道の炎症	5 (3.6)	7 (5.1)	5 (7.1)	0	17 (4.1)
胃腸障害	25 (18.0)	19 (13.8)	12 (17.1)	15 (21.7)	71 (17.1)
便秘	6 (4.3)	5 (3.6)	4 (5.7)	2 (2.9)	17 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害	27 (19.4)	22 (15.9)	12 (17.1)	9 (13.0)	70 (16.8)
筋痙縮	16 (11.5)	6 (4.3)	6 (8.6)	3 (4.3)	31 (7.5)
背部痛	2 (1.4)	4 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.4)	9 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	13 (9.4)	14 (10.1)	6 (8.6)	9 (13.0)	42 (10.1)
湿疹	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (5.7)	4 (5.8)	12 (2.9)

表 56　PT010007 試験において全体で 2%以上に認められた有害事象（日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.8)	8 (5.8)	5 (7.1)	4 (5.8)	25 (6.0)
発熱	3 (2.2)	6 (4.3)	0	0	9 (2.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
注：PT010006 試験期間中に報告された有害事象を含む。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.2.1.2 から引用

日本人安全性解析対象集団における 3 カ月ごとの比較的発現頻度の高かった有害事象の発現の要約を表 57に示す。個々の有害事象の割合には治療群間又は経時的に変動があるものの、曝露期間に基づくと、個々の有害事象の種類や発現割合が投与時期や治療群で異なるというエビデンスは示されなかった。

表 57　　PT010007 試験における 3 カ月ごとの有害事象発現頻度（日本人安全性解析対象集団）

	Week 0 to 12				Week 13 to 24			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=134) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=124) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=65) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=65) n (%)
有害事象合計	78 (56.1)	62 (44.9)	38 (54.3)	28 (40.6)	59 (44.0)	48 (38.7)	31 (47.7)	25 (38.5)
感染症および寄生虫症	41 (29.5)	36 (26.1)	18 (25.7)	14 (20.3)	31 (23.1)	17 (13.7)	16 (24.6)	16 (24.6)
上咽頭炎	21 (15.1)	15 (10.9)	9 (12.9)	6 (8.7)	13 (9.7)	10 (8.1)	7 (10.8)	10 (15.4)
気管支炎	3 (2.2)	5 (3.6)	4 (5.7)	0	3 (2.2)	1 (0.8)	5 (7.7)	3 (4.6)
肺炎*	4 (2.9)	0	1 (1.4)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
上気道感染	5 (3.6)	3 (2.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0
インフルエンザ	0	2 (1.4)	0	3 (4.3)	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
咽頭炎	2 (1.4)	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)	0	0	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (10.1)	14 (10.1)	13 (18.6)	6 (8.7)	11 (8.2)	8 (6.5)	2 (3.1)	3 (4.6)
発声障害	7 (5.0)	1 (0.7)	6 (8.6)	3 (4.3)	2 (1.5)	0	2 (3.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (2.9)	0	3 (2.2)	4 (3.2)	0	1 (1.5)
上気道の炎症	2 (1.4)	4 (2.9)	3 (4.3)	0	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0
胃腸障害	10 (7.2)	7 (5.1)	4 (5.7)	2 (2.9)	9 (6.7)	8 (6.5)	3 (4.6)	2 (3.1)
便秘	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (1.4)	0	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.5)	0

表 57　PT010007 試験における 3 カ月ごとの有害事象発現頻度（日本人安全性解析対象集団）

	Week 0 to 12				Week 13 to 24			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=134) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=124) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=65) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=65) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (7.9)	4 (2.9)	5 (7.1)	6 (8.7)	7 (5.2)	5 (4.0)	3 (4.6)	2 (3.1)
筋痙縮	6 (4.3)	0	3 (4.3)	2 (2.9)	5 (3.7)	2 (1.6)	2 (3.1)	0
背部痛	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.6)	2 (1.4)	2 (2.9)	5 (7.2)	3 (2.2)	3 (2.4)	0	1 (1.5)
湿疹	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.2)	2 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (4.6)	0
発熱	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

	Week 24 to 36				Week 37 to 52			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=118) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=113) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=59) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=62) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=114) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=107) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=58) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=58) n (%)
有害事象合計	49 (41.5)	48 (42.5)	21 (35.6)	26 (41.9)	54 (47.4)	55 (51.4)	27 (46.6)	28 (48.3)
感染症および寄生虫症	29 (24.6)	26 (23.0)	13 (22.0)	15 (24.2)	33 (28.9)	32 (29.9)	18 (31.0)	17 (29.3)
上咽頭炎	11 (9.3)	12 (10.6)	5 (8.5)	8 (12.9)	16 (14.0)	16 (15.0)	10 (17.2)	6 (10.3)

	Week 24 to 36				Week 37 to 52			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=118) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=113) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=59) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=62) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=114) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=107) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=58) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=58) n (%)
気管支炎	7 (5.9)	5 (4.4)	0	1 (1.6)	6 (5.3)	5 (4.7)	1 (1.7)	4 (6.9)
肺炎*	4 (3.4)	2 (1.8)	2 (3.4)	3 (4.8)	4 (3.5)	2 (1.9)	1 (1.7)	1 (1.7)
上気道感染	2 (1.7)	3 (2.7)	0	1 (1.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	0
インフルエンザ	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	2 (1.9)	1 (1.7)	2 (3.4)
咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.7)	0	0	1 (0.9)	1 (1.7)	0
口腔カンジダ症	3 (2.5)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (0.9)	0	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.2)	9 (8.0)	4 (6.8)	1 (1.6)	9 (7.9)	9 (8.4)	4 (6.9)	1 (1.7)
発声障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.7)	6 (5.3)	0	0	2 (1.8)	3 (2.8)	0	1 (1.7)
上気道の炎症	0	0	1 (1.7)	0	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (1.7)	0
胃腸障害	5 (4.2)	6 (5.3)	3 (5.1)	9 (14.5)	6 (5.3)	5 (4.7)	4 (6.9)	3 (5.2)
便秘	1 (0.8)	3 (2.7)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.5)	4 (3.5)	2 (3.4)	0	6 (5.3)	10 (9.3)	1 (1.7)	1 (1.7)
筋痙縮	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	3 (2.8)	0	1 (1.7)
背部痛	1 (0.8)	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.7)	3 (2.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	5 (4.4)	6 (5.6)	1 (1.7)	2 (3.4)
湿疹	0	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	1 (1.7)	0

	Week 24 to 36				Week 37 to 52			
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=118) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=113) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=59) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=62) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=114) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=107) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=58) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=58) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.5)	5 (4.4)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	2 (3.4)
発熱	1 (0.8)	5 (4.4)	0	0	1 (0.9)	2 (1.9)	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.2.1.4、表 3.2.1.5、表 3.2.1.6、表 3.2.1.7 から引用

2.7.4.2.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

2.7.4.2.2.3.1 PT010006 試験

日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群での発現割合が 1%以上であった治験薬と関連ありと判断された有害事象を表 58に示す。

日本人集団において、比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は 18 例に認められた発声障害（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発現割合は日本人集団全体の 2.0%未満であった。

全体集団と同様に、日本人集団で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低く、その種類も同様であった。

表 58　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 1%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
治験薬と関連ありと判断された有害事象合計	112 (17.5)	91 (14.6)	48 (15.3)	40 (12.6)	291 (15.3)	29 (20.9)	11 (8.0)	12 (17.1)	4 (5.8)	56 (13.5)
発声障害	19 (3.0)	3 (0.5)	13 (4.1)	5 (1.6)	40 (2.1)	8 (5.8)	0	7 (10.0)	3 (4.3)	18 (4.3)
口腔カンジダ症	8 (1.3)	4 (0.6)	4 (1.3)	3 (0.9)	19 (1.0)	3 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.2)
筋痙縮	9 (1.4)	2 (0.3)	5 (1.6)	3 (0.9)	19 (1.0)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (1.4)	0	5 (1.2)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.6)	7 (1.1)	3 (1.0)	4 (1.3)	18 (0.9)	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.5)
上気道の炎症	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	2 (0.1)	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	2 (0.5)
上気道感染	8 (1.3)	2 (0.3)	3 (1.0)	3 (0.9)	16 (0.8)	0	0	0	0	0
肺炎*	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (1.0)	3 (0.9)	8 (0.4)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.2)	0	3 (1.0)	0	4 (0.2)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (0.5)	2 (0.3)	0	1 (0.3)	6 (0.3)	2 (1.4)	0	0	0	2 (0.5)
気管支炎	4 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	10 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.4)	0	3 (0.7)
食道カンジダ症	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.2)	3 (2.2)	0	0	0	3 (0.7)
上咽頭炎	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	6 (0.3)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
振戦	3 (0.5)	0	1 (0.3)	0	4 (0.2)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
再発食道癌	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
多幸気分	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)

表 58　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 1%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/ 9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
ほてり	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
注：治験薬と関連ありとは、治験責任医師等により治験薬と「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」又は「確実に関連あり」と判断された場合をいう。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.4.1、表 7.4 から引用

2.7.4.2.2.3.2 PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団について、全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（治験責任医師等の評価）の基本語別の要約を表 59に示す。

表 59 PT010007 試験において全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（日本人安全性解析対象集団）

基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
治験薬と関連ありと判断された有害事象合計	34 (24.5)	16 (11.6)	16 (22.9)	9 (13.0)	75 (18.0)
発声障害	9 (6.5)	0	8 (11.4)	3 (4.3)	20 (4.8)
口腔カンジダ症	4 (2.9)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	7 (1.7)
食道カンジダ症	3 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.2)
気管支炎	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.4)	0	4 (1.0)
肺炎*	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (1.0)
筋痙縮	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	7 (1.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (2.2)	0	0	3 (0.7)
上気道の炎症	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	2 (0.5)
口腔咽頭痛	2 (1.4)	0	0	0	2 (0.5)
中咽頭カンジダ症	0	0	2 (2.9)	0	2 (0.5)
細菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.5)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
注：治験薬と関連ありとは、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合を指す。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.4.2 から引用

2.7.4.2.2.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.2.4.1 PT010006 試験

日本人集団において、重度の有害事象を発現した被験者はほとんどなかった（範囲：4.3%～7.2%）。日本人集団において、最も発現頻度の高かった重度の有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、その発現割合は治療群間で同程度であった（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。

慢性閉塞性肺疾患以外で、いずれかの治療群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は日本人集団の 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、1 例は判定委員会により肺炎事象と判定された。（PT010006 試験の治験総括報告書一覧表 7.3 及び一覧表 7.4）

2.7.4.2.2.4.2 PT010007 試験

全体として、50 例（12.0%）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。

2.7.4.2.2.5 死亡

2.7.4.2.2.5.1 PT010006 試験

日本人集団において、2 例の死亡例が報告された（GFF MDI 群：心肺停止、BFF MDI 群：肺扁平上皮癌）。これら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（表 40の被験者 ID [redacted] 及び [redacted]）。BGF MDI 群において、死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.2.5.2 PT010007 試験

死亡に至ったすべての有害事象の一覧を表 60に示す。

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。

表 60　PT010007 試験において死亡に至った有害事象（日本人安全性解析対象集団）

被験者 ID	報告用語（基本語）	発現時期	初回投与から死亡までの期間（日）	最終投与から死亡までの期間（日）	有害事象に対する治療	治験責任医師等による因果関係評価	判定委員会による死因の判定結果
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg							
[redacted]	交通事故（交通事故）	On treatment	340	2	Yes	Not Related	Other Specify=Accidental
[redacted]	致死性不整脈（不整脈）	On treatment	194	5	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	播種性血管内凝固（播種性血管内凝固）	On treatment	209	13	Yes	Not Related	Other Specify=Infection
	肺炎（肺炎）	On treatment	209	13	Yes	Not Related	NA
GFF MDI 14.4/9.6 µg							
[redacted]	心肺停止（心肺停止）	On treatment	153	2	No	Not Related	Cardiovascular
BFF MDI 320/9.6 µg							
[redacted]	肺癌（肺扁平上皮癌）	On treatment	324	230	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
Symbicort TBH 400/12 µg							
[redacted]	肺腺癌（肺腺癌）	On treatment	356	74	No	Not Related	Cancer (Lung, Other)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当なし、TBH：Turbuhaler
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.15.1.2、表 3.15.1.4、表 3.15.2.2、一覧表 7.3、一覧表 7.4.

2.7.4.2.2.6 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.2.6.1 PT010006 試験

いずれかの治療群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の要約を表 61に示す。

日本人集団において、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（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%］）であった。その他の重篤な有害事象は各治療群の 1 例又は 2 例に認められたのみであった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 7.3.1.3）。

重篤な有害事象の発現割合及び種類は日本人集団と全体集団で同様であった。

日本人集団において、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（治験責任医師等の判断による）の発現割合は低かった（1.2%）。5 例の日本人被験者において 4 種類の治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が報告された（BGF MDI 群：細菌性肺炎 1 例、GFF MDI 群：慢性閉塞性肺疾患 2 例、不安定狭心症及び冠動脈疾患各 1 例）。日本人集団において 2 例以上で報告され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のみであった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.9.2）。

表 61　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
重篤な有害事象合計	55 (8.6)	68 (10.9)	21 (6.7)	29 (9.1)	173 (9.1)	11 (7.9)	14 (10.1)	7 (10.0)	6 (8.7)	38 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (3.1)	33 (5.3)	10 (3.2)	15 (4.7)	78 (4.1)	5 (3.6)	6 (4.3)	3 (4.3)	1 (1.4)	15 (3.6)
慢性閉塞性肺疾患	17 (2.7)	32 (5.1)	8 (2.5)	13 (4.1)	70 (3.7)	4 (2.9)	5 (3.6)	2 (2.9)	1 (1.4)	12 (2.9)
急性呼吸不全	4 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	6 (0.3)	0	0	0	0	0
気胸	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	16 (2.5)	14 (2.2)	3 (1.0)	5 (1.6)	38 (2.0)	5 (3.6)	1 (0.7)	0	2 (2.9)	8 (1.9)
肺炎*	8 (1.3)	6 (1.0)	1 (0.3)	0	15 (0.8)	4 (2.9)	0	0	0	4 (1.0)
心臓障害	5 (0.8)	8 (1.3)	4 (1.3)	3 (0.9)	20 (1.1)	0	4 (2.9)	0	2 (2.9)	6 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.3)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.2)
心房細動	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (0.5)	5 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	10 (0.5)	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
鼠径ヘルニア	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5)	0	0	2 (0.6)	5 (0.3)	0	0	0	0	0
椎間板障害	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.1、表 7.3.1.3 から引用

2.7.4.2.2.6.2 PT010007 試験

日本人安全性解析対象集団における全 52 週間で比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（全体で 2 例以上）を表 62に示す。

全体で 76 例（18.3%）に重篤な有害事象が認められた。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。

PT010007 試験安全性解析対象集団で報告された重篤な有害事象の発現割合や種類は、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団と概ね同様であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.3）。

表 62 PT010007 試験において全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
重篤な有害事象合計	21 (15.1)	30 (21.7)	11 (15.7)	14 (20.3)	76 (18.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.8)	14 (10.1)	3 (4.3)	2 (2.9)	27 (6.5)
慢性閉塞性肺疾患	7 (5.0)	11 (8.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	22 (5.3)
気胸	0	2 (1.4)	1 (1.4)	0	3 (0.7)
感染症および寄生虫症	11 (7.9)	7 (5.1)	3 (4.3)	4 (5.8)	25 (6.0)
肺炎*	8 (5.8)	3 (2.2)	1 (1.4)	2 (2.9)	14 (3.4)
細菌性肺炎	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	3 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.4)	3 (2.2)	3 (4.3)	3 (4.3)	11 (2.6)
結腸癌	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.5)
心臓障害	1 (0.7)	5 (3.6)	0	3 (4.3)	9 (2.2)
急性心筋梗塞	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.5)
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.4)	3 (4.3)	6 (1.4)
大腸ポリープ	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (0.7)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.2 から引用

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（15 例［3.6%］）、治療群間で同様であった（範囲：2.2～5.1%）。高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された重篤な

有害事象は肺炎及び慢性閉塞性肺疾患（各 3 例［0.7%］）であった。これら以外に 2 例以上で認められた治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、細菌性肺炎（BGF MDI 群 1 例、GFF MDI 群 1 例）のみであった。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、治療群を通して、概ね同様であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.9.2）。

2.7.4.2.2.7 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.2.7.1 PT010006 試験

いずれかの治療群で 2 例以上報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を表 63に示す。

日本人集団において、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（BGF MDI 群 2 例［1.4%］、GFF MDI 群 2 例［1.4%］）であり、日本人被験者の 2 例以上で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のみであった。

BGF MDI 群の日本人被験者 1 例で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。

日本人集団において報告された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様であった。

表 63　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	日本人被験者 (N=416) n (%)
投与中止に至った有害事象	30 (4.7)	30 (4.8)	11 (3.5)	11 (3.5)	82 (4.3)	6 (4.3)	6 (4.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	16 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.6)	12 (1.9)	5 (1.6)	3 (0.9)	30 (1.6)	3 (2.2)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	7 (1.7)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.5)	8 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	14 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	4 (1.0)
呼吸困難	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (0.2)	0	0	0	0	0
発声障害	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.2)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
肺腫瘤	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	11 (0.6)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	2 (0.5)
肺炎*	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	3 (0.2)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
筋痙縮	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1、表 7.5 から引用

2.7.4.2.2.7.2 PT010007 試験

日本人安全性解析対象集団において、全体で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象の要約を表 64に示す。非重篤な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 PT010007 試験の治験総括報告書 11.5.3 項に記載している。

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。

表 64 PT010007 試験において全体で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=69) n (%)	All Subjects (N=416) n (%)
投与中止に至った有害事象	10 (7.2)	12 (8.7)	4 (5.7)	6 (8.7)	32 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2)	7 (5.1)	1 (1.4)	0	11 (2.6)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.4)	5 (3.6)	0	0	7 (1.7)
感染症および寄生虫症	2 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.9)	5 (1.2)
肺炎*	2 (1.4)	0	0	1 (1.4)	3 (0.7)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.5.2 から引用

2.7.4.2.2.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.8.1 注目すべき有害事象

PT010006 試験

日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で発現割合が 2%以上であった注目すべき有害事象の要約を表 65に示す（注目すべき有害事象の一覧表は PT010006 試験の治験総括報告書の付録 12.1.9 項参照）。

日本人集団において、高頻度に認められた基本語は気管支炎（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、概ね治療群間で同様であった。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全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%、1.9% vs 4.3%）。その他の注目すべき有害事象について、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。

表 65　PT010006 試験の日本人集団又は全体集団のいずれかの治療群で 2%以上に認められた注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象 基本語	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	日本人被験者 (N=416)
肺炎以外の下気道感染	21 (3.3)	15 (2.4)	13 (4.1)	10 (3.1)	59 (3.1)	6 (4.3)	6 (4.3)	7 (10.0)	3 (4.3)	22 (5.3)
気管支炎	20 (3.1)	15 (2.4)	12 (3.8)	9 (2.8)	56 (3.0)	6 (4.3)	6 (4.3)	7 (10.0)	3 (4.3)	22 (5.3)
発声障害又は失声症	20 (3.1)	5 (0.8)	15 (4.8)	6 (1.9)	46 (2.4)	9 (6.5)	1 (0.7)	8 (11.4)	3 (4.3)	21 (5.0)
発声障害	20 (3.1)	5 (0.8)	15 (4.8)	6 (1.9)	46 (2.4)	9 (6.5)	1 (0.7)	8 (11.4)	3 (4.3)	21 (5.0)
カンジダ	14 (2.2)	5 (0.8)	5 (1.6)	5 (1.6)	29 (1.5)	6 (4.3)	0	2 (2.9)	2 (2.9)	10 (2.4)
口腔カンジダ症	10 (1.6)	5 (0.8)	5 (1.6)	5 (1.6)	25 (1.3)	3 (2.2)	0	2 (2.9)	2 (2.9)	7 (1.7)
食道カンジダ症	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.2)	3 (2.2)	0	0	0	3 (0.7)
肺炎	15 (2.3)	12 (1.9)	7 (2.2)	6 (1.9)	40 (2.1)	8 (5.8)	1 (0.7)	1 (1.4)	0	10 (2.4)
肺炎*	12 (1.9)	10 (1.6)	6 (1.9)	4 (1.3)	32 (1.7)	6 (4.3)	1 (0.7)	1 (1.4)	0	8 (1.9)
眼への影響	5 (0.8)	4 (0.6)	4 (1.3)	2 (0.6)	15 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	5 (1.2)
白内障	5 (0.8)	4 (0.6)	2 (0.6)	0	11 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	5 (1.2)
高血圧	15 (2.3)	10 (1.6)	9 (2.9)	5 (1.6)	39 (2.1)	3 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.2)
高血圧	13 (2.0)	10 (1.6)	8 (2.5)	4 (1.3)	35 (1.8)	2 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (1.0)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.2.3.1 及び表 7.7.3 から引用

PT010007 試験

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 PT010007 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 参照）。

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、いずれかの治療群で発現割合が 2%以上であった注目すべき有害事象の要約を表 66に示す。

全体として、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。肺炎の発現割合は 3.6～10.1%の範囲で、BGF MDI 群で高かった。発声障害の発現割合は 0.7～12.9%の範囲で、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。

表 66　PT010007 試験においていずれかの治療群で 2%以上に認められた注目すべき有害事象（日本人安全性解析対象集団）

医学的概念 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
肺炎以外の下気道感染	15 (10.8)	12 (8.7)	8 (11.4)	7 (10.1)	42 (10.1)
気管支炎	15 (10.8)	11 (8.0)	8 (11.4)	7 (10.1)	41 (9.9)
肺炎	16 (11.5)	7 (5.1)	5 (7.1)	5 (7.2)	33 (7.9)
肺炎*	14 (10.1)	5 (3.6)	4 (5.7)	4 (5.8)	27 (6.5)
細菌性肺炎	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	5 (1.2)
発声障害又は失声症	10 (7.2)	1 (0.7)	9 (12.9)	3 (4.3)	23 (5.5)
発声障害	10 (7.2)	1 (0.7)	9 (12.9)	3 (4.3)	23 (5.5)
カンジダ	8 (5.8)	0	6 (8.6)	4 (5.8)	18 (4.3)
口腔カンジダ症	5 (3.6)	0	3 (4.3)	3 (4.3)	11 (2.6)
食道カンジダ症	3 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.2)
中咽頭カンジダ症	0	0	2 (2.9)	0	2 (0.5)
心血管疾患	5 (3.6)	5 (3.6)	1 (1.4)	4 (5.8)	15 (3.6)
急性心筋梗塞	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.5)
糖尿病	3 (2.2)	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	10 (2.4)
糖尿病	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	5 (1.2)
骨折	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (2.9)	1 (1.4)	8 (1.9)
肋骨骨折	0	1 (0.7)	2 (2.9)	0	3 (0.7)
精神への影響	3 (2.2)	2 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.9)	8 (1.9)
不眠症	3 (2.2)	2 (1.4)	0	1 (1.4)	6 (1.4)
眼への影響	2 (1.4)	4 (2.9)	1 (1.4)	0	7 (1.7)
白内障	2 (1.4)	4 (2.9)	1 (1.4)	0	7 (1.7)
頭痛	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	6 (1.4)
頭痛	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (1.4)	0	6 (1.4)
高血圧	4 (2.9)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (1.4)

表 66　PT010007 試験においていずれかの治療群で 2%以上に認められた注目すべき有害事象（日本人安全性解析対象集団）

医学的概念 基本語	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69) n (%)	全被験者 (N=416) n (%)
高血圧	3 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*：肺炎は、判定委員会により肺炎事象と判定されなかった事象を含む。
注：完全な AESI の用語リストは SAP の表 7 に記載している。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.2.3.2

2.7.4.2.2.8.2　新生物

PT010006 試験

日本人集団における新生物（すべての悪性腫瘍）の発現割合を PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.10.1.2 に示した。

基本語別にみると、日本人集団において発現割合の高かった新生物は結腸癌 2 例（BGF MDI 群 1 例［0.7%］、GFF MDI 群 1 例［0.7%］）であった。いずれの治療群でも、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みられなかった。

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）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.10.3.2）。

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。

PT010007 試験

日本人安全性解析対象集団について、新生物の発現割合（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いた悪性腫瘍）の要約（SOC 別）をそれぞれ PT010007 試験の治験総括報告書の表 3.10.1.2 及び表 3.10.2.2 に示している。

基本語別にみると、最も高頻度に認められた新生物は結腸癌（BGF MDI 群 1 例［0.7%］及び GFF MDI 群各 1 例［0.7%］）であった。いずれの治療群でも、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：2.2～5.7%）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。

曝露量で調整した場合の新生物の発現率も、低い傾向であった（41.5 件／1000 人・年）。

2.7.4.2.2.8.3 MACE

PT010006 試験

日本人集団において、判定委員会により MACE と判定された事象の要約を表 67に示した。

日本人集団において、合計 5 例（1.2%）において認められた 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%）で認められた 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 群で MACE の報告はなかった。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）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.13.2.2）。

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。

表 67　PT010006 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	日本人被験者 (N=416)
CEC にイベントが提出された患者, n (%)	8 (1.3)	7 (1.1)	4 (1.3)	4 (1.3)	23 (1.2)	0	2 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.9)	5 (1.2)
CEC に提出されたイベント件数	9	7	4	4	24	0	2	1	2	5
CEC に MACE と判定された患者, n (%)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	9 (0.5)	0	1 (0.7)	0	2 (2.9)	3 (0.7)
非致死的な心筋梗塞, n (%)	0	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.3)	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.5)
心血管死, n (%)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
非致死的な脳卒中, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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、CEC：判定委員会、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
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.13.3.1 及び表 3.13.3.2 から引用

PT010007 試験

主要心血管イベント（MACE）について、判定委員会の手順書に記載の事前に定められた判定基準に従って評価を行うこととした（PT010007 試験の治験総括報告書 5.5.1.1 項参照）。

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団について、判定委員会により MACE と判定された事象の要約を表 68に示す。

合計 11 例（2.6%）に認められた 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。

表 68　PT010007 試験において判定委員会により MACE と判定された事象（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=69)	All Subjects (N=416)
CEC にイベントが提出された患者, n (%)	3 (2.2)	3 (2.2)	1 (1.4)	4 (5.8)	11 (2.6)
CEC に提出されたイベント件数	3	3	1	4	11
CEC に MACE と判定された患者, n (%)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (2.9)	4 (1.0)
心血管死, n (%)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.5)
非致死的な心筋梗塞, n (%)	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.5)
非致死的な脳卒中, n (%)	0	0	0	0	0

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、CEC：判定委員会、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MACE：主要心血管イベント、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.13.3.2.

2.7.4.2.2.8.4　肺炎事象

PT010006 試験

日本人集団において、判定委員会により肺炎事象と判定された事象の要約を表 69に示す。

11 例（2.6%）において認められた 11 件の事象が判定委員会に提出され、8 例（1.9%）で認められた事象が肺炎事象と判定された。このうち 7 例（5.0%）は 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。なお、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。

BGF MDI 群における曝露量で調整した肺炎事象の発現率（判定委員会により肺炎事象と判定された事象）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（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.14.2.1 及び表 3.14.2.2）。

表 69　　PT010006 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（安全性解析対象集団）

	全体集団					日本人集団				
	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318)	全被験者 (N=1896)	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	日本人被験者 (N=416)
CEC にイベントが提出された患者, n (%)	16 (2.5)	11 (1.8)	7 (2.2)	6 (1.9)	40 (2.1)	9 (6.5)	1 (0.7)	1 (1.4)	0	11 (2.6)
CEC に提出されたイベント件数	16	13	7	6	42	9	1	1	0	11
CEC に肺炎事象と判定された患者, n (%)	12 (1.9)	10 (1.6)	6 (1.9)	4 (1.3)	32 (1.6)	7 (5.0)	1 (0.7)	0	0	8 (1.9)

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、CEC：判定委員会、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
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.13.3.1 及び表 3.13.3.2 から引用

PT010007 試験

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（詳細については 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）。

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団について、判定委員会により肺炎事象と判定された事象の要約を表 70に示す。

合計で 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%）で認められた事象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、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やや高い傾向が認められたが、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 件の事象のうち、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。

表 70　PT010007 試験において判定委員会により肺炎事象と判定された事象（日本人安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=69)	全被験者 (N=416)
CEC にイベントが提出された患者, n (%)	17 (12.2)	7 (5.1)	5 (7.1)	5 (7.2)	34 (8.2)
CEC に提出されたイベント件数	18	7	5	5	35
CEC に肺炎事象と判定された患者, n (%)	13 (9.4)	5 (3.6)	4 (5.7)	2 (2.9)	24 (5.8)
24 週時点又は以前	7 (5.0)	1 (0.7)	0	0	8 (1.9)
24 週以降	6 (4.3)	4 (2.9)	4 (5.7)	2 (2.9)	16 (3.8)

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、CEC：判定委員会、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
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.13.3.2 から引用

曝露期間で調整した肺炎事象の発現割合の範囲は、32.5～105.8 件／1000 人・年であり、BGF MDI 群で最も高かった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.14.2.2）。

2.7.4.2.3　個別有害事象の文章による説明

すべての死亡、死亡以外の重篤な有害事象、及び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 項、PT010007 試験の治験総括報告書 11.5 項、PT010008 試験の治験総括報告書 11.6 項に記載している。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査結果は、平均値の経時変化、個々の臨床検査値の経時変化、個々の臨床的に重要な異常について検討した。これらの各分類において、血液学的検査、血液生化学検査、腎機能検査及び尿検査に分けて結果を提示した（注：尿検査については、個々の臨床検査値の経時変化は示していない）。PT010008 試験については、臨床検査は安全性解析対象集団のみを対象として実施した。同様に、PT010007 試験については、臨床検査は日本人安全性解析対象集団のみを対象として実施した。なお、これらの試験で報告された検査値変化、ベースライン後に新たに発現した又は悪化した PCS に値する検査値変化の一部は 24 週時点又はそれ以前に発現しており、これらは PT010006 試験の安全性解析対象集団としても要約した。発現時期に関する詳細は以下の項目、及び各一覧表に含まれている。

2.7.4.3.1 臨床検査値の経時変化

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

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、血液学的検査値の経時変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.1.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.1.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.33）。血液学的検査値のベースラインからの平均変化量はわずかで、治療群間で概ね同程度であった。

2.7.4.3.1.2 血液生化学検査

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、血液生化学検査値の経時変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.2.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.2.2 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.34）。血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量はわずかで、治療群間で概ね同程度であった。

2.7.4.3.1.3 腎機能検査

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、eGFR 値の経時変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.3.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.3.2 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.35）。eGFR 値のベースラインからの平均変化量はわずかで、治療群間で概ね同程度であった。

2.7.4.3.1.4 尿検査

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、尿検査値の経時変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.4.1、PT010007

試験の治験総括報告書 表 3.16.4.2 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.36）。尿検査値のベースラインからの平均変化量はわずかで、治療群間で概ね同程度であった。

2.7.4.3.2 個々の臨床検査値の経時変化

2.7.4.3.2.1 血液学的検査

PT010006 試験の臨床的に重要と考えられる血液学的検査パラメータについて、安全性解析対象集団で認められた CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化について、その要約を表 71に示す。

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、血液学的検査値については、少数の被験者において試験期間中にベースラインから 2 段階以上の CTCAE グレードの変化が認められた。このような変化の発現割合は低く、治療群間で同程度であった（範囲：PT010006 試験の安全性解析対象集団の検査項目を通して 0.2%～0.7%、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の検査項目を通して 0～1.5%、PT010008 試験の安全性解析対象集団の検査項目を通して 0～1.2%）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.5.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.5.2 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.37）。

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。データベース固定後に治験担当医師が本症例の臨床検査値及び既往歴を綿密に再検討し、同検査値はエラーと特定した。これ以外に、試験期間中、血液学的検査値の CTCAE グレード 4 への変化は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.5.1）。

表 71 PT010006 試験における血液学的検査値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）

				例数、n (%)		
パラメータ	治療群	ベースライン Grade	N	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン（減少）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	605	4 (0.7)	0	0
	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	Grade 0	583	2 (0.3)	0	0
	BFF MDI 320/9.6 µg BID	Grade 0	286	1 (0.3)	0	0
	Symbicort TBH 400/12 µg BID	Grade 0	296	1 (0.3)	0	0
ヘモグロビン（上昇）	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	Grade 0	610	1 (0.2)	0	0
血小板（減少）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	605	0	0	1 (0.2)
白血球（減少）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	622	1 (0.2)	0	0

表 71　PT010006 試験における血液学的検査値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）

				例数、n (%)		
パラメータ	治療群	ベースライン Grade	N	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	Grade 0	596	1 (0.2)	0	0

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、CTCAE：有害事象共通用語規準、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
注：ベースライン値は、1 日目（Visit 4 時点）の治験薬による治療開始前に得られた直近の測定値とした。
注：CTCAE version 4.03 に基づくグレード判定基準：グレード 0 = 検査値正常範囲、グレード 1 = 軽度、グレード 2 = 中等度、グレード 3 = 重度又は医学的に重要であるが直ちに生命を脅かすことはない、グレード 4 = 生命を脅かすもの。個々のパラメータについての詳細な基準は、SAP 添付資料 4 を参照すること。
注：N = 治験薬による治療を受け、かつベースラインのカテゴリーに含まれるデータ及びベースライン以降の欠測のないデータが得られた被験者数。n = ベースライン及びベースライン以降のカテゴリーに分類される被験者数。% = n/N x 100
注：表内には臨床的に重要と考えられるパラメータのみを記載している。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.5.1 から引用

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、血液学的検査値が CTCAE グレード 4 に変化した被験者はいなかった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.5.2）。

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、2 例で血液学的検査値が CTCAE グレード 3 又はグレード 4 に変化し、かつベースラインから 2 段階以上の変化を示した。GFF MDI 群の 1 例（0.6%）は白血球数がグレード 0 からグレード 3 へ変化（減少）し、PT010006 試験の安全性解析対象集団で述べた通り、BGF MDI 群の 1 例（0.5%）は血小板数がグレード 0 からグレード 4 へ変化（減少）した。これら以外に、試験期間中の血液学的検査パラメータがグレード 4 へ変化した症例はなかった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.37）。

2.7.4.3.2.2　血液生化学検査

PT010006 試験の臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値パラメータについて、安全性解析対象集団で認められた CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化について、その要約を表 72に示す。

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、血液生化学検査値については、少数の被験者において本試験期間中にベースラインから 2 段階以上の CTCAE グレードの変化が認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.6.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.6.2 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.38）。

PT010006 試験の安全性解析対象集団において、血液生化学検査値がベースライン以降に CTCAE グレード 3 以上に変化し、かつ CTCAE グレードのベースラインからの全体の変化が 2 段階以上であった被験者数はわずか（1 治療群あたり 0 例～12 例）であり、治療群間でも概ね同程度であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.6.1）。

PT010006 試験の 3 例で血液生化学検査値が試験期間中に CTCAE グレード 4 に変化し、かつベースラインからの全体の変化が 2 段階以上となった。BGF MDI 群の 1 例は GGT 値がベースラインのグレード 0 から、第 4 週、及びその 13 日後の治験薬投与中止時にはグレード 4 に変化した（409 IU/L 及び 1469 IU/L）。その後の 12 週、24 週時点では GGT 値はグレード 3（745 IU/L 及び 234 IU/L）であった。本症例は関連するトランスアミナーゼレベルの上昇、胆嚢炎の有害事象を併発していた（PT010006 試験の治験総括報告書 一覧表 8.2 及び 7.1）。BGF MDI 群の別の 1 例では、ベースライン後に高トリグリセリド血症を呈し、グレード 1 からグレード 4 への変化が認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.6.1）。さらに、GFF MDI 群の 1 例はナトリウム値がグレード 0 からグレード 4 に低下し、低ナトリウム血症に至った。

表 72　PT010006 試験における血液生化学検査値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）

				例数、n (%)		
パラメータ	治療群	ベースライン Grade	N	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血糖値（上昇）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	351	32 (9.1)	1 (0.3)	0
		Grade 1	256	63 (24.6)	3 (1.2)	0
	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	Grade 0	366	34 (9.3)	3 (0.8)	0
		Grade 1	214	60 (28.0)	7 (3.3)	0
	BFF MDI 320/9.6 µg BID	Grade 0	191	15 (7.9)	0	0
		Grade 1	104	23 (22.1)	3 (2.9)	0
	Symbicort TBH 400/12 µg BID	Grade 0	188	18 (9.6)	0	0
		Grade 1	109	25 (22.9)	1 (0.9)	0
カリウム（低下）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	626	0	3 (0.5)	0
	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	Grade 0	612	0	7 (1.1)	0
	BFF MDI 320/9.6 µg BID	Grade 0	302	0	2 (0.7)	0
	Symbicort TBH 400/12 µg BID	Grade 0	308	0	1 (0.3)	0
		Grade 1	7	0	2 (28.6)	0
AST（増加）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	599	0	1 (0.2)	0
	BFF MDI 320/9.6 µg BID	Grade 0	286	1 (0.3)	0	0
	Symbicort TBH 400/12 µg BID	Grade 0	294	0	1 (0.3)	0
ALT（増加）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	605	1 (0.2)	1 (0.2)	0

表 72　PT010006 試験における血液生化学検査値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）

				例数、n (%)		
パラメータ	治療群	ベースライン Grade	N	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	BFF MDI 320/9.6 µg BID	Grade 0	294	0	1 (0.3)	0
	Symbicort TBH 400/12 µg BID	Grade 0	289	1 (0.3)	0	0
アルカリホスファターゼ（増加）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	610	1 (0.2)	0	0
	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	Grade 0	594	1 (0.2)	0	0
ビリルビン（増加）	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	622	3 (0.5)	0	0
	Symbicort TBH 400/12 µg BID	Grade 0	300	3 (1.0)	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、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、CTCAE：有害事象共通用語規準、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
注：ベースライン値は、1 日目（Visit 4 時点）の治験薬による治療開始前に得られた直近の測定値とした。
注：CTCAE version 4.03 に基づくグレード判定基準：グレード 0 = 検査値正常範囲、グレード 1 = 軽度、グレード 2 = 中等度、グレード 3 = 重度又は医学的に重要であるが直ちに生命を脅かすことはない、グレード 4 = 生命を脅かすもの。個々のパラメータについての詳細な基準は、SAP 添付資料 4 を参照すること。
注：N = 治験薬による治療を受け、かつベースラインのカテゴリーに含まれるデータ及びベースライン以降の欠測のないデータが得られた被験者数。n = ベースライン及びベースライン以降のカテゴリーに分類される被験者数。% = n/N x 100
注：表内には臨床的に重要と考えられるパラメータのみを記載している。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.6.1 から引用

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、血液生化学検査値がベースラインから CTCAE グレード 3 に変化した被験者（ベースラインから CTCAE グレード 2 以上の変化）は少数であり、治療群間で概ね同様であった（範囲：0～8 例／治療群）。血液学的検査値が CTCAE グレード 4 に変化した被験者はなかった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.6.2）。

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、血液生化学検査値がベースラインから CTCAE グレード 3 以上に変化した被験者は各治療群において 0～17 例の範囲であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.38）。2 例は GGT 値が CTCAE グレード 4 へ上昇し、両被験者ともグレード 0 からの変化であった（ベースラインから CTCAE グレード 2 以上の変化）。GFF MDI 群の 1 例（0.7%）は 36 週時点で高 GGT 値（1352 IU/L）であった。36 週以前の GGT 値はいずれも基準値（5～50 IU/L）の範囲内であり、52 週の来院時点では正常であった（14 IU/L）（PT010008 試験の治験総括報告書 一覧表 8.2）。BGF MDI 群の別の 1 例は PT010006 試験の安全性解析対象集団に示した。

2.7.4.3.2.3 腎機能検査

PT010006 試験の安全性解析対象集団で認められた臨床的に重要と考えられる eGFR 値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化について、その要約を表 73に示す。

PT010006 試験の安全性解析対象集団において、試験期間中に eGFR 値の CTCAE グレードがベースラインから 2 段階以上変化した被験者は治療群間でほぼ同程度であった（範囲：6.8%～7.4%）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.7.1）。

eGFR 値がベースライン以降に CTCAE グレード 3 以上に変化し、かつ CTCAE グレードのベースラインからの全体の変化が 2 段階以上であった被験者は BGF MDI 群及び GFF MDI 群の各 1 例（0.2%）であった。eGFR 値が本試験期間中に CTCAE グレード 4 に変化した被験者はいなかった。

表 73 PT010006 試験における eGFR 値の CTCAE グレードのベースラインから 2 段階以上の変化（安全性解析対象集団）

			例数、n (%)		
治療群	ベースライン Grade	N	Grade 2	Grade 3	Grade 4
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	Grade 0	585	42 (7.2)	1 (0.2)	0
GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	Grade 0	562	39 (6.9)	1 (0.2)	0
BFF MDI 320/9.6 µg BID	Grade 0	283	21 (7.4)	0	0
Symbicort TBH 400/12 µg BID	Grade 0	279	19 (6.8)	0	0

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、CTCAE：有害事象共通用語規準、eGFR：推定糸球体濾過量、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
注：ベースライン値は、1 日目（Visit 4 時点）の治験薬による治療開始前に得られた直近の測定値とした。
注：CTCAE version 4.03 に基づくグレード判定基準：グレード 0 = 検査値正常範囲、グレード 1 = 軽度、グレード 2 = 中等度、グレード 3 = 重度又は医学的に重要であるが直ちに生命を脅かすことはない、グレード 4 = 生命を脅かすもの。eGRF 値についての詳細な基準は、SAP 添付資料 4 を参照すること。
注：N = 治験薬による治療を受け、かつベースラインのカテゴリーに含まれるデータ及びベースライン以降の欠測のないデータが得られた被験者数。n = ベースライン及びベースライン以降のカテゴリーに分類される被験者数。% = n/N x 100
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.7.1 から引用

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、試験期間中に eGFR 値のベースラインの CTCAE グレードが 2 段階以上変化した被験者は治療群間で同程度であった（範囲：3.8～6.3%）。PT010007 試験期間中に、eGFR 値が CTCAE グレード 3 以上へ変化した被験者はいなかった。

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、試験期間中に eGFR 値のベースラインの CTCAE グレード 0 からグレード 2 へ変化した被験者は治療群間でほぼ同程度であった（範囲：11.8%～15.7%）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.39）。合計 3 例（BGF MDI 群 2 例〔1.1%〕及び GFF MDI 群 1 例〔0.7%〕）が eGFR 値の CTCAE グレードが 0 から 3 へ変化した。PT010008 試験期間中に eGFR 値が CTCAE グレード 4 へ変化した被験者はいなかった。

2.7.4.3.3 PCS に該当する臨床検査値の変動

投与期間中に認められた臨床的に適切な閾値を超える又は下回る臨床検査値のうち、CTCAE 4.03 をはじめとする基準に基づき、臨床的に重要と考えられる変動範囲（Potentially clinically significant：PCS）に該当する臨床検査値を PT010006 試験の治験総括報告書の付録 12.1.9 項、PT010007 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 項及び PT010008 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 項に示す閾値に基づいて特定した。

2.7.4.3.3.1 血液学的検査

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が認められた被験者は、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、PT010008 試験の安全性解析対象集団のいずれにおいても少数であった（それぞれ 0.1%、0.2%及び 0.4%以下）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.9 項、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.9.2 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.43.2 項）。

PT010006 試験において、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として、2000/μL を下回る白血球数が BGF MDI 群の 1 例（0.1%）で認められ、50000/μL を下回る血小板数が BGF MDI 群及び GFF MDI 群の各 1 例、計 2 例（0.1%）で認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.9）。BGF MDI 群において、1 例で試験期間にわたり白血球数が減少し、別の 1 例では試験終了時点（24 週）で血小板数が減少していたが、これらの減少に伴う有害事象は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.12.1 及び一覧表 7.1）。GFF MDI 群の 1 例は試験期間にわたり血小板数が減少していた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.12.1 及び一覧表 7.1）。

3 試験において認められた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の多くは一過性であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.12.1 項、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.12.2 項、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.43.1 項）。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に 24 週までと 24 週以降で特段の差異はなかった。

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のいずれの被験者においても、血液学的検査値に関連する重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 及び表 3.7.1.1.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.5.2 及び表 3.7.1.1.2 並びに PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.9 及び表 4.1.11.1）。

2.7.4.3.3.2 血液生化学検査

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液生化学検査値の発現割合の要約を表 74に示す。

PT010006 試験において、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液生化学検査値の発現頻度は全体で低かったが、血糖値（PCS 判定基準：ベースライン値が 10 mmol/L 以下であった場合は 13.9 mmol/L 超、ベースライン値が 10 mmol/L 超であった場合は 16.7 mmol/L 超、それぞれ被験者の 1.2%が該当）及びカリウム値（PCS 判定基準：3.0 mmol/L 未満、被験者の 0.8%が該当）については高頻度に認められた。PCS に該当する血液生化学検査値の発現割合は低く、治療群間で同程度（範囲：0%～2.3%）であった。なお、PCS に該当する血

糖値上昇がみられた被験者は全例、糖尿病の既往歴を有していた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.11.1 及び一覧表 4.5）。

表 74　PT010006 試験におけるベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液生化学検査値の発現割合（安全性解析対象集団）

パラメータ（単位）	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/ 9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
AST					
>3 x ULN	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)
ALT					
>3 x ULN	2 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.2)
総ビリルビン					
>2 x ULN	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)
カリウム (mmol/L)					
<3.0	4 (0.6)	7 (1.1)	2 (0.6)	3 (1.0)	16 (0.8)
>6.0	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)
血糖値 (mmol/L)					
>13.9（ベースライン≤10.0 の場合）	4 (0.6)	14 (2.3)	3 (1.0)	2 (0.6)	23 (1.2)
>16.7（ベースライン>10.0 の場合）	8 (1.3)	7 (1.1)	4 (1.3)	3 (1.0)	22 (1.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲、TBH：Turbuhaler、ULN：基準値上限
注：ベースライン値は、1 日目（Visit 4 時点）の治験薬による治療開始前に得られた直近の測定値とした。
PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.9 から引用

全体として、PT010006 試験の安全性解析対象集団の 1.2%以下、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の 0.7%以下、PT010008 試験の安全性解析対象集団の 2.6%以下の被験者でベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液生化学検査値が認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.9、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.9.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.43.2）。これらの試験において、最も高頻度で認められた PCS に該当する血液生化学検査パラメータは血糖値（ベースライン値が 10 mmol/L 以下であった場合は 13.9 mmol/L 超への増加）であった（PT010006 試験の安全性解析対象集団の 1.2%、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の 0.7%、PT010008 試験の安全性解析対象集団の 2.6%）。個々の PCS に該当する血液生化学検査値の発現割合は低く、PT010006 試験の安全性解析対象集団（範囲：0～2.3%）、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団（範囲：0～1.5%）及び PT010008 試験の安全性解析対象集団（範囲：0～5.2%）の治療群を通じて概ね同様であった。

ベースライン以降 24 週までに新たに発現又は悪化した PCS に該当する血糖値が認められた被験者は糖尿病の既往歴を有していた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.11.1 及び一覧表 4.5）。24 週以降に PCS に該当する血糖値が初めて認められた被験者は PT010008 試験において GFF MDI 群の 3 例、PT010007 試験において 3 例（GFF MDI 群 1 例、BFF MDI 群 1 例、

Symbicort TBH 群 1 例）のみであり、全員糖尿病の既往歴を有していた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.11.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.11.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.42）。

3 試験において認められたベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液生化学検査値の多くは一過性であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.10.1、表 3.16.11.1、表 3.16.12.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.10.2、表 3.16.11.2、表 3.16.12.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.41、表 4.1.42、表 4.1.43.1）。ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液生化学検査値に 24 週までと 24 週以降で特段の差異はなかった。

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、PT010008 試験の安全性解析対象集団のいずれの被験者においても、血液生化学検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった（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 4.1.9）。

PT010006 試験において、血液生化学検査値に関連する投与中止に至った有害事象として、BGF MDI 群の 1 例（日本人被験者）で血中アルカリホスファターゼ増加と血中ビリルビン増加がみられ、GFF MDI 群の 1 例（非日本人）で血中クレアチニン増加が認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 及び表 3.6.1）。これらの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 項に記載している。PT010008 試験において、血液生化学検査値に関連する投与中止に至った有害事象は認められなかった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.11.1）。PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、認められた血液生化学検査値に関連する投与中止に至った有害事象は上述の PT010006 試験期間中の 1 例のみであった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.6.2）。

PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験において、Hy’s Law の基準を満たした被験者は認められなかった。

2.7.4.3.3.3 腎機能検査

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 eGFR 値を呈した被験者は、PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010008 試験の安全性解析対象集団でも少数であった（それぞれ 0.2%及び 0.9%）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.9、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.43.2）。PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団においては、PCS に該当する eGFR 値を呈した被験者はなかった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.16.9.2 及び表 3.7.1.1.2）。

PT010006 試験において、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 eGFR 値として、eGFR<30 mL/min/1.73m^2（CKD-EPI 式による）が 3 例（0.2%）（BGF MDI 群 2 例及び GFF MDI 群 1 例）で認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.9）。これら 3 例のいずれにおいても、PCS に該当する eGFR 値に関連する重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.6.1、表 3.8.1.1 及び表 3.16.12.1）

PT010006 試験及び PT010008 試験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 eGFR 値の多くは一過性であり、その発現割合に 24 週までと 24 週以降で特段の差異はなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.12.1、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.43.1）。

PT010006 試験の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被験者においても、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 eGFR 値に関連した

有害事象は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.16.12.1、一覧表 7.1、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.43.1、一覧表 7.1）。さらに、PT010006 試験の安全性解析対象集団において、腎機能検査に関連する重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 及び表 3.7.1.1.1）。PT010008 試験の安全性解析対象集団において認められた、腎機能検査に関連する重篤な有害事象は、急性腎障害（BFF MDI 群 1 例〔1.1%〕）及び腎結石症（BGF MDI 群 1 例〔0.5%〕）であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.11.1）。急性腎障害の重篤な有害事象は治験薬の投与中止に至った（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.9）。これらの事象に関する詳細な叙述は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.2 項及び PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.3 項に記載している。

2.7.4.3.3.4 尿検査

PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験において、尿検査については、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する検査値は定義しなかった。

PT010006 試験において、いずれの被験者においても尿検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.1）。BGF MDI 群の 1 例で尿タンパク陽性及び尿中ケトン体陽性の有害事象が認められ、eCRF の有害事象ページに投与中止に至った有害事象と記録されていた。当該症例は投与中止に至った重篤な有害事象の心房細動も発現していた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 及び表 3.6.1）。尿タンパク陽性及び尿中ケトン体陽性の有害事象の重症度は治験担当医師により軽度と判断された。症例を精査後、治験依頼者は心房細動を重篤な有害事象と判断し、尿タンパク陽性及び尿中ケトン体陽性を治験薬投与中止の原因となった有害事象でないと判断した。重篤な有害事象の心房細動に関する症例の叙述は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に記載している。また、尿タンパク陽性及び尿中ケトン体陽性の投与中止に至った有害事象については、PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.3 項に記載している。

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、尿検査値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なかった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.5.2 及び表 3.7.1.1.2）。

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、BGF MDI 群の 1 例（1.1%）に尿検査に関連した重篤な有害事象として尿路感染が認められ、当該症例はこの事象により治験薬の投与を中止した（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.9 及び表 4.1.11.1）。この事象に関する詳細な叙述は PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に記載している。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図の項では、結果を次の 2 つの観点から検討した。すなわち、経時変化の傾向又はグループでの経時変化、及び個々の臨床的に重要な異常について検討した。

PT010007 試験及び PT010008 試験については、バイタルサイン及び心電図をそれぞれ日本人安全性解析対象集団及び安全性解析対象集団のみについて要約した。

PT010007 試験及び PT010008 試験において報告された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、心電図変化の一部は 24 週までに発現しており、PT010006 試験の安全性解析対象集団に関する記載にも含まれることは、重要である。発現時期の詳細については以下に示しており、個々の一覧表にも示している。

本項には、安全性に関する他の観察項目として HPA 系機能（PT010006 試験）、BMD（PT010008 試験）、眼科的評価（PT010008 試験）の結果も示す。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサイン及び心電図の結果は、身体所見とは別にまとめた。バイタルサイン及び心電図の項では、経時変化の傾向又はグループでの経時変化及び個々の臨床的に重要な異常の 2 つの観点から結果を検討した。

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの経時変化

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、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）の経時変化については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 3.17.1.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.17.1.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.44）。これらの試験におけるバイタルサインの平均経時変化量はわずかで、治療群間で同程度であった。

さらに、投与後のバイタルサインに臨床的に問題となる傾向はみられず、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わずかで、治療群間で同程度であった（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、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.44）。

2.7.4.4.1.2 PCS に該当するバイタルサインの変化

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、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の発現割合の要約を表 75に示す。

ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する個々のバイタルサイン値の発現割合は治療群間で概ね同程度（範囲：0.6%～5.1%）であった。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のうち、最も高頻度に認められたのは徐脈（発現割合

4.0%）であり、次いで、収縮期血圧 90 mmHg 以下で、かつベースラインから 20 mmHg 以上低下（2.8%）であった。

表 75　PT010006 試験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の発現割合（安全性解析対象集団）

パラメータ 区分	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
収縮期血圧					
実測値≥180 mmHg、かつベースラインから≥20 mmHg 上昇	5 (0.8)	7 (1.1)	4 (1.3)	6 (1.9)	22 (1.2)
実測値≤90 mmHg、かつベースラインから≥20 mmHg 低下	19 (3.0)	16 (2.6)	10 (3.2)	8 (2.5)	53 (2.8)
拡張期血圧					
実測値≥105 mmHg、かつベースラインから≥15 mmHg 上昇	8 (1.3)	4 (0.6)	3 (1.0)	4 (1.3)	19 (1.0)
実測値≤50 mmHg、かつベースラインから≥15 mmHg 低下	12 (1.9)	14 (2.2)	5 (1.6)	8 (2.5)	39 (2.1)
頻脈					
実測値≥110 bpm、かつベースラインから≥15%増加	9 (1.4)	5 (0.8)	4 (1.3)	6 (1.9)	24 (1.3)
徐脈					
実測値≤50 bpm、かつベースラインから≥15%減少	26 (4.1)	32 (5.1)	12 (3.8)	6 (1.9)	76 (4.0)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

注：ベースライン値は、無作為化を行う Visit 4 の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。

注：n は治験薬による治療開始後のいずれかの時点でベースライン以降の PCS 値判定基準に該当した被験者数を指す。N1 は上記パラメータに関するベースライン以降のデータとベースライン時のデータの両方が得られた被験者数のことである。% = n/N1 x 100

PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.17.2.1 から引用

全体として、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する個々のバイタルサイン値の発現割合は、PT010006 試験の安全性解析対象集団で 4.0%以下、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団で 5.3%以下、PT010008 試験の安全性解析対象集団で 6.1%以下であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.17.2.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.17.2.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.45）。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のうち、最も高頻度に認められたのは徐脈（PT010006 試験の安全性解析対象集団：4.0%、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団：5.3%、PT010008 試験の安全性解析対象集団：6.1%）であり、収縮期血圧 90 mmHg 以下で、かつベースラインから 20 mmHg 以上低下（PT010006 試験の安全性解析対象集団：2.8%、PT010008 試験の安全性解析対

象集団：3.5%）及び拡張期血圧 50 mmHg 以下で、かつベースラインから 15 mmHg 以上低下（PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団：2.9%）であった。ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する個々のバイタルサイン値の発現割合は概ね低く、治療群間で同程度であった（範囲：PT010006 試験で 0.6～5.1%、PT010007 試験で 0～6.5%、PT010008 試験で 1.0～8.0%）

3 試験で認められた PCS に該当するバイタルサイン変化の多くは一過性であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.17.3.1 及び表 3.17.4.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.17.3.2 及び表 3.17.4.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.46、表 4.1.47）。

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。

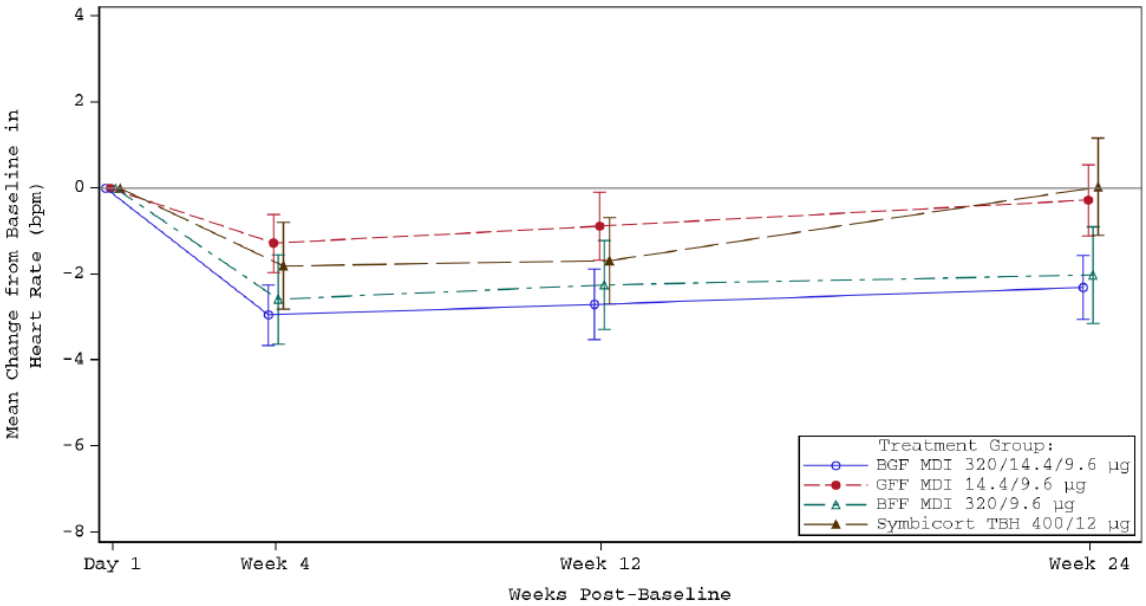
2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 心拍数

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、心拍数のベースラインからの平均変化量の経時変化を図 4に示す。

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、心拍数のベースラインからの経時的な平均変化量はわずかで、治療群間で同様であった（範囲：PT010006 試験で-3.9～4.5 拍／分〔bpm〕、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団で-4.5～1.1 bpm、PT010008 試験で-2.1～1.0 bpm）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.18.1 及び図 3.18.1a、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 及び図 4.1.48a）。

図 4　　PT010006 試験における心拍数（bpm）±SE のベースラインからの経時的な平均変化量（安全性解析対象集団）



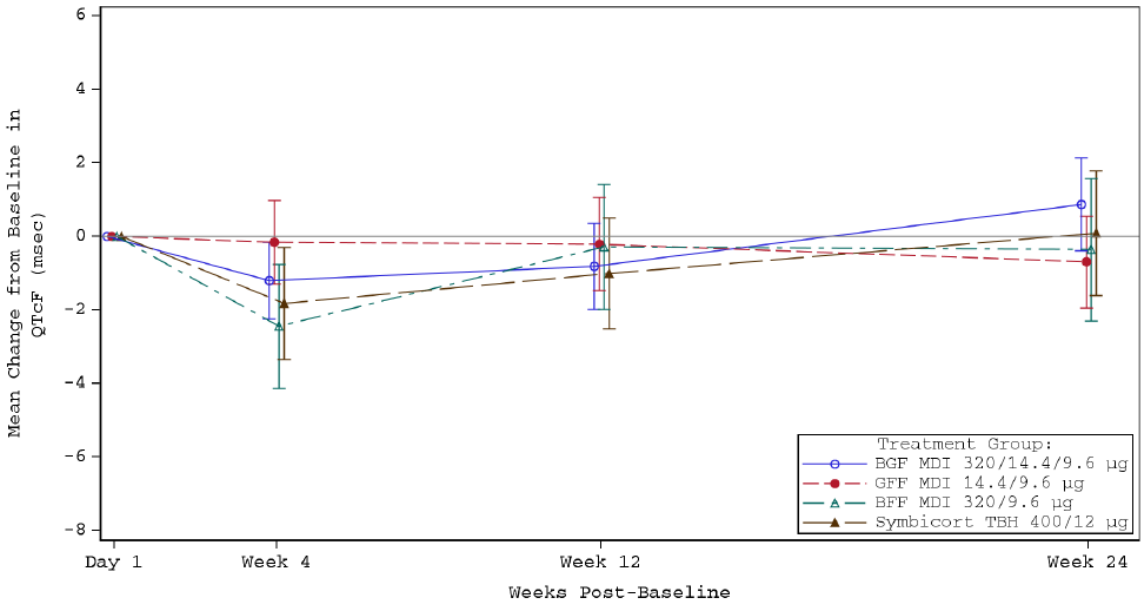
bpm：1 分間あたりの心拍数、SE：標準誤差
PT010006 試験の治験総括報告書 図 3.18.1a から引用

2.7.4.4.2.2　　Fridericia の補正式による補正 QT 間隔

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QTcF）の経時的なベースラインからの平均変化量を図 5に示す。

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、QT 間隔（QTcF）のベースラインからの経時的な平均変化量はわずかで、治療群間で同様であった（範囲：PT010006 試験で-2.4～2.5 msec、PT010007 試験で-2.9～1.4 msec、PT010008 試験で-3.5～2.2 msec）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.18.1 及び図 3.18.1e、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 及び図 4.1.48b）。

図 5　　PT010006 試験における QTcF±SE の経時的なベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団）



QTcF：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔、SE：標準誤差
PT010006 試験の治験総括報告書 図 3.18.1.e から引用

2.7.4.4.2.3　　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のいずれの治療群においても心電図パラメータ（QT［QTcF］、PR 及び 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）。さらに、心電図パラメータの経時的な平均変化量もわずかで、治療群間で同様であった。

2.7.4.4.2.4　　PCS に該当する心電図

PT010006 試験の安全性解析対象集団について、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を表 76に示す。

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、全体で、PT010006 試験の安全性解析対象集団の 2.4%以下、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の 0.5%以下、PT010008 試験の安全性解析対象集団の 5.7%以下であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.18.3、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.18.4、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.49）。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うち、これらの試験で最も高い割合で認められたのは、ベースラインから 60 msec 以上の QT 延長（QTcF）（PT010006 試験の安全性解析対象集団：2.4%、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団：0.5%、PT010008 試験の安全性解析対象集団：5.7%）であった。さらに、QT

間隔が 500 msec 超かつ 60 msec 以上の延長を示した被験者は PT010006 試験の安全性解析対象集団（0.3%）及び PT010008 試験（1.3%）で少数であり、PT010007 試験ではなかった。

これらの試験において、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多くは一過性であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.18.5、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.18.6、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.50）。PCS に該当する個々の心電図パラメータの発現割合に、24 週まで（PT010006 試験）と 24 週以降（PT010008 試験）で特段の差異は認められなかった。

表 76　PT010006 試験における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（安全性解析対象集団）

パラメータ 区分	BGF MDI 320/14.4/ 9.6 µg BID (N=639) n (%)	GFF MDI 160/14.4/ 9.6 µg BID (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=318) n (%)	全被験者 (N=1896) n (%)
QT 延長（QTcF）					
実測値≥500 msec（ベースライン <500 msec の場合）、かつベースラインから≥15 msec の延長	6 (0.9)	3 (0.5)	4 (1.3)	1 (0.3)	14 (0.7)
実測値≥530 msec c（ベースライン ≥500 msec の場合）、かつベースラインから≥15 msec の延長	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
実測値≥500 msec、かつベースラインから≥15 msec の延長	7 (1.1)	3 (0.5)	4 (1.3)	1 (0.3)	15 (0.8)
ベースラインから≥ 60 msec の延長	19 (3.0)	11 (1.8)	11 (3.5)	4 (1.3)	45 (2.4)
実測値 >500 msec、かつ ≥60 msec の延長	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	6 (0.3)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler

注：ベースライン値は、無作為化を行う Visit 4 の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。

注：n は治験薬による治療開始後のいずれかの時点でベースライン以降の PCS 値判定基準に該当した被験者数を指す。N1 は上記パラメータに関するベースライン以降のデータとベースライン時のデータの両方が得られた被験者数のことである。% = n/N1 x 100

PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.18.3 から引用

PT010006 試験の安全性解析対象集団における心電図に関連する重篤な有害事象として、BGF MDI 群の 2 例で心房細動、GFF MDI 群の 1 例で心電図 T 波逆転、及び BFF MDI 群の 1 例で完全房室ブロックがそれぞれ認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.1 及び表 3.8.1.1）。なお、非盲検の Symbicort TBH 群でも投与終了後の重篤な有害事象として 1 例で心房

細動が認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.7.2.3 及び表 3.8.1.1）。BGF MDI 群の 1 例で報告された心房細動及び GFF MDI 群の 1 例で報告された心電図 T 波逆転は投与中止に至った有害事象でもあった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.6.1）。投与中止に至ったその他の心電図に関連する有害事象は、心房細動（GFF MDI 群及び Symbicort TBH 群各 1 例）、心室性期外収縮（GFF MDI 群の 1 例）、及び心房粗動（BFF MDI 群の 1 例）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 及び表 3.6.1）。これらの事象に関する症例の叙述は PT010006 試験の治験総括報告書の 11.6.2 項及び 11.6.3 項にそれぞれ記載している。

PT010008 試験の安全性解析対象集団における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、PT010006 試験の部分で上述した心電図 T 波逆転のみであった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.9、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.11.1）。本事象の症例の叙述は PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.2 項（PT010006 試験の治験総括報告書に加えて）に記載している。

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（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.5.2 及び表 3.7.1.1.2）。

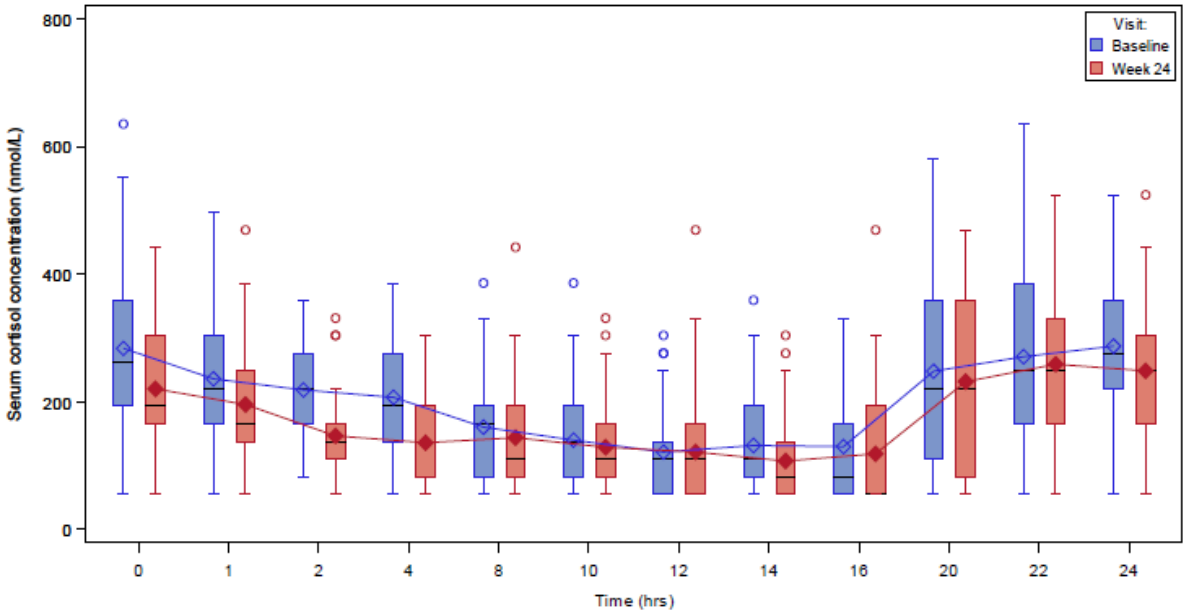
2.7.4.4.3 HPA 系機能

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。

各治療群の 24 時間血清コルチゾール濃度推移を図 6、図 7、図 8及び図 9に、ボックスプロットで示した。

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（PT010006 試験の治験総括報告書 図 5.2.1、図 5.2.2、図 5.2.3 及び図 5.2.4）。

図 6　　PT010006 試験の BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）

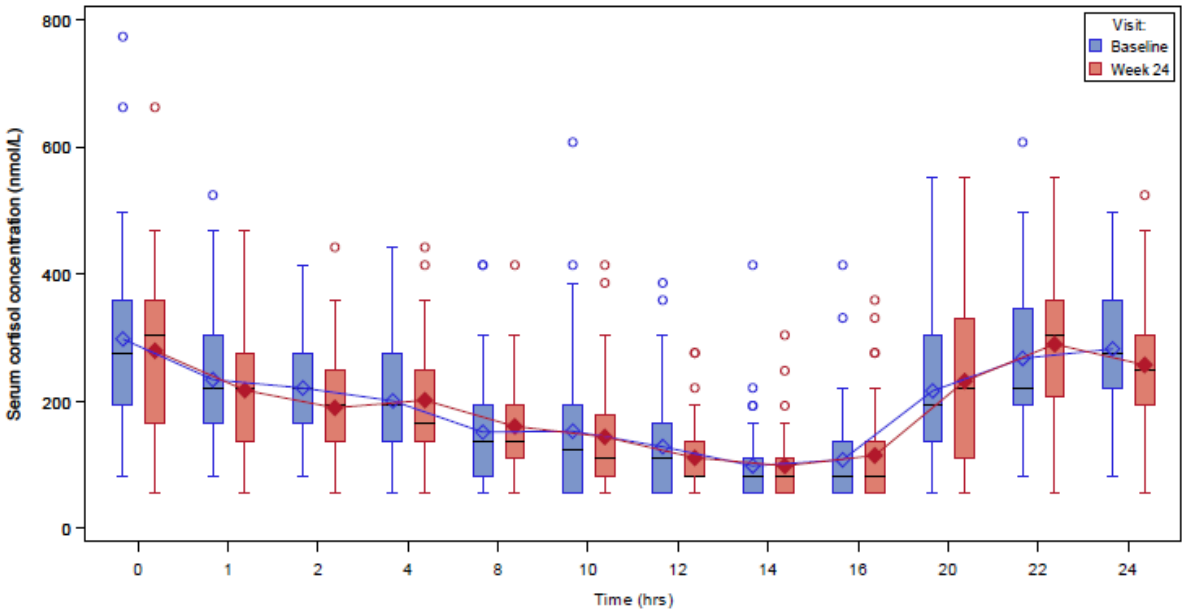


注：平均値は菱形で示し、中央値は中心となる横線で示している。y 軸（縦軸）は血清コルチゾール濃度（単位：nmol/L）、x 軸（横軸）は時間経過（単位：時間）を示している。個々の丸印（extreme data point）は、第一四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を減じた値より小さい、又は第三四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を加えた値より大きい値を示している。

注：x 軸上の 0 時間時点は最初のサンプル（検体）採取時点を示している。このサンプルは治験薬投与の約 30 分前に採取されたサンプルであり、サンプル採取は概して午前 8 時から午前 10 時までの間に行われた。x 軸上のサンプル採取時点（単位：時間）は投与後のサンプル採取時点を示しており、等間隔にプロットされている。ただし、サンプル採取時点間の時間間隔は 1 時間から 4 時間と一定でない。

PT010006 試験の治験総括報告書 図 5.2.1 から引用

図 7　　PT010006 試験の GFF MDI 14.4/9.6 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）

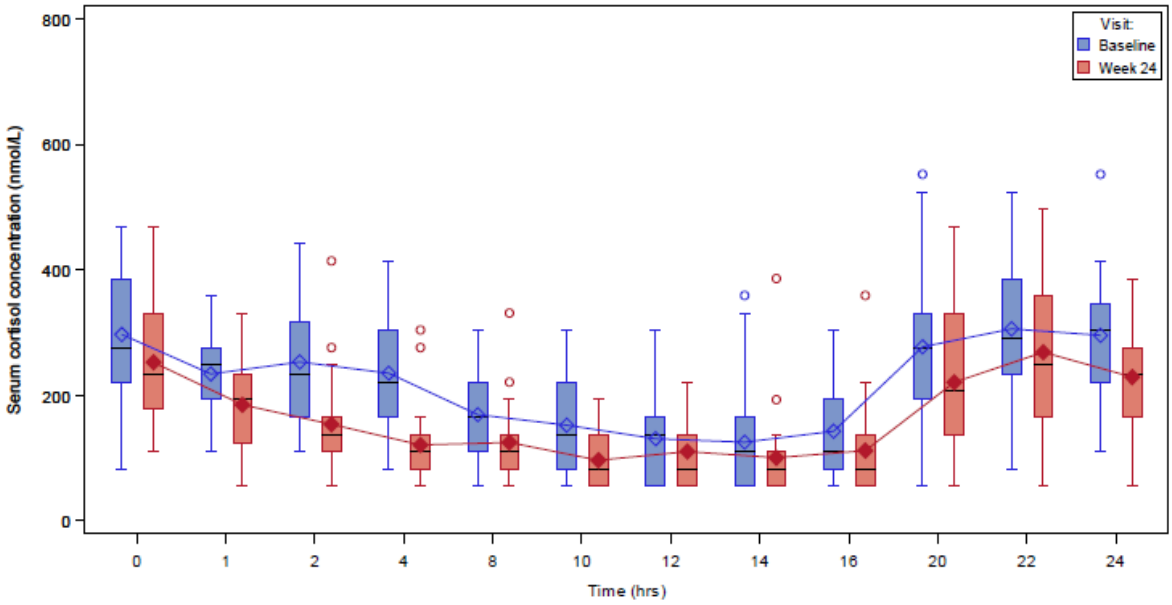


注：平均値は菱形で示し、中央値は中心となる横線で示している。y 軸（縦軸）は「血清コルチゾール濃度（単位：nmol/L）、x 軸（横軸）は時間経過（単位：時間）を示している。個々の丸印（extreme data point）は、第一四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を減じた値より小さい、又は第三四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を加えた値より大きい値を示している。

注：x 軸上の 0 時間時点は最初のサンプル（検体）採取時点を示している。このサンプルは治験薬投与の約 30 分前に採取されたサンプルであり、サンプル採取は概して午前 8 時から午前 10 時までの間に行われた。x 軸上のサンプル採取時点（単位：時間）は投与後のサンプル採取時点を示しており、等間隔にプロットされている。ただし、サンプル採取時点間の時間間隔は 1 時間から 4 時間と一定でない。

PT010006 試験の治験総括報告書 図 5.2.2 から引用

図 8　　PT010006 試験の BFF MDI 320/9.6 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）

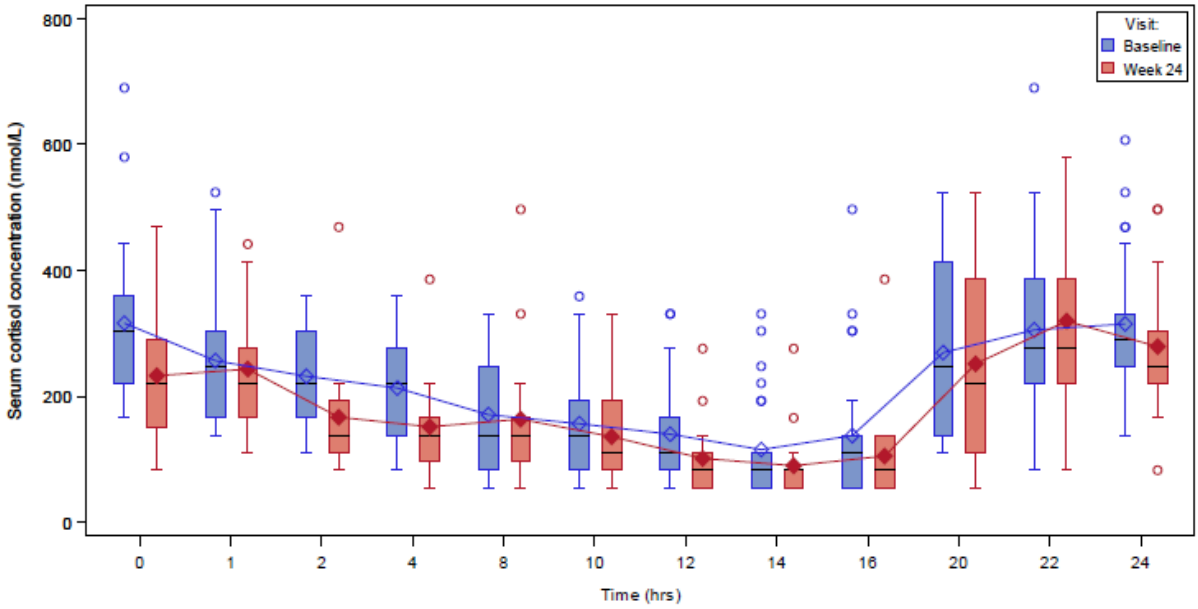


注：平均値は菱形で示し、中央値は中心となる横線で示している。y 軸（縦軸）は「血清コルチゾール濃度（単位：nmol/L）、x 軸（横軸）は時間経過（単位：時間）を示している。個々の丸印（extreme data point）は、第一四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を減じた値より小さい、又は第三四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を加えた値より大きい値を示している。

注：x 軸上の 0 時間時点は最初のサンプル（検体）採取時点を示している。このサンプルは治験薬投与の約 30 分前に採取されたサンプルであり、サンプル採取は概して午前 8 時から午前 10 時までの間に行われた。x 軸上のサンプル採取時点（単位：時間）は投与後のサンプル採取時点を示しており、等間隔にプロットされている。ただし、サンプル採取時点間の時間間隔は 1 時間から 4 時間と一定でない。

PT010006 試験の治験総括報告書 図 5.2.3 から引用

図 9　　PT010006 試験の Symbicort TBH 400/12 μg 群における 24 時間血清コルチゾール濃度のボックスプロット（HPA 系サブスタディ集団）



TBH：Turbuhaler
注：平均値は菱形で示し、中央値は中心となる横線で示している。y 軸（縦軸）は「血清コルチゾール濃度（単位：nmol/L）、x 軸（横軸）は時間経過（単位：時間）を示している。個々の丸印（extreme data point）は、第一四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を減じた値より小さい、又は第三四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を加えた値より大きい値を示している。
注：x 軸上の 0 時間時点は最初のサンプル（検体）採取時点を示している。このサンプルは治験薬投与の約 30 分前に採取されたサンプルであり、サンプル採取は概して午前 8 時から午前 10 時までの間に行われた。x 軸上のサンプル採取時点（単位：時間）は投与後のサンプル採取時点を示しており、等間隔にプロットされている。ただし、サンプル採取時点間の時間間隔は 1 時間から 4 時間と一定でない。
PT010006 試験の治験総括報告書 図 5.2.4 から引用

HPA 系サブスタディ対象集団について、0～24 時間の血清コルチゾール加重平均値のベースライン値に対する比の要約を表 77に示す。

すべての治療群を通じ、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。

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 群を比較した場合の幾何平均比は 0.90（90%CI：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る。

一方、BFF MDI 群について、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、本治療群の被験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、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。また、BFF MDI 群はコルチゾールのベースラ

インが 211.83 nmol/L（平均値）と、BGF MDI 群、GFF MDI 群及び非盲検の 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。

表 77　PT010006 試験の 0～24 時間加重平均血清コルチゾールのベースライン値に対する比の要約（HPA 系サブスタディ対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=56)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=53)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=28)	Symbicort TBH 400/12 µg BID (N=31)	モデルに基づく治療群間の比の推定値	90% CI[a]
n	44	33	19	17		
ベースライン (nmol/L)						
平均値 (SD) [b]	189.19 (59.22)	187.95 (54.98)	211.83 (52.37)	182.08 (49.11)	—	—
中央値	193.77	181.17	210.54	167.42	—	—
最小値, 最大値	58.50, 309.58	124.79, 404.67	108.62, 300.73	128.69, 293.50	—	—
幾何平均値 (CV%)	178.54 (37.9)	181.61 (26.1)	205.11 (27.5)	176.27 (26.4)	—	—
24 週時点の実測値 (nmol/L)						
平均値 (SD)	162.87 (52.91)	179.75 (55.06)	157.55 (52.79)	173.98 (65.97)	—	—
中央値	164.68	176.50	147.60	163.75	—	—
最小値, 最大値	55.00, 313.42	55.00, 342.63	63.10, 257.58	104.71, 398.90	—	—
幾何平均値 (CV%)	153.68 (37.4)	171.54 (33.1)	149.18 (35.7)	165.64 (31.0)	—	—
ベースラインに対する比						
平均値 (SD)	0.93 (0.46)	1.00 (0.35)	0.76 (0.20)	0.98 (0.30)	(BGF MDI vs GFF MDI): 0.90	(0.80, 1.02)
中央値	0.83	0.96	0.72	0.95	(BGF MDI vs BFF MDI): 1.11	(0.96, 1.27)
最小値, 最大値	0.41, 3.31	0.42, 2.23	0.27, 1.19	0.60, 1.75	(BFF MDI vs Symbicort TBH): 0.82	(0.69, 0.98)
幾何平均値 (CV%)	0.86 (38.8)	0.94 (36.6)	0.73 (31.0)	0.94 (29.4)	—	—

ANCOVA：analysis of covariance、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、CV：変動係数、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、SD：標準偏差、TBH：Turbuhaler

注：時間加重平均血清コルチゾール濃度は、24 時間にわたる血清コルチゾール濃度-時間曲線下面積（AUC）を、同 AUC に含まれる初回測定から最終測定までの合計時間で除した値とした。

a　比の 90%CI は対数変換データを用い、対数変換したベースライン値、性別、年齢及び治療群を共変量とする ANCOVA モデルを用いて求めた値である。

b　ベースライン時の加重平均値は、Visit 3 から Visit 4 までの 24 時間で測定可能なすべてのベースライン時点のデータを用いて計算した値である。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 5.1 から引用

2.7.4.4.4 BMD 評価

BMD 解析は全て、PT010008 試験の BMD 評価集団のデータに基づいたものである。

BMD の主要評価項目としては、52 週時点でのベースラインからの腰椎 BMD の変化であった。

BMD 評価集団について、PT010008 試験における 52 週時点のベースラインからの腰椎 BMD 変化率の概要を表 78に示す。

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、BGF MDI 群及び BFF MDI 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、各治療群間比較での 95%CI 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%CI］：-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%CI 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%］）。

治療終了時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化の治療群間の差の最小二乗平均は、52 週時点と同様であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.1）。

表 78　PT010008 試験における腰椎 BMD の 52 週時点のベースラインからの変化率（BMD 評価集団）

	ベースラインからの変化率%	群間差の最小二乗平均（%）	
治療群		GFF MDI	BFF MDI
パラメータ		14.4/9.6 µg BID	320/9.6 µg BID
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, (N=133)			
最小二乗平均 (SE)	-0.1 (0.3)	-0.5 (0.5)	0.0 (0.6)
95% CI	(-0.7, 0.6)	(-1.4, 0.5)	(-1.1, 1.2)
GFF MDI 14.4/9.6 µg, (N=130)			
最小二乗平均 (SE)	0.4 (0.3)	NA	0.5 (0.6)
95% CI	(-0.3, 1.0)		(-0.7, 1.7)
BFF MDI 320/9.6 µg, (N=60)			
最小二乗平均 (SE)	-0.1 (0.5)	上記参照	NA
95% CI	(-1.1, 0.9)		

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、SE：標準誤差

注：ベースラインは PT010006 試験の Visit 4 で評価した。

注：最小二乗平均＝以下の共変量を含めた混合モデルから算出した。カテゴリカルな共変量として、治療群及び性別を、連続的な共変量として、ベースラインの BMD スコア（自然対数）、年齢、並びに年齢と性別の交互作用。

PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.1.から引用

PT010008 試験の BMD 評価集団における 52 週時点の腰椎 BMD の T スコアのベースラインからの変化の概要を表 79に示す。

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。

腰椎 BMD の T スコアのベースラインから治療終了時点までの変化は、52 週時点と同様であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.3）。

表 79　PT010008 試験の腰椎 BMD の T スコアの 52 週時点のベースラインからの変化（BMD 評価集団）

治療群	ベースライン T スコア	ベースライン以降の T スコア、n (%)		
		≤-2.5	> -2.5 and ≤ -1	> -1
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, (N=133)	≤-2.5	0	0	0
	> -2.5 and ≤-1	0	35 (94.6)	2 (5.4)
	>-1	0	4 (4.4)	87 (95.6)
GFF MDI 14.4/9.6 µg, (N=130)	≤-2.5	0	0	0
	> -2.5 and ≤-1	0	26 (74.3)	9 (25.7)
	>-1	0	4 (4.5)	84 (95.5)
BFF MDI 320/9.6 µg, (N=60)	≤-2.5	0	0	0
	> -2.5 and ≤-1	0	14 (87.5)	2 (12.5)
	>-1	0	3 (7.3)	38 (92.7)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：ベースラインは PT010006 試験の Visit 4 で評価した。
注：N=治験薬投与を受け、ベースライン及びベースライン以降の BMD 結果（欠測なし）の両方を有する被験者数、n=ベースライン及びベースライン以降の各区分の被験者数
PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.3 から引用

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（PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.4）。大腿骨近位部 BMD に関する詳細は PT010008 試験の治験総括報告書 7.2.2.1 項に示している。

2.7.4.4.5　眼科的評価

眼科的評価の解析は、全て PT010008 試験の眼科検査評価集団のデータに基づいたものである。

2.7.4.4.5.1　LOCS III（P）

眼科的評価の主要な評価項目は、52 週時点の LOCS III P スコアのベースラインからの変化率であった。PT010008 試験の 52 週時点における LOCS III P スコアのベースラインからの変化率の概要を表 80に示す。

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、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%CI 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%CI］：0.1%［0.0, 0.2%］、GFF MDI 群 vs BFF MDI 群［95%CI］：0.0［-0.1, 0.1%］）。さらに、52 週時点の LOCS III P 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%〕）。

52 週時点と治療終了時点の LOCS III P スコアのベースラインからの変化率の群間差（最小二乗平均）は、28 週時点と同様であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.5）。

表 80　PT010008 試験における LOCS III P スコアの 52 週時点のベースラインからの変化（眼科検査評価集団）

	ベースラインからの変化率%	群間差の最小二乗平均%	
治療群		GFF MDI	BFF MDI
パラメータ		14.4/9.6 µg BID	320/9.6 µg BID
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, (N=132)			
最小二乗平均 (SE)	0.2 (0.0)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)
95% CI	(0.1, 0.2)	(0.0, 0.2)	(-0.0, 0.3)
GFF MDI 14.4/9.6 µg, (N=125)			
最小二乗平均 (SE)	0.0 (0.0)	NA	0.0 (0.1)
95% CI	(-0.1, 0.1)		(-0.1, 0.1)
BFF MDI 320/9.6 µg, (N=54)			
最小二乗平均 (SE)	0.0 (0.1)	上記の通り	NA
95% CI	(-0.1, 0.1)		

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当なし
注：記述統計は、n=評価した眼の合計数であり、両眼を含む。
注：ベースラインはスクリーニング時に評価した。
注：最小二乗平均＝以下の共変量を含めた混合モデルから算出した。連続的な共変量として、ベースラインの LOCS III (P)、喫煙指数、年齢、カテゴリカルな共変量として、治療群、各来院、及び治療群と各来院の交互作用。眼（同一被験者内）はランダム効果として含めた。
PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.5.から引用

眼科検査評価集団について、PT010008 試験の 28 週、52 週、治療終了時点で LOCS III P スコアのグレードが 0.5 以上増加（クラス 1）、1.0 以上増加（クラス 2）、1.5 以上増加（クラス 3）した被験者を表 81に示す。

いずれの投与群においても、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。

表 81　PT010008 試験の 28 週、52 週、投与終了時点で、LOCS III（P）グレードが≥0.5（クラス 1）、≥1.0（クラス 2）又は≥1.5（クラス 3）増加した被験者割合（眼科検査評価集団）

評価時点	グレード増加	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=132) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=125) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=54) n (%)	全被験者 (N=311) n (%)
28 週	≥0.5（クラス 1）	13 (10.6)	4 (3.7)	3 (6.0)	20 (7.1)
(n=281)	≥1.0（クラス 2）	5 (4.1)	2 (1.9)	1 (2.0)	8 (2.8)
	≥1.5（クラス 3）	3 (2.4)	0	0	3 (1.1)
52 週	≥0.5（クラス 1）	16 (14.4)	7 (7.4)	6 (12.2)	29 (11.4)
(n=254)	≥1.0（クラス 2）	12 (10.8)	5 (5.3)	3 (6.1)	20 (7.9)
	≥1.5（クラス 3）	8 (7.2)	4 (4.3)	0	12 (4.7)
治療終了	≥0.5（クラス 1）	18 (14.0)	9 (7.8)	6 (11.8)	33 (11.2)
(n=295)	≥1.0（クラス 2）	13 (10.1)	5 (4.3)	3 (5.9)	21 (7.1)
	≥1.5（クラス 3）	8 (6.2)	4 (3.5)	0	12 (4.1)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.9.から引用

2.7.4.4.5.2　その他の眼科的評価

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（PT010008 試験の治験総括報告書 7.2.5.2 項、7.2.5.3 項、7.2.5.4 項、7.2.5.6 項及び 7.2.5.7 項）。さらなる詳細は PT010008 試験の治験総括報告書に記載している。

2.7.4.4.5.2.1　眼圧

52 週時点でのベースラインからの眼圧の変化率（最小二乗平均）は小さく、BGF MDI 群と GFF MDI 群で同様であった（いずれも 0.7%）。また、BFF MDI 群（0.2%）では BGF MDI 群と比較してわずかに低かった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.13）。52 週時点の 95%CI の上限は臨床的に意味があると考えられる 2%よりも小さかった（BGF MDI 群と GFF MDI 群の群間差［95%CI］：-0.0［-0.5%, 0.5%］、GFF MDI 群と BFF MDI 群の群間差［95%CI］：0.5%［-0.1%, 1.1%］）。さらに、52 週時点の変化率の差（最小二乗平均）及び 95%CI は BGF MDI 群と BFF MDI 群で同様であった（0.5%［-0.1%, 1.1%］）。

52 週時点及び治療終了時点のベースラインからの眼圧の変化率の群間差（最小二乗平均）は 28 週時と同様であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.13）。

左右いずれかの眼で眼圧が 22 mgHg 以上であった被験者の割合及び 28 週、52 週、治療終了時点でベースラインから左右いずれかの眼で 7 mmHg 以上の上昇が認められた被験者の割合の要約を表 82に示す。

全体で、52 週時点でベースラインから左右いずれかの眼で 7 mmHg 以上の上昇が認められた被験者は少数（3.7%）で、治療群間でも概ね同様であった（範囲：2.9%～4.4%）。同様に、52 週時点で左右いずれかの眼で眼圧が 22 mmHg 以上であった被験者も少数（3.4%）で、治療群間でも同様であった（範囲：1.8%～6.0%）。

左右いずれかの眼で眼圧が 22 mmHg 以上であった被験者の割合は、28 週時点（3.7%）と比較して、52 週時点（3.4%）、治療終了時点（3.9%）で同様であった。ベースラインから左右いずれかの眼で 7 mmHg 以上の上昇が認められた被験者は 28 週時点（2.7%）と比較して、52 週時点（3.7%）及び治療終了時点（4.2%）でわずかに高かった（表 82）。

表 82　PT010008 試験の 28 週、52 週、治療終了時点で、いずれかの眼で眼圧が 22 mmHg 以上であった患者、及びベースラインから 7 mmHg 以上の上昇が認められた患者の割合（眼科検査評価集団）

評価時点		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID (N=132) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID (N=125) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg BID (N=54) n (%)	全被験者 (N=311) n (%)
28 週	左右いずれかの眼が≥22 mmHg	6 (4.8)	2 (1.7)	3 (5.9)	11 (3.7)
	左右いずれかの眼で≥7 mmHg 上昇	3 (2.4)	4 (3.4)	1 (2.0)	8 (2.7)
52 週	左右いずれかの眼が≥22 mmHg	2 (1.8)	4 (3.9)	3 (6.0)	9 (3.4)
	左右いずれかの眼で≥7 mmHg 上昇	5 (4.4)	3 (2.9)	2 (4.0)	10 (3.7)
治療終了	左右いずれかの眼が≥22 mmHg	2 (1.5)	6 (4.8)	4 (7.4)	12 (3.9)
	左右いずれかの眼で≥7 mmHg 上昇	5 (3.8)	5 (4.0)	3 (5.6)	13 (4.2)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT010008 試験の治験総括報告書 表 2.1.14 及び表 2.1.15 から引用

2.7.4.4.5.2.2　眼関連有害事象

PT010008 試験の安全性解析対象集団で、最も高頻度に報告された眼関連有害事象は白内障（1.8%）及び眼圧上昇（1.5%）であった。その他の眼関連有害事象の発現率は全体で 1%以下であった（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.2.1）。

PT010008 試験安全性解析対象集団（24 週後も継続投与した被験者）では 52 週間の治療期間を通して、眼関連有害事象（眼障害の SOC）の発現率は低かったが、ICS を含む投与群では最初の 24 週間よりも 24 週以降の方が高かった（BGF MDI 群 1.3% vs 8.1%、BFF MDI 群 2.9% vs 7.1%）。24 週以降で発現率が高かったのは、白内障の発現（嚢下白内障及び皮質白内障：3.2% vs 0.5%）

がわずかに増加していたことによるものであったが、24 週以降に報告された、他の事象（基本語）の半数以上は、1 例のみでの報告であった。眼圧上昇も最初の 24 週間よりも 24 週以降で発現率がわずかに高かった（0% vs 1.9%）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.2.2.2 及び 4.1.2.2.3）。

眼関連有害事象で治験薬と関連ありと判断された有害事象は BGF MDI 群の白内障の 1 例（0.6%）のみで、これは 24 週以降に発現していた（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.2.2.2 及び表 4.1.2.2.3）。全体として、合計 4 例が眼科系の問題で投与中止に至った（眼圧上昇 2 例〔0.4%：GFF MDI 群 1 例、BFF MDI 群 1 例〕、白内障、片側失明各 1 例〔0.5%：いずれも BGF MDI 群〕）（PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.9）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因及び外因性要因は PT010006 試験のみで評価を実施した。その他の特別な患者集団及び特別な状況下での BGF MDI の安全性は PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験を考慮した。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 PT010006 試験

内因性要因の年齢別、性別及び人種別に有害事象及び重篤な有害事象を解析した結果から、特別な患者集団における BGF MDI の安全性が示された（年齢別データ：PT010006 試験の治験総括報告書 表 7.1.10、表 7.2.1.15 及び表 7.3.1.11、性別データ：表 7.1.11、表 7.2.1.16 及び表 7.3.1.12、人種別データ：表 7.1.12.1～表 7.1.12.6、表 7.2.1.17a～表 7.2.1.17f 及び表 7.3.1.13a～表 7.3.1.13f）。

PT010006 試験の同一治療群内の年齢別、性別及び人種別サブグループ間でわずかな数値上の差が幾つか認められ、各サブグループ内の治療群間でも同様の差が認められた。しかし、各サブグループの被験者数が比較的少数であった点を考慮すると、これらのわずかな差は予測されたものであった。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、承認済みの個々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。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 PT010006 試験

外因性要因として国別に有害事象及び重篤な有害事象を解析した結果から、国別の患者集団における BGF MDI の安全性が示された（PT010006 試験の治験総括報告書 表 7.1.2、表 7.1.4、表 7.1.7、表 7.2.1.7、表 7.2.1.9、表 7.2.1.10、表 7.3.1.3、表 7.3.1.5 及び表 7.3.1.8）。

PT010006 試験の同一治療群内の国別サブグループ間でわずかな数値上の差がいくつか認められ、国別サブグループ内の治療群間でも同様の差が認められた。しかし、国別サブグループの被験者数が比較的少数であった点を考慮すると、これらのわずかな差は予測されたものであった。

2.7.4.5.3 長期投与時の安全性

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、PT010007 試験及び PT010008 試験の 52 週間を通して、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。また、PT010007 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も、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 試験のみで実施した 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。

日本人では、PT010006 試験及び PT010007 試験において、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、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。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

BGF MDI の正式な薬物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 刺激薬含有医薬品との併用投与については検討していないため、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 を阻害及び誘導もしない。

ブデソニドは主に CYP3A4 を介して代謝される。CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤及びコビシ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 阻害薬を長期投与している場合はこの点を考慮すべきである。

薬剤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

QT 間隔（QTc）を延長することが知られている薬剤で治療中の患者には、BGF MDI を慎重に投与すべきである。

2.7.4.5.5 妊娠時及び授乳時の使用

2.7.4.5.5.1 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 の正式な生殖発生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。

2.7.4.5.5.2 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、乳児におけるブデソニドの血漿中濃度は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、ラットではグリコピロニウム及びホルモテロールの乳汁中への移行が報告されている 。

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。

2.7.4.5.6 過量投与

PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験における過量投与とは、各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。詳細な定義は PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 項、PT010007 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 項及び PT010008 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 項に記載している。これら 3 試験の試験期間中に、過量投与の基準に該当した被験者はいなかった。

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、高頻度にみられる徴候・症状としては、霧視、口内乾燥、悪心、筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧などが挙げられる。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測される。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。

2.7.4.5.7 薬物乱用

BGF MDI 又は個々の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については、患者による乱用や依存性の可能性を示唆するエビデンスはなく、そのような可能性はないと予測される。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

BGF MDI の離脱症状及び反跳現象を評価する正式な試験はこれまで実施していない。

PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験は離脱症状及び反跳現象を評価するようデザインされた試験ではなく、本試験完了後又は早期中止後にはいずれの被験者も、本試験で受けた治療分類に基づいて適切な治療に移行しており、離脱症状や反跳現象への影響について評価する機会はなかった。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6 市販後データ

BGF MDI は、本製造販売承認申請の時点で、いずれの国においても承認されておらず、販売されていない。

2.7.4.7　臨床的安全性　付録

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。

表目次

表 1　日本人集団における有害事象の要約（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....3
表 2　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....5
表 3　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....28
表 4　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....33
表 5　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....41
表 6　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....48
表 7　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....54
表 8　日本人集団において死亡に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....59
表 9　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....60
表 10　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....64

表 1　　日本人集団における有害事象の要約（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
Subjects with at least one TEAE [a]	93 (66.9) [213]	92 (66.7) [171]	51 (72.9) [113]	41 (59.4) [84]	277 (66.6) [581]
Subjects with TEAEs related to study treatment [b]	29 (20.9) [37]	11 (8.0) [12]	12 (17.1) [19]	4 (5.8) [4]	56 (13.5) [72]
Subjects with serious TEAEs	11 (7.9) [14]	14 (10.1) [21]	7 (10.0) [7]	6 (8.7) [7]	38 (9.1) [49]
Subjects with serious TEAEs related to study treatment [b]	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [5]	0	0	5 (1.2) [6]
Subjects with TEAEs leading to premature discontinuation	6 (4.3) [9]	6 (4.3) [6]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	16 (3.8) [19]
Subjects with serious TEAEs leading to premature discontinuation	2 (1.4) [4]	5 (3.6) [5]	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	10 (2.4) [12]
Deaths - All Causes					
On-Treatment Period	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	2 (0.5)
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Cardiovascular Cause					
On-Treatment Period	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Respiratory Cause					
On-Treatment Period	0	0	0	0	0

表 1　　日本人集団における有害事象の要約（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Cause Other than Cardiovascular or Respiratory					
On-Treatment Period	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths Missing Cause					
On-Treatment Period	0	0	0	0	0
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Related = Possibly, Probably, or Definitely.
MedDRA 20.1

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	93 (66.9) [213]	92 (66.7) [171]	51 (72.9) [113]	41 (59.4) [84]	277 (66.6) [581]
感染症および寄生虫症	55 (39.6) [82]	48 (34.8) [66]	26 (37.1) [42]	28 (40.6) [34]	157 (37.7) [224]
上咽頭炎	29 (20.9) [36]	23 (16.7) [26]	14 (20.0) [18]	16 (23.2) [16]	82 (19.7) [96]
気管支炎	6 (4.3) [7]	6 (4.3) [7]	7 (10.0) [9]	3 (4.3) [3]	22 (5.3) [26]
上気道感染	7 (5.0) [7]	5 (3.6) [7]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	14 (3.4) [16]
インフルエンザ	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [4]	1 (1.4) [1]	4 (5.8) [4]	10 (2.4) [10]
咽頭炎	2 (1.4) [2]	3 (2.2) [3]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	9 (2.2) [9]
肺炎	6 (4.3) [6]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	8 (1.9) [8]
口腔カンジダ症	3 (2.2) [5]	0	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	7 (1.7) [9]
鼻炎	4 (2.9) [4]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
結膜炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
歯肉炎	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
食道カンジダ症	3 (2.2) [3]	0	0	0	3 (0.7) [3]
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
胃腸炎	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
口腔ヘルペス	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
歯周炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
細菌性肺炎	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
足部白癬	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
尿路感染	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
モラクセラ性気管支炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
蜂巣炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
膀胱炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
涙嚢炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
感染性皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
真菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
ヘモフィルス感染	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
ヘリコバクター感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
単純ヘルペス	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
帯状疱疹	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
マイコバクテリア感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
中耳炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
敗血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
副鼻腔炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
皮膚細菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
スピロヘータ感染	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
白癬感染	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
トリコフィトン感染症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (18.0) [28]	19 (13.8) [26]	15 (21.4) [17]	9 (13.0) [9]	68 (16.3) [80]
発声障害	9 (6.5) [9]	1 (0.7) [1]	8 (11.4) [8]	3 (4.3) [3]	21 (5.0) [21]
上気道の炎症	4 (2.9) [5]	6 (4.3) [8]	3 (4.3) [5]	0	13 (3.1) [18]
慢性閉塞性肺疾患	4 (2.9) [4]	5 (3.6) [9]	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	12 (2.9) [16]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
口腔咽頭痛	4 (2.9) [4]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
気胸	0	1 (0.7) [2]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [3]
喀血	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
喘息	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
咳嗽	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
鼻出血	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
しゃっくり	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
間質性肺疾患	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
縦隔血腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
鼻閉塞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
口腔咽頭不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
肺結節性リンパ組織過形成	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
呼吸不全	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
鼻漏	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
上気道咳症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	18 (12.9) [20]	9 (6.5) [9]	8 (11.4) [9]	8 (11.6) [8]	43 (10.3) [46]
筋痙縮	12 (8.6) [12]	2 (1.4) [2]	5 (7.1) [6]	2 (2.9) [2]	21 (5.0) [22]
背部痛	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
筋肉痛	0	0	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	3 (0.7) [3]
筋骨格痛	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
筋骨格硬直	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
頚部痛	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
関節痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
側腹部痛	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
関節腫脹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
変形性関節症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
骨粗鬆症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
関節周囲炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
リウマチ性障害	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
顎関節症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
腱炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
胃腸障害	19 (13.7) [21]	13 (9.4) [15]	6 (8.6) [8]	4 (5.8) [4]	42 (10.1) [48]
便秘	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	2 (2.9) [2]	0	9 (2.2) [9]
腹痛	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	4 (1.0) [4]
慢性胃炎	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	0	0	3 (0.7) [3]
齲歯	0	2 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
胃炎	0	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
大腸ポリープ	1 (0.7) [1]	0	2 (2.9) [2]	0	3 (0.7) [3]
上腹部痛	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
口唇炎	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
下痢	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
消化不良	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
胃食道逆流性疾患	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
痔核	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
悪心	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
腹部不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
憩室	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
口内乾燥	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胃ポリープ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胃潰瘍	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
歯肉痛	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
口唇浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
舌変色	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
歯痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	8 (5.8) [8]	6 (4.3) [6]	3 (4.3) [4]	6 (8.7) [7]	23 (5.5) [25]
湿疹	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	2 (2.9) [2]	3 (4.3) [3]	8 (1.9) [8]
発疹	2 (1.4) [2]	0	0	1 (1.4) [2]	3 (0.7) [4]
紅斑	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
円形脱毛症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
水疱	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
接触皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
爪破損	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
点状出血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
痒疹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
そう痒症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚潰瘍	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚しわ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
乾皮症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
臨床検査	8 (5.8) [9]	3 (2.2) [5]	5 (7.1) [8]	2 (2.9) [3]	18 (4.3) [25]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4) [2]	0	2 (2.9) [2]	0	4 (1.0) [4]
白血球数増加	0	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
好中球数増加	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
体重減少	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4) [2]	0	1 (0.2) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中ビリルビン増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中コレステロール異常	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
血中ブドウ糖減少	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中カリウム増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血圧上昇	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胸部Ｘ線異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
脂質異常	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
血小板数減少	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.3) [6]	5 (3.6) [10]	3 (4.3) [3]	3 (4.3) [4]	17 (4.1) [23]
挫傷	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
節足動物咬傷	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
熱中症	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
靭帯捻挫	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
転倒	0	1 (0.7) [4]	0	0	1 (0.2) [4]
節足動物刺傷	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
足骨折	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
手骨折	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
頭部損傷	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚創傷	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
歯牙破折	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
創傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
手首関節骨折	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
眼障害	5 (3.6) [7]	7 (5.1) [7]	1 (1.4) [2]	0	13 (3.1) [16]
白内障	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
加齢黄斑変性	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
乱視	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
結膜出血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
結膜充血	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
緑内障	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
円錐角膜	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
流涙増加	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
瞼裂斑	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
網膜静脈閉塞	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
眼球乾燥症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
代謝および栄養障害	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [4]	2 (2.9) [2]	3 (4.3) [3]	12 (2.9) [13]
糖尿病	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
痛風	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
高脂血症	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
食欲減退	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
脱水	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
脂質異常症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
耐糖能障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
低血糖	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
低カリウム血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.9) [6]	3 (2.2) [3]	4 (5.7) [4]	0	11 (2.6) [13]
胸痛	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
倦怠感	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.9) [2]	0	2 (0.5) [2]
発熱	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
胸部不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
顔面浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
疲労	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
末梢性浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
神経系障害	6 (4.3) [6]	1 (0.7) [1]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	11 (2.6) [11]
浮動性めまい	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
頭痛	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
味覚異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
嗅覚減退	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
片頭痛	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
ミオクローヌス	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
末梢性ニューロパチー	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
振戦	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]	3 (4.3) [4]	1 (1.4) [1]	10 (2.4) [11]
結腸癌	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
胃癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
リンパ腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
胸腺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
再発食道癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
前立腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
尿道癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	5 (3.6) [5]	1 (1.4) [1]	3 (4.3) [3]	9 (2.2) [9]
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
不整脈	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心房細動	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
徐脈	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
冠動脈疾患	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心筋虚血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
腎および尿路障害	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	3 (4.3) [3]	8 (1.9) [8]
緊張性膀胱	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
尿路結石	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
糖尿	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
頻尿	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
蛋白尿	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
尿失禁	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
尿閉	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
肝胆道系障害	3 (2.2) [3]	2 (1.4) [5]	1 (1.4) [1]	0	6 (1.4) [9]
胆管結石	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
胆管炎	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
薬物性肝障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
肝嚢胞	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
肝機能異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
脂肪肝	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血管障害	3 (2.2) [3]	0	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
高血圧	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	4 (1.0) [4]
血圧変動	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
ほてり	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
耳および迷路障害	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
回転性めまい	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	0	4 (1.0) [4]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
突発性難聴	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
生殖系および乳房障害	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
前立腺炎	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
良性前立腺肥大症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
貧血	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
鉄欠乏性貧血	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
免疫系障害	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
季節性アレルギー	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
精神障害	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
多幸気分	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 2　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
不眠症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.1

表 3　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	29 (20.9) [37]	11 (8.0) [12]	12 (17.1) [19]	4 (5.8) [4]	56 (13.5) [72]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (7.9) [11]	4 (2.9) [5]	8 (11.4) [9]	3 (4.3) [3]	26 (6.3) [28]
発声障害	8 (5.8) [8]	0	7 (10.0) [7]	3 (4.3) [3]	18 (4.3) [18]
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (1.4) [3]	0	0	2 (0.5) [3]
上気道の炎症	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [2]	0	2 (0.5) [3]
口腔咽頭痛	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
しゃっくり	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
口腔咽頭不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
感染症および寄生虫症	9 (6.5) [12]	2 (1.4) [2]	4 (5.7) [5]	1 (1.4) [1]	16 (3.8) [20]
口腔カンジダ症	3 (2.2) [5]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [7]
気管支炎	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [4]

表 3　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
食道カンジダ症	3 (2.2) [3]	0	0	0	3 (0.7) [3]
上咽頭炎	0	0	1 (1.4) [2]	0	1 (0.2) [2]
真菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
口腔ヘルペス	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
細菌性肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
筋痙縮	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
神経系障害	3 (2.2) [3]	0	1 (1.4) [1]	0	4 (1.0) [4]
浮動性めまい	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
味覚異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 3　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
ミオクローヌス	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
振戦	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	3 (2.2) [3]	0	0	3 (0.7) [3]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
不整脈	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
冠動脈疾患	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
胃腸障害	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
口内乾燥	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
舌変色	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
臨床検査	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 3　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
血圧上昇	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
円形脱毛症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
痒疹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
眼障害	1 (0.7) [2]	0	0	0	1 (0.2) [2]
白内障	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
緑内障	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
胸痛	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
再発食道癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 3　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
精神障害	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
多幸気分	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
血管障害	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
ほてり	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Related = Possibly, Probably, or Definitely.
MedDRA 20.1

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	64 (46.0)	23 (16.5)	6 (4.3)	93 (66.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
回転性めまい	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
眼障害	3 (2.2)	2 (1.4)	0	5 (3.6)
加齢黄斑変性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
白内障	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
結膜充血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
緑内障	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
円錐角膜	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
瞼裂斑	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
眼球乾燥症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	13 (9.4)	6 (4.3)	0	19 (13.7)
腹部不快感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
腹痛	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
口唇炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
慢性胃炎	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
便秘	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
下痢	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
口内乾燥	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃潰瘍	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
大腸ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
口唇浮腫	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
悪心	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
舌変色	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
歯痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胸痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
顔面浮腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
倦怠感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
末梢性浮腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
薬物性肝障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
肝嚢胞	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝機能異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	40 (28.8)	13 (9.4)	2 (1.4)	55 (39.6)
気管支炎	5 (3.6)	1 (0.7)	0	6 (4.3)
結膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
感染性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
真菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
マイコバクテリア感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
上咽頭炎	26 (18.7)	3 (2.2)	0	29 (20.9)
食道カンジダ症	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
口腔カンジダ症	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
歯周炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
咽頭炎	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
肺炎	0	4 (2.9)	2 (1.4)	6 (4.3)
細菌性肺炎	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)
鼻炎	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
皮膚細菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上気道感染	7 (5.0)	0	0	7 (5.0)
尿路感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (3.6)	1 (0.7)	0	6 (4.3)
挫傷	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
靭帯捻挫	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
歯牙破折	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
創傷	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
臨床検査	5 (3.6)	3 (2.2)	0	8 (5.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血中ブドウ糖減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血中カリウム増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血圧上昇	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
胸部X線異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	3 (2.2)	1 (0.7)	0	4 (2.9)
糖尿病	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
耐糖能障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
痛風	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
低血糖	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (10.8)	3 (2.2)	0	18 (12.9)
関節痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
背部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
関節腫脹	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
筋痙縮	9 (6.5)	3 (2.2)	0	12 (8.6)
筋骨格痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
頚部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
変形性関節症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
関節周囲炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
顎関節症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
結腸癌	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胸腺の悪性新生物	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
神経系障害	5 (3.6)	1 (0.7)	0	6 (4.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
味覚異常	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
頭痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
嗅覚減退	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ミオクローヌス	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
糖尿	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
緊張性膀胱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
前立腺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (13.7)	2 (1.4)	4 (2.9)	25 (18.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	4 (2.9)	4 (2.9)
咳嗽	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
発声障害	8 (5.8)	1 (0.7)	0	9 (6.5)
喀血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
間質性肺疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
口腔咽頭不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)

表 4　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
呼吸不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
上気道の炎症	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
上気道咳症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.0)	1 (0.7)	0	8 (5.8)
円形脱毛症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
接触皮膚炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
紅斑	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
痒疹	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
発疹	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
皮膚しわ	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血管障害	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
血圧変動	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
高血圧	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	62 (44.9)	20 (14.5)	10 (7.2)	92 (66.7)
心臓障害	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (3.6)
不安定狭心症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
不整脈	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
心肺停止	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
冠動脈疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
心筋虚血	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
回転性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
眼障害	4 (2.9)	3 (2.2)	0	7 (5.1)
白内障	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
結膜出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
眼瞼下垂	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
流涙増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
網膜静脈閉塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	12 (8.7)	1 (0.7)	0	13 (9.4)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
腹痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上腹部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
慢性胃炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
便秘	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
齲歯	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
下痢	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
消化不良	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃炎	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
痔核	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
胸痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.4)
胆管結石	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
胆管炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
脂肪肝	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
季節性アレルギー	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	40 (29.0)	7 (5.1)	1 (0.7)	48 (34.8)
気管支炎	4 (2.9)	2 (1.4)	0	6 (4.3)
モラクセラ性気管支炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
結膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
膀胱炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
歯肉炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.9)
上咽頭炎	22 (15.9)	1 (0.7)	0	23 (16.7)
口腔ヘルペス	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
中耳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
歯周炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
咽頭炎	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
肺炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
鼻炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)
トリコフィトン感染症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上気道感染	5 (3.6)	0	0	5 (3.6)
尿路感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	3 (2.2)	0	5 (3.6)
挫傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
転倒	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
足骨折	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
手骨折	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
頭部損傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
熱中症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
靭帯捻挫	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
臨床検査	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
好中球数増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
体重減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
白血球数増加	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
食欲減退	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
糖尿病	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
痛風	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	9 (6.5)	0	0	9 (6.5)
背部痛	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
筋痙縮	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
頚部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
骨粗鬆症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
リウマチ性障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
腱炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.2)
結腸癌	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
胃癌	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
尿道癌	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
緊張性膀胱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
尿失禁	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (7.2)	4 (2.9)	5 (3.6)	19 (13.8)
喘息	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	5 (3.6)	5 (3.6)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
発声障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
喀血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
しゃっくり	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
気胸	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
鼻漏	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上気道の炎症	4 (2.9)	2 (1.4)	0	6 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.3)	0	0	6 (4.3)
湿疹	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
点状出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
乾皮症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	40 (57.1)	8 (11.4)	3 (4.3)	51 (72.9)
心臓障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
心房細動	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
眼障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
乱視	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
白内障	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	4 (5.7)	2 (2.9)	0	6 (8.6)
腹痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口唇炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
便秘	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.9)
齲歯	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
憩室	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
大腸ポリープ	0	2 (2.9)	0	2 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.7)	0	0	4 (5.7)
胸痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
疲労	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
非心臓性胸痛	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
肝胆道系障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
アルコール性肝疾患	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	23 (32.9)	3 (4.3)	0	26 (37.1)
気管支炎	6 (8.6)	1 (1.4)	0	7 (10.0)
蜂巣炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
慢性副鼻腔炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
結膜炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
涙嚢炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
歯肉炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
ヘモフィルス感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
インフルエンザ	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上咽頭炎	14 (20.0)	0	0	14 (20.0)
口腔カンジダ症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.9)
咽頭炎	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
肺炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
副鼻腔炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
白癬感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上気道感染	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
節足動物咬傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
熱中症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
皮膚創傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
臨床検査	5 (7.1)	0	0	5 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血中コレステロール異常	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
血小板数減少	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
前立腺特異性抗原増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
体重減少	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
脱水	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
高脂血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.4)	0	0	8 (11.4)
背部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋痙縮	5 (7.1)	0	0	5 (7.1)
筋骨格硬直	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋肉痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)
腺癌	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
再発食道癌	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
前立腺癌	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
神経系障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
頭痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
片頭痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
振戦	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
精神障害	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
多幸気分	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
頻尿	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
前立腺炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (15.7)	2 (2.9)	2 (2.9)	15 (21.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2 (2.9)	2 (2.9)
発声障害	7 (10.0)	1 (1.4)	0	8 (11.4)
気胸	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上気道の炎症	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
湿疹	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
爪破損	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血管障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.9)

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
ほてり	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	27 (39.1)	10 (14.5)	4 (5.8)	41 (59.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
貧血	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)	2 (2.9)	0	3 (4.3)
急性冠動脈症候群	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
急性心筋梗塞	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
徐脈	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
耳および迷路障害	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
突発性難聴	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胃腸障害	4 (5.8)	0	0	4 (5.8)
上腹部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
胃炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
歯肉痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	19 (27.5)	8 (11.6)	1 (1.4)	28 (40.6)
気管支炎	0	3 (4.3)	0	3 (4.3)
ウイルス性腸炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
歯肉炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
帯状疱疹	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
インフルエンザ	2 (2.9)	2 (2.9)	0	4 (5.8)
上咽頭炎	16 (23.2)	0	0	16 (23.2)
口腔カンジダ症	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
咽頭炎	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
鼻炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
敗血症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
スピロヘータ感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上気道感染	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.9)	0	1 (1.4)	3 (4.3)
節足動物咬傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
節足動物刺傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
挫傷	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
手首関節骨折	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
臨床検査	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
脂質異常	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
好中球数増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
白血球数増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
脂質異常症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
高脂血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
低カリウム血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.6)	0	0	8 (11.6)
背部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
側腹部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋痙縮	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
筋骨格痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格硬直	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋肉痛	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
リンパ腫	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
神経系障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
不随意性筋収縮	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
精神障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
不眠症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
尿路結石	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
蛋白尿	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
尿閉	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (11.6)	0	1 (1.4)	9 (13.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
発声障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
鼻出血	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
縦隔血腫	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
鼻閉塞	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
肺結節性リンパ組織過形成	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.8)	2 (2.9)	0	6 (8.7)
水疱	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
湿疹	2 (2.9)	1 (1.4)	0	3 (4.3)
紅斑	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
発疹	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血管障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 8　　日本人集団において死亡に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort TBH 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One AE with Fatal Outcome [a]	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
心臓障害	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

[a] AE = Adverse Event with outcome = fatal.
MedDRA 20.1

表 9　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One Serious TEAE [a]	11 (7.9) [14]	14 (10.1) [21]	7 (10.0) [7]	6 (8.7) [7]	38 (9.1) [49]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.6) [6]	6 (4.3) [11]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	15 (3.6) [21]
慢性閉塞性肺疾患	4 (2.9) [4]	5 (3.6) [9]	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	12 (2.9) [16]
気胸	0	1 (0.7) [2]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [3]
間質性肺疾患	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
呼吸不全	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.4) [2]	3 (2.2) [3]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	9 (2.2) [9]
結腸癌	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
胃癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
リンパ腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 9　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
胸腺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
前立腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
尿道癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
感染症および寄生虫症	5 (3.6) [5]	1 (0.7) [1]	0	2 (2.9) [2]	8 (1.9) [8]
肺炎	4 (2.9) [4]	0	0	0	4 (1.0) [4]
帯状疱疹	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
インフルエンザ	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
細菌性肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
敗血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	4 (2.9) [4]	0	2 (2.9) [2]	6 (1.4) [6]

表 9　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
冠動脈疾患	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心筋虚血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
胆管炎	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
胃腸障害	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
大腸ポリープ	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 9　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
手首関節骨折	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
生殖系および乳房障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
前立腺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.1

表 10　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One TEAE Leading to Discontinuation [a] [b]	6 (4.3) [9]	6 (4.3) [6]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	16 (3.8) [19]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2) [4]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	7 (1.7) [8]
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	0	0	4 (1.0) [4]
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
発声障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
呼吸不全	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	4 (1.0) [4]
結腸癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
リンパ腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 10　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
感染症および寄生虫症	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
敗血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
臨床検査	1 (0.7) [2]	0	0	0	1 (0.2) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中ビリルビン増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 10　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
筋痙縮	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] An AE leading to treatment discontinuation is an AE with ‘Action Taken’ = ‘Permanently Discontinued’, or ‘Outcome’ = ‘Fatal’, or ‘Death’ as reason for Seriousness on Adverse Event CRF.
MedDRA 20.1

2.7.5　参考文献

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。

2.7.5.　参考文献

Ali-Melkkilä et al 1990

Ali-Melkkilä T, Kaila T, Kanto J, Iisalo E. Pharmacokinetics of glycopyrronium in parturients. Anaesthesia. 1990 Aug;45(8):634-7.

Celli and MacNee 2004

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

Chen et al 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.

Dumitras et al 2013

Dumitras S, Sechaud R, Drollmann A, Pal P, Vaidyanathan S, Camenisch G, et al. Effect of cimetidine, a model drug for inhibition of the organic cation transport (OCT2/MATE1) in the kidney, on the pharmacokinetics of glycopyrronium. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 Oct;51(10):771-9.

Fält et al 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 Oct;120(4):798-802.

GOLD 2017

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. GOLD; 2017. Available online at: http://www.goldcopd.org.

Haddad et al 1999

Haddad EB, Patel H, Keeling JE, Yacoub MH, Barnes PJ, Belvisi MG. Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. Br J Pharmacol. 1999 May;127(2):413-20.

Hochberg 1988

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

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 2013 年版（第 4 版）、日本呼吸器学会

Kaltiala et al 1974

Kaltiala E, Penttilä A, Vapaatalo H, Larmi T. The fate of intravenous (3H)glycopyrrolate in man. J Pharm Pharmacol. 1974 May;26(5):352-4.

Kempsford et al 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.

Kentala et al 1990

Kentala E, Kaila T, Ali-Melkkilä T, Kanto J. beta-Glucuronide and sulfate conjugation of scopolamine and glycopyrrolate. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1990 Nov;28(11):487-9.

Kirvelä et al 1993

Kirvelä M, Ali-Melkkilä T, Kaila T, Iisalo E, Lindgren L. Pharmacokinetics of glycopyrronium in uraemic patients. Br J Anaesth. 1993 Sep;71(3):437-9.

Mariotti et al 2017

Mariotti F, Ciurlia G, Spaccapelo L, Muraro A, Acerbi D. A Two-Period Open-Label, Single-Dose Crossover Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Drug-Drug Interaction Between Cimetidine and Inhaled Extrafine CHF 5993. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017 Apr;42(2):269-279.

Raaska et al 2002

Raaska K, Niemi M, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 2002 Oct;72(4):362-9.

Sarkar and Chang 1997

Sarkar SK, Chang CK. The Simes Method for Multiple Hypothesis Testing With Positively Dependent Test Statistics. J Am Stat Assoc. 1997;92(440):1601-8.

Sarkar 2008

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

Seidegård 2000

Seidegård J. Reduction of the inhibitory effect of ketoconazole on budesonide pharmacokinetics by separation of their time of administration. Clin Pharmacol Ther. 2000 Jul;68(1):13-7.