2.7.6　個々の試験のまとめ

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 15
本概要での取り決め 18
2.7.6.1　臨床試験の一覧表 20
2.7.6.2　個々の試験の概要 26
2.7.6.2.1　PT010011 試験（参考資料）5.3.1.2.1 26
2.7.6.2.1.1　試験方法 26
2.7.6.2.1.1.1　目的及び評価項目 26
2.7.6.2.1.1.2　試験デザイン 27
2.7.6.2.1.1.3　対象とした被験者集団及び被験者数 28
2.7.6.2.1.1.4　被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 28
2.7.6.2.1.1.5　治療期間 28
2.7.6.2.1.1.6　統計手法 28
2.7.6.2.1.2　試験成績 29
2.7.6.2.1.2.1　症例の内訳及び人口統計学的特性 29
2.7.6.2.1.2.2　有効性 29
2.7.6.2.1.2.3　薬物動態 29
2.7.6.2.1.2.4　安全性 30
2.7.6.2.1.3　結論 31
2.7.6.2.2　PT010001 試験（参考資料）5.3.3.1.1 32
2.7.6.2.2.1　試験方法 32
2.7.6.2.2.1.1　目的 32
2.7.6.2.2.1.2　治験方法 32
2.7.6.2.2.1.3　被験者数（計画時及び解析時） 33
2.7.6.2.2.1.4　診断及び主要な組入れ基準 33
2.7.6.2.2.1.5　被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 34
2.7.6.2.2.1.6　治療期間 34
2.7.6.2.2.1.7　対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 34
2.7.6.2.2.1.8　評価基準 34
2.7.6.2.2.1.9　統計手法 34
2.7.6.2.2.2　試験成績 35
2.7.6.2.2.2.1　症例の内訳及び人口統計学的特性 35
2.7.6.2.2.2.2　安全性 36
2.7.6.2.2.2.3　薬物動態及び薬力学 36
2.7.6.2.2.3　結論 37
2.7.6.2.3　PT010002 試験（参考資料）5.3.3.1.2 39
2.7.6.2.3.1　試験方法 39
2.7.6.2.3.1.1　目的 39
2.7.6.2.3.1.2　治験方法 39

2.7.6.2.3.1.3 被験者数（計画時及び解析時）.....40
2.7.6.2.3.1.4 診断及び主要な組入れ基準.....40
2.7.6.2.3.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号.....40
2.7.6.2.3.1.6 治療期間.....40
2.7.6.2.3.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号.....41
2.7.6.2.3.1.8 評価基準.....41
2.7.6.2.3.1.9 統計手法.....41
2.7.6.2.3.2 試験成績.....43
2.7.6.2.3.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性.....43
2.7.6.2.3.2.2 薬物動態.....43
2.7.6.2.3.2.3 安全性.....44
2.7.6.2.4 PT010003 試験（評価資料）5.3.3.1.3.....45
2.7.6.2.4.1 試験方法.....45
2.7.6.2.4.1.1 目的.....45
2.7.6.2.4.1.2 治験方法.....45
2.7.6.2.4.1.3 被験者数（計画時及び解析時）.....46
2.7.6.2.4.1.4 診断及び主要な組入れ基準.....46
2.7.6.2.4.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号.....47
2.7.6.2.4.1.6 治療期間.....47
2.7.6.2.4.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号.....50
2.7.6.2.4.1.8 評価基準.....50
2.7.6.2.4.1.9 統計手法.....50
2.7.6.2.4.2 試験成績.....51
2.7.6.2.4.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性.....51
2.7.6.2.4.2.2 安全性.....53
2.7.6.2.4.2.2.1 有害事象.....53
2.7.6.2.4.2.2.2 死亡.....55
2.7.6.2.4.2.2.3 重篤な有害事象.....55
2.7.6.2.4.2.2.4 臨床検査値、心電図所見及びバイタルサイン.....55
2.7.6.2.4.2.3 薬物動態.....55
2.7.6.2.4.3 結論.....60
2.7.6.2.5 PT003010 試験（評価資料）5.3.3.1.4.....61
2.7.6.2.5.1 試験方法.....61
2.7.6.2.5.1.1 目的.....61
2.7.6.2.5.1.2 治験方法.....61
2.7.6.2.5.1.3 被験者数（計画時及び解析時）.....62
2.7.6.2.5.1.4 診断及び主要な組入れ基準.....62
2.7.6.2.5.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号.....63
2.7.6.2.5.1.6 治療期間.....63
2.7.6.2.5.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号.....66
2.7.6.2.5.1.8 評価基準.....66
2.7.6.2.5.1.9 統計手法.....66
2.7.6.2.5.2 試験成績.....67
2.7.6.2.5.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性.....67
2.7.6.2.5.2.2 薬物動態.....69

2.7.6.2.5.2.3 安全性 75
2.7.6.2.5.2.3.1 有害事象 75
2.7.6.2.5.2.3.2 死亡 77
2.7.6.2.5.2.3.3 重篤な有害事象 77
2.7.6.2.5.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象 77
2.7.6.2.5.2.3.5 臨床検査値 77
2.7.6.2.5.2.3.6 心電図所見 77
2.7.6.2.5.2.3.7 バイタルサイン 77
2.7.6.2.5.3 結論 77

2.7.6.2.6 PT010018 試験（参考資料）5.3.3.2.1 78
2.7.6.2.6.1 試験方法 78
2.7.6.2.6.1.1 目的 78
2.7.6.2.6.1.2 治験方法 79
2.7.6.2.6.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 79
2.7.6.2.6.1.4 診断及び主要な組入れ基準 79
2.7.6.2.6.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 79
2.7.6.2.6.1.6 治療期間 79
2.7.6.2.6.1.7 評価基準 79
2.7.6.2.6.1.8 統計手法 79
2.7.6.2.6.2 試験成績 80
2.7.6.2.6.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 80
2.7.6.2.6.2.2 有効性 80
2.7.6.2.6.2.3 薬物動態 80
2.7.6.2.6.2.4 安全性 81
2.7.6.2.6.3 結論 81

2.7.6.2.7 PT003009 試験（評価資料）5.3.4.1.1 82
2.7.6.2.7.1 試験方法 82
2.7.6.2.7.1.1 目的 82
2.7.6.2.7.1.2 治験方法 83
2.7.6.2.7.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 83
2.7.6.2.7.1.4 診断及び主要な組入れ基準 83
2.7.6.2.7.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 84
2.7.6.2.7.1.6 治療期間 84
2.7.6.2.7.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 87
2.7.6.2.7.1.8 評価基準 87
2.7.6.2.7.1.9 統計手法 87
2.7.6.2.7.2 試験成績 88
2.7.6.2.7.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 88
2.7.6.2.7.2.2 安全性 90
2.7.6.2.7.2.3 薬物動態及び薬力学 97
2.7.6.2.7.3 結論 99

2.7.6.2.8 PT0010801 試験（評価資料）5.3.5.1.1 100
2.7.6.2.8.1 試験方法 100
2.7.6.2.8.1.1 目的 100
2.7.6.2.8.1.2 治験方法 101

2.7.6.2.8.1.3 被験者数（計画時及び解析時）....101
2.7.6.2.8.1.4 診断及び主要な組入れ基準....102
2.7.6.2.8.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号....102
2.7.6.2.8.1.6 治療期間....102
2.7.6.2.8.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号....104
2.7.6.2.8.1.8 評価基準....104
2.7.6.2.8.1.9 統計手法....104
2.7.6.2.8.2 試験成績....105
2.7.6.2.8.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性....105
2.7.6.2.8.2.2 有効性....108
2.7.6.2.8.2.3 薬物動態及び薬力学....109
2.7.6.2.8.2.4 安全性....110
2.7.6.2.8.2.4.1 有害事象....110
2.7.6.2.8.2.4.2 死亡....112
2.7.6.2.8.2.4.3 重篤な有害事象....112
2.7.6.2.8.2.4.4 治験薬投与中止に至った有害事象....112
2.7.6.2.8.2.4.5 臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見及び心電図所見....112
2.7.6.2.8.3 結論....112
2.7.6.2.9 PT001002 試験（評価資料）5.3.5.1.2....114
2.7.6.2.9.1 試験方法....114
2.7.6.2.9.1.1 目的....114
2.7.6.2.9.1.2 治験方法....114
2.7.6.2.9.1.3 被験者数（計画時及び解析時）....115
2.7.6.2.9.1.4 診断及び主要な組入れ基準....115
2.7.6.2.9.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号....116
2.7.6.2.9.1.6 治療期間....116
2.7.6.2.9.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号....118
2.7.6.2.9.1.8 評価基準....118
2.7.6.2.9.1.9 統計手法....119
2.7.6.2.9.2 試験成績....120
2.7.6.2.9.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性....120
2.7.6.2.9.2.2 有効性....122
2.7.6.2.9.2.3 安全性....127
2.7.6.2.9.2.3.1 有害事象....127
2.7.6.2.9.2.3.2 死亡....130
2.7.6.2.9.2.3.3 重篤な有害事象....130
2.7.6.2.9.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象....130
2.7.6.2.9.2.3.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見....130
2.7.6.2.9.3 結論....131
2.7.6.2.10 PT001003 試験（評価資料）5.3.5.1.3....132
2.7.6.2.10.1 試験方法....132
2.7.6.2.10.1.1 目的....132
2.7.6.2.10.1.2 治験方法....132
2.7.6.2.10.1.3 被験者数（計画時及び解析時）....133
2.7.6.2.10.1.4 診断及び主要な組入れ基準....133

2.7.6.2.10.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 134
2.7.6.2.10.1.6 治療期間 134
2.7.6.2.10.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 137
2.7.6.2.10.1.8 評価基準 137
2.7.6.2.10.1.9 統計手法 138
2.7.6.2.10.2 試験成績 139
2.7.6.2.10.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 139
2.7.6.2.10.2.2 有効性 144
2.7.6.2.10.2.3 安全性 146
2.7.6.2.10.2.3.1 有害事象 146
2.7.6.2.10.2.3.2 死亡 151
2.7.6.2.10.2.3.3 重篤な有害事象 151
2.7.6.2.10.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象 151
2.7.6.2.10.2.3.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 151
2.7.6.2.10.3 結論 151

2.7.6.2.11 PT001004 試験（評価資料）5.3.5.1.4 152
2.7.6.2.11.1 試験方法 152
2.7.6.2.11.1.1 目的 152
2.7.6.2.11.1.2 治験方法 152
2.7.6.2.11.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 153
2.7.6.2.11.1.4 診断及び主要な組入れ基準 153
2.7.6.2.11.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 154
2.7.6.2.11.1.6 治療期間 154
2.7.6.2.11.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 157
2.7.6.2.11.1.8 評価基準 157
2.7.6.2.11.1.9 統計手法 157
2.7.6.2.11.2 試験成績 158
2.7.6.2.11.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 158
2.7.6.2.11.2.2 有効性 161
2.7.6.2.11.2.3 安全性 167
2.7.6.2.11.2.3.1 有害事象 167
2.7.6.2.11.2.3.2 死亡 170
2.7.6.2.11.2.3.3 重篤な有害事象 170
2.7.6.2.11.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象 170
2.7.6.2.11.2.3.5 特に注目すべき有害事象 170
2.7.6.2.11.2.3.6 臨床検査値 170
2.7.6.2.11.2.3.7 心電図所見 170
2.7.6.2.11.2.3.8 バイタルサイン 171
2.7.6.2.11.3 結論 171

2.7.6.2.12 PT0050801 試験（評価資料）5.3.5.1.5 172
2.7.6.2.12.1 試験方法 172
2.7.6.2.12.1.1 目的 172
2.7.6.2.12.1.2 治験方法 173
2.7.6.2.12.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 174
2.7.6.2.12.1.4 診断及び主要な組入れ基準 174

2.7.6.2.12.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 174
2.7.6.2.12.1.6 治療期間 174
2.7.6.2.12.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 176
2.7.6.2.12.1.8 評価基準 176
2.7.6.2.12.1.9 統計手法 176
2.7.6.2.12.2 試験成績 177
2.7.6.2.12.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 177
2.7.6.2.12.2.2 有効性 178
2.7.6.2.12.2.3 薬物動態及び薬力学 179
2.7.6.2.12.2.4 安全性 181
2.7.6.2.12.2.4.1 有害事象 181
2.7.6.2.12.2.4.2 死亡 182
2.7.6.2.12.2.4.3 重篤な有害事象 182
2.7.6.2.12.2.4.4 治験薬投与中止に至った有害事象 182
2.7.6.2.12.2.4.5 特に注目すべき有害事象 182
2.7.6.2.12.2.4.6 臨床検査値 182
2.7.6.2.12.2.4.7 心電図所見 182
2.7.6.2.12.2.4.8 バイタルサイン 183
2.7.6.2.12.3 結論 183
2.7.6.2.13 PT005003 試験（評価資料）5.3.5.1.6 184
2.7.6.2.13.1 試験方法 184
2.7.6.2.13.1.1 目的 184
2.7.6.2.13.1.2 治験方法 185
2.7.6.2.13.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 186
2.7.6.2.13.1.4 診断及び主要な組入れ基準 186
2.7.6.2.13.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 187
2.7.6.2.13.1.6 治療期間 187
2.7.6.2.13.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 190
2.7.6.2.13.1.8 評価基準 190
2.7.6.2.13.1.9 統計手法 190
2.7.6.2.13.2 試験成績 192
2.7.6.2.13.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 192
2.7.6.2.13.2.2 有効性 196
2.7.6.2.13.2.3 薬物動態 204
2.7.6.2.13.2.4 安全性 204
2.7.6.2.13.2.4.1 有害事象 204
2.7.6.2.13.2.4.2 死亡 206
2.7.6.2.13.2.4.3 重篤な有害事象 206
2.7.6.2.13.2.4.4 治験薬投与中止に至った有害事象 206
2.7.6.2.13.2.4.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 206
2.7.6.2.13.3 結論 206
2.7.6.2.14 PT008001 試験（評価資料）5.3.5.1.7 208
2.7.6.2.14.1 試験方法 208
2.7.6.2.14.1.1 目的 208
2.7.6.2.14.1.2 治験方法 208

2.7.6.2.14.1.3 被験者数（計画時及び解析時）....210
2.7.6.2.14.1.4 診断及び主要な組入れ基準....210
2.7.6.2.14.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号....210
2.7.6.2.14.1.6 治療期間....211
2.7.6.2.14.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号....214
2.7.6.2.14.1.8 評価基準....214
2.7.6.2.14.1.9 統計手法....214
2.7.6.2.14.2 試験成績....215
2.7.6.2.14.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性....215
2.7.6.2.14.2.2 有効性....217
2.7.6.2.14.2.3 安全性....218
2.7.6.2.14.2.3.1 有害事象....218
2.7.6.2.14.2.3.2 死亡....220
2.7.6.2.14.2.3.3 重篤な有害事象....220
2.7.6.2.14.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象....220
2.7.6.2.14.2.3.5 臨床検査値、心電図所見、バイタルサイン及び身体所見....220
2.7.6.2.14.3 結論....220

2.7.6.2.15 PT009001 試験（評価資料）5.3.5.1.8....222
2.7.6.2.15.1 試験方法....222
2.7.6.2.15.1.1 目的....222
2.7.6.2.15.1.2 治験方法....223
2.7.6.2.15.1.3 被験者数（計画時及び解析時）....224
2.7.6.2.15.1.4 診断及び主要な組入れ基準....224
2.7.6.2.15.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号....225
2.7.6.2.15.1.6 治療期間....225
2.7.6.2.15.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号....228
2.7.6.2.15.1.8 評価基準....228
2.7.6.2.15.1.9 統計手法....228
2.7.6.2.15.2 試験成績....229
2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性....229
2.7.6.2.15.2.2 有効性....231
2.7.6.2.15.2.3 薬物動態....234
2.7.6.2.15.2.4 安全性....235
2.7.6.2.15.3 結論....237

2.7.6.2.16 PT0031002 試験（評価資料）5.3.5.1.9....238
2.7.6.2.16.1 試験方法....238
2.7.6.2.16.1.1 目的....238
2.7.6.2.16.1.2 治験方法....240
2.7.6.2.16.1.3 被験者数（計画時及び解析時）....241
2.7.6.2.16.1.4 診断及び主要な組入れ基準....242
2.7.6.2.16.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号....242
2.7.6.2.16.1.6 治療期間....242
2.7.6.2.16.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号....245
2.7.6.2.16.1.8 評価基準....245
2.7.6.2.16.1.9 統計手法....246

2.7.6.2.16.2 試験成績 247
2.7.6.2.16.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 247
2.7.6.2.16.2.2 有効性 251
2.7.6.2.16.2.3 薬物動態及び薬力学 258
2.7.6.2.16.2.4 安全性 258
2.7.6.2.16.2.4.1 有害事象 258
2.7.6.2.16.2.4.2 死亡 262
2.7.6.2.16.2.4.3 重篤な有害事象 262
2.7.6.2.16.2.4.4 治験薬投与中止に至った有害事象 262
2.7.6.2.16.2.4.5 特に注目すべき有害事象 263
2.7.6.2.16.2.4.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 264
2.7.6.2.16.3 結論 264

2.7.6.2.17 PT003003 試験（評価資料）5.3.5.1.10 266
2.7.6.2.17.1 試験方法 266
2.7.6.2.17.1.1 目的 266
2.7.6.2.17.1.2 治験方法 267
2.7.6.2.17.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 268
2.7.6.2.17.1.4 診断及び主要な組入れ基準 268
2.7.6.2.17.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 269
2.7.6.2.17.1.6 治療期間 269
2.7.6.2.17.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 272
2.7.6.2.17.1.8 評価基準 272
2.7.6.2.17.1.9 統計手法 272
2.7.6.2.17.2 試験成績 273
2.7.6.2.17.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 273
2.7.6.2.17.2.2 安全性 276
2.7.6.2.17.2.2.1 心血管系に対する安全性 276
2.7.6.2.17.2.2.2 有害事象 281
2.7.6.2.17.2.2.3 死亡 283
2.7.6.2.17.2.2.4 重篤な有害事象 283
2.7.6.2.17.2.2.5 治験薬投与中止に至った有害事象 283
2.7.6.2.17.2.2.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 284
2.7.6.2.17.2.3 有効性 284
2.7.6.2.17.3 結論 285

2.7.6.2.18 PT003004 試験（評価資料）5.3.5.1.11 287
2.7.6.2.18.1 試験方法 287
2.7.6.2.18.1.1 目的 287
2.7.6.2.18.1.2 治験方法 288
2.7.6.2.18.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 288
2.7.6.2.18.1.4 診断及び主要な組入れ基準 289
2.7.6.2.18.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 289
2.7.6.2.18.1.6 治療期間 289
2.7.6.2.18.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 291
2.7.6.2.18.1.8 評価基準 291
2.7.6.2.18.1.9 統計手法 291

2.7.6.2.18.2 試験成績 292
2.7.6.2.18.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 292
2.7.6.2.18.2.2 有効性 295
2.7.6.2.18.2.3 安全性 297
2.7.6.2.18.2.3.1 有害事象 297
2.7.6.2.18.2.3.2 死亡 299
2.7.6.2.18.2.3.3 重篤な有害事象 299
2.7.6.2.18.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象 299
2.7.6.2.18.2.3.5 特に注目すべき有害事象 300
2.7.6.2.18.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 301
2.7.6.2.18.3 結論 301
2.7.6.2.19 PT003005 試験（評価資料）5.3.5.1.12 302
2.7.6.2.19.1 試験方法 302
2.7.6.2.19.1.1 目的 302
2.7.6.2.19.1.2 治験方法 303
2.7.6.2.19.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 303
2.7.6.2.19.1.4 診断及び主要な組入れ基準 304
2.7.6.2.19.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 304
2.7.6.2.19.1.6 治療期間 304
2.7.6.2.19.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 307
2.7.6.2.19.1.8 評価基準 307
2.7.6.2.19.1.9 統計手法 307
2.7.6.2.19.2 試験成績 309
2.7.6.2.19.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 309
2.7.6.2.19.2.2 有効性 314
2.7.6.2.19.2.3 安全性 316
2.7.6.2.19.2.3.1 有害事象 316
2.7.6.2.19.2.3.2 死亡 321
2.7.6.2.19.2.3.3 重篤な有害事象 321
2.7.6.2.19.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象 321
2.7.6.2.19.2.3.5 特に注目すべき有害事象 322
2.7.6.2.19.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 323
2.7.6.2.19.3 結論 323
2.7.6.2.20 PT003006 試験（評価資料）5.3.5.1.13 324
2.7.6.2.20.1 試験方法 324
2.7.6.2.20.1.1 目的 324
2.7.6.2.20.1.2 治験方法 325
2.7.6.2.20.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 326
2.7.6.2.20.1.4 診断及び主要な組入れ基準 326
2.7.6.2.20.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 327
2.7.6.2.20.1.6 治療期間 327
2.7.6.2.20.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 330
2.7.6.2.20.1.8 評価基準 330
2.7.6.2.20.1.9 統計手法 332
2.7.6.2.20.2 試験成績 336

2.7.6.2.20.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 336
2.7.6.2.20.2.2 有効性 340
2.7.6.2.20.2.3 12 時間肺機能検査（PFT）サブスタディ 355
2.7.6.2.20.2.4 薬物動態サブスタディ 356
2.7.6.2.20.2.5 医療資源の利用（HCRU） 357
2.7.6.2.20.2.6 投与量インジケータ 357
2.7.6.2.20.2.7 安全性 358
2.7.6.2.20.2.7.1 有害事象 358
2.7.6.2.20.2.7.2 死亡 362
2.7.6.2.20.2.7.3 重篤な有害事象 364
2.7.6.2.20.2.7.4 治験薬投与中止に至った有害事象 365
2.7.6.2.20.2.7.5 特に注目すべき有害事象 366
2.7.6.2.20.2.7.6 臨床検査値 366
2.7.6.2.20.2.7.7 心電図所見 367
2.7.6.2.20.2.7.8 バイタルサイン 367
2.7.6.2.20.3 結論 367
2.7.6.2.21 PT003007 試験（評価資料）5.3.5.1.14 368
2.7.6.2.21.1 試験方法 368
2.7.6.2.21.1.1 目的 368
2.7.6.2.21.1.2 治験方法 369
2.7.6.2.21.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 370
2.7.6.2.21.1.4 診断及び主要な組入れ基準 370
2.7.6.2.21.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 371
2.7.6.2.21.1.6 治療期間 371
2.7.6.2.21.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 374
2.7.6.2.21.1.8 評価基準 374
2.7.6.2.21.1.9 統計手法 377
2.7.6.2.21.2 試験成績 380
2.7.6.2.21.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 380
2.7.6.2.21.2.2 有効性 384
2.7.6.2.21.2.3 12 時間肺機能検査（PFT）サブスタディ 391
2.7.6.2.21.2.4 医療資源の利用（HCRU） 392
2.7.6.2.21.2.5 投与量インジケータ 393
2.7.6.2.21.2.6 安全性 393
2.7.6.2.21.2.6.1 有害事象 393
2.7.6.2.21.2.6.2 死亡 396
2.7.6.2.21.2.6.3 重篤な有害事象 399
2.7.6.2.21.2.6.4 治験薬投与中止に至った有害事象 400
2.7.6.2.21.2.6.5 特に注目すべき有害事象 402
2.7.6.2.21.2.6.6 臨床検査値 402
2.7.6.2.21.2.6.7 心電図所見 402
2.7.6.2.21.2.6.8 バイタルサイン 403
2.7.6.2.21.2.6.9 24 時間ホルター心電図サブスタディ 403
2.7.6.2.21.3 結論 404
2.7.6.2.22 PT003014 試験（評価資料）5.3.5.1.15 405

2.7.6.2.22.1 試験方法 405
2.7.6.2.22.1.1 目的 405
2.7.6.2.22.1.2 治験方法 406
2.7.6.2.22.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 407
2.7.6.2.22.1.4 診断及び主要な組入れ基準 407
2.7.6.2.22.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 408
2.7.6.2.22.1.6 治療期間 408
2.7.6.2.22.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号 410
2.7.6.2.22.1.8 評価基準 410
2.7.6.2.22.1.9 統計手法 411
2.7.6.2.22.2 試験成績 412
2.7.6.2.22.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 412
2.7.6.2.22.2.2 有効性 418
2.7.6.2.22.2.2.1 米国/中国アプローチ 420
2.7.6.2.22.2.2.2 日本アプローチ 423
2.7.6.2.22.2.2.3 EU/韓国/台湾アプローチ 426
2.7.6.2.22.2.3 安全性 428
2.7.6.2.22.2.3.1 有害事象 429
2.7.6.2.22.2.3.2 死亡 430
2.7.6.2.22.2.3.3 重篤な有害事象 433
2.7.6.2.22.2.3.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 433
2.7.6.2.22.2.3.5 特に注目すべき有害事象 433
2.7.6.2.22.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 433
2.7.6.2.22.3 結論 433

2.7.6.2.23 PT010006 試験（評価資料）5.3.5.1.16 434
2.7.6.2.23.1 試験方法 434
2.7.6.2.23.1.1 目的 434
2.7.6.2.23.1.2 治験方法 439
2.7.6.2.23.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 440
2.7.6.2.23.1.4 診断及び主要な組入れ基準 440
2.7.6.2.23.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 440
2.7.6.2.23.1.6 治療期間 441
2.7.6.2.23.1.7 評価基準 444
2.7.6.2.23.1.8 統計手法 444
2.7.6.2.23.2 試験成績 444
2.7.6.2.23.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 444
2.7.6.2.23.2.2 有効性 452
2.7.6.2.23.2.2.1 日本／中国アプローチ 453
2.7.6.2.23.2.2.2 EU／カナダアプローチ 456
2.7.6.2.23.2.2.3 米国アプローチ 459
2.7.6.2.23.2.2.4 サブグループ解析 462
2.7.6.2.23.2.2.5 医療資源の利用 463
2.7.6.2.23.2.2.6 薬物動態サブスタディ 463
2.7.6.2.23.2.2.7 呼吸機能検査サブサブスタディ 465
2.7.6.2.23.2.3 安全性 465
2.7.6.2.23.2.3.1 有害事象 465

2.7.6.2.23.2.3.2 死亡 467
2.7.6.2.23.2.3.3 重篤な有害事象 470
2.7.6.2.23.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象 470
2.7.6.2.23.2.3.5 特に注目すべき有害事象 471
2.7.6.2.23.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 471
2.7.6.2.23.3 結論 471

2.7.6.2.24 PT010007 試験（評価資料）[5.3.5.1.17] 472
2.7.6.2.24.1 試験方法 472
2.7.6.2.24.1.1 目的 472
2.7.6.2.24.1.2 治験方法 473
2.7.6.2.24.1.3 被験者数（計画時及び解析時） 474
2.7.6.2.24.1.4 診断及び主要な組入れ基準 474
2.7.6.2.24.1.5 被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 474
2.7.6.2.24.1.6 治療期間 475
2.7.6.2.24.1.7 評価基準 477
2.7.6.2.24.1.8 統計手法 477
2.7.6.2.24.2 試験成績 477
2.7.6.2.24.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 477
2.7.6.2.24.2.2 安全性 480
2.7.6.2.24.2.2.1 有害事象 480
2.7.6.2.24.2.2.2 死亡 485
2.7.6.2.24.2.2.3 重篤な有害事象 487
2.7.6.2.24.2.2.4 治験薬投与中止に至った有害事象 487
2.7.6.2.24.2.2.5 特に注目すべき有害事象 488
2.7.6.2.24.2.2.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 488
2.7.6.2.24.2.3 有効性 488
2.7.6.2.24.3 結論 491

2.7.6.2.25 PT010008 試験（評価資料）[5.3.5.1.18] 492
2.7.6.2.25.1 試験方法 492
2.7.6.2.25.1.1 目的 492
2.7.6.2.25.1.2 治験方法 494
2.7.6.2.25.1.3 被験者数（計画時及び解析） 495
2.7.6.2.25.1.4 診断及び主要な組入れ基準 495
2.7.6.2.25.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 495
2.7.6.2.25.1.6 治療期間 495
2.7.6.2.25.1.7 評価基準 497
2.7.6.2.25.1.8 統計手法 497
2.7.6.2.25.2 試験成績 498
2.7.6.2.25.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 498
2.7.6.2.25.2.2 安全性 504
2.7.6.2.25.2.2.1 BMD 評価 504
2.7.6.2.25.2.2.2 眼の評価 506
2.7.6.2.25.2.2.3 全般的安全性 508
2.7.6.2.25.2.2.3.1 安全性解析対象集団に基づく全般的安全性 508
2.7.6.2.25.2.2.3.2 PT010008 試験安全性解析対象集団に基づく全般的安全性 514

2.7.6.2.25.2.3 有効性.....518
2.7.6.2.25.3 結論.....521
2.7.6.3 主要な第 III 相試験の全ての有害事象集計結果.....522
2.7.6.3.1 PT003006 試験.....522
2.7.6.3.2 PT003007 試験.....600
2.7.6.3.3 PT003014 試験.....667
2.7.6.3.4 PT010006 試験.....760
2.7.6.3.5 PT010007 試験.....845
2.7.6.3.6 PT010008 試験.....885
2.7.6.4 死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細.....932

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
γ-GT	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
ACQ	Ashma Control Questionnaire
AIC	赤池情報量規準
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	米国胸部学会
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}inf}$ 又は $AUC_{0\text{-}\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
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）
BMD	骨密度
BMI	Body Mass Index
C	皮質白内障
CAT	COPD アセスメントテスト
C_{avg}	平均血漿中濃度
CID	臨床的に重要な増悪
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
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}	最低血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
DEXA	二重エネルギーX 線吸収法
eCRF	電子症例報告書
eDiary	電子日誌
eGFR	推算糸球体濾過量
E_{max}	最大効果
ERS	欧州呼吸器学会
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EXACT	慢性閉塞性肺疾患増悪ツール
$FEF_{25\text{-}75}$	FVC の 25～75%での努力呼気流量
$FEF_{25\text{-}75}$ $AUC_{0\text{-}2}$	投与後 0 時間から 2 時間までの $FEF_{25\text{-}75}$ 曲線下面積

略語及び専門用語	用語の説明
FEV_1	1 秒量
FEV_1 AUC_{x-y}	投与後 x 時間から y 時間までの FEV_1 曲線下面積
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
FVC	努力肺活量
FVC AUC_{x-y}	投与後 x 時間から y 時間までの FVC 曲線下面積
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 MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（PT001）
HCRU	医療資源の利用
HFA	ハイドロフルオロアルカン
HPA	視床下部-下垂体-副腎
IC	最大吸気量
ICF	同意説明文書
ICS	吸入ステロイド薬
IOP	眼圧
ITT	Intent-to-treat
JRS	日本呼吸器学会
λ_z	終末相の消失速度定数
L2	第 2 腰椎
L4	第 4 腰椎
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 III	Lens Opacities Classification System III
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
LS	最小二乗
MACE	心血管イベント
MCID	臨床的に意義のある最小変化量
MDI	定量噴霧式吸入剤
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集
mITT	修正 ITT
MMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
$MRT_{0\text{-}inf}$ 又は $MRT_{0\text{-}\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}t}$	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの平均滞留時間
NC	核色調
NCA	ノンコンパートメント解析
NHANES III	第 3 回米国健康栄養調査
NO	核混濁
P	後嚢下白内障
PEFR	最大呼気流速
PEFR AUC_{x-y}	投与後 x 時間から y 時間までの PEFR 曲線下面積
PFT	肺機能検査
PP	Per Protocol

略語及び専門用語	用語の説明
QOL	生活の質
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia による補正 QTc
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔
R_{ac} (AUC_{0-12})	AUC_{0-12} に基づく累積係数
R_{ac} (C_{max})	C_{max} に基づく累積係数
REML	制限付き最尤法
RS	Respiratory Symptom
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
$t_{½}$	終末相消失半減期
T_{90}	定常状態到達時間
TBH	Turbuhaler®
TDI	Transition Dyspnea Index
t_{last}	最終測定可能時点
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
Vd/F	見かけの分布容積

本概要での取り決め

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

また、本概括評価内での Symbicort® Turbuhaler®（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。

開発プログラムで使用している名称（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、本概括評価における GP MDI 及び GFF MDI の用量の表示は、特に断りのない限り各試験の実施時点で用いた表示法に基づき記載した。そのため、2012 年 12 月以降に実施した試験における GP MDI 14.4 μg 及び GFF MDI 14.4/9.6 μg の用量（すなわち、グリコピロニウム 14.4 μg）は、それ以前に実施した試験における GP MDI 18 μg 及び GFF MDI 18/9.6 μg（すなわち、グリコピロニウム臭化物 18 μg）と等しい。グリコピロニウム臭化物の用量及びそれと同等となるグリコピロニウムの用量の対照表を表 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 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、GP MDI：グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤

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

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

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 2 臨床試験の一覧表

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 参考資料 臨床薬理	PT010011 米国	5.3.1.2.1	薬物動態の検討	単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	合計 56 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 臨床薬理	PT010001 米国	5.3.3.1.1	薬物動態の検討	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	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 Symbicort MDI 160/9 µg	合計 84 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 臨床薬理	PT010002 米国	5.3.3.1.2	薬物動態の検討	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort TBH 400/12 µg [a]	合計 72 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 評価資料 臨床薬理	PT010003 米国	5.3.3.1.3	安全性の検討	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID プラセボ MDI BID	合計 20 例	日本人健康被験者	7 日 [b]	完了 最終報告書

表 2　　臨床試験の一覧表

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 参考資料 臨床薬理	PT003010 米国	5.3.3.1.4	薬物動態の検討	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	GFF MDI 28.8/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg GP MDI 28.8 µg GP MDI 14.4 µg	合計 24 例	日本人健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 臨床薬理	PT010018 米国	5.3.3.2.1	薬物動態の検討	単施設 非盲検	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	合計 30 例	中等症から重症の COPD 患者	7 日 [b]	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 臨床薬理	PT003009 米国	5.3.4.1.1	安全性の検討 (QT/QTc 評価試験)	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	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 400 mg	合計 70 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相/前期 第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT0010801 米国	5.3.5.1.1	有効性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	GP MDI 18 µg GP MDI 36 µg GP MDI 72 µg GP MDI 144 µg プラセボ MDI Spiriva Handihaler18 µg	合計 33 例	軽症から中等症の COPD 患者	単回投与	完了 最終報告書
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT001002 米国	5.3.5.1.2	有効性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	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 Atroven HFA 34 µg QID	合計 103 例	中等症から重症の COPD 患者	7 日	完了 最終報告書

表 2　　臨床試験の一覧表

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT001003 米国	5.3.5.1.3	有効性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	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	合計 140 例	中等症から重症の COPD 患者	14 日	完了 最終報告書
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT001004 日本	5.3.5.1.4	有効性の検討	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	GP MDI 7.2 µg BID GP MDI 14.4 µg BID GP MDI 28.8 µg BID プラセボ MDI BID	合計 66 例	中等症から重症の日本人 COPD 患者	7 日	完了 最終報告書
第 I 相/前期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT0050801 オーストラリア及びニュージーランド	5.3.5.1.5	有効性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	FF MDI 2.4 µg FF MDI 4.8 µg FF MDI 9.6 µg プラセボ MDI Foradil Aerolizer 12 µg	合計 34 例	中等症から重症の COPD 患者	単回投与	完了 最終報告書
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT005003 米国	5.3.5.1.6	有効性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	FF MDI 7.2 µg FF MDI 9.6 µg FF MDI 19.2 µg プラセボ MDI Foradil Aerolizer 12 µg Foradil Aerolizer 24 µg	合計 50 例	中等症から重症の COPD 患者	単回投与	完了 最終報告書

表 2　　臨床試験の一覧表

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT008001 米国	5.3.5.1.7	有効性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	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	合計 147 例	軽症から中等症の持続型喘息患者	4 週	完了 最終報告書
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT009001 米国	5.3.5.1.8	有効性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	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	合計 180 例	中等症から重症の COPD 患者	28 日	完了 最終報告書
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT0031002 オーストラリア、ニュージーランド及び米国	5.3.5.1.9	有効性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	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 Spiriva Handihaler 18 µg QD	パート A 合計 68 例 パート B 合計 50 例	中等症から最重症の COPD 患者	7 日	完了 最終報告書
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT003003 オーストラリア、ニュージーランド及び米国	5.3.5.1.10	安全性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	GFF MDI 36/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID Foradil Aerolizer 12 µg BID	60 例 60 例 58 例 59 例 合計 237 例	中等症から重症の COPD 患者	14 日	完了 最終報告書

表 2　　臨床試験の一覧表

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT003004 米国	5.3.5.1.11	有効性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	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	合計 185 例	中等症から 重症の COPD 患者	7 日	完了 最終報告書
後期第 II 相 評価資料 有効性/安全性	PT003005 米国	5.3.5.1.12	有効性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 クロスオーバー	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	合計 159 例	中等症から 重症の COPD 患者	7 日	完了 最終報告書
第 III 相 参考資料 有効性/安全性	PT003006 オーストラリア、ニュージーランド及び米国	5.3.5.1.13	有効性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	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	527 例 452 例 451 例 220 例 453 例 合計 2103 例	中等症から 最重症の COPD 患者	24 週	完了 最終報告書
第 III 相 参考資料 有効性/安全性	PT003007 米国	5.3.5.1.14	有効性 の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	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	512 例 439 例 440 例 224 例 合計 1615 例	中等症から 最重症の COPD 患者	24 週	完了 最終報告書

表 2　　臨床試験の一覧表

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 III 相 参考資料 有効性/安全性	PT003014 日本を含む 11 カ国	5.3.5.1.15	有効性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	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	555 例 483 例 480 例 238 例 合計 1756 例	中等症から最重症の COPD 患者	24 週	完了 最終報告書
第 III 相 評価資料 有効性/安全性	PT010006 日本を含む 4 カ国	5.3.5.1.16	有効性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID Symbicort TBH 400/12 µg[a] BID	640 例 627 例 316 例 319 例 合計 1902 例	中等症から最重症の COPD 患者	24 週	完了 最終報告書
第 III 相 評価資料 安全性/有効性	PT010007 日本	5.3.5.1.17	長期投与時の安全性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID Symbicort TBH 400/12 µg[a] BID	139 例[c] 138 例[c] 70 例[c] 69 例[c] 合計 416 例[c]	中等症から最重症の日本人 COPD 患者	28 週 (PT010006 の試験期間を含め 52 週)	完了 最終報告書
第 III 相 評価資料 安全性/有効性	PT010008 米国	5.3.5.1.18	長期投与時の安全性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID	194 例 174 例 88 例 合計 456 例	中等症から最重症の COPD 患者	52 週 (PT010006 の試験期間を含む)	完了 最終報告書

BD：ブデソニド、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、BID：1 日 2 回投与、COPD：慢性閉塞性肺疾患、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、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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler、QD：1 日 1 回投与、QID：1 日 4 回投与

a　Delivered dose（吸入器から放出される薬剤量）の 320/9 µg に相当する。

b　第 1 日目のみ単回投与

c　日本人 mITT 集団（日本人安全性解析対象集団）の例数を示す。

注　2012 年 12 月より前に実施された臨床試験（PT0010801 試験、PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記が用いられた（グリコピロニウム臭化物の 0.6、1.2、2.4、4.6、9、18、36、72 及び 144 µg はそれぞれグリコピロニウムの 0.48、0.96、1.92、3.68、7.2、14.4、28.8、57.6 及び 115.2 µg に相当）。

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 PT010011 試験（参考資料）5.3.1.2.1

治験の課題： 健康被験者を対象に BGF MDI を単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティに及ぼすスペーサー使用の有無及び活性炭同時服用の有無による影響を評価する単施設無作為化非盲検クロスオーバー投与試験
治験実施施設： 米国の 1 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2017 年 10 月 17 日 最後の被験者の完了日：2017 年 12 月 15 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.1.1 試験方法

2.7.6.2.1.1.1 目的及び評価項目

本試験の目的及び評価項目を表 3に要約した。

表 3　　治験の目的及び評価項目

目的 主要/副次的	区分	内容	評価項目 内容
主要目的	薬物動態	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をスペーサー使用時と非使用時の間で比較検討すること。	活性炭非服用時の AUC_{0-t} 及び C_{max}
		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経肺的曝露量をスペーサー使用時と非使用時の間で比較検討すること。	活性炭服用時の AUC_{0-t} 及び C_{max}
副次的目的	薬物動態	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薬物動態プロファイルをスペーサー使用時と非使用時及び活性炭服用時と非服用時の間で比較検討すること。	AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, t_{last}, λ_z, $t_{½}$, CL/F, Vd/F
副次的目的	安全性	健康被験者に BGF MDI を単回投与したときの安全性を評価すること。	有害事象、12 誘導心電図、臨床検査、バイタルサイン

$AUC_{0-\infty}$：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、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、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、λ_z：終末相の消失速度定数、$t_{½}$：終末相消失半減期、t_{last}：最終測定可能時点、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vd/F：見かけの分布容積

2.7.6.2.1.1.2　　試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象に BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の薬物動態及び安全性を評価する単施設無作為化非盲検 4 期 4 用法（8 投与順序）クロスオーバー第 I 相単回投与試験であった。スペーサー使用時又は非使用時、及び、活性炭服用時又は非服用時の間で、BGF MDI をそれぞれ単回投与したときの各有効成分（ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロール）の薬物動態プロファイルを比較することにより、経肺的曝露量及び全身的総曝露量（経肺的曝露量＋消化管吸収による曝露量）をそれぞれ推定することとした。

本治験への組入れ対象として適格であった被験者に、以下の用法で、BGF MDI を単回投与した。

- 用法 A：スペーサー非使用＋活性炭服用なし
- 用法 B：スペーサー使用＋活性炭服用なし
- 用法 C：スペーサー非使用＋活性炭服用あり
- 用法 D：スペーサー使用＋活性炭服用あり

被験者には、上記 4 種類すべての用法で投与を行うこととした（投与期 1 期あたり 1 種類の用法で投与）。各投与期の間には 5～14 日間の休薬期間を設定した。

薬物動態評価用採血は、各投与期の第 1 日目の投与前 60 分以内、及び、投与後 2 分、6 分、20 分、40 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間並びに 24 時間に実施し、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度を測定した。

2.7.6.2.1.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

対象とした被験者の主要な組入れ基準は、18～40 歳の健康被験者とした。

本試験での組入れ予定被験者数及び実際に組入れた被験者数は、いずれも 56 例であった。

2.7.6.2.1.1.4 被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

治験薬として BGF MDI 320/28.8/9.6 µg（ロット番号 [redacted]）を経口吸入投与した。

2.7.6.2.1.1.5 治療期間

被験者は、4 期の各投与期の第 1 日目に治験薬の投与を受けた（投与期 1 期あたり 1 種類の用法で単回投与）。各被験者の参加期間は、最長で約 13 週間であった。

2.7.6.2.1.1.6 統計手法

[redacted] を用いて記述統計解析を実施した。

薬物動態パラメータは、ソフトウェア [redacted]（[redacted] 社製、米国）を用い、ノンコンパートメント解析（NCA）により算出した。なお、薬物動態の評価及び解析に際しては、投与時点から検体採取時刻までの実際の経過時間を用いた。

組み入れられたすべての被験者で構成される薬物動態解析集団を対象に、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度の記述統計量を投与期別及び計画された測定時点別に求めた。記述統計量として、例数、算術平均値、変動係数、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数を求めた。

ブデソニド、ホルモテロール及びグリコピロニウムの血漿中濃度について、被験者ごと及び平均値の血漿中濃度-時間プロファイルを、真数軸目盛り及び対数軸目盛りで投与期別に提示した。

薬物動態解析集団で得られたデータを用いて、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パラメータの記述統計量を投与期別に算出した。算出した記述統計量は、例数、算術平均値、変動係数、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数である。ただし、薬物動態パラメータのうち最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び最終測定可能時点（t_{last}）については、例数、算術平均値、中央値、最小値及び最大値のみ算出した。

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、各被験処方（用法 B 又は用法 D）による投与比率を対照処方（用法 A 又は用法 C）と比較した。全身的総曝露量（用法 B と用法 A を比較）及び経肺的曝露量（用法 D と用法 C を比較）については別々に統計解析を実施した。

薬物動態パラメータ（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-t}］、投与後 0 時間から無限大時間までの AUC［AUC_{0-inf}］及び最高血漿中濃度［C_{max}］）に及ぼすスペーサーの影響を検討するため、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}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の各パラメータを曝露量の四分位値別に示すこととした。すな

わち、四分位値をスペーサー非使用時の値のみに基づいて設定し、次いで、AUC 値、C_{max} 値並びにスペーサー非使用時に対する使用時の比率を四分位値別に集計した。データは、スペーサー非使用下での投与時に得られた AUC_{0-t} に基づいて四分位値に分割した。

安全性データは、安全性解析集団を用いて用法別に集計した。有害事象については、発現例数及び発現率を求めた。重症度別有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び治験薬との因果関係別集計も実施した。

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、米国の 1 施設で 56 例の被験者を無作為割付けした。無作為割付け症例 56 例は、いずれも治験薬の投与を 1 回以上受け、薬物動態解析集団及び安全性解析集団とされた。試験完了例は 47 例であり、残りの 9 例の被験者は試験を中止した。主な中止理由は、被験者の希望又は治験実施計画書に規定された中止基準に該当したことによるものであった。

56 例中 34 例（60.7%）は男性であり、平均年齢は 29.9 歳であった。また、非喫煙者は 46 例（82.1%）であり、残りの 10 例（17.9%）は元喫煙者であった。

2.7.6.2.1.2.2 有効性

該当なし。

2.7.6.2.1.2.3 薬物動態

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-t} 及び C_{max} を表 4に示した。

表 4 主要薬物動態パラメータの統計的比較結果（薬物動態解析集団）

PK Parameter (unit)	Geometric Least Squares Mean			
	n	With Spacer	Without Spacer	With:Without Spacer Ratio (90% CI)[a]
Budesonide				
Total systemic exposure				
AUC_{0-t} (pg･h/mL)	49	2020	1521	132.8 (115.2, 153.1)
C_{max} (pg/mL)	49	714.6	470.3	152.0 (130.3, 177.2)
Lung exposure				
AUC_{0-t} (pg･h /mL)	51	1610	811.2	198.4 (160.3, 245.7)
C_{max} (pg/mL)	51	614.8	334.8	183.6 (150.4, 224.2)
Glycopyrronium				
Total systemic exposure				
AUC_{0-t} (pg･h /mL)	49	78.73	50.90	154.7 (123.7, 193.4)
C_{max} (pg/mL)	49	47.48	19.74	240.6 (189.2, 305.9)

表 4　　主要薬物動態パラメータの統計的比較結果（薬物動態解析集団）

PK Parameter (unit)	Geometric Least Squares Mean			
	n	With Spacer	Without Spacer	With:Without Spacer Ratio (90% CI)[a]
Lung exposure				
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h /mL)	49	74.19	19.84	373.9 (271.1, 515.8)
C_{max} (pg/mL)	49	44.71	17.07	262.0 (200.9, 341.5)
Formoterol				
Total systemic exposure				
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h /mL)	49	37.16	37.69	98.60 (83.05, 117.1)
C_{max} (pg/mL)	49	18.15	10.96	165.6 (140.7, 195.0)
Lung exposure				
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h /mL)	49	33.35	8.66	385.2 (267.7, 554.3)
C_{max} (pg/mL)	49	18.55	8.32	222.9 (186.6, 266.4)

a　Analysis of variance model with period, sequence, regimen, and subject within sequence as fixed effects.
治験総括報告書（PT010011 試験）Synopsis の Table S2 より引用

- 全身的総曝露量
  - スペーサーの使用により、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}t}$ は約 33%、グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}t}$ は約 55%それぞれ増加したが、ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}t}$ に変化は認められなかった。
  - スペーサーの使用により、ブデソニドの C_{max} は約 52%、グリコピロニウムの C_{max} は約 141%、ホルモテロールの C_{max} は約 66%それぞれ上昇した。
- 経肺的曝露量
  - スペーサーの使用により、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}t}$ は約 98%、グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}t}$ は約 274%、及びホルモテロールの $AUC_{0\text{-}t}$ は約 285%それぞれ増加した。ただし、グリコピロニウム及びホルモテロールの経肺的曝露量は、活性炭服用時の血漿中濃度が低値であったため、結果の解釈は困難である。
  - スペーサーの使用により、ブデソニドの C_{max} は約 84%、グリコピロニウムの C_{max} は約 161%、及びホルモテロールの C_{max} は約 123%それぞれ上昇した。
- 四分位値による解析結果から、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顕著な増加が確認された。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顕著な増加は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.4　　安全性

- BGF MDI の忍容性は良好であり、新たな又は予期しない安全性シグナルは認められなかった。
- 治験薬投与中に認められた有害事象のうち、1 種類の用法あたり 2 例以上報告された有害事象は、浮動性めまい、頭痛及び咳嗽であった。報告された有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。

- 死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。なお、有害事象とされた頭痛及び失神寸前の状態により、試験中止に至った症例が 1 例報告された。
- 臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

健康成人被験者を対象とした本試験の全般的結論は以下のとおりである。

- BGF MDI 単回投与後の薬物動態パラメータに基づいて全身的総曝露量（活性炭非服用時）及び経肺的曝露量（活性炭服用時）に及ぼすスペーサー使用による影響を評価した。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スペーサー使用時では全体的に高値であった。ホルモテロールの全身的総曝露量は、C_{max} を指標とした場合には、スペーサー非使用時と比較してスペーサー使用時では高値であったが、$AUC_{0\text{-}t}$ を指標とした場合には変化はみられなかった。ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの経肺的曝露量は、スペーサーの使用により増加した。
- 四分位値による解析結果から、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顕著な増加が確認された。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顕著な増加は認められなかった。
- BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の忍容性は良好であり、新たな又は予期しない安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.2.2 PT010001 試験（参考資料）5.3.3.1.1

治験の課題： 健康被験者を対象に、3 用量の BGF MDI、1 用量の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（GFF MDI）及び 2 用量の Symbicort 定量噴霧式吸入剤（Symbicort MDI）を投与したときの安全性及び薬物動態を検討する、無作為化吸入器内二重盲検 6 群 4 期クロスオーバー第 I 相単回投与試験
治験実施施設： 米国の 1 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2013 年 11 月 24 日 最後の被験者の完了日：2013 年 12 月 27 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.2.1 試験方法

2.7.6.2.2.1.1 目的

主要目的

本試験の主要目的は、BGF MDI の製剤組成としてブデソニドを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に配合する場合に、Symbicort MDI 320/9 µg（160/4.5 µg、2 吸入）投与後のブデソニドの全身曝露量と同等の曝露量になるブデソニドの用量を確認することとした。

副次的目的

本試験の副次的目的は以下のとおりであった。

- BGF MDI の製剤組成としてブデソニドを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に配合した場合に薬物間相互作用が生じるかどうかを、グリコピロニウム臭化物とホルモテロールフマル酸塩水和物のみを配合した GFF MDI と比較することにより検討すること。
- BGF MDI、Symbicort MDI 及び GFF MDI を投与したときの安全性及び忍容性を検討すること。

2.7.6.2.2.1.2 治験方法

本試験は、健康被験者を対象に 3 用量の BGF MDI、1 用量の GFF MDI 及び 2 用量の Symbicort MDI を投与したときの安全性及び薬物動態を検討する、無作為化吸入器内二重盲検 6 群 4 期クロスオーバー試験であった。

本試験では下記の治験薬を投与した。

- 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吸入エアゾール剤を BGF MDI（320/14.4/9.6 μg［アクチュエーターからの噴霧量］）として投与
- 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吸入エアゾール剤を BGF MDI（160/14.4/9.6 μg［アクチュエーターからの噴霧量］）として投与
- 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吸入エアゾール剤を BGF MDI（80/14.4/9.6 μg［アクチュエーターからの噴霧量］）として投与
- グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩吸入エアゾール剤を GFF MDI（14.4/9.6 μg［アクチュエーターからの噴霧量］）として投与
- ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩吸入エアゾール剤を Symbicort MDI（320/9 μg［アクチュエーターからの噴霧量］）として投与
- ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩吸入エアゾール剤を Symbicort MDI（160/9 μg［アクチュエーターからの噴霧量］）として投与

被験者を 12 通りの投与順序のいずれか 1 つに無作為に割り付けた。各投与順序には、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、GFF MDI 14.4/9.6 μg 及び Symbicort MDI 320/9 μg を含め、それ以外に残り 3 つの治験薬投与のいずれか 1 つを含めることとした。目標被験者数とした 84 例が無作為割り付けされた場合、各投与順序への割付け例数はそれぞれ 7 例となる。本試験では 2 種類の MDI 吸入器を使用し、治験薬の投与は吸入器ごとに盲検化した。具体的には、治験依頼者の製品（BGF MDI 及び GFF MDI）は形状及び機能とも同一で相互に識別不能であった。また、2 用量の Symbicort MDI も形状及び機能とも同一で相互に識別不能であった。しかしながら、治験依頼者の製品と Symbicort MDI は、識別可能であった。そのため、被験薬は 2 種類の吸入器ごとに二重盲検化することとした。

各投与期の入院期間の間には少なくとも 3 日間（最短 69 時間）の外来による休薬期間を設定し、治験薬の投与間隔は 14 日間を超えないこととした。被験者は、投与期ごとに各治験薬投与の前日（Day -1：入院日）に実施医療機関に来院し、被験者としての適格性が維持されているかどうかが評価された。被験者が引き続き適格性の基準を満たしていた場合、治験薬投与のため入院させることとした。

2.7.6.2.2.1.3 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 84 例とした。本試験における無作為割付け例数は 84 例であり、これらを 12 通りの治験薬投与順序のいずれか 1 つに無作為割付けされた。無作為割付けされた 84 例は、いずれも 6 種類の治験薬投与の少なくとも 1 つの投与を受けたことから、全例が安全性解析集団となった。薬物動態解析集団も 84 例であった。薬物動態解析集団は、いずれかの用量の BGF MDI、Symbicort MDI 又は GFF MDI について、信頼できる方法により少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが算出可能となる十分な薬物濃度データが得られており、かつ、重大な治験実施計画書違反のない安全性解析集団の全ての被験者（盲検解除前に判定）を含めることとした。

2.7.6.2.2.1.4 診断及び主要な組入れ基準

年齢が 18 歳以上 45 歳以下であり、既往歴、身体検査、心電図検査、バイタルサイン及び臨床検査の評価に基づき全般的な健康状態が良好と判定された被験者を組み入れた。妊娠可能な女性被験者については、スクリーニング期間から最終来院の 30 日後まで、性交を避ける、若しくは医学的に許容される 2 種類の避妊法を使用することに同意することとした。女性パートナーが妊

娠可能である男性被験者については、スクリーニング期間から最終来院の 14 日後まで、医学的に許容される有効な避妊法を使用することに同意することとした。スクリーニング時における被験者の Body Mass Index（BMI）は 18.5～32 kg/m^2 の範囲で、最低体重は 50 kg とした。また、全血球数（白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画を含む）、血清クレアチニン、電解質（Na^+、K^+）、血糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）及び総ビリルビンの検査結果は基準値範囲内であること、あるいは治験責任医師等により臨床的に問題となるものではないと判断されたものとした。特に、血清カリウムは 3.5 mmol/L 以上、血清マグネシウムは 0.8 mmol/L 以上であることとした。

2.7.6.2.2.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg：BGF MDI 1 噴霧 160/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、ロット番号 [redacted]
- BGF MDI 160/14.4/9.6 µg：BGF MDI 1 噴霧 80/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、ロット番号 [redacted]
- BGF MDI 80/14.4/9.6 µg：BGF MDI 1 噴霧 40/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 14.4/9.6 µg：GFF MDI 1 噴霧 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.2.1.6 治療期間

被験者を第 1 期の投与日前日（第 1 期の開始前日）に無作為割付けした。被験者の本試験への参加予定期間は、スクリーニング期間（最長 21 日間）及び 4 つの投与期（各投与期の間には、それぞれ 3 日以上 14 日以内の休薬期間を設けた）を含め 34～84 日間であった。

2.7.6.2.2.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- Symbicort MDI 320/9 µg：1 噴霧 160/4.5 µg を 1 回 2 吸入、ロット番号 [redacted]
- Symbicort MDI 160/9 µg：1 噴霧 80/4.5 µg を 1 回 2 吸入、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.2.1.8 評価基準

安全性評価項目

BGF MDI、Symbicort MDI 及び GFF MDI の安全性を、診察所見、有害事象（重篤な有害事象報告を含む）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び安全性に関わる 12 誘導心電図所見に基づき評価した。

薬物動態に関する評価項目

BGF MDI、Symbicort MDI 及び GFF MDI の薬物動態を各薬剤の血漿中濃度に基づいて評価した。単回投与による 4 投与期のいずれにおいても、薬物動態評価用血液検体の採取時期は、治験薬投与前 30 分、投与後 2、6、20 及び 40 分、並びに投与後 1、2、4、8、10 及び 12 時間とした。薬物動態パラメータとして、C_{max}、t_{max}、終末相消失半減期（$t_{½}$）、投与後 0 時間から 12 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}12}$）、$AUC_{0\text{-}t}$、見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（Vd/F）及び終末相の消失速度定数（λ_z）を評価した。

2.7.6.2.2.1.9 統計手法

本試験期間中、以下に定義する 2 つの被験者集団について検討した。

- 安全性解析集団：いずれかの治験薬投与を 1 回以上受けた全ての被験者からなる集団。
- 薬物動態解析集団：安全性解析集団の被験者のうち、いずれかの用量の BGF MDI、Symbicort MDI 又は GFF MDI について、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが適切に算出可能となる十分なデータが得られており、かつ、重大な治験実施計画書違反がなかった全ての被験者（盲検解除前に判定）からなる集団。

BGF MDI、Symbicort MDI 及び GFF MDI の安全性は、診察所見、有害事象（重篤な有害事象報告を含む）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び 12 誘導心電図所見に基づき評価した。

薬物動態解析は、薬物動態解析集団を対象に実施した。薬物動態パラメータとして、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、CL/F、Vd/F 及び λ_z を評価した。薬物動態パラメータの初期の計算は NCA 法にて実施した。

各測定対象について C_{max}、AUC_{0-12} 及び AUC_{0-t} を自然対数変換し、治療及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルにて比較解析を実施した。制限付き最尤法（REML）にて、分散成分の推定値を求めた。その際には、非構造化共分散行列を用いた。

治療間での薬物動態パラメータの比較に際し、対数尺度での投与間差の平均と 90%信頼区間をそれぞれ指数変換することにより、最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間を求めた。ブデソニドとホルモテロールについて得られた幾何平均比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内である場合、生物学的に同等であると判定した。なお、グリコピロニウムについては、ばらつきの大きさを考慮し、90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であるという基準に加えて、67%～150%という範囲を用いた判定も行うこととした。

さらに、各投与群について得られたブデソニドの薬物動態パラメータの幾何平均値を用量に対してプロットし、Finney の方法により、Symbicort MDI に対する BGF MDI の相対力価を推定した。また、バイアス補正・加速ブートストラップ法を用いて 90%信頼区間を求めた。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験におけるスクリーニング例数は 166 例であった。これらの被験者のうち、82 例（49.4%）は組入れ不適格例であり、残りの 84 例（50.6%）が 12 通りの治験薬投与順序のいずれか 1 つに無作為に割り付けられた。無作為割り付けされた 84 例は、いずれも 6 種類の治験薬投与の少なくとも 1 つの投与を受けた。これら 84 例の治験薬投与例数の内訳は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与例 81 例（96.4%）、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与例 26 例（31.0%）、BGF MDI 80/14.4/9.6 µg 投与例 27 例（32.1%）、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与例 78 例（92.9%）、Symbicort MDI 320/9 µg 投与例 79 例（94.0%）及び Symbicort MDI 160/9 µg 投与例 28 例（33.3%）であった。このうち、本試験の投与期間終了例は 76 例（90.5%）であった。

被験者の平均年齢は 30.2 歳（範囲：18～45 歳）であった。男女の割合は男性 59.5%、女性 40.5%であり、人種では黒人又はアフリカ系アメリカ人が 85.7%、白人が 9.5%であった、BMI の平均値は 25.0 kg/m^2（範囲：18.7～31.4 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.2.2.2 安全性

試験対象として適格であった被験者を、6 種類の治験薬（3 用量の BGF MDI、2 用量の Symbicort MDI 及び 1 用量の GFF MDI）のうちの 4 種類の治験薬単回投与を含む投与順序の 1 つに無作為に割り付けた。安全性解析集団（84 例）において比較的発現頻度の高かった有害事象は、血中クレアチニン増加（6 例、7.1%）、低カリウム血症（6 例、7.1%）、頭痛（4 例、4.8%）及び浮動性めまい（2 例、2.4%）であった。その他の有害事象（基本語）の発現は、いずれも 1 例のみであった。治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は、BGF MDI 80/14.4/9.6 µg 投与時で 3.7%と最も低く、Symbicort MDI 160/9 µg 投与時で 17.9%と最も高かった。有害事象による中止例は、Symbicort MDI 320/9 µg 投与後に治験薬投与と関連あるかもしれないと判定された軽度の心電図 QT 延長により中止に至った 1 例（1.2%）のみであった。有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。重篤な有害事象及び治験薬投与に起因する死亡例の報告はなかった。

血液学的検査項目及び血清生化学検査項目では、いずれの治験薬投与時においても、投与前から投与 12 時間後の平均変化量に顕著な増加又は減少がみられた検査項目はなかった。

バイタルサインを投与後 12 時間にわたり定期的に測定した結果、各投与期の各時点にみられた変化量（中央値）はいずれも僅かであり、臨床的に問題となるものではないと判断された。なお、バイタルサインに関連する有害事象は 4 例で報告され、その内訳は軽度の高血圧 3 例と軽度の低血圧 1 例であった。

心電図異常に関連する有害事象が 3 例に報告された。その内容は、治験薬投与とおそらく関連ありと判断された軽度の頻脈（Symbicort MDI 160/9 µg 投与時）、治験薬投与とおそらく関連ありと判断された軽度の房室ブロック（Symbicort MDI 320/9 µg 投与時）及び治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された軽度の心電図 QT 延長（Symbicort MDI 320/9 µg 投与時）であった。これらの有害事象は、いずれも合併症を伴わずに消失したが、心電図 QT 延長は中止に至った有害事象であった。

本試験で報告された安全性に関する結果から、投与された 6 種類の治験薬の忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.2.2.3 薬物動態及び薬力学

BGF MDI、Symbicort MDI 及び GFF MDI の各単回投与後の薬物動態を、各製剤に含まれる各測定対象について得られた血漿中濃度に基づいて評価し比較した。$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について比較した最小二乗幾何平均の比の点推定値（自然対数尺度上の投与間の最小二乗平均差を指数変換して求めた値）及び対応する 90%信頼区間（自然対数尺度上の 90%信頼区間を指数変換して求めた値）が、評価対象となる化合物ごとに事前に設定した範囲内であった場合には、生物学的に同等と結論することとした。ただし、ブデソニドについて、有効成分が同一のモル投与量で含まれていない製剤間の比較に際しては、相対的バイオアベイラビリティに基づく評価を実施した。すなわち、有効成分含量が異なる製剤間で $AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について比較した最小二乗幾何平均比とその 90%信頼区間が、評価対象となる化合物ごとに事前に設定した範囲内であった場合には、相対的バイオアベイラビリティが同等であると結論することとした。

生物学的同等性は、ブデソニド及びホルモテロールについて得られた最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であるかどうかに基づいて評価した。なお、グリコピロニウムについては、曝露量のばらつきの大きさを考慮し、最小二乗幾何平均比が 80%～125%の範囲内であることに加えて、その 90%信頼区間が 67%～150%の範囲内であるかどうかに基づく判定を行うこととした。

上記の生物学的同等性の評価に基づき、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 及び Symbicort MDI 320/9 µg 投与時のブデソニドの全身曝露量について製剤間の同等性が確認された。この比較は、本試験における主要目的として事前に規定した検討項目であった。これより低用量のブデソニドを含有する製剤も比較解析の検討対象としたが、低用量のブデソニドを投与した被験者数はかなり少なく、同一被験者内での比較には限界があった。ブデソニドの含量が低い 2 用量の BGF MDI については、概して正式な生物学的同等性の基準には合致しなかったものの、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg と Symbicort MDI 160/9 µg の間では、ブデソニドの曝露量について同等性が確認された。しかしながら、ブデソニドの曝露量について用量間で比較した場合、Symbicort MDI については、160 µg から 320 µg への増量に際し、ブデソニドの曝露量の増加は用量比を下回ったが、BGF MDI については、検討したブデソニドの用量範囲を通じてより良好な用量比例性が認められた。これについては、観測されている製剤間差の一部が影響していた可能性が考えられる。

生物学的同等性の基準に基づく評価から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 及び BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与時のブデソニドの全身曝露量について用量比例性が示された。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BGF MDI 80/14.4/9.6 µg の間で比較した場合、ブデソニドの相対的バイオアベイラビリティ（高用量／低用量）の 90%信頼区間は、AUC 及び C_{max} のいずれについても規定した下限値を下回り、用量比例性は示されなかった。BGF MDI 160/14.4/9.6 µg と BGF MDI 80/14.4/9.6 µg との間で比較した場合、AUC については用量比例性が示されたが、C_{max} については 90%信頼区間が規定した下限値を下回り、用量比例性は示されなかった。

主要目的又は副次的目的には含まれないが、BGF MDI として投与したホルモテロールの全身曝露量を Symbicort MDI 投与時と比較した。その結果、BGF MDI として投与した際のホルモテロールの全身曝露量は、Symbicort MDI 投与時より 15%～35%高くなると推定され、BGF MDI と Symbicort MDI の比較では、いずれの用量においても、ホルモテロールの全身曝露量について生物学的同等性の基準は満たされなかった。

本試験の副次的目的の 1 つは、BGF MDI の製剤組成としてブデソニドを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に配合した場合に薬物間相互作用が生じるかどうかを、グリコピロニウム臭化物とホルモテロールフマル酸塩水和物のみを配合した GFF MDI と比較することにより検討することであった。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と GFF MDI 14.4/9.6 µg の間で比較した場合、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その全身曝露量について生物学的同等性が確認されたことから、BGF MDI の製剤組成としてブデソニドが含まれていても、グリコピロニウム及びホルモテロールの曝露量には影響を及ぼさないことが示唆された。ブデソニドの含量が低い 2 用量の BGF MDI（160/14.4/9.6 µg 及び 80/14.4/9.6 µg）と GFF MDI 14.4/9.6 µg の間で比較した場合、ホルモテロールについては生物学的同等性が確認されたが、グリコピロニウムについて生物学的同等性は示されなかった。ただし、本試験のデザインは、薬物相互作用の評価に特化したものではなく、上記の比較に際し結果を詳細に評価できるだけの検出力が確保されていないことに留意する必要がある。

2.7.6.2.2.3 結論

- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 及び Symbicort MDI 320/9 µg 投与時のブデソニドの全身曝露量について生物学的同等性が確認された。
- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と GFF MDI 14.4/9.6 µg の間で比較した結果、BGF MDI の製剤組成としてブデソニドが含まれていても、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態には影響を及ぼさないことが示唆された。

- 本試験で報告された安全性に関する結果から、投与された 6 種類の治験薬の忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.3 PT010002 試験（参考資料）5.3.3.1.2

治験の課題： 健康被験者を対象に、BGF 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（BFF MDI）及び非盲検の Symbicort Turbuhaler（いずれも 1 用量）を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 3 群 3 期クロスオーバー第 I 相単回投与試験
治験実施施設： 米国の 1 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2014 年 6 月 30 日 最後の被験者の完了日：2014 年 9 月 3 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.3.1 試験方法

2.7.6.2.3.1.1 目的

主要目的

本試験の主要目的は、健康被験者を対象に BGF MDI 又は BFF MDI を単回投与後 12 時間までのブデソニドの薬物動態プロファイルを Symbicort Turbuhaler 単回投与後と比較することとした。

副次的目的

- 健康被験者を対象に BGF MDI 又は BFF MDI を単回投与後 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 Turbuhaler 単回投与後と比較すること。
- 単回投与後 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 BGF MDI 及び BFF MDI の間で比較することにより、薬物間相互作用の可能性を評価すること。
- BGF MDI 及び BFF MDI を単回投与したときの安全性及び忍容性を Symbicort Turbuhaler 単回投与後と比較検討すること。

2.7.6.2.3.1.2 治験方法

本試験は、健康成人被験者を対象に BGF MDI、BFF MDI 及び Symbicort Turbuhaler を単回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 3 群 3 期クロスオーバー第 I 相単回投与試験であった。本試験は最長 27 日間のスクリーニング期と 3 期の単回投与期からなり、各投与期の間には 7 日間以上 14 日間以内の休薬期間を設けた。第 3 投与期の最終投与日終了から 7 日後以降 14 日以内に追跡調査のための電話連絡を実施した。各被験者の本試験への参加予定期間は 23～70 日間であり、実際の実施期間は 66 日間であった。試験参加への同意を取得し、スクリーニング手順を実施して本試験の組入れ対象として適格であると判定された被験者を、第

1 投与期の第 1 日目に 6 通りの投与順序のいずれか 1 つに無作為に割り付けた。各投与順序には本試験で検討する全 3 種類の投与薬剤、すなわち BGF MDI（320/14.4/9.6 µg）、BFF MDI（320/9.6 µg）及び Symbicort Turbuhaler（400/12 µg）が含まれている。本試験の投与デザインは、期間及び一次持ち越し効果の点でバランスがとれていた。いずれの投与期においても、被験者は各投与日の前日（1 日前：入院日）に実施医療機関を来院し、その時点で適格性が維持されているかを評価することとした。被験者が適格性の基準を引き続き満たしていれば、実施医療機関に入院することとした。入院による各投与期には、安全性データをモニタリングし、薬物動態解析のためベースライン時及び投与後の指定された時間に血液検体を採取することとした。予定されたすべての検査・評価が完了し、得られた安全性データについての治験責任医師による再検討が終了した後、被験者の退院を許可することとした。第 1 投与期終了後、被験者はその翌週に次の投与期のために実施医療機関を来院し、3 期すべての投与期が完了するまでこれを繰り返すこととした。

2.7.6.2.3.1.3 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では、男性又は女性の成人健康被験者 60 例を無作為割り付けする予定であった。本試験で無作為割り付けされた被験者は 72 例であり、これらの被験者はいずれも治験薬の投与を受けた。本試験を完了した被験者は 59 例（81.9%）であった。本試験では 3 種類のデータセット、すなわち安全性解析集団、薬物動態解析集団及び薬物動態感度分析集団を対象として解析を行った。安全性解析集団は治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる集団とした。薬物動態解析集団は、安全性解析集団の被験者のうち、BGF MDI、BFF MDI 又は Symbicort Turbuhaler 投与時について、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが算出可能となる十分な薬物濃度データが得られており、かつ重大な治験実施計画書違反のない（盲検解除前に判定）すべての被験者からなる集団とした。薬物動態感度分析集団は薬物動態解析集団の部分集団であり、解析対象の投与期のうち、投与時に「吸入剤の一部」又は「治験薬の一部」が漏れていたことを指摘された期間を除外した集団とした。

2.7.6.2.3.1.4 診断及び主要な組入れ基準

年齢が 18 歳以上 55 歳以下、体重が 50 kg 以上、BMI が 18.5～32.0 kg/m^2 の範囲内である男性又は女性の健康被験者であり、既往歴及び身体検査の評価に基づき全般的な健康状態が良好と判定され、試験の評価及び手順のすべてを完了することが可能である被験者を本試験の組入れ対象とした。

2.7.6.2.3.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg：BGF MDI 1 噴霧 160/7.2/4.8 µg、1 回 2 吸入、ロット番号：[redacted]
- BFF MDI 320/9.6 µg：BFF MDI 1 噴霧 160/4.8 µg、1 回 2 吸入、ロット番号：[redacted]

2.7.6.2.3.1.6 治療期間

各被験者には、実施医療機関において BGF MDI、BFF MDI 又は Symbicort Turbuhaler を単回投与することとした。

2.7.6.2.3.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- Symbicort Turbuhaler 乾燥粉末吸入剤 400/12 µg：Symbicort Turbuhaler 乾燥粉末吸入剤 1 噴霧 200/6 µg、1 回 2 吸入、ロット番号：[redacted]

2.7.6.2.3.1.8 評価基準

本試験は健康被験者を対象とした試験である。したがって、有効性は評価しなかった。

薬物動態の評価項目

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度に基づいて BGF MDI 及び BFF MDI の薬物動態を Symbicort Turbuhaler と比較検討した。3 期の単回投与期における薬物動態評価用血液検体の採血時点は、治験薬の投与前 30 分、投与後 2、6、20 及び 40 分、並びに、1、2、4、8、10 及び 12 時間とし、下記の薬物動態パラメータを評価した。

- C_{max}
- $AUC_{0\text{-}12}$
- $AUC_{0\text{-}t}$
- $AUC_{0\text{-}inf}$
- t_{max}
- $t_{½}$
- CL/F
- V_d/F
- λ_z

安全性の評価項目

BGF MDI 及び BFF MDI の安全性を、身体所見、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び安全性 12 誘導心電図所見に基づいて Symbicort Turbuhaler と比較検討した。

2.7.6.2.3.1.9 統計手法

すべての解析は統計解析計画書に規定した。本試験中では以下の 2 つの被験者集団について評価を行った。これらの集団の定義を以下に示す。

- 安全性解析集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる集団
- 薬物動態解析集団：安全性解析対象集団の被験者のうち、BGF MDI、BFF MDI 又は Symbicort Turbuhaler 投与時について、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが算出可能となる十分な薬物濃度データが得られており、かつ重大な治験実施計画書違反がない（盲検解除前に判定）すべての被験者からなる集団

なお、薬物動態解析集団の部分集団である薬物動態感度分析集団も定義した。薬物動態感度分析集団は、薬物動態解析集団から投与時に「吸入剤の一部」又は「治験薬の一部」が漏れていたことを指摘された期間を除外した集団とした。

安全性の解析は安全性解析集団のすべての被験者から得られたデータについて実施した。また、薬物動態の解析は薬物動態解析集団を対象として実施した。

薬物動態の解析

薬物動態解析集団で得られたすべての血漿中濃度データを集計し、無作為割り付けされたすべての被験者についてそれらのデータを提示した。また、薬物動態解析集団で得られたすべての薬物動態パラメータを集計し提示した。BGF MDI、BFF MDI 及び Symbicort Turbuhaler の薬物動態は、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度－時間データに基づいて評価することとした。すべての治験薬投与に際し、薬物動態パラメータとして、C_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、t_{max}、$t_{½}$、CL/F、V_d/F 及び λ_z を評価した。その他の薬物動態パラメータについても適宜算出することとした。

薬物動態パラメータの初期の計算は NCA にて実施した。投与を起点とする実際の検体採取時点を用いて NCA を実施し、時間経過に対する血漿中濃度の個別プロットを作成した。欠測データの補完は行わなかった。NCA では、定量下限を下回る血漿中濃度値は欠測値として取り扱った。なお、$AUC_{0\text{-}12}$ の算出に限り、代替の解析法として、投与間隔終了時に連続して定量下限を下回っている値は、薬物動態学的に妥当であると判断されれば、定量下限の 2 分の 1 に設定することとした。正式な「外れ値」の解析は実施しなかった。

薬物動態パラメータはいずれも、投与薬剤別に、測定対象例数、非欠測データ数（n）、算術平均、標準偏差、標準誤差、変動係数、中央値、最小値、最大値、幾何平均及び幾何変動係数を提示した。なお、t_{max} については、幾何平均及びその変動係数は省略し、観察対象例数（n）、中央値、最小値及び最大値のみを提示した。

各投与薬剤群について各時点の血漿中濃度データを一覧し、集計した。定量下限を下回る濃度値は当該被験者のデータ一覧表にその旨を記録した。血漿中濃度データについては、観察対象例数（n）、平均値、標準誤差、変動係数、中央値、最小値、最大値、幾何平均及び幾何変動係数を提示した。経過時間枠内に収まらない血漿中濃度時間データは集計から除外したが、一覧表には含めることとした。さらに、薬物動態解析集団及び薬物動態感度分析集団で得られたブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度の幾何平均について、投与薬剤別及び測定時点別に、均等目盛り及び片対数目盛の両方で図示した。個々の被験者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血漿中濃度－時間も投与薬剤別に、均等目盛り及び片対数目盛の両方で示した。また、個々の被験者について得られたブデソニド及びホルモテロールの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均比（投与薬剤間比）の散布図も、各投与薬剤の組み合わせごとに示した。薬物動態パラメータについて分散分析（ANOVA）及び混合モデル解析による評価も行った。

安全性

安全性解析集団は、投与期に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる集団と定義した。治験薬投与中に発現又は悪化した有害事象（以下、「有害事象」と記載）は、その発現例が安全性解析集団の基準を満たしていれば、表形式で示すこととした。有害事象の一覧表には、被験者全例のデータベースに入力されたすべての有害事象（投与中の発現か否かを問わず）を提示することとした。有害事象発現例、治験薬と関連がある有害事象の発現例、重篤な有害事象の発現例、治験薬投与と関連がある重篤な有害事象の発現例、治験薬投与中止に至った有害事象の発現例、治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現例、及び死亡例について投与薬剤別に要約した。具体的な有害事象の発現例について器官別大分類及び基本語別にその頻度及び割合を投与薬剤群別に表示した。有害事象は器官別大分類及び基本語について重症度別の要約も投与薬剤群別に作成した。臨床検査（白血球分画を含む血液学的検査、推算糸球体濾過量［eGFR］を含む血液生化学検査、及び尿検査）については投与前及び投与 12 時間後に得られた検査値の要約統計量（例数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を投与薬剤

群別に提示した（ただし、尿検査については投与 12 時間後の検査値はなかった）。投与 12 時間後における投与前からの変化量も投与薬剤群別に集計した。カテゴリー変数の尿検査結果は、各カテゴリーの例数及びその割合を投与薬剤群別に集計した。試験中に電子症例報告書（eCRF）に収集されたバイタルサイン（収縮期血圧（臥位）、拡張期血圧（臥位）、心拍数、体温及び呼吸数）はバイタルサイン一覧表として体重及び身長（スクリーニング時の測定値）とともに示した。収縮期血圧、拡張期血圧、体温、心拍数及び呼吸数については、投与前と投与後の値及び投与前値からの変化量の要約統計量（例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を投与薬剤別に表示した。安全性解析集団について得られた心電図パラメータの絶対値及び投与前値からの変化量も投与薬剤及び評価時点別に集計した。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験で無作為割り付けされて治験薬の投与を受けた被験者は 72 例であり、これらのうちの 59 例（81.9%）が本試験を完了した。治験薬投与を受けた 72 例の平均年齢は 34.5 歳（範囲：19～55 歳）であった。性別では男性が 52 例（72.2%）であり、人種では黒人又はアフリカ系アメリカ人が 62 例（86.1%）であった。平均身長は 172.75 cm（範囲：155～191 cm）、平均体重は 76.10 kg（範囲：50.9～97.1 kg）、BMI の平均値は 25.5 kg/m^2（範囲：18.8～32.0 kg/m^2）であった。人口統計学的特性には、投与薬剤間又は解析対象集団間で臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.2 薬物動態

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg 及び Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 単回投与後の薬物動態を検討し、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投与薬剤間で比較した。

ブデソニド及びホルモテロールの両方について $AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} を比較し、それらの 90%信頼区間及び幾何平均比について 80%～125%という限界値を設けて、生物学的同等性を評価した。

本試験の主要目的は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 又は BFF MDI 320/9.6 µg 単回投与後 12 時間にわたるブデソニドの薬物動態プロファイルを Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 単回投与後と比較することであった。検討の結果、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg のいずれも、ブデソニドの薬物動態の点では、Symbicort Turbuhaler 400/12 µg と生物学的に同等でないことが明らかとなった。生物学的同等性は検証されなかったが、C_{max} は同程度で、AUC は約 25%～27%高値であった。しかし、安全性プロファイルが十分に確立されている Symbicort Turbuhaler と比較して安全性又は忍容性への明らかな影響は認められなかった。

本試験の副次的目的は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 又は BFF MDI 320/9.6 µg 単回投与後 12 時間にわたるホルモテロールの薬物動態プロファイルを Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 単回投与後と比較することであった。検討の結果、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg のいずれも、ホルモテロールの薬物動態の点では、Symbicort Turbuhaler 400/12 µg と生物学的に同等でなく、両剤投与後のホルモテロールの曝露量は Symbicort Turbuhaler 投与後と比較して高いことが明らかとなった。生物学的同等性は検証されなかったが、Symbicort Turbuhaler と比較して安全性又は忍容性への明らかな影響は認められなかった。さらに、振戦や心血管系有害事象など、薬理作用から予測される有害事象の発現もまれであり、投与薬剤間で差はみられなかった。

本試験のもう一つの副次的目的は、グリコピロニウムをブデソニド及びホルモテロールに配合して BGF MDI として製剤化した場合の薬物間相互作用の可能性を、BFF MDI によるブデソニドとホルモテロールのみの曝露との比較により、検討することであった。検討の結果、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BFF MDI 320/9.6 µg はブデソニド及びホルモテロールの薬物動態の点で生物学的に同等であることが検証された。このことから、グリコピロニウムとブデソニドとの薬物間相互作用も、グリコピロニウムとホルモテロールとの薬物間相互作用も生じないことが示唆される。

2.7.6.2.3.2.3 安全性

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、BFF MDI 320/9.6 µg 及び Symbicort Turbuhaler 400/12 µg の忍容性は、いずれも良好であった。BFF MDI 320/9.6 µg にグリコピロニウムを配合ししても安全性プロファイルに明らかな影響はみられず、また、BFF MDI 320/9.6 µg と Symbicort Turbuhaler 400/12 µg の安全性及び忍容性に特筆すべき差異は認められなかった。さらに、グリコピロニウムの配合によって有害事象の種類や発現パターンが変化する兆候はみられず、BFF MDI 320/9.6 µg 又は Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 投与時と比較して、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与時に新たな有害事象や予測できない有害事象の発現も認められなかった。

2.7.6.2.4 PT010003 試験（評価資料）5.3.3.1.3

治験の課題： 日本人健康成人被験者を対象に、2 用量の BGF MDI を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プラセボ対照用量漸増 2 期クロスオーバー第 I 相試験
治験実施施設： 米国の 1 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2014 年 9 月 2 日 最後の被験者の完了日：2014 年 10 月 15 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.4.1 試験方法

2.7.6.2.4.1.1 目的

主要目的

本試験の主要目的は、日本人健康成人被験者を対象に 2 用量の BGF MDI を単回投与及び 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。BGF MDI の安全性及び忍容性は、身体所見、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図検査に基づき評価した。

副次的目的

本試験の副次的目的は、日本人健康成人被験者を対象に 2 用量の BGF MDI 単回投与及び 7 日間反復投与後の薬物動態プロファイルを明らかにすることとした。

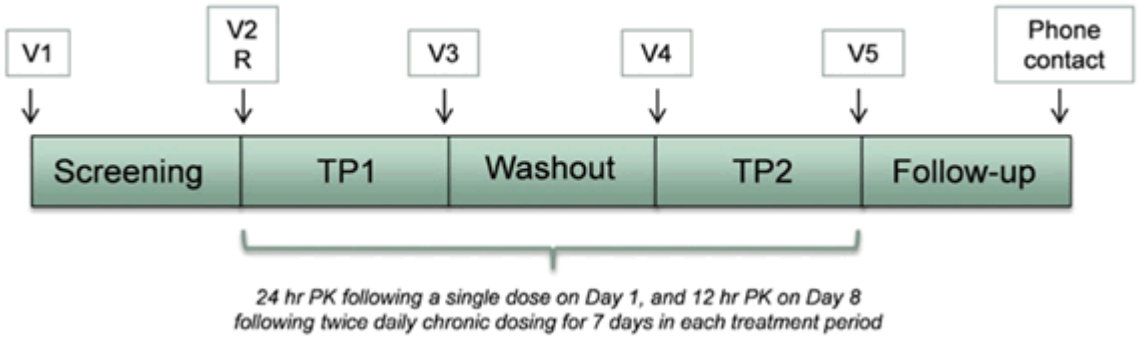
2.7.6.2.4.1.2 治験方法

本試験は、日本人健康成人被験者を対象に 2 用量の BGF MDI を単回投与及び 7 日間反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討する、単施設無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増 2 期クロスオーバー第 I 相試験である。本試験は最長 28 日間のスクリーニング期と各 8 日間の 2 期の投与期からなり、各投与期の間には 7 日間以上 21 日間以内の休薬期間を設けた。第 2 投与期の最終投与日から 5 日以降 7 日以内に追跡調査のための電話連絡を実施した。各被験者の本試験への参加期間は最大 65 日であった。本試験の実施期間は約 3 カ月間であり、最長でも 6 カ月を超えることはないと予測された。本試験への参加の同意が得られた被験者はスクリーニングのための検査・評価を受け、本試験への組入れ対象として適格と判定されれば、3 通りの投与順序のいずれか 1 つに無作為に割り付けることとした。

被験者は、2 期の投与期には実施医療機関に入院することとした。投与期と次の投与期の間には、7 日以上 21 日以内の休薬期間を設けた。いずれの投与期においても、被験者は治験薬投与開始の 1 日前に実施医療機関を来院し、その時点で適格性が維持されているか評価することとした。被験者が適格性の基準を引き続き満たしていれば、実施医療機関に入院することとした。

入院による各投与期中は、安全性データをモニタリングし、薬物動態解析のためのベースライン時及び投与後の指定された時間に血液検体を採取することとした。予定されたすべての検査・評価が完了し、得られた安全性データについての治験責任医師による再検討が終了した後、被験者の退院を許可することとした。第 1 投与期終了後、被験者は 7 日以上の休薬期間経過後に次の投与期のために実施医療機関を来院することとした。第 2 投与期の最終投与日から 5 日以降 7 日以内に追跡調査のための電話連絡を実施した。

図 1　　治験フロー図



PK=pharmacokinetic; R=randomization; TP=Treatment Period; V=Visit.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.4.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

本試験では、男性又は女性の健康被験者約 20 例を無作為割り付けする予定であった。その内訳は、プラセボ MDI と BGF MDI 160/14.4/9.6 µg からなる投与順序に 4 例、プラセボ MDI と BGF MDI 320/14.4/9.6 µg からなる投与順序に 4 例、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg と BGF MDI 320/14.4/9.6 µg からなる投与順序に 12 例を割付けることとした。被験者が治験薬の単回投与を少なくとも 1 回受け、その後、試験を中止した場合でも、被験者の補充は行わないこととした。

本試験で無作為割り付けされた被験者は 20 例であり、これらの被験者はいずれも治験薬の投与を受けた。本試験を完了した被験者は 19 例（95.0%）であった。

2.7.6.2.4.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

日本人男性又は女性の健康被験者であり、日本人の父母及び父方・母方の祖父母のもとに日本で生まれた被験者を組入れ対象とした。さらに、かつて日本国外に居住していた場合はその国外居住期間が 5 年未満であり、年齢が 18 歳以上 55 歳以下、スクリーニング時の体重が 50 kg 以上、BMI が 18.5～32.0 kg/m^2 の範囲内であり、既往歴及び身体検査の評価に基づき全般的な健康状態

が良好と判定され、試験の評価及び手順のすべてを完了することが可能である被験者を組入れ対象とした。

2.7.6.2.4.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- BGF MDI 160/14.4/9.6 µg：BGF MDI 1 噴霧 80/7.2/4.8 µg、1 回 2 吸入、ロット番号：[redacted]
- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg：BGF MDI 1 噴霧 160/7.2/4.8 µg、1 回 2 吸入、ロット番号：[redacted]

2.7.6.2.4.1.6 治療期間

被験者には、各投与期の第 1 日目に治験薬を単回投与し、第 2 日目から第 7 日目まで 1 日 2 回投与し、治験薬の最後 1 回の投与は第 8 日目の朝に実施することとした。投与期は合計 2 期であり、各投与期の間には 7 日間以上 21 日以内の休薬期間を設けた。

表 5　　治験スケジュール（スクリーニング期、投与期及び追跡調査期）

Procedures	Screening	Inpatient Treatment Sequence 1				Inpatient Treatment Sequence 2			Follow-Up
	Visit 1	Clinic Admission Day -1	Visit 2 Day 1	Visit 3 Day 8	Washout	Clinic Admission Day -1	Visit 4 Day 1	Visit 5 Day 8	Telephone Follow-Up
Study Day	-28 to -2	-1	1	8	7 (+14 days)	-1	1	8	5 to7 days
Informed Consent	X								
Medical History	X	X				X			X
Demographics	X								
Physical Examination	X	X				X			
Vital Signs (BP, Temperature, HR, Respiratory Rate)	X	X	X	X		X	X	X	
Eligibility Review	X	X	X	X		X	X	X	
Placebo MDI Usage Demonstration/Practice	X		X	X			X	X	
12-Lead ECG	X	X	X	X		X	X	X	
Clinical Laboratory Testing	X	X	X	X		X	X	X	
Adverse Events		X	X	X		X	X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X		X	X	X	X
Urine Drug Screen	X	X				X	X	X	
Alcohol Breathalyzer	X	X				X	X	X	
Pregnancy Test (Women Only)	X	X				X	X	X	
Serology (HIV, HBsAg, HepC)	X								
PK Assessment			X	X			X	X	
Study Drug Administration			X	X			X	X	
Inpatient Admission		X				X			
Inpatient Discharge				X				X	

BID=twice daily; BP=blood pressure; ECG=electrocardiogram; HBsAg=hepatitis B surface antigen; Hep C=hepatitis C; HIV=human immunodeficiency virus; HR=heart rate; MDI=metered dose inhaler; PK=pharmacokinetic.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 5 より引用

表 6　　治験スケジュール（各投与期の第 1 日目［Visit 2 及び 4］）

Procedures	Time Relative to Drug Administration														
	-60 min	0 hr	2 min	6 min	20 min	30 min	40 min	1 hr	2 hrs	4 hrs	8 hrs	10 hrs	12 hrs	16 hrs	24 hrs
PK Blood Draw	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of Study Drug		X													
12-Lead Safety ECG	X					X			X				X		X
Clinical Laboratory Tests	X					X			X	X			X		
Vital Signs	X					X			X				X		X
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BID=twice daily; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 6 より引用

表 7　　治験スケジュール（各投与期の第 8 日目［Visit 3 及び 5］）

Procedures	Time Relative to Drug Administration												
	-60 min	0 hr	2 min	6 min	20 min	30 min	40 min	1 hr	2 hrs	4 hrs	8 hrs	10 hrs	12 hrs
PK Blood Draw	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Administration of Study Drug		X											
12-Lead Safety ECG	X					X			X				X
Clinical Laboratory Tests	X					X			X	X			X
Vital Signs	X					X			X				X
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BID=twice daily; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 7 より引用

2.7.6.2.4.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.4.1.8 評価基準

本試験は健康被験者を対象とした試験である。したがって、有効性は評価しなかった。

BGF MDI の安全性を、身体所見、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び安全性 12 誘導心電図所見に基づいて検討した。

2 用量の BGF MDI 投与後の薬物動態をブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度に基づいて経時的に評価した。各投与期の第 1 日目と第 8 日目に、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータを推定することとした。

- 実測値に基づく C_{max}
- 実測値に基づく t_{max}
- $t_{½}$（第 1 日目のみ算出）
- $AUC_{0\text{-}t}$
- $AUC_{0\text{-}12}$
- $AUC_{0\text{-}inf}$（第 1 日目のみ算出）
- CL/F（第 1 日目のみ算出）
- V_d/F（第 1 日目のみ算出）
- λ_z（第 1 日目のみ算出）
- 投与後 0 時間から最終測定可能時点までの平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}t}$、第 1 日目のみ算出）
- 投与後 0 時間から無限大時間までの平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}inf}$、第 1 日目のみ算出）

加えて、第 8 日目に C_{max} に基づく累積係数（Rac [C_{max}]）及び $AUC_{0\text{-}12}$ に基づく累積係数（Rac [$AUC_{0\text{-}12}$]）を算出することとした。累積係数 Rac は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ について被験者ごとに第 1 日目に対する第 8 日目の比を算出することにより求めた。薬物動態パラメータは、NCA 法により算出した。

2.7.6.2.4.1.9 統計手法

すべての解析は詳細な統計解析計画書に規定した。統計解析計画書には集計表及びデータリスト並びにグラフ表示例も添付した。本試験中では 2 つの被験者集団、すなわち安全性解析集団及び薬物動態解析集団を対象として解析を行った。安全性解析集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる集団とした。薬物動態解析集団は、安全性解析対象集団の被験者のうち、いずれかの用量の BGF MDI 投与時について、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが算出可能となる十分な薬物濃度データが得られており、かつ、重大な治験実施計画書違反のない（盲検解除前に判定）すべての被験者からなる集団とした。安全性及び忍容性の解析は、安全性解析集団のすべての被験者から得られたデータに基づき実施した。薬物動態の解析は薬物動態解析集団を解析対象として実施した。

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonLin ソフトウエア（Certara L.P.）による NCA にて、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度データから推定した。なお、C_{max} 及び AUC_{0-12} に基づく累積計数は WinNonLin 以外で算出した。

安全性の解析

安全性データに関する正式な統計解析は計画しなかった。安全性データは投与薬剤別に集計し、一覧とした。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 8に示す。本試験で無作為割り付けされて治験薬投与を受けた健康被験者は 20 例であり、これらのうち 19 例（95.0%）が本試験を完了した。

表 8 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status		All Subjects n (%)
Screened[a]		24 (100.0)
Randomized[a]		20 (83.3)
Treated[b]		20 (100.0)
Treated with[b]:	Placebo MDI	8 (40.0)
	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID	16 (80.0)
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	15 (75.0)
Completed the study[b]		19 (95.0)
Early termination from the study[b]		1 (5.0)
Reason for early discontinuation[b]:	Adverse event(s)	1 (5.0)
	Subject withdrew consent	0
	Investigator’s decision	0
	Subject lost to follow-up	0
	Protocol deviation	0
	Administrative reasons	0
Safety Population[c]		20 (100.0)
PK Population[d]		20 (100.0)

BGF MDI=budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered dose inhaler; BID=twice daily; MDI=metered dose inhaler; PK = pharmacokinetic.

a %=100×n/N, where n=number of subjects in category, and N=number of screened subjects.

b %=100×n/N, where n=number of subjects in category, and N=number of randomized subjects.

c Safety Population: All subjects who received at least 1 dose of any drug.

d PK Population: All subjects in the Safety population who have sufficient data to reliably calculate at least 1 PK parameter for either dose level of BGF MDI and do not have major protocol deviations (as determined prior to unblinding).

治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 9 より引用

安全性解析集団全体における平均年齢は 29.7 歳であった。性別では男性が 65%であり、人種はいずれもアジア人であった。平均身長は 170.60 cm、平均体重は 63.76 kg であり、BMI の平均値は 21.9 kg/m^2 であった。人口統計学的特性には、投与薬剤群間又は解析対象集団間で、臨床的に重要な差は認められなかった。

表 9　　人口統計学的特性（安全性解析集団）

Parameter	Placebo MDI (N=8)	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg (N=16)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=15)	Any Treatment (N=20)
Age, years				
n	8	16	15	20
Mean	29.0	29.0	30.8	29.7
(SD)	(7.4)	(6.2)	(7.0)	(6.7)
Median	27.0	27.5	28.0	28.0
Range	22-45	22-44	23-45	22-45
Gender, n (%)				
Male (%)	5 (62.5)	11 (68.8)	9 (60.0)	13 (65.0)
Female (%)	3 (37.5)	5 (31.3)	6 (40.0)	7 (35.0)
Race, n (%)				
Asian	8 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	20 (100.0)
Caucasian	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	20 (100.0)
Height in cm				
n	8	16	15	20
Mean	169.00	171.75	170.53	170.60
(SD)	(5.71)	(5.21)	(5.37)	(5.38)
Median	168.50	172.50	172.00	171.50
Range	163.0-179.0	163.0-181.0	163.0-181.0	163.0-181.0
Weight in kg				
n	8	16	15	20
Mean	64.35	64.16	63.43	63.76
(SD)	(6.98)	(7.02)	(7.16)	(6.97)
Median	62.80	64.30	63.20	62.80
Range	55.6-75.8	53.0-75.8	53.0-74.5	53.0-75.8
Body mass index (BMI), kg/m^2				

表 9　人口統計学的特性（安全性解析集団）

Parameter	Placebo MDI (N=8)	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg (N=16)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=15)	Any Treatment (N=20)
n	8	16	15	20
Mean	22.5	21.7	21.8	21.9
(SD)	(2.2)	(2.0)	(1.9)	(2.0)
Median	22.4	21.8	21.5	21.8
Range	19.5-25.9	19.0-25.9	19.0-24.9	19.0-25.9

BGF MDI=budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered dose inhaler; MDI=metered dose inhaler; n= number of subjects in the category; N= number of subjects who received the treatment in the study; SD=standard deviation.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 11 より引用

2.7.6.2.4.2.2　安全性

2.7.6.2.4.2.2.1　有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 10に、また、報告されたすべての有害事象を表 11に示す。

BGF MDI 160/14.4/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 及びプラセボ MDI の忍容性は、いずれも概して良好であった。

治験薬投与中に発現又は悪化した有害事象（以下、「有害事象」と記載）は 12 例（60%）に 17 件報告された。有害事象の発現例数及び発現率は、いずれの薬剤投与時においても同程度であった（プラセボ MDI 投与時 3 例［37.5%］、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与時 5 例［31.3%］及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与時 5 例［33.3%］）。

表 10　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Parameter	Placebo MDI (N=8)	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg (N=16)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=15)	Any Treatment (N=20)
Subjects with at least one TEAE, n (%) [events]	3 (37.5) [6]	5 (31.3) [6]	5 (33.3) [5]	12 (60.0) [17]
Subjects with AEs related to study drug[a], n (%) [events]	1 (12.5) [2]	1 (6.3) [1]	2 (13.3) [2]	4 (20.0) [5]
Subjects with serious AEs, n (%) [events]	0	0	0	0
Subjects with serious AEs related to study druga, n	0	0	0	0
Subjects with AEs leading to early withdrawal, n (%) [events]	1 (12.5) [2]	0	0	1 (5.0) [2]

表 10　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Parameter	Placebo MDI (N=8)	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg (N=16)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=15)	Any Treatment (N=20)
Subjects with serious AEs leading to early withdrawal, n	0	0	0	0
Deaths, n	0	0	0	0

AE=adverse event; BGF MDI=budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered dose inhaler; TEAE=treatment emergent adverse event
a relationship to study drug = 'possibly', or 'probably', or 'definitely'
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 17 より引用

報告されたすべての有害事象を表 11に示す。最も発現頻度の高かった有害事象は貧血であり、本試験全体で 5 例（25%）であった。なお、これら 5 例中 4 例では、第 1 投与期の第 1 日目の投与前において血清鉄値は基準値を下回っていた。

表 11　報告されたすべての有害事象（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI (N=8)	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg (N=16)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=15)	Any Treatment (N=20)
血液およびリンパ系障害	1 (12.5)	2 (12.5)	3 (20.0)	5 (25.0)
貧血	1 (12.5)	2 (12.5)	3 (20.0)	5 (25.0)
胃腸障害	2 (25.0)	2 (12.5)	0	4 (20.0)
アフタ性口内炎	0	1 (6.3)	0	1 (5.0)
便秘	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)
痔核	0	1 (6.3)	0	1 (5.0)
歯の障害	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)
歯痛	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	0	0	2 (13.3)	2 (10.0)
低カリウム血症	0	0	2 (13.3)	2 (10.0)
眼障害	0	1 (6.3)	0	1 (5.0)
眼乾燥	0	1 (6.3)	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症,	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)
歯肉膿瘍	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.3)	0	1 (5.0)
口腔咽頭痛	0	1 (6.3)	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)
接触皮膚炎	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)

BGF MDI=budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered dose inhaler; BID=twice daily; MDI=metered dose inhaler.
Note: %=100×n/N, where n=number of subjects with an adverse event for the treatment, and N=number of subjects who received the treatment in the study.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 18 より引用

治験薬投与と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ MDI 投与時及び BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与時の各 1 例、並びに BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与時の 2 例の計 4 例（20%）5 件であった。その内容は、低カリウム血症（明らかに関連あり）、アフタ性口内炎（関連あるかもしれない）及び歯肉膿瘍と歯痛（いずれも、関連あるかもしれない）であった。

有害事象の重症度は、いずれも軽度～中等度であった。

有害事象の発現パターンや頻度に用量依存性はみられず、概して、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 及び BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与時における有害事象発現頻度及び発現パターンはプラセボ MDI 投与時と同様であった。

2.7.6.2.4.2.2.2 死亡

本試験において、死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.4.2.2.3 重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.2.4.2.2.4 臨床検査値、心電図所見及びバイタルサイン

いずれの投与薬剤群においても、臨床検査値、心電図、及びバイタルサインには臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.3 薬物動態

ブデソニド

ブデソニドの薬物動態パラメータを表 12に示す。第 1 日目及び第 8 日目における BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与後のブデソニドの AUC 及び C_{max} は BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与後と比較して約 2 倍となり、検討した用量範囲における用量比例性が示唆された。また、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与後のブデソニドの累積係数は、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与後と同程度であった。

表 12 ブデソニドの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	
	Day 1 N=16	Day 8 N=16	Day 1 N=15	Day 8 N=15
C_{max} (pg/mL), n	16	16	15	15
Mean ± SD	313.81 ± 92.05	380.0 ± 107.02	670.93 ± 204.68	854.33 ± 189.49
Geo Mean (CV%)	303.51 (26.0)	362.00 (35.7)	639.51 (34.1)	832.98 (24.2)
Rac (C_{max}), n		16		15
Mean ± SD	NA	1.25 ± 0.38	NA	1.34 ± 0.33
Geo Mean (CV%)		1.19 (34.2)		1.30 (25.1)
t_{max} (h), n	16	16	15	15
Median	0.33	0.33	0.33	0.33

表 12　ブデソニドの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	
	Day 1 N=16	Day 8 N=16	Day 1 N=15	Day 8 N=15
Min; Max	0.10; 2.00	0.03; 1.00	0.03; 1.00	0.10; 1.00
$t_{½}$ (h), n	16		15	
Mean ± SD	3.87 ± 0.87	NC	4.58 ± 0.60	NC
Geo Mean (CV%)	3.78 (23.0)		4.55 (13.0)	
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL), n	16	16	15	15
Mean ± SD	1146.69 ± 328.04	1537.69 ± 441.02	2454.94 ± 875.25	3277.24 ± 780.37
Geo Mean (CV%)	1106.13 (27.8)	1465.44 (35.1)	2344.58 (30.4)	3198.01 (22.8)
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL), n	16	16	15	15
Mean ± SD	1081.09 ± 293.09	1537.53 ± 440.99	2257.83 ± 745.57	3277.03 ± 780.48
Geo Mean (CV%)	1046.88 (26.2)	1465.28 (35.1)	2165.46 (29.4)	3197.77 (22.8)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg･h/mL), n	16		15	
Mean ± SD	1176.23 ± 326.26	NC	2502.76 ± 917.15	NC
Geo Mean (CV%)	1137.23 (26.9)		2386.07 (30.9)	
R_{ac} ($AUC_{0\text{-}12}$), n		16		15
Mean ± SD	NA	1.45 ± 0.36	NA	1.51 ± 0.33
Geo Mean (CV%)		1.40 (27.5)		1.48 (21.1)
CL/F (L/h)	16		15	
Mean ± SD	145.16 ± 36.01	NC	139.34 ± 36.69	NC
Geo Mean (CV%)	140.69 (26.9)		134.11 (30.9)	
Vd/F (L)	16		15	
Mean ± SD	790.71 ± 191.08	NC	916.20 ± 257.34	NC
Geo Mean (CV%)	767.07 (26.7)		879.57 (31.3)	
λ_z (1/h)	16		15	
Mean ± SD	0.1879 ± 0.0429	NC	0.1537 ± 0.0197	NC
Geo Mean (CV%)	0.1834 (23.0)		0.1525 (13.0)	
$MRT_{0\text{-}t}$ (h), n	16		15	
Mean ± SD	3.96 ± 0.52	NC	4.36 ± 0.48	NC
Geo Mean (CV%)	3.93 (13.5)		4.34 (10.4)	
$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h), n	16		15	
Mean ± SD	4.48 ± 0.54	NC	4.82 ± 0.63	NC
Geo Mean (CV%)	4.45 (12.6)		4.78 (12.2)	

$AUC_{0\text{-}12}$=area under the plasma concentration time curve from 0 to 12 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$=area under the plasma concentration time curve from zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$=area under the plasma concentration time curve from zero to the time of the last measureable plasma concentration; BGF MDI=budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered dose inhaler; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation; $MRT_{0\text{-}\infty}$=mean residence time from time zero extrapolated to infinity; $MRT_{0\text{-}t}$=mean residence time from time zero to the time of the last measureable concentration; N=number of subjects treated; n=number of subjects with adequate samples to calculate parameter; NA=not applicable; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; Rac=accumulation ratio; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal elimination half-life; t_{max}=time of maximum observed plasma concentration; Vd/F=apparent volume of distribution; λ_z=terminal elimination rate constant.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 14 より引用

グリコピロニウム

グリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 13に示す。第 1 日目における BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与後のグリコピロニウムの AUC 及び C_{max} は、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与後と比較して幾分高値を示した。一方、1 日 2 回反復投与した際の第 8 日目におけるグリコピロニウムの AUC 及び C_{max} は、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与後と BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与後の間で同程度であった。第 8 日目における BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与後の AUC 及び C_{max} について算出した累積係数は、いずれも BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与後と比較して幾分大きな値を示した。

表 13　グリコピロニウムの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	
	Day 1 N=16	Day 8 N=16	Day 1 N=15	Day 8 N=15
C_{max} (pg/mL), n	16	16	11	11
Mean ± SD	8.76 ± 6.82	19.76 ± 8.25	12.28 ± 6.39	24.55 ± 11.38
Geo Mean (CV%)	6.85 (81.9)	18.02 (48.5)	11.17 (45.1)	22.47 (45.9)
Rac (C_{max}), n		16		11
Mean ± SD	NA	3.18 ± 2.44	NA	2.18 ± 0.91
Geo Mean (CV%)		2.63 (66.5)		2.01[a] (46.8)
t_{max} (h), n	16	16	11	11
Median	0.10	0.10	0.10	0.10
Min; Max	0.03; 1.00	0.03; 0.33	0.03; 0.10	0.03; 0.33
$t_{½}$ (h), n	8		6	
Mean ± SD	6.74 ± 6.72	NC	13.12 ± 17.40	NC
Geo Mean (CV%)	5.06 (86.5)		8.41 (108.0)	
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL), n	16	16	11	11
Mean ± SD	14.43 ± 13.76	82.05 ± 28.48	35.47 ± 16.11	90.88 ± 28.37
Geo Mean (CV%)	10.80 (90.7)	77.50 (36.5)	32.02 (52.0)	86.99 (31.7)
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL), n	9	16	10	11
Mean ± SD	23.08 ± 10.26	82.03 ± 28.49	30.46 ± 7.64	90.83 ± 28.33
Geo Mean (CV%)	21.36 (42.7)	77.48 (36.5)	29.54 (27.5)	86.95 (31.7)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg･h/mL), n	1			
Mean ± SD	27.42 (NA)	NC	NC	NC
Geo Mean (CV%)	27.42 (NA)			
R_{ac} ($AUC_{0\text{-}12}$), n		9		10
Mean ± SD	NA	4.21 ± 1.17	NA	3.11 ± 0.85
Geo Mean (CV%)		4.07 (28.2)		3.02 (26.6)
CL/F (L/h), n	1			
Mean ± SD	525.18 (NA)	NC	NC	NC
Geo Mean (CV%)	525.18 (NA)			
Vd/F (L), n	1			
Mean ± SD	1354.95 (NA)	NC	NC	NC
Geo Mean (CV%)	1354.95 (NA)			

表 13　グリコピロニウムの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	
	Day 1 N=16	Day 8 N=16	Day 1 N=15	Day 8 N=15
λ_z (1/h), n	8		6	
Mean ± SD	0.1682 ± ±0.1070	NC	0.1016 ±0.0479	NC
Geo Mean (CV%)	0.1371 (86.5)		0.0824 (108.0)	
MRT_{0-t} (h), n	16		11	
Mean ± SD	2.25 ± 1.67	NC	5.57 ± 2.66	NC
Geo Mean (CV%)	1.86 (68.8)		5.01 (51.8)	
$MRT_{0-\infty}$ (h), n	1			
Mean ± SD	2.22 (NA)	NC	NC	NC
Geo Mean (CV%)	2.22 (NA)			

AUC_{0-12}=area under plasma concentration time curve from time zero to 12 hours; $AUC_{0-\infty}$=area under plasma concentration time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t}=area under plasma concentration time curve from time zero to the last measureable timepoint; BGF MDI=budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered dose inhaler; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=coefficient of variation; $MRT_{0-\infty}$=mean residence time from time zero to infinity; MRT_{0-t}=mean residence time from time zero to the last measureable timepoint; N=number of subjects treated; n=number of subjects with adequate samples to calculate parameter; N=number of subjects treated; n=number of subjects with adequate samples to calculate parameter; NA=not applicable; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; R_{ac}=accumulation ratio; SD=standard deviation; $t_{½}$=elimination half life; t_{max}=time of maximum observed concentration; Vd/F=apparent volume of distribution; λ_z=elimination rate constant.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 15 より引用

ホルモテロール

ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 14に示す。第 1 日目及び第 8 日目における BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与後のホルモテロールの AUC 及び C_{max} は、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与後と同程度であった。また、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与後のホルモテロールの累積係数は、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg 投与後と同程度であった。

表 14　ホルモテロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	
	Day 1 N=16	Day 8 N=16	Day 1 N=15	Day 8 N=15
C_{max} (pg/mL) n	16	16	15	15
Mean ± SD	11.47 ± 3.32	24.31 ± 8.56	13.71 ± 3.78	27.51 ± 7.82
Geo Mean (CV%)	11.02 (30.3)	22.56 (44.5)	13.16 (31.6)	26.31 (33.2)
R_{ac} (C_{max}) n		16		15
Mean ± SD	NA	2.15 ± -0.67	NA	2.07 ± 0.60
Geo Mean (CV%)		2.05 (33.0)		2.00 (27.7)
t_{max} (h), n	16	16	15	15
Median	1.00	0.10	0.10	0.10
Min; Max	0.10; 4.00	0.10; 0.33	0.10; 0.67	0.10; 0.67
$t_{½}$ (h)) n	11	NC	9	NC

表 14　ホルモテロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg		BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	
	Day 1 N=16	Day 8 N=16	Day 1 N=15	Day 8 N=15
Mean ± SD Geo Mean (CV%)	7.42 ± 3.03 6.79 (49.0)		4.85 ± 2.10 4.49 (44.7)	
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	16 74.35 ± 21.48 70.95 (34.0)	16 92.71 ± 24.95 89.20 (30.4)	15 66.39 ± 21.30 62.96 (35.8)	15 101.72 ± 27.67 97.98 (29.7)
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	16 64.07 ± 16.07 62.06 (27.2)	16 92.69 ± 24.96 89.18 (30.4)	15 58.00 ± 14.94 56.28 (25.8)	15 101.70 ± 27.68 97.96 (29.7)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg･h/mL) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	7 91.96 ± 31.90 86.34 (42.0)	NC	7 77.75 ± 22.42 75.01 (29.8)	NC
R_{ac} ($AUC_{0\text{-}12}$) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	NA	16 1.47 ± 0.33 1.44 (22.8)	NA	15 1.77 ± 0.33 1.74 (18.9)
CL/F (L/h) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	7 119.80 ± 53.11 111.19 (42.0)	NC	7 132.75 ± 39.25 127.98 (29.8)	NC
Vd/F (L) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	7 961.52 ± 298.44 929.27 (27.4)	NC	7 882.34 ± 377.12 814.67 (45.7)	NC
λ_z (1/h) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	11 0.1134 ± 0.0604 0.1020 (49.0)	NC	9 0.1683 ± 0.0830 0.1545 (44.7)	NC
$MRT_{0\text{-}t}$ (h) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	16 5.93 ± 1.34 5.79 (22.6)	NC	15 5.76 ± 2.06 5.48 (32.3)	NC
$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h) n Mean ± SD Geo Mean (CV%)	7 9.10 ± 2.84 8.69 (34.6)	NC	7 7.34 ± 2.37 7.07 (28.7)	NC

$AUC_{0\text{-}12}$=area under plasma concentration time curve from time zero to 12 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$=area under plasma concentration time curve from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$=area under plasma concentration time curve from time zero to the last measureable timepoint; BGF MDI=budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered dose inhaler; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=coefficient of variation; $MRT_{0\text{-}\infty}$=mean residence time from time zero to infinity; $MRT_{0\text{-}t}$=mean residence time from time zero to the last measureable timepoint; NA=not applicable; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; R_{ac}=accumulation ratio; SD=standard deviation; $t_{½}$=elimination half life; t_{max}=time of maximum observed concentration; Vd/F=apparent volume of distribution; λ_z=elimination rate constant.
治験総括報告書（PT010003 試験）の Table 16 より引用

2.7.6.2.4.3 結論

本試験に参加した日本人被験者に 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ときの忍容性は全般的に良好であった。

薬物動態の評価に関しては、第 1 日目では BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 投与後のグリコピロニウムの全身曝露量が BGF MDI 160/14.4/9.6 μg 投与後と比較して高値であったが、第 8 日目におけるグリコピロニウムの曝露量は、BGF MDI の 2 用量間で同程度であった。ホルモテロールの全身曝露量は、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 投与後と BGF MDI 160/14.4/9.6 μg 投与後の間で同程度であり、ブデソニドの全身曝露量は、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 投与後と BGF MDI 160/14.4/9.6 μg 投与後の間で用量に比例した増加を示した。日本人健康被験者に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 及び BGF MDI 160/14.4/9.6 μg の忍容性は、いずれも良好であり、薬理作用から予測される有害事象を含め、有害事象の発現頻度及び発現パターンについて特記すべき用量間差は認められなかった。また、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 及び BGF MDI 160/14.4/9.6 μg 投与時における有害事象の発現頻度及び発現パターンは、プラセボ MDI 投与時と同様であった。

2.7.6.2.5 PT003010 試験（評価資料）5.3.3.1.4

治験の課題： 日本人健康被験者を対象に、2 用量の GFF MDI 及び 2 用量のグリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（GP MDI）の安全性及び薬物動態を検討する無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー第 I 相単回投与試験
治験実施施設： 米国の 1 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2014 年 7 月 15 日 最後の被験者の完了日：2014 年 9 月 22 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.5.1 試験方法

2.7.6.2.5.1.1 目的

主要目的

日本人健康成人被験者に 2 用量の GFF MDI 及び 2 用量の GP MDI を単回投与したときの薬物動態特性を確認すること。

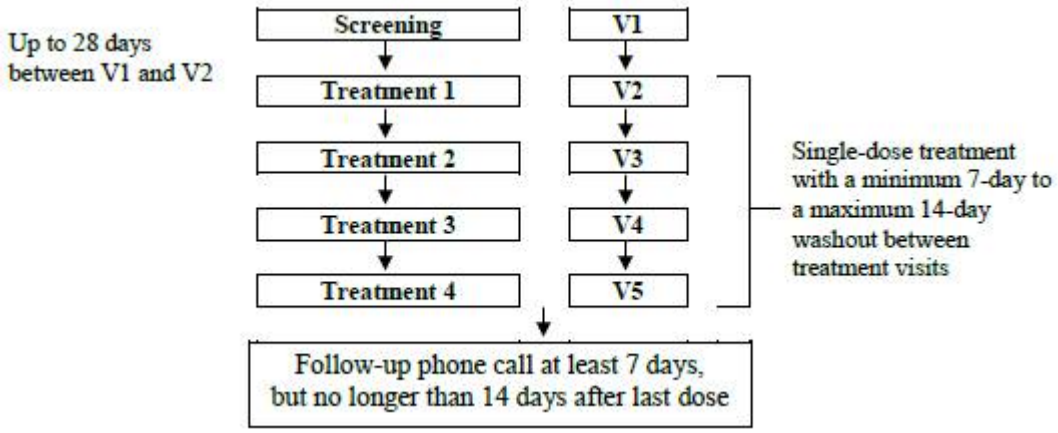
副次的目的：

日本人健康成人被験者に 2 用量の GFF MDI 及び 2 用量の GP MDI を投与したときの安全性を評価すること。

2.7.6.2.5.1.2 治験方法

治験フロー図を図 2に示す。本試験は、日本人健康成人被験者を対象に 2 用量の GFF MDI 及び 2 用量の GP MDI を投与したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした、無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー第 I 相単回投与試験であった。本試験の対象として適格と判定された被験者を、4 通りの治験薬投与順序のいずれか 1 つに無作為割付けした。各投与順序には、GFF MDI 28.8/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 28.8 µg 及び GP MDI 14.4 µg の投与を含めた。目標被験者数を 24 例とし、4 通りの投与順序それぞれに 6 例の被験者を無作為割付けすることとした。全ての被験者が本治験を完了すれば、投与期間及び一次持ち越し効果の偏りは生じないと考えられた。

図 2　　治験フロー図



治験総括報告書（PT003010 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.5.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は日本人健康成人男性又は女性 24 例とした。なお、無作為割付け例数 24 例は、約 20 例の治験完了例を得るために設定された。本試験でのスクリーニング例数は 27 例であり、このうち無作為割付け例は 24 例（88.9%）であった。

本試験では、安全性解析集団及び薬物動態解析集団の 2 つのデータセットについて解析を実施した。安全性解析集団は、いずれかの治験薬投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者からなる集団とした。薬物動態解析集団は、安全性解析集団のうち、いずれかの用量の GFF MDI 又は GP MDI について少なくとも 1 時点で薬物動態パラメータ算出のための薬物濃度データが得られており、かつ、重大な治験実施計画書違反のない被験者を含めた。

安全性解析集団及び薬物動態解析集団は、4 つの投与期のうちの 3 つの投与期では 24 例全例（100.0%）であった。なお、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群における安全性解析集団及び薬物動態解析集団はいずれも 23 例（95.8%）であった。

2.7.6.2.5.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

年齢が 18 歳以上 45 歳以下の日本人男性又は女性であり、日本人の父母及び父方・母方の祖父母のもとに日本で生まれた被験者を組入れ対象とした。また、かつて日本国外に居住していた場合はその国外居住期間が 5 年未満の被験者、及び有効な日本のパスポートを所持している被験者であることも組入れ条件とした。さらに、既往歴、身体検査、心電図検査、バイタルサイン及び臨床検査により全般的な健康状態が良好と判定された被験者を組入れ対象とした。妊娠可能な女性被験者については、スクリーニング期間から最終来院の 7 日後まで、性交を避けるか、又は医学的に許容される 2 種類の避妊法を使用することに同意することとした。女性パートナーが妊娠可能である男性被験者については、スクリーニング期間から最終来院の 7 日後まで、医学的に許容される有効な避妊法を使用することに同意することとした。被験者の BMI は 18.0～30.0 kg/m^2 の範囲とした。また、全血球数（白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画を含む）、血清クレアチニン、電解質（Na^+、K^+）、血糖、AST／ALT、γ-GT 及び総ビリル

ビンの検査結果は基準値範囲内であること、あるいは治験責任医師等により臨床的に問題となるものではないと判断されたものとした。

2.7.6.2.5.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 28.8/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 14.4/4.8 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 28.8 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 14.4 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 7.2 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.5.1.6 治療期間

無作為割付けは、第 1 期の投与日前日に行った。被験者の本試験への参加期間は、スクリーニング期（最長 28 日間）、入院による 4 期の投与期（各投与期の間にはそれぞれ 7 日以上 14 日以内の休薬期間を設けた）及び治験薬最終投与の 7 日後から 14 日後までに実施する追跡調査のための電話連絡を含めた 33～98 日間であった。治験スケジュール及び入院期間中のスケジュールを表 15及び表 16に示す。

表 15　　治験スケジュール

Procedure	Screening from Day -28	Inpatient Treatment Periods 1 through 4		Follow-up Phone Call
		Day -1	Day 1	7 Days after last dose period (but no longer than 14 days)
Informed Consent	X			
Medical History	X	X		X
Demographics	X			
Physical Examination	X		X	
Vital Signs	X	X	X	
Eligibility Review	X	X		
Placebo MDI Usage Demonstration/Practice	X	X	X	
12-lead ECG	X	X	X	
Clinical Laboratory Testing	X	X	X	
Adverse Events		X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X
Urine Drug Screen	X	X		
Alcohol Breathalyzer	X	X		
Pregnancy Test (women only)	X	X		
Serology: (HIV, HbsAg, Hep C)	X			
PK Assessment			X	
Study Drug Administration			X	
Inpatient Discharge			X	

Abbreviations: ECG=Electrocardiogram; HbsAg=Hepatitis B Surface Antigen; Hep C=Hepatitis C; HIV=Human Immunodeficiency Virus; MDI=Metered Dose Inhaler; PK=Pharmacokinetic
Note: Following the first Treatment Period, subjects returned to the clinic the following week, for their next Treatment Period until all four Treatment Periods were completed. The Washout Period between Treatment Periods consisted of a minimum of 7 days to a maximum 14 days between doses.
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 5 より引用

表 16　　入院期間中のスケジュール

Procedure	Time Relative to Drug Administration														
	-30 min	0 hr	2 min	6 min	20 min	30 min	40 min	1 ht	2 hr	4 hr	8 ht	10 hr	12 hr	16 hr	24 hr
PK Blood Draw	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of Study Drug		X													
12-lead ECG	X					X			X				X		
Clinical Laboratory Tests	X					X			X	X			X		
Vital Signs	X					X			X				X		
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Abbreviations: ECG=Electrocardiogram; hr=Hour; min=Minutes; PK=Pharmacokinetic
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.5.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし。

2.7.6.2.5.1.8 評価基準

主要評価項目（薬物動態）

GFF MDI 及び GP MDI を投与したときのグリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度に基づいて薬物動態を評価し、GFF MDI と GP MDI の間で比較した。各投与期における薬物動態評価用検体は、投与前 30 分、投与後 2、6、20 及び 40 分、並びに、投与後 1、2、4、8、10、12、16 及び 24 時間に採取した。薬物動態パラメータとして C_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、t_{max}、$t_{½}$、CL/F、Vd/F 及び λ_z を算出した。

副次的評価項目（安全性）

GFF MDI 及び GP MDI の安全性を、身体所見、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び安全性に関わる 12 誘導心電図に基づいて評価した。

2.7.6.2.5.1.9 統計手法

本試験では、以下の 2 つの被験者集団について検討した。

- 安全性解析集団：少なくとも 1 回以上いずれかの治験薬の投与を受けた全ての被験者からなる集団。安全性の解析は、安全性解析集団の全てのデータを用いて実施した。
- 薬物動態解析集団：安全性解析集団のうち、いずれかの用量の GFF MDI 又は GP MDI について少なくとも 1 時点で薬物動態パラメータ算出のための薬物濃度データが得られた全ての被験者からなる集団。本集団については、重大な治験実施計画書からの逸脱によって影響を受けた可能性があるデータ（盲検解除前に判定）は除外した。薬物動態の解析は、薬物動態解析集団を対象として実施した。

安全性データは、実際に受けた治験薬投与別に集計した。GFF MDI 及び GP MDI の安全性は、安全性に関わる 12 誘導心電図、有害事象（重篤な有害事象を含む）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）及び身体所見に基づいて評価した。

心電図パラメータについては、絶対値及び投与前値からの変化量を治験薬投与別及び予定測定時点別に集計した。有害事象及び重篤な有害事象は、発現率を治験薬投与別に提示した。臨床検査値及びバイタルサインは、要約統計量を治験薬投与別に提示した。

薬物動態データは、実際に受けた治験薬投与別に集計した。薬物動態解析集団について得られた全ての血漿中濃度データを集計し、無作為割付けされた全ての被験者についてそれらのデータを提示した。また、薬物動態解析集団について得られた全ての薬物動態パラメータも集計した。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 17に示す。本試験では、合計 27 例の被験者をスクリーニングし、これらのうち 24 例（88.9%）が無作為割付けされた。無作為割付けされた被験者のうち、本試験を完了した被験者は 23 例（95.8%）であった。1 例は治験実施計画書からの逸脱により早期に中止されたため、GFF MDI 14.4/9.6 µg の投与を受けなかった。

表 17 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

	All Subjects (N=27) n %
Screened [a]	27 (100.0)
Not Randomized [a]	3 (11.1)
Randomized [a]	24 (88.9)
Treated [b]	24 (100.0)
GFF MDI 28.8/9.6 µg	24 (100.0)
GFF MDI 14.4/9.6 µg	23 (95.8)
GP MDI 28.8 µg	24 (100.0)
GP MDI 14.4 µg	24 (100.0)
Completed the Study [b]	23 (95.8)
Early Termination from the Study [b]	1 (4.2)
Reason for Early Termination [b]	
Adverse Event(s)	0
Subject Withdrew Consent	0
Investigator's Decision	0
Subject Lost to Follow-up	0
Protocol Deviation	1 (4.2)
Administrative Reasons (eg. early termination of the study)	0

Abbreviations: GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; GP=Glycopyrronium; MDI =Metered Dose Inhaler
a %=100 x n/N, where n=number of subjects in category and N=number of screened subjects.
b %=100 x n/N, where n=number of subjects in category and N=number of subjects randomized
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 7 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 18に示す。被験者は全例、日本で生まれた日本人であった。被験者の平均年齢は 29.8 歳であり、男女の割合は男性 54.2%、女性 45.8%であった。体重、身長及び BMI の平均値はそれぞれ 60.55 kg、164.50 cm 及び 22.3 kg/m^2 であった。

表 18　　人口統計学的特性及びその他の患者背景（安全性解析集団／薬物動態解析集団）

Parameter	Treatment				Any Treatment (N=24)
	GFF MDI 28.8/9.6 µg (N=24)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=23)	GP MDI 28.8 µg (N=24)	GP MDI 14.4 µg (N=24)	
Age (years)					
Mean	29.8	29.4	29.8	29.8	29.8
SD	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
Median	30.0	29.0	30.0	30.0	30.0
Minimum	18	18	18	18	18
Maximum	40	40	40	40	40
Gender, n (%)					
Male	13 (54.2)	12 (52.2)	13 (54.2)	13 (54.2)	13 (54.2)
Female	11 (45.8)	11 (47.8)	11 (45.8)	11 (45.8)	11 (45.8)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	24 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	24 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
Smoking Status, n (%)					
Never	19 (79.2)	19 (82.6)	19 (79.2)	19 (79.2)	19 (79.2)
Former Smoker	5 (20.8)	4 (17.4)	5 (20.8)	5 (20.8)	5 (20.8)
Number of years smoked [a]					
n	5	4	5	5	5
Mean	8.00	7.50	8.00	8.00	8.00
SD	2.35	2.38	2.35	2.35	2.35
Median	9.00	7.50	9.00	9.00	9.00
Minimum	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Maximum	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Average number of cigarettes smoked per day [a]					
n	4	4	4	4	4
Mean	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
SD	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Median	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Minimum	10	10	10	10	10
Maximum	20	20	20	20	20

表 18　人口統計学的特性及びその他の患者背景（安全性解析集団／薬物動態解析集団）

Parameter	Treatment				Any Treatment (N=24)
	GFF MDI 28.8/9.6 µg (N=24)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=23)	GP MDI 28.8 µg (N=24)	GP MDI 14.4 µg (N=24)	
Number of pack years smoked [a, b]					
n	4	4	4	4	4
Mean	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
SD	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Median	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
Minimum	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Maximum	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Weight (kg)					
Mean	60.55	60.47	60.55	60.55	60.55
SD	8.42	8.60	8.42	8.42	8.42
Median	60.90	59.90	60.90	60.90	60.90
Minimum	51.2	51.2	51.2	51.2	51.2
Maximum	88.7	88.7	88.7	88.7	88.7
Height (cm)					
Mean	164.50	164.13	164.50	164.50	164.50
SD	7.36	7.29	7.36	7.36	7.36
Median	163.00	162.50	163.00	163.00	163.00
Minimum	152.0	152.0	152.0	152.0	152.0
Maximum	178.0	178.0	178.0	178.0	178.0
BMI (kg/m^2)					
Mean	22.3	22.4	22.3	22.3	22.3
SD	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Median	22.1	22.2	22.1	22.1	22.1
Minimum	19.2	19.2	19.2	19.2	19.2
Maximum	28.3	28.3	28.3	28.3	28.3

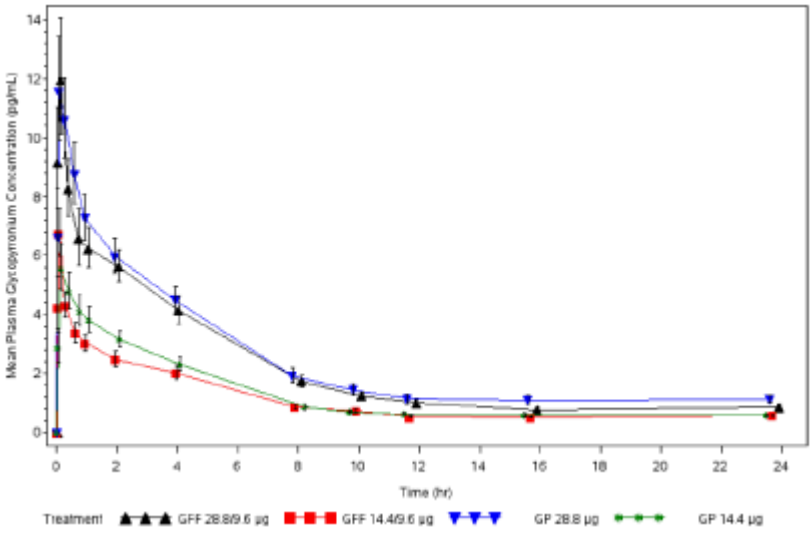
Abbreviations: BMI=Body Mass Index; GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; GP=Glycopyrronium; MDI =Metered Dose Inhaler; SD=Standard Deviation.
a Calculated for former smokers only
b Number of pack years smoked = (average number of cigarettes per day / 20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 8 より引用

2.7.6.2.5.2.2　薬物動態

血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイルを図 3に、グリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 19に示す。グリコピロニウムの血漿中濃度推移については、同一用量のグリコピロニウム臭化物を含有する GFF MDI 製剤と GP MDI 製剤でほとんど差はみられなかった。全ての被験製剤を通じ、グリコピロニウムの t_{max} は 0.10 時間（中央値）であり、C_{max} の平均値は 14.4 µg 配合製剤では 7.26～9.09 pg/mL の範囲、28.8 µg 配合製剤では 15.23～16.85 pg/mL の範囲

であった。AUC の評価に基づいて生物学的利用率を検討した。14.4 µg 配合製剤における AUC_{0-12} の平均値は 21.75～24.72 pg･h/mL の範囲であり、28.8 µg 配合製剤では 45.43～50.59 pg･h/mL の範囲であった。また、AUC_{0-t} の平均値は 14.4 µg 配合製剤では 21.37～23.72 pg･h/mL の範囲、28.8 µg 配合製剤では 53.52～64.05 pg･h/mL の範囲であった。$t_{½}$の平均値はいずれの製剤においても、4.14～24.87 時間の範囲であった。グリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} について製剤ごとに用量間で比較した結果、グリコピロニウムは用量比例性を示すことが示唆された。同一用量のグリコピロニウムを含有する製剤間では、ほぼ同程度の全身曝露量が認められた。

図 3　　血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイル（薬物動態解析集団）



GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate, GP=Glycopyrronium, LLQ=Lower Limit of Quantitation
Note: Post-dose values below LLQ are set to LLQ/2.
Note: Error bars are based on exponentiated mean +/- standard error of log values.
治験総括報告書（PT003010 試験）の Figure 2 より引用

表 19　グリコピロニウムの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	Statistic	GFF MDI 28.8/9.6 µg N=24	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=23	GP MDI 28.8 µg N=24	GP MDI 14.4 µg N=24
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	n	24	22	24	23
	Geo Mean (CV%)	41.21 (50.2)	19.44 (58.9)	45.30 (54.5)	22.35 (50.9)
	Mean (SD)	45.43 (19.43)	21.75 (9.00)	50.59 (22.47)	24.72 (10.75)
AUC_{0-t} (pg･h/mL)	n	24	22	24	23
	Geo Mean (CV%)	44.24 (78.8)	16.11 (106.3)	52.81 (82.0)	18.28 (86.6)
	Mean (SD)	53.52 (30.31)	21.37 (14.53)	64.05 (33.77)	23.72 (17.61)
C_{max} (pg/mL)	n	24	22	24	23
	Geo Mean (CV%)	13.25 (64.4)	7.47 (69.2)	13.26 (80.4)	6.22 (61.3)
	Mean (SD)	15.23 (7.69)	9.09 (6.50)	16.85 (12.92)	7.26 (4.26)
t_{max} (h)	n	24	22	24	23
	Median	0.10	0.10	0.10	0.10
λ_z (1/h)	n	14	14	10	13
	Geo Mean (CV%)	0.1179 (109.3)	0.1796 (44.2)	0.0554 (219.3)	0.1191 (162.3)
	Mean (SD)	0.1506 (0.0751)	0.1983 (0.1113)	0.1100 (0.1171)	0.1614 (0.0874)
$t_{½}$ (h)	n	14	14	10	13
	Geo Mean (CV%)	5.88 (109.3)	3.86 (44.2)	12.51 (219.3)	5.82 (162.3)
	Mean (SD)	9.49 (11.98)	4.14 (1.40)	24.87 (30.31)	19.13 (51.77)
CL/F (L/h)	n	7	2	2	3
	Geo Mean (CV%)	639.23 (25.8)	448.28 (8.6)	778.63 (19.1)	423.08 (1.5)
	Mean (SD)	657.91 (177.66)	449.10 (38.37)	785.60 (147.65)	423.12 (6.45)
Vd/F (L)	n	7	2	2	3
	Geo Mean (CV%)	3396.22 (28.9)	2575.74 (5.6)	3555.58 (1.8)	2097.41 (7.3)
	Mean (SD)	3508.00 (912.66)	2577.78 (145.18)	3555.88 (65.42)	2101.03 (149.04)
MRT_{0-inf} (h)	n	7	2	2	3
	Mean (SD)	5.57 (0.57)	5.87 (0.26)	4.85 (1.10)	5.31 (0.52)

Abbreviations: CV%=Coefficient of Variation; Geo Mean= Geometric Mean; GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; MDI=Metered Dose Inhaler; PK=Pharmacokinetic; SD=Standard Deviation
Note: Inter-subject CV% were calculated for all Geo Mean PK values.
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 10 より引用

グリコピロニウムの薬物動態パラメータについて投与量で標準化した値に基づく比較結果を表20に示す。単回投与後のグリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} については、14.4～28.8 µg の用量間で概して用量比例性が認められたが、AUC_{0-t} については用量比を上回る増加がみられた。これは、14.4 µg に比して 28.8 µg では、血漿中グリコピロニウム濃度の消失相において定量可能な測定時点が延長されたためであった。ホルモテロールフマル酸塩 9.6 µg を配合剤としてグリコピロニウム臭化物（グリコピロニウムとして 14.4 µg 又は 28.8 µg）に追加しても、グリコピロニウムの薬物動態に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 20　グリコピロニウムの薬物動態パラメータについて投与量で標準化した値に基づく比較結果（薬物動態解析集団）

Comparison/ PK Parameter	Geometric LS Mean				Ratio	90% CI [a]
	GFF MDI 28.8/9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg	GP MDI 28.8 µg	GP MDI 14.4 µg		
GFF MDI 28.8/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg						
N	24	22	-	-	-	-
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	1.43	1.35	-	-	106.10	89.23, 126.15
AUC_{0-t} (pg･h/mL)	1.54	1.11	-	-	138.08	106.58, 178.90
C_{max} (pg/mL)	0.46	0.52	-	-	88.59	70.26, 111.70
GP MDI 28.8 µg vs GP MDI 14.4 µg						
N	-	-	24	23	-	-
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	-	-	1.57	1.53	102.64	86.57, 121.70
AUC_{0-t} (pg･h/mL)	-	-	1.83	1.24	147.52	114.34, 190.32
C_{max} (pg/mL)	-	-	0.46	0.42	108.84	86.64, 136.72

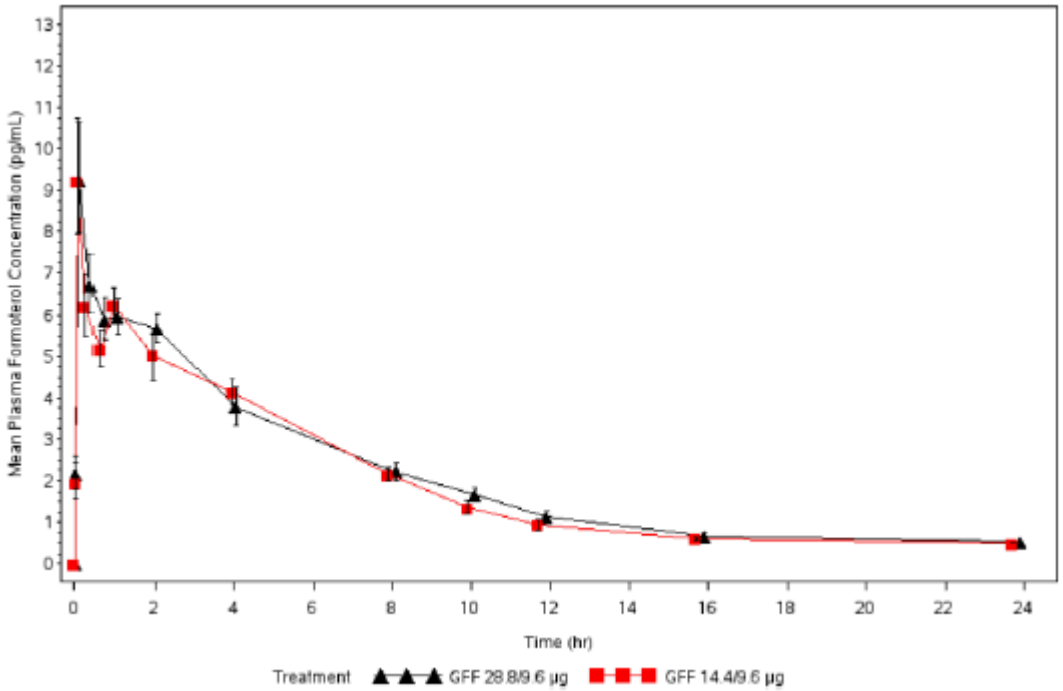
Abbreviations: CI=Confidence Interval; GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; GP=glycopyrronium; LS=Least Squares; MDI=Metered Dose Inhaler; PK=Pharmacokinetic.

a Ratio (expressed as %) of exponentiated mean difference of log-transformed PK parameter. Confidence interval from mixed model with treatment and period as fixed effects.

治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 11 より引用

血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイルを図 4に、ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 21に示す。ホルモテロールの血漿中濃度推移については、製剤間でほとんど差はみられなかった。ホルモテロールの t_{max} は、両製剤とも 0.10 時間（中央値）であり、C_{max} の平均値は 10.74～11.99 pg/mL、$t_{½}$の平均値は 5.25～5.45 時間の範囲であった。同一用量のホルモテロールフマル酸塩水和物を含有する製剤間では、ホルモテロールのバイオアベイラビリティについてほぼ同程度の速度と量を示すことが確認された。

図 4　　血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイル（薬物動態解析集団）



GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate, LLQ=Lower Limit of Quantitation, PK=Pharmacokinetic
Note: Post-dose values below LLQ are set to LLQ/2.
Note: Error bars are based on exponentiated mean +/- standard error of log values.
治験総括報告書（PT003010 試験）の Figure 3 より引用

表 21　ホルモテロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

PK Parameter	Statistic	GFF MDI 28.8/9.6 µg N=24	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=23
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg･h/mL)	n	16	11
	Geo Mean (CV%)	59.08 (30.8)	60.41 (19.3)
	Mean (SD)	61.88 (21.60)	61.43 (12.01)
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	n	24	23
	Geo Mean (CV%)	41.30 (41.8)	40.63 (33.7)
	Mean (SD)	44.15 (15.30)	42.54 (12.04)
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)	n	24	23
	Geo Mean (CV%)	41.64 (52.4)	39.65 (40.9)
	Mean (SD)	45.96 (19.85)	42.39 (14.69)
C_{max} (pg/mL)	n	24	23
	Geo Mean (CV%)	10.08 (40.9)	10.21 (63.8)
	Mean (SD)	10.74 (3.46)	11.99 (7.07)
t_{max} (h)	n	24	23
	Median	0.10	0.10
λ_z (1/h)	n	21	20
	Geo Mean (CV%)	0.1352 (33.6)	0.1405 (34.4)
	Mean (SD)	0.1412 (0.0381)	0.1470 (0.0410)
$t_{½}$ (h)	n	21	20
	Geo Mean (CV%)	5.13 (33.6)	4.94 (34.4)
	Mean (SD)	5.45 (2.39)	5.25 (2.32)
CL/F (L/h)	n	16	11
	Geo Mean (CV%)	162.50 (30.8)	158.93 (19.3)
	Mean (SD)	168.95 (45.28)	161.55 (30.17)
Vd/F (L)	n	16	11
	Geo Mean (CV%)	1143.68 (30.5)	1035.25 (19.5)
	Mean (SD)	1187.75 (313.20)	1054.16 (225.15)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	n	16	11
	Mean (SD)	7.28 (1.72)	6.63 (1.24)

Abbreviations: CV%=Coefficient of Variation; Geo Mean= Geometric Mean; GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; MDI=Metered Dose Inhaler; PK=Pharmacokinetic, SD=Standard Deviation.
Note: Inter-subject CV% were calculated for all Geo Mean PK values.
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 13 より引用

ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について、GFF MDI 28.8/9.6 µg と GFF MDI 14.4/9.6 µg の間で比較した結果を表 22に示す。ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$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 の比はそれぞれ 101.15%、104.42%及び 98.73%であった。ホルモテロール 9.6 µg との配合剤に含まれるグリコピロニウムを

14.4 µg から 28.8 µg に増量しても、ホルモテロールの薬物動態に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 22　　ホルモテロールの薬物動態パラメータの比較結果（薬物動態解析集団）

Comparison/ PK Parameter	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI [a]	Intra-subject CV% [b]
	GFF MDI 28.8/9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg			
GFF MDI 28.8/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg					
N	24	23	-	-	-
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	41.30	40.83	101.15	86.87, 117.78	30.8%
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)	41.64	39.88	104.42	86.90, 125.48	37.6%
C_{max} (pg/mL)	10.08	10.21	98.73	78.26, 124.54	48.7%

Abbreviations: CI=Confidence Interval; GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; LS=Least Square; MDI=Metered Dose Inhaler; PK=Pharmacokinetic.

a Ratio (expressed as %) of exponentiated mean difference of log-transformed PK parameter. Confidence interval from mixed model with treatment and period as fixed effects.

b 100*sqrt [exp (residual variance) – 1] where residual=the residual variance component.

治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 14 より引用

2.7.6.2.5.2.3　　安全性

2.7.6.2.5.2.3.1　　有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 23に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての被験者で 2 例以上）を表 24に示す。有害事象は、全体で 24 例中 16 例（66.7%）に報告された。比較的発現頻度の高かった有害事象（器官別大分類）は「神経系障害」が 7 例（29.2%）、「血液およびリンパ系障害」が 5 例（20.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 4 例（16.7%）、「生殖系および乳房障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 3 例（12.5%）であった。全体で 2 例以上に報告された有害事象（基本語）は、浮動性めまい、頭痛及び貧血が各 4 例（16.7%）、注射部位疼痛及び月経困難症が各 3 例（12.5%）、並びに傾眠が 2 例（8.3%）であった。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、重度の有害事象の報告はなかった。有害事象の発現状況は、いずれの治験薬投与時でもほぼ同様であった。

表 23　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Parameter	Treatment n (%) [Number of Events]				
	GFF MDI 28.8/9.6 µg (N=24)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=23)	GP MDI 28.8 µg (N=24)	GP MDI 14.4 µg (N=24)	Any Treatment (N=24)
Subjects with ≥1 TEAE	3 (12.5) [3]	6 (26.1) [10]	9 (37.5) [10]	5 (20.8) [7]	16 (66.7) [30]
Subjects with AEs related to study drug	2 (8.3) [2]	1 (4.3) [2]	1 (4.2) [1]	0	4 (16.7) [5]
Subjects with serious AEs	0	0	0	0	0
Subjects with serious AEs related to study drug	0	0	0	0	0
Subjects with AEs leading to early withdrawal	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE=Adverse Event; GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; GP=Glycopyrronium; MDI=Metered Dose Inhaler; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Relationship to Study Drug="Possibly," or "Probably," or "Definitely".
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 15 より引用

表 24　比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての被験者で 2 例以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	n (%) [Number of Events]				
	GFF MDI 28.8/9.6 µg (N=24)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=23)	GP MDI 28.8 µg (N=24)	GP MDI 14.4 µg (N=24)	Any Treatment (N=24)
Subjects with ≥1 TEAE	3 (12.5) [3]	6 (26.1) [10]	9 (37.5) [10]	5 (20.8) [7]	16 (66.7) [30]
神経系障害	2 (8.3) [2]	2 (8.7) [4]	3 (12.5) [3]	1 (4.2) [1]	7 (29.2) [10]
浮動性めまい	0	2 (8.7) [2]	2 (8.3) [2]	0	4 (16.7) [4]
頭痛	0	2 (8.7) [2]	1 (4.2) [1]	1 (4.2) [1]	4 (16.7) [4]
傾眠	2 (8.3) [2]	0	0	0	2 (8.3) [2]
血液およびリンパ系障害	0	2 (8.7) [2]	2 (8.3) [2]	2 (8.3) [2]	5 (20.8) [6]
貧血	0	2 (8.7) [2]	1 (4.2) [1]	2 (8.3) [2]	4 (16.7) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2) [1]	2 (8.7) [2]	0	1 (4.2) [1]	4 (16.7) [4]
注射部位疼痛	1 (4.2) [1]	1 (4.3) [1]	0	1 (4.2) [1]	3 (12.5) [3]
生殖系および乳房障害	0	2 (8.7) [2]	0	1 (4.2) [1]	3 (12.5) [3]
月経困難症	0	2 (8.7) [2]	0	1 (4.2) [1]	3 (12.5) [3]

Abbreviations: GFF=Glycopyrronium and Formoterol Fumarate; GP=Glycopyrronium; MDI =Metered Dose Inhaler; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 17.0
治験総括報告書（PT003010 試験）の Table 16 より引用

2.7.6.2.5.2.3.2 死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.5.2.3.3 重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.2.5.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

本試験において有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。

2.7.6.2.5.2.3.5 臨床検査値

血液学的検査項目及び血糖値及びカリウム値を含む血液生化学検査項目については、いずれの治験薬投与においても、投与前値から投与 12 時間後の平均変化量には顕著な増加又は減少はみられなかった。全体で、比較的発現頻度の高かった血液学的検査値の変化は、赤血球数及びヘマトクリットの基準値範囲内から低値への変動であった。また、比較的発現頻度の高かった血液生化学検査値の変化は、アルブミン、カルシウム及び総蛋白の基準値範囲内から低値への変動、クロールの基準値範囲内から高値への変動であった。なお、本試験では投与後に尿検査用検体は採取しなかった。

2.7.6.2.5.2.3.6 心電図所見

いずれの治験薬投与においても、各時点で測定した心電図パラメータの平均値の変化は僅かであり、また、臨床的に問題となるものではないと判断された。

2.7.6.2.5.2.3.7 バイタルサイン

いずれの治験薬投与においても、投与 12 時間後のバイタルサインの投与前値からの変化量の平均値は僅かであり、また、臨床的に問題となるものではないと判断された。バイタルサイン関連の有害事象が GP MDI 28.8 μg 投与後に 1 例に報告され、その内容は低血圧であった。同有害事象の程度は軽度であり、治験責任医師等により治験薬投与との関連なしと判断され、治験中止には至らなかった。

以上の安全性の結果から、本試験で検討した 4 種類の治験薬の忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.5.3 結論

本試験の結果から、日本人健康成人被験者を対象に検討した GFF MDI 製剤及び GP MDI 製剤の忍容性は良好であった。日本人健康成人被験者における全身曝露量、特にグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}t}$ については、用量比を上回る増加の可能性が示唆された。しかしながら、グリコピロニウムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ については、同一用量を含有する製剤間では概して同程度であること、並びに、用量に比例して増加することが確認された。日本人健康成人被験者で認められたホルモテロールの全身曝露量は 2 種類の製剤処方（GFF 28.8/9.6 μg と GFF MDI 14.4/9.6 μg）間で同程度であった。

2.7.6.2.6 PT010018 試験（参考資料）5.3.3.2.1

治験の課題：

中等症又は重症の COPD 患者を対象に BGF MDI を単回投与及び反復投与したときの薬物動態及び安全性を評価する試験

治験実施施設：

米国の 1 施設で実施された。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017 年 8 月 11 日

最後の被験者の完了日：2017 年 12 月 2 日

開発のフェーズ：

第 I 相

2.7.6.2.6.1 試験方法

2.7.6.2.6.1.1 目的

本試験の目的及び評価項目を表 25に要約した。

表 25 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
主要目的	薬物動態	中等症から重症の COPD 患者を対象として、BGF MDI を単回（初回）投与及び 7 日間反復投与後の薬物動態プロファイルを評価すること。	C_{max}[a]、$AUC_{0\text{-}12}$[a]、$AUC_{0\text{-}t}$[b]、t_{max}[a]、$AUC_{0\text{-}\infty}$[b]、$t_{½}$[b]、CL/F[b]、Vd/F[b]、λ_z[b]、R_{ac} (C_{max})[c]、R_{ac} ($AUC_{0\text{-}12}$)[c]、R_{lin}[c]、T_{90}
副次的目的	安全性	中等症から重症の COPD 患者を対象として、BGF MDI を単回投与及び 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	有害事象、12 誘導心電図、臨床検査、バイタルサイン

λ_z：終末相の消失速度定数、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC、$AUC_{0\text{-}12}$：投与後 0 時間から 12 時間までの AUC、$AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、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、CL/F：見かけの全身クリアランス、COPD：慢性閉塞性肺疾患、C_{max}：最高血漿中濃度、R_{ac}：累積係数、R_{lin}=線形比（定常状態における $AUC_{0\text{-}12}$／単回投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$）、$t_{½}$：終末相消失半減期、T_{90}：定常状態到達時間、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vd/F=見かけの分布容積

a 薬物動態パラメータは、初回（Day 1）投与後 24 時間及び 1 日 2 回反復投与における最終（Day 8）投与後 12 時間までの計画された採血時点に得られたデータに基づいて算出した。

b 第 1 日目のみ算出。

c 第 1 日目に対する第 8 日目の比として算出。
治験総括報告書（PT010018 試験）Synopsis の Table S1 より引用

2.7.6.2.6.1.2 治験方法

本試験は、中等症から重症の COPD 患者に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を単回投与及び 7 日間反復投与したときの薬物動態及び安全性を評価する単施設非盲検第 I 相試験であった。

薬物動態評価用の採血は、投与前 60 分以内、並びに、第 1 日目及び第 8 日目の投与後 2 分、6 分、20 分、40 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、10 時間及び 12 時間に実施した。更に、第 1 日目では、投与後 18 時間及び 24 時間にも薬物動態評価用の採血を実施した。ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度を測定した。

2.7.6.2.6.1.3 被験者数（計画時及び解析時）

本試験での組入れ予定被験者数及び実際に組入れた被験者数は、いずれも 30 例であった。

2.7.6.2.6.1.4 診断及び主要な組入れ基準

対象とした被験者の主要な組入れ基準は、40～80 歳の中等症から重症の COPD 患者とした。

2.7.6.2.6.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

治験薬として BGF MDI 320/14.4/9.6 µg（ロット番号 [redacted]）を経口吸入投与した。

2.7.6.2.6.1.6 治療期間

被験者は、合計 8 日間治験薬の投与を受けた。治験薬の投与は、第 1 日目に単回投与、第 2 日目から第 7 日目に 1 日 2 回投与、第 8 日目の朝に単回投与とした。

2.7.6.2.6.1.7 評価基準

安全性及び薬物動態に関する評価項目については表 25を参照のこと。

2.7.6.2.6.1.8 統計手法

SAS バージョン 9.4 を用いて記述統計解析を実施した。

薬物動態パラメータは、ソフトウェア [redacted]（[redacted] 社製、米国）を用い、NCA により算出した。なお、薬物動態の評価及び解析に際しては、投与時点から検体採取時刻までの実際の経過時間を用いた。

薬物動態解析集団を対象として、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度の記述統計量を投与日別及び計画された測定時点別に求めた。記述統計量として、例数、算術平均値、変動係数、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数を算出した。

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度について、被験者ごと及び平均値の血漿中濃度-時間プロファイルを、真数軸目盛り及び対数軸目盛りで投与日別に提示した。

薬物動態解析集団を対象として、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。算出した記述統計量は、例数、算術平均値、変動係数、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数である。ただし、薬物動態パラメータのうち t_{max}、t_{last} 及び定常状態到達時間（T_{90}）については、例数、中央値、最小値及び最大値のみ算出した。

安全性データは、安全性解析集団を用いて集計した。有害事象については、発現例数及び発現率を求めた。重症度別有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び治験薬との因果関係別の集計も実施した。

2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、米国の 1 施設で 30 例の被験者を組入れた。組入れ症例 30 例は、いずれも治験薬の投与を 1 回以上受け、薬物動態解析集団及び安全性解析集団とされた。試験完了例は 29 例であり、残りの 1 例は被験者の希望により試験を中止した。

30 例中 16 例（53.3%）は男性であり、平均年齢は 63.7 歳であった。また、現喫煙者は、30 例中 21 例（70.0%）であった。

2.7.6.2.6.2.2 有効性

該当なし。

2.7.6.2.6.2.3 薬物動態

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_{0-12}、AUC_{0-t} 及び C_{max}）を表 26に示した。

表 26　主要な薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=30)			
PK Parameter (unit)	n	Day 1	n	Day 8
Budesonide				
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	29	2407 (45.4)	27	3005 (58.5)
AUC_{0-t} (pg･h/mL)	29	2732 (45.2)	NA	NA
C_{max} (pg/mL)	29	709.3 (57.2)	27	663.2 (65.8)
Glycopyrronium				
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	22	42.5 (45.8)	23	73.9 (52.9)
AUC_{0-t} (pg･h/mL)	27	39.4 (73.5)	NA	NA
C_{max} (pg/mL)	27	17.2 (80.7)	25	18.3 (65.4)
Formoterol				
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	25	32.6 (30.3)	25	47.4 (30.0)

表 26　主要な薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=30)			
PK Parameter (unit)	n	Day 1	n	Day 8
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)	29	33.4 (43.4)	NA	NA
C_{max} (pg/mL)	29	6.4 (48.1)	27	7.4 (38.1)

Abbreviation: NA=not applicable.
N is the number of subjects who received study drug in each treatment group; n is the number of subjects contributing to the PK parameter estimate. All PK values are expressed as the geometric mean (CV).
治験総括報告書（PT010018 試験）Synopsis の Table S2 より引用

ブデソニド

- ブデソニドの血漿中濃度は投与後速やかに上昇し、約 20 分（t_{max} の中央値）で最高濃度に到達し、その後は $t_{½}$（幾何平均）6.2 時間で消失した。
- ブデソニドの C_{max} に基づく累積係数（R_{ac} (C_{max})）は 0.9484、$AUC_{0\text{-}12}$ に基づく累積係数（R_{ac} ($AUC_{0\text{-}12}$)）は 1.257 であった。

グリコピロニウム

- グリコピロニウムの血漿中濃度は投与後速やかに上昇し、約 2 分（t_{max} の中央値）で最高濃度に到達し、その後は $t_{½}$（幾何平均）8.5 時間で消失した。
- グリコピロニウムの R_{ac} (C_{max}) は 1.074、R_{ac} ($AUC_{0\text{-}12}$) は 1.789 であった。

ホルモテロール

- ホルモテロールの血漿中濃度は投与後速やかに上昇し、約 20 分（t_{max} の中央値）で最高濃度に到達し、その後は $t_{½}$（幾何平均）5.9 時間で消失した。
- ホルモテロールの R_{ac} (C_{max}) は 1.164、R_{ac} ($AUC_{0\text{-}12}$) は 1.433 であった。

2.7.6.2.6.2.4　安全性

- 有害事象は 5 例に認められた。その内容は頭痛、下肢静止不能症候群、貧血、口内乾燥、処置による頭痛、及び筋力低下であった。報告された有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、2 例以上で報告された事象はなかった。
- 死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告もなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 新たな又は予期しない安全性シグナルは認められず、BGF MDI の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.6.3　結論

本試験の結果から、中等症から重症の COPD 患者を対象として得られた全般的な結論は以下のとおりである。

- BGF MDI の単回投与時及び定常状態での薬物動態パラメータが推定された。
- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の忍容性は良好であり、新たな又は予期しない安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.2.7 PT003009 試験（評価資料）5.3.4.1.1

治験の課題： 健康成人被験者を対象に、2 用量（臨床用量及び臨床用量より高用量）の GFF MDI 並びに臨床用量より高用量のグリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（GP MDI）の心血管系に対する安全性（QT／QTc 間隔を含む）を陽性対照としたモキシフロキサシン（400 mg、非盲検）と比較検討する無作為化二重盲検 5 期クロスオーバー単回投与試験
治験実施施設： 米国の 1 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.7.1 試験方法

2.7.6.2.7.1.1 目的

主要目的

<u>安全性</u>

臨床用量及び臨床用量より高用量（最大曝露量が臨床用量の数倍以上となる用量）の GFF MDI、並びに、臨床用量より高用量の GP MDI をそれぞれ単回経口吸入投与した際の心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価すること。

<u>有効性</u>

本試験は健康被験者を対象として心血管系への影響を検討する安全性試験であり、治験薬の有効性は検討しなかった。

副次的目的

- モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与による QTc への作用を検出することにより、分析感度を確立すること。
- 2 用量（臨床用量及び臨床用量より高用量）の GFF MDI 及び臨床用量より高用量の GP MDI の単回経口吸入投与による心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔への影響（外れ値の解析を含む）並びに T 波の波形の変化に及ぼす影響を評価すること。
- 2 用量の GFF MDI 及び臨床用量より高用量の GP MDI の単回経口吸入投与の安全性及び忍容性を評価すること。

- 2 用量の GFF MDI 及び臨床用量より高用量の GP MDI 単回経口吸入投与時の薬物動態を検討すること。
- QT/QTc と GFF MDI 投与後のグリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度との関係並びに QT/QTc と GP MDI 投与後のグリコピロニウムの血漿中濃度との関係を確認すること。

2.7.6.2.7.1.2 治験方法

本試験は、健康成人男女被験者を対象とした無作為化二重盲検（被験薬及びプラセボ）5 期クロスオーバー単回投与試験であり、プラセボ以外に実薬対照も含めた。治験薬は以下の 5 種類とし、これらの治験薬を 5 期の投与期に分けて無作為割付けされた投与順序で単回投与することとした。

- 臨床用量のグリコピロニウム臭化物（グリコピロニウムとして 14.4 μg）及びホルモテロールフマル酸塩（9.6 μg）を GFF MDI 14.4/9.6 μg として経口吸入投与
- 臨床用量より高用量のグリコピロニウム臭化物（グリコピロニウムとして 115.2 μg）及びホルモテロールフマル酸塩（38.4 μg）を GFF MDI 115.2/38.4 μg として経口吸入投与
- 臨床用量より高用量のグリコピロニウム臭化物（グリコピロニウムとして 115.2 μg）を GP MDI 115.2 μg として経口吸入投与
- プラセボ MDI
- 陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を経口投与

2.7.6.2.7.1.3 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 70 例とした。本試験での無作為割付け例数は 70 例であり、これらのうち 5 種類の治験薬の少なくとも 1 つの投与を受けた 69 例（98.6%）が安全性解析集団となった。薬物動態解析集団は 69 例であり、これらには、いずれかの用量の GFF MDI 又は GP MDI について少なくとも 1 時点で薬物動態パラメータ算出のための薬物濃度データが得られており、かつ、重大な治験実施計画書違反のない安全性解析集団の被験者を含めた。

2.7.6.2.7.1.4 診断及び主要な組入れ基準

年齢が 18 歳以上 45 歳以下であり、既往歴、身体検査、心電図検査、バイタルサイン及び臨床検査により全身の健康状態が良好と判定された被験者を組み入れた。妊娠可能な女性被験者については、スクリーニング期間から最終来院の 30 日後まで性交を避けるか、又は医学的に許容される 2 種類の避妊法を使用することに同意することとした。女性パートナーが妊娠可能である男性被験者については、スクリーニング期間から最終来院の 30 日後まで、医学的に許容される有効な避妊法を使用することに同意することとした。スクリーニング時における被験者の BMI は 18.5～32.0 kg/m^2 の範囲で、最低体重は 50 kg とした。また、全血球数（白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画を含む）、血清クレアチニン、電解質（Na^+、K^+）、血糖、AST／ALT、γ-GT 及び総ビリルビンの検査結果は基準値範囲内であること、あるいは治験責任医師等により臨床的に問題となるものではないと判断されたもの。特に、血清カリウムは 3.5 mmol/L 以上、血清マグネシウムは 0.8 mmol/L 以上であることとした。

2.7.6.2.7.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、単回吸入投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 115.2/38.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 57.6/19.2 µg を 1 回 2 吸入、単回吸入投与、ロット番号：[redacted]
- GP MDI 115.2 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 57.6 µg を 1 回 2 吸入、単回吸入投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.7.1.6 治療期間

無作為割付けは、第 1 期の投与日前日に行った。被験者の本試験への参加期間は、スクリーニング期（最長 28 日間）、ベースライン期（2 日）、入院による 5 期の投与期（各投与期の間にはそれぞれ 5 日以上 14 日以内の休薬期間を設けた）及び治験薬最終投与の 7±1 日後に実施する最終評価期（1 日）を含めた 11～16 週間であった。治験スケジュール及び入院期間中のスケジュールを表 27及び表 28に示す。

表 27　　治験スケジュール

Procedure	Study Visit							
	Screening Up to 28 days	Baseline 1 day	Period 1 2 days	Period 2 2 days	Period 3 2 days	Period 4 2 days	Period 5 2 days	Final 1 day
Informed Consent	X							
Demographics	X							
Medical History	X	X						
Physical Examination	X							X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X
Eligibility Review	X	X	X	X	X	X	X	
MDI Usage Demonstration	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead Safety ECG	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Testing	X	X		X	X	X	X	X
Prior Medications	X	X						
Urine Drug Screen	X	X		X	X	X	X	
Alcohol Breathalyzer	X	X		X	X	X	X	
Pregnancy Test	X	X		X	X	X	X	X
Serology (HIV, HBsAg, Hep C)	X							
ECG Extraction Analysis		X	X	X	X	X	X	
Study Drug Administration			X	X	X	X	X	
PK Assessment			X	X	X	X	X	
AEs			<----------	----------	----------	----------	----------	---------->
Concomitant Medications			<----------	----------	----------	----------	----------	---------->
Discharge from Inpatient Period			X	X	X	X	X	

治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 5 より引用

表 28　　入院期間中のスケジュール

Procedure	Time Relative to Drug Administration																	
	-2.5 hrs	-60 min	-45 min	-30 min	-15 min	0 hr	2 min	6 min	10 min	20 min	40 min	1 hr	2 hrs	3 hrs	5 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs
Attach Holter Monitor	X																	
Holter ECG Extraction			X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK Blood Draw		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of Study Medication						X												
12-lead Safety ECGb		X											X			X		
Vital Signs		X										X	X			X		X
AEs						<------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	------>
Concomitant Medication						<------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	------>

治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.7.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI（陰性対照）：1 回 2 吸入、単回吸入投与、ロット番号 [redacted]
- モキシフロキサシン（QT/QTc 延長の陽性対照）：Avelox®錠 400 mg、単回経口投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.7.1.8 評価基準

安全性

主要評価項目

- 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）

副次評価項目

- Fridericia による補正 QTc（QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）
- 以下のカテゴリカル解析における QTc 外れ値の例数とその割合
  - QTc>450 msec 、 QTc>470 msec 及び QTc>500 msec 、並びに ΔQTc>30 msec 及び ΔQTc>60 msec
- 心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔（外れ値の解析を含む）並びに T 波の波形の変化
- 条件付き評価項目：いずれかの治験薬投与により心拍数への重要な作用（例、最大の作用が 8 拍/分を超える場合など）が認められ、かつ、プラセボ投与時のデータで補正した ΔQTcI（ΔΔQTcI）が 10 msec を超える場合には、QT 間隔の 1 拍ごとの変動性に関する解析を考慮することとした。

その他の評価項目

臨床用量より高用量での GFF MDI 及び GP MDI の安全性を、身体所見、有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び安全性に関わる 12 誘導心電図検査所見に基づいて評価した。

2.7.6.2.7.1.9 統計手法

本試験では、以下の 2 つの被験者集団について検討した。

- 安全性解析集団：少なくとも 1 回以上いずれかの治験薬の投与を受け、投与後に少なくとも 1 つの安全性評価データが得られている全ての被験者からなる集団。
- 薬物動態解析集団：安全性解析集団のうち、いずれかの用量の GFF MDI 又は GP MDI について少なくとも 1 時点で薬物動態パラメータ算出のための薬物濃度データが得られており、かつ、重大な治験実施計画書違反のない全ての被験者（盲検解除前に判定）からなる集団。

臨床用量より高用量での GFF MDI 及び GP MDI の安全性は、身体所見、有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、安全性に関わる 12 誘導心電図所見、及び併用薬剤に基づいて評価した。

安全性の解析は、安全性解析集団の全ての被験者から得られたデータに基づき実施した。有害事象、臨床検査値及びその他の安全性評価項目（バイタルサイン、心電図等）については一覧及び集計結果を提示した。安全性データについての正式な統計解析は予定しなかった。本試験では、

全期間にわたり、得られた全ての安全性データをその入手状況に合わせてレビューすることとした。

臨床検査データ等、心電図の評価と関連のない安全性評価項目のベースライン値は、治験薬初回投与前の直近の妥当な評価時点に測定した値、すなわち、第 1 日目の投与前の測定値、又はこの値が欠測となっている場合は、第 1 日目の前日の測定値と定義した。

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 29に示す。本試験では、合計 161 例の被験者をスクリーニングし、本試験参加対象としての適格性を評価した。その結果、参加不適格であった被験者は 91 例（56.5%）であり、残りの 70 例（43.5%）が 10 通りの治験薬投与順序のいずれか 1 つに無作為割付けられた。無作為割付けされた 70 例中、少なくとも 1 種類以上の治験薬の投与を受けた被験者は 69 例（98.6%）であった。これら 69 例の治験薬投与の内訳は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与例 66 例（94.3%）、GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与例 66 例（94.3%）、GP MDI 115.2 µg 投与例 66 例（94.3%）、モキシフロキサシン 400 mg 投与例 67 例（95.7%）及びプラセボ投与例 63 例（90.0%）であった。無作為割付けされた 70 例のうち、本試験を完了した被験者は 60 例（85.7%）であった。

表 29 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Parameter	All Subjects (N=161) n %
Screened [a, c]	161 (100.0)
Not Randomized [a]	91 (56.5)
Randomized [a]	70 (43.5)
Treated [b]	69 (98.6)
GFF MDI 14.4/9.6 µg	66 (94.3)
GFF MDI 115.2/38.4 µg	66 (94.3)
GP MDI 115.2 µg	66 (94.3)
Moxifloxacin	67 (95.7)
Placebo MDI	63 (90.0)
Completed the Study [b]	60 (85.7)
Early Termination from the Study [b]	10 (14.3)
Reason for Early Termination [b]	
AE	3 (4.3)
Subject Withdrew Consent	1 (1.4)
Investigator’s Decision	0 (0.0)
Subject Lost to Follow-up	2 (2.9)
Protocol Violation [d]	4 (5.7)
Administrative Reasons	0 (0.0)

[a] % = 100 x n/N, where n=number of subjects in category and N=# of screened subjects.
[b] % = 100 x n/N, where n=number of randomized subjects in category and N=number of subjects randomized.

[c] Subjects [redacted] and [redacted] were re-screened with new subject numbers [redacted] and [redacted] respectively, and counted twice.
[d] Includes subject [redacted] who was randomized but did not receive at least one dose of any study medication.
治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 8 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 30に示す。被験者の平均年齢は 31.0 歳（範囲：19～45 歳）であり、男女の割合は男性 63.8%、女性 36.2%であった。被験者の 79.7%は黒人又はアフリカ系アメリカ人、15.9%は白人であり、BMI の平均値は 24.9 kg/m^2（範囲：18.7～30.8 kg/m^2）であった。

表 30　人口統計学的特性及びその他の患者背景（安全性解析集団）

Parameter	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=66)	GFF MDI 115.2/38.4 µg (N=66)	GP MDI 115.2 µg (N=66)	Moxi. (N=67)	Placebo MDI (N=63)	Any Treatment (N=69)
Age (years)						
n	66	66	66	67	63	69
Mean	31.4	31.2	31.3	31.2	31.7	31.0
SD	8.0	8.2	8.0	8.0	8.0	8.0
Median	29.0	28.0	28.5	29.0	29.0	28.0
Min	19	19	19	19	19	19
Max	45	45	45	45	45	45
Gender						
Male [n (%)]	44 (66.7)	43 (65.2)	44 (66.7)	44 (65.7)	42 (66.7)	44 (63.8)
Female [n (%)]	22 (33.3)	23 (34.8)	22 (33.3)	23 (34.3)	21 (33.3)	25 (36.2)
Race [n (%)]						
Black/Afr. Amer.	53 (80.3)	52 (78.8)	52 (78.8)	53 (79.1)	50 (79.4)	55 (79.7)
White	10 (15.2)	11 (16.7)	11 (16.7)	11 (16.4)	10 (15.9)	11 (15.9)
Other	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.8)	3 (4.3)
Ethnicity [n (%)]						
Hispanic or Latino	8 (12.1)	8 (12.1)	8 (12.1)	8 (11.9)	8 (12.7)	8 (11.6)
Other	58 (87.9)	58 (87.9)	58 (87.9)	59 (88.1)	55 (87.3)	61 (88.4)
Smoking status [n (%)]						
Never	55 (83.3)	55 (83.3)	55 (83.3)	56 (83.6)	52 (82.5)	58 (84.1)
Former smoker	11 (16.7)	11 (16.7)	11 (16.7)	11 (16.4)	11 (17.5)	11 (15.9)
No. years smoked						
n	11	11	11	11	11	11
Mean	9.03	9.03	9.03	9.03	9.03	9.03
SD	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10	7.10
Median	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Min	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Max	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Average No. of smoked cigarettes per day [a]						
n	10	10	10	10	10	10
Mean	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4

表 30　人口統計学的特性及びその他の患者背景（安全性解析集団）

Parameter	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=66)	GFF MDI 115.2/38.4 µg (N=66)	GP MDI 115.2 µg (N=66)	Moxi. (N=67)	Placebo MDI (N=63)	Any Treatment (N=69)
SD	5.7	5.7	5.7	5.7	5.7	5.7
Median	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
Min	1	1	1	1	1	1
Max	20	20	20	20	20	20
No. of pack years smoked [a, b]						
n	10	10	10	10	10	10
Mean	4.07	4.07	4.07	4.07	4.07	4.07
SD	5.72	5.72	5.72	5.72	5.72	5.72
Median	2.53	2.53	2.53	2.53	2.53	2.53
Min	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Max	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00
BMI (kg/m^2)						
n	66	66	66	67	63	69
Mean	24.9	24.9	24.8	24.9	24.9	24.9
SD	3.5	3.3	3.4	3.4	3.4	3.4
Median	24.6	24.6	24.5	24.5	24.5	24.5
Min	18.7	18.7	18.7	18.7	18.7	18.7
Max	30.8	30.8	30.6	30.8	30.8	30.8

SD=standard deviation; Min=minimum; Max=maximum; Afr.=African; Amer.=American; no.=number; BMI=body mass index. [a] Calculated for former smokers only. [b] Number of pack years smoked = (average number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 11 より引用

2.7.6.2.7.2.2　安全性

QT 間隔（QTc）に及ぼす影響

臨床用量より高用量の GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与後に心拍数の僅かな増加がみられ、プラセボ投与時のデータで補正した投与 3 時間後における心拍数のベースラインからの変化量（ΔΔHR）は 3.8～7.6 拍/分の範囲であり、最大作用は投与 10 分後に認められた。臨床用量の GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び臨床用量より高用量の GP MDI 115.2 µg 投与後にみられた心拍数への影響は僅かで臨床的に問題となるものではなく、ΔΔHR の最大値はそれぞれ投与 6 分後における 3.3 拍/分及び投与 2 分後における 1.6 拍/分であった。

主要評価項目は、個別の被験者データを用いた心拍数補正法で算出した QTcI とした。すなわち、治験薬投与前 24 時間のベースラインの連続心電図記録の心拍数における被験者ごとの QT 及び RR 間隔の値に対して回帰分析法を適用し、その上で投与後の QT 間隔の値に対してこの補正を適用した。なお、QTcF も副次的評価項目として評価した。

統計モデリングに基づく QTcI のプラセボとの差（ΔΔQTcI）の推定値を表 31に示す。臨床用量より高用量の GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与後に QTcI の僅かな延長が認められた。ΔΔQTcI の最

大値は投与 20 分後に認められ、その平均値は 7.6 msec（90%信頼区間上限 9.2 msec）であった。臨床用量の GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び臨床用量より高用量の GP MDI 115.2 µg 投与後の ΔΔQTcI は投与後の各測定時点を通じて 3.1 msec 未満とごく僅かであり、その 90%信頼区間の上限も 5 msec 未満であった。モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後の QT 間隔への作用より、分析感度が確立された。モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後の ΔΔQTcI の最大値は投与 2 時間後の 9.3 msec であり、90%信頼区間の下限は事前に規定した全ての測定時点（投与 1、2 及び 3 時間後の時点）において 5 msec を上回っていた。GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GP MDI 115.2 µg では、投与後にみられた ΔΔQTcI の 90%信頼区間の上限は全ての時点で 5 msec 未満であり、この値は非劣性マージンとした 10 msec をかなり下回るものであった。したがって、これらの治療薬を単回投与しても、QT 間隔に対する臨床的に重要な影響は生じないことが示された。GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時には QT 間隔への僅かな影響が認められ、一部の点推定値が 5 msec を超えていた。しかし、90%信頼区間の上限はいずれも 10 msec を下回っており、QT/QTc 評価試験の結果は陰性であった。

表 31　QTcI のベースラインから経時的変化（安全性解析集団）

	Change from Baseline (msec)		Estimated Difference from Placebo (msec)	
Treatment/Time Point (hours)	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper
GFF MDI 14.4/9.6 µg				
0.03	-3.6 (0.7)	-4.8, -2.4	0.9 (0.9)	-0.6, 2.5
0.1	1.8 (0.7)	0.6, 3.0	2.5 (0.9)	1.0, 4.0
0.17	1.7 (0.8)	0.4, 3.0	3.1 (1.0)	1.4, 4.7
0.33	0.5 (0.7)	-0.7, 1.7	1.5 (0.9)	0.0, 3.1
0.67	-0.3 (0.8)	-1.6, 1.1	1.1 (1.1)	-0.7, 2.8
1	-0.8 (0.8)	-2.2, 0.5	1.7 (1.1)	0.0, 3.5
2	-1.9 (0.8)	-3.1,-0.6	2.4 (1.0)	0.8, 4.0
3	-1.9 (0.8)	-3.2, -0.5	1.2 (1.0)	-0.5, 3.0
5	-0.4 (1.2)	-2.5, 1.6	1.3 (1.7)	-1.5, 4.1
8	-5.4 (1.1)	-7.2,-3.7	1.2 (1.4)	-1.2, 3.5
12	-3.9 (1.0)	-5.5, -2.4	2.2 (1.3)	0.1, 4.3
24	-5.7 (1.0)	-7.3, -4.1	0.6 (1.3)	-1.5, 2.7
GFF MDI 115.2/38.4 µg				
0.03	-2.5 (0.8)	-3.8, -1.3	2.0 (0.9)	0.5, 3.6
0.1	4.9 (0.7)	3.7, 6.1	5.7 (0.9)	4.1, 7.2
0.17	5.9 (0.8)	4.6, 7.3	7.3 (1.0)	5.6, 9.0
0.33	6.6 (0.8)	5.3, 7.9	7.6 (1.0)	6.0, 9.2
0.67	5.4 (0.8)	4.0, 6.8	6.8 (1.1)	5.0, 8.5
1	4.0 (0.8)	2.7, 5.4	6.6 (1.1)	4.9, 8.4
2	3.0 (0.8)	1.7, 4.3	7.3 (1.0)	5.6, 8.9
3	3.6 (0.8)	2.3, 5.0	6.7 (1.0)	5.0, 8.4
5	3.0 (1.3)	0.9, 5.1	4.8 (1.7)	2.0, 7.6
8	-2.8 (1.1)	-4.6, -1.1	3.7 (1.4)	1.4, 6.1
12	-2.1 (1.0)	-3.8, -0.5	4.0 (1.3)	1.9, 6.2
24	-6.4 (1.0)	-8.0, -4.7	-0.1 (1.3)	-2.2, 2.1

表 31　QTcI のベースラインから経時的変化（安全性解析集団）

	Change from Baseline (msec)		Estimated Difference from Placebo (msec)	
Treatment/Time Point (hours)	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper
GP MDI 115.2 µg				
0.03	-5.0 (0.7)	-6.2, -3.7	-0.4 (0.9)	-2.0, 1.2
0.1	-1.0 (0.7)	-2.2, 0.2	-0.3 (0.9)	-1.8, 1.2
0.17	-1.5 (0.8)	-2.8, -0.2	-0.2 (1.0)	-1.8, 1.5
0.33	-1.7 (0.8)	-2.9, -0.4	-0.6 (1.0)	-2.2, 0.9
0.67	-2.3(0.8)	-3.7, -1.0	-1.0 (1.1)	-2.7, 0.8
1	-3.0(0.8)	-4.4, -1.7	-0.4 (1.1)	-2.2, 1.3
2	-4.2 (0.8)	-5.4, -2.9	0.1 (1.0)	-1.5, 1.7
3	-3.5 (0.8)	-4.8, -2.2	-0.4 (1.0)	-2.1, 1.3
5	-3.3 (1.2)	-5.4, -1.3	-1.6 (1.7)	-4.4, 1.2
8	-7.8 (1.1)	-9.5, -6.1	-1.2 (1.4)	-3.5, 1.1
12	-5.3 (1.0)	-6.9, -3.7	0.8 (1.3)	-1.3, 3.0
24	-7.3 (1.0)	-8.9, -5.7	-1.0 (1.3)	-3.1, 1.2
Moxifloxacin 400 mg				
0.03	-3.2 (0.7)	-4.5, -2.0	1.3 (0.9)	-0.2, 2.9
0.1	0.2 (0.7)	-1.0, 1.4	0.9 (0.9)	-0.5, 2.4
0.17	-0.5 (0.8)	-1.8, 0.8	0.8 (1.0)	-0.8, 2.5
0.33	-0.6 (0.7)	-1.9, 0.6	0.4 (0.9)	-1.2, 2.0
0.67	4.9 (0.8)	3.6, 6.3	6.3 (1.1)	4.5, 8.0
1	5.8 (0.8)	4.4, 7.1	8.3 (1.1)	6.6, 10.1
2	5.0 (0.8)	3.7, 6.3	9.3 (1.0)	7.7, 10.9
3	5.6 (0.8)	4.3, 6.9	8.7 (1.0)	7.0, 10.4
5	3.1 (1.2)	1.1, 5.1	4.8 (1.7)	2.0, 7.6
8	-0.6 (1.0)	-2.4, 1.1	5.9 (1.4)	3.6, 8.3
12	-0.2 (1.0)	-1.7, 1.4	6.0 (1.3)	3.9, 8.1
24	-3.5 (1.0)	-5.1, -1.9	2.8 (1.3)	0.7, 4.9
Placebo				
0.03	-4.6 (0.8)	-5.8, -3.3	Not Applicable	Not Applicable
0.1	-0.7 (0.7)	-1.9, 0.5		
0.17	-1.4 (0.8)	-2.7, 0.0		
0.33	-1.0 (0.8)	-2.3, 0.2		
0.67	-1.3 (0.8)	-2.7, 0.0		
1	-2.6 (0.8)	-3.9, -1.2		
2	-4.3 (0.8)	-5.6, -3.0		
3	-3.1 (0.8)	-4.4, -1.7		
5	-1.7 (1.2)	-3.8, 0.3		
8	-6.6 (1.1)	-8.4, -4.8		
12	-6.2 (1.0)	-7.8, -4.6		
24	-6.3 (1.0)	-7.9, -4.7		

LS=least squares; SE=standard error; CI=confidence interval

治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 13 より引用

統計モデリングに基づく QTcF のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の推定値を表 32に示す。副次的評価項目とした QT 間隔を Fridericia 補正式で補正した QTcF における ΔΔQTcF は、GFF MDI 臨床用量より高用量の 115.2/38.4 µg 投与後では ΔΔQTcI と比較して若干高値であったものの同様の傾向であった。ΔΔQTcF での最大作用は投与 10 分後に認められ、その値は 8.6 msec（90%信頼区間上限 10.9 msec）であった。

臨床用量より高用量の GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時には、心拍数への軽度の作用に一致して、投与後 1 時間に僅かな PR 間隔の短縮が認められ、投与 6 分後から 1 時間後までの ΔΔPR は-4～-6 msec の範囲であった。他の治験薬投与時における変化は GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時と比較して僅かであった。いずれの治験薬投与時においても、QRS 間隔に影響はみられず、投与後の各時点の ΔΔQRS はいずれも+1 msec の範囲内であった。

表 32　QTcF のベースラインから経時的変化（安全性解析集団）

	Change from Baseline (msec)		Estimated Difference from Placebo (msec)	
Treatment/Time Point (hours)	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper
GFF MDI 14.4/9.6 µg				
0.03	-2.4 (0.6)	-3.4, -1.3	0.5 (0.8)	-0.8, 1.7
0.1	2.8 (0.6)	1.8, 3.9	2.9 (0.7)	1.8, 4.1
0.17	2.7 (0.7)	1.6, 3.8	3.5 (0.8)	2.1, 4.9
0.33	1.4 (0.6)	0.4, 2.4	1.9 (0.7)	0.7, 3.0
0.67	0.3 (0.6)	-0.7, 1.4	1.4 (0.8)	0.1, 2.6
1	-0.1 (0.6)	-1.1, 1.0	2.4 (0.8)	1.0, 3.7
2	-0.7 (0.8)	-2.0, 0.6	2.9 (1.0)	1.3, 4.5
3	-1.2 (0.8)	-2.5, 0.0	1.9 (1.1)	0.2, 3.7
5	1.8 (1.2)	-0.1, 3.8	1.6 (1.2)	-0.3, 3.6
8	-3.7 (1.2)	-5.6, -1.7	1.9 (1.3)	-0.3, 4.1
12	-2.2 (0.9)	-3.8, -0.7	3.0 (1.2)	1.0, 5.0
24	-3.7 (1.0)	-5.3, -2.0	1.6 (1.1)	-0.3, 3.4
GFF MDI 115.2/38.4 µg				
0.03	-0.9 (0.9)	-2.3, 0.6	2.5 (1.0)	0.9, 4.1
0.1	6.1 (0.9)	4.5, 7.6	6.8 (0.9)	5.2, 8.3
0.17	7.4 (1.2)	5.5, 9.4	8.6 (1.4)	6.3, 10.9
0.33	7.7 (1.1)	5.9, 9.4	8.4 (1.2)	6.4, 10.4
0.67	7.0 (1.1)	5.2, 8.8	8.2 (1.2)	6.1, 10.2
1	5.5 (1.1)	3.6, 7.3	7.8 (1.2)	5.9, 9.8
2	4.5 (0.9)	2.9, 6.0	7.9 (1.0)	6.2, 9.6
3	4.6 (0.9)	3.1, 6.0	7.4 (1.0)	5.7, 9.1
5	5.0 (1.2)	3.0, 7.0	5.0 (1.1)	3.2, 6.8
8	-1.2 (1.1)	-3.1, 0.6	4.2 (1.2)	2.2, 6.1
12	-0.9 (1.0)	-2.6, 0.8	4.3 (1.2)	2.2, 6.3
24	-4.4 (1.2)	-6.4, -2.4	0.8 (1.4)	-1.5, 3.1

表 32　QTcF のベースラインから経時的変化（安全性解析集団）

	Change from Baseline (msec)		Estimated Difference from Placebo (msec)	
Treatment/Time Point (hours)	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper	LS Mean (±SE)	90% CI Lower, Upper
GP MDI 115.2 µg				
0.03	-3.7 (0.6)	-4.7, -2.7	-0.3 (0.8)	-1.7, 1.1
0.1	-0.7 (0.5)	-1.6, 0.1	-0.4 (0.7)	-1.6, 0.8
0.17	-1.6 (0.4)	-2.3, -0.8	-0.7 (0.6)	-1.8, 0.4
0.33	-1.5 (0.4)	-2.3, -0.8	-0.6 (0.6)	-1.7, 0.4
0.67	-2.1 (0.6)	-3.1, -1.0	-1.0 (0.7)	-2.2, 0.2
1	-2.9 (0.6)	-3.9, -1.9	-0.7 (0.8)	-2.0, 0.5
2	-4.0 (0.7)	-5.2, -2.7	-0.5 (0.9)	-2.0, 0.9
3	-3.9 (0.7)	-5.1, -2.7	-1.0 (0.9)	-2.6, 0.5
5	-1.8 (1.4)	-4.2, 0.6	-2.3 (1.2)	-4.3, -0.3
8	-6.6 (1.1)	-8.4, -4.8	-1.5 (1.3)	-3.6, 0.6
12	-4.6 (1.0)	-6.2, -3.0	0.5 (1.1)	-1.3, 2.3
24	-5.6 (1.1)	-7.4, -3.8	-1.1 (1.4)	-3.4, 1.3
Moxifloxacin 400 mg				
0.03	-2.1 (0.8)	-3.4, -0.9	0.8 (0.9)	-0.7, 2.2
0.1	0.0 (0.8)	-1.3, 1.2	0.2 (0.8)	-1.2, 1.5
0.17	-0.7 (0.7)	-1.9, 0.6	0.6 (0.9)	-0.9, 2.1
0.33	-0.5 (0.7)	-1.6, 0.6	0.5 (0.8)	-0.9, 1.9
0.67	5.3 (0.9)	3.9, 6.7	6.6 (1.0)	4.9, 8.4
1	5.9 (0.9)	4.4, 7.4	8.8 (0.9)	7.2, 10.3
2	5.4 (0.6)	4.4, 6.4	9.1 (0.8)	7.7, 10.4
3	5.7 (0.8)	4.3, 7.0	8.9 (0.9)	7.3, 10.4
5	4.3 (1.4)	2.0, 6.7	4.7 (1.4)	2.4, 7.1
8	0.6 (1.1)	-1.2, 2.5	6.6 (1.3)	4.5, 8.7
12	0.7 (1.0)	-0.9, 2.3	6.3 (1.2)	4.3, 8.3
24	-1.9 (1.0)	-3.5, -0.3	3.8 (1.2)	1.9, 5.8
Placebo				
0.03	-3.2 (0.7)	-4.3, -2.1	Not Applicable	Not Applicable
0.1	-0.3 (0.5)	-1.1, 0.6		
0.17	-1.0 (0.6)	-1.9, 0.0		
0.33	-0.7 (0.4)	-1.5, 0.0		
0.67	-1.0 (0.4)	-1.7, -0.4		
1	-2.3 (0.5)	-3.2, -1.4		
2	-3.6 (0.7)	-4.8, -2.4		
3	-3.0 (0.8)	-4.3, -1.7		
5	0.2 (1.2)	-1.8, 2.2		
8	-5.3 (1.0)	-7.0, -3.6		
12	-5.2 (1.1)	-7.1, -3.4		
24	-4.8 (0.8)	-6.2, -3.4		

LS=least squares; SE=standard error; CI=confidence interval

治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 14 より引用

以上より、臨床用量より高用量の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 GFF MDI 115.2/38.4 µg として投与した結果、軽度の QT 延長が認められたが、ΔΔQTcI の平均値は 7.6 msec であり、その 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。臨床用量の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 GFF MDI 14.4/9.6 µg として投与した場合、及び臨床用量より高用量のグリコピロニウム臭化物のみを GP MDI 115.2 µg として投与した場合のいずれにおいても、QT 間隔への重要な影響は認められなかった。

その他の安全性評価項目

有害事象の発現状況の概要を表 33に、また、報告された全ての有害事象を表 34に示す。4 種類の実薬投与時における有害事象の発現率は、いずれもプラセボ投与時より低かった。また、治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、プラセボ投与時と比較して 4 種類の実薬投与時で僅かに低かった。大部分の有害事象の重症度は軽度であり、中等度の有害事象は少数報告されたが、重度の有害事象の報告はなかった。有害事象により試験を中止した被験者は 3 例のみであった。いずれの治験薬投与時においても、臨床検査値及びバイタルサインにも明らかな悪影響はみられなかった。

表 33　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Parameter	Treatment [n (%)] [Number of Events]					
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=66)	GFF MDI 115.2/38.4 µg (N=66)	GP MDI 115.2 µg (N=66)	Moxi. (N=67)	Placebo MDI (N=63)	Any Treatment (N=69)
Subjects with at least one TEAE	4 (6.1) [5]	6 (9.1) [8]	2 (3.0) [2]	5 (7.5) [6]	7 (11.1) [8]	19 (27.5) [29]
Subjects with TEAEs related to study drug [a]	3 (4.5) [3]	4 (6.1) [6]	2 (3.0) [2]	4 (6.0) [4]	4 (6.3) [5]	15 (21.7) [20]
Subjects with SAEs	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Subjects with SAEs related to study drug [a]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Subjects with TEAEs leading to early withdrawal	1 (1.5) [1]	1 (1.5) [1]	1 (1.5) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	3 (4.3) [3]
Subjects with SAEs leading to early withdrawal	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Death	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

Moxi.=moxifloxacin; TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event
[a] Relationship to study drug included TEAEs considered possibly, probably or definitely related to study drug
治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 18 より引用

表 34　報告された全ての有害事象（安全性解析集団）

MedDRA SOC/Preferred Term	Treatment n (%)					
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=66)	GFF MDI 115.2/38.4 µg (N=66)	GP MDI 115.2 µg (N=66)	Moxi. (N=67)	Placebo MDI (N=63)	Any Treatment (N=69)
Subjects with at least one TEAE	4 (6.1)	6 (9.1)	2 (3.0)	5 (7.5)	7 (11.1)	19 (27.5)
神経系障害	2 (3.0)	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.2)	8 (11.6)
頭痛	2 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.2)	5 (7.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
振戦	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)
臨床検査	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.6)	4 (5.8)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図ＰＲ延長	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	3 (4.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
動悸	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (2.9)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
尿路感染	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
大球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
アルコール性肝炎	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
関節損傷	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
月経困難症	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)

表 34　報告された全ての有害事象（安全性解析集団）

MedDRA SOC/Preferred Term	Treatment n (%)					
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=66)	GFF MDI 115.2/38.4 µg (N=66)	GP MDI 115.2 µg (N=66)	Moxi. (N=67)	Placebo MDI (N=63)	Any Treatment (N=69)
縦隔障害						
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚病変	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=system organ class; Moxi.=moxifloxacin
MedDRA 16.0
治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 19 より引用

以上のその他の安全性評価項目の結果から、プラセボを含む 5 種類の治験薬の安全性プロファイルは同様であり、いずれの治験薬の忍容性も良好であった。

2.7.6.2.7.2.3　薬物動態及び薬力学

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、並びに、それらの比較結果をそれぞれ表 35及び表 36に示す。

グリコピロニウム臭化物を含む 3 種類の製剤のいずれにおいても、グリコピロニウムの血漿中濃度は速やかに最高値に達し、t_{max} は約 6 分であった。GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時と GP MDI 115.2 µg 投与時とでグリコピロニウムの各種 AUC を比較した結果、臨床用量より高用量のグリコピロニウム臭化物を単剤で投与した場合には、ホルモテロールフマル酸塩水和物との配合剤として投与した場合と比較してバイオアベイラビリティの増加が示唆された。GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時と GP MDI 115.2 µg 投与時とでグリコピロニウムの C_{max} に有意差はみられず、C_{max} の比及びその信頼区間は、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。

GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時と GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与時とでグリコピロニウムの各種 AUC を比較したところ、$AUC_{0\text{-}12}$ とその信頼区間については用量比例性が認められたが、AUC の算出に 12 時間以降の後半時点を含めた場合や無限大時間まで外挿した場合（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）については用量比を僅かに上回った。GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時と GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与時とでグリコピロニウムの C_{max} を比較した場合、その比は用量比を若干下回った。

ホルモテロールの血漿中濃度は、GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時及び GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与時とも、速やかに最高値に達し、t_{max} は約 10 分であった。GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時と GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与時とでホルモテロールの各種 AUC を比較した結果、これら 2 製剤間でホルモテロールは用量比例性を示すことが示唆された。ホルモテロールの C_{max} について用量間で比較した結果、臨床用量より高用量を投与した際のホルモテロールの C_{max} は用量比を僅かに下回っていることが示唆された。

なお、上述の考察に用いた $AUC_{0\text{-}inf}$ については、最終測定可能時点以降の外挿部分の割合がいずれの製剤とも 20%又はそれを上回っていた。したがって、本試験で計画された薬物動態評価用

の採血時点は、グリコピロニウムの消失速度を正確に推定するには適切でなかった可能性が示唆されるため、$AUC_{0\text{-}inf}$に関する比較解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

表 35　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［幾何平均（変動係数%）］（安全性解析集団）

PK Parameter	Glycopyrronium PK Parameters			Formoterol PK Parameters	
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=66)	GFF MDI 115.2/38.4 µg (N=66)	GP MDI 115.2 µg (N=66)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=66)	GFF MDI 115.2/38.4 µg (N=66)
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	20.79 (122.0)	152.26 (65.0)	183.19 (74.3)	36.29 (55.5)	135.69 (45.2)
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)	18.61 (151.6)	177.34 (81.6)	226.31 (88.0)	36.39 (72.5)	169.28 (50.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg･h/mL)	29.05 (59.2)	233.11 (91.5)	381.78 (87.0)	55.45 (46.0)	205.98 (49.0)
AUC_{extr} (%)	33.72 (31.8)	18.55 (55.9)	22.86 (56.5)	21.86 (39.8)	13.03 (43.9)
C_{max} (pg/mL)	12.26 (85.4)	60.30 (147.5)	64.05 (122.5)	9.68 (71.1)	33.63 (65.2)
t_{max} (h)	0.10	0.10	0.17	0.17	0.17
λ_z (1/h)	0.25 (57.4)	0.09 (97.3)	0.06 (92.4)	0.12 (48.9)	0.09 (32.5)
$t_{½}$ (h)	2.81 (57.4)	7.73 (97.3)	12.26 (92.4)	5.84 (48.9)	8.17 (32.5)
CL/F (L/h)	495.73 (59.2)	494.18 (91.5)	301.74 (87.0)	173.14 (46.0)	186.43 (49.0)
Vd/F (L)	2012.41 (30.0)	5509.81 (59.0)	5336.95 (59.6)	1459.82 (38.0)	2196.21 (46.9)

PK=pharmacokinetic
Note: All PK values are expressed as the geometric mean with the exception of t_{max}, which is the median value
治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 25 より引用

表 36　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統計学的比較結果

PK Parameter/ Geometric LS Mean Comparison	Glycopyrronium Ratio (%) and 90% CI		Formoterol Ratio (%) and 90% CI
	GFF MDI 115.2/38.4 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	GFF MDI 115.2/38.4 µg vs GP MDI 115.2 µg	GFF MDI 115.2/38.4 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)			
154.38 vs. 19.97 (GP)	779.99 (659.84-922.01)	—	—
154.38 vs. 182.26 (GP)	—	84.71 (72.49-98.97)	—
137.31 vs. 36.96 (FF)	—	—	371.50 (345.91-398.98)
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)			
180.25 vs. 17.11 (GP)	1053.35 (867.13-1279.56)	—	—
180.25 vs. 229.42 (GP)	—	78.57 (65.63-94.06)	—
170.90 vs. 37.10 (FF)	—	—	460.62 (418.32-507.18)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg･h/mL)			
270.15 vs. 23.77 (GP)	1136.40 (802.26-1609.69)	—	—
270.15 vs. 337.96 (GP)	—	79.93 (57.10-111.89)	—
205.88 vs. 53.59 (FF)	—	—	384.20 (349.57-422.26)

表 36　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統計学的比較結果

PK Parameter/ Geometric LS Mean Comparison	Glycopyrronium Ratio (%) and 90% CI		Formoterol Ratio (%) and 90% CI
	GFF MDI 115.2/38.4 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	GFF MDI 115.2/38.4 µg vs GP MDI 115.2 µg	GFF MDI 115.2/38.4 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg
C_{max} (pg/mL)			
61.84 vs. 10.15 (GP)	609.49 (501.05-741.39)	－	－
61.84 vs. 63.58 (GP)	－	97.27 (81.63-115.91)	－
34.19 vs. 9.89 (FF)	－	－	345.76 (313.63-381.18)

PK=pharmacokinetic; LS=least squares; CI=confidence interval
*Ratio (expressed as %) of exponentiated estimated mean difference of log-transformed PK parameter. Analysis based on MMRM with treatment, period and randomized sequence as fixed effects and subject as a random effect.
治験総括報告書（PT003009 試験）の Table 26 より引用

QTcI に対する効果とグリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度との関係を評価した結果、ΔΔQTcI と血漿中ホルモテロール濃度との間に統計学的に有意な相関が確認され、その傾きは 0.285 msec per pg/mL であった。一方、ΔΔQTcI と血漿中グリコピロニウム濃度との関係を示す傾きは緩やかで、有意な相関は認められなかった。このモデルを用いると、臨床用量より高用量のホルモテロールフマル酸塩 38.4 µg 投与後に実測された血漿中ホルモテロール濃度の幾何平均値が 32.9 pg/mL（90%信頼区間：28.95～37.47 pg/mL）のとき、ΔΔQTcI に対する効果は 9.6 msec（90%信頼区間：7.9～11.2 msec）となった。同様に、このモデルに基づくと、臨床用量より高用量のグリコピロニウム臭化物 115.2 µg 投与後に実測された血漿中グリコピロニウム濃度の幾何平均値が 63.94 pg/mL（90%信頼区間：51.76～78.98 pg/mL）のとき、ΔΔQTcI に対する効果は-0.06 msec（90%信頼区間：-1.01～0.89 msec）となった。しかしながら、ホルモテロールとグリコピロニウムの相互作用の観点では、僅かではあるが統計学的に有意な薬物濃度依存性の負の相関も認められた。このことは、グリコピロニウム臭化物とホルモテロールフマル酸塩水和物の同時投与により ΔΔQTcI に対する効果が若干弱まることを示唆している可能性がある。

2.7.6.2.7.3　結論

本試験の結果から、2 用量（14.4/9.6 µg 及び 115.2/38.4 µg）の GFF MDI を単回経口吸入投与したとき、及び臨床用量より高用量（115.2 µg）の GP MDI を単回経口吸入投与したときの QTc に対する安全性が確認された。

2.7.6.2.8 PT0010801 試験（評価資料）5.3.5.1.1

治験の課題： 軽症から中等症の COPD 患者を対象に、4 用量の GP MDI を実薬対照のチオトロピウム 18 µg（非盲検）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バランス化 6 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー単回投与試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 6 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2009 年 4 月 4 日 最後の被験者の完了日：2009 年 8 月 18 日
開発のフェーズ： 第 I 相／前期第 II 相

2.7.6.2.8.1 試験方法

2.7.6.2.8.1.1 目的

主要目的

軽症から中等症の COPD 患者を対象に、GP MDI（18 µg、36 µg、72 µg 及び 144 µg）の有効性をプラセボと比較検討すること。

副次的目的

最適な 12 時間及び／又は 24 時間にわたる作用持続を示すグリコピロニウム臭化物の用量を特定するため、肺機能検査（PFT）パラメータにおける用量反応関係を GP MDI の各用量及びプラセボ間で比較検討すること。

薬物動態

GP MDI 投与後の血漿中グリコピロニウム濃度推移を明らかにし、公表されているグリコピロニウム臭化物吸入投与後及び静脈内投与後の血漿中グリコピロニウム濃度推移データと比較するとともに、GP MDI の用量間における全身曝露量の用量比例性を検討すること。

安全性

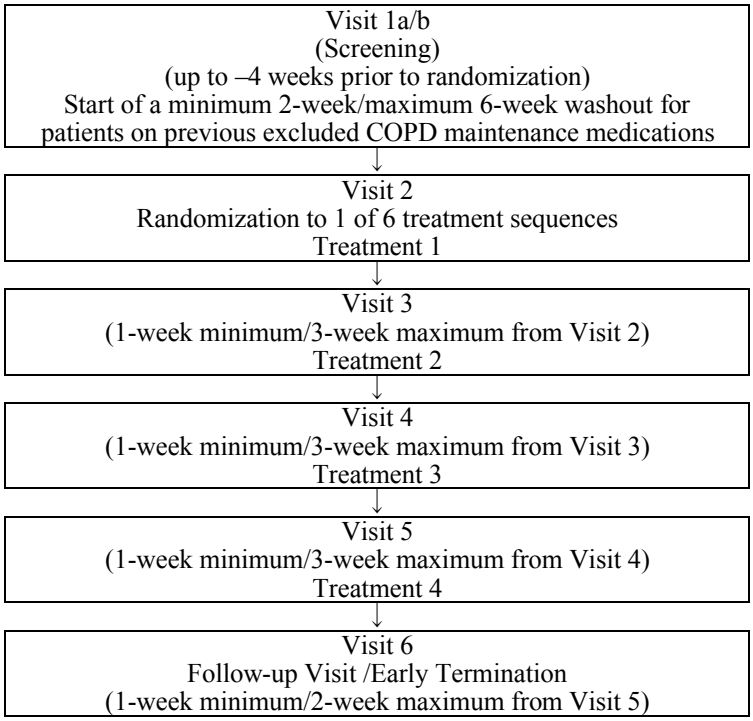
軽症から中等症の COPD 患者における GP MDI（18 µg、36 µg、72 µg 及び 144 µg）の安全性をプラセボ MDI 及び非盲検のチオトロピウム（18 µg）と比較検討すること。

2.7.6.2.8.1.2 治験方法

軽症から中等症の COPD 患者を対象とした本無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照 6 群 4 期クロスオーバー試験では、4 用量の GP MDI 単回漸増投与について、プラセボ及び非盲検のチオトロピウム（18 µg、Spiriva® Handihaler®使用）と比較検討することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、2 週間以上 6 週間以内のスクリーニング期間を設けることとした。なお、無作為化／ベースラインの来院時（Visit 2）及びそれ以降の来院時（Visit 3、4 及び 5）時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 5に示す。治験薬による治療は、GP MDI 18 µg、36 µg、72 µg 及び 144 µg、チオトロピウム 18 µg 及びプラセボ MDI の 6 種類とした。被験者には 6 種類のうち 4 種類の治験薬を含む 6 通りの 4 期の投与順序のうちの 1 つを無作為に割り付けた。なお、各投与順序には 2 又は 3 用量の GP MDI 投与を含めることとし、その場合、GP MDI は低用量から順次投与することとしたが、チオトロピウム及び／又はプラセボの投与時期については無作為化することとした。GP MDI 及びプラセボ MDI は盲検下で、チオトロピウムは非盲検で投与した。それぞれの治療の間には、1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。なお、休薬期間中は、スクリーニング来院前に使用されていた COPD 治療薬を再開することとした。

図 5 治験フロー図



治験総括報告書（PT0010801 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.8.1.3 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 24 例とした。本試験での組入れ例数は 33 例であり、これら全例が安全性解析集団となり、有効性解析集団は 30 例であった。

2.7.6.2.8.1.4 診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下であり、COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時点のイプラトロピウム投与後の 1 秒量（FEV_1）／努力肺活量（FVC）が 0.70 以下であること。
- スクリーニング時点のイプラトロピウム投与後の FEV_1 が正常予測値（第 3 回米国健康栄養調査［NHANES III］の基準方程式を用いて算出した値）の 40%以上 85%以下であること。
- イプラトロピウムの投与に対して気道可逆性を示す（気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50～85%であり、かつ 200 mL を超える改善がみられる、及び／又はベースライン時にイプラトロピウム 4 吸入投与の 30 分後に測定した FEV_1 に 12%超かつ 150 mL 超の改善がみられる）ことが確認されていること。

2.7.6.2.8.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GP MDI 18 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 18 µg を 1 回 1 吸入、単回投与、ロット番号：[redacted]
- GP MDI 36 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 18 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号：[redacted]
- GP MDI 72 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 18 µg を 1 回 4 吸入、単回投与、ロット番号：[redacted]
- GP MDI 144 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 18 µg を 1 回 8 吸入、単回投与、ロット番号：[redacted]

2.7.6.2.8.1.6 治療期間

予定治験期間は約 6～8 週間であり、被験者はこの期間内に治験薬の単回投与を 4 回受けることとした。治験スケジュールを表 37に示す。

表 37　　治験スケジュール

	Screening		Treatment Phase				Follow-Up
Procedures	Visit 1a	Visit 1b	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
Informed Consent	X						
Eligibility Criteria	X	X	X	X	X	X	
Demography and Medical/Surgical History	X						
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	
Reversibility Testing with Ipratropium	X	X					
Serum Pregnancy Test	X						X
Physical Examination (with height and weight at Screening)	X						X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X
Clinical laboratory testing	X		X	X	X	X	X
Change Inhaled Maintenance COPD Medications per Protocol	X						
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X						
Study Drug Administration			X	X	X	X	
PK Blood Samples			X	X	X	X	
Dry Mouth Assessments & Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	

治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 2 より引用

2.7.6.2.8.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- 非盲検の Spiriva Handihaler（チオトロピウム臭化物、18 μg）：1 カプセル（18 μg）を 1 回 1 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- プラセボ MDI：単回投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.8.1.8 評価基準

有効性の評価項目

- 治験薬投与日のベースラインと比較したピーク FEV_1 の変化量（主要評価項目）
- 効果発現までの時間
- ピーク FEV_1 到達時間
- 投与後 0 時間から 12 時間までの FEV_1 曲線下面積（FEV_1 AUC_{0-12}）
- 投与後 0 時間から 24 時間までの FEV_1 曲線下面積（FEV_1 AUC_{0-24}）
- 投与後 12 時間から 24 時間までの FEV_1 曲線下面積（FEV_1 AUC_{12-24}）
- 投与 12 時間後及び 24 時間後のトラフ FEV_1
- 最大呼気流速（PEFR）の変化量
- FVC の変化量
- ピーク最大吸気量（IC）

薬物動態及び薬力学の評価項目

血液検体を投与前、並びに、投与後 2、6、20 分、1、2、4、8、12 及び 24 時間に採取して血漿中グリコピロニウム濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。また、血漿中グリコピロニウム濃度の薬物動態パラメータ（AUC_{0-12} 及び C_{max}）に対するスパイロメトリー検査値（FEV_1）の比を算出した。

安全性の評価項目

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、注目すべき有害事象とした奇異性気管支痙攣及び口内乾燥のモニタリング

2.7.6.2.8.1.9 統計手法

人口統計学的特性及び安全性に関する解析は、無作為割付けされて治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる Intent-to-Treat（ITT）集団／安全性解析対象集団を主要な対象として実施した。

薬物動態、薬力学及び有効性評価項目に関する解析は、修正 ITT（mITT）集団を対象として実施した。mITT 集団とは、無作為割付けされて、治験薬投与を 1 回以上受け、かつ、治験対象からの除外理由となる治験実施計画書違反がない被験者で構成される集団とした。

有効性

有効性の主要解析では、GP MDI の各用量とプラセボ MDI との対比較による差を算出し、それらの両側 95%信頼区間の推定も行った。

規定の対比として、グリコピロニウム臭化物の各用量とプラセボとの比較、グリコピロニウム臭化物の各用量と実薬対照との比較、グリコピロニウム臭化物の用量間の線形対比及び quadratic 対比、並びにグリコピロニウム臭化物の隣接した用量間の比較を行った。対比は反復測定混合効果 ANOVA モデルを用いて推定した。

上記の混合モデルによる解析と併せて、同一被験者において対比較する各治療間に生じた差（個体内変動）の分布も検討した。これらの解析による記述統計量については、図表の作成、コンピュータによる概算の要約統計量の計算、効果の大きさの推定、及び 95%信頼区間を算出した。

副次的評価項目については、対比較における差の記述的解析及び混合効果モデルによる解析を実施した。

実薬対照（チオトロピウム臭化物 18 μg）と比較して実質的に劣らない臨床効果を発揮する可能性が高い治験薬の用量を特定するため、ピーク値、AUC_{0-12} 値及び AUC_{0-24} 値の平均値の調整済み群間差について両側 95%信頼区間の下限を-0.100 mL と比較した。

薬物動態及び薬力学

各薬物動態パラメータについて記述統計量を求めた。薬物濃度に関するパラメータについては、幾何平均を算出し、さらに、乗法モデルを用いて幾何平均の変動係数を算出した。t_{max} を除くすべてのパラメータについて、主に信頼区間の算出に用いる残差誤差を推定する目的で ANOVA を実施した。さらに、ANOVA に基づいて、時期効果又は順序効果の有無も評価した。ANOVA モデルには、治験薬、投与順序、試験期及び投与順序内の被験者を含めた。

安全性

各治験薬投与後に認められた有害事象の発現例数を頻度、重症度及び治験薬との因果関係の有無別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に関しては、観測値及びベースライン値からの変化についてそれらの要約統計量を求めた。

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 38に示す。無作為割付け例数は 33 例であり、これらのうち本試験の完了例は 31 例であった。

表 38　　症例の内訳

Parameter	Total N (%)
Screened	73 (100.0%)
Failed inclusion/exclusion criteria	11 (15.1%)
Failed FEV_1 reversibility	25 (34.2%)
Failed ECG	5 (6.8%)
Sponsor closed study	1 (1.4%)
Total Failed Screening[1]	40 (54.8%)
Safety Population (ITT)[2]	33 (100.0%)
Patient completed the study	31 (93.9%)[3]
Patient discontinued for major protocol violation	1 (3.0%)[4]
Patient discontinued because Investigator considered it in best interest of the patient	1 (3.0%)[5]

1 Two patients were excluded for both failed FEV1 reversibility and a failed ECG, making the total number of patients who failed screening 40.
2 The safety population consisted of all patients randomized to study drug and was also considered to be the ITT Population. All randomized patients were exposed to study drug.
3 Patient [redacted] completed the study and received all 4 study treatments but had a major protocol violation. This patient is counted here as having completed the study. However, the patient is counted as not having completed the study due to the protocol violation.
4 Patient [redacted] (received 2 treatments). As noted in the footnote above, Patient [redacted] is also counted in this category.
5 Patient [redacted] (received 3 treatments).
治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 4 より引用

人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 39に示す。安全性解析集団における被験者の平均年齢は 59.0 歳（範囲 44～71 歳）であり、男女の割合は男性 57.6%、女性 42.4%であった。被験者の 97.0%は白人であった。スクリーニング時の FEV_1 平均値は 1.6 L であった。

表 39　人口統計学的特性及びその他の患者背景（安全性解析集団及び mITT 集団）

Characteristics	Safety Population (N=33)	mITT Population (N=30)
Race, N		
Caucasian	32	29
Hispanic or Latino	1	1
Gender, N		
Male	19	17
Female	14	13
Age, years		
Mean (SD)	59.0 (6.7)	59.1 (7.0)
Median (Range)	58.1 (44-71)	58.3 (44-71)
Body Mass Index, kg/m^2		
Mean (SD)	27.4 (5.3)	27.0 (4.7)
Median (Range)	27.0 (17-43)	27.0 (17-37)
Height, cm		
Mean (SD)	174.9 (38.2)	171.3 (32.8)
Median (Range)	173.2 (117-293)	172.6 (117-271)
Weight, kg		
Mean (SD)	67.1 (3.4)	67.0 (3.4)
Median (Range)	66.9 (61-74)	66.9 (61-74)
Smoking Status, N		
Current Smoker	18	16
Former Smoker	15	14
Smoking Status N		
Cigarettes	33 (100.0%)	30 (100.0%)
Number of Years Smoked		
Mean (SD)	38.6 (10.5)	38.9 (10.4)
Median (Range)	40.0 (13-57)	40.0 (13-57)
Years Ago Quit	N=15	N=14
Mean (SD)	10.2 (7.7)	9.6 (7.6)
Median (Range)	9.5 (0-27)	8.8 (0-27)
FEV_1, L/sec, pre-bronchodilator		
Mean (SD)	1.6 (0.5)	1.6 (0.5)
Median (Range)	1.5 (0.9-3.0)	1.5 (0.9-3.0)
FEV_1, % predicted, pre-bronchodilator		
Mean (SD)	50.5 (9.9)	50.6 (9.8)
Median (Range)	47.3 (35.5-69.3)	47.4 (35.5-69.3)
FEV_1, % predicted, post-bronchodilator		
Mean (SD)	60.6 (10.3)	60.5 (10.0)
Median (Range)	57.6 (43.0-80.5)	58.1 (43.0-80.5)

治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.8.2.2 有効性

有効性の主要評価項目としたピーク FEV_1 のプラセボとの比較結果を表 40に示す。いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、統計学的に有意で、かつ、臨床的に意義のあるピーク FEV_1 の増加が認められた（いずれの用量においても $p<0.001$）。また、GP MDI の用量間には明確な用量反応関係が認められた。GP MDI 144 µg 及び 72 µg 投与時におけるピーク FEV_1 の増加は、チオトロピウム 18 µg 投与時とほぼ同等であった。GP MDI 36 µg 及び 18 µg 投与時におけるピーク FEV_1 の増加は、プラセボ MDI 投与時と比較して統計学的に有意で、かつ、臨床的に意義のあるものであったが、チオトロピウム 18 µg 投与時と比較すると小さかった。

表 40 ピーク FEV_1（L）の平均変化量のプラセボとの比較結果（mITT 集団）

	PBO	GP 144 µg	GP 72 µg	GP 36 µg	GP 18 µg	TIO 18 µg
Peak Change	0.182	0.430	0.362	0.340	0.328	0.380
Comparison vs PBO						
Mean Difference	N/A	0.248	0.180	0.158	0.146	0.198
SE	N/A	0.040	0.039	0.039	0.040	0.040
90% CI	N/A	0.168, 0.327	0.103, 0.257	0.081, 0.235	0.066, 0.225	0.119, 0.278
p-value[1]	N/A	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

GP=Glycopyrrolate MDI; PBO=Placebo MDI; TIO=Tiotropium; CI=confidence interval; N/A=not applicable; SE=standard error
1 P-value from mixed model analysis of variance.
治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 8 より引用

FEV_1 関連の副次的評価項目（投与後 12 時間時点のトラフ FEV_1、FEV_1 AUC_{0-12}、投与後 24 時間時点のトラフ FEV_1、FEV_1 AUC_{12-24}、及び FEV_1 AUC_{0-24}）のプラセボとの比較結果を表 41に示す。GP MDI 36 µg 投与後 24 時間時点のトラフ FEV_1（プラセボ投与時との差=0.073 L、$p=0.059$）を除き、いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、統計学的に有意で、かつ、臨床的に意義のある FEV_1 関連の副次的評価項目の改善が認められた（いずれの用量においても $p\leq0.049$）。また、FEV_1 AUC_{0-12}、FEV_1 AUC_{12-24} 及び FEV_1 AUC_{0-24} においても、ピーク FEV_1 と同様に GP MDI の用量間に明確な用量反応関係が認められた。

非劣性検証における非劣性マージンは 100 mL とした。GP MDI 144 µg 及び 72 µg 投与時では、ピーク FEV_1 の変化量、FEV_1 AUC_{0-12} 及び FEV_1 AUC_{0-24} において、チオトロピウム 18 µg 投与時に対して統計学的に非劣性であることが示された。GP MDI 144 µg 投与時では、投与後 12 時間時点のトラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{12-24} においても、チオトロピウム 18 µg 投与時に対して非劣性であることが示された。GP MDI 144 µg 及び 72 µg 投与時における多くの FEV_1 関連パラメータのチオトロピウムとの差の点推定値は、±50 mL の範囲内にあった。なお、GP MDI 36 µg 及び 18 µg 投与時では、いずれのパラメータにおいても、チオトロピウム投与時との比較で非劣性は示されなかった。

副次的評価項目（効果発現までの時間、ピーク及びトラフ時点の FEV_1、FVC、PEFR 及びピーク IC）の結果は、概ね主要評価項目の結果を裏付けるものであった。GP MDI 投与時における効果発現は、チオトロピウム 18 µg 投与時と比較して速やかであった。FEV_1 の 10%以上改善までの平均時間は GP MDI 投与時ではいずれの用量においても 1 時間以内であったのに対して、チオトロピウム 18 µg 投与時では約 3 時間であった。

表 41　副次的 FEV_1 パラメータの平均変化量のプラセボとの比較結果（mITT 集団）

	PBO	GP 144 µg	GP 72 µg	GP 36 µg	GP 18 µg	TIO 18 µg
12-hr Trough FEV_1, L	-0.002	0.231	0.155	0.158	0.141	0.222
Comparison vs PBO						
Mean Difference	N/A	0.233	0.157	0.160	0.143	0.224
SE	N/A	0.051	0.049	0.049	0.051	0.051
90% CI	N/A	0.132, 0.334	0.059, 0.255	0.062, 0.257	0.042, 0.244	0.123, 0.325
p-value[1]	N/A	<0.001	0.002	0.002	0.006	<0.001
24-hr Trough FEV_1, L	0.005	0.138	0.132	0.073	0.079	0.179
Comparison vs PBO						
Mean Difference	N/A	0.133	0.127	0.068	0.074	0.174
SE	N/A	0.037	0.036	0.036	0.037	0.037
90% CI	N/A	0.060, 0.206	0.056, 0.198	-0.003, 0.139	0.000, 0.147	0.101, 0.247
p-value[1]	N/A	<0.001	<0.001	0.059	0.049	<0.001
FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$, L	0.021	0.229	0.177	0.158	0.131	0.193
Comparison vs PBO						
Mean Difference	N/A	0.208	0.155	0.137	0.109	0.172
SE	N/A	0.038	0.036	0.036	0.038	0.038
90% CI	N/A	0.133, 0.283	0.083, 0.228	0.065, 0.209	0.034, 0.185	0.097, 0.247
p-value[1]	N/A	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.001
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24}$, L	-0.024	0.153	0.121	0.096	0.081	0.149
Comparison vs PBO						
Mean Difference	N/A	0.177	0.146	0.120	0.105	0.174
SE	N/A	0.034	0.033	0.033	0.034	0.034
90% CI	N/A	0.109, 0.245	0.080, 0.211	0.054, 0.186	0.037, 0.173	0.106, 0.242
p-value[1]	N/A	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001
FEV_1 $AUC_{12\text{-}24}$, L	-0.070	0.077	0.066	0.034	0.031	0.106
Comparison vs PBO						
Mean Difference	N/A	0.146	0.136	0.103	0.101	0.175
SE	N/A	0.036	0.035	0.035	0.036	0.036
90% CI	N/A	0.075, 0.217	0.067, 0.205	0.035, 0.172	0.030, 0.172	0.104, 0.246
p-value[1]	N/A	<0.001	<0.001	0.004	0.006	<0.001

GP=Glycopyrrolate MDI; PBO=Placebo MDI; TIO=Tiotropium; CI=confidence interval; N/A=not applicable; SE=standard error

1　P-value from mixed model analysis of variance.

治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 9 より引用

2.7.6.2.8.2.3　薬物動態及び薬力学

血漿中グリコピロニウム濃度は、速やかに最高血漿中濃度に到達したのち（概ね投与後 20 分以内）、多相性を示しながら低下した。また、血漿中グリコピロニウム濃度は、投与量の増加に応じて上昇した。

経口クリアランスは用量間で概して一定であり、GP MDI 18、36、72 及び 144 µg 投与後の CL/F 値はそれぞれ 416、494、510 及び 422 L/h であった。C_{max} への到達は速やかであり、t_{max} の中央値は GP MDI 18 µg で 20 分、GP MDI 36 µg、72 µg 及び 144 µg では 6 分であった。消失半減期は約 10 時間と推定された。

GP MDI を投与した際のグリコピロニウムの曝露量（C_{max} 及び AUC とも）について用量比例性が認められた。

最大効果（E_{max}）モデルを利用することで、単純な用量－反応モデル又は曝露量－反応モデルによる評価からは得られない追加データを得ることができた。この E_{max} モデルにより、GP MDI 36 µg 1 日 2 回投与が今後評価すべき開始用量であることが確認された。

2.7.6.2.8.2.4 安全性

2.7.6.2.8.2.4.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 42に、また、無作為割付け後に報告された全ての有害事象を表 43に示す。

いずれの用量の GP MDI 投与時においても、安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。有害事象発現率は、プラセボ MDI 投与時で 19.0%、GP MDI 投与時では 13.0～23.8%の範囲であり、チオトロピウム 18 µg 投与時では 18.2%であった。最も発現頻度が高かった有害事象は口内乾燥であり、その発現頻度はプラセボ MDI 投与時、各用量の GP MDI 投与時及びチオトロピウム 18 µg 投与時でほぼ同様であった（各治療の発現率の範囲：0～14.3%）。口内乾燥の発現と GP MDI の用量との間に明らかな関係は認められなかった。報告された有害事象の重症度は、重度と報告された 2 件の口内乾燥（プラセボ投与時及びチオトロピウム投与時の各 1 件）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。奇異性気管支痙攣の報告は、GP MDI 144 µg 投与の翌日に発現した 1 件のみであり、その重症度は軽度であった。

表 42 有害事象発現状況（安全性解析集団）

	PBO n=21 n (%)	GP 144 µg n=21 n (%)	GP 72 µg n=21 n (%)	GP 36 µg n=23 n (%)	GP 18 µg n=21 n (%)	TIO 18 µg n=22 n (%)
One or more AEs	4 (19.0)	3 (14.3)	5 (23.8)	3 (13.0)	3 (14.3)	4 (18.2)
Drug-related AEs[1]	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (14.3)	1 (4.3)	1 (4.8)	0
Serious AEs	0	0	0	0	0	0
Discontinued due to AE	0	0	0	0	0	0

GP=Glycopyrrolate MDI; PBO=Placebo MDI; TIO=Tiotropium
1 Drug-related: reported as remotely, possibly, probably, or definitely related to study drug.
治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 17 より引用

表 43　無作為割付け後に報告された全ての有害事象（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	PBO n=21 n (%)	GP 144 µg n=21 n (%)	GP 72 µg n=21 n (%)	GP 36 µg n=23 n (%)	GP 18 µg n=21 n (%)	TIO 18 µg n=22 n (%)
One or more AEs	4 (19.0)	3 (14.3)	5 (23.8)	3 (13.0)	3 (14.3)	4 (18.2)
胃腸障害	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (14.3)	0	1 (4.8)	3 (13.6)
下痢	0	0	0	0	0	1 (4.5)
口内乾燥	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (14.3)	0	1 (4.8)	2 (9.1)
臍ヘルニア	1 (4.8)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	2 (9.5)	0	2 (9.5)	1 (4.3)	0	0
胃腸炎	1 (4.8)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸感染	1 (4.8)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (4.8)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (4.3)	0	0
尿路感染	0	0	1 (4.8)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.8)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (4.8)	0
頭痛	0	0	0	1 (4.3)	0	0
精神障害	0	0	0	1 (4.3)	0	0
不眠症	0	0	0	1 (4.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (9.5)	0	1 (4.3)	1 (4.8)	0
奇異性気管支痙攣	0	1 (4.8)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (4.8)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (4.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0
血管障害	0	0	0	1 (4.3)	0	0
高血圧	0	0	0	1 (4.3)	0	0

GP=Glycopyrrolate MDI; PBO=Placebo MDI; TIO=Tiotropium
MedDRA 12.0
治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 18 より引用

無作為割付け後に発現した治験薬と関連のある全有害事象を表 44に示す。

表 44　無作為割付け後に発現した治験薬と関連のある全有害事象（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	PBO n=21 n (%)	GP 144 µg n=21 n (%)	GP 72 µg n=21 n (%)	GP 36 µg n=23 n (%)	GP 18 µg n=21 n (%)	TIO 18 µg n=22 n (%)
Drug-related AEs[1]	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (14.3)	1 (4.3)	1 (4.8)	0
胃腸障害	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	0	1 (4.8)	0
口内乾燥	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	0	1 (4.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.3)	0	0
奇異性気管支痙攣	0	1 (4.8)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (4.3)	0	0

GP=Glycopyrrolate MDI; PBO=Placebo MDI; TIO=Tiotropium
1　Drug-related: reported as remotely, possibly, probably, or definitely related to study drug.
MedDRA 12.0
治験総括報告書（PT0010801 試験）の Table 19 より引用

2.7.6.2.8.2.4.2　死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。ただし、治験薬最終投与約 5 週間後に COPD の合併症による死亡例が 1 例報告されている。

2.7.6.2.8.2.4.3　重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.2.8.2.4.4　治験薬投与中止に至った有害事象

本試験において有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。

2.7.6.2.8.2.4.5　臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見及び心電図所見

概して、血液学的検査値、血液生化学検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図の変化は僅かであり、GP MDI 投与時とプラセボ又はチオトロピウム投与時との間で重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.8.3　結論

有効性の結論

軽症から中等症の COPD 患者に対する GP MDI 18 µg、36 µg、72 µg 及び 144 µg 投与により、プラセボ MDI 投与時と比較して統計学的に有意で、かつ、臨床的に意義のある気管支拡張効果がもたらされることが確認された。GP MDI 144 及び 72 µg 投与時はチオトロピウム 18 µg 投与時に対して非劣性であった。本試験の結果に基づき、今後の試験で検討すべき GP MDI の用量は 144 µg、72 µg 及び 36 µg 1 日 1 回、又は 1 回投与量がこれらの用量の半量の 1 日 2 回投与と考えられた。

薬物動態/薬力学の結論

血漿中グリコピロニウム濃度は、速やかに最高血漿中濃度に到達したのち（概ね投与後 20 分以内）、多相性を示しながら低下した。消失半減期は約 10 時間と推定された。GP MDI を投与した際のグリコピロニウムの曝露量（C_{max} 及び AUC とも）について用量比例性が認められた。E_{max} モデルに基づき、GP MDI 1 日 2 回投与における用量を評価した結果、GP MDI 36 μg、1 日 2 回が今後評価すべき開始用量であることが確認された。

安全性の結論

いずれの用量の GP MDI 投与時においても、安全性に問題はなく、忍容性も良好であり、安全性プロファイルはプラセボ及びチオトロピウムとほぼ同様であった。

2.7.6.2.9 PT001002 試験（評価資料）5.3.5.1.2

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、4 用量の GP MDI の有効性及び安全性を実薬対照の Atrovent® ハイドロフルオロアルカン（HFA）吸入エアゾール剤（非盲検）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 6 群 3 期不完全ブロッククロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 9 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2011 年 5 月 12 日 最後の被験者の完了日：2011 年 10 月 4 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.9.1 試験方法

2.7.6.2.9.1.1 目的

主要目的

中等症から重症の COPD 患者を対象に、GP MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 4.6 µg、9 µg、18 µg 及び 36 µg）の有効性をプラセボと比較検討すること。有効性の主要評価項目としたベースラインと比較した FEV_1 AUC_{0-12} について、GP MDI の各用量（4.6 µg、9 µg、18 µg 及び 36 µg）投与時とプラセボ投与時を比較すること。

副次的目的

GP MDI を 1 日 2 回投与したときの用量反応曲線を検討し、1 日 2 回投与の妥当性を確認すること。主要及び副次的評価項目は、GP MDI 1 日 2 回投与をプラセボ投与及びイプラトロピウム臭化物（Atrovent HFA 34 µg として）1 日 4 回投与と比較することとした。

安全性

中等症から重症の COPD 患者における GP MDI（4.6 µg、9 µg、18 µg 及び 36 µg）の安全性をプラセボ MDI 及び非盲検の Atrovent HFA と比較検討すること。安全性は、有害事象、身体所見、口内乾燥、奇異性気管支痙攣、バイタルサイン、心電図検査所見及び臨床検査値に基づいて評価することとした。

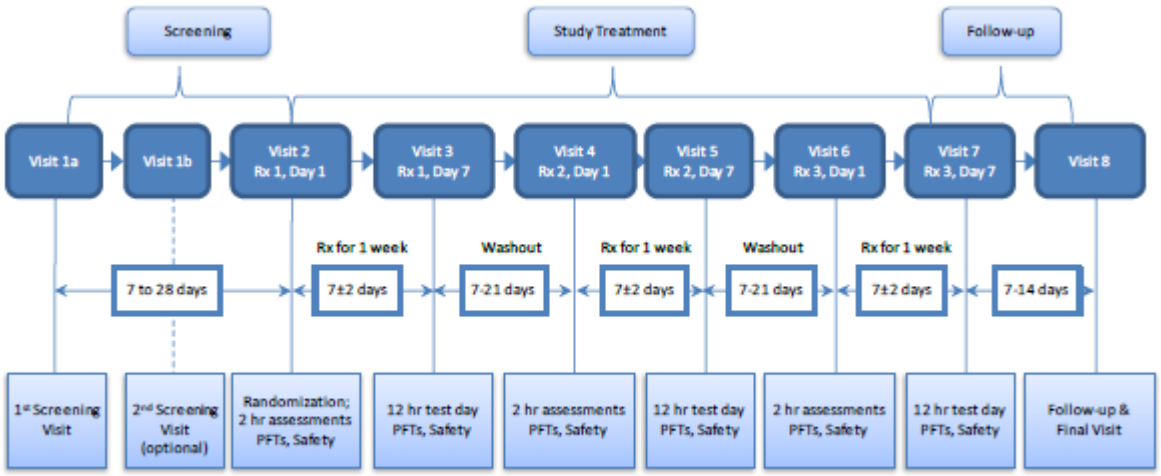
2.7.6.2.9.1.2 治験方法

中等症から重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同 7 日間投与無作為化二重盲検プラセボ対照 6 群 3 期不完全ブロッククロスオーバー試験では、4 用量の GP MDI 1 日 2 回 7 日間投与と

実薬対照の Atrovent HFA 1 日 4 回投与を比較することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上（チオトロピウム又はホスホジエステラーゼ阻害薬の場合は 2 週間以上）28 日以内のスクリーニング期間を設けることとした。なお、各来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 6に示す。治験薬による治療は、GP MDI 4.6 µg、9 µg、18 µg 及び 36 µg、Atrovent HFA 並びにプラセボ MDI の 6 種類とした。被験者には 6 種類のうちの 3 種類の治験薬を含む 12 通りの投与順序のうちの 1 つを無作為に割り付けた。なお、各投与順序には、2 用量の GP MDI に加えて、プラセボ MDI 又は Atrovent HFA のいずれかを含めることとした。GP MDI 及びプラセボ MDI は盲検下で、Atrovent HFA は非盲検で投与した。それぞれの治療の間には、1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。7 日間の投与期間中は、レスキュー薬としての Ventolin® HFA の使用を可とした。また、休薬期間中は、治験責任医師等の判断により、短時間作用性気管支拡張薬（サルブタモール MDI、Atrovent HFA、又はサルブタモール／イプラトロピウム配合 MDI 製剤）の使用を可とした。

図 6　　治験フロー図



PFT = pulmonary function test, Rx = treatment

治験総括報告書（PT001002 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.9.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 100 例とした。本試験での無作為割付け例数は 103 例であり、これら全例が安全性解析集団となり、有効性解析集団（mITT 集団）は 91 例であった。

2.7.6.2.9.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時点のイプラトロピウム投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
- スクリーニング時点のイプラトロピウム投与後の FEV_1 が正常予測値（NHANES III の基準方程式を用いて算出した値）の 30%以上 80%未満であり、実測値が 750 mL 以上であること。
- ベースライン時点のイプラトロピウム投与前の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。

2.7.6.2.9.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GP MDI 4.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 2.3 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 9 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 4.5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 18 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 9 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 36 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 18 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.9.1.6 治療期間

予定治験期間は約 15 週間であり、被験者はこの期間内に 7 日間の治験薬投与を 3 回受けることとした。各治療期の間には 1 週間以上（3 週間以内）の休薬期間を設けた。治験スケジュールを表 45に示す。

表 45　　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Treatment Period 3		Follow-Up/ Final
Procedures	Visit 1a	Visit 1b	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Study Day	-28 to -7		1	7	14	21	28	35	42
Informed Consent	X								
Eligibility Criteria	X	X	X						
Verify Continued Eligibility	X			X	X	X	X	X	
Dispense Peak Flow Meter	X								
Reversibility to Atrovent HFA	X								
Demographics & Medical/Surgical History	X	X							
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X								X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test	X		X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Testing	X		X	X	X	X	X	X	X
Adjust COPD Medications	X							X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X						
Study Drug Administration			X	X	X	X	X	X	
Dispense Patient Diary	X		X		X		X		
Collect/Review Patient Diary			X	X		X		X	
Study Drug Dispensing			X		X		X		
Study Drug Collection				X		X		X	
Dry Mouth Assessment	X		X	X	X	X	X	X	
Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	X	X	

治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.9.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- 非盲検のイプラトロピウム臭化物吸入エアゾール剤 34 μg（Atrovent HFA）：1 噴霧 17 μg を 1 回 2 吸入、1 日 4 回、ロット番号 [redacted]
- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.9.1.8 評価基準

有効性の評価

主要評価項目

- ベースラインと比較した 7 日間投与終了時点の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$

副次的評価項目－投与第 1 日目

- ピーク FEV_1 の変化量
- 効果発現（ベースラインからの FEV_1 の 10%以上改善）までの時間
- FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合
- ピーク IC の変化量

副次的評価項目－投与第 7 日目

- 朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- ピーク IC のベースラインからの変化量

その他の評価項目

- ベースラインと比較して FEV_1 が 12%以上改善するまでの時間
- 効果発現（ベースラインとの比較における FEV_1 の「200 mL 超の改善」又は「150 mL 超かつ 12%超の改善」）までの時間
- 効果発現（ベースラインとの比較における FEV_1 の「200 mL 超の改善」又は「150 mL 超かつ 12%超の改善」）が確認された患者の割合
- 患者日誌に記録された朝と夕の投与前及び投与後のピークフロー値の平均値のベースラインからの変化量
- 投与後 0 時間から 12 時間までの PEFR 曲線下面積（PEFR $AUC_{0\text{-}12}$）及び PEFR $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量
- 投与後 0 時間から 12 時間までの FVC 曲線下面積（FVC $AUC_{0\text{-}12}$）及び FVC $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量
- 朝と夕のトラフ IC 平均値のベースラインからの変化量
- 患者日誌に記録されたレスキュー薬の 1 日平均使用回数
- ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}5.5}$ 及び FEV_1 $AUC_{5.5\text{-}12}$

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、注目すべき有害事象とした奇異性気管支痙攣及び口内乾燥のモニタリング

2.7.6.2.9.1.9 統計手法

有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を対象として実施した。mITT 集団とは、少なくとも 2 回の治療期を完了し、これらのいずれかの治療期において少なくとも 1 回は第 7 日目の投与前の評価があり、かつ、有効性の結果に影響を及ぼす可能性があると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない患者（データベースロック前及び盲検解除前に判定）からなる集団とした。

有効性

ベースライン値は、各治療期の第 1 日目に得られた評価可能な投与前値の平均値、すなわち、Visit 2、4 及び 6 の投与前値の平均値とした。なお、各治療期における投与前値は、投与 60 分前と投与 30 分前の値の平均値とした。

有効性に関する主要目的（ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の評価）について、階層的検定手順を用いてファミリーワイズの第 I 種過誤を強い意味で制御することとした。GP MDI の各用量において、その用量より高いすべての用量についてプラセボに対する統計学的に有意な優越性が確認されない限り、当該用量が有効であるとの主張には至らないこととした。

治験薬による各治療について、未調整 FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の記述統計量を示すこととした。また、最小二乗平均値及びこの平均値の標準誤差と両側 95%信頼区間を治療別に示した。最小二乗平均値、最小二乗平均値の差、及び関連する標準誤差と両側 95%信頼区間は、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を反応変数とし、ベースラインの FEV_1（共変量）、被験者（変量効果）、治療期、順序及び治療を要因として含む線形混合効果モデルに基づき算出した。前治療（持ち越し効果）も、有意（$p \leq 0.05$）と判明すれば、同モデルに加えることとした。

有効性に関する副次的目的についても、効果の発現及び達成までの時間（カテゴリー変数、「あり／なし」に分類される評価項目）を除き、主要解析と同一の混合効果モデルにて解析を行った。同混合モデルにて解析した評価項目についてはその両側 95%信頼区間も提示した。混合モデルによる一次持ち越し効果の検定も、副次的及び探索的解析目的で実施した。

効果発現までの時間に関するデータは、Murray の方法にて解析した。効果の達成に関する評価項目の治療群間比較は McNemar 検定にて行った。

GP MDI の Atrovent HFA に対する非劣性を示すための両剤の比較は、階層的検定を含め、上記と同様の方法で行った。GP MDI と Atrovent HFA の差の 95%信頼区間下限が-0.1 L を超えていた場合に、非劣性が確認されることとした。GP MDI の各用量において、その用量より高いすべての用量について、Atrovent HFA に対する統計学的に有意な非劣性が確認されない限り、当該用量が Atrovent HFA に対して非劣性であるとの主張には至らないこととした。

安全性

安全性解析集団は、無作為割付けされて治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン以降の安全性評価データが得られている被験者からなる集団とした。各治療期間中に認められた有害事象の発現例数を頻度、重症度及び治験薬との因果関係の有無別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に関しては、観測値及びベースライン値からの変化について要約統計量を求めた。

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 46に示す。無作為割付け例数は 103 例であり、これら全例に治験薬が投与された。本試験の完了例は 89 例であった。

表 46 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status		All Patients n (%)
Screened		133
Screen Failure		30
Randomized		103
Treated		103
Treated with:	GP MDI 36 µg BID	49
	GP MDI 18 µg BID	49
	GP MDI 9 µg BID	49
	GP MDI 4.6 µg BID	45
	Placebo MDI BID	48
	Atrovent HFA 34 µg QID	48
Received treatment at Day 7:	3 Treatment Periods	89 (86.4)
	2 Treatment Periods	5 (4.9)
	1 Treatment Period	4 (3.9)
Completed the study		89 (86.4)
Withdrew from the study		14 (13.6)
Reason for early discontinuation:	Patient discretion	3 (2.9)
	Investigator’s decision	1 (1.0)
	Patient lost to follow-up	2 (1.9)
	Discontinuation due to protocol-specified criteria	8 (7.8)
ITT population[1]		103 (100.0)
mITT population[2]		91 (88.3)
PP population[3]		68 (66.0)
Safety population[4]		103 (100.0)

1 ITT population: All randomized patients who received at least 1 study treatment and had both baseline and post-dose efficacy data for that study treatment.
2 mITT population: Patients who completed at least 2 treatment periods with minimally 1pre-dose assessment on Day 7 for each of those 2 treatment periods and no protocol deviations believed to have a potential impact on efficacy results for those 2 treatment periods.
3 PP population: All ITT patients who completed all treatment periods of the study with at least 11.5 hours of evaluable spirometry at the Day 7 treatment visits. The PP population dataset excluded any measurements excluded from the mITT population.
4 Safety population: All patients who were randomized, received at least 1 study treatment, and had a post-baseline safety assessment for that treatment.

治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 11 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 47及び表 48に示す。被験者の平均年齢は61 歳（範囲 40～76 歳）であり、男女の割合は男性 53%、女性 47%であった。被験者の 88%は白人であり、BMI の平均値は 29 kg/m^2（範囲 16～57 kg/m^2）であった。スクリーニング時に評価した COPD の重症度は mITT 集団のうち 69%が中等度、31%が重度であった。mITT 集団の全被験者におけるスクリーニング時の FEV_1 平均値は、Atrovent HFA 投与前では 1.4 L（予測値の 48.2%）、Atrovent HFA 投与後では 1.7 L（予測値の 56.3%）であった。

表 47　人口統計学的特性（ITT/安全性解析集団）

Parameter	Placebo MDI BID (N=48)	GP MDI 36 µg BID (N=49)	GP MDI 18 µg BID (N=49)	GP MDI 9 µg BID (N=49)	GP MDI 4.6 µg BID (N=45)	Atrovent HFA 34 µg QID (N=48)	All Patients (N=103)
Age, years							
n	48	49	49	49	45	48	103
Mean	61.5	61.6	63.3	60.3	60.6	61.3	61.2
(SD)	(7.80)	(7.87)	(7.93)	(8.24)	(8.82)	(9.02)	(8.19)
Median	61.5	61.0	63.0	59.0	62.0	60.5	61.0
Range	(40-75)	(40-76)	(43-75)	(45-76)	(40-75)	(43-76)	(40-76)
Gender, n (%)							
Male	29 (60.4)	24 (49.0)	27 (55.1)	29 (59.2)	22 (48.9)	21 (43.8)	55 (53.4)
Female	19 (39.6)	25 (51.0)	22 (44.9)	20 (40.8)	23 (51.1)	27 (56.3)	48 (46.6)
Race/Ethnicity, n (%)							
Black or African	4 (8.3)	3 (6.1)	4 (8.2)	4 (8.2)	3 (6.7)	3 (6.3)	7 (6.8)
Caucasian	42 (87.5)	42 (85.7)	43 (87.8)	43 (87.8)	40 (88.9)	42 (87.5)	91 (88.3)
Other	2 (4.2)	4 (8.2)	2 (4.1)	2 (4.1)	2 (4.4)	3 (6.3)	5 (4.9)
Body Mass Index (BMI), kg/m^2							
n	48	49	49	49	45	48	103
Mean	28.25	30.08	27.49	28.97	28.99	29.15	28.77
(SD)	(7.370)	(6.573)	(7.249)	(8.870)	(8.052)	(8.143)	(7.626)
Median	26.96	29.35	26.73	27.50	27.96	27.73	27.59
Range	(17.1-48.6)	(19.9-47.1)	(16.1-48.6)	(16.1-56.9)	(17.1-56.9)	(16.1-56.9)	(16.1-56.9)

治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 14 より引用

表 48　ベースライン時における喫煙習慣及び COPD 罹病期間（ITT/安全性解析集団）

Parameter	Placebo MDI BID (N=48)	GP MDI 36 µg BID (N=49)	GP MDI 18 µg BID (N=49)	GP MDI 9 µg BID (N=49)	GP MDI 4.6 µg BID (N=45)	Atrovent HFA 34 µg QID (N=48)	All Patients (N=103)
Smoking Status, n (%)							
Current	31 (64.6)	31 (63.3)	29 (59.2)	33 (67.3)	32 (71.1)	32 (66.7)	69 (67.0)
Former[1]	17 (35.4)	18 (36.7)	20 (40.8)	16 (32.7)	13 (28.9)	16 (33.3)	34 (33.0)
Number of Years Smoked							
n	48	49	49	49	45	48	103
Mean	41.19	40.94	42.27	40.47	41.67	41.00	41.14
(SD)	(8.741)	(8.560)	(8.152)	(7.153)	(8.254)	(8.405)	(8.307)
Median	41.00	40.00	41.00	40.00	41.00	40.00	40.00
Range	(15.0-61.0)	(19.0-61.0)	(19.0-58.0)	(25.0-61.0)	(25.0-61.0)	(19.0-61.0)	(15.0-61.0)
Number of Pack Years Smoked[2]							
n	48	49	49	49	45	48	103
Mean	67.80	63.37	62.95	61.82	72.26	61.32	64.20
(SD)	(30.083)	(25.797)	(28.234)	(27.477)	(27.996)	(25.918)	(27.383)
Median	63.50	58.00	57.00	60.00	70.00	57.00	60.00
Range	(15.0-156.0)	(18.4-156.0)	(18.4-156.0)	(20.0-154.0)	(30.0-154.0)	(20.0-154.0)	(15.0-156.0)
Duration of COPD at Baseline, years							
n	48	49	49	49	45	48	103
Mean	8.67	7.79	8.57	8.78	7.80	7.80	8.13
(SD)	(6.467)	(4.829)	(6.786)	(5.459)	(5.845)	(5.500)	(5.857)
Median	8.05	8.15	7.17	8.18	6.11	7.80	7.94
Range	(0.0-25.0)	(0.0-19.3)	(0.1-28.2)	(0.1-21.1)	(0.0-25.0)	(0.1-28.2)	(0.0-28.2)

SD=standard deviation
Baseline = Visit 2 (Rx 1, Day 1)
1　Former smoker: stopped smoking for at least 6 months prior to first Screening Visit.
2　Number of pack years smoked = (number of cigarettes per day / 20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 15 より引用

2.7.6.2.9.2.2　有効性

有効性の主要評価項目とした治療期第 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の結果を表 49に示す。

いずれの用量の GP MDI 投与時（36 µg、18 µg、9 µg 及び 4.6 µg）においてもプラセボ投与時と比較して、治療期第 7 日目において統計学的に有意で、かつ、臨床的に意義のある FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の増加が認められた。mITT 集団における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のプラセボ投与時との群間差は、GP MDI 36 µg、18 µg、9 µg 及び 4.6 µg 投与時のそれぞれで 155 mL、174 mL、121 mL 及び 191 mL であり、Atrovent HFA 投与時とプラセボ投与時との群間差は 142 mL であった（いずれの投与も $p<0.0001$）。Per Protocol（PP）集団及び ITT 集団を対象とした感度分析の結果は、mITT 集団での結果を裏付けるものであった。

いずれの用量の GP MDI 投与時においても Atrovent HFA 投与時と比較して、治療期第 7 日目における気管支拡張作用は統計学的に非劣性であることが確認された。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の Atrovent HFA 投与時との群間差（95%信頼区間）は、GP MDI 36 µg、18 µg、9 µg 及び 4.6 µg 投与時でそれぞれで 13 mL（-42～67 mL）、32 mL（-23～87 mL）、-21 mL（-77～34 mL）及び 50 mL（-7～106 mL）であった。なお、非劣性検証における非劣性マージンは 100 mL とした。

表 49　治療期第 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ (L)（mITT 集団）

	Placebo MDI BID (N=40)	Atrovent HFA 34 µg QID (N=42)	GP MDI 36 µg BID (N=40)	GP MDI 18 µg BID (N=41)	GP MDI 9 µg BID (N=41)	GP MDI 4.6 µg BID (N=39)
$FEV_1AUC_{0\text{-}12}$ (L)						
LSM	1.323	1.465	1.477	1.497	1.443	1.514
(SE)	(0.0296)	(0.0295)	(0.0296)	(0.0298)	(0.0291)	(0.0292)
95% CI	1.263, 1.382	1.405, 1.524	1.418, 1.537	1.437, 1.556	1.385, 1.501	1.456, 1.572
Difference vs placebo MDI[1]						
LSM		0.142	0.155	0.174	0.121	0.191
(SE)		(0.0300)	(0.0273)	(0.0290)	(0.0279)	(0.0282)
95% CI		0.083, 0.201	0.101, 0.209	0.117, 0.231	0.065, 0.176	0.136, 0.247
P-value[2]		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference vs Atrovent HFA[3]						
LSM			0.013	0.032	-0.021	0.050
(SE)			(0.0276)	(0.0277)	(0.0279)	(0.0286)
95% CI			(-0.042, 0.067)	(-0.023, 0.087)	(-0.077, 0.034)	(-0.007, 0.106)

CI=confidence interval; LSM=least squares mean; SE=standard error

1 LSM, difference in LSM, and associated SEs and CIs are based on a linear mixed effect model with FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ (dependent variable) and the following factors: baseline FEV_1 (covariate), Patient (sequence) (a random factor), Period, Sequence, Treatment and Prior Treatment (carryover).

2 Primary efficacy comparison for superiority using hierarchical testing; no claims were advanced for a GP MDI treatment vs placebo unless all higher dose levels of GP MDI were superior to placebo.

3 Secondary efficacy comparison for non-inferiority using hierarchical testing; no claims were advanced for a GP MDI treatment vs Atrovent HFA 34 µg unless all higher dose levels of GP MDI were non-inferior to Atrovent HFA 34 µg. Non-inferiority was declared when the lower bound of the CI was >-0.1 L.

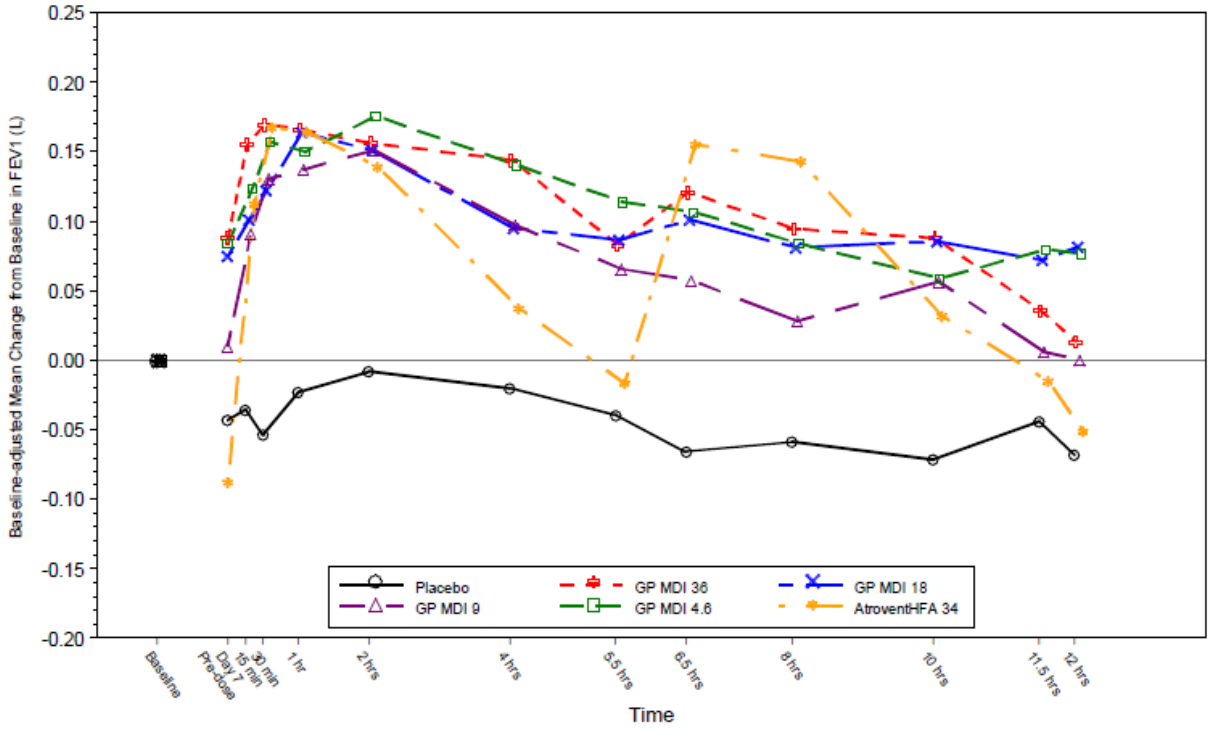
治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 21 より引用

治療期第 7 日目における FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量の経時的推移を図 7 に示す。

治療期第 7 日目における FEV_1 の経時的推移より、GP MDI による効果発現は速やかであり、投与後 2 時間以内に治療効果はピークに達し、その後、12 時間かけて徐々に治療効果は減弱した。この結果は 1 日 2 回投与の妥当性と整合するものであった。GP MDI では Atrovent HFA と比較し、投与後最初の 5.5 時間と次の 6.5 時間（それぞれ FEV_1 $AUC_{0\text{-}5.5}$ と FEV_1 $AUC_{5.5\text{-}12}$）とで同様の結果が示されており、この結果からも GP MDI の 1 日 2 回投与の妥当性は支持された。

Atrovent HFA の用法は 1 日 4 回投与であり、効果発現は早いものの、投与 5.5 時間後において FEV_1 はほぼベースライン値に復していた。

図 7　　治療期第 7 日目における FEV_1 (L)のベースラインからの調整済み平均変化量の経時的推移（mITT 集団）



治験総括報告書（PT001002 試験）の Figure 2 より引用

有効性に関する副次的評価項目の結果の概要を表 50に示す。

有効性の副次的評価項目のうち、ピーク FEV_1 及びピーク IC の変化量（投与第 1 日目及び第 7 日目）、効果発現（投与第 1 日目におけるベースラインからの FEV_1 の 10%以上の改善）までの時間、並びに FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合（投与第 1 日目、ただし GP MDI 18 µg を除く）では、プラセボ投与時に比較していずれの用量の GP MDI 投与時においても統計学的に有意な改善が認められた。また、有効性のその他の評価項目のうち、FEV_1 の 12%以上改善するまでの時間（投与第 1 日目）、効果発現（ベースラインからの FEV_1 の「200 mL 超の増加」又は「150 mL 超かつ 12%超の増加」）までの時間（投与第 1 日目）、ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}5.5}$ 及び FEV_1 $AUC_{5.5\text{-}12}$（投与第 7 日目）、患者日誌に記録された朝と夕の投与前及び投与後のピークフロー値の平均値のベースラインからの変化量（投与第 7 日目）、PEFR $AUC_{0\text{-}12}$ 及び FVC $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量（投与第 7 日目）並びに FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ では、ベースライン時の COPD の重症度（中等度又は重度）に関わらず、いずれの用量の GP MDI 投与においてもプラセボ投与に対する優越性が確認された。有効性のその他の評価項目のうち、患者日誌への全記録日を通じて求めたレスキュー薬の 1 日平均使用回数は、GP MDI 18 µg 投与時が数値上最も少なく、Atrovent HFA 投与時が最も多かった。なお、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ における治療間の差の程度が、投与前の COPD の重症度によって顕著に異なることを示すエビデンスは確認できなかった。

表 50　有効性に関する副次的評価項目の結果の概要（mITT 集団）

Endpoint	Summary of Results					
Peak change in FEV_1 (highest value of FEV_1 post-dose minus baseline)		LSM	vs placebo		vs Atrovent	
	GP MDI 36 µg	245	174 (<0.0001)		-4 (-63, 54)	
	GP MDI 18 µg	221	151 (<0.0001)		-28 (-86, 30)	
	GP MDI 9 µg	181	110 (0.0003)		-69 (-127, -10)	
	GP MDI 4.6 µg	204	133 (<0.0001)		-46 (-106, 15)	
	Atrovent HFA	250	179 (<0.0001)			
	Placebo	71				
Time to onset of action (≥10% improvement in mean FEV_1)		15 min	30 min	1 hour	2 hours	no onset within 2 hours
	GP MDI 36 µg	32%	32%	5%	2%	30%
	GP MDI 18 µg	31%	18%	11%	13%	27%
	GP MDI 9 µg	19%	7%	23%	14%	37%
	GP MDI 4.6 µg	25%	20%	8%	15%	33%
	Atrovent HFA	48%	25%	9%	2%	16%
	Placebo	7%	9%	4%	13%	67%
Proportion of patients achieving ≥12% improvement in FEV_1	GP MDI 36 µg	67%				
	GP MDI 18 µg	59%				
	GP MDI 9 µg	52%				
	GP MDI 4.6 µg	61%				
	Atrovent HFA	78%				
	Placebo	17%				
Peak change from baseline in IC (mean of 1 and 2 hours post-dose minus baseline)		LSM	vs placebo		vs Atrovent	
	GP MDI 36 µg	240	200 (<0.0001)		-12 (-103, 80)	
	GP MDI 18 µg	276	236 (<0.0001)		24 (-66, 114)	
	GP MDI 9 µg	185	145 (0.0015)		-67 (-155, 22)	
	GP MDI 4.6 µg	187	146 (0.0013)		-65 (-156, 26)	
	Atrovent HFA	252	212 (<0.0001)			
	Placebo	40				
Change from baseline in morning pre-dose FEV_1, defined as the average of the 60- and 30-minute pre-dose values on Treatment Day 7 – baseline (average across Visits 2, 4, and 6)		LSM	vs placebo		vs Atrovent	
	GP MDI 36 µg	88	131 (<0.0001)		175 (114, 236)	
	GP MDI 18 µg	75	118 (0.0001)		163 (102, 223)	
	GP MDI 9 µg	10	53 (0.0861)		98 (37, 158)	
	GP MDI 4.6 µg	84	127 (<0.0001)		172 (110, 233)	
	Atrovent HFA	-88	-45 (0.1838)			
	Placebo	-43				
Peak change from baseline in FEV_1, defined as highest value of FEV_1 post-dose minus baseline, baseline = average of pre-dose values across Visits 2, 4, and 6		LSM	vs placebo		vs Atrovent	
	GP MDI 36 µg	242	172 (<0.0001)		16 (-41, 74)	
	GP MDI 18 µg	224	154 (<0.0001)		-1 (-58, 56)	
	GP MDI 9 µg	223	154 (<0.0001)		-2 (-59, 55)	
	GP MDI 4.6 µg	238	168 (<0.0001)		13 (-46, 71)	
	Atrovent HFA	225	155 (<0.0001)			
	Placebo	70				
Peak change from baseline in IC (mean of 1 and 2-hour post-dose assessments), where baseline = average of IC pre-dose values across Visits 2, 4, and 6		LSM	vs placebo		vs Atrovent	
	GP MDI 36 µg	213	241 (<0.0001)		22 (-68, 111)	
	GP MDI 18 µg	189	218 (<0.0001)		-2 (-91, 87)	
	GP MDI 9 µg	161	190 (<0.0001)		-30 (-119, 59)	
	GP MDI 4.6 µg	192	221 (<0.0001)		1 (-90, 92)	
	Atrovent HFA	191	220 (<0.0001)			

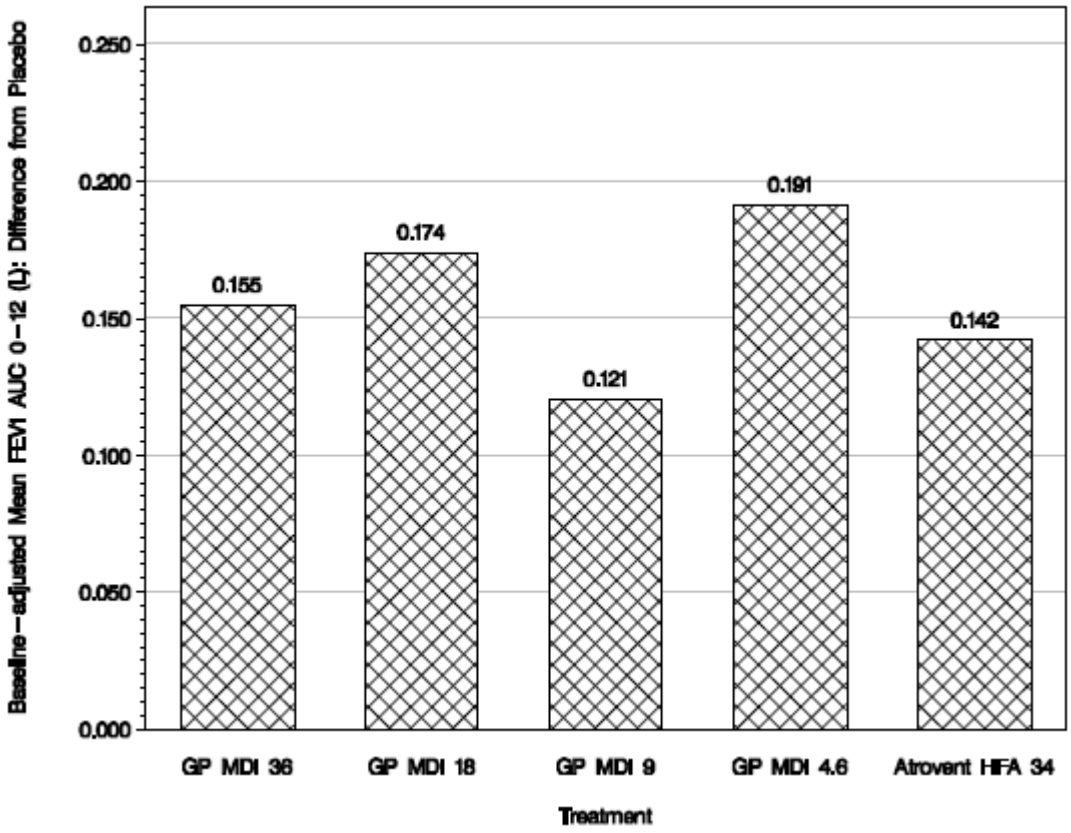
表 50　有効性に関する副次的評価項目の結果の概要（mITT 集団）

Endpoint	Summary of Results			
	Placebo	-29		
Change from baseline at 12-hour post-dose trough FEV_1 (mean of the FEV_1 assessments taken at 11.5 and 12 hours post-dose), baseline = average of FEV_1 pre-dose values across Visits 2, 4, and 6		LSM	vs placebo	vs Atrovent
	GP MDI 36 µg	18	72 (0.0299)	58 (-7, 124)
	GP MDI 18 µg	79	133 (0.0001)	119 (55, 184)
	GP MDI 9 µg	4	58 (0.0873)	44 (-18, 107)
	GP MDI 4.6 µg	77	131 (<0.0001)	118 (53, 183)
	Atrovent HFA	-41	13 (0.7128)	
	Placebo	-54		

Note: For the analyses summarized in this table, using hierarchical testing, no claims were to be advanced for a GP MDI treatment compared to placebo unless all higher dose levels of the GP MDI were superior to placebo. For non-inferiority, using hierarchical testing, no claims were to be advanced for a GP MDI treatment compared to Atrovent HFA 34 µg unless all higher dose levels of GP MDI were non-inferior to Atrovent HFA 34 µg. Non-inferiority was to be declared when the lower bound on the confidence interval provided was >-0.1 L (-100 mL). There were no adjustments for multiple comparisons between doses of GP MDI.
治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 22 より引用

GP MDI の用量間では、明確な用量反応関係は認められなかった。GP MDI 36 µg、18 µg 及び 4.6 µg 投与時の結果は同様の傾向であったが、GP MDI 9 µg 投与時では同等レベルの効果は得られなかった。主要評価項目である治療期第 7 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のプラセボ投与時との調整済み平均群間差を図 8に示す。投与第 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ において GP MDI 9 µg 投与時に認められた効果は GP MDI 4.6 µg 投与時に比較して名目上小さかった。GP MDI 36 µg 及び 18 µg 投与時では、複数の評価項目で、プラセボに対する優越性及び Atrovent HFA に対する非劣性が確認されたが、GP MDI 4.6 µg 投与時については、GP MDI 9 µg 投与時の結果及び階層的検定手法による影響のため、プラセボに対する優越性及び Atrovent HFA に対する非劣性を示すことはできなかった。

図 8　治療期第 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12} (L)のプラセボ投与時との調整済み平均群間差（mITT 集団）



治験総括報告書（PT001002 試験）の Figure 3 より引用

2.7.6.2.9.2.3　安全性

2.7.6.2.9.2.3.1　有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 51に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）を表 52に示す。

有害事象は、安全性解析集団の 103 例中 45 例（43.7%）で認められた。有害事象発現率は、GP MDI 投与時では、GP MDI 36 µg 投与時の 14.3%から GP MDI 9 µg 投与時の 28.6%の範囲であった。プラセボ MDI 及び Atrovent HFA 投与時での有害事象発現率は、それぞれ 14.6%及び 31.3%であった。有害事象発現例 45 例の重症度別の内訳は、軽度 27 例、中等度 16 例及び重度 2 例であった。比較的発現頻度が高かった有害事象は口内乾燥（11.7%）であり、次いで咳嗽（5.8%）及び頭痛（3.9%）であった。口内乾燥を除き、いずれの有害事象の発現についても、臨床的に問題となる治療間の差は認められなかった。

特に注目すべき有害事象とした口内乾燥及び奇異性気管支痙攣については、治験期間中、被験者への問診及び観察により確認した。抗コリン薬の既知の副作用である口内乾燥の発現率は、GP MDI の各用量投与時で 2.0～8.9%、プラセボ投与時で 2.1%及び Atrovent HFA 投与時で 6.3%であ

った。報告された口内乾燥は軽度であり、いずれも治験薬と関連あるかもしれないと判断され（関連なしと判断された 1 件の事象を除く）、継続中であった 1 件の事象を除き治療を行うことなく回復した。なお、奇異性気管支痙攣の報告はなかった。

表 51　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Patients with:	Placebo MDI BID (N=48) n (%)	GP MDI 36 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 18 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 9 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 4.6 µg BID (N=45) n (%)	Atrovent HFA 34 µg QID (N=48) n (%)	All Patients (N=103) n (%)
At least one TEAE	7 (14.6)	7 (14.3)	11 (22.4)	14 (28.6)	10 (22.2)	15 (31.3)	45 (43.7)
Number of TEAEs	12	13	16	23	20	31	115
TEAEs related to study treatment[1]	3 (6.3)	3 (6.1)	4 (8.2)	7 (14.3)	6 (13.3)	7 (14.6)	21 (20.4)
Number of TEAEs	3	3	7	9	8	8	38
Serious AEs (SAEs)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.9)
Number of SAEs	0	0	0	0	1	1	2
TEAEs leading to early withdrawal	0	0	0	0	0	0	0

All adverse events (AEs) during this study were treatment-emergent adverse events (TEAEs); no AEs were reported during the screening period.
1　Related = possibly, probably, or definitely
治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 25 より引用

表 52　比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI BID (N=48) n (%)	GP MDI 36 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 18 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 9 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 4.6 µg BID (N=45) n (%)	Atrovent HFA 34 µg QID (N=48) n (%)	All Patients (N=103) n (%)
胃腸障害							
下痢	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	0	1 (2.1%)	3 (2.9%)
口内乾燥	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (8.2%)	4 (8.9%)	3 (6.3%)	12 (11.7%)
嘔吐	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.2%)	1 (2.1%)	3 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	0	1 (2.0%)	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0	3 (6.3%)	6 (5.8%)
呼吸困難	2 (4.2%)	0	1 (2.0%)	0	0	0	3 (2.9%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.0%)	0	0	2 (4.2%)	3 (2.9%)
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.1%)	3 (2.9%)
神経系障害							
頭痛	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (4.4%)	0	4 (3.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態							
発熱	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (4.2%)	3 (2.9%)
血管障害							
高血圧	0	0	0	2 (4.1%)	1 (2.2%)	0	3 (2.9%)

Note: Due to the incomplete block, crossover study design, a patient may have experienced an adverse event in more than one treatment period. Therefore, the “all patient” total (the total number of patients for an event) is equal to the sum across treatments only when the event occurred only once in any patient in any treatment. Otherwise the “all patient” total for an event is less than the sum across treatments because individual patients are counted for more than one treatment.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 26 より引用

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を表 53に示す。

表 53　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（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI BID (N=48) n (%)	GP MDI 36 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 18 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 9 µg BID (N=49) n (%)	GP MDI 4.6 µg BID (N=45) n (%)	Atrovent HFA 34 µg QID (N=48) n (%)	All Patients (N=103) n (%)
胃腸障害							
口内乾燥	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (8.2%)	4 (8.9%)	3 (6.3%)	12 (11.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	0	1 (2.0%)	2 (4.1%)	1 (2.0%)	0	2 (4.2%)	4 (3.9%)

Note: Due to the incomplete block, crossover study design, a patient may have experienced an adverse event in more than one treatment period. Therefore, the “all patient” total (the total number of patients for an event) is equal to the sum across treatments only when the event occurred only once in any patient in any treatment. Otherwise the “all patient” total for an event is less than the sum across treatments because individual patients are counted for more than one treatment.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 27 より引用

2.7.6.2.9.2.3.2　死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.9.2.3.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 54に示す。重篤な有害事象の報告は 2 例であり、その内容は慢性閉塞性肺疾患及び深部静脈血栓症であった。両事象とも治験薬との関連なしと判断された。

表 54　重篤な有害事象（安全性解析集団）

Patient ID	Treatment	SAE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	GP MDI 4.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	Atrovent HFA 34 µg QID	Left lower extremity DVT（深部静脈血栓症）	Not related	Resolved

MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT001002 試験）の Table 29 より引用

2.7.6.2.9.2.3.4　治験薬投与中止に至った有害事象

有害事象による治験薬投与中止例の報告はなかった。

2.7.6.2.9.2.3.5　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.9.3　　結論

本試験の結果から、中等症から重症の COPD 患者に GP MDI を 4.6～36 µg 1 日 2 回の用法・用量で 7 日間投与したときの有効性及び安全性が確認された。これらの結果は、GP MDI 4.6 µg 1 日 2 回投与より低用量についてさらに検討が必要であること、及び GP MDI 18 µg 1 日 2 回より高用量についての検討は必要ないことを支持している。

2.7.6.2.10 PT001003 試験（評価資料）5.3.5.1.3

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、6 用量の GP MDI の有効性及び安全性を実薬対照の Spiriva Handihaler（チオトロピウム臭化物、非盲検）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（被験薬及びプラセボ）プラセボ対照 8 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 10 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2012 年 4 月 11 日 最後の被験者の完了日：2012 年 8 月 10 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.10.1 試験方法

2.7.6.2.10.1.1 目的

主要目的

中等症から重症 COPD 患者を対象に、GP MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 18 µg、9 µg、4.6 µg、2.4 µg、1.2 µg 及び 0.6 µg）の有効性をプラセボと比較検討すること。有効性の主要評価項目としたベースラインと比較した FEV_1 AUC_{0-12} について、GP MDI の各用量（18 µg、9 µg、4.6 µg、2.4 µg、1.2 µg 及び 0.6 µg）投与時とプラセボ投与時を比較することとした。

副次的目的

GP MDI の用量反応曲線を検討し、無効な用量を特定すること。主要及び副次的評価項目は GP MDI 1 日 2 回投与とプラセボ MDI 及び Spiriva（18 µg、非盲検の 1 日 1 回投与）と比較することとした。

安全性

中等症から重症の COPD 患者における GP MDI（18 µg、9 µg、4.6 µg、2.4 µg、1.2 µg 及び 0.6 µg、1 日 2 回）の安全性をプラセボ MDI 及び非盲検の Spiriva と比較検討すること。安全性は、有害事象、重篤な有害事象、身体所見、口内乾燥、奇異性気管支痙攣、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査値に基づいて評価することとした。

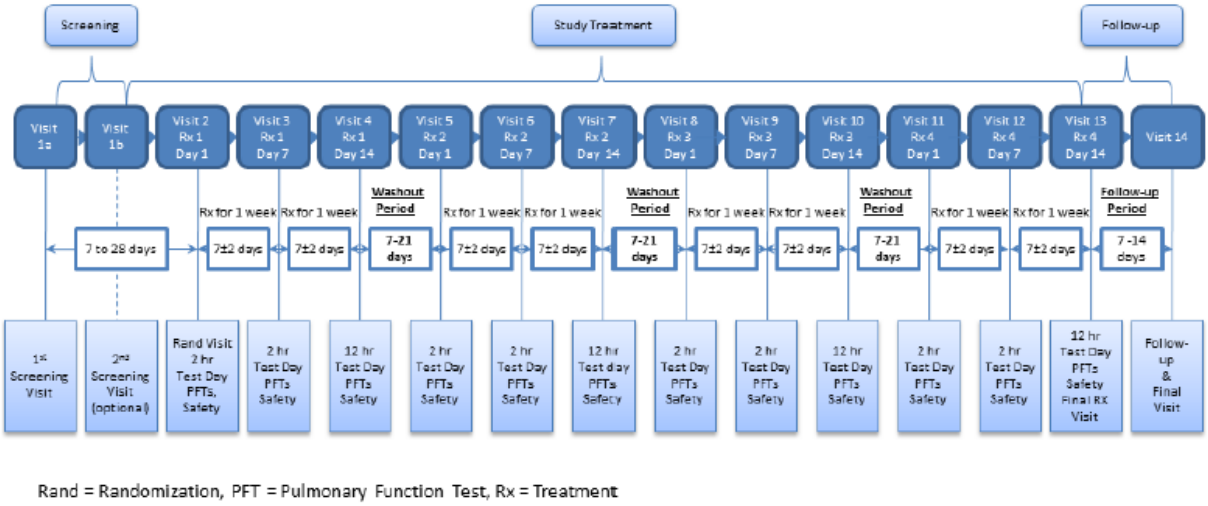
2.7.6.2.10.1.2 治験方法

中等症から重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同 14 日間投与無作為化二重盲検プラセボ対照 8 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験では、6 用量の GP MDI 1 日 2 回 14 日間投与

と実薬対照の Spiriva を比較することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上（チオトロピウム又はホスホジエステラーゼ阻害薬の場合は 2 週間以上）28 日以内のスクリーニング期間を設けることとした。なお、各来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 9に示す。治験薬による治療は、GP MDI 18 µg、9 µg、4.6 µg、2.4 µg、1.2 µg 及び 0.6 µg、Spiriva 並びにプラセボ MDI の 8 種類とした。被験者には 8 種類のうちの 4 種類の治験薬を含む 120 通りの 4 期の投与順序のうちの 1 つを無作為に割り付けた。GP MDI 及びプラセボ MDI は盲検下で、Spiriva は非盲検で投与した。それぞれの治療の間には、1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。14 日間の投与期間中は、必要に応じて治験依頼者より提供されるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用を可とした。また、休薬期間中は、治験依頼者より提供される 1 日 4 回投与の Atrovent HFA の使用を可とし、レスキュー薬のサルブタモールも必要に応じて使用することを可とした。

図 9　　治験フロー図



Rand = Randomization, PFT = Pulmonary Function Test, Rx = Treatment

治験総括報告書（PT001003 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.10.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 120 例とした。本試験での無作為割付け例数は 140 例であり、これら全例が安全性解析集団となり、有効性解析集団（mITT 集団）は 120 例であった。

2.7.6.2.10.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時点の Atrovent HFA 投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。

- スクリーニング時点の Atrovent HFA 投与後の FEV_1 が正常予測値（NHANES III の基準方程式を用いて算出した値）の 30%以上 80%未満であり、実測値が 750 mL 以上であること。
- ベースライン時点の Atrovent HFA 投与前の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。

2.7.6.2.10.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GP MDI 0.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 0.3 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 1.2 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 0.6 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 2.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 1.2 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 4.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 2.3 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 9 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 4.5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 18 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 9 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.10.1.6 治療期間

予定治験期間は最長で 26 週間であり、被験者はこの期間内に 14 日間の治験薬投与を 4 回受けることとした。各治療期の間には 1 週間以上（3 週間以内）の休薬期間を設けた。治験スケジュールを表 55に示す。

表 55　　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period 1			Treatment Period 2			Treatment Period 3			Treatment Period 4			Follow-Up/ Final
Procedures	V1a	V1b	V2 Rx 1 D1	V3 Rx 1 D7	V4 Rx 1 D14	V5 Rx 2 D1	V6 Rx 2 D7	V7 Rx 2 D14	V8 Rx 3 D1	V9 Rx 3 D7	V10 Rx 3 D14	V11 Rx 4 D1	V12 Rx 4 D7	V13 Rx 4 D14	V14 Final Visit
Study Day	-28 to -7		1	7±2	14±2	21	28±2	35±2	42	49±2	56±2	63	70±2	77±2	84
Informed Consent	X														
Eligibility Criteria	X	X	X												
Verify Continued Eligibility				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Reversibility to Atrovent HFA	X	X													
Demographics & Medical/Surgical History	X														
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X														
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test	X		X			X			X			X			X
Clinical laboratory testing	X		X		X	X		X	X		X	X		X	X
Adjust COPD Medications per Protocol	X													X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X	X		X	X		X	X		X	X		
Study Drug			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 55　　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period 1			Treatment Period 2			Treatment Period 3			Treatment Period 4			Follow-Up/ Final
Procedures	V1a	V1b	V2 Rx 1 D1	V3 Rx 1 D7	V4 Rx 1 D14	V5 Rx 2 D1	V6 Rx 2 D7	V7 Rx 2 D14	V8 Rx 3 D1	V9 Rx 3 D7	V10 Rx 3 D14	V11 Rx 4 D1	V12 Rx 4 D7	V13 Rx 4 D14	V14 Final Visit
Administration															
Dispense Peak Flow Meter	X														
Dispense Subject Diary	X		X			X			X			X			
Collect/Review Subject Diary			X	X	X		X	X		X	X		X	X	
Study Drug Dispensing			X	X		X	X		X	X		X	X		
Study Drug Collection				X	X		X	X		X	X		X	X	
CAT	X														
Dry Mouth	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.10.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- 非盲検のチオトロピウム臭化物吸入エアゾール剤 18 μg（Spiriva Handihaler）：1 回 1 カプセル吸入、1 日 1 回、ロット番号 [redacted]
- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.10.1.8 評価基準

有効性の評価

主要評価項目

- ベースラインと比較した 14 日間投与終了時点の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$

副次的評価項目－投与第 1 日目（Visit 2、5、8 及び 11）

下記の項目についてベースライン（Visit 2、5、8 及び 11 における投与 60 分前と 30 分前の値の平均値）と比較した。

- ピーク FEV_1 の変化量（投与後の FEV_1 最大値の変化量）
- 効果発現（ベースラインからの FEV_1 の 10%以上改善）までの時間
- FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合
- ピーク IC（投与 1 時間後と 2 時間後の平均値）の変化量

副次的評価項目－投与第 7 日目（Visit 3、6、9 及び 12）

- 朝の投与前のトラフ FEV_1（投与 60 分前と投与 30 分前の平均値）のベースラインからの変化量
- ピーク FEV_1 の変化量
- 朝の投与前のトラフ IC（投与 60 分前と投与 30 分前の平均値）のベースラインからの変化量
- ピーク IC の変化量
- 患者日誌に記録された第 7 日目までの朝と夕の投与前及び投与後の PEFR の平均値のベースラインからの変化量
- レスキュー薬の使用状況

副次的評価項目－投与第 14 日目（Visit 4、7、10 及び 13）

- 朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- ピーク FEV_1 の変化量
- 朝の投与前のトラフ IC のベースラインからの変化量
- ピーク IC の変化量
- 夕の投与前のトラフ FEV_1 のベースライン（投与 11.5 時間後と 12 時間後の平均値）からの変化量
- 患者日誌に記録された第 14 日目までの朝と夕の投与前及び投与後の PEFR の平均値のベースラインからの変化量
- レスキュー薬の使用状況

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、注目すべき有害事象とした奇異性気管支痙攣及び口内乾燥のモニタリング

2.7.6.2.10.1.9 統計手法

有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を対象として実施した。mITT 集団とは、少なくとも 2 回の治療期を完了し、これらのいずれかの治療期において少なくとも 1 回は第 14 日目の投与後 2 時間まで評価があり、かつ、有効性の結果に影響を及ぼす可能性があると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない患者（データベースロック及び盲検解除前に判定）からなる集団とした。

有効性

ベースライン値は、各治療期の第 1 日目に得られた評価可能な投与前値の平均値、すなわち、Visit 2、5、8 及び 11 の投与前値の平均値とした。なお、各治療期における投与前値は、投与 60 分前と投与 30 分前の値の平均値とした。

有効性の主要評価項目（ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$）に基づく有効性の主要解析では、6 用量の GP MDI のプラセボに対する優越性を示す目的で、6 通りの予め規定した比較を実施した。検定の多重性によるファミリーワイズの第 I 種過誤については考慮しなかった。本試験の目的は GP MDI の用量選択のために用量反応プロファイルを検討することであるため、GP MDI のすべての用量についてプラセボと比較検定を実施した。データ全体に基づいて適切な用量を選択することとした。

上記の比較は線形混合効果モデルを用いて実施した。モデルには FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を反応変数とし、ベースラインの FEV_1、スクリーニング時の気道可逆性、治療期及び治療を要因として含めた。また、被験者も変量効果としてモデルに含めた。なお、ほとんどの投与順序は対象となる被験者が 1 例のみと考えられ、また、投与順序はほぼ完全に被験者が交絡因子となるため、本モデルに投与順序は含めなかった。

治験薬による各治療について、未調整 FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の記述統計量を示すこととした。また、上記モデルに基づき、最小二乗平均値及びこの平均値の標準誤差と両側 95%信頼区間を治療別に示した。また、2 治療間の差（被験薬と対照薬の差）の最小二乗平均とその標準誤差及び両側 95%信頼区間も同モデルに基づいて提示した。

有効性の副次的解析では、有効性の主要評価項目について副次的な有効性の比較（非盲検の Spiriva に対する各治療群の非劣性の検討）を行った。有効性のその他の副次的解析では、主要な有効性の比較（プラセボに対する各治療群の優越性の検討）及び非盲検の Spiriva に対する各治療群の非劣性を検討するための比較を行った。なお、効果発現までの時間、効果達成までの時間（「あり／なし」に分類される効果）及びレスキュー薬の使用回数については、非劣性の検定は実施しなかった。なお、これらの評価項目については優越性を示すための比較は実施した。

有効性に関する副次的目的についても、効果の発現及び達成までの時間（カテゴリー変数、「あり／なし」に分類される評価項目）を除き、主要解析と同一の混合効果モデル（適切な場合はベースラインを共変量とするモデル）にて解析を行った。同混合モデルにて解析した評価項目についてはその両側 95%信頼区間も提示した。

効果発現までの時間に関するデータは、Murray の方法にて解析した。効果の達成に関する評価項目の治療群間比較は McNemar 検定にて行った。

主要及び副次的評価項目について、GP MDI の Spiriva に対する非劣性を示すための両剤の比較は、階層的検定を含め、上記と同様の方法で行った。GP MDI と Spiriva の差の 95%信頼区間下限が-0.1 L を超えていた場合は、非劣性が確認されたこととした。GP MDI の各用量において、その用量より高いすべての用量について、Spiriva に対する統計学的に有意な非劣性が確認されない限り、当該用量が Spiriva に対して非劣性であるとの主張には至らないこととした。

安全性

安全性解析集団は、無作為割付けされて治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン以降の安全性評価データが得られている被験者からなる集団とした。各治療期間中に認められた有害事象の発現例数を頻度、重症度及び治験薬との因果関係の有無別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に関しては、観測値及びベースライン値からの変化について要約統計量を求めた。

2.7.6.2.10.2 試験成績

2.7.6.2.10.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 56に示す。無作為割付け例数は 140 例であり、これら全例に治験薬が投与された。本試験の完了例は 110 例であった。

表 56 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status		All Patients
Screened		193
Randomized		140
Not Treated in the Study		53
Treated		140
Treated with:	GP MDI 18 µg	64
	GP MDI 9 µg	64
	GP MDI 4.6 µg	62
	GP MDI 2.4 µg	64
	GP MDI 1.2 µg	57
	GP MDI 0.6 µg	59
	Placebo	62
	Spiriva 18 µg	62
Received treatment at Day 14:	4 Treatment Periods[1]	108 (77.1%)
	3 Treatment Periods	6 (4.3%)
	2 Treatment Periods	6 (4.3%)
	1 Treatment Period	12 (8.6%)
Completed the study		110 (78.6%)
Withdrew from the study		30 (21.4%)

表 56　症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status		All Patients
Reason for early discontinuation:	Adverse event(s)	10 (7.1%)
	Administrative reasons	1 (0.7%)
	Subject discretion	9 (6.4%)
	Investigator's decision	2 (1.4%)
	Subject lost to follow-up	0
	Major protocol violation	4 (2.9%)
	Discontinuation due to protocol-specified criteria	4 (2.9%)
	Screen failure	53
Intent-to-treat (ITT) population[2]		140 (100.0%)
Modified intent-to-treat (mITT) population[3]		120 (85.7%)
Per-protocol (PP) population[4]		102 (72.9%)
Safety population[5]		140 (100.0%)

1 % = 100 x n/N, where n= number of subjects in category and N= number of randomized subjects.
2 ITT population: All subjects who were randomized, received at least 1 dose of a study treatment, and had both baseline and post-baseline efficacy data for that study treatment.
3 mITT population: Subjects who completed at least 2 treatment periods with minimally 2 hours post-dosing on Day 14 for each of the treatment periods. For mITT analyses, an exception was made to include Subject [redacted] who had evaluable data for minimally 2 hours post-dosing on Day 14 for only 1 treatment period. This exception allowed all evaluable data to be included in mITT analyses. mITT exclusion criteria were applied prior to identifying the mITT population.
4 PP population: All ITT subjects who completed all treatment periods of the study with at least 11.5 hours of evaluable spirometry at the Day 14 treatment visits.
5 Safety population: All subjects who were randomized, received at least 1 dose of a study treatment, and had a post-baseline safety assessment for that treatment.
治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 12 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 57及び表 58に示す。被験者の平均年齢は 61 歳（範囲 43～78 歳）であり、男女の割合は男性 54%、女性 46%であった。被験者の 92%は白人であり、BMI の平均値は 28 kg/m^2（範囲 18～46 kg/m^2）であった。スクリーニング時に評価した COPD の重症度は mITT 集団のうち 63%が中等度、38%が重度であった。mITT 集団の全被験者におけるスクリーニング時の FEV_1 平均値は、Atrovent HFA 投与前では 1.4 L（予測値の 45.9%）、Atrovent HFA 投与後では 1.6 L（予測値の 53.6%）であった。

表 57　　人口統計学的特性（ITT/安全性解析集団）

	Placebo MDI (N=62)	GP MDI 18 µg (N=64)	GP MDI 9 µg (N=64)	GP MDI 4.6 µg (N=62)	GP MDI 2.4 µg (N=64)	GP MDI 1.2 µg (N=57)	GP MDI 0.6 µg (N=59)	Spiriva 18 µg (N=62)	All Subjects (N=140)
Age, years									
n	62	64	64	62	64	57	59	62	140
Mean	61.3	61.6	60.6	60.8	60.2	61.6	60.3	60.7	61.3
(SD)	(8.3)	(8.1)	(8.6)	(8.5)	(9.0)	(7.9)	(8.9)	(7.1)	(8.4)
Median	61.0	60.5	60.0	60.0	60.0	61.0	59.0	60.0	61.0
Range	43-78	44-78	43-78	44-78	43-78	46-78	43-76	47-76	43-78
Gender, n (%)									
Male	33 (53.2)	30 (46.9)	33 (51.6)	29 (46.8)	34 (53.1)	34 (59.6)	33 (55.9)	33 (53.2)	75 (53.6)
Female	29 (46.8)	34 (53.1)	31 (48.4)	33 (53.2)	30 (46.9)	23 (40.4)	26 (44.1)	29 (46.8)	65 (46.4)
Race/Ethnicity, n (%)									
Black or African	4 (6.5)	3 (4.7)	5 (7.8)	3 (4.8)	5 (7.8)	4 (7.0)	2 (3.4)	4 (6.5)	8 (5.7)
Caucasian	56 (90.3)	58 (90.6)	58 (90.6)	57 (91.9)	58 (90.6)	53 (93.0)	55 (93.2)	57 (91.9)	129 (92.1)
Other	2 (3.2)	3 (4.7)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0	2 (3.4)	1 (1.6)	3 (2.1)
Body mass index (BMI), kg/m^2									
n	62	64	64	62	64	57	59	62	140
Mean	27.9	29.4	29.5	28.2	28.1	27.9	28.0	28.7	28.5
(SD)	(6.4)	(6.0)	(6.5)	(5.3)	(5.7)	(4.6)	(5.7)	(5.4)	(5.7)
Median	26.7	29.7	29.3	28.2	27.4	27.5	27.8	28.0	27.9
Range	17.5-45.7	17.6-40.6	17.5-45.7	17.6-43.2	17.5-45.7	17.5-41.0	17.6-45.7	19.3-41.0	17.5-45.7

治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 15 より引用

表 58　　ベースライン時における喫煙習慣、COPD 罹病期間及び CAT 総スコア（ITT/安全性解析集団）

	Placebo MDI (N=62)	GP MDI 18 µg (N=64)	GP MDI 9 µg (N=64)	GP MDI 4.6 µg (N=62)	GP MDI 2.4 µg (N=64)	GP MDI 1.2 µg (N=57)	GP MDI 0.6 µg (N=59)	Spiriva 18 µg (N=62)	All Subjects (N=140)
Smoking status, n (%)									
Current smoker	40 (64.5)	37 (57.8)	35 (54.7)	42 (67.7)	37 (57.8)	34 (59.6)	40 (67.8)	40 (64.5)	86 (61.4)
Former smoker[1]	22 (35.5)	27 (42.2)	29 (45.3)	20 (32.3)	27 (42.2)	23 (40.4)	19 (32.2)	22 (35.5)	54 (38.6)
Number of years smoked									
n	62	64	64	62	64	57	59	62	140
Mean	40.2	38.5	38.1	40.0	38.5	38.3	39.5	39.1	39.3
(SD)	(10.0)	(9.5)	(9.3)	(9.5)	(9.6)	(10.3)	(9.6)	(9.1)	(9.4)
Median	41.0	39.5	40.0	40.0	38.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Range	17.0-60.0	9.0-60.0	9.0-54.0	9.0-60.0	20.0-60.0	17.0-60.0	20.0-60.0	9.0-59.0	9.0-60.0
Number of pack-years smoked[2]									
n	62	64	64	62	64	57	59	62	140
Mean	55.1	54.0	58.1	59.0	59.1	55.1	58.9	57.4	56.8
(SD)	(26.7)	(30.8)	(33.1)	(35.2)	(33.3)	(26.8)	(28.9)	(28.0)	(30.3)
Median	50.0	44.5	49.0	50.0	52.3	47.0	51.0	50.0	50.0
Range	15.0-153.0	14.5-180.0	10.5-180.0	14.5-180.0	14.5-180.0	20.0-129.0	15.0-153.0	15.0-129.0	10.5-180.0
Duration of COPD at baseline, years									
n	62	64	64	62	64	57	59	62	140
Mean	8.3	7.2	6.0	8.0	6.6	6.7	7.5	7.2	7.0
(SD)	(7.7)	(7.3)	(6.1)	(7.7)	(6.0)	(7.5)	(5.9)	(5.3)	(6.6)
Median	5.8	5.3	3.9	5.8	4.8	3.9	5.9	6.1	4.9
Range	0.2-41.9	0.1-41.9	0.1-30.9	0.2-41.9	0.2-30.9	0.1-41.9	0.1-27.9	0.1-22.0	0.1-41.9
Total CAT score[3]									
n	62	64	64	62	64	57	59	62	140
Mean	20.3	20.0	20.7	19.5	19.8	20.5	19.9	20.5	20.0
(SD)	(6.4)	(6.7)	(6.4)	(6.0)	(6.7)	(7.3)	(6.3)	(6.5)	(6.5)
Median	20.5	20.0	20.5	18.0	20.0	22.0	21.0	20.0	20.0

表 58　　ベースライン時における喫煙習慣、COPD 罹病期間及び CAT 総スコア（ITT/安全性解析集団）

	Placebo MDI (N=62)	GP MDI 18 µg (N=64)	GP MDI 9 µg (N=64)	GP MDI 4.6 µg (N=62)	GP MDI 2.4 µg (N=64)	GP MDI 1.2 µg (N=57)	GP MDI 0.6 µg (N=59)	Spiriva 18 µg (N=62)	All Subjects (N=140)
Range	8.0-34.0	4.0-37.0	8.0=37.0	8.0-37.0	4.0-37.0	4.0-34.0	4.0-34.0	9.0-34.0	4.0-37.0
<20	29 (46.8%)	30 (46.9%)	27 (42.2%)	34 (54.8%)	31 (48.4%)	25 (43.9%)	29 (49.2%)	29 (46.8%)	67 (47.9%)
≥20	33 (53.2%)	34 (53.1%)	37 (57.8%)	28 (45.2%)	33 (51.6%)	32 (56.1%)	30 (50.8%)	33 (53.2%)	73 (52.1%)

1　Former smoker: stopped smoking for at least 6 months prior to first Screening Visit.
2　Number of pack years smoked = (number of cigarettes per day / 20) x number of years smoked.
3　CAT = COPD Assessment Test. The total score is the sum of 8 CAT term scores.
治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 16 より引用

2.7.6.2.10.2.2 有効性

有効性の主要評価項目とした治療期第 14 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の結果を表 59に示す。

いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ投与時と比較して、治療期第 14 日目において統計学的に有意な FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の増加が認められた。なお、GP MDI 18 µg、9 µg、4.6 µg 及び 2.4 µg 投与時にみられた FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の増加は臨床的に意義のあるもの（100 mL を上回る増加）であった。mITT 集団における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のプラセボ投与時との群間差は、GP MDI 18 µg、9 µg、4.6 µg、2.4 µg、1.2 µg 及び 0.6 µg 投与時のそれぞれで 158 mL、126 mL、141 mL、121 mL、95 mL 及び 63 mL であり、Spiriva 投与時とプラセボ投与時との群間差は 219 mL であった（いずれの投与も $p \leq 0.0160$）。PP 集団及び ITT 集団を対象とした感度分析の結果は、mITT 集団での結果を裏付けるものであった。

いずれの用量の GP MDI 投与時においても、Spiriva 投与時と比較して、治療期第 14 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に対する統計学的な非劣性は確認できなかった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の Spiriva 投与時との群間差（95%信頼区間）は、GP MDI 18 µg、9 µg、4.6 µg、2.4 µg、1.2 µg 及び 0.6 µg 投与時でそれぞれ-66 mL（-116～-17 mL）、-98 mL（-148～-48 mL）、-83 mL（-132～-34 mL）、-98 mL（-147～-50 mL）、-129 mL（-179～-78 mL）及び-161 mL（-212～-110 mL）であった。なお、非劣性の検定における非劣性マージンは 100 mL とした。

表 59　治療期第 14 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ (L)（mITT 集団）

	Placebo MDI BID (N=52)	GP MDI 18 µg BID (N=58)	GP MDI 9 µg BID (N=59)	GP MDI 4.6 µg BID (N=59)	GP MDI 2.4 µg BID (N=60)	GP MDI 1.2 µg BID (N=53)	GP MDI 0.6 µg BID (N=54)	Spiriva 18 µg QD (N=55)
$FEV_1AUC_{0\text{-}12}$ (mL)								
LSM	1290	1448	1416	1432	1416	1386	1353	1514
95% CI	(1246, 1335)	(1405, 1491)	(1374, 1459)	(1389, 1474)	(1374, 1458)	(1342, 1430)	(1309, 1397)	(1471, 1558)
Adjusted Difference vs placebo MDI (mL)[1]								
LSM	---	158	126	141	126	95	63	224
95% CI	---	(107,208)	(75,177)	(91,191)	(76,176)	(45,146)	(12,114)	(173,275)
p-value	---	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.0160	<0.0001
Adjusted Difference vs Spiriva (mL)[2]								
LSM	---	-66	-98	-83	-98	-129	-161	---
95% CI	---	(-116, -17)	(-148, -48)	(-132, -34)	(-147, -50)	(-179, -78)	(-212, -110)	---

The LSMs, difference in LSMs (treatment minus control), and associated SEs and CIs were based on a linear mixed effect model with FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ as the dependent variable and the following factors in the model: baseline FEV_1, percent reversibility at Screening, period, and treatment, with subject (sequence) as a random factor. The test for first-order carryover effect was not statistically significant.

1 Primary efficacy comparison for superiority; the family-wise Type-I error was not controlled for multiplicity. All doses of GP MDI were tested relative to placebo.

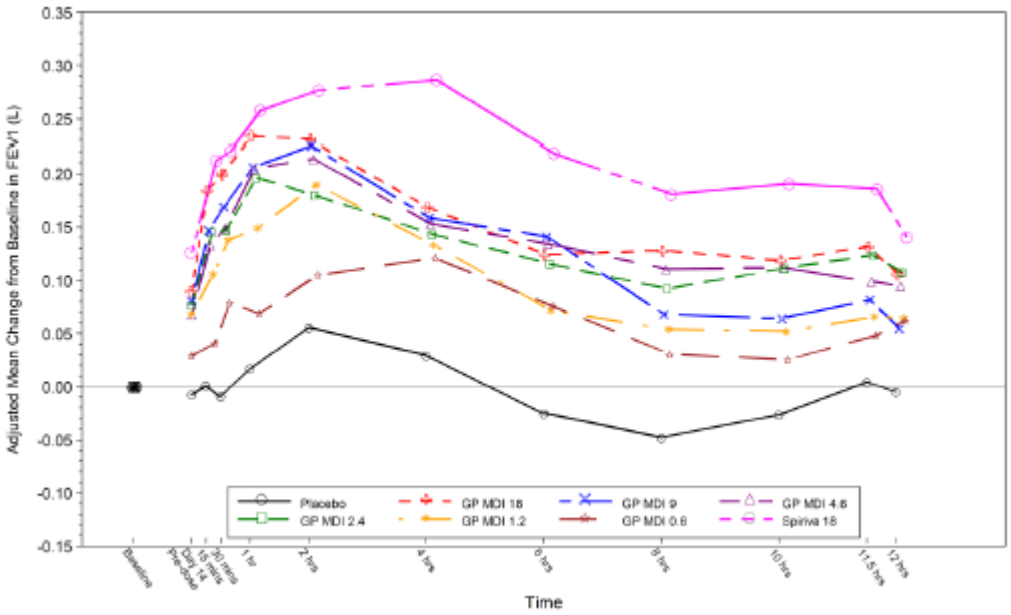
2 Secondary efficacy comparison for non-inferiority; using hierarchical testing, no claims were to be advanced for a GP MDI treatment versus Spiriva 18 µg unless all higher dose levels of GP MDI were non-inferior to Spiriva 18 µg. Non-inferiority was to be declared when the lower bound on the confidence interval provided was >-100 mL.

治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 22 より引用

治療期第 14 日目における FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量の経時的推移を図10に示す。

GP MDI 0.6 μg を除くいずれの用量の GP MDI 投与時においても、FEV_1 改善の経時的推移はほぼ同様であり、GP MDI による効果発現は速やかで、投与後 1～2 時間以内に治療効果はピークに達し、その後、12 時間かけて徐々に治療効果は減弱した。この結果は 1 日 2 回投与の妥当性と整合するものであった。なお、0.6 μg 投与時にみられた治療効果のピークは投与後 4 時間であり、治療効果も高用量の GP MDI 投与時と比較して僅かであった。Spiriva の用法は 1 日 1 回であり、効果発現は速やかで、治療効果は 12 時間持続した。

図 10　治療期第 14 日目における FEV_1 (L)のベースラインからの調整済み平均変化量の経時的推移（mITT 集団）



治験総括報告書（PT001003 試験）の Figure 2 より引用

いずれの副次的評価項目においても、GP MDI の用量間でのパターンは概ね同様であった。GP MDI 18 μg 投与時では、投与第 7 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の変化量以外のすべての副次的評価項目でプラセボに対する優越性が確認された。GP MDI 9 μg、4.6 μg 及び 2.4 μg 投与時でも多く副次的評価項目でプラセボに対する優越性が確認されたが、GP MDI 1.2 μg 投与時で優越性が確認された副次的評価項目は少なく、GP MDI 0.6 μg 投与時ではほとんど認められなかった。有効性の副次的評価項目のうち、投与第 1 日目におけるピーク FEV_1 の変化量、効果発現までの時間及び FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合、投与第 7 日目におけるピーク FEV_1 の変化量及びピーク IC の変化量、投与第 14 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1 の変化量、ピーク IC の変化量及び夕の投与 12 時間後のトラフ FEV_1、投与第 7 日目と第 14 日目で平均した朝の投与前のトラフ FEV_1、並びに投与第 7 日目から第 14 日目までのレスキュー薬の使用回数については、GP MDI 0.6 μg 投与時を除くすべての GP MDI の用量で、プラセボ投与時と比較して統計学的に優れた効果が認められた。なお、GP MDI 1.2 μg 投与時では、投与第 1 日

目におけるピーク IC の変化量、投与第 7 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 及び朝と夕の投与前の PEFR、並びに投与第 14 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1、朝と夕の投与前の PEFR 及び夕の投与後の PEFR について、プラセボに対する優越性は認められなかった。その他の有効性評価項目の結果は副次的評価項目の結果と同様の傾向であった。

GP MDI の用量のうち、概して GP MDI 18 µg 投与時が最も有効であったが、これより低用量では、GP MDI 4.6 µg 投与時が GP MDI 2.4 µg 投与時より数値上劣る結果や GP MDI 9 µg 投与時より数値上優る結果が得られることがあったため、明確で一様な用量反応関係は認められなかった。GP MDI 4.6 µg 投与時と GP MDI 2.4 µg 又は GP MDI 9 µg 投与時との間でこのような結果が得られた副次的評価項目は、投与第 1 日目におけるピーク FEV_1 の変化量、効果発現までの時間、FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合及びピーク IC の変化量、投与第 7 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の変化量、朝の投与前とトラフ IC の変化量、ピーク IC の変化量、朝と夕の投与前及び投与後の PEFR、投与第 14 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の変化量、朝の投与前のトラフ IC の変化量、ピーク IC の変化量、夕の投与 12 時間後のトラフ FEV_1 及び朝と夕の投与前の PEFR であった。

GP MDI 18 µg 投与時では、投与第 1 日目におけるピーク FEV_1 の変化量、投与 14 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の変化量、及び第 7 日目と第 14 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の平均変化量で Spiriva に対する非劣性が確認された。

投与前の COPD の重症度によって治療効果が異なると結論づける十分なエビデンスは確認できなかった。投与第 14 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 は、投与前の COPD アセスメントテスト（CAT）スコアによって治療効果が異なった。すなわち、すべての用量の GP MDI 投与時とプラセボ投与時を比較した場合、CAT スコアが高い被験者（CAT 総スコア 20 以上）に比較して（0～79 mL）、CAT スコアが低い被験者（CAT 総スコア 20 未満）で大きな治療効果が認められた（87～182 mL）。また、投与第 14 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$、ピーク FEV_1 の変化量及び夕の投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の治療効果は、CAT スコアによって異なると結論づけるにはエビデンスが不十分ではあったが、その傾向は朝の投与前のトラフ FEV_1 と類似していた。

2.7.6.2.10.2.3 安全性

2.7.6.2.10.2.3.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 60に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）を表 61に示す。

有害事象は 140 例中 76 例（54.3%）で認められた。有害事象発現率は、GP MDI の用量間では、GP MDI 0.6 µg 投与時の 22.0%から GP MDI 2.4 µg 投与時の 29.7%の範囲であった。プラセボ MDI 及び Spiriva 投与時での有害事象発現率は、それぞれ 24.2%及び 25.8%であった。

比較的発現頻度が高かった有害事象は口内乾燥（15.7%）で、次いで背部痛、咳嗽，高血圧（各 5.0%）及び末梢性浮腫（3.6%）であった。口内乾燥を除き、いずれの有害事象の発現についても、臨床的に問題となる治療間の差は認められなかった。

有害事象発現例 76 例の重症度別の内訳は、軽度 38 例、中等度 32 例及び重度 6 例であった。

特に注目すべき有害事象とした口内乾燥及び奇異性気管支痙攣については、治験期間中、被験者への問診及び観察により確認した。抗コリン薬の既知の副作用である口内乾燥の発現率は、GP MDI の各用量投与時で 3.1～9.4%、プラセボ投与時で 4.8%及び Spiriva 投与時で 9.7%であった。

報告された口内乾燥は軽度であり、継続中であった 1 件を除きいずれも治療を行うことなく回復した。22 例に報告された 35 件の口内乾燥のうち、25 件は治験薬との関連あり（明らかに関連あり、おそらく関連あり又は関連あるかもしれない）、残りの 10 件は治験薬との関連なしと判断された。なお、奇異性気管支痙攣の報告はなかった。

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を表 62に示す。

表 60　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Subjects with:	Placebo MDI (N=62)	GP MDI 18 µg (N=64)	GP MDI 9 µg (N=64)	GP MDI 4.6 µg (N=62)	GP MDI 2.4 µg (N=64)	GP MDI 1.2 µg (N=57)	GP MDI 0.6 µg (N=59)	Spiriva 18 µg (N=62)	All Subjects (N=140)
At least one TEAE, n (%)[1]	15 (24.2)	17 (26.6)	18 (28.1)	14 (22.6)	19 (29.7)	14 (24.6)	13 (22.0)	16 (25.8)	76 (54.3)
Number of TEAEs	27	23	21	19	46	28	21	27	212
TEAEs related to study treatment, n (%)[2]	5 (8.1)	5 (7.8)	4 (6.3)	4 (6.5)	6 (9.4)	4 (7.0)	2 (3.4)	3 (4.8)	26 (18.6)
Number of TEAEs	5	7	4	4	6	5	4	4	39
Serious AEs (SAEs), n (%)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	5 (3.6)
Number of SAEs	1	0	1	0	1	0	1	1	5
TEAEs leading to early withdrawal, n (%)	1 (1.6)	3 (4.7)	2 (3.1)	0	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.6)	10 (7.1)
Number of TEAEs	2	3	3	0	1	1	1	1	12

%=100 x n/N, where n= number of subjects with an adverse event for the treatment and N= number of subjects who received the treatment in the study.
1　A TEAE was an adverse event that began during or after the treatment or exacerbation of a pre-existing condition during or after the treatment.
2　Related = possibly, probably, or definitely.
治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 77 より引用

表 61　比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI (N=62) n (%)	GP MDI 18 µg (N=64) n (%)	GP MDI 9 µg (N=64) n (%)	GP MDI 4.6 µg (N=62) n (%)	GP MDI 2.4 µg (N=64) n (%)	GP MDI 1.2 µg (N=57) n (%)	GP MDI 0.6 µg (N=59) n (%)	Spiriva 18 µg (N=62) n (%)	All Subjects (N=140) n (%)
胃腸障害									
口内乾燥	3 (4.8)	2 (3.1)	3 (4.7)	3 (4.8)	6 (9.4)	3 (5.3)	4 (6.8)	6 (9.7)	22 (15.7)
悪心	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	0	3 (2.1)
歯痛	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	3 (2.1)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	3 (2.1)
副鼻腔炎	0	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	4 (2.9)

表 61　　比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI (N=62) n (%)	GP MDI 18 µg (N=64) n (%)	GP MDI 9 µg (N=64) n (%)	GP MDI 4.6 µg (N=62) n (%)	GP MDI 2.4 µg (N=64) n (%)	GP MDI 1.2 µg (N=57) n (%)	GP MDI 0.6 µg (N=59) n (%)	Spiriva 18 µg (N=62) n (%)	All Subjects (N=140) n (%)
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	0	3 (2.1)
背部痛	1 (1.6)	0	2 (3.1)	0	2 (3.1)	2 (3.5)	0	0	7 (5.0)
筋痙縮	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	2 (3.4)	0	4 (2.9)
四肢痛	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	2 (3.4)	0	4 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	3 (2.1)
咳嗽	3 (4.8)	0	2 (3.1)	0	1 (1.6)	0	1 (1.7)	0	7 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症									
擦過傷	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	0	4 (2.9)
交通事故	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	3 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態									
末梢性浮腫	2 (3.2)	0	0	2 (3.2)	0	0	1 (1.7)	0	5 (3.6)
血管障害									
高血圧	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.6)	7 (5.0)
精神障害									
不眠症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	3 (2.1)

%=100 x n/N, where n= number of subjects with an adverse event for the treatment and N= number of subjects who received the treatment in the study.
A TEAE was an adverse event that began during or after the treatment or exacerbation of a pre-existing condition during or after the treatment.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 78 より引用

表 62　　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（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI (N=62) n (%)	GP MDI 18 µg (N=64) n (%)	GP MDI 9 µg (N=64) n (%)	GP MDI 4.6 µg (N=62) n (%)	GP MDI 2.4 µg (N=64) n (%)	GP MDI 1.2 µg (N=57) n (%)	GP MDI 0.6 µg (N=59) n (%)	Spiriva 18 µg (N=62) n (%)	All Subjects (N=140) n (%)
胃腸障害									
口内乾燥	3 (4.8)	2 (3.1)	3 (4.7)	1 (1.6)	5 (7.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	3 (4.8)	15 (10.7)

%=100 x n/N, where n= number of subjects with an adverse event for the treatment and N= number of subjects who received the treatment in the study.
Related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 79 より引用

2.7.6.2.10.2.3.2 死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.10.2.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 63に示す。重篤な有害事象の報告は 5 例に 5 件であり、その内容は慢性閉塞性肺疾患 2 例、急性心筋梗塞、肺炎及び前立腺炎がそれぞれ 1 例であった。

表 63 重篤な有害事象（安全性解析集団）

Subject ID	Treatment	SAE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	Spiriva 18 µg QD	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Not related	Resolved
[redacted]	GP MDI 2.4 µg BID	Pneumonia（肺炎）	Not related	Resolved
[redacted]	GP MDI 0.6 µg BID	Prostatitis（前立腺炎）	Not related	Ongoing
[redacted]	Placebo	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	GP MDI 9 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved

MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT001003 試験）の Table 81 より引用

2.7.6.2.10.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

重篤な有害事象発現例 5 例を含む 10 例が有害事象により治験薬投与中止に至った。上記の重篤な有害事象以外の 5 例の治験薬投与中止に至った有害事象は、高カリウム血症、ウイルス性胃腸炎、COPD 増悪、心室性期外収縮及び筋骨格系胸痛によるものであった。高カリウム血症は治験薬と関連あるかもしれないと判断されたが、それ以外の中止に至ったその他の重篤な有害事象及び有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.2.10.2.3.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.10.3 結論

本試験の結果から、中等症から重症の COPD 患者に GP MDI を 2.4～18 µg 1 日 2 回の用法・用量で 14 日間投与したときの有効性及び安全性が確認された。これらの結果は、最も有効であり、かつ、忍容性も良好であった GP MDI 18 µg 1 日 2 回投与についてさらに検討を進めることを支持している。

2.7.6.2.11 PT001004 試験（評価資料）5.3.5.1.4

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、3 用量の GP MDI の有効性及び安全性を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 4 群 4 期クロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。日本の 20 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2015 年 1 月 28 日 最後の被験者の完了日：2015 年 9 月 5 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.11.1 試験方法

2.7.6.2.11.1.1 目的

主要目的

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（アクチュエーターからの噴霧量として）1 日 2 回投与の有効性を肺機能の評価に基づいてプラセボと比較検討すること。

副次的目的

中等症から重症の日本人 COPD 患者における GP MDI の用量反応関係を検討すること。

安全性

中等症から重症の日本人 COPD 患者における GP MDI 28.8 μg、14.4 μg 及び 7.2 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回投与の安全性をプラセボと比較検討すること。

2.7.6.2.11.1.2 治験方法

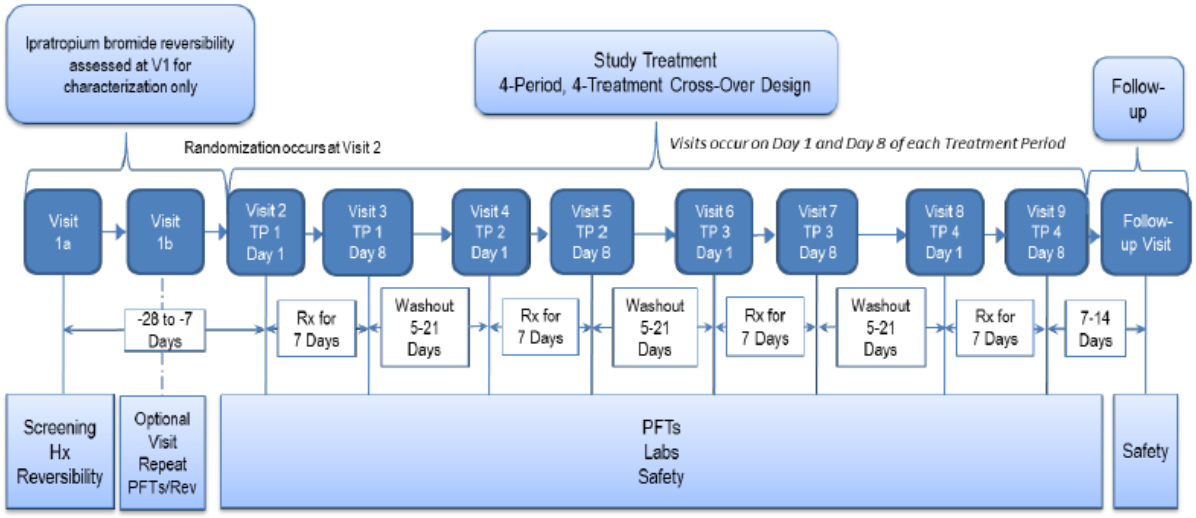
中等症から重症の日本人 COPD 患者を対象とした本多施設共同 7 日間投与無作為化二重盲検プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー試験では、3 用量の GP MDI 28.8 μg、14.4 μg 及び 7.2 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回投与の有効性及び安全性を検討した。

組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、7 日間以上のスクリーニング期間を設けることとしたが、その際、Visit 2（無作為化来院、第 1 治療期の第 1 日目）の受診までの期間が 28 日を超えないこととした。

治験フロー図を図 11に示す。治験薬による治療は、GP MDI 28.8 µg、14.4 µg 及び 7.2 µg 並びにプラセボ MDI 1 日 2 回の 4 種類とし、ウェブ自動応答システム（IWRS）を用い、4 通りの投与順序のいずれか 1 つに 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。

各治療期の投与期間は 7 日間とし、各治療期の間には 5～21 日間の休薬期間を設けた。

図 11　　治験フロー図



Hx = Medical History; PFT = Pulmonary Function Test; TP = Treatment Period

Note: A washout period of 5 to 21 days occurred between each Treatment Period.

治験総括報告書（PT001004 試験）の Figure 5-1 より引用

2.7.6.2.11.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

約 50 例の治験完了例を得るため、予定無作為割付例数は約 60 例とした。本試験での無作為割付け例数は 66 例であり、これら全例が安全性解析集団となり、有効性解析集団（mITT 集団）は 62 例であった。

2.7.6.2.11.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時（Visit 1 時点）の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、日本呼吸器学会（JRS）のガイドラインで定義する COPD と臨床的に診断され、FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、かつ、10 pack years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下に定義する中等症から重症の COPD を有する患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時（Visit 1 時点）の FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が JRS の基準方程式にて算出した正常予測値の 30%以上 80%未満であること。
- 無作為割付時（Visit 2 時点）の FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が JRS の基準方程式にて算出した正常予測値の 80%未満であること。

喘息と診断されている患者、肺癌や α1 抗トリプシン欠損症などの呼吸器疾患を併存している患者、あるいは腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患、又は被験者へのリスクを増大させる可能

性があるその他の疾患に罹患している患者は本試験対象から除外した。被験者の安全を確保するため、本試験では治験実施計画書において中止基準を設けた。

2.7.6.2.11.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GP MDI 28.8 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 14.4 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 7.2 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 7.2 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 3.6 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.11.1.6 治療期間

予定治験期間は最長で 19 週間であり、被験者はこの期間内に 7 日間の治験薬投与を 4 回受けることとした。各治療期の間には 5 日間以上（最長で 21 日間）の休薬期間を設けた。治験スケジュールを表 64に示す。

表 64　　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Treatment Period 3		Treatment Period 4		Follow-up
	Visit 1a	Visit 1b	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10
Study Day	-28 to -7		1	7±2	14	21±2	28	35±2	42	49±2	64
Informed Consent	X										
Eligibility Criteria	X	X	X								
Verify Continued Eligibility by Spirometry					X		X		X		
Reversibility Testing to Ipratropium Bromide	X	X									
Demographics & Medical/Surgical History	X										
Concomitant Medications	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X										X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chest Imaging Test	X										
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test	X		X		X		X		X		X
Clinical Laboratory Testing	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adjust COPD Medications Per Protocol	X									X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Drug Administration			X	X	X	X	X	X	X	X	
Review Subject Diary			X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Drug Dispensing			X		X		X		X		
Study Drug Collection				X		X		X		X	
Ipratropium Bromide Dispensing	X			X		X		X			

表 64　　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Treatment Period 3		Treatment Period 4		Follow-up
	Visit 1a	Visit 1b	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10
Study Day	-28 to -7		1	7±2	14	21±2	28	35±2	42	49±2	64
Ipratropium Bromide Collection			X		X		X		X		
Salbutamol Sulfate Dispensing	X		X	X	X	X	X	X	X		
Salbutamol Sulfate Collection										X	
Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	X	X	X	X	
Metabolite Blood Sample				X		X		X		X	
Assessment of Dry Mouth	X		X	X	X	X	X	X	X	X	

Abbreviations: BMP=basic metabolic panel; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; ECG=electrocardiogram; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; FVC=forced vital capacity; HCG=human chorionic gonadotropin; ICS=inhaled corticosteroid; PEFR=peak expiratory flow rate; Rand=randomization
Note: Premature Discontinuation Visits were captured as unscheduled visits.
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 5-8 より引用

2.7.6.2.11.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.11.1.8 評価基準

有効性の評価

各治療期の治験薬投与開始日を第 1 日目、7 日間の治験薬投与終了日を第 8 日目とした。したがって、第 8 日目（Visit 3、5、7 及び 9）に収集したデータが 7 日間の治験薬投与後のデータとなる。

主要評価項目

- 第 8 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

副次的評価項目

- 第 1 日目及び第 8 日目における FEV_1 AUC_{0-2}
- 第 1 日目及び第 8 日目におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 8 日目における FVC AUC_{0-2}

その他の評価項目

- 第 1 日目及び第 8 日目における投与後の各時点での FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 8 日目における朝の投与前のトラフ FVC のベースラインからの変化量
- 第 1 日目における FVC AUC_{0-2}
- 第 1 日目及び第 8 日目におけるピーク FVC のベースラインからの変化量
- 第 1 日目及び第 8 日目における投与後の各時点での FVC のベースラインからの変化量
- 第 8 日目における朝の投与前のトラフ PEFR のベースラインからの変化量
- 第 1 日目及び第 8 日目における PEFR AUC_{0-2}
- 第 1 日目及び第 8 日目におけるピーク PEFR のベースラインからの変化量
- 第 1 日目及び第 8 日目における投与後の各時点での PEFR のベースラインからの変化量
- 治療期間中におけるレスキュー薬としてのサルブタモール硫酸塩の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）及び心電図検査

2.7.6.2.11.1.9 統計手法

有効性

有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を主要解析集団として実施した。また、ITT 集団を対象とした補助的な解析も実施した。

FEV_1 値は変動しやすいことが知られており、1 時点の投与前値のみでは真のベースライン値を正確に反映していない可能性がある。そのため、統計解析にあたっては、特に記載のない限り各

治療期の初日（第 1 日目）の投与前値の平均値、すなわち、Visit 2、4、6 及び 8 の投与前値の平均値をベースライン値とした。なお、各治療期の投与前値は、投与 60 分前と投与 30 分前の平均値とした。レスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインは、Visit 2（無作為化）の直前 7 日間における欠測のない値の平均値として算出した。

有効性の主要評価項目は、第 8 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量とした。有効性の主要解析は、ベースラインの FEV_1、治療期及び治療（治験薬投与）を共変量とする混合モデルにて実施した。被験者内の相関は、被験者を変量効果としてモデルに加えることにより対応した。このモデルに基づき、各治験薬について最小二乗平均値及び同平均値の標準誤差とその 95%信頼区間を提示することとした。

副次的評価項目の解析は反復測定混合モデルにて実施した。同モデルには、共変量としてベースライン値、治療、及び治療と治療実施日との交互作用を含めた。

その他の評価項目は、主要評価項目の解析に用いたモデルと同様のモデル（ただしベースラインは評価項目に対応するベースライン値を含める）にて解析した。

安全性

安全性に関する解析は、安全性解析集団を対象として実施した。安全性解析集団は、無作為割付けされて治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる集団とした。

各治療期間中に認められた有害事象及び重篤な有害事象の発現（発現例数及び発現率）を、頻度、重症度、治験薬との因果関係の有無及び治験中止の有無別に集計した。特に注目すべき有害事象（奇異性気管支痙攣及び口内乾燥）も記録することとした。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査の結果に関しては、観測値及びベースライン値からの変化についてそれらの要約統計量（例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を示した。臨床的に重要と考えられる検査結果についてはその例数及び発現率を集計し、臨床的に問題となる検査値は有害事象の要約に加えることとした。

2.7.6.2.11.2 試験成績

2.7.6.2.11.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 65に示す。

表 65　　症例の内訳（無作為割付けされた全被験者）

					All Subjects (N=66) n (%)
Not Treated					0
Treated					66 (100)
Treated with GP MDI 28.8 µg					61 (92.4)
Treated with GP MDI 14.4 µg					63 (95.5)
Treated with GP MDI 7.2 µg					62 (93.9)
Treated with Placebo MDI					65 (98.5)
Received Treatment on Day 1 of Treatment Period					
4 Treatment Periods					61 (92.4)
3 Treatment Periods Only					0
2 Treatment Periods Only					2 (3.0)
1 Treatment Periods Only					3 (4.5)
Completed Treatment in Treatment Period					
4 Treatment Periods					61 (92.4)
3 Treatment Periods Only					0
2 Treatment Periods Only					1 (1.5)
1 Treatment Period Only					3 (4.5)
0 Treatment Periods					1 (1.5)
	GP MDI 28.8 µg (N=66) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=66) n (%)	GP MDI 7.2 µg (N=66) n (%)	Placebo MDI (N=66) n (%)	All Subjects (N=66) n (%)
Premature Discontinuation	0	2 (3.0)	0	3 (4.5)	5 (7.6)
Reason for Premature Discontinuation					
Adverse Event(s)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
Subject Discretion	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (3.0)
Investigator or Designee Considers it to be in the Best Interest of the Subject	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
Major Protocol Deviation	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)

Abbreviations: GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 6-1 より引用

mITT 集団における人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 66及び表 67に示す。

表 66　人口統計学的特性（mITT 集団）

	GP MDI 28.8 µg (N=61)	GP MDI 14.4 µg (N=61)	GP MDI 7.2 µg (N=62)	Placebo MDI (N=62)	All Subjects (N=62)
Age (years)					
Mean (SD)	67.6 (7.0)	67.6 (7.0)	67.5 (7.0)	67.5 (7.0)	67.5 (7.0)
Median	67.0	67.0	67.0	67.0	67.0
Min, Max	47, 79	47, 79	47, 79	47, 79	47, 79
Age Group, n (%)					
<65 years	17 (27.9)	17 (27.9)	18 (29.0)	18 (29.0)	18 (29.0)
≥65 years	44 (72.1)	44 (72.1)	44 (71.0)	44 (71.0)	44 (71.0)
Gender, n (%)					
Male	58 (95.1)	58 (95.1)	59 (95.2)	59 (95.2)	59 (95.2)
Female	3 (4.9)	3 (4.8)	3 (4.8)	3 (4.8)	3 (4.8)
Race, n (%)					
Asian	61 (100)	61 (100)	62 (100)	62 (100)	62 (100)
Ethnicity, n (%)					
Non-Hispanic or Latino	61 (100)	61 (100)	62 (100)	62 (100)	62 (100)
BMI, kg/m^2					
Mean (SD)	22.8 (3.1)	22.8 (3.1)	22.7 (3.2)	22.7 (3.2)	22.7 (3.2)
Median	23.3	23.3	23.2	23.2	23.2
Min, Max	15.8, 28.5	15.8, 28.5	15.8, 28.5	15.8, 28.5	15.8, 28.5

Abbreviations: BMI=body mass index; GP=glycopyrronium; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-Treat; SD=standard deviation
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 6-4 より引用

表 67　ベースライン時における喫煙習慣及び ICS の使用状況（mITT 集団）

	GP MDI 28.8 µg (N=61)	GP MDI 14.4 µg (N=61)	GP MDI 7.2 µg (N=62)	Placebo MDI (N=62)	All Subjects (N=62)
Smoking Status, n (%)					
Current Smoker	36 (59.0)	36 (59.0)	37 (59.7)	37 (59.7)	37 (59.7)
Former Smoker	25 (41.0)	25 (41.0)	25 (40.3)	25 (40.3)	25 (40.3)
Number of pack-years [a] smoked, n					
Mean (SD)	51.0 (26.6)	51.0 (26.6)	51.3 (26.4)	51.3 (26.4)	51.3 (26.4)
Median	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0
Min, Max	11.8, 120.0	11.8, 120.0	11.8, 120.0	11.8, 120.0	11.8, 120.0
Used Inhaled Corticosteroids at Baseline, n (%) [b]					
Yes	9 (14.8)	9 (14.8)	9 (14.5)	9 (14.5)	9 (14.5)
No	52 (85.2)	52 (85.2)	53 (85.5)	53 (85.5)	53 (85.5)

Abbreviations: GP=glycopyrronium; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-Treat; SD=standard deviation

a Number of pack-years smoked=(number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.
b "At Baseline" means that the medication was identified as concomitant on the day of the first dose of study drug.
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 6-5 より引用

2.7.6.2.11.2.2 有効性

主要評価項目とした第 8 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の結果を表 68に示す。

いずれの用量の GP MDI 投与時（28.8 μg、14.4 μg 及び 7.2 μg）においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、第 8 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 に統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.0001）。第 8 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の GP MDI 投与時とプラセボ MDI 投与時との群間差は 108～131 mL の範囲であった。

GP MDI 14.4 μg 及び GP MDI 28.8 μg 投与時における朝の投与前のトラフ FEV_1 の平均増加量は同程度であり、GP MDI 7.2 μg 投与時と比較して数値的に大きかったが、GP MDI の用量間の差は統計学的に有意ではなかった。

表 68 治療期第 8 日目の朝の投与前のトラフ FEV_1（L）（mITT 集団）

Treatment Parameter	Baseline FEV_1	Change from Baseline	LS Mean Difference Between Treatments		
			Placebo MDI	GP MDI 14.4 μg	GP MDI 7.2 μg
GP MDI 28.8 μg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.101 (0.151)	-	-	-
Median	1.550	0.100	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.438, 0.423	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.101 (0.0167)	0.131 (0.0184)	0.002 (0.0183)	0.023 (0.0183)
95% CI	-	0.068, 0.134	0.095, 0.168	-0.034, 0.039	-0.013, 0.060
p-value	-	-	<0.0001	0.8983	0.2016
GP MDI 14.4 μg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.097 (0.121)	-	-	-
Median	1.550	0.077	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.116, 0.450	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.098 (0.0167)	0.129 (0.0183)	NA	0.021 (0.0183)
95% CI	-	0.066, 0.131	0.093, 0.165	NA	-0.015, 0.057
p-value	-	-	<0.0001	NA	0.2508
GP MDI 7.2 μg, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	1.569 (0.552)	0.079 (0.130)	-	-	-
Median	1.541	0.058	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.307, 0.340	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.077 (0.0165)	0.108 (0.0183)	Shown above	NA
95% CI	-	0.045, 0.110	0.072, 0.144	Shown above	NA
p-value	-	-	<0.0001	Shown above	NA
Placebo MDI, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	-0.032 (0.126)	-	-	-
Median	1.550	-0.019	-	-	-

表 68　治療期第 8 日目の朝の投与前のトラフ FEV_1（L）（mITT 集団）

Treatment Parameter	Baseline FEV_1	Change from Baseline	LS Mean Difference Between Treatments		
			Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
Min, Max	0.463, 2.764	-0.420, 0.203	-	-	-
LS Mean (SE)	-	-0.031 (0.0167)	NA	Shown above	Shown above
95% CI	-	-0.064, 0.002	NA	Shown above	Shown above

Abbreviations: CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; GP=glycopyrronium; LS mean=least squares mean; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-treat; NA=not applicable; SD=standard deviation; SE=standard error
Notes: Baseline was defined as the mean of available pre-dose values on the first day of each Treatment Period, ie, the mean of pre-dose values at Visits 2, 4, 6, and 8, where the mean of the -60 and -30 minute values were obtained and then all visit means were averaged.
The LS mean = least squares mean from the linear mixed model, which included the following covariates: treatment, baseline FEV_1, and period.
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 7-1 より引用

副次的評価項目とした第 1 日目及び第 8 日目における FEV_1 AUC_{0-2} の結果を表 69に示す。

いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、第 8 日目における FEV_1 AUC_{0-2} に統計学的に有意な改善が認められ（いずれも $p<0.0001$）、群間差は 151～181 mL の範囲であった。また、第 1 日目においても、プラセボ MDI 投与時と比較して統計学的に有意な増加が認められ（いずれも $p<0.0001$）、群間差は 84～133 mL の範囲であった。

第 8 日目における GP MDI 28.8 µg 及び GP MDI 14.4 µg 投与時の FEV_1 AUC_{0-2} の増加量は同程度であり、GP MDI 7.2 µg 投与時と比較して数値的に大きかったが、GP MDI の用量間の差は統計学的に有意ではなかった。第 1 日目では、GP MDI 28.8 µg 投与時における改善は GP MDI 14.4 µg 及び GP MDI 7.2 µg 投与時と比較して統計学的に有意であった（$p\leq0.0250$）。また、第 1 日目では GP MDI 7.2 µg 投与時と比較して GP MDI 14.4 µg 投与時の改善は僅かに大きかったが、その差は統計学的に有意ではなかった。

表 69　治療期第 1 日目及び第 8 日目の FEV_1（L）AUC_{0-2}（mITT 集団）

Treatment Parameter	Baseline FEV_1	FEV_1 AUC_{0-2}	LS Mean Difference Between Treatments		
			Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
Day 1					
GP MDI 28.8 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.177 (0.129)	-	-	-
Median	1.550	0.164	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.111, 0.436	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.176 (0.0149)	0.133 (0.0157)	0.036 (0.0157)	0.049 (0.0157)
95% CI	-	0.146, 0.205	0.102, 0.164	0.005, 0.067	0.018, 0.080
p-value	-	-	<0.0001	0.0250	0.0022
GP MDI 14.4 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.140 (0.118)	-	-	-
Median	1.550	0.120	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.092, 0.400	-	-	-

表 69　治療期第 1 日目及び第 8 日目の FEV_1（L）AUC_{0-2}（mITT 集団）

Treatment			LS Mean Difference Between Treatments		
Parameter	Baseline FEV_1	FEV_1 AUC_{0-2}	Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
LS Mean (SE)	-	0.140 (0.0149)	0.097 (0.0157)	NA	0.013 (0.0157)
95% CI	-	0.111, 0.170	0.066, 0.128	NA	-0.018, 0.044
p-value	-	-	<0.0001	NA	0.4060
GP MDI 7.2 µg, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	1.569 (0.552)	0.128 (0.104)	-	-	-
Median	1.541	0.126	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.145, 0.392	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.127 (0.0148)	0.084 (0.0156)	Shown above	NA
95% CI	-	0.098, 0.157	0.053, 0.115	Shown above	NA
p-value	-	-	<0.0001	Shown above	NA
Placebo MDI, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	1.569 (0.552)	0.041 (0.097)	-	-	-
Median	1.541	0.038	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.180, 0.264	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.043 (0.0148)	NA	Shown above	Shown above
95% CI	-	0.014, 0.073	NA	Shown above	Shown above
Day 8					
GP MDI 28.8 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.195 (0.171)	-	-	-
Median	1.550	0.185	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.173, 0.690	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.194 (0.0187)	0.175 (0.0224)	-0.006 (0.0224)	0.024 (0.0223)
95% CI	-	0.157, 0.230	0.131, 0.219	-0.050, 0.038	-0.020, 0.068
p-value	-	-	<0.0001	0.8003	0.2900
GP MDI 14.4 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.199 (0.160)	-	-	-
Median	1.550	0.155	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.063, 0.734	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.199 (0.0187)	0.181 (0.0224)	NA	0.029 (0.0223)
95% CI	-	0.162, 0.236	0.137, 0.225	NA	-0.015, 0.073
p-value	-	-	<0.0001	NA	0.1902
GP MDI 7.2 µg, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	1.569 (0.552)	0.171 (0.165)	-	-	-
Median	1.541	0.149	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.325, 0.587	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.170 (0.0185)	0.151 (0.0223)	Shown above	NA
95% CI	-	0.133, 0.206	0.107, 0.195	Shown above	NA
p-value	-	-	<0.0001	Shown above	NA
Placebo MDI, n	61	61	-	-	-

表 69　治療期第 1 日目及び第 8 日目の FEV_1（L）AUC_{0-2}（mITT 集団）

Treatment			LS Mean Difference Between Treatments		
Parameter	Baseline FEV_1	FEV_1 AUC_{0-2}	Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.016 (0.136)	-	-	-
Median	1.550	0.034	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.330, 0.331	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.019 (0.0187)	NA	Shown above	Shown above
95% CI	-	-0.018, 0.055	NA	Shown above	Shown above

Abbreviations: CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; GP=glycopyrronium; LS mean=least squares mean; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-treat; NA=not applicable; SD=standard deviation; SE=standard error
Notes: Baseline was defined as the mean of available pre-dose values on the first day of each Treatment Period, ie, the mean of pre-dose values at Visits 2, 4, 6, and 8, where the mean of the -60 and -30 minute values were obtained and then all visit means were averaged.
The LS mean = least squares mean from the linear mixed model, which included the following covariates: treatment, day, treatment by day interaction, baseline FEV_1, and period.
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 7-2 より引用

副次的評価項目とした第 1 日目及び第 8 日目におけるピーク FEV_1 の結果を表 70に示す。

いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、第 8 日目におけるピーク FEV_1 に統計学的に有意な改善が認められ（いずれも $p<0.0001$）、群間差は 155～183 mL の範囲であった。また、第 1 日目においても、プラセボ MDI 投与時と比較して統計学的に有意な増加が認められ（いずれも $p<0.0001$）、群間差は 88～150 mL の範囲であった。

第 8 日目における GP MDI 28.8 µg 及び GP MDI 14.4 µg 投与時のピーク FEV_1 の増加量は同程度であり、GP MDI 7.2 µg 投与時と比較して数値的に大きかったが、GP MDI の用量間の差は統計学的に有意ではなかった。第 1 日目では、GP MDI 28.8 µg 投与時における改善は GP MDI 14.4 µg 及び GP MDI 7.2 µg 投与時と比較して統計学的に有意であった（$p\leq0.0238$）。また、第 1 日目では GP MDI 7.2 µg 投与時と比較して GP MDI 14.4 µg の投与時の改善は僅かに大きかったが、その差は統計学的に有意ではなかった（$p=0.2842$）。

表 70　治療期第 1 日目及び第 8 日目のピーク FEV_1（L）（mITT 集団）

Treatment		Peak Change	LS Mean Difference Between Treatments		
Parameter	Baseline FEV_1	From Baseline	Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
Day 1					
GP MDI 28.8 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.255 (0.153)	-	-	-
Median	1.550	0.242	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.031, 0.612	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.254 (0.0177)	0.150 (0.0183)	0.042 (0.0184)	0.062 (0.0183)
95% CI	-	0.219, 0.289	0.114, 0.186	0.006, 0.078	0.025, 0.098
p-value	-	-	<0.0001	0.0238	0.0009
GP MDI 14.4 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.211 (0.147)	-	-	-

表 70　治療期第 1 日目及び第 8 日目のピーク FEV_1（L）（mITT 集団）

Treatment Parameter	Baseline FEV_1	Peak Change From Baseline	LS Mean Difference Between Treatments		
			Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
Median	1.550	0.178	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.068, 0.627	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.212 (0.0177)	0.108 (0.0183)	NA	0.020 (0.0183)
95% CI	-	0.177, 0.247	0.072, 0.144	NA	-0.016, 0.056
p-value	-	-	<0.0001	NA	0.2842
GP MDI 7.2 µg, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	1.569 (0.552)	0.193 (0.119)	-	-	-
Median	1.541	0.188	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.030, 0.504	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.192 (0.0176)	0.088 (0.0182)	Shown above	NA
95% CI	-	0.157, 0.227	0.052, 0.124	Shown above	NA
p-value	-	-	<0.0001	Shown above	NA
Placebo MDI, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	1.569 (0.552)	0.102 (0.123)	-	-	-
Median	1.541	0.087	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.151, 0.460	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.104 (0.0176)	NA	Shown above	Shown above
95% CI	-	0.069, 0.139	NA	Shown above	Shown above
Day 8					
GP MDI 28.8 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.261 (0.173)	-	-	-
Median	1.550	0.239	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.071, 0.844	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.260 (0.0209)	0.178 (0.0243)	-0.005 (0.0243)	0.022 (0.0242)
95% CI	-	0.219, 0.301	0.130, 0.226	-0.053, 0.043	-0.025, 0.070
p-value	-	-	<0.0001	0.8296	0.3563
GP MDI 14.4 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.264 (0.179)	-	-	-
Median	1.550	0.216	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.033, 0.923	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.265 (0.0209)	0.183 (0.0243)	NA	0.028 (0.0242)
95% CI	-	0.224, 0.306	0.135, 0.231	NA	-0.020, 0.075
p-value	-	-	<0.0001	NA	0.2556
GP MDI 7.2 µg, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	1.569 (0.552)	0.238 (0.177)	-	-	-
Median	1.541	0.213	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.223, 0.670	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.238 (0.0208)	0.155 (0.0242)	Shown above	NA
95% CI	-	0.197, 0.279	0.108, 0.203	Shown above	NA

表 70　治療期第 1 日目及び第 8 日目のピーク FEV_1（L）（mITT 集団）

Treatment Parameter	Baseline FEV_1	Peak Change From Baseline	LS Mean Difference Between Treatments		
			Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
p-value	-	-	<0.0001	Shown above	NA
Placebo MDI, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	1.582 (0.547)	0.080 (0.149)	-	-	-
Median	1.550	0.083	-	-	-
Min, Max	0.463, 2.764	-0.280, 0.457	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.082 (0.0209)	NA	Shown above	Shown above
95% CI	-	0.041, 0.124	NA	Shown above	Shown above

Abbreviations: CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; GP=glycopyrronium; LS mean=least squares mean; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-treat; NA=not applicable; SD=standard deviation; SE=standard error
Notes: Baseline was defined as the mean of available pre-dose values on the first day of each Treatment Period, ie, the mean of pre-dose values at Visits 2, 4, 6, and 8, where the mean of the -60 and -30 minute values were obtained and then all visit means were averaged.
The LS mean = least squares mean from the linear mixed model, which included the following covariates: treatment, day, treatment by day interaction, baseline FEV_1, and period.
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 7-3 より引用

副次的評価項目とした第 8 日目における FVC AUC_{0-2} の結果を表 71に示す。

いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、第 8 日目における FVC AUC_{0-2} に統計学的に有意な改善が認めら（いずれも p<0.0001）、群間差は 176～222 mL の範囲であった。

第 8 日目における GP MDI 28.8 µg 及び GP MDI 14.4 µg 投与時の FVC AUC_{0-2} の増加量は同程度であり、GP MDI 7.2 µg 投与時と比較して数値的に大きかったが、これらの差は統計学的に有意ではなかった。

表 71　治療期第 8 日目の FVC (L) AUC_{0-2}（mITT 集団）

Treatment Parameter	Baseline FVC	FVC AUC_{0-2}	LS Mean Difference Between Treatments		
			Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
GP MDI 28.8 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	3.138 (0.689)	0.274 (0.311)	-	-	-
Median	3.119	0.172	-	-	-
Min, Max	1.427, 4.662	-0.211, 1.312	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.273 (0.0334)	0.227 (0.0361)	0.008 (0.0360)	0.051 (0.0359)
95% CI	-	0.207, 0.339	0.155, 0.298	-0.063, 0.080	-0.020, 0.121
p-value	-	-	<0.0001	0.8171	0.1613
GP MDI 14.4 µg, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	3.138 (0.689)	0.261 (0.349)	-	-	-
Median	3.119	0.134	-	-	-
Min, Max	1.427, 4.662	-0.146, 1.469	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.265 (0.0334)	0.218 (0.0360)	NA	0.042 (0.0359)

表 71　治療期第 8 日目の FVC (L) AUC_{0-2}（mITT 集団）

Treatment Parameter	Baseline FVC	FVC AUC_{0-2}	LS Mean Difference Between Treatments		
			Placebo MDI	GP MDI 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg
95% CI	-	0.199, 0.331	0.147, 0.289	NA	-0.029, 0.113
p-value	-	-	<0.0001	NA	0.2421
GP MDI 7.2 µg, n	62	62	-	-	-
Mean (SD)	3.128 (0.688)	0.225 (0.285)	-	-	-
Median	3.100	0.164	-	-	-
Min, Max	1.427, 4.662	-0.446, 0.923	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.223 (0.0333)	0.176 (0.0359)	Shown above	NA
95% CI	-	0.157, 0.288	0.105, 0.247	Shown above	NA
p-value	-	-	<0.0001	Shown above	NA
Placebo MDI, n	61	61	-	-	-
Mean (SD)	3.138 (0.689)	0.041 (0.217)	-	-	-
Median	3.119	0.015	-	-	-
Min, Max	1.427, 4.662	-0.711, 0.521	-	-	-
LS Mean (SE)	-	0.047 (0.0334)	NA	Shown above	Shown above
95% CI	-	-0.019, 0.113	NA	Shown above	Shown above

Abbreviations: AUC0-2=area under the curve from 0 to 2 hours; CI=confidence interval; FVC=forced vital capacity; GP=glycopyrronium; LS mean=least squares mean; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-treat; NA=not applicable; SD=standard deviation; SE=standard error
Notes: Baseline was defined as the mean of available pre-dose values on the first day of each Treatment Period, ie, the mean of pre-dose values at Visits 2, 4, 6, and 8, where the mean of the -60 and -30 minute values were obtained and then all visit means were averaged.
The LS mean = least squares mean from the linear mixed model, which included the following covariates: treatment, day, treatment by day interaction, baseline FVC, and period.
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 7-4 より引用

FEV_1、FVC 及び PEFR に関するその他の有効性評価項目についても、主要及び副次的有効性評価項目と同様の結果が認められた。いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、肺機能に関する評価項目に改善が認められ、概して、GP MDI 28.8 µg 及び GP MDI 14.4 µg 投与時における改善は GP MDI 7.2 µg 投与時に比べて数値的に大きかった。

本試験の対象集団では、ベースライン時におけるレスキュー薬としてのサルブタモールの 1 日平均使用回数は概して少なかった。しかしながら、いずれの用量の GP MDI 投与時においてもプラセボ MDI 投与時と比較して、レスキュー薬としてのサルブタモールの 1 日平均使用回数は少なかった。なお、GP MDI の用量間ではほとんど差は認められなかった。

2.7.6.2.11.2.3　安全性

2.7.6.2.11.2.3.1　有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 72に示す。

有害事象は、66 例中 20 例（30.3%）で認められた。その内訳は、GP MDI 28.8 µg 投与時 61 例中 5 例（8.2%）、GP MDI 14.4 µg 投与時 63 例中 6 例（9.5%）、GP MDI 7.2 µg 投与時 62 例中 7

例（11.3%）及びプラセボ MDI 投与時 65 例中 6 例（9.2%）であった。重篤な有害事象、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重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、治療間で同程度であった。

表 72　有害事象発現状況（安全性解析集団）

	GP MDI 28.8 µg (N=61) n (%) [events]	GP MDI 14.4 µg (N=63) n (%) [events]	GP MDI 7.2 µg (N=62) n (%) [events]	Placebo MDI (N=65) n (%) [events]	All Subjects (N=66) n (%) [events]
Subjects with At Least 1 TEAE	5 (8.2) [5]	6 (9.5) [8]	7 (11.3) [8]	6 (9.2) [11]	20 (30.3) [32]
Subjects with TEAEs Related to Study Treatment [a]	0	1 (1.6) [1]	1 (1.6) [1]	1 (1.5) [6]	3 (4.5) [8]
Subjects with Serious TEAEs	0	0	0	1 (1.5) [2]	1 (1.5) [2]
Subjects with Serious TEAEs Related to Study Treatment [a]	0	0	0	1 (1.5) [2]	1 (1.5) [2]
Subjects with TEAEs Leading to Early Discontinuation	0	0	0	1 (1.5) [2]	1 (1.5) [2]
Deaths	0	0	0	0	0

Abbreviations: GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event
a　Related=possibly, probably, or definitely related to study drug in the opinion of the Investigator.
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 8-1 より引用

比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上報告された有害事象）を表73に示す。

比較的発現頻度の高かった有害事象（器官別大分類）は「感染症および寄生虫症」（9 例［13.6%］）及び「胃腸障害」（4 例［6.1%］）であった。また、比較的発現頻度の高かった有害事象（基本語）は鼻咽頭炎（4 例［6.1%］）及び発疹（2 例［3.0%］）であった。

表 73　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上報告された有害事象）（安全性解析集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	GP MDI 28.8 µg (N=61) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=63) n (%)	GP MDI 7.2 µg (N=62) n (%)	Placebo MDI (N=65) n (%)	All Subjects (N=66) n (%)
At least 1 TEAE	5 (8.2)	6 (9.5)	7 (11.3)	6 (9.2)	20 (30.3)
感染症および寄生虫症	0	3 (4.8)	3 (4.8)	4 (6.2)	9 (13.6) [a]
鼻咽頭炎	0	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.5)	4 (6.1)
胃腸障害	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	4 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.6)	0	2 (3.1)	3 (4.5)
心臓障害	0	0	2 (3.2)	0	2 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.0)
発疹	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.0)

Abbreviations: GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
a Subject [redacted] reported TEAEs in the Infection and Infestations SOC after treatment with both GP MDI 14.4 µg and GP MDI 7.2 µg.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 8-2 より引用

治験薬と関連ありと判断された有害事象を表 74に示す。

治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、高カリウム血症（GP MDI 14.4 µg 投与時の 1 例［1.6%］）、徐脈（GP MDI 7.2 µg 投与時の 1 例［1.6%］）、発熱、肺炎、筋力低下、COPD、咳嗽、及び喀痰増加（以上、いずれもプラセボ MDI 投与時の 1 例［1.5%］で発現）であった。GP MDI 28.8 µg 投与時では治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象はみられなかった。また、2 例以上で治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

表 74　治験薬と関連ありと判断された有害事象（安全性解析集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	GP MDI 28.8 µg (N=61) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=63) n (%)	GP MDI 7.2 µg (N=62) n (%)	Placebo MDI (N=65) n (%)	All Subjects (N=66) n (%)
At Least 1 Drug-Related TEAE	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.5)
心臓障害	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)
徐脈	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
発熱	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
肺炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.5)
高カリウム血症	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
筋力低下	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
咳嗽	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
喀痰増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)

Abbreviations: GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Suspected to be drug-related=possibly, probably, or definitely.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT001004 試験）の Table 8-3 より引用

報告された有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、治療間で概ね同様であった。なお、重度の有害事象はプラセボ MDI 投与時に認められた慢性閉塞性肺疾患（COPD 増悪）1 例（1.5%）のみであった。

2.7.6.2.11.2.3.2 死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.11.2.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告は 1 例（プラセボ MDI 投与時）であり、その内容は肺炎及び慢性閉塞性肺疾患であった。これらの事象はいずれも治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断され、治験薬投与中止に至った。この以外の被験者では、重篤な有害事象又は有害事象による投与中止例の報告はなかった。

2.7.6.2.11.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

重篤な有害事象の項（2.7.6.2.11.2.3.3項）参照のこと。

2.7.6.2.11.2.3.5 特に注目すべき有害事象

MDI からの吸入に伴う有害事象である奇異性気管支痙攣及び口内乾燥を特に注目すべき有害事象とした。本試験において奇異性気管支痙攣の報告はなかった。口内乾燥は GP MDI 28.8 μg 投与時に 1 例（1.6%）で認められた。

2.7.6.2.11.2.3.6 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び腎機能検査項目におけるベースラインから投与終了時の変動は僅かであり、治療間で同様であった。

血液学的検査項目において、グレード 3 又は 4 への変動を示した被験者は認められず、グレード 0 からグレード 1 又は 2 への変動を示した被験者もほとんど認められなかった。

血液生化学検査項目において、グレード 4 への変動を示した被験者は認められず、また、クレアチニン増加及び高血糖のグレード 0 からグレード 1 への変動を除いては、グレード 1、2 又は 3 への変動が認められた被験者もほとんど認められなかった。これらの変動は治療間でほぼ同様であった。

推算糸球体ろ過率について、グレード 3 又は 4 への変動を示した被験者は認められず、グレード 0 からグレード 2 への変動が認められた被験者もほとんど認められなかった。

ベースライン時点以降に新たに発現又は悪化した臨床的に重要と考えられる血糖値、カリウム値、肝機能検査値及び腎機能検査値の発現率は低く、いずれの治療でも同程度であった。

2.7.6.2.11.2.3.7 心電図所見

治験薬投与終了時に測定した心拍数、Fridericia 式による補正 QT 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔には、いずれの治療においても問題となるベースラインからの変動は認められなかった。心電図パラメータのベースラインからの変化は僅かであり、いずれの治療でも概ね同程度であった。

ベースライン時点以降にみられた臨床的に重要と考えられる心電図パラメータ値の発現率は低く、いずれの治療でも概ね同程度であった。

2.7.6.2.11.2.3.8 バイタルサイン

第 1 日目及び第 8 日目の投与 30 分後及び 2 時間後又は治験薬投与終了時に測定したバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）の平均値には、いずれの治療においても問題となるベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサインの平均変化量は、いずれの治療でも概ね同程度であった。

臨床的に重要と考えられる収縮期血圧低下、拡張期血圧低下及び徐脈の発現率は低く、いずれの治療でも同程度であった。臨床的に重要と考えられる収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇又は頻脈は認められなかった。

2.7.6.2.11.3 結論

本試験における肺機能の評価に基づく結果から、中等症から重症の日本人 COPD 患者に GP MDI を 28.8 µg、14.4 µg 及び 7.2 µg 1 日 2 回の用法・用量で投与したときの有効性が確認された。

本試験の結果から、日本人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いことが確認された。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。

GP MDI の安全性は概して良好であり、中等症から重症の日本人 COPD 患者において新たな安全性上のリスクは特定されなかった。

2.7.6.2.12 PT0050801 試験（評価資料）5.3.5.1.5

治験の課題：

中等症から重症の COPD 患者を対象に、3 用量のホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（FF MDI）の単回投与を実薬対照の非盲検のホルモテロール市販製剤（Foradil® Aerolizer®）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 5 期クロスオーバー試験

治験実施施設：

多施設共同試験。オーストラリア及びニュージーランドの 5 施設で実施された。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2008 年 11 月 6 日

最後の被験者の完了日：2009 年 5 月 26 日

開発のフェーズ：

第 I 相／前期第 II 相

2.7.6.2.12.1 試験方法

2.7.6.2.12.1.1 目的

主要目的

中等症から重症の COPD 患者を対象として、3 用量の FF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 2.4 µg、4.8 µg 及び 9.6 µg）単回投与時の気管支拡張作用を、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の評価に基づきプラセボ MDI と比較検討すること。

副次的目的

効果発現（治験薬投与日のベースラインからの FEV_1 の 10%超改善）までの時間を評価すること。ピーク FEV_1、PEFR、FVC、トラフ FEV_1 及びピーク IC について治験薬投与日のベースラインからの平均変化量を評価すること。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の評価に基づき FF MDI の Foradil Aerolizer に対する非劣性を評価すること。有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）及び 12 誘導心電図検査所見に基づき安全性を評価すること。

薬物動態に関する目的

Foradil Aerolizer 12 µg（マウスピースからの噴霧量として 10 µg に相当）投与と同等の全身曝露量（血漿中濃度）を示す FF MDI の用量を特定すること。FF MDI の用量比例性を確認すること。

探索的目的

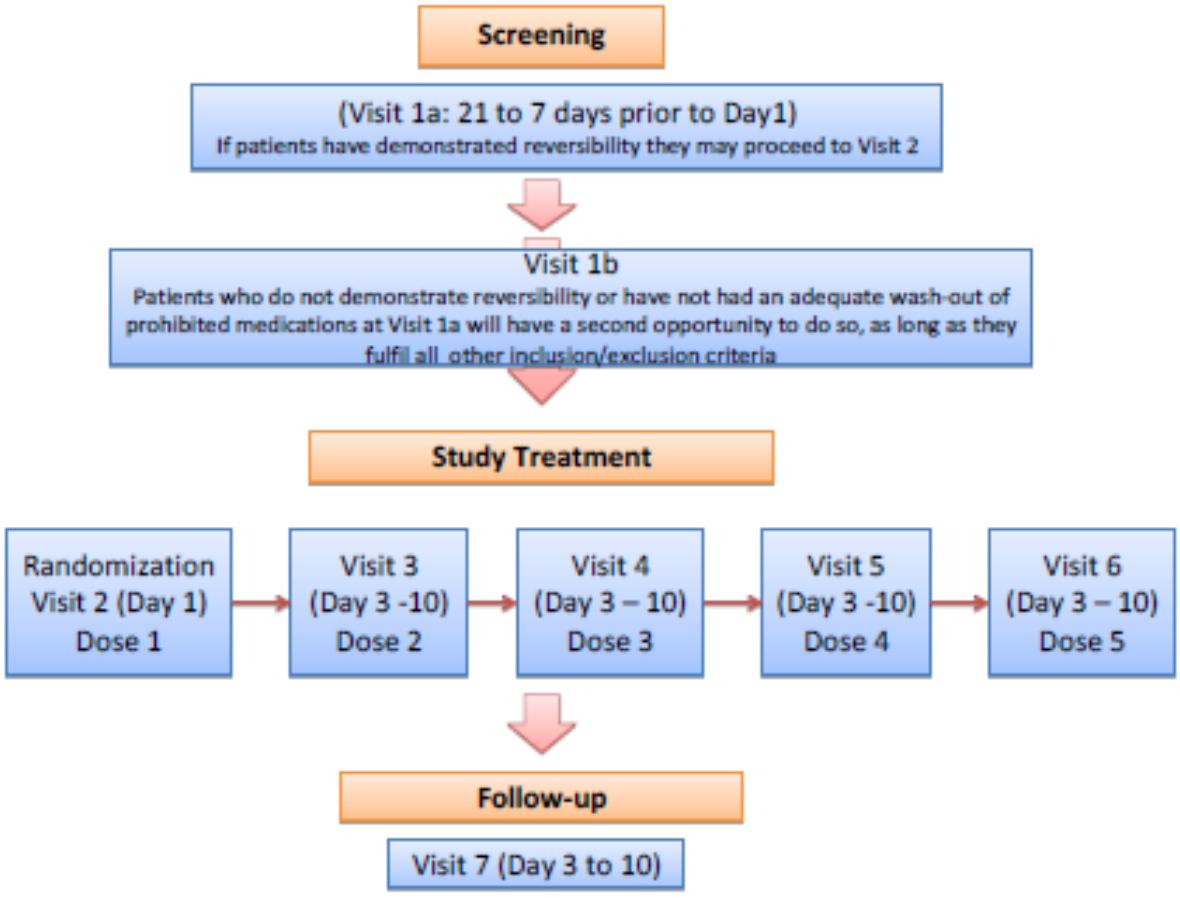
薬力学及び薬物動態の決定因子との結果に基づき最適な治療可能比を特定すること。

2.7.6.2.12.1.2　　治験方法

中等症から重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照 5 期クロスオーバー試験では、3 用量の FF MDI 単回投与と実薬対照とした非盲検のホルモテロール市販製剤（Foradil Aerolizer）の単回投与を比較検討することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上 4 週間以内のスクリーニング期間を設けることとした。なお、無作為化／ベースライン来院時（Visit 2）及びそれ以降の来院時（Visit 3、4、5 及び 6）には、来院前の少なくとも 8 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 12に示す。治験薬として FF MDI 2.4 µg、4.8 µg 及び 9.6 µg、Foradil Aerolizer 12 µg 並びにプラセボ MDI を単回投与とした。被験者への治験薬の投与順序については、FF MDI は低用量から高用量へ順次投与することとしたが、Foradil Aerolizer 及びプラセボ MDI の投与時期については無作為化することとした。それぞれの治療の間には、3 日以上 10 日以内の休薬期間を設けた。休薬期間中は、スクリーニング来院時に調整された COPD 治療薬を再開することとした。

図 12　　治験フロー図



治験総括報告書（PT0050801 試験）の Figure 5-1 より引用

2.7.6.2.12.1.3 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 25 例とした。本試験での組入れ例数は 34 例であり、これら全例が安全性解析集団となった。有効性解析集団は 32 例であった。

2.7.6.2.12.1.4 診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時点のサルブタモール投与後の FEV_1/FVC が 0.70 以下であること。
- スクリーニング時点のサルブタモール投与後の FEV_1 が正常予測値（NHANES III の基準方程式を用いて算出した値）の 40%以上 80%以下であること。
- 短時間作用性 β-刺激薬の投与に対して気道可逆性を示す（ベースライン時にサルブタモール MDI 4 吸入投与の約 30 分後に測定した FEV_1 に 12%超かつ 150 mL 超の改善がみられる、又は FEV_1 に 200 mL 超の改善が認められる）。

2.7.6.2.12.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- FF MDI 2.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 2.4 µg を 1 回 1 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 4.8 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 2.4 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 2.4 µg を 1 回 4 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.12.1.6 治療期間

被験者は、クロスオーバー法にて治験薬の単回投与を 5 回受けることとした。治験スケジュールを表 75に示す。

表 75　　治験スケジュール

	Screening		Treatment Phase					Follow -up
Procedures	Visit 1a	Visit 1b	Visit 2 (Randomization)	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Study Days	-21 to -7	-19 to -7	1	3-10	3-10	3-10	3-10	3-10
Informed consent	X							
Demography and medical history	X							
Concomitant medications and change in inhaled medications	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant illnesses	X		X	X	X	X	X	X
Vital signs	X		X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X	X
Spirometry	X		X	X	X	X	X	X
Physical examination	X							X
Clinical laboratory testing: Haematology and Chemistry	X		X	X	X	X	X	X
Urinalysis and urine drug screen	X							
Chest X-ray	X							
β-hCG pregnancy test	X (serum)		X (urine)					X (urine)
Hepatitis B/C serology	X							
SABA reversibility testing	X	X						
Inhalation device training	X		X	X	X	X	X	
Study drug administration			X	X	X	X	X	
Pharmacokinetic samples			X	X	X	X	X	
Adverse event recording	X	X	X	X	X	X	X	X

治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 5-1 より引用

2.7.6.2.12.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- 非盲検の Foradil Aerolizer 12 µg：乾燥粉末吸入剤で 1 回 1 カプセル（FF 二水和物として 10 µg の噴霧量に相当する 12 µg 含有）、単回投与、ロット番号 [redacted]
- プラセボ MDI：単回投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.12.1.8 評価基準

有効性

- FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（主要評価項目）
- 効果発現までの時間
- ピーク FEV_1
- PEFR
- FVC
- トラフ FEV_1
- ピーク IC

薬物動態及び薬力学

血漿中ホルモテロール濃度測定用の血液検体を、被験者の半数については、投与前、投与後 2、5 及び 15 分、並びに、投与後 1、4 及び 12 時間に、残りの被験者については、投与前、投与後 2、5 及び 30 分、並びに、投与後 2、6 及び 12 時間にそれぞれ採取し、得られた血漿中濃度に基づいて薬物動態パラメータを算出することとした。また、スパイロメトリー検査項目（FEV_1）と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}）との比を算出した。

安全性

有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）及び 12 誘導心電図検査所見

2.7.6.2.12.1.9 統計手法

人口統計学的特性及び安全性に関する解析は、ITT 集団を対象として実施した。ITT 集団は、無作為割り付けされて、少なくとも 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者からなる集団とした。

薬物動態、薬力学及び有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を対象とした。mITT 集団とは、治験薬投与後 6 時間以上評価を継続した被験者からなる集団とした。感度分析は、治験実施計画書に規定したすべての治療期を完了したすべての被験者で構成される PP 集団（治験実施計画書に適合した集団）を対象として実施した。

有効性

主要評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$）は反復測定 ANOVA にて解析した。ANOVA モデルでは、治験薬による治療を固定効果とし、個体内誤差は相関があるとし、個体間誤差は独立とした。各治療における平均値及び 95%信頼区間を算出した。各用量の FF MDI とプラセボ MDI との比較、非劣性マージンを 0.1 L とした各用量の FF MDI と Foradil Aerolizer との比較、並びに有効成分濃度の線形性の検討を目的に、線形対比及び関連する両側 95%信頼区間を推定した。これらのモデルに

は共変量として、年齢、性別、身長、及び治験実施日のベースラインを含めた。有効性の副次的評価項目（ピーク FEV_1、トラフ FEV_1、FVC、ピーク IC 及び PEFR のベースラインからの変化量）についても同様の統計解析を実施したが、非劣性についての比較は行わなかった。

薬物動態及び薬力学

NCA 法に基づくパラメータ推定値について、治療を固定効果、個体内誤差は相関していて、個体間誤差は独立しているとする反復測定 ANOVA を用いて解析を実施した。プラセボ群はこの解析から除外し、mITT 集団についてのみ計算を行うこととした。各用量の FF MDI について実薬対照との比較に基づく相対的バイオアベイラビリティを算出した。また、製剤間の生物学的同等性を評価するため、線形反復測定解析で得られた推定値に基づいて 90%信頼区間を算出した。

被験者ごとに、血漿中ホルモテロール濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ に対する FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の比及び血漿中ホルモテロール濃度の C_{max} に対するピーク FEV_1 の比を算出し、治療を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルにて用量間の比較を行うこととした。

安全性

治験薬投与中に発現又は悪化した有害事象（以下、「有害事象」と記載）について集計し、また、重症度別及び治験薬との因果関係の有無別の集計も実施した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査の結果に関しては、観測値及びベースライン値からの変化の要約統計量を求めた。

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験への組入れ例数は 34 例であり、このうち完了例は 29 例であった。

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 76に示す。被験者の平均年齢は 65 歳（範囲 41～79 歳）であり、男女の割合はほぼ均等であった（女性 16 例、男性 18 例）。被験者の 94.1%は白人であった。スクリーニング時の FEV_1 平均値は、気管支拡張薬投与前では 1.35 L（予測値の 46.92%）、気管支拡張薬投与後では 1.64 L（予測値の 56.97%）であった。

表 76　人口統計学的特性及びその他の患者背景

Characteristic	All Patients (N = 34)
Demographics	
Sex (n), Male/Female	18/16
Age (years), Mean ± SD (Median [Range])	64.76 ± 8.12 (65.5 [41 – 79])
Race (n), Caucasian/South Asian/Other	32/1/1
Smoking Status (n), Current/Former	9/25
Smoking History (Pack Years), Mean ± SD (Median [Range])	46.68 ± 29.70 (34.25 [18.8 – 123.0])
Screening Lung Function (pre- or post-albuterol)	
Pre-Dose FEV_1 (L), Mean ± SD (Median [Range])	1.35 ± 0.50 (1.29 [0.49 – 2.48])
% Predicted Pre-dose FEV_1 (%), Mean ± SD (Median [Range])	46.92 ± 13.19 (44.50 [25 – 69])
Pre-Dose FVC (L), Mean ± SD (Median [Range])	2.87 ± 0.87 (2.81 [1.25 – 4.61])
Pre-Dose PEFR (L/min), Mean ± SD (Median [Range])	242.15 ± 95.16 (218 [93 – 468])
SABA Reversibility	
Post-Dose FEV_1 (L), Mean ± SD [Median (Range)]	1.64 ± 0.54 (1.56 [0.78 – 2.84])
% Predicted Post-dose FEV_1 (%), Mean ± SD [Median (Range)]	56.97 ± 13.26 (53.8 [40.0 - 80.4])

治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 7-2 より引用

2.7.6.2.12.2.2　有効性

有効性の主要評価項目とした FEV_1 AUC_{0-12} の結果を表 77に示す。また、FEV_1 のベースラインからの平均変化量の推移を図 13に示す。いずれの用量の FF MDI 投与時においてもプラセボ投与時と比較して、統計学的に有意な FEV_1 AUC_{0-12} の増加が認められた（いずれも $p<0.001$）。FF MDI 9.6 µg 投与時と Foradil Aerolizer 投与時における FEV_1 の改善は類似しており、反応曲線の経時的変化はほぼ同様であった。

FF MDI 9.6 µg は、Foradil Aerolizer と比較して、FEV_1 のベースラインからの改善において、いずれの評価時点でも事前に設定した非劣性マージンは 100 mL に基づいて統計学的に非劣性であることが示された。さらなる解析から、非劣性マージンが約 45 mL であったとしても非劣性を支持できることができ、FF MDI 9.6 µg は Foradil Aerolizer とほぼ同様の有効性を有することがさらに確認された。なお、FF MDI 2.4 µg 及び 4.8 µg では、ほぼすべての評価時点において Foradil Aerolizer に劣る結果であった。

概して、副次的評価項目（効果発現までの時間、ピーク及びトラフ FEV_1、FVC、PEFR 及びピーク IC）の解析結果は主要評価項目の結果を裏付けるものであり、FF 2.4 µg、4.8 µg 及び 9.6 µg の用量と有効性の関連性、並びに FF MDI 9.6 µg は Foradil Aerolizer とほぼ同様の有効性を有することが示された。

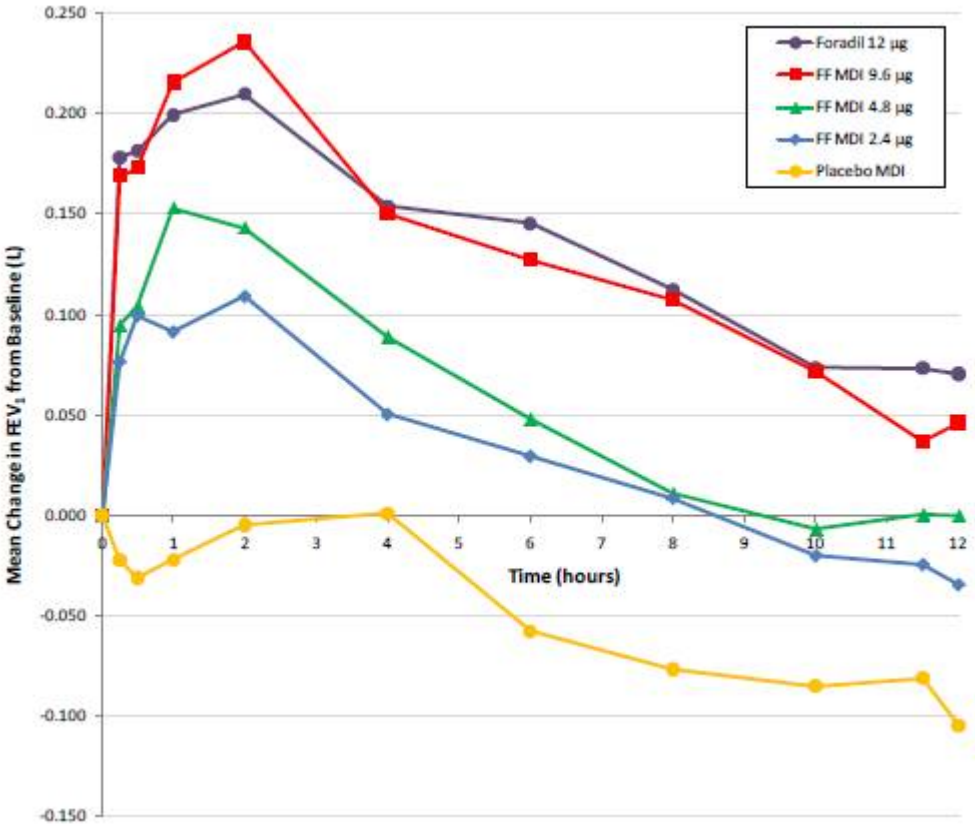
表 77　　有効性の主要評価項目とした FEV_1 AUC_{0-12} の平均変化量のプラセボとの比較結果（有効性 mITT 集団）

	FF MDI 2.4 µg	FF MDI 4.8 µg	FF MDI 9.6 µg
FEV_1 AUC_{0-12} (L), Difference (Mean ± SE)	0.0815 ± 0.0185	0.1034 ± 0.0189	0.1759 ± 0.0195
p-value[1]	<0.001	<0.001	<0.001

[1] P-values for comparisons with placebo from repeated measures analysis of variance (ANOVA), in which treatment was a fixed effect, within-subject errors were correlated, and between-subject errors were independent. Covariates included in the model were age, sex, height, and test day baseline.

治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 7-3 より引用

図 13　　FEV_1 のベースラインからの平均変化量の推移（有効性 mITT 集団）



治験総括報告書（PT0050801 試験）の Figure 7-1 より引用

2.7.6.2.12.2.3　　薬物動態及び薬力学

ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} は FF MDI の用量に比例して増加したことから、FF MDI の用量とホルモテロールの全身曝露量の間に明らかな線形性が確認された。また、FF MDI 9.6 µg 投与時の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイルは、Foradil Aerolizer 12 µg 投与時と類似していた。

表 78　血漿中ホルモテロール濃度の AUC_{0-12} 及び C_{max}（薬物動態 mITT 集団）

	FF MDI 2.4 µg		FF MDI 4.8 µg		FF MDI 9.6 µg		Foradil 12 µg	
	n	Mean (90% CI)[1]	n	Mean (90% CI)[1]	n	Mean (90% CI)[1]	n	Mean (90% CI)[1]
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	21	11.07 (6.32, 15.82)	21	18.53 (13.77, 23.29)	20	35.13 (30.28, 39.98)	23	38.67 (34.09, 43.25)
C_{max} (pg/mL)	21	1.63 (0.64, 2.61)	21	3.38 (2.40, 4.37)	20	6.14 (5.13, 7.14)	23	6.21 (5.26, 7.16)

[1] Non-compartmental parameter estimates were analyzed using a repeated-measures ANOVA, in which treatment was a fixed effect, within-subject errors were correlated, and between-subject errors were independent.

治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 7-4 より引用

表 79　Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI の相対的バイオアベイラビリティ

	FF MDI 2.4 µg	FF MDI 4.8 µg	FF MDI 9.6 µg
	Ratio (90% CI)[1]	Ratio (90% CI)[1]	Ratio (90% CI)[1]
AUC_{0-12}	1.055 (0.908, 1.225)	0.903 (0.780, 1.046)	0.855 (0.737, 0.993)
C_{max}	1.498 (1.205, 1.863)	1.023 (0.851, 1.230)	1.013 (0.839, 1.223)

[1] Mean log PK parameters and 90% confidence intervals (CIs) of their ratios were calculated from the mixed model analysis of variance. These estimates and CIs were exponentiated to give CIs on the relative availability (rather than log relative availability) scale.

治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 7-5 より引用

ホルモテロールの曝露量とスパイロメトリー反応との関係性について、FF MDI と Foradil Aerolizer の間の違いを示唆する証拠は認められなかった。

表 80　薬力学の解析結果（薬力学 mITT 集団）

	FF MDI 2.4 µg	FF MDI 4.8 µg	FF MDI 9.6 µg	Foradil 12 µg
Group Means and 95% CIs				
FEV_1 AUC_{0-12} / Formoterol AUC_{0-12}	-0.0001 (-0.0047, 0.0044)	0.0004 (-0.0042, 0.0050)	0.0034 (-0.0013, 0.0081)	0.0026 (-0.0019, 0.0070)
Peak FEV_1/ Formoterol C_{max}	0.8277 (0.6534, 1.002)	0.5612 (0.4187, 0.7038)	0.3431 (0.1964, 0.4899)	0.3151 (0.1801, 0.4502)
Comparison to Foradil, Mean (SE)				
FEV_1 AUC_{0-12} / Formoterol AUC_{0-12}	-0.0027 (0.0024) p = 0.258	-0.0022 (0.0024) p = 0.363	0.0008 (0.0023) p = 0.719	--
Peak FEV_1/ Formoterol C_{max}	0.5126 (0.1060) p < 0.001	0.2461 (0.0928) p = 0.012	0.02800 (0.0938) p = 0.767	--

治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 7-6 より引用

2.7.6.2.12.2.4 安全性

2.7.6.2.12.2.4.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 81に、また、2 件以上報告された有害事象を表 82に示す。有害事象の発現件数は 62 件であり、その内訳は、プラセボ投与後が 17 件、FF MDI 2.4 µg、4.8 µg 及び 9.6 µg 投与後がそれぞれ 12 件、10 件及び 6 件、Foradil Aerolizer 12 µg 投与後が 17 件であった。それぞれの治験薬投与後に発現した有害事象の発現頻度に顕著な差は認められなかった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、また、治験薬との関連性はほとんどが関連なし又はおそらく関連なしと判断された。

表 81 有害事象発現状況（ITT 集団）

			FF MDI			Foradil	Follow-	
	Screening	Placebo	2.4 µg	4.8 µg	9.6 µg	12 µg	up	Total
No. of Patients Treated	34	33	34	32	29	32	34	--
Number of Events	11	17	12	10	6	17	5	78
By Severity								
Mild	2	11	9	8	3	12	3	48
Moderate	6	5	3	1	2	5	2	24
Severe	3	1	0	1	1	0	0	6
By Relationship to Treatment								
Not Related	9	9	5	4	4	12	4	47
Unlikely	1	4	6	5	0	4	0	20
Possible/ Probable	1	4	1	1	2	1	1	11
Causing Withdrawal	0	0	1	1	0	1	0	3

治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 8-1 より引用

表 82 2 件以上報告された有害事象（ITT 集団）

System Organ Class			FF MDI			Foradil	Follow-
Preferred Term	Screening	Placebo	2.4 µg	4.8 µg	9.6 µg	12 µg	up
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
胸部不快感	0	1	0	1	0	0	0
咳嗽	0	3	0	0	0	0	0
呼吸困難	2	2	1	1	0	1	0
喘鳴	0	2	0	0	0	0	0
神経系障害							
頭痛	1	2	5	0	1	2	0
片頭痛	1	0	0	0	2	0	0
胃腸障害							
消化不良	0	0	0	1	0	1	0
悪心	0	2	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害							

表 82　2 件以上報告された有害事象（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Screening	Placebo	FF MDI			Foradil	Follow-up
			2.4 µg	4.8 µg	9.6 µg	12 µg	
日光性角化症	0	0	0	0	0	3	0
外科および内科処置							
皮膚病変切除	0	0	0	0	0	2	0
眼障害							
結膜炎	0	1	0	1	0	0	0

MedDRA 12.0
治験総括報告書（PT0050801 試験）の Table 8-2 より引用

2.7.6.2.12.2.4.2　死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.12.2.4.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、2 例（小腸閉塞及び COPD 増悪）で報告されたが、両事象とも治験薬との関連なしと判断された。

2.7.6.2.12.2.4.4　治験薬投与中止に至った有害事象

有害事象による投与中止例は 3 例（COPD 増悪、呼吸困難及び心房細動）で報告されたが、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。

2.7.6.2.12.2.4.5　特に注目すべき有害事象

本試験で特に注目すべき有害事象とした振戦は、FF MDI 9.6 µg 投与後に 1 例報告され、治験薬投与とおそらく関連ありと判断された。

2.7.6.2.12.2.4.6　臨床検査値

概して、血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化は僅かであり、FF MDI 投与後とプラセボ MDI 又は Foradil Aerolizer 投与後で重要な差は認められなかった。低カリウム血症を示唆する傾向はみられず、また、臨床的に重要な血清カリウム値を示した被験者も認められなかった。

2.7.6.2.12.2.4.7　心電図所見

QTcF のベースラインからの平均変化量は僅かであり、臨床的に重要な QTcF の変化が認められた被験者数も少数であった。また、QTcF のベースラインからの平均変化量に FF MDI 投与時とプラセボ MDI 又は Foradil Aerolizer 投与時で重要な差や特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.12.2.4.8 バイタルサイン

概して、バイタルサインの変化は僅かであり、FF MDI 投与後とプラセボ MDI 又は Foradil Aerolizer 投与後で重要な差は認められなかった。

2.7.6.2.12.3 結論

有効性に関する結論

FF MDI 9.6 µg の気管支拡張効果は、プラセボ MDI と比較して統計学的に有意に優れており、また、Foradil Aerolizer 12 µg とほぼ同等であることが確認された。FF MDI 2.4 µg 及び 4.8 µg の気管支拡張効果は、プラセボ MDI と比較して投与後 12 時間にわたり統計学的に有意に優れていたが、Foradil Aerolizer との比較では概して劣っていた。

薬物動態／薬力学に関する結論

FF MDI 9.6 µg は Foradil Aerolizer 12 µg と同様の薬物動態プロファイルを示すことが確認された。

安全性に関する結論

FF MDI 2.4 µg、4.8 µg 及び 9.6 µg の安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。また、FF MDI 2.4 µg、4.8 µg 及び 9.6 µg の安全性プロファイルは、プラセボ及び Foradil Aerolizer と同様であった。

2.7.6.2.13 PT005003 試験（評価資料）5.3.5.1.6

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、3 用量の FF MDI の有効性及び安全性を実薬対照の Foradil Aerolizer（12 μg 及び 24 μg、非盲検）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 6 群 6 期クロスオーバー単回投与試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 3 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2011 年 5 月 11 日 最後の被験者の完了日：2011 年 7 月 28 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.13.1 試験方法

2.7.6.2.13.1.1 目的

本試験の全般的目的は、サルブタモールに対して気道可逆性を示す中等症から重症の COPD 患者を対象に、FF MDI（7.2 μg、9.6 μg 及び 19.2 μg）、プラセボ MDI 及び Foradil Aerolizer（Foradil：12 μg 及び 24 μg）を単回投与し、今後検討すべき FF MDI の用量を選択するため、薬力学的効果が Foradil 12 μg と同程度であり、かつ、全身曝露量が Foradil 12 μg と同程度又はそれ以下である FF MDI の用量を確認することとした。さらに、FF MDI の低用量と高用量、並びに Foradil の 12 μg と 24 μg の比較により、低用量及び高用量の FF MDI の位置づけを明らかにすることも目的とした。

主要目的

中等症から重症の COPD 患者における FF MDI の有効性をプラセボと比較検討すること。有効性の主要評価項目としたベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について、FF MDI の各用量投与時をプラセボ MDI 投与時と比較することとした。なお、ベースラインは、治験薬投与日に得られた投与前値の平均値とした。

副次的目的

FF MDI の用量反応曲線を明らかにすること。本試験で検討した FF MDI の各用量を非盲検の Fordil 12 μg と比較して非劣性の検討を行うこと。また、今後の第 III 相臨床試験で検討すべき FF MDI の用量を選択すること。

薬物動態に関する目的

FF MDI 及び Foradil 投与後の血漿中ホルモテロール濃度推移を明らかにし、全身曝露量が Foradil 12 μg 投与時とほぼ同等になる FF MDI の用量を確認すること、並びに FF MDI の各用量について Foradil 12 μg 投与時と比較した相対的バイオアベイラビリティを評価すること。

安全性に関する目的

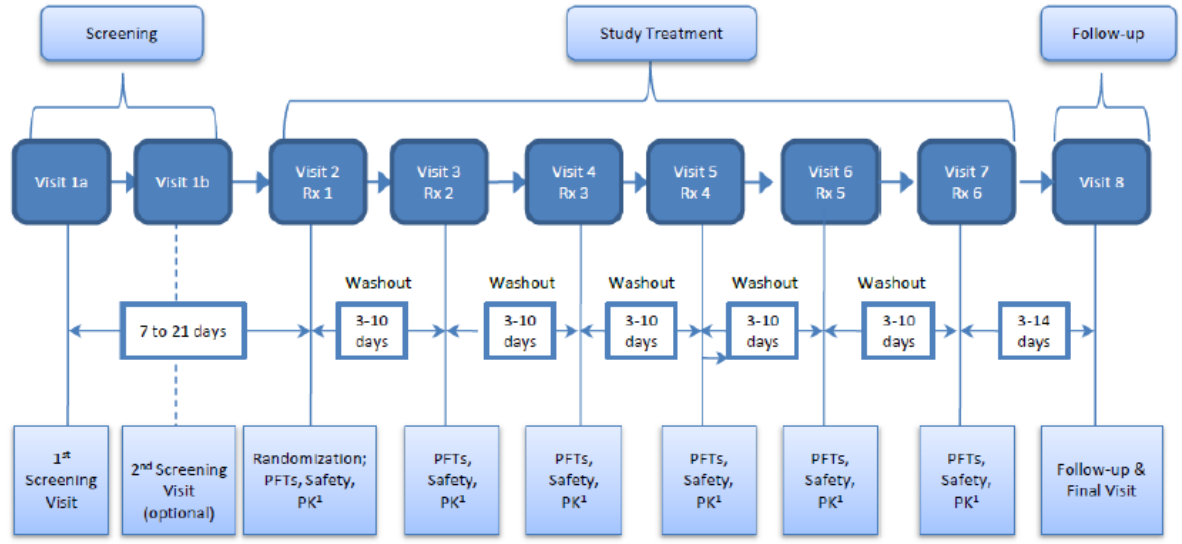
中等症から重症の COPD 患者における FF MDI（7.2 μg、9.6 μg 及び 19.2 μg）の安全性をプラセボ MDI 及び Foradil（12 μg 及び 24 μg）と比較検討すること。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査、身体所見、振戦及び奇異性気管支痙攣のモニタリングに基づいて評価することとした。

2.7.6.2.13.1.2 治験方法

中等症から重症の COPD 患者を対象とした本無作為化二重盲検（被験薬及びプラセボ）プラセボ及び実薬対照 6 群 6 期クロスオーバー単回投与試験では、3 用量の FF MDI の単回投与について、プラセボ及び実薬対照である 2 用量の非盲検の Foradil（ホルモテロールフマル酸塩水和物乾燥粉末吸入剤 12 μg 及び 24 μg）と比較検討することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上 3 週間以内のスクリーニング期間を設けることとした。なお、無作為化／ベースライン来院時（Visit 2）とそれ以降の来院時（Visit 3～7）には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬の使用を禁止した。

治験フロー図を図 14に示す。単回投与する治験薬は、FF MDI 7.2 μg、9.6 μg 及び 19.2 μg、Foradil 12 μg 及び 24 μg 並びにプラセボ MDI の 6 種類とした。6 種類すべての治験薬投与を行う場合、36 通りの投与順序が考えられるが、被験者には 36 通りの投与順序のうちの 1 つを無作為に割り付けた。FF MDI 及びプラセボ MD については盲検下で投与を行い、Foradil については非盲検で投与を行った。各投与の間には 3 日以上 10 日以内の休薬期間を設けた。休薬期間中は、被験者がこれまで受けていた COPD 維持療法薬をスクリーニング来院時に規定された通りに再開することとした。

図 14　　治験フロー図



PFT = pulmonary function test, Rx = treatment, PK = pharmacokinetic assessments
1 = Each patient underwent PK assessments in 4 of the 6 treatment periods.

治験総括報告書（PT005003 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.13.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 48 例とした。本試験の無作為割付け例数は 50 例であり、これら全例が安全性解析集団となった。なお、有効性解析集団は 47 例であった。

2.7.6.2.13.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
- スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が正常予測値（NHANES III の基準方程式を用いて算出した値）の 30%以上 80%未満であること。
- ベースライン時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。
- Ventolin HFA の吸入投与により気道可逆性が認められること（Ventolin HFA 4 吸入投与の 30 分後にベースラインの FEV_1 に 12%超かつ 150 mL 超の改善が認められる、又は Ventolin HFA 2 吸入投与の 30 分後にベースラインの FEV_1 に 200 mL 超の改善が認められる）

2.7.6.2.13.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- FF 7.2 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 3.6 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- FF 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 4.8 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- FF 19.2 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 9.6 µg を 1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.13.1.6 治療期間

予定試験期間は約 12 週間である。被験者はこの期間内に治験薬の単回投与を 6 回受けることとした。治験スケジュールを表 83に示す。

表 83　　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Phase						Follow - Up/Final
	Visit 1a	Visit 1b (optional)	Visit 2 Randomization (Rx 1)	Visit 3 (Rx 2)	Visit 4 (Rx 3)	Visit 5 (Rx 4)	Visit 6 (Rx 5)	Visit 7 (Rx 6)	Visit 8 Final Visit
Informed Consent	X								
Eligibility Criteria	X	X							
Verify Continued Eligibility			X	X	X	X	X	X	
Reversibility to Ventolin HFA	X								
Demographics and Medical/Surgical History	X	X							
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X								X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test	X		X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory testing	X		X	X	X	X	X	X	X
Adjust COPD Medications per Protocol	X								
Resume pre-study COPD medications as appropriate								X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X						
Study Drug			X	X	X	X	X	X	

表 83　　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Phase						Follow - Up/Final
	Visit 1a	Visit 1b (optional)	Visit 2 Randomization (Rx 1)	Visit 3 (Rx 2)	Visit 4 (Rx 3)	Visit 5 (Rx 4)	Visit 6 (Rx 5)	Visit 7 (Rx 6)	Visit 8 Final Visit
Administration									
PK Blood Samples			X	X	X	X	X	X	
Tremor	X		X	X	X	X	X	X	
Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	X	X	

治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 5 より引用

2.7.6.2.13.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、単回投与、ロット番号 [redacted]
- 非盲検の Foradil Aerolizer 12 µg：乾燥粉末吸入剤 1 回 1 カプセル（FF 二水和物として 10 µg の噴霧量に相当する 12 µg 含有）、単回投与、ロット番号 [redacted]
- 非盲検の Foradil Aerolizer 24 µg：乾燥粉末吸入剤 1 回 2 カプセル（FF 二水和物として 10 µg の噴霧量に相当する 12 µg 含有）、単回投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.13.1.8 評価基準

有効性

- ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（主要評価項目）
- ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 効果発現（ベースラインと比較して FEV_1 の 10%以上改善）までの時間
- ベースラインと比較して FEV_1 が 12%以上改善までの時間
- 効果達成（ベースラインと比較して FEV_1 の 200 mL 超の改善及び／又はベースラインと比較して FEV_1 の 150 mL 超改善かつ 12%超改善と定義）までの時間
- 投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

薬物動態

6 回の治験薬投与のための来院のうち 4 回の来院時において治験薬投与の 30 分前と、治験薬投与の 2、6 及び 20 分後並びに 1、2、4、8、10 及び 12 時間後にホルモテロールの血漿中濃度測定用の血液検体を採取し、薬物動態パラメータを算出することとした。

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、心電図検査、注目すべき有害事象とした振戦及び奇異性気管支痙攣のモニタリング

2.7.6.2.13.1.9 統計手法

人口統計学的特性及び安全性に関する解析は、ITT 集団／安全性解析集団（Safety Population）を対象として実施した。ITT 集団／安全性解析集団は、無作為割り付けされて、少なくとも 1 種類の治験薬の単回投与を受け、当該治験薬投与についてベースラインと投与後の安全性データが得られているすべての被験者からなる集団とした。

有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を対象として実施した。mITT 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、少なくとも 3 期の治療期を完了し、除外基準に該当する治験実施計画書違反がなく、かつ、有効性の測定項目に関する評価基準に合致する被験者からなる集団とした。

薬物動態評価可能集団とは、mITT 集団の被験者のうち、少なくとも 3 期の治療期を完了し、各治療期において 12 時間の評価を裏付ける十分なデータが得られているすべての被験者からなる集団とした。

有効性

有効性の主要解析は、主要評価項目であるベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の治療間比較を目的とした線形混合効果モデルに基づいて実施した。このモデルは、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を反応変数とし、ベースラインの FEV_1（共変量）、被験者（投与順序）（変量効果）、治療期（固定効果）、治療（固定効果）及び投与順序（固定効果）を要因として含めた。ベースラインは、治験薬投与日の治験薬投与 60 分前と 30 分前の値の平均値とした。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について本試験で実施することとした主要、副次的及びその他すべての治療間比較は上記モデルにて実施した。不均等な一次持ち越し効果が存在するか否かを判定するため、統計的検定を実施した。

有効性の主要解析では、優越性に関する 3 つの治療間比較を階層的検定にて行い、それによりファミリーワイズエラーに相当する第 I 種過誤を制御することとした。ある特定の FF MDI の用量については、これより高用量でプラセボ MDI に対する優越性が認められなければ、当該用量のプラセボ MDI に対する優越性を主張しないこととした。

治験薬による各治療について、上記モデルに基づいて FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の最小二乗平均値及びその標準誤差と両側 95%信頼区間を示すこととした。また、各治療間の最小二乗平均値の差、標準誤差と両側 95%信頼区間も上記モデルに基づいて示すこととした。

主要評価項目であるベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づく有効性の副次的比較では、3 用量の被験薬投与について Foradil 12 μg 及び Foradil 24 μg に対する非劣性を示す目的で両用量の Foradil との比較を行うこととした。これらの副次的解析には有効性の主要解析方法と同様の方法を用いることとし、非劣性を主張する際にも同一の階層的検定を実施した。非劣性マージンは 0.1 L（100 mL）とした。さらに、FF MDI 及び Foradil については高用量と低用量の比較も行った。なお、Foradil 12 μg に対する Foradil 24 μg の優越性を示すための両用量の比較を、分析感度を結論づけるための根拠とした。

有効性のその他の副次的解析では、有効性の副次的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、投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及び効果発現までの時間について、各 FF MDI のプラセボ MDI に対する優越性を検定した。統計モデル及び集計方法は主要解析と同一とし（ただし、効果発現までの時間は除く）、一次持ち越し効果に関する検定は実施しないこととした。有効性の副次的評価項目である効果発現（ベースラインと比較して FEV_1 の 10%以上改善）までの時間については、Kaplan-Meier 法による対データの重み付き統計量を求める目的で Murray の方法に従ってデータを解析した。

薬物動態

各薬物動態パラメータについて、サンプルサイズ（例数：N_{used}）、欠測データ数（N_{miss}）、平均値、標準偏差、平均値の標準誤差、変動係数、中央値、最小値、及び最大値からなる記述統計量を報告することとした。さらに、AUC 及び C_{max} パラメータについては、幾何平均値及び幾何変動係数も算出することとした。

混合効果モデルにて用量で正規化した場合と正規化しなかった場合のホルモテロールの自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）に基づいて ANOVA を実施した。同モデルは、治療及び治療期を固定効果、被験者を変量効果とするモデルであった。自然対数スケール上で得られた結果を指数変換することにより、各治療における幾何最小二乗平均値及び FF MDI の各含量について Foradil 12 μg 及び Foradil 24 μg と比較した幾何最小二乗平均値の比を求めた。幾何最小二乗平均値の比についてはその 90%信頼区間も報告することとした。

安全性

各治験薬投与後に確認された、有害事象の発現例数を頻度、重症度及び治験薬との因果関係の有無別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に関しては、観測値及びベースライン値からの変化について要約統計量を求めた。

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 84に示す。無作為割付け例数は 50 例であり、これらのうち本試験の完了例は 45 例であった。

表 84 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

		All Patients
Parameter		n (%)[1]
Screened		65
Not Reversible at Screening Post-albuterol (Screen failures)		15
Randomized		50
Treated		50
Treated with:	FF MDI 19.2 µg	46
	FF MDI 9.6 µg	47
	FF MDI 7.2 µg	47
	Placebo MDI	48
	Foradil 12 µg	46
	Foradil 24 µg	48
Received Treatment at:	6 Visits	45 (90.0%)
	5 Visits	0
	4 Visits	1 (2.0%)
	3 Visits	2 (4.0%)
	2 Visits	0
	1 Visits	2 (4.0%)
Completed Treatment and 12 hours of Evaluable Spirometry at:[2]	6 Visits	42 (84.0%)
	5 Visits	2 (4.0%)
	4 Visits	2 (4.0%)
	3 Visits	1 (2.0%)
	2 Visits	0
	1 Visits	3 (6.0%)
Completed the Study		45 (90.0%)

表 84　　症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

		All Patients
Parameter		n (%)[1]
Withdrew from the Study		5 (10.0%)
Reason for Early Discontinuation	Subject discretion	2 (4.0%)
	Investigator's decision	0
	Adverse Event(s)	1 (2.0%)
	Administrative Reasons	0
	Subject lost to follow-up	0
	Major protocol violation	0
	Discontinuation due to protocol specified criteria	2 (4.0%)
ITT Population[3]		50 (100.0%)
mITT Population[4]		47 (94.0%)
PP Population[5]		42 (84.0%)
Safety Population[6]		50 (100.0%)

FF = Formoterol Fumarate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, mITT = Modified Intent-to-Treat, PP = Per Protocol

1 % = 100 x n/N, where n = number of patients in the category and N = number of randomized patients.

2 If a 12-hour spirometry assessment was not available, the 11.5-hour assessment was used as the evaluable 12-hour assessment.

3 ITT Population: All randomized patients who took the single dose of at least one study treatment and had both baseline and post-dose efficacy data for the treatment.

4 mITT Population: All ITT patients who completed at least 3 treatment periods with sufficient data to evaluate spirometry over 12 hours.

5 PP Population: All mITT patients who completed all treatment periods of the study with at least 11.5 hours of evaluable spirometry at the treatment visits.

6 Safety Population: All patients who received the single dose of at least one study treatment and had a postdose safety assessment for the treatment during the study.

治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 9 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 85、表 86及び表 87に示す。被験者の平均年齢は 63.0 歳（範囲 46～77 歳）であり、男女の割合は男性 52.0%、女性 48.0%であった。被験者の 96.0%は白人であった。全被験者におけるスクリーニング時の FEV_1 平均値は、気管支拡張薬投与前では 1.26 L、気管支拡張薬投与後では 1.54 L であった。

表 85　人口統計学的特性（ITT 集団）

Parameter	Placebo MDI (N=47)	FF MDI 19.2 µg (N=45)	FF MDI 9.6 µg (N=46)	FF MDI 7.2 µg (N=47)	Foradil 12 µg (N=45)	Foradil 24 µg (N=47)	All Patients (N=50)
Age (years)							
n	47	45	46	47	45	47	50
Mean	63.1	62.9	62.7	62.8	63.0	63.0	63.0
(SD)	(7.83)	(8.04)	(7.99)	(7.96)	(7.93)	(7.90)	(7.80)
Median	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0
(range)	(46-77)	(46-77)	(46-77)	(46-77)	(46-77)	(46-77)	(46-77)
Gender, n (%)							
Male	25 (53.2%)	24 (53.3%)	26 (56.5%)	26 (55.3%)	25 (55.6%)	25 (53.2%)	26 (52.0%)
Female	22 (46.8%)	21 (46.7%)	20 (43.5%)	21 (44.7%)	20 (44.4%)	22 (46.8%)	24 (48.0%)
Race /Ethnicity, n (%)							
Caucasian, n (%)	45 (95.7%)	43 (95.6%)	44 (95.7%)	45 (95.7%)	43 (95.6%)	45 (95.7%)	48 (96.0%)
Other, n (%)	2 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (4.3%)	2 (4.0%)
BMI (kg/m^2)							
n	47	45	46	47	45	47	50
Mean	28.15	27.90	27.79	27.75	27.90	27.79	27.96
(SD)	(6.477)	(5.935)	(5.909)	(5.848)	(5.934)	(5.834)	(6.297)
Median	26.74	26.74	26.35	26.32	26.74	26.32	26.24
(range)	(17.4-48.9)	(17.4-48.9)	(17.4-48.9)	(17.4-48.9)	(17.4-48.9)	(17.4-48.9)	(17.4-48.9)

BMI = Body Mass Index, FF = Formoterol Fumarate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, SD = Standard Deviation
% = 100 x n/N, where n = number of patients in the category and N = number of patients who received the treatment
治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 12 より引用

表 86　　ベースライン時における喫煙習慣（ITT 集団）

Parameter	Placebo MDI (N=47)	FF MDI 19.2 µg (N=45)	FF MDI 9.6 µg (N=46)	FF MDI 7.2 µg (N=47)	Foradil 12 µg (N=45)	Foradil 24 µg (N=47)	All Patients (N=50)
Smoking status[1], n (%)							
Current smoker	27	25	25	26	25	26	29
	(57.4%)	(55.6%)	(54.3%)	(55.3%)	(55.6%)	(55.3%)	(58.0%)
Former smoker	20	20	21	21	20	21	21
	(42.6%)	(44.4%)	(45.7%)	(44.7%)	(44.4%)	(44.7%)	(42.0%)
Number of years smoked							
n	47	45	46	47	45	47	50
Mean	40.45	40.40	39.87	40.13	40.29	40.34	40.38
(SD)	(10.312)	(10.406)	(10.221)	(10.263)	(10.437)	(10.258)	(10.069)
Median	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
(range)	(13.0-61.0)	(13.0-61.0)	(13.0-61.0)	(13.0-61.0)	(13.0-61.0)	(13.0-61.0)	(13.0-61.0)
Number of pack years smoked[2]							
n	47	45	46	47	45	47	50
Mean	54. 35	55.34	53.92	54.44	55.23	54.65	53.45
(SD)	(25.304)	(25.214)	(25.069)	(25.042)	(25.294)	(24.915)	(24.811)
Median	50.00	51.00	47.50	48.00	51.00	48.00	47.50
(range)	(19.0-122.0)	(19.5-122.0)	(19.5-122.0)	(19.5-122.0)	(19.5-122.0)	(19.5-122.0)	(19.0-122.0)

FF = Formoterol Fumarate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, SD = Standard Deviation
% = 100 x n/N, where n = number of patients in the category and N = number of patients who received the treatment
[1] Former Smoker is defined as those who have stopped smoking for at least 6 months prior to first Screening Visit.
[2] Number of pack years smoked = (number of cigarettes per day / 20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 13 より引用

表 87　ベースライン時における COPD 罹病期間及びスクリーニング時における重症度（mITT 集団）

Parameter	Placebo MDI (N=43)	FF MDI 19.2 µg (N=45)	FF MDI 9.6 µg (N=46)	FF MDI 7.2 µg (N=47)	Foradil 12 µg (N=45)	Foradil 24 µg (N=46)	All Patients (N=47)
Disease Duration of COPD (years)							
n	43	45	46	47	45	46	47
Mean	8.08	7.79	7.67	7.61	7.81	7.71	7.61
(SD)	(6.858)	(6.834)	(6.807)	(6.744)	(6.820)	(6.782)	(6.744)
25th Pct	2.96	2.94	2.94	2.94	2.94	2.94	2.94
Median	7.00	6.00	5.67	5.35	6.00	5.67	5.35
75th Pct	10.94	9.96	9.96	9.96	9.96	9.96	9.96
Min-Max	1. 5-36.4	1.2-36.4	1.2-36.4	1.2-36.4	1.2-36.4	1.2-36.4	1.2-36.4
COPD Severity, n (%)							
Moderate[1]	22 (51.2)	23 (51.1)	23 (50.0)	23 (48.9)	22 (48.9)	23 (50.0)	23 (48.9)
Severe[2]	20 (46.5)	21 (46.7)	22 (47.8)	23 (48.9)	22 (48.9)	22 (47.8)	23 (48.9)
Very Severe[3]	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.1)

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, FF = Formoterol Fumarate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, n = number of patients in the category, N = number of patients who received the treatment, Pct = Percentile, SD = Standard Deviation

1 Moderate = FEV_1/FVC <0.70; and 50% ≤ FEV_1 <80% predicted, based on post-bronchodilator FEV_1 (Stage II, GOLD 2011).

2 Severe = FEV_1/FVC <0.70; and 30% ≤ FEV_1 < 50% predicted, based on post-bronchodilator FEV_1 (Stage III, GOLD 2011).

3 Very Severe = FEV_1/FVC < 0.70; and FEV_1 <30% predicted or FEV_1 <50% predicted and chronic respiratory failure, based on post-bronchodilator FEV_1 (Stage IV, GOLD 2011).

治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 14 より引用

2.7.6.2.13.2.2　有効性

FEV_1 AUC_{0-12}、ピーク FEV_1 の変化量及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の変化量に関する対比較結果をそれぞれ、表 88、表 89及び表 90に示す。本試験では、Foradil 12 µg 投与時と Foradil 24 µg 投与時との間で FEV_1 AUC_{0-12}、ピーク FEV_1 の変化量及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の変化量に有意差が認められたことから、Foradil ではこれらの評価項目における分析感度が確立されており、非劣性に関する比較について結論を導き出すことが可能であった。さらに、FF MDI 19.2 µg と FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg の 2 用量との比較においても、FEV_1 AUC_{0-12}、ピーク FEV_1 の変化量及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の変化量に有意差が認められており、本試験の分析感度が支持された。

有効性の主要評価項目としたベースラインと比較した FEV_1 AUC_{0-12} では、いずれの用量の FF MDI 投与時においても、プラセボ MDI 投与時と比較して優れた有効性が認められた。FF MDI の各用量間には用量反応性がみられ、FF MDI 19.2 µg 投与時とプラセボ MDI 投与時の間の差が最も大きかった。

FF MDI 9.6 µg 及び 7.2 µg は、主要評価項目とした FEV_1 AUC_{0-12} 並びに副次的評価項目としたピーク FEV_1 の変化量及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の変化量において、事前に定めた非劣性

マージン（100 mL）に基づき、Foradil 12 µg に対して統計学的に非劣性であることが示された。なお、この非劣性マージンは、100 mL の変化が一般的に臨床的に意義のある差と考えられていることより設定した。また、製剤間の最大差を評価する際に 95%信頼区間の下限を用いることは統計学に受け入れられており、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$、ピーク FEV_1 の変化量及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の変化量について FF MDI 9.6 µg 投与時と Foradil 12 µg 投与時を比較した場合、差の 95%信頼区間の下限はいずれも 75 mL 以内であった。主要評価項目とした FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ における治療間差は、FF MDI 9.6 µg 投与時と Foradil 12 µg 投与時で-39 mL（-72～-5 mL）、FF MDI 7.2 µg 投与時と Foradil 12 µg 投与時で-44 mL（-77～-11 mL）であった。ピーク FEV_1 の変化量における FF MDI 投与時と Foradil 12 µg 投与時の治療間差は、FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg でそれぞれ-16 mL（-54～21 mL）及び-29 mL（-66～8 mL）であった。投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の変化量における FF MDI 投与時と Foradil 12 µg 投与時の治療間差は、FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg でそれぞれ-34 mL（-73～6 mL）及び-29 mL（-68～10 mL）であった。

FF MDI の最高用量である FF MDI 19.2 µg は、事前に定めた非劣性マージン（100 mL）に基づき、上記 3 つの FEV_1 パラメータのすべてで、Foradil 24 µg に対して非劣性であった。FF MDI 19.2 µg 投与時と Foradil 24 µg 投与時の比較における治療間差は、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ で-48 mL（-81～-15 mL）、ピーク FEV_1 の変化量で-31 mL（-67～6 mL）及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の変化量で-56 mL（-95～-16 mL）であった。

治験薬投与日のベースラインと比較した FEV_1 関連の副次的評価項目（ピーク FEV_1 の変化量、効果発現までの時間及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 等）の改善において、全用量の FF MDI 及び上記 2 用量の Foradil はプラセボ MDI に対して優越性を示した（$p<0.0001$）。なお、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ と同様に、ピーク FEV_1 の変化量においても FF MDI 各用量間に用量反応性が認められた。

表 88　　FEV_1 AUC_{0-12} に関する対比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1[1]	FEV_1 AUC_{0-12}	Difference Between Treatment and Control[2]				
			Placebo MDI	Foradil 12 µg	Foradil 24 µg	FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg
FF MDI 19.2 µg (n)	44	44					
Mean (SD)	1.226 (0.4811)	1.482 (0.4865)					
Median	1.101	1.434					
(Min, Max)	(0.550, 2.864)	(0.668, 2.816)					
LSM (SE)		1.492 (0.0284)	0.211 (0.0172)	0.004 (0.0170)	-0.048 (0.0168)	0.042 (0.0169)	0.047 (0.0168
95% CI		(1.430, 1.555)	(0.177, 0.245)	(-0.030, 0.037)[4]	(-0.081, -0.015)[4]	(0.009, 0.076)	(0.014, 0.080)
P-value			<0.0001[3]			0.0129	0.0052
FF MDI 9.6 µg (n)	45	45					
Mean (SD)	1.229 (0.4604)	1.440 (0.4653)					
Median	1.099	1.401					
(Min, Max)	(0.573, 2.675)	(0.590, 2.698)					
LSM (SE)		1.450 (0.0283)	0.169 (0.0172)	-0.039 (0.0169)	-0.091 (0.0167)	N/A	0.005 (0.0166)
95% CI		(1.387, 1.513)	(0.135, 0.203)	(-0.072, -0.005)[4]	(-0.124, -0.058)[4]		(-0.028, 0.038)
P-value			<0.0001[3]				0.7593
FF MDI 7.2 µg (n)	46	46					
Mean (SD)	1.223 (0.4340)	1.437 (0.4516)					
Median	1.082	1.351					
(Min, Max)	(0.566, 2.557)	(0.753, 2.715)					
LSM (SE)		1.445 (0.0282)	0.164 (0.0171)	-0.044 (0.0168)	-0.096 (0.0166)	Shown above	N/A
95% CI		(1.382, 1.508)	(0.130, 0.198)	(-0.077, -0.011)[4]	(-0.128, -0.063)[4]		
P-value			<0.0001[3]				
Foradil 12 µg (n)	44	44					
Mean (SD)	1.233 (0.4822)	1.469 (0.4974)					
Median	1.061	1.407					
(Min, Max)	(0.636, 2.606)	(0.679, 2.905)					
LSM (SE)		1.489 (0.0284)	0.208 (0.0173)	N/A	-0.052 (0.0167)	Shown above	Shown Above
95% CI		(1.426, 1.552)	(0.174, 0.242)		(-0.085, -0.019)		
P-value			<0.0001		0.0022		

表 88　　FEV_1 AUC_{0-12} に関する対比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1[1]	FEV_1 AUC_{0-12}	Difference Between Treatment and Control[2]				
			Placebo MDI	Foradil 12 µg	Foradil 24 µg	FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg
Foradil 24 µg (n)	46	46					
Mean (SD)	1.236 (0.4871)	1.523 (0.4779)					
Median	1.103	1.405					
(Min, Max)	(0.615, 2.965)	(0.864, 3.020)					
LSM (SE)		1.541 (0.0282)	0.260 (0.0171)	Shown Above	N/A	Shown Above	Shown Above
95% CI		(1.478, 1.603)	(0.226, 0.293)				
P-value			<0.0001				
Placebo MDI (n)	41	41					
Mean (SD)	1.246 (0.4933)	1.279 (0.4811)					
Median	1.085	1.160					
(Min, Max)	(0.548, 2.856)	(0.462, 2.589)					
LSM (SE)		1.281 (0.0286)	N/A	Shown Above	Shown Above	Shown Above	Shown Above
95% CI		(1.218, 1.344)					

CI = Confidence Interval, FF = Formoterol Fumarate, LSM = Least-squares Mean, MDI = Metered Dose Inhaler, N = number of patients who received the treatment, n = number of patients with non-missing data, N/A = Not Applicable, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

1 Baseline = mean of the -60-minute and -30-minute pre-dose values on the day of testing (Visit 2/Rx 1, Visit 3/Rx 2, Visit 4/Rx 3, Visit 5/Rx 4, Visit 6/Rx 5, and Visit 7/Rx 6); AUC_{0-12} has been divided by 12 to normalize.

2 The LSM, difference in LSM, as well as the associated SEs and CIs are calculated based on a Linear Mixed Effect Model with FEV_1 AUC_{0-12} as the dependent variable and following factors: baseline FEV1 (as covariate), Subject (sequence) (a random factor), Period, Sequence, and Treatment.

3 Primary efficacy comparison for superiority; using hierarchical testing, no claims will be advanced for a FF MDI treatment vs. placebo, unless the higher dose-level of the FF MDI is superior to placebo.

4 Secondary efficacy comparison for non-inferiority; using hierarchical testing, no claims will be advanced for a FF MDI treatment vs. Foradil 12 µg (Foradil 24 µg) , unless the higher dose-level of the FF MDI is non-inferior to Foradil 12 µg (Foradil 24 µg); Non-inferiority will be declared when the lower bound on the CI provided is >-0.1L.

治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 23 より引用

表 89　　ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に関する対比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1	Peak Change from Baseline FEV_1	Difference Between Treatment and Control[1]				
			Placebo MDI	Foradil 12 µg	Foradil 24 µg	FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg
FF MDI 19.2 µg (n)	44	44					
Mean (SD)	1.226 (0.4811)	0.389 (0.1612)					
Median	1.101	0.369					
(Min, Max)	(0.550, 2.864)	(0.129, 0.835)					
LSM (SE)		0.403 (0.0267)	0.235 (0.0192)	0.033 (0.0190)	-0.031 (0.0187)	0.049 (0.0189)	0.062 (0.0186)
95% CI		(0.345, 0.461)	(0.197, 0.273)	(-0.005, 0.070)[3]	(-0.067, 0.006)[3]	(0.012, 0.086)	(0.025, 0.099)
P-value			<0.0001[2]			0.0100	0.0011
FFF MDI 9.6 µg (n)	45	45					
Mean (SD)	1.229 (0.4604)	0.344 (0.1468)					
Median	1.099	0.342					
(Min, Max)	(0.573, 2.675)	(0.078, 0.641)					
LSM (SE)		0.354 (0.0265)	0.186 (0.0193)	-0.016 (0.0189)	-0.080 (0.0187)	Not Applicable	0.013 (0.0184)
95% CI		(0.296, 0.412)	(0.148, 0.224)	(-0.054, 0.021)[3]	(-0.116, -0.043)[3]		(-0.023, 0.049)
P-value			<0.0001[2]				0.4852
FF MDI 7.2 µg (n)	47	47					
Mean (SD)	1.210 (0.4386)	0.344 (0.1546)					
Median	1.082	0.305					
(Min, Max)	(0.566, 2.557)	(0.105, 0.777)					
LSM (SE)		0.341 (0.0264)	0.173 (0.0191)	-0.029 (0.0188)	-0.092 (0.0185)	Shown above	Not Applicable
95% CI		(0.283, 0.399)	(0.135, 0.211)	(-0.066, 0.008)[3]	(-0.129, -0.056)[3]		
P-value			<0.0001[2]				
Foradil 12 µg (n)	44	44					
Mean (SD)	1.233 (0.4822)	0.348 (0.1611)					
Median	1.061	0.316					
(Min, Max)	(0.636, 2.606)	(0.061, 0.825)					
LSM (SE)		0.370 (0.0267)	0.202 (0.0193)	Not Applicable	-0.063 (0.0187)	Shown above	Shown above
95% CI		(0.312, 0.428)	(0.164, 0.240)		(-0.100, -0.026)		
P-value			<0.0001[2]		0.0009		

表 89　　ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に関する対比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1	Peak Change from Baseline FEV_1	Difference Between Treatment and Control[1]				
			Placebo MDI	Foradil 12 µg	Foradil 24 µg	FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg
Foradil 24 µg (n)	46	46					
Mean (SD)	1.236 (0.4871)	0.408 (0.1847)					
Median	1.103	0.383					
(Min, Max)	(0.615, 2.965)	(0.129, 0.952)					
LSM (SE)		0.433 (0.0265)	0.265 (0.0192)	Shown Above	Not Applicable	Shown Above	Shown Above
95% CI		(0.375, 0.491)	(0.228, 0.303)				
P-value			<0.0001[2]				
Placebo MDI (n)	41	41					
Mean (SD)	1.246 (0.4933)	0.147 (0.0868)					
Median	1.085	0.126					
(Min, Max)	(0.548, 2.856)	(0.014, 0.337)					
LSM (SE)		0.168 (0.0270)	Not applicable	Shown Above	Shown Above	Shown Above	Shown Above
95% CI		(0.109, 0.226)					

CI = Confidence Interval, FF = Formoterol Fumarate, LSM = Least-squares Mean, MDI = Metered Dose Inhaler, N = number of patients who received the treatment, n=number of patients with non-missing data, N/A = Not Applicable, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Baseline = mean of the -60-minute and -30-minute pre-dose values on the day of testing (Visit 2/Rx 1, Visit 3/Rx 2, Visit 4/Rx 3, Visit 5/Rx 4, Visit 6/Rx 5, and Visit 7/Rx 6)

1 The LSM, difference in LSM, and the associated SEs and CIs are calculated based on a Linear Mixed Effect Model with peak FEV_1 change as the dependent variable and following factors: baseline FEV_1 (as covariate), Subject (sequence) (a random factor), Period, Sequence, and Treatment.

2 Secondary efficacy comparison for superiority; using hierarchical testing, no claims are advanced for a FF MDI treatment vs. placebo, unless the higher dose-level of the FF MDI is superior to placebo.

3 Secondary efficacy comparison for non-inferiority; using hierarchical testing, no claims are advanced for a FF MDI treatment vs. Foradil 12 µg (Foradil 24 µg), unless the higher dose-level of the FF MDI is non-inferior to Foradil 12 µg (Foradil 24 µg); Non-inferiority is declared when the lower bound on the CI provided is >-0.1L.

治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 24 より引用

表 90　投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に関する対比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1	Change from Baseline at 12-hour Post-dose Trough FEV_1	Difference Between Treatment and Control[2]				
			Placebo MDI	Foradil 12 µg	Foradil 24 µg	FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg
FF MDI 19.2 µg (n)	45	45					
Mean (SD)	1.224 (0.4757)	0.178 (0.1649)					
Median	1.125	0.148					
(Min, Max)	(0.550, 2.864)	(-0.112, 0.667)					
LSM (SE)		0.188 (0.0379)	0.175 (0.0200)	0.010 (0.0200)	-0.056 (0.0198)	0.044 (0.0198)	0.040 (0.0197)
95% CI		(0.104, 0.272)	(0.136, 0.215)	(-0.029, 0.050)[2]	(-0.095, -0.016)[2]	(0.005, 0.083)	(0.001, 0.079)
P-value			<0.0001			0.0271	0.0455
FF MDI 9.6 µg (n)	46	46					
Mean (SD)	1.218 (0.4610)	0.143 (0.1904)					
Median	1.093	0.153					
(Min, Max)	(0.573, 2.675)	(-0.422, 0.553)					
LSM (SE)		0.143 (0.0378)	0.131 (0.0201)	-0.034 (0.0199)	-0.100 (0.0198)	Not Applicable	-0.005(0.0195)
95% CI		(0.060, 0.227)	(0.091, 0.171)	(-0.073, 0.006)[2]	(-0.139, -0.061)[2]		(-0.043, 0.034)
P-value			<0.0001				0.8178
FF MDI 7.2 µg (n)	47	47					
Mean (SD)	1.210 (0.4386)	0.151 (0.1840)					
Median	1.082	0.128					
(Min, Max)	(0.566, 2.557)	(-0.356, 0.653)					
LSM (SE)		0.148 (0.0377)	0.135 (0.0200)	-0.029 (0.0199)	-0.095 (0.0197)	Shown above	Not Applicable
95% CI		(0.064, 0.232)	(0.096, 0.175)	(-0.068, 0.010)[2]	(-0.134, -0.056)[2]		
P-value			<0.0001				
Foradil 12 µg (n)	45	45					
Mean (SD)	1.222 (0.4826)	0.149 (0.1681)					
Median	1.058	0.143					
(Min, Max)	(0.636, 2.606)	(-0.145, 0.530)	0.165 (0.0203)	Not Applicable	-0.066 (0.0198)	Shown above	Shown above
LSM (SE)		0.177 (0.0379)	(0.125, 0.205)		(-0.105, -0.027)		
95% CI		(0.093, 0.261)	<0.0001		0.0010		
P-value							

表 90　　投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に関する対比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1	Change from Baseline at 12-hour Post-dose Trough FEV_1	Difference Between Treatment and Control[2]				
			Placebo MDI	Foradil 12 µg	Foradil 24 µg	FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg
Foradil 24 µg (n)	46	46					
Mean (SD)	1.236 (0.4871)	0.217 (0.2001)					
Median	1.103	0.160					
(Min, Max)	(0.615, 2.965)	(-0.182, 0.874)					
LSM (SE)		0.243 (0.0378)	0.231 (0.0201)	Shown Above	Not Applicable	Shown Above	Shown Above
95% CI		(0.159, 0.327)	(0.191, 0.270)				
P-value			<0.0001				
Placebo MDI (n)	43	43					
Mean (SD)	1.226 (0.4912)	0.002 (0.1425)					
Median	1.084	-0.010					
(Min, Max)	(0.548, 2.856)	(-0.253, 0.311)					
LSM (SE)		0.012 (0.0380)	Not applicable	Shown Above	Shown Above	Shown Above	Shown Above
95% CI		(-0.072, 0.097)					

CI = Confidence Interval, FF = Formoterol Fumarate, LSM = Least-squares Mean, MDI = Metered Dose Inhaler, mITT = Modified Intent-to-Treat, SD=Standard Deviation, SE=Standard Error

Baseline = mean of the -60-minute and -30-minute pre-dose values on the day of testing (Visit 2/Rx 1, Visit /Rx 2, Visit 4/Rx 3, Visit 5/Rx 4, Visit 6/Rx 5, and Visit 7/Rx 6)

[1] The LSM, difference in LSM, as well as the associated SEs and CIs are calculated based on a Linear Mixed Effect Model with change from baseline at 12-hour post-dose trough FEV_1 as the dependent variable and following factors: baseline FEV_1 (as covariate), Subject (sequence) (a random factor), Period, Sequence, and Treatment.

[2] Secondary efficacy comparison for non-inferiority; using hierarchical testing, no claims will be advanced for a FF MDI treatment vs. Foradil 12 µg (Foradil 24 µg), unless the higher dose-level of the FF MDI is non-inferior to Foradil 12 µg (Foradil 24 µg); non-inferiority will be declared when the lower bound on the CI provided is >-0.1L.

治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 26 より引用

2.7.6.2.13.2.3 薬物動態

本試験の薬物動態に関する主要目的は、ホルモテロールについて FF MDI 9.6 µg 投与後の全身曝露量を Foradil 12 µg 投与後の全身曝露量と比較することであった。C_{max} 及び AUC_{0-12} に関して FF MDI 9.6 µg と Foradil 12 µg の間の生物学的同等性が確認され、これら 2 種類の製剤間でホルモテロールの全身曝露量は同等であることが追認された。薬物動態に関する副次的目的は、両製剤の臨床推奨用量の 2 倍に相当する FF MDI 19.2 µg 及び Foradil 24 µg 投与後のホルモテロールの全身曝露量を評価することであった。その結果、高用量を投与した場合についても、2 製剤間で同等の全身曝露量が認められた。この比較は対象被験者数がかなり少数であったが、ホルモテロールの AUC_{0-12} について生物学的同等性が確認された（C_{max} では検証されず）。

2.7.6.2.13.2.4 安全性

2.7.6.2.13.2.4.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 91に、また、全ての有害事象及び治験薬と関連ありと判断された全ての有害事象をそれぞれ表 92及び表 93に示す。

本試験で検討したいずれの用量の FF MDI においても、安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。最も発現頻度が高かった有害事象は振戦及び鼻咽頭炎であり、それぞれ全体で 2 例（4.0%）報告された。振戦の発現例は Foradil 12 µg 投与時の 2 例（4.3%）であり、鼻咽頭炎の発現例は Foradil 24 µg 投与時の 2 例（4.2%）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は振戦のみであり、その他の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。奇異性気管支痙攣の報告はなかった。

表 91 有害事象発現状況（安全性解析集団）

	Placebo MDI (N=48) n (%)	FF MDI 19.2 µg (N=46) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=47) n (%)	FF MDI 7.2 µg (N=47) n (%)	Foradil 12 µg (N=46) n (%)	Foradil 24 µg (N=48) n (%)	All Patients (N=50) n (%)
One or more TEAE[1]	2 (4.2)	3 (6.5)	2 (4.3)	3 (6.4)	4 (8.7)	5 (10.4)	17 (34.0)
No. of AEs	2	3	2	4	4	6	21
AE related to study treatment	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.0)
SAEs or deaths	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to early withdrawal	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)

AE = Adverse Event, FF = Formoterol Fumarate, MDI = Metered Dose Inhaler, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
N is the number of patients who received the treatment during the study.

[1] TEAE: an AE that began during or after the treatment or exacerbation of a pre-existing condition during or after the treatment. An AE was attributable to a treatment period if the onset occurred during the treatment period or in the washout period afterward; and for the final treatment received by a patient, up to and including Visit 8/Follow-up.

治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 30 より引用

表 92　全ての有害事象（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI (N=48) n (%)	FF MDI 19.2 µg (N=46) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=47) n (%)	FF MDI 7.2 µg (N=47) n (%)	Foradil 12 µg (N=46) n (%)	Foradil 24 µg (N=48) n (%)	All Patients (N=50) n (%)
One or more TEAE	2 (4.2)	3 (6.5)	2 (4.3)	3 (6.4)	4 (8.7)	5 (10.4)	17 (34.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.2)	0	1 (2.1)	0	2 (4.2)	4 (8.0)
椎間板変性症	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.0)
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)
変形性関節症	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	3 (6.3)	3 (6.0)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	2 (4.2)	2 (4.0)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)
臨床検査	0	0	0	0	2 (4.3)	1 (2.1)	3 (6.0)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)
血中カリウム減少	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	2 (4.0)
角膜擦過傷	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)
歯の完全脱臼	0	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)
神経系障害	0	1 (2.2)	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.0)
振戦	0	1 (2.2)	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.0)
胃腸障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
下痢	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)
発熱	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.0)
２型糖尿病	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.0)
腎および尿路障害	0	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)
尿路閉塞	0	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
呼吸困難	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
血管障害	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)
高血圧	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)

AE = Adverse Event, FF = Formoterol Fumarate, MDI = Metered Dose Inhaler, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
MedDRA 14.0
治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 31 より引用

表 93　治験薬と関連ありと判断された全ての有害事象（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI (N=48) n (%)	FF MDI 19.2 µg (N=46) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=47) n (%)	FF MDI 7.2 µg (N=47) n (%)	Foradil 12 µg (N=46) n (%)	Foradil 24 µg (N=48) n (%)	All Patients (N=50) n (%)
One or more drug related TEAE	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.0)
神経系障害	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.0)
振戦	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.0)

AE = Adverse Event, FF = Formoterol Fumarate, MDI = Metered Dose Inhaler, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
MedDRA 14.0
治験総括報告書（PT005003 試験）の Table 14.3.3 より引用

2.7.6.2.13.2.4.2　死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.13.2.4.3　重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.2.13.2.4.4　治験薬投与中止に至った有害事象

本試験における治験薬投与中止に至った有害事象は、Foradil 24 µg 投与時に 1 例報告された肝酵素上昇であった。同事象は治験責任医師等により治験薬との関連なしと判断された。

2.7.6.2.13.2.4.5　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

FF MDI 投与時における血清カリウム値の変動は Foradil 投与時と同程度であった。心血管系に対する安全性については、FF MDI 投与時とプラセボ MDI 投与時又は Foradil 投与時で重要な差はみられなかった。QTc の変化、PR 間隔延長及び QRS 軸偏位に一定の傾向は認められなかった。心電図パラメータにみられた変化はいずれも一過性であり、投与前値に回復した。

概して、血液学的検査値、血液生化学検査値、バイタルサイン及び心電図所見の変化は僅かで臨床的に問題となるものではなく、FF MDI による治療とプラセボ MDI 又は Foradil による治療間で重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.13.3　結論

有効性に関する結論

FF MDI は、検討したすべての肺機能評価項目において、プラセボ MDI と比較して優位性を示した。FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg 投与時にみられた肺機能の改善は Foradil 12 µg 投与時に対して非劣性を示した。FF MDI 9.6 µg と Foradil 12 µg 間の生物学的同等性が確認され、さらに、これら 2 製剤間で全身曝露量が同等であることが確認された。本試験の結果に基づき、FF MDI 9.6 µg は Foradil 12 µg と同等であると考えられ、第 III 相試験で検討する最も適した用量であると考えられた。

安全性に関する結論

本試験で検討した FF MDI はいずれの用量も安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。

2.7.6.2.14 PT008001 試験（評価資料）5.3.5.1.7

治験の課題： 軽症から中等症の持続型喘息成人患者を対象に、4 用量のブデソニド定量噴霧式吸入剤（BD MDI）を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 5 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 45 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2014 年 5 月 13 日 最後の被験者の完了日：2015 年 9 月 4 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.14.1 試験方法

2.7.6.2.14.1.1 目的

主要目的

軽症から中等症の持続型喘息成人患者を対象として、プラセボ MDI との比較における BD MDI の肺機能に対するベネフィットを確認すること。

副次的目的

軽症から中等症の持続型喘息成人患者を対象として、肺機能に基づく BD MDI の用量反応性を確認すること。

安全性に関する目的

本試験で検討するすべての用量の BD MDI の安全性及び忍容性を評価すること。

2.7.6.2.14.1.2 治験方法

本試験は、軽症から中等症の持続型喘息成人患者を対象に 4 用量（320 µg、160 µg、80 µg 及び 40 µg［アクチュエーターからの噴霧量］）のブデソニドを MDI にて 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 4 期 5 群不完全ブロッククロスオーバー試験であった。

治験フロー図を図 15に示す。本試験には、併用禁止薬に該当する喘息治療薬のウォッシュアウトを含む組入れ基準を満たした被験者を組み入れた。組み入れられた被験者には、電子日誌（eDiary）及びピークフローメーターの使用方法についての指導を行い、スクリーニング期間中（Visit 1～3）にデータを収集するよう依頼した。また、スクリーニング期間中の喘息症状をコン

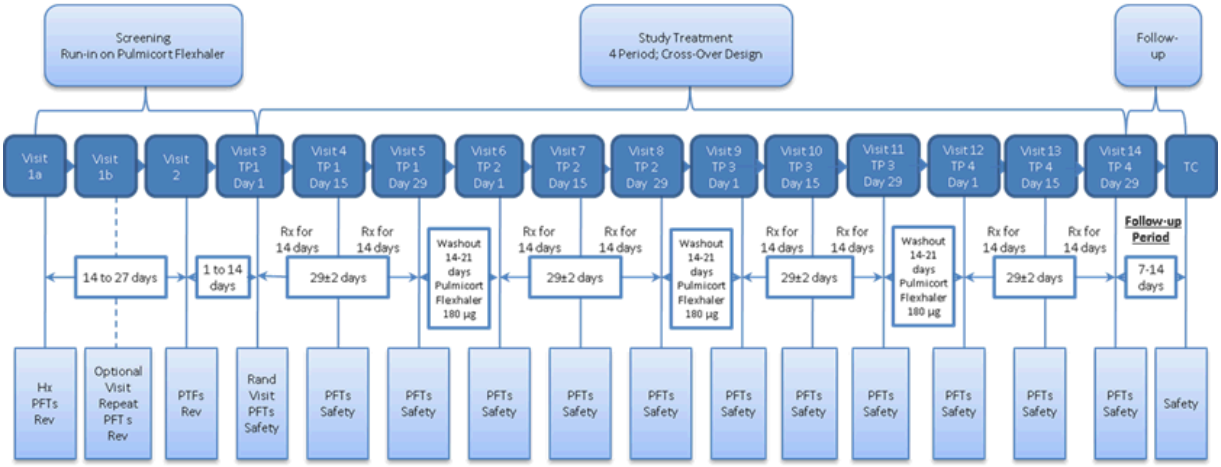
トロールするため、Pulmicort® Flexhaler®（非盲検下で 1 日 2 回投与）及び Ventolin HFA（非盲検下で頓用使用）を提供した。本試験の対象として適格であると判断された被験者は、喘息の維持治療薬の調整及び喘息の重症度の特定のため、Visit 2 の前 14 日以上 28 日以内の観察期間において、上記 2 種類の治療薬を使用することとした。

Visit 3 において無作為化の適格性を判定するため、eDiary への記録の遵守状況、Ashma Control Questionnaire（ACQ）スコア並びに Ventolin に対する FEV_1 の気道可逆性の基準（12%以上かつ 200 mL 以上増加）を確認した。適格性が確認された被験者には、5 種類の治験薬（BD MDI 320 µg、160 µg、80 µg 若しくは 40 µg 又はプラセボ）のうちの 4 種類を含む投与順序のいずれか 1 つに無作為に割り付けた。なお、治験薬は、全被験者に BD MDI 320 µg、BD MDI 160 µg 及びプラセボ MDI、半数の被験者に BD MDI 80 µg 又は BD MDI 40 µg が投与されるよう割り付けた。4 種類の治験薬はそれぞれ、1 日 2 回、28±2 日間投与することとし、各治療期の間には 14～21 日間の休薬期間を設けた。休薬期間中は、喘息症状をコントロールするため、Pulmicort Flexhaler 180 µg を非盲検下で 1 日 2 回投与することとし、また、Ventolin HFA 108 µg MDI もレスキュー薬として頓用使用することを可とした。

各治療期における来院時期及び検査・評価は同様のスケジュールで実施した。また、いずれの来院時においても、来院 4 時間前から短時間作用性気管支拡張薬及びその他の喘息治療薬の投与を禁止した。

各治療期の第 1 日目（Visit 3、6、9 及び 12）に、実施医療機関において実施医療機関の職員の監視下で治験薬の最初の投与を行った。また、Visit 6、9 及び 12 の治験薬投与前には、適格性が維持されているか（FEV_1 のベースラインの安定性基準を満たしているかどうか等）を再度確認した。被験者は、治験実施計画書に規定された検査・評価が完了するまで実施医療機関に留まることとし、退院後は第 15 日目まで自宅にて治験薬投与及び eDiary への入力を行った。各治療期の第 15 日目（Visit 4、7、10 及び 13）に、被験者は実施医療機関を受診し、治験実施計画書に規定された検査・評価を受けることとした。次いで、新しい治験薬の交付を受け、実施医療機関の職員の監視下で治験薬の最初の投与を行い、退院後は第 29 日目まで自宅にて治験薬投与及び eDiary への入力を継続した。各治療期の第 29 日目（Visit 5、8、11 及び 14）に、被験者は実施医療機関を受診し、治験実施計画書に規定された検査・評価を受けることとした。第 1、第 2 及び第 3 治療期終了に後は、前述の休薬期間を設けた。Visit 14 では、治験実施計画書に規定されたすべての検査・評価を完了し、喘息治療薬を試験開始前に使用していた又は適切な喘息の維持療法としての吸入薬に戻すこととした。Visit 14 を完了した被験者（又は中止時来院を実施した被験者）は、治験薬最終投与日から 7 日後以降 14 日以内に追跡調査のための電話連絡を実施することとした。

図 15　　治験フロー図



治験総括報告書（PT008001 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.14.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

組入れ予定被験者数は 150 例とした。本試験での無作為割付け例数は 147 例であり、これら全例が治験薬の投与を受けた。有効性解析集団（mITT 集団）は 121 例であり、治療群別では 57～118 例であった。

2.7.6.2.14.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

軽症から中等症の持続型喘息の既往歴が臨床的に確認され、その罹患期間が 6 カ月間以上である 18～65 歳の患者を組入れ対象とした。また、治験実施計画書に規定された吸入ステロイド又は配合吸入剤による治療を受けていること、スクリーニング時及び無作為割り付け時に測定した気管支拡張薬投与後の FEV_1 が正常予測値の 60%以上 90%未満であること、治験実施計画書に定義された気道可逆性の基準及び FEV_1 のベースラインの安定性基準を満たしていること、並びに治験実施計画書に定義された喘息症状の基準（過去 7 日間における Ventolin HFA の使用日数が 2 日以上であることなど）も組入れ基準とした。

2.7.6.2.14.1.5　　被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- BD MDI 320 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 160 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与
- BD MDI 160 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 80 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与
- BD MDI 80 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 40 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与
- BD MDI 40 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 20 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与

2.7.6.2.14.1.6　　治療期間

各被験者には、BD MDI 320 µg 、BD MDI 160 µg 及びプラセボ MDI、並びに BD MDI 80 µg 又は BD MDI 40 µg のいずれかを 28±2 日投与した。各治療期の間には 14～21 日間の休薬期間を設けた。各被験者の参加期間は約 32 週間であった。治験スケジュールを表 94に示す。

表 94　　治験スケジュール

Procedures	Screening			Treatment Period 1			Treatment Period 2			Treatment Period 3			Treatment Period 4			Phone Follow-up
	Visit 1a	Visit 1b	Visit 2	Visit 3 TP 1 Day 1	Visit 4 TP 1 Day 15	Visit 5 TP 1 Day 29	Visit 6 TP 2 Day 1	Visit 7 TP 2 Day 15	Visit 8 TP 2 Day 29	Visit 9 TP 3 Day 1	Visit 10 TP 3 Day 15	Visit 11 TP 3 Day 29	Visit 12 TP 4 Day 1	Visit 13 TP 4 Day 15	Visit 14 TP 4 Day 29 or Final Visit	Telephone Follow-up
Informed Consent	X															
Eligibility Criteria	X	X	X	X												
Verify Continued Eligibility					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ventolin HFA Reversibility	X	X	X													
Demographics, Medical/ Surgical History	X	X	X	X												
Switch to Pulmicort Flexhaler 180 µg BID	X					X			X			X				
ACQ				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Prior/Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X														X	
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X			X		X	X		X	X		X	X		X	
Pregnancy Test	X			X			X			X			X		X	
Clinical Laboratory Testing	X			X		X			X			X			X	

表 94　　治験スケジュール

Procedures	Screening			Treatment Period 1			Treatment Period 2			Treatment Period 3			Treatment Period 4			Phone Follow-up
	Visit 1a	Visit 1b	Visit 2	Visit 3 TP 1 Day 1	Visit 4 TP 1 Day 15	Visit 5 TP 1 Day 29	Visit 6 TP 2 Day 1	Visit 7 TP 2 Day 15	Visit 8 TP 2 Day 29	Visit 9 TP 3 Day 1	Visit 10 TP 3 Day 15	Visit 11 TP 3 Day 29	Visit 12 TP 4 Day 1	Visit 13 TP 4 Day 15	Visit 14 TP 4 Day 29 or Final Visit	Telephone Follow-up
AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X			X			X			X			X			
Study Drug Administration				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dispense Peak Flow Meter	X	X														
Dispense Subject Diary	X	X														
Collect PEFR in Clinic				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Review Subject Diary			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Drug Dispensing/Collection	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Paradoxical Bronchospasm				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Return to Maintenance Asthma Medicationsp															X	

ACQ=Asthma Control Questionnaire; AE=adverse event; BID=twice daily; ECG=electrocardiogram; eDiary=electronic diary; HFA=hydrofluoroalkane; ECG=electrocardiogram; PEFR=peak expiratory flow rate; TP=Treatment Period.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 5-6 より引用

2.7.6.2.14.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、1 日 2 回投与

なお、スクリーニング期間中及び休薬期間中の喘息症状を管理するため、非盲検で 1 日 2 回使用する Pulmicort Flexhaler 180 μg を提供した。

2.7.6.2.14.1.8 評価基準

有効性

<u>主要評価項目</u>

- 治療期終了時点における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

<u>副次的評価項目</u>

本試験中における副次的評価項目を以下に示す。

- 治療期の最終週における朝の投与前の PFER 平均値及び夕の投与前の PEFR 平均値のベースラインからの変化量
- 治療期の最終週に使用したレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均使用回数のベースラインからの変化量
- 治療期終了時における ACQ スコアのベースラインからの変化量

安全性

安全性の評価項目として、心電図検査所見、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見及び有害事象を評価した。また、奇異性気管支痙攣のモニタリングを実施した。

2.7.6.2.14.1.9 統計手法

有効性の主要解析は mITT 集団を対象として実施した。mITT 集団は、治験薬の投与を受け、少なくとも 2 期の治療期から治験薬投与後の有効性データが得られた全ての被験者からなる集団と定義した。重大な治験実施計画書からの逸脱により影響を受けると判断されるデータについては、盲検解除前に特定し、解析から除外することとした。さらに、治療期の投与期間中（治験薬の投与と次の投与の間）に Ventolin HFA を使用した場合は、その期間内又はその終了直後に自宅で測定したピークフロー値を解析から除外することとした。解析結果及び要約表の提示は無作為割付けされた治療薬剤別に行うこととしたが、被験者が誤った治療薬剤の投与を受けた場合には、その影響を受けた期間以降のデータを解析から除外することとした。また、ITT 集団（無作為割り付けされたすべての被験者からなる集団）を対象とした感度分析も実施した。

有効性の解析

有効性の主要評価項目の解析では、治療期終了時点における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について BD MDI 投与時とプラセボ投与時を比較した。BD MDI の用量間の比較は補助的な解析として実施した。

主要評価項目について、BD MDI とプラセボ MDI を比較する際には、両側有意水準を 0.05 とする逐次的ゲートキーピング法（BD MDI の高用量から低用量へと逐次的に検定する方法）にて第 I 種の過誤を制御した。なお、副次的評価項目及びその他の評価項目については、第 I 種の過誤を制御するための調整は行わなかった。

有効性評価項目について治療薬剤間で比較する際にはベースライン値と対比して検討することとした。有効性の主要解析では、被験者を変量効果とする反復測定法による混合モデルを用いた。副次的評価項目及びその他の評価項目も、主要評価項目の解析と同様のモデルを用いて解析した。

安全性

安全性解析集団は、無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる集団と定義した。統計解析及び要約表の表示は実際に受けた治療別に行うこととした。

有害事象は基本語及び器官別大分類によりコード化し、各治療における事象の発現例数を集計した。さらに重篤・非重篤の区別、最重症度、治験薬との因果関係、処置及び転帰を含む一覧を作成した。休薬期間中は Pulmicort Flexhalar による治療を受けていたため、発現開始時期が休薬期間中であった有害事象は、有害事象の主要解析から除外した。だたし、補助的な解析として、発現開始時期が休薬期間中であった有害事象を直近の治療で発現した事象とした解析も実施した。

臨床検査結果については、治療毎にベースライン値、投与前値及び治療期の第 29 日目の値のベースラインからの変化量（症例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を集計した。

バイタルサインについては、治療毎に測定時点における絶対値及びベースラインからの変化量（症例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を集計した。

12 誘導心電図については、治療群に測定時点における各心電図パラメータの絶対値及びベースラインからの変化量（症例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を集計した。

2.7.6.2.14.2 試験成績

2.7.6.2.14.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳及び早期中止例の内訳を表 95及び表 96に示す。本試験での無作為割り付け例数は 147 例であり、これら全例が治験薬の投与を受けた。これらのうち、いずれかの治療期で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者は 115 例（78.2%）であり、4 つのすべての治療期を完了した被験者は 97 例（66.0%）であった。

表 95 症例の内訳（無作為割付けされたすべての被験者）

Status	BD MDI 320 µg (N=147)	BD MDI 160 µg (N=147)	BD MDI 80 µg (N=73)	BD MDI 40 µg (N=74)	Placebo MDI (N=147)	All Subjects (N=147)
Treated, n (% of all subjects)	124 (84.4)	132 (89.8)	64 (43.5)	63 (42.9)	127 (86.4)	147 (100.0)

BD=budesonide; MDI=metered-dose inhaler.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 6-1 より引用

表 96　早期中止例の内訳（無作為割付けされたすべての被験者）

Status	BD MDI 320 µg (N=147) n (%)	BD MDI 160 µg (N=147) n (%)	BD MDI 80 µg (N=73) n (%)	BD MDI 40 µg (N=74) n (%)	Placebo MDI (N=147) n (%)	All Subjects (N=147) n (%)
Premature discontinuation from the study	7 (4.8)	11 (7.5)	4 (5.5)	3 (4.1)	8 (5.4)	33 (22.4)
Reason for premature discontinuation						
Subject discretion	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (1.4)	11 (7.5)
Discontinuation due to protocol-specified criteriaa	2 (1.4)	3 (2.0)	1 (1.4)	0	3 (2.0)	9 (6.1)
Subject lost to follow-up	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	4 (2.7)
Major protocol violation	0	3 (2.0)	1 (1.4)	0	0	4 (2.7)
Investigator considers it to be in the best interest of subject	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)
Adverse event(s)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Lack of efficacy	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Administrative reasons	0	0	0	0	0	0

BD=budesonide; MDI=metered-dose inhaler.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 6-2 より引用

主要な人口統計学的特性を表 97に示す。被験者の平均年齢は 46.2 歳（範囲：20～65 歳）であり、男女の割合は男性 31.4%、女性 68.6%であった。被験者の 71.1%は白人であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 28.1%であった。BMI の平均値は 32.1 kg/m^2（範囲：15.7～60.3 kg/m^2）であった。被験者の内訳及び人口統計学的特性には治療間で臨床的に重要な差はみられず、治験薬の曝露状況も BD MDI 投与時とプラセボ MDI 投与時でほぼ同様であった。

表 97　人口統計学的特性（mITT 集団）

Status	BD MDI 320 µg (N=112)	BD MDI 160 µg (N=118)	BD MDI 80 µg (N=57)	BD MDI 40 µg (N=58)	Placebo MDI (N=118)	All Subjects (N=121)
Age, years						
Mean (SD)	45.9 (11.1)	46.3 (11.0)	46.8 (10.3)	45.5 (11.9)	46.0 (11.0)	46.2 (11.0)
Median	47.0	47.0	47.0	46.5	47.0	47.0
Min, max	20, 65	20, 65	21, 64	20, 65	20, 65	20, 65
Age group, n (%)						
<65 years	109 (97.3)	115 (97.5)	57 (100.0)	55 (94.8)	115 (97.5)	118 (97.5)
≥65 years	3 (2.7)	3 (2.5)	0	3 (5.2)	3 (2.5)	3 (2.5)
Gender, n (%)						
Male	36 (32.1)	36 (30.5)	15 (26.3)	21 (36.2)	38 (32.2)	38 (31.4)
Female	76 (67.9)	82 (69.5)	42 (73.7)	37 (63.8)	80 (67.8)	83 (68.6)

表 97　人口統計学的特性（mITT 集団）

Status	BD MDI 320 µg (N=112)	BD MDI 160 µg (N=118)	BD MDI 80 µg (N=57)	BD MDI 40 µg (N=58)	Placebo MDI (N=118)	All Subjects (N=121)
Race, n (%)						
Black or African-American	30 (26.8)	34 (28.8)	18 (31.6)	14 (24.1)	32 (27.1)	34 (28.1)
White	81 (72.3)	83 (70.3)	39 (68.4)	43 (74.1)	85 (72.0)	86 (71.1)
Asian	1 (0.9)	1 (0.8)	0	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	11 (9.8)	12 (10.2)	8 (14.0)	3 (5.2)	11 (9.3)	12 (9.9)
Not Hispanic or Latino	101 (90.2)	106 (89.8)	49 (86.0)	55 (94.8)	107 (90.7)	109 (90.1)
BMI, kg/m^2						
Mean (SD)	32.3 (8.0)	32.1 (7.8)	31.7 (7.3)	32.0 (7.9)	32.1 (7.9)	32.1 (7.8)
Median	31.4	31.2	31.3	31.0	31.0	31.2
Min, max	15.7, 60.3	15.7, 60.3	15.7, 54.3	19.9, 60.3	15.7, 60.3	15.7, 60.3

BD=budesonide; BMI=body mass index; Max=maximum; MDI=metered-dose inhaler; Min=minimum; mITT=Modified Intent-to-Treat; SD=standard deviation.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 6-6 より引用

2.7.6.2.14.2.2　有効性

治療期終了時点における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の結果を表 98 に示す。主要解析では、4 用量（320 µg、160 µg、80 µg 及び 40 µg）の BD MDI のいずれを投与した場合も、治療期終了時における朝の投与前のトラフ FEV_1 の変化量（ベースライン値による調整後の変化量）はプラセボ MDI 投与時と比較して有意に大きかった。BD MDI 320 µg 及び 160 µg 投与後では、プラセボ投与時と比較した最小二乗平均差がいずれも 100 mL 以上であり、この差は統計学的に有意であった。本試験では、すべての被験者がベースライン時に ICS を使用しており、また、各休薬期間中も ICS を使用する本試験デザインを考慮すると、これらの差は臨床的に意義があると考えられた。

表 98　治療期終了時点における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mITT 集団）

	BD MDI 320 µg (N=112)	BD MDI 160 µg (N=118)	BD MDI 80 µg (N=57)	BD MDI 40 µg (N=58)	Placebo MDI (N=118)
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (L)					
n	109	109	56	56	111
LS mean (SE)	-0.002 (0.0175)	-0.001 (0.0174)	-0.034 (0.0242)	-0.031 (0.0242)	-0.116 (0.0173)
95% CI	-0.036, 0.033	-0.035, 0.033	-0.081, 0.014	-0.079, 0.016	-0.150, -0.082
Difference versus Placebo MDI (L)					
LS mean (SE)	0.114 (0.0229)	0.115 (0.0229)	0.083 (0.0285)	0.085 (0.0284)	NA
95% CI	0.069, 0.160	0.070, 0.161	0.027, 0.139	0.029, 0.141	
P-value	<0.0001	<0.0001	0.0039	0.0029	

BD=budesonide; CI=confidence interval; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; LS=least squares; MDI=metered dose inhaler; mITT=Modified Intent-to-Treat; NA=not applicable; SE=standard error.
Note: Baseline was defined as the mean among treatment periods of the mean of evaluable 60- and 30-minute pre dose values on Day 1. End of the Treatment Period was Day 29, or Day 15 if the Day 29 value was missing or unevaluable. LS means are for the linear mixed model, which included the following covariates: treatment, baseline, and period.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 7-1 より引用

治療期の Day 15 における朝の投与前のトラフ FEV_1 の BD MDI と Pulmicort Flexhaler の比較結果と表 99に示す。いずれの用量の BD MDI を投与した場合も、第 15 日目に測定した朝の投与前のトラフ FEV_1 平均値には Pulmicort Flexhaler 投与時と比較して顕著な差は認められなかった。

表 99 治療期の Day 15 における朝の投与前のトラフ FEV_1 の BD MDI と Pulmicort Flexhaler の比較結果（mITT 集団）

	BD MDI 320 µg	BD MDI 160 µg	BD MDI 80 µg	BD MDI 40 µg	Pulmicort Flexhaler
Mean morning pre-dose trough FEV_1 (L)					
LS mean (SE)	2.274 (0.0516)	2.284 (0.0516)	2.302 (0.0536)	2.250 (0.0538)	2.268 (0.0513)
95% CI	2.172, 2.376	2.182, 2.386	2.196, 2.408	2.144, 2.356	2.167, 2.370
Difference versus Placebo MDI (L)					
LS mean (SE)	0.005 (0.0172)	0.016 (0.0172)	0.033 (0.0224)	-0.018 (0.0230)	NA
95% CI	-0.029, 0.039	-0.018, 0.050	-0.011, 0.077	-0.064, 0.027	
P-value	0.7665	0.3634	0.1387	0.4249	

BD=budesonide; CI=confidence interval; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; LS=least squares; MDI=metered dose inhaler; mITT=Modified Intent-to-Treat; NA=not applicable; SE=standard error.
Note: LS means are for the linear model repeated measures analysis, which included the following covariates: treatment and period. The Pulmicort Flexhaler mean was the mean of pre-dose values at Day 1 of Treatment Periods 1, 2, 3, and 4, where the mean -60-minute and -30-minute value for each period was calculated, and then all period means were averaged. The value for a BD MDI treatment on Day 15 of the Treatment Period was compared with the Pulmicort Flexhaler overall mean.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 7-3 より引用

副次的解析結果は、主要解析で得られた結果を裏付けるものであった。また、その他の評価項目に関する結果は、主要及び副次的評価項目について得られた結果を裏付けるものであった。

2.7.6.2.14.2.3 安全性

2.7.6.2.14.2.3.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 100（治療期のみ）及び表 101（休薬期間を含む）に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療で発現率 2%以上）を表 102に示す。

いずれの用量の BD MDI も忍容性は良好であり、治験薬投与中に発現又は悪化した有害事象（以下、「有害事象」）の発現率は概ねプラセボ投与時と同程度であった。治療期中に認められた有害事象の発現例数は、6 例（9.5%）～26 例（20.5%）の範囲であり、最も発現率が低かったのは BD MDI 40 µg 投与時、最も発現率が高かったのでプラセボ投与時であった。なお、治療薬剤に関連した傾向や用量依存性の傾向は認められなかった。

治療期間中又は休薬期間中に認められた有害事象のうち、治験責任医師等により治験薬投与との関係が「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」と判断されたものは計 12 件であった。これらの有害事象はいずれも重篤な事象ではなく、明らかな治療薬剤に関連した傾向や用量依存性の傾向は認められなかった。

注目すべき有害事象とした奇異性気管支痙攣事象の報告はなかった。

表 100　治療期における有害事象発現状況（安全性解析集団）

Subjects Experiencing	n (%) [Events]				
	BD MDI 320 µg (N=124)	BD MD 160 µg (N=132)	BD MDI 80 µg (N=64)	BD MDI 40 µg (N=63)	Placebo MDI (N=127)
At least 1 TEAE	22 (17.7) [29]	25 (18.9) [34]	11 (17.2) [17]	6 (9.5) [6]	26 (20.5) [36]
TEAE(s) related to study treatment[a]	3 (2.4) [3]	3 (2.3) [3]	0	0	4 (3.1) [6]
Serious TEAE(s)	0	0	1 (1.6) [1]	0	0
Serious drug-related TEAE(s)[a]	0	0	0	0	0
TEAE(s) leading to early discontinuation	0	1 (0.8) [2]	0	0	2 (1.6) [4]
Deaths – all causes					
During TP	0	0	0	0	0
During TP + 14 d[b]	0	0	0	0	0

AE=adverse event; BD=budesonide; d=days; MDI=metered-dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event; TP=treatment period.
Note: AEs with onset during the Washout Periods were not included in this analysis.
a "Drug-related" indicates assessment as "possibly," "probably," or "definitely" related to study treatment.
b Including events that occurred within 14 days after the final dose of study medication in the study.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 8-2 より引用

表 101　休薬期間を含む期間における有害事象発現状況（安全性解析集団）

Subjects Experiencing	n (%) [Events]				
	BD MDI 320 µg (N=124)	BD MD 160 µg (N=132)	BD MDI 80 µg (N=64)	BD MDI 40 µg (N=63)	Placebo MDI (N=127)
At least 1 TEAE	24 (19.4) [32]	32 (24.2) [43]	15 (23.4) [39]	10 (15.9) [10]	28 (22.0) [43]
TEAE(s) related to study treatment[a]	4 (3.2) [4]	3 (2.3) [3]	1 (1.6) [1]	0	4 (3.1) [6]
Serious TEAE(s)	0	0	2 (3.1) [2]	0	0
TEAE(s) leading to early discontinuation	0	1 (0.8) [2]	1 (1.6) [1]	0	2 (1.6) [4]

AE=adverse event; BD=budesonide; MDI=metered-dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: AEs with onset during the Washout Periods were not included in this analysis.
a "Drug-related" indicates assessment as "possibly," "probably," or "definitely" related to study treatment.
b Including events that occurred within 14 days after the final dose of study medication in the study.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 8-3 より引用

表 102 比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

Preferred Term	BD MDI 320 µg (N=124)	BD MDI 160 µg (N=132)	BD MDI 80 µg (N=64)	BD MDI 40 µg (N=63)	Placebo MDI (N=127)
鼻咽頭炎	4 (3.2) [5]	1 (0.8) [1]	0	1 (1.6) [1]	1 (0.8) [1]
上気道感染	3 (2.4) [3]	5 (3.8) [5]	1 (1.6) [1]	1 (1.6) [1]	4 (3.1) [4]
喘息	0	1 (0.8) [1]	0	0	7 (5.5) [7]

AE=adverse event; BD=budesonide; MDI=metered-dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: AEs with onset during the Washout Periods were not included.
治験総括報告書（PT008001 試験）の Table 8-4 より引用

2.7.6.2.14.2.3.2 死亡

本試験におけて、死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.14.2.3.3 重篤な有害事象

治療期間中における重篤な有害事象は、BD MDI 80 µg 投与時に 1 例に報告され、その内容は大腸炎であった。この重篤な有害事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断され、また、回復に至ったことが確認された。

2.7.6.2.14.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

本試験における中止例は合計 33 例（22.4%）であり、これらのうち、治療期間中に発現した有害事象による中止例は 4 例であった。なお、有害事象による中止例の 4 例中 3 例はプラセボ MDI 投与中の中止例であった。

2.7.6.2.14.2.3.5 臨床検査値、心電図所見、バイタルサイン及び身体所見

臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体所見には一様な傾向や用量依存性の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.14.3 結論

本試験のいずれの用量の BD MDI を投与した場合も忍容性は良好であり、有害事象プロファイルは概ねプラセボ投与時と同様であった。いずれの用量の BD MDI においても、プラセボ MDI 投与時と比較して朝の投与前のトラフ FEV_1 に統計学的有意な改善が認められた。さらに、BD MDI 320 µg 及び 160 µg を投与した場合のプラセボ投与時との比較における最小二乗平均差はいずれも 100 mL 以上であり、この差は、すべての被験者がベースライン時及び各休薬期間中に ICS を使用していたことを考慮すると、臨床的に意義があると考えられた。有効性の主要評価項目の結果に加えその他の副次的評価項目においても、プラセボ MDI 投与時と比較して効果の改

善が一貫して認められた BD MDI の用量は 320 μg と 160 μg のみであったことから、これらの用量について持続型喘息患者を対象としたさらに詳細な評価を行う必要があると考えられる。

2.7.6.2.15 PT009001 試験（評価資料）5.3.5.1.8

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、BFF MDI、BD MDI 及び FF MDI の有効性及び安全性を検討する多施設共同 28 日間投与無作為化二重盲検 5 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 20 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2014 年 8 月 19 日 最後の被験者の完了日：2015 年 3 月 16 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.15.1 試験方法

2.7.6.2.15.1.1 目的

全体的な目的

中等症から重症の COPD 患者を対象に、3 用量の BFF MDI 320/9.6 µg、160/9.6 µg 及び 80/9.6 µg を 1 日 2 回、28 日間投与したときの有効性及び安全性を BD MDI 320 µg 1 日 2 回及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与時と比較検討すること。

主要目的

中等症から重症の COPD 患者を対象に、BD 320 µg と FF 9.6 µg の配合剤（BFF MDI 320/9.6 µg）の肺機能に対する改善効果を BD MDI 320 µg 単独投与時と比較検討すること。

副次的目的

中等症から重症の COPD 患者を対象に、BD 320 µg と FF 9.6 µg の配合剤（BFF MDI 320/9.6 µg）の肺機能に対する改善効果を FF MDI 9.6 µg 単独投与時と比較検討すること。また、中等症から重症の COPD 患者を対象に、BFF MDI（320/9.6 µg、160/9.6 µg 及び 80/9.6 µg）を用い、FF が固定用量（9.6 µg）の場合の BD の用量反応を評価すること。

薬物動態に関する目的

BD の用量が異なる 3 種類の BFF MDI を投与したときの BD の全身曝露量を BD MDI 320 µg 投与時と比較すること。また、BD の用量が異なる 3 種類の BFF MDI を投与したときのホルモテロールの全身曝露量を FF MDI 9.6 µg 投与時と比較すること。

安全性に関する目的

BFF MDI、BD MDI 及び FF MDI の安全性を評価すること。

2.7.6.2.15.1.2 治験方法

本試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とした多施設共同 28 日間投与無作為化二重盲検 5 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー後期第 II 相試験であった。

本多施設共同試験では、20 施設の実施医療機関において計 180 例の被験者を組み入れた。被験者には BFF MDI 320/9.6 μg 及び FF MDI 9.6 μg と残り 3 つの治験薬投与のいずれか 2 つを含めた 12 通りの投与順序のいずれか 1 つを無作為に割り付けた。本治験デザインでは、12 通りの各ブロック内において、投与期間及び一次持ち越し効果の均衡が保たれている。

薬物動態に関するサブスタディ（以下、［薬物動態サブスタディ」）では、各治療期の第 29 日目（Day 29）にブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量を評価した。各被験者の試験参加期間は最長で約 32 週間であり、本試験の実施期間は最初の被験者の初回来院日から最後の被験者の最終来院日までおよそ 7 カ月間であった。

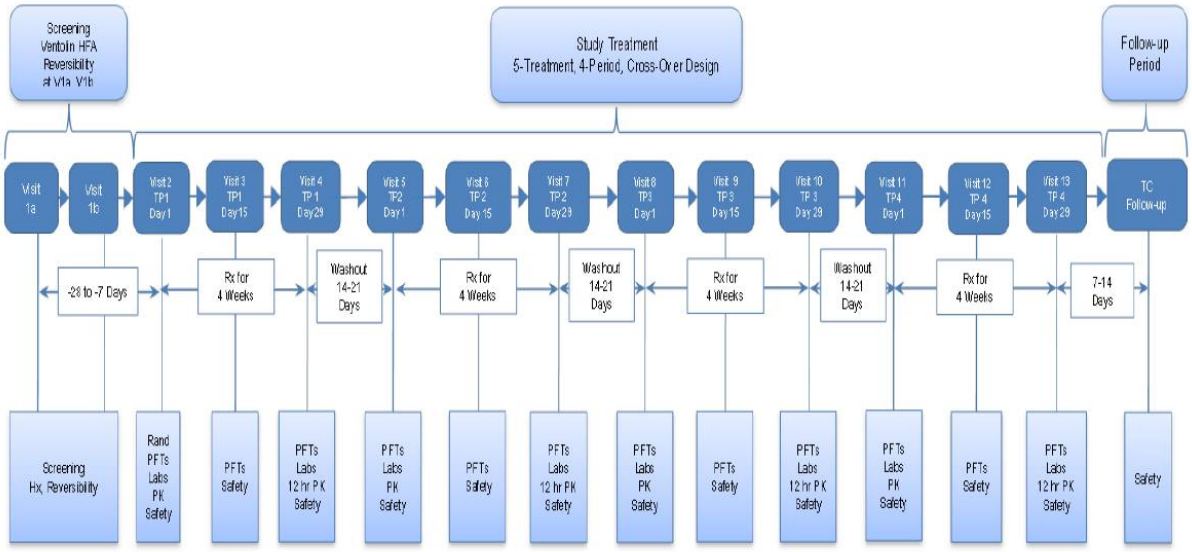
スクリーニングのための検査・評価に先立ち、すべての患者から治験参加への同意を取得した。治験責任医師等又は治験責任医師等より指名された担当者は、各被験者候補の既往歴を確認したうえで診察を実施し、それらの結果に基づいて治験参加に対する適格性を判定した。スクリーニング期間中には、被験者集団の特性を評価するために Ventolin HFA 4 吸入後の FEV_1 を指標として気道可逆性を評価したが、適格性の判定には使用しなかった。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD 治療薬のウォッシュアウト期間を設け、この期間中、被験者は治験依頼者より提供される Atrovent HFA、Ventolin HFA 又は Pulmicort Flexhaler の使用を可とされた。なお、これら 3 種類の治療薬はすべて、無作為割付け（Visit 2）時点で中止することとした。

被験者の服薬状況及び eDiary への記録（すなわち、治験薬の投与、レスキュー薬の使用及び COPD 症状を毎日継続して記録すること）への理解度を評価するため、スクリーニング期間用の eDiary を交付した。無作為割付け（Visit 2）前に適切な eDiary への記録が確認できなかった被験者はスクリーニング不適格例とみなすこととした。

被験者は、治験薬の投与、レスキュー薬の使用及び COPD 症状（息切れ、咳嗽、喀痰スケールを含む）を各治療期間及び休薬期間を通して eDiary に記録した。

4 期の治療期の間の休薬期間においては、治験依頼者より提供される Atrovent HFA 及び Ventolin HFA の使用を可とした。さらに、スクリーニング期間中に Pulmicort Flexhaler の投与を受けた患者には、休薬期間においても Pulmicort Flexhaler を投与することとした。

図 16　　治験フロー図



HFA = Hydrofluoroalkane; Hr = Hour; Hx = Medical History; PFT = Pulmonary Function Test; PK = Pharmacokinetics, Rand = Randomization; Rx = Treatment; TC = Telephone Call; TP = Treatment Period.

治験総括報告書（PT009001 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.15.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

本試験での組入れ例数及び無作為割付け例数は、いずれも中等症から重症の COPD 患者 180 例であり、これらのうち本試験の完了例は 133 例であった。また、薬物動態サブスタディに参加した患者は 82 例であった。

2.7.6.2.15.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

選択基準を以下に要約する。

- Visit 1a 時点の年齢が 40 歳以上 80 歳以下である患者
- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者
- COPD と臨床的に診断され、以下に定義する重症度に該当する患者
  - スクリーニング（Visit 1a/b）時点の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
  - 無作為割付け（Visit 2）時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
  - スクリーニング（Visit 1a/b）時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が正常予測値の 80%未満であり、実測値が正常予測値の 30%以上であること。
  - Visit 2 時点における治験薬投与 60 分前と 30 分前に測定した FEV_1 の平均値が正常予測値の 80%未満であること。
- 妊娠可能な女性の場合：Visit 1a における血清妊娠検査が陰性で、かつ、治験で規定された避妊法を全治験期間にわたり使用することに同意するもの

- 治験実施計画書の規定に従い、すべての来院における検査・評価等を完了するために必要に応じて実施医療機関に滞在することが可能なもの

除外基準を以下に簡潔に要約する。

- COPD 以外に重大な疾患（喘息の一次診断を含む）に罹患しているもの
- 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は許容可能な避妊法を使用しない妊娠可能な女性
- Visit 1a（スクリーニング）の前 6 週間以内又はスクリーニング期間中（Visit 1a から Visit 2 まで）に抗生物質の投与を必要とする下気道感染を発症したもの
- PFT 実施基準（許容可能性、再現性及びベースラインの安定性の基準）を満たさないもの
- 問題となる心電図異常が認められたもの
- Visit 1 の前 2 年以内に重大な疾患（癌、高血圧症、肺機能異常、薬物・アルコール乱用等）を合併したもの
- MDI のいずれかの成分にアレルギーを示すもの
- eDiary への記録の不遵守など、治験の手順を遵守できないもの
- MDI の操作と呼吸をうまく合わせることができないために吸入補助器具としてスペーサーを使用しているもの
- Visit 1a（スクリーニング）の前 3 カ月以内又はスクリーニング期間中（Visit 1a から Visit 2 まで）にコントロール不良の COPD で入院したもの
- Visit 1a（スクリーニング）の前 6 週間以内又はスクリーニング期間中（Visit 1a から Visit 2 まで）にコントロール不良の COPD（経口ステロイド薬又は抗生物質による治療を必要とする COPD の急性増悪と定義）が生じたもの

2.7.6.2.15.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- BFF MDI 320/9.6 µg：BFF MDI 1 噴霧 160/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- BFF MDI 160/9.6 µg：BFF MDI 1 噴霧 80/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- BFF MDI 80/9.6 µg：BFF MDI 1 噴霧 40/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- BD MDI 320 µg： BD MDI 1 噴霧 160 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 µg：FF MDI 1 噴霧 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.15.1.6 治療期間

各治療期には 1 種類の治験薬投与を行った。各治療期における投与期間は 28 日間とし、その後 14 日間の休薬期間を設けた。各被験者は 5 種類の治験薬のうちの 4 種類を投与する投与順序に無作為に割り付けられた。したがって、各被験者は計 4 期の治療／休薬期間に参加することになる。各被験者の参加予定期間は、全体で約 32 週間であった。治験スケジュールを表 103に示す。

表 103　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Period 1			Treatment Period 2			Treatment Period 3			Treatment Period 4			Follow-Up Period
	Visit 1a	Visit 1b (as needed)	Rand. Visit 2 Day 1	Visit 3 Day 15	Visit 4 Day 29	Visit 5 Day 1	Visit 6 Day 15	Visit 7 Day 29	Visit 8 Day 1	Visit 9 Day 15	Visit 10 Day 29	Visit 11 Day 1	Visit 12 Day 15	Visit 13 Day 29	Telephone Follow-Up
Informed Consent	X														
Eligibility Criteria	X	X	X												
Chest X-ray	X														
Verify Cont. Eligibility				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ventolin HFA Reversibility	X	X													
Demographics, Medical, Surgical History	X														
Prior/Concomitant Medications	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X													X	
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X		X		X	X		X	X		X	X		X	
Pregnancy Test	X		X			X			X			X		X	
Clinical Laboratory Testing	X		X		X	X		X	X		X	X		X	
PK Sampling			X		X	X		X	X		X	X		X	
Adverse Events	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X														

表 103　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Period 1			Treatment Period 2			Treatment Period 3			Treatment Period 4			Follow-Up Period
	Visit 1a	Visit 1b (as needed)	Rand. Visit 2 Day 1	Visit 3 Day 15	Visit 4 Day 29	Visit 5 Day 1	Visit 6 Day 15	Visit 7 Day 29	Visit 8 Day 1	Visit 9 Day 15	Visit 10 Day 29	Visit 11 Day 1	Visit 12 Day 15	Visit 13 Day 29	Telephone Follow-Up
Distribute Sponsor Provided Inhalers for Washout Period	X				X			X			X				
Study Drug Administration			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Return of Sponsor Provided Inhalers for Washout Period			X			X			X			X			
Dispense Subject eDiary	X		X												
Review Subject eDiary			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Drug Dispensing/Collection	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BDI/TDI			X		X			X			X			X	
Return to Maintenance COPD Medications														X	

BDI=Baseline Dyspnea Index; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CT=computed tomography; ECG=electrocardiogram; HFA=hydrofluoroalkane; PEFR=peak expiratory flow rate; PK=pharmacokinetic; QID=four times daily; Rand=Randomization; TDI=Transition Dyspnea Index
治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 9 より引用

2.7.6.2.15.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし。

2.7.6.2.15.1.8 評価基準

有効性

<u>有効性の主要評価項目</u>

- 第 29 日目における FEV_1 AUC_{0-12}

<u>有効性の副次的評価項目</u>

- 全 28 日間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 15 日目及び第 29 日目におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 1 日目におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 29 日目における FVC AUC_{0-12}
- 第 29 日目における Transition dyspnea Index（TDI）focal スコア
- 投与最終週におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用量のベースラインからの変化量

薬物動態

薬物動態サブスタディに参加した被験者 82 例を対象に、ブデソニド及びホルモテロールの薬物動態を血漿中濃度に基づき評価した。4 期の各治療期における薬物動態評価用血液検体の採取時期は、第 1 日目の投与前 30 分、第 29 日目の投与前 30 分、投与後 2、6、20 及び 40 分、並びに投与後 1、2、4、8、10 及び 12 時間とした。

- すべての治療期間を通じ、次の薬物動態パラメータを評価した；AUC_{0-12}、C_{max}、最低血漿中濃度（C_{min}）、平均血漿中濃度（C_{avg}）、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、Fluctuation（$= (C_{max}-C_{min})/C_{avg}$）、Swing（$= (C_{max}-C_{min})/C_{min}$）

安全性

安全性評価項目として、有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）及び心電図検査所見を評価した。

2.7.6.2.15.1.9 統計手法

有効性

有効性の主要評価項目である FEV_1 AUC_{0-12} の解析は、治療、ベースライン、治療期及びスクリーニング時における気道可逆性の割合（%）を共変量とする反復測定混合効果モデルを用いて実施した。また、同モデルに変量効果として被験者を加えることにより、個体内相関を考慮したモデルを構築した。有効性の副次的評価項目及びその他の評価項目の解析も有効性の主要解析モデルと同様のモデルを用いて実施した。

有効性に関する主要目的を考慮し、最初に高用量の BFF MDI を BD MDI と比較して検定し、次いで中間用量及び低用量の BFF MDI を BD MDI と比較して検定することにより、ファミリー

ワイズエラーに相当する第 I 種過誤を逐次的に制御することとした。第 1 の副次的目的に関しては、BFF MDI と FF MDI の比較にあたり、投与順序別の逐次検定法も使用した。

解析対象集団については、mITT 集団を主要解析集団とし、補助的な解析は ITT 集団を対象として実施した。

薬物動態

薬物動態サブスタディの解析パラメータは、NCA 法を用いて推定した。AUC 及び C_{max} は対数変換した値を用い、反復測定法による解析手法にて治療間で比較し、幾何平均比を求めた。

安全性

安全性に関する解析は、心電図検査所見、バイタルサイン及び臨床検査値の記述的統計量並びに有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度に基づいて実施した。

サンプルサイズ（被験者数）の特定

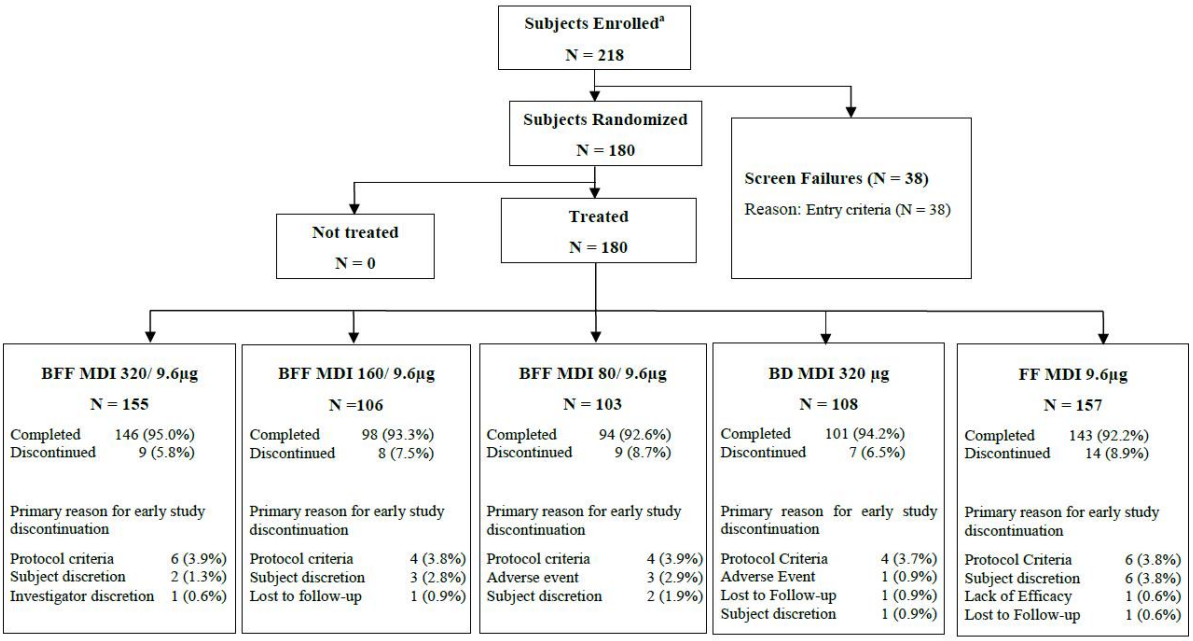
本試験の被験者数は、主要評価項目である第 29 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づいて計算した。個体内変動の指標となる FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の標準偏差の推定値は Pearl 社の過去の試験データから求めた。その結果、個体内標準偏差は 130 mL、全体の標準偏差は 184 mL と仮定した。さらに、被験者の脱落は約 20%と仮定し、両側有意水準を 0.05 とした。これらの仮定の下において、160 例の被験者を無作為割り付けできれば、各用量の BFF MDI について BD MDI 320 µg と比較して FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に 100 mL の差を認めるための検定の検出力は 99%になると考えられた。また、BFF MDI 320/9.6 µg と FF MDI 間で 50 mL の差を認めるための検出力は約 90%であった。なお、これより含量が少ない BFF MDI については、FF MDI と比較して 50 mL の差を認めるための検出力は約 54%であった。

2.7.6.2.15.2 試験成績

2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び治験薬投与中止例の内訳を図 17に示した。本試験での無作為割付け例数は 180 例であり、これらのうち完了例は 133 例（73.9%）、早期中止例は 47 例（26.1%）であった。早期中止例の内訳は、BFF MDI 320/9.6 µg 投与時 9 例、BFF MDI 160/9.6 µg 投与時 8 例、BFF MDI 80/9.6 µg 投与時 9 例、BD MDI 320 µg 投与時 7 例及び FF MDI 投与時 14 例であった。

図 17　　被験者の内訳及び治験薬投与中止例の内訳（ITT 集団）



BD=budesonide; BFF=budesonide and formoterol fumarate; FF=formoterol fumarate; MDI=metered dose inhaler.
a. Subjects randomized were 180 and screen failures were 38 with total of 218, subjects enrolled for this study.

治験総括報告書（PT009001 試験）の Figure 2 より引用

有効性の解析対象とした ITT 集団及び mITT 集団（ITT 集団の部分集団）の該当例数は、それぞれ 180 例及び 161 例であった。mITT 集団から除外された被験者は 19 例（10.6%）であり、最も多かった除外理由は少なくとも 2 つの治療期間で十分な治療後の有効性データが得られなかったため（17 例、9.4%）であった。薬物動態サブスタディに参加した被験者は 82 例であり、各治療期の第 29 日目にブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量を評価した。なお、本試験では、ITT 集団と安全性解析集団は同一の集団であった。

主要な人口統計学的特性を表 104に示す。ITT 集団における平均年齢は 62.2 歳であり、半数以上の被験者は 65 歳未満（56.7%）であった。男女の割合はほぼ半数ずつ（男性 46.7%、女性 53.3%）であり、人種に関しては多くが白人（90.0%）であった。BMI の平均値は 28.3 kg/m^2 であった。mITT 集団における人口統計学的データの特性は、ITT 集団とほぼ同様であった。

表 104　人口統計学的特性（mITT 集団）

Status	BFF MDI 320/9.6 µg N=155	BFF MDI 160/9.6 µg N=106	BFF MDI 80/9.6 µg N=103	BD MDI 320 µg N=108	FF MDI 9.6 µg N=157	All Subjects N=180
Age, years						
Mean (SD)	61.7 (8.5)	61.8 (8.0)	61.7 (8.7)	62.3 (8.2)	62.4 (8.6)	62.2 (8.4)
Median	62.0	62.5	61.0	62.0	62.0	62.0
Min, max	44, 80	44, 78	45, 80	46, 80	45, 80	44, 80
Age group, n (%)						
<65 years	91 (58.7%)	60 (56.6%)	62 (60.2%)	62 (57.4%)	85 (54.1%)	102 (56.7%)
≥65 years	64 (41.3%)	46 (43.4%)	41 (39.8%)	46 (42.6%)	72 (45.9%)	78 (43.3%)
Gender, n (%)						
Male	70 (45.2%)	52 (49.1%)	46 (44.7%)	49 (45.4%)	73 (46.5%)	84 (46.7%)
Female	85 (54.8%)	54 (50.9%)	57 (55.3%)	59 (54.6%)	84 (53.5%)	96 (53.3%)
Race, n (%)						
Black or African-American	17 (11.0%)	10 (9.4%)	12 (11.7%)	10 (9.3%)	18 (11.5%)	18 (10.0%)
White	138 (89.0%)	96 (90.6%)	91 (88.3%)	98 (90.7%)	139 (88.5%)	162 (90.0%)
BMI, kg/m^2						
Mean (SD) , n (%)	28.4 (6.5)	27.4 (5.7)	28.5 (6.4)	28.4 (6.4)	28.3 (6.2)	28.3 (6.4)
Smoking Status						
Current smoker	99 (63.9%)	70 (66.0%)	62 (60.2%)	68 (63.0%)	98 (62.4%)	110 (61.1%)
Former smoker	56 (36.1%)	36 (34.0%)	41 (39.8%)	40 (37.0%)	59 (37.6%)	70 (38.9%)
Number of Years Smoked						
Mean (SD)	40.2 (9.4)	41.0 (9.4)	39.6 (9.4)	40.8 (9.2)	40.8 (9.1)	40.3 (9.6)
Median	40.0	41.8	40.0	40.5	41.0	41.0
Min, max	5.0, 59.0	5.0, 59.0	13.0, 58.0	15.0, 59.0	15.0, 60.0	5.0, 60.0

ITT and safety population sets were identical
BD = Budesonide, BFF = Budesonide and Formoterol Fumarate, FF = Formoterol Fumarate, ITT = intend-to-treat, Max=maximum; MDI = metered dose inhaler, ; Min=minimum; SD=standard deviation.
治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 19 より引用

2.7.6.2.15.2.2　有効性

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目とした第 29 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の結果を表 105に示した。

BFF MDI 320/9.6 µg、BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg 投与時では BD MDI 320 µg 投与時と比較して、いずれも第 29 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に統計学的に有意な増加が認められた。BD MDI 320 µg 投与時と比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の増加量は、BFF MDI 320/9.6 µg 投与時で 221 mL、BFF MDI 160/9.6 µg 投与時で 186 mL 及び BFF MDI 80/9.6 µg 投与時で 194 mL であった。

BFF MDI 320/9.6 µg 投与時における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの増加量は、BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg 投与時と比較して数値的に大きかった。なお、BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg における増加量は同程度であった。

第 29 日目における FEV_1 AUC_{0-12} について、FF MDI 9.6 µg 投与時と比較して統計学的に有意な増加が認められたのは BFF MDI 320/9.6 µg のみであった（56 mL、p=0.0013）。

表 105　第 29 日目における FEV_1 AUC_{0-12}（mITT 集団）

Treatment [a]	FEV_1 AUC_{0-12}	LS Mean Differences Between Treatments (L)			
		BD MDI 320 µg	FF MDI 9.6 µg	BFF MDI 160/9.6 µg	BFF MDI 80/9.6 µg
BFF MDI 320/9.6 µg					
LS Mean (SE)	0.231 (0.0174)	0.221 (0.0195)	0.056 (0.0172)	0.034 (0.0195)	0.027 (0.0197)
95% CI	0.197, 0.266	0.182, 0.259	0.022, 0.090	-0.004, 0.073	-0.012, 0.065
P value	NA	<0.0001	0.0013	0.0779	0.1742
BFF MDI 160/9.6 µg					
LS Mean (SE)	0.197 (0.0198)	0.186 (0.0221)	0.021 (0.0198)	NA	-0.008 (0.0222) [b]
95% CI	0.158, 0.236	0.143, 0.230	-0.018, 0.060	NA	-0.051, 0.036 [b]
P value	NA	<0.0001	0.2827	NA	0.7290 [b]
BFF MDI 80/9.6 µg					
LS Mean (SE)	0.205 (0.0200)	0.194 (0.0222)	0.029 (0.0198)	Shown above [b]	NA
95% CI	0.165, 0.244	0.150, 0.237	-0.010, 0.068	Shown above [b]	NA
P value	NA	<0.0001	0.1436	Shown above [b]	NA

The baseline is defined as the mean of all evaluable 60- and 30- minute pre-dose values on Day 1 across all treatment periods.
AUC_{0-12} = area under the curve from 0 to 12 hours, BD = Budesonide, BFF = Budesonide and Formoterol Fumarate, CI=confidence interval, FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second, FF = Formoterol Fumarate, LS mean = least square mean, mITT = modified intent-to-treat, MDI = metered dose inhaler, NA = not applicable, SE=standard error

a LS mean changes for BD MDI 320 µg and FF MDI 9.6 µg are presented post-text

b The LS mean difference, CI of the mean difference, and the p-value for the comparison of BFF MDI 160/9.6 µg vs. BFF 80/9.6 µg are as shown above in the BFF MDI 160/9.6 µg vs. BFF 80/9.6 µg comparison.

治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 24 より引用

有効性の副次的評価項目

有効性の副次的評価項目とした全 28 日間における朝のトラフ FEV_1 の結果を表 106に示した。

全 28 日間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインの変化量において、BFF MDI 320/9.6 µg 及び BFF MDI 160/9.6 µg 投与時では FF MDI 9.6 µg 投与時と比較して統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ p=0.0004 及び p=0.0332）。BFF MDI 320/9.6 µg 及び BFF MDI 160/9.6 µg 投与時と FF MDI 9.6 µg 投与時との増加量の差は、それぞれ 55 mL 及び 38 mL であった。

全 28 日間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量において、それぞれの用量の BFF MDI 投与時では BD MDI 320 µg 投与時と比較して用量依存的で統計学的に有意な増加が認められた。BFF MDI 320/9.6 µg、BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg 投与時と BD MDI 320 µg 投与時との増加量の差は、それぞれ 115 mL、99 mL 及び 88 mL であった。

表 106　全 28 日間における朝のトラフ FEV_1（mITT 集団）

Treatment [a]	FEV_1 Trough Change from Baseline	LS Mean Differences Between Treatments (L)			
		BD MDI 320 µg	FF MDI 9.6 µg	BFF MDI 160/9.6 µg	BFF MDI 80/9.6 µg
BFF MDI 320/9.6 µg					
LS Mean (SE)	0.138 (0.0137)	0.115 (0.0175)	0.055 (0.0155)	0.017 (0.0176)	0.028 (0.0178)
P value	NA	<0.0001	0.0004	0.3376	0.1223
BFF MDI 160/9.6 µg					
LS Mean (SE)	0.121 (0.0161)	0.099 (0.0197)	0.038 (0.0178)	NA	0.011 (0.0200)
P value	NA	<0.0001	0.0332	NA	0.5950
BFF MDI 80/9.6 µg					
LS Mean (SE)	0.110 (0.0163)	0.088 (0.0199)	0.027 (0.0179)	Shown above [b]	NA
P value	NA	<0.0001	0.1255	Shown above [b]	NA

The baseline was defined as the mean of all evaluable 60- and 30- minute pre-dose values on Day 1 across all treatment period.
BD = Budesonide, BFF = Budesonide and Formoterol Fumarate, FEV1 = forced expiratory volume in 1 second, FF = Formoterol Fumarate, LS mean = least square mean, mITT = modified intent-to-treat, MDI = metered dose inhaler, NA = not applicable, SE=standard error.
a LS mean changes for BD MDI 320 µg and FF MDI 9.6 µg are presented post-text
b The LS mean difference, CI of the mean difference, and the p- value for the comparison of BFF MDI 160/9.6 µg vs. BFF 80/9.6 µg are as shown above in the BFF MDI 160/9.6 µg vs. BFF 80/9.6 µg comparison.
治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 25 より抜粋

第 1 日目、第 15 日目、第 29 日目及び全 28 日間におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量において、それぞれの用量の BFF MDI 投与時では、BD MDI 320 µg 投与時と比較して用量依存的で統計学的に有意な増加が認められた。BFF MDI 320/9.6 µg、BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg 投与時と BD MDI 320 µg 投与時との全 28 日間におけるピーク FEV_1 のベースラインからの増加量の差は、それぞれ 248 mL、220 mL 及び 212 mL であった。

第 29 日目における FVC $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量において、それぞれの用量の BFF MDI 投与時では、BD MDI 320 µg 投与時と比較して統計学的に有意な増加が認められた。なお、BFF MDI 投与時と FF MDI 9.6 µg 投与時の比較では、いずれの用量の BFF MDI 投与時においても統計学的有意差は認められなかった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ と同様に、FVC $AUC_{0\text{-}12}$ においても BFF MDI の用量間では数値上の用量反応関係が認められ、BFF MDI 320/9.6 µg 投与時での増加量が大きく、これより低い 2 用量での増加量は同程度であった。なお、BFF MDI の用量間の比較結果はいずれも統計学的に有意ではなかった。

いずれの用量の BFF MDI 投与時においても、BD MDI 320 µg 投与時と比較して TDI focal スコアに統計学的に有意な改善が認められた。なお、BFF MDI 投与時と FF MDI 9.6 µg 投与時の比較では、BFF MDI 160/9.6 µg のみで統計学的有意差が認められた。

いずれの用量の BFF MDI 投与時においても、BD MDI 320 µg 投与時と比較して投与最終週のレスキュー薬の使用量に統計学的に有意な減少が認められた。BFF MDI 投与時と FF MDI 9.6 µg 投与時の比較においても、いずれの用量の BFF MDI 投与時でも Ventolin HFA に同様な使用パターンが認められたが、統計学的有意差が認められたのは BFF MDI 320/9.6 µg と FF MDI 9.6 µg 間の比較結果のみであった。レスキュー薬の使用については BFF MDI の用量間で数値上の用量反応関係が認められたが、BFF MDI の用量間の比較結果はいずれも統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.2.15.2.3 薬物動態

投与後 29 日目におけるブデソニドの AUC_{0-12} 及び C_{max}、並びに、BD MDI に対する BFF MDI の相対的バイオアベイラビリティ（BFF MDI / BD MDI）を表 107に示した。BFF MDI 配合吸入剤投与時のブデソニドの薬物動態について、ホルモテロール配合による意味のある影響は認められなかった。ブデソニドの曝露量について算出した BD MDI 320 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg の幾何平均比及び 90%信頼区間は、AUC_{0-12} 及び C_{max} についてそれぞれ 106.35%（96.82～116.82%）及び 119.50%（106.80～132.70%）であった。

表 107 投与後 29 日目におけるブデソニドの AUC_{0-12} 及び C_{max}、並びに、BD MDI に対する BFF MDI の相対的バイオアベイラビリティ（薬物動態解析集団）

Pharmacokinetic Parameter	BFF MDI N	BFF MDI Geometric LS Mean	BD MDI N	BD MDI Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LSM [a]	90% Confidence Interval [b]	CV%
BFF MDI 320/9.6 μg vs. BD MDI 320 μg							
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	62	2767.45	44	2602.30	106.35	96.82, 116.82	26.7
C_{max} (pg/mL)	62	742.37	45	623.60	119.05	106.80, 132.70	31.5

AUC_{0-12} = area under the curve from 0 to 12 hours; BD MDI = Budesonide Metered Dose Inhaler; BFF MDI = Budesonide and Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; LS = least squares; LSM = least squares mean; PK = pharmacokinetic

a Ratio (expressed as a percentage) of exponentiated mean difference of log-transformed PK parameter.

b The confidence interval is from a mixed model with treatment, period and sequence as fixed effects and subject as a random effect.

治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 32 より引用

投与後 29 日目におけるホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max}、並びに、FF MDI に対する BFF MDI の相対的バイオアベイラビリティ（BFF MDI / FF MDI）を表 108に示した。BFF MDI 配合吸入剤投与時のホルモテロールの薬物動態について、ブデソニド配合による明らかな変化は認められなかった。ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した FF MDI 9.6 μg に対する BFF MDI 320/9.6 μg、BFF MDI 160/9.6 μg 又は BFF MDI 80/9.6 μg の幾何平均比及び 90%信頼区間は、いずれも事前に規定した同等性の基準の範囲内であった。

表 108　投与後 29 日目におけるホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max}、並びに、FF MDI に対する BFF MDI の相対的バイオアベイラビリティ（薬物動態解析集団）

Pharmacokinetic Parameter	BFF MDI N	BFF MDI Geometric LS Mean	FF MDI N	FF MDI Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LSM [a]	90% Confidence Interval [b]	CV%
BFF MDI 320/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg							
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	52	79.97	51	77.96	102.58	91.13, 115.46	35.4
C_{max} (pg/mL)	60	13.45	58	12.28	109.56	96.96, 123.80	40.4
BFF MDI 160/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg							
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	37	82.00	51	77.96	105.18	91.47, 120.95	35.4
C_{max} (pg/mL)	41	13.38	58	12.28	108.93	94.37, 125.74	40.4
BFF MDI 80/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg							
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	37	83.42	51	77.96	107.01	93.81, 122.06	35.4
C_{max} (pg/mL)	39	13.13	58	12.28	106.97	92.76, 123.34	40.4

AUC_{0-12} = area under the curve from 0 to 12 hours; BFF MDI = Budesonide and Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = coefficient of variation; FF MDI = Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler; LS = least squares; LSM = least square mean; MDI = metered dose inhaler; PK = pharmacokinetic.

a Ratio (expressed as a percentage) of exponentiated mean difference of ln-transformed PK parameter.

b The confidence interval is from a mixed model with treatment, period, and sequence as fixed effects and subject as a random effect.

治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 36 より引用

べき乗則モデル及び対比較のための ANOVA によりブデソニドの用量比例性を検討した。ブデソニド用量の 80 µg から 320 µg までの増量に伴い、定常状態における AUC_{0-12} は概して用量比例的に増加した。一方、定常状態における C_{max} の増加は、160 µg から 320 µg への増量を除き、用量比をわずかに下回った。

2.7.6.2.15.2.4　安全性

有害事象の発現状況の概要を表 109に示す。また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療で発現率 2%以上）を表 110に示す。

いずれの用量の BFF MDI 投与においても忍容性は良好であった。本試験において治験薬投与後に報告された死亡例はなかった。重篤な有害事象の報告は 21 件であった。これらの重篤な有害事象の発現時期は、治験薬による治療期間中 11 件、休薬期間中 6 件、スクリーニング期間中 4 件であった。なお、本試験では同意取得後の死亡例が 1 例報告されたが、死亡時期は無作為割付け前であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は、それぞれの治験薬投与時で同程度であった。重篤な有害事象は、BFF MDI 80/9.6 µg 群の 3 例（2.9%）、BD MDI 320 µg 群の 3 例（2.8%）、BFF MDI 320/9.6 µg 群の 2 例（1.3%）及び FF MDI 9.6 µg 群の 1 例（0.6%）報告され、これらのうち BFF MDI 80/9.6 µg 群の 2 例（1.9%）で報告された重篤な有害事象は治験薬との関連ありと判断された。

表 109　有害事象発現状況（安全性解析集団）

	BFF MDI 320/9.6 µg N*=155 n (%) [Events]	BFF MDI 160/9.6 µg N*=106 n (%) [Events]	BFF MDI 80/9.6 µg N*=103 n (%) [Events]	BD MDI 320 µg N*=108 n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg N*=157 n (%) [Events]	All Subjects N=180 n (%) [Events]
Subjects With at Least One TEAE including Washout	48 (31.0) [76]	30 (28.3) [55]	30 (29.1) [53]	30 (27.8) [53]	41 (26.1) [72]	115 (63.9) [309]
Subjects With at Least One TEAE during the treatment period [a]	36 (23.2) [54]	20 (18.9) [28]	22 (21.4) [37]	28 (25.9) [38]	31 (19.7) [45]	96 (53.3) [202]
Subjects With TEAEs Related to Study Treatment [a,b]	5 (3.2) [7]	3 (2.8) [3]	4 (3.9) [6]	6 (5.6) [7]	3 (1.9) [3]	19 (10.6) [26]
Subjects With Serious TEAEs including Washout	4 (2.6) [4]	2 (1.9) [2]	3 (2.9) [4]	4 (3.7) [5]	2 (1.3) [2]	15 (8.3) [17]
Subjects With Serious TEAEs during the treatment period	2 (1.3) [2]	0	3 (2.9) [4]	3 (2.8) [4]	1 (0.6) [1]	9 (5.0) [11]
Subjects With Serious TEAEs Related to Study Treatment	0	0	2 (1.9) [2]	0	0	2 (1.1) [2]
Subjects With TEAEs Leading to Early Discontinuation [a]	1 (0.6) [1]	0	3 (2.9) [6]	2 (1.9) [2]	0	6 (3.3) [9]

ITT and safety population sets were identical
BD = Budesonide, BFF = Budesonide and Formoterol Fumarate, FF = Formoterol Fumarate, MDI = metered dose inhaler, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
*Represents subjects receiving treatment; incomplete crossover study therefore will be less than total randomized subjects
a Adverse events with an onset during the Washout Periods were not included.
b Related is by possibly, probably, and definitely
治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 37 より引用

表 110　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg N=155	BFF MDI 160/9.6 µg N=106	BFF MDI 80/9.6 µg N=103	BD MDI 320 µg N=108	FF MDI 9.6 µg N=157
鼻咽頭炎	5 (3.2)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	5 (3.2)
高血圧	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (2.8)	2 (1.3)
咳嗽	1 (0.6)	0	1 (1.0)	3 (2.8)	1 (0.6)
上気道感染	4 (2.6)	0	1 (1.0)	0	0

Adverse events with onset during the Washout Periods are not included. ITT and safety population sets were identical
BD = Budesonide, BFF = Budesonide and Formoterol Fumarate, FF = Formoterol Fumarate, MDI = metered dose inhaler, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
治験総括報告書（PT009001 試験）の Table 38 より引用

血液学的検査を含む臨床検査値については、いずれの治験薬投与時においてもベースラインからの著明な変動は認められなかった。

BFF MDI 80/9.6 µg 投与時において、QTcF が 477 msec となり、ベースラインから 40 msec の延長が認められた被験者が 1 例報告された。当該事象は治験薬投与中止後 3 日以内に消失した。本事象以外、バイタルサイン及び心電図検査所見に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.15.3 結論

いずれの用量の BFF MDI 投与時においても、ベースラインと比較して FEV_1 AUC_{0-12} に改善が認められた。BFF MDI 投与時における FEV_1 AUC_{0-12} の改善には数値的な用量依存性が認められ、その改善は BFF 320/9.6 µg 投与時で最も顕著であり、BFF MDI 160/9.6 µg 及び BFF MDI 80/9.6 µg 投与時の改善効果はこれより低かったが 2 用量間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_{0-12} では、いずれの用量の BFF MDI 投与時においても BD MDI 320 µg 投与時に比して統計学的に有意な改善を示したが、FF MDI 9.6 µg 投与時に比して統計学的に有意な改善を示したのは BFF MDI 320/9.6 µg 投与時のみであった。これらの主要評価項目の解析結果は、TDI focal スコア及びレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数などの副次的評価項目の解析結果によって裏付けられた。

BFF MDI 投与と各有効成分の単独投与との間でブデソニド及びホルモテロールの薬物動態を比較解析した結果、BFF MDI に含まれるホルモテロールとブデソニド間で薬物動態学的相互作用は生じないことが確認された。

いずれの治験薬においても、忍容性は良好であった。有害事象の発現パターン及び種類に明確な用量反応性は認められなかった。さらに、ブデソニドが含まれた場合においても、ホルモテロールによる有害事象の発現パターン及び種類に変化はみられず、また、ホルモテロールが含まれた場合においても、ブデソニドによる有害事象の発現パターン及び種類に変化は認められなかった。

BFF MDI の構成成分であるブデソニド及びホルモテロールとの比較において一貫して優れた有効性を示したのは BFF MDI 320/9.6 µg であったことを含め、本試験の結果から、中等症又は重症の 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 であると考えられる。

2.7.6.2.16 PT0031002 試験（評価資料）5.3.5.1.9

治験の課題： 中等症から最重症の COPD 患者を対象に、2 用量の GFF MDI、2 用量の FF MDI 及び 1 用量の GP MDI の有効性及び安全性を実薬対照の Foradil Aerolizer（12 µg、非盲検）及び Spiriva Handihaler（18 µg、非盲検）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（被験薬及びプラセボ）プラセボ対照 8 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。オーストラリア、ニュージーランド及び米国の 15 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2010 年 3 月 24 日 最後の被験者の完了日：2010 年 10 月 28 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.16.1 試験方法

2.7.6.2.16.1.1 目的

GFF MDI について、COPD に対する長期維持治療薬（1 日 2 回吸入投与）としての使用を検討した。本試験はパート A とパート B の 2 つのパートからなり、それぞれ個別に主要及び副次的目的を定めた。パート A では、GFF MDI 投与後にみられる肺機能の改善（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づく投与後 12 時間における FEV_1 の改善）を各成分の単剤投与と比較した。パート B では、FF MDI 投与後の肺機能（FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$）の改善をプラセボ MDI 投与と比較することとした。その際、Spiriva Handihaler 18 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg を実薬対照とした。また、レスキュー薬として Ventolin HFA を提供した。なお、副次的評価は、今後の試験で投与する適切な用量を特定するのに活用した。

パート A（GFF MDI と各成分との比較）

<u>主要目的</u>

パート A の主要目的は、配合剤としての GFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 72/9.6 µg）投与時における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の改善をその成分である単剤としての FF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 9.6 µg）投与時及び GP MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 36 µg）投与時と比較検討することであった。本試験の主要目的は、両成分に対する優越性を検討することであった。

<u>副次的目的</u>

本試験のパート A の副次的目的は、GFF MDI 及び FF MDI の用量反応を検討し、今後の開発における候補用量を特定するための情報を得ることであった。

主要及び副次的評価項目は、以下の比較で評価することとした（ただし、上記の主要目的ですでに記載した比較は除く）

- GFF MDI（72/9.6 μg）と以下の比較
  - FF MDI（9.6 μg）
  - FF MDI（7.2 μg）
  - GP MDI（36 μg）
  - Spiriva（18 μg）
  - Foradil（12 μg）
- GFF MDI（36/9.6 μg）と以下の比較
  - 上記の GFF MDI（72/9.6 μg）について記載している比較に同じ
- GFF MDI（72/9.6 μg）と GFF MDI（36/9.6 μg）の比較
- GP MDI（36 μg）と Spiriva（18 μg）の比較

安全性に関する目的

パート A の安全性に関する目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI（36/9.6 μg 及び 72/9.6 μg）の安全性をプラセボ MDI、FF MDI（7.2 μg 及び 9.6 μg）、GP MDI（36 μg）、Foradil（ホルモテロールフマル酸塩、12 μg）並びに Spiriva（チオトロピウム臭化物、18 μg）と比較検討することであった。

パート B（FF MDI とプラセボ MDI 及び実薬対照の Foradil との比較）

主要目的

パート B の主要目的は FF MDI（9.6 μg）投与時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ をプラセボ MDI 投与時と比較することであった。

副次的目的

本試験のパート B の副次的目的は、FF MDI の用量反応を検討し、今後の開発における至適用量を特定するための追加情報を得ることであった。

主要及び副次的評価項目は、以下の比較で評価することとした（ただし、上記の主要目的ですでに記載した比較は除く）

- FF MDI（9.6 μg）と以下の比較
  - プラセボ
  - Foradil（12 μg）（非劣性の検討）
- FF MDI（7.2 μg）と以下の比較
  - プラセボ
  - Foradil（12 μg）（非劣性の検討）
- FF MDI（9.6 μg）と FF MDI（7.2 μg）の比較

安全性に関する目的

パート B の安全性に関する目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、FF MDI（7.2 μg 及び 9.6 μg）の安全性をプラセボ MDI 及び Foradil と比較検討することであった。

薬物動態に関する目的

配合剤の試験では、個々の成分に対する当該配合剤の優越性を実証し、各成分の相対的寄与度をプラセボと比較して検討する必要がある。また、各成分を配合剤として投与した場合に、単剤として投与した場合と比較して薬剤学的影響が認められるかどうかを検討することが重要である。

上記の目的のため、パート A の薬物動態に関する目的は、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配合剤として投与したときの両剤の薬物動態プロファイルを各成分単剤投与時の薬物動態プロファイルと比較検討することとした。

パート B では、2 用量のホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物動態プロファイルを評価し、それらのデータを用いて、ホルモテロールフマル酸塩水和物を Foradil として投与したときの薬物動態プロファイルの結果と比較した。

パート B に関する薬物動態の解析にあたっては、パート A で得られた薬物動態の評価結果も利用し、必要に応じてその逆も行った。

2.7.6.2.16.1.2 治験方法

本試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とした多施設共同 7 日間投与無作為化二重盲検プラセボ対照 8 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー後期第 II 相試験であった。GFF MDI（36/9.6 µg 1 日 2 回及び 72/9.6 µg 1 日 2 回）、FF MDI（7.2 µg 1 日 2 回及び 9.6 µg 1 日 2 回）及び GP MDI（36 µg 1 日 2 回）の有効性及び安全性を非盲検の Foradil 1 日 2 回及び非盲検の Spiriva1 日 1 回と比較した。

治験フロー図を図 18に示す。本試験ではパート A とパート B の 2 パートで異なる被験者を対象としたが、すべての被験者に対して同一の治験手順で実施した。被験者の安全確保のため、パート A 及びパート B の被験者の組入れ開始に先立ち、別途 4 例の被験者において評価を行った。これら 4 例の無作為割付けは、別途用意した割付表に従って行った。

スクリーニング時の評価・検査を実施する前に患者から同意を取得した。本治験の対象被験者集団の特性を明らかにするため、スクリーニング時にサルブタモール MDI 投与前と投与後の FEV_1 を評価した。なお、これらのデータは適格性の判定には使用しないこととした。本治験の組入れ基準を満たした被験者はスクリーニングから 1 週間以上経過後（チオトロピウムを使用している場合は 2 週間以上 4 週間以内）に実施医療機関を受診し、Visit 2／無作為化を行うこととした。併用禁止薬とされた COPD 治療薬を使用していたものの、その他の組入れ基準をすべて満たしている患者については、それらの COPD 治療薬は中止し、治験責任医師等の判断で短時間作用性気管支拡張薬を処方した。スクリーニング時点で ICS が処方されていた場合は、それらの ICS を治験実施計画書の規定に従って調整した上で、試験期間中も一定の用量で継続することとした。

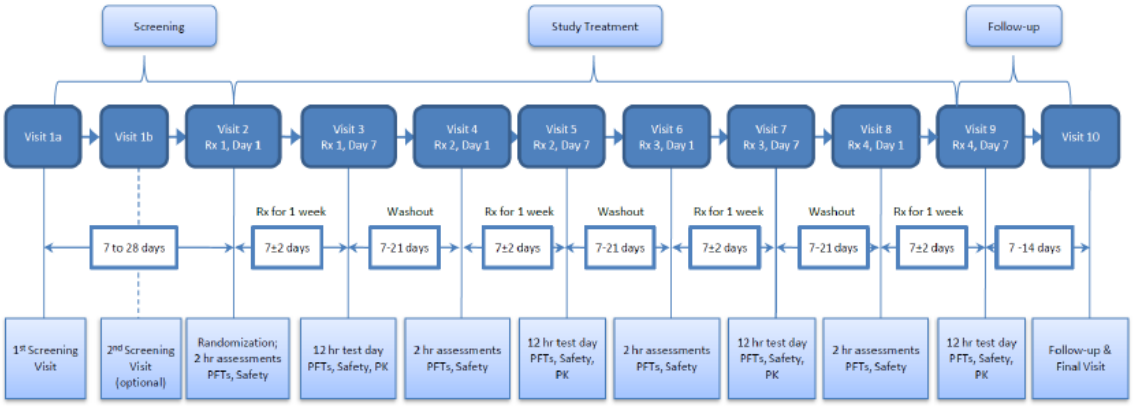
Visit 2 の時点でパート A とパート B について別々に作成した割付表に従って、規定された 1 つの治験薬投与順序に無作為に割り付けた。パート A における各投与順序には、プラセボ MDI 1 日 2 回、非盲検の実薬対照（Spiriva1 日 1 回、Foradil 1 日 2 回）又は被験薬（GFF MDI 72/9.6 µg 1 日 2 回、GFF MDI 36/9.6 µg 1 日 2 回、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回、FF MDI 7.2 µg 1 日 2 回、GP MDI 36 µg 1 日 2 回）の 8 種類の治験薬のうち 4 種類の投与を含めることとした。パート B における各投与順序には、プラセボ MDI 1 日 2 回、非盲検の実薬対照（Foradil 1 日 2 回）又は被験薬（FF MDI 7.2 µg 1 日 2 回、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回）の 4 種類の治験薬のうち 4 種類の投与を全て含めることとした。被験者への初回投与は実施医療機関の治験協力者の監視下で行った。各治療期の投与 1 日目（Visit 2、4、6 及び 8）には、口内乾燥、振戦及び奇異性気管支痙攣の評価、バ

イタルサイン、12 誘導心電図、薬物動態評価用検体の採取（一部の被験者のみ対象）、臨床検査値、スパイロメトリー検査（FEV_1、FVC、PEFR）、IC 及びピークフローメータの評価を行うこととした。被験者は、投与後 2 時間にわたる評価・検査終了後、帰宅することとし、その際、Ventolin（予定されている来院日と次の来院日の間に生じた COPD 症状を軽減するために必要に応じて使用）が被験者に提供された。また、治験薬の使用、レスキュー薬の使用及び毎日のピークフロー値を記録するための患者日誌も配布された。

被験者は割り付けられた投与順序に従い 1 回あたり 1 週間の治験薬投与を 4 回受けることとした。各治験期の間には少なくとも 1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設け、1 週間の投与を終了した投与 7 日目（Visit 3、5、7 及び 9）に実施医療機関を受診することとした。来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。必要であれば来院日の変更を可としたが、規定されている来院日の許容範囲内とした。

被験者は Visit 9 の約 1 週間後に最終来院（Visit 10／追跡調査来院）のために実施医療機関を受診し、身体検査（診察）や有害事象の記録など、治験のための最終評価・検査を受けることとした。

図 18　　治験フロー図



PFT = pulmonary function test, Rx = treatment, PK = pharmacokinetic assessments
All sentinel patients completed Visit 1, 2, 3 and Visit 10 study procedures (with the exception of PK assessments).

治験総括報告書（PT0031002 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.16.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は、パート A 及びパート B の組入れ開始に先立つ投与例 4 例、パート A 48 例及びパート B 36 例であり、これらの被験者の約半数を薬物動態評価用検体採取対象例とすることとした。本試験での被験者数は、パート A 及びパート B の組入れ開始に先立つ投与例 4 例、パート A 68 例及びパート B 50 例、いずれか 1 つの治療期で薬物動態評価用検体採取に参加した被験者は 39 例であった。また、有効性解析対象例は、パート A 68 例及びパート B 50 例であり、いずれか 1 つの治療期における薬物動態解析対象例は最大 38 例であった。

2.7.6.2.16.1.4 診断及び主要な組入れ基準

中等症から最重症の COPD と臨床的に診断された（米国胸部学会［ATS］/欧州呼吸器学会［ERS］の定義に基づく）40 歳以上 80 歳以下の患者であり、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時に測定した気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1/FVC が 0.70 以下であること。
- スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が正常予測値（NHANES III の基準方程式を用いて算出した値）の 80%以下であり、実測値が 750 mL 以上又は正常予測値の 30%以上であること。
- ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%以下であること。

なお、喘息又はその他の呼吸器疾患と一次診断された患者、スクリーニング前 3 カ月以内に COPD コントロール不良のため入院した患者、コントロール不良の COPD 患者、臨床的に重大な疾患に罹患している患者、及び併用が禁止されている COPD 治療薬を使用している患者は本治験の対象から除外した。

2.7.6.2.16.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 72/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 36/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 36/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 18/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 7.2 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 3.6 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 36 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 18 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.16.1.6 治療期間

被験者は、1 回あたり 1 週間の治療薬投与を 4 回受けることとした。各治療期の間には 1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。各被験者の試験期間は約 10～14 週間であり、全体の試験実施期間が 20 週を超えない計画とした。治験スケジュールを表 111に示す。

表 111　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Treatment Period 3		Treatment Period 4		Follow-Up/ Final
	Visit 1a	Visit 1b (optional)	Visit 2 Randomization (Rx 1,Day 1)	Visit 3 (Rx 1, Day 7)	Visit 4 (Rx 2, Day 1)	Visit 5 (Rx 2, Day 7)	Visit 6 (Rx 3, Day 1)	Visit 7 (Rx 3, Day 7)	Visit 8 (Rx 4, Day 1)	Visit 9 (Rx 4, Day 7)	Visit 10 Final Visit
Study Day	-28 to -7		1	7	14	21	28	35	42	49	56
Informed Consent	X										
Eligibility Criteria	X	X	X								
Verify Continued Eligibility				X	X	X	X	X	X	X	
Reversibility to Albuterol	X										
Demographics & Med/Surg Hx	X	X									
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X										X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory testing	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adjust COPD Medications	X									X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X		X		X		X		
Study Drug Administration			X	X	X	X	X	X	X	X	
Dispense Patient Diary	X		X		X		X		X		
Collect/Review Patient Diary			X	X		X		X		X	
Study Drug Dispensing			X		X		X		X		
Study Drug Collection				X		X		X		X	
PK Blood Samples			X	X	X	X	X	X	X	X	

表 111　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Treatment Period 3		Treatment Period 4		Follow-Up/ Final
	Visit 1a	Visit 1b (optional)	Visit 2 Randomization (Rx 1,Day 1)	Visit 3 (Rx 1, Day 7)	Visit 4 (Rx 2, Day 1)	Visit 5 (Rx 2, Day 7)	Visit 6 (Rx 3, Day 1)	Visit 7 (Rx 3, Day 7)	Visit 8 (Rx 4, Day 1)	Visit 9 (Rx 4, Day 7)	Visit 10 Final Visit
Tremor, Dry Mouth & Paradoxical Bronchospasm	X		X	X	X	X	X	X	X	X	

治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.16.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- 非盲検の Spiriva Handihaler 18 µg：乾燥粉末吸入剤 1 回 1 カプセル（チオトロピウム 18 µg 含有）、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- 非盲検の Foradil Aerolizer 12 µg：乾燥粉末吸入剤 1 回 1 カプセル（FF 二水和物として 10 µg の噴霧量に相当する 12 µg 含有）、7 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.16.1.8 評価基準

有効性の評価

主要評価項目－投与 7 日目（Visit 3、5、7 及び 9）

- ベースラインの FEV_1 と比較した 7 日間投与終了時点の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$

副次的評価項目－投与 1 日目

- ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 効果発現（FEV_1 のベースラインからの 10%以上改善）までの時間
- ベースラインと比較して FEV_1 が 12%以上改善を達成した被験者の割合
- ピーク IC のベースラインからの変化量

副次的評価項目－投与 7 日目

- 朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- ピーク IC のベースラインからの変化量
- 投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- 朝と夕の投与前及び投与後の PEFR の平均値のベースラインからの変化量

なお、ベースライン値は、Visit 2、4、6 及び 8 の投与前の平均値とした。

薬物動態及び薬力学の評価

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配合剤として投与したときの両剤の薬物動態（$AUC_{0\text{-}12}$、C_{max}）を各成分単剤投与時と比較した。さらに、FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg 投与時の薬物動態プロファイルを用い、それらの結果を、Foradil として投与したときのホルモテロールの薬物動態プロファイルと比較した。薬物動態の評価は、組み入れられた被験者の約半数（すなわち、パート A 及びパート B を通じて約 42 例）について予定し、次の採血計画にて行った：各治療期の投与 1 日目の投与前並びに各治療期終了時（投与 7 日目）の投与前と投与 2、6、20 分後及び投与 1、2、4、8、10 及び 12 時間後。

探索的な薬力学解析の目的は、薬力学作用の決定因子（FEV_1）と薬物動態の決定因子（AUC 又は C_{max}）の関係について得られた結果に基づいて至適治療可能比を明らかにすることであった。しかし、薬力学解析は、重要な治療間差がこれらの解析結果の利用を裏付けるほど十分な大きさでなかったため、実施しなかった。

安全性の評価

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、注目すべき有害事象とした奇異性気管支痙攣、振戦及び口内乾燥のモニタリング

2.7.6.2.16.1.9 統計手法

有効性の全ての主要及び副次的評価項目の治療間比較は、パート A とパート B の併合データを用いて実施した。

主要評価項目は投与 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12} とした。

効果発現までの時間を除くすべての副次的評価項目の解析及びカテゴリカルな反応変数の解析には、ANOVA 又は共分散分析（ANCOVA）を用いた。これらの解析は、治療、治療期及び投与順序を固定効果の項とし、被験者（順序）を変量効果因子とする線形混合効果モデルに基づいて実施した。また、必要に応じ、ベースラインを共変量とした。個体内の共分散行列について、非構造（期間について）、複合対称性、及び一次自己回帰の 3 つのモデルの下で、REML のアルゴリズムにて点推定値及び区間推定値を求めた。共分散モデルは、赤池情報量規準（AIC）が最小値となるモデルを選択した。主要評価項目については、持ち越し効果の均等性について検定を実施した。各治療及び対の各治療間差について、最小二乗平均値及び標準誤差と両側 95%信頼区間を含む要約統計量及び ANOVA/ANCOVA の結果を示すこととした。

優越性の検定は両側有意水準を 0.05 として実施し、非劣性の検定は片側有意水準 0.025 で実施した。連続変数のスパイロメトリー検査値（PEFR AUC 及び患者日誌に記録されたピークフロー値のベースラインからの変化量を除く）に関する非劣性の検定の非劣性マージンは 0.1 L とした。

効果発現までの時間については、ベースラインと比較して FEV_1 に 10%以上の改善が認められた時点をイベントの発生（すなわち、作用の発現）とした。4 つの治療期をベースラインで調整したハザード比をその信頼区間及び p 値とともに示すこととした。

カテゴリカルな反応変数の対比較には McNemar 検定を用いた。

薬物動態の主要及び副次的解析は ANOVA を用い、GP 又は FF 投与後の自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-12} 及び C_{max}）について実施し、被験製剤を対照製剤と比較して評価することとした。その際には、治療及び治療期を固定効果とし、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いた。REML 法及び上記の共分散構造に基づいて分散成分の推定値を求めた。なお、共分散構造は、GP 及び FF の両成分に関する AIC が最小値となるものを選択した。さらに、被験薬及び対照薬について得られた自然対数変換値間の差が In 1.2 以下であるかどうか、すなわち、被験製剤の曝露量が 1.2 倍を超えないかどうかを評価するため、片側検定も実施した。自然対数スケール上で得られた解析結果を指数変換することにより各治験薬による治療についての幾何最小二乗平均値、被験製剤の対照製剤に対する幾何最小二乗平均の比及びその 90%信頼区間を求めた。さらに、GP 及び FF の薬物動態パラメータに関する片側 t 検定（有意水準 α=10%）も実施した。最小二乗平均比の 90%信頼区間が 80～125%という同等性の範囲内であれば、薬物間相互作用はなく、用量比例性及び生物学的同等性が認められると仮定した。

安全性の解析は、パート A 及びパート B の組入れ開始に先立つ投与例のデータ、パート A 及びパート B の併合データを用いて実施した。

2.7.6.2.16.2 試験成績

2.7.6.2.16.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 112（パート A）及び表 113（パート B）に示す。

表 112 症例の内訳（パートＡ）（パートＡにスクリーニングされた全被験者）

	Number of Patients n (%)						
	Treatment Sequence						
Part A	E,B,H,C	E,B,H,D	A,E,H,D	A,E,H,C	A,B,H,G	A,B,H,F	Total
Screened for Part A/B:							169
Randomized:	15	11	12	10	15	5	68
Completed all treatment periods:	9 (60.0%)	8 72.7%)	11 (91.7%)	4 (40.0%)	14 (93.3%)	4 (80.0%)	50 (73.5%)
Received at least 1 dose of study drug:	15	11	12	10	15	5	68
Received at least 1 dose of study drug (by treatment):							
GFF MDI 72/9.6 µg	0	0	12	8	15	5	40
GFF MDI36/9.6 µg	13	10	0	0	14	5	42
GP MDI 36 µg	11	11	11	7	0	0	40
Spiriva 18 µg	10	9	11	8	15	5	58
FF MDI 9.6 µg	11	0	0	9	0	0	20
FF MDI 7.2 µg	0	10	11	0	0	0	21
Placebo MDI	0	0	0	0	0	5	5
Foradil 12 µg	0	0	0	0	14	0	14
Number of study periods in which a patient completed treatment and at least 2 hours spirometry:							
All 4 periods	9 (60.0%)	8 (72.7%)	11 (91.7%)	4 (40.0%)	14 (93.3%)	4 (80.0%)	50 (73.5%)
3 periods	0	2 (18.2%)	0	4 (40.0%)	0	1 (20.0%)	7 (10.3%)
2 periods	2 (13.3%)	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)	1 (6.7%)	0	5 (7.4%)
1 period	3 (20.0%)	0	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0	0	5 (7.4%)

FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, MDI = Metered Dose Inhaler
% = 100 x n/N, where n = number of patients in category and N = number of patients treated in the group.
A = GFF MDI 72/9.6 µg, B = GFF MDI 36/9.6 µg, C = FF MDI 9.6 µg, D = FF MDI 7.2 µg, E = GP MDI 36 µg, F = Placebo, G= Foradil 12 µg, H = Spiriva 18 µg Page
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 10 より引用

表 113 症例の内訳（パート B）（パート B にスクリーニングされた全被験者）

Part B	All Part B Patients
Randomized:	50
Completed:	39 (78%)
Received at least 1 dose of study drug:	50
FF MDI 9.6 µg	43
FF MDI 7.2 µg	43
Placebo MDI	47
Foradil 12 µg	41
Number of study periods patients completed treatment and at least 2 hours spirometry:	
All 4 periods	39 (78%)
3 periods	1 (2%)
2 periods	4 (8%)
1 periods	6 (12%)

FF = Formoterol Fumarate, MDI = Metered Dose Inhaler
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 11 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 114、表 115及び表 116に示す。

表 114 人口統計学的特性（ITT/安全性解析集団）

	GFF MDI 72/9.6 µg (N=41)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=43)	GP MDI 36 µg (N=41)	Spiriva 18 µg (N=58)	FF MDI 9.6 µg (N=64)	FF MDI 7.2 µg (N=64)	Placebo MDI (N=52)	Foradil 12 µg (N=55)	All Patients (N=122)
Age (years)									
n	41	43	41	58	64	64	52	55	122
Mean	62.4	63.3	66.3	64.1	63.4	63.6	62.8	60.6	63.4
(SD)	(9.37)	(8.30)	(6.07)	(7.92)	(8.92)	(8.86)	(9.55)	(8.96)	(8.92)
Median	64.0	64.0	66.0	65.0	63.5	65.5	63.5	60.0	64.5
(range)	(44-79)	(46-80)	(55-80)	(46-79)	(40-79)	(40-80)	(40-80)	(40-77)	(40-80)
Gender, n (%)									
Female	16 (39.0%)	19 (44.2%)	18 (43.9%)	24 (41.4%)	30 (46.9%)	28 (43.8%)	23 (44.2%)	21 (38.2%)	53 (43.4%)
Male	25 (61.0%)	24 (55.8%)	23 (56.1%)	34 (58.6%)	34 (53.1%)	36 (56.3%)	29 (55.8%)	34 (61.8%)	69 (56.6%)
Race/Ethnicity, n (%)									
Black or African	0	0	0	0	3 (4.7%)	3 (4.7%)	3 (5.8%)	3 (5.5%)	3 (2.5%)
Caucasian	39 (95.1%)	42 (97.7%)	41 (100%)	57 (98.3%)	61 (95.3%)	61 (95.3%)	48 (92.3%)	52 (94.5%)	117 (95.9%)

表 114　人口統計学的特性（ITT/安全性解析集団）

	GFF MDI 72/9.6 µg (N=41)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=43)	GP MDI 36 µg (N=41)	Spiriva 18 µg (N=58)	FF MDI 9.6 µg (N=64)	FF MDI 7.2 µg (N=64)	Placebo MDI (N=52)	Foradil 12 µg (N=55)	All Patients (N=122)
Australia or New Zealand (indigenous)	2 (4.9%)	1 (2.3%)	0	1 (1.7%)	0	0	1 (1.9%)	0	2 (1.6%)
BMI (kg/m^2)									
n	41	43	41	58	64	64	52	55	122
Mean	27.97	28.36	27.39	28.07	29.40	28.61	29.67	29.62	28.60
(SD)	(4.747)	(5.286)	(5.900)	(5.403)	(6.421)	(7.009)	(6.700)	(6.801)	(6. 051)
Median	27.90	28.30	27.00	27.35	28.80	27.20	29.45	29.10	28.05
(range)	(18.3-35.9)	(17.7-45.8)	(17.7-45.8)	(17.7-45.8)	(19.3-54.1)	(17.7-54.1)	(19.3-54.1)	(19.3-54.1)	(17.7-54.1)

BMI = Body Mass Index, FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler
% = 100 x n/N, where n= number of patients in category and N= number of patients in the group.
Data from sentinel patients were included in the ITT population in the analyses of demographic and baseline characteristics only, and consequently, are included in this table; data from sentinel patients were excluded from all efficacy analyses.
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 18 より引用

表 115　ベースライン時における喫煙習慣（ITT/安全性解析集団）

	GFF MDI 72/9.6 µg (N=41)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=43)	GP MDI 36 µg (N=41)	Spiriva 18 µg (N=58)	FF MDI 9.6 µg (N=64)	FF MDI 7.2 µg (N=64)	Placebo MDI (N=52)	Foradil 12 µg (N=55)	All Patients (N=122)
Smoking Status[1], n (%)									
Current smoker	16 (39.0%)	18 (41.9%)	15 (36.6%)	24 (41.4%)	29 (45.3%)	28 (43.8%)	24 (46.2%)	25 (45.5%)	52 (42.6%)
Former smoker	25 (61.0%)	25 (58.1%)	26 (63.4%)	34 (58.6%)	35 (54.7%)	36 (56.3%)	28 (53.8%)	30 (54.5%)	70 (57.4%)
Number of years smoked									
n	41	43	41	58	64	64	52	55	122
Mean	37.8	37.7	39.8	38.9	39.5	39.6	40.7	38.9	39.1
(SD)	(8.45)	(7.69)	(8.14)	(8.06)	(9.73)	(9.44)	(9.34)	(8.84)	(9.35)
Median	36.0	38.0	40.0	39.5	40.0	40.0	40.0	38.0	39.5
(range)	(25-60)	(25-56)	(25-60)	(25-60)	(12-60)	(12-60)	(21-61)	(21-60)	(12-61)
Average number of cigarettes smoked per day									
n	41	43	41	58	64	64	52	55	122
Mean	28.6	25.7	28.4	26.5	27.4	26.8	26.7	25.7	26.7
(SD)	(13.75)	(11.93)	(15.03)	(13.05)	(13.82)	(12.25)	(11.71)	(11.32)	(12.44)

表 115　ベースライン時における喫煙習慣（ITT/安全性解析集団）

	GFF MDI 72/9.6 µg (N=41)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=43)	GP MDI 36 µg (N=41)	Spiriva 18 µg (N=58)	FF MDI 9.6 µg (N=64)	FF MDI 7.2 µg (N=64)	Placebo MDI (N=52)	Foradil 12 µg (N=55)	All Patients (N=122)
Median	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
(range)	(10-65)	(10-75)	(12-75)	(10-75)	(10-75)	(10-60)	(10-60)	(10-60)	(10-75)
Number of pack-years smoked[2]									
n	41	43	41	58	64	64	52	55	122
Mean	55.33	49.74	56.82	52.35	53.31	52.31	53.75	49.59	52.29
(SD)	(31.788)	(30.146)	(33.466)	(30.533)	(30.427)	(27.054)	(26.400)	(25.131)	(28.678)
Median	40.00	40.00	45.00	40.00	45.00	41.50	46.25	42.00	42.50
(range)	(15.0-133.3)	(15.0-180.0)	(21.0-180.0)	(15.0-180.0)	(11.3-180.0)	(20.0-153.0)	(20.0-153.0)	(15.0-153.0)	(11.3-180.0)

FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, SD = Standard Deviation
% = 100 x n/N, where n= number of patients in category and N= number of patients in the group.
[1] Former Smoker: stopped smoking for at least 6 months prior to Visit 1a/1b (Visit 1). Current Smoker: not a former smoker.
[2] Number of pack-years smoked = (number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 19 より引用

表 116　ベースライン時における COPD 罹病期間（mITT 集団）

Disease Duration (years)[1]	GFF MDI 72/9.6 µg (N=38)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=39)	GP MDI 36 µg (N=38)	Spiriva 18 µg (N=56)	FF MDI 9.6 µg (N=58)	FF MDI 7.2 µg (N=63)	Placebo MDI (N=45)	Foradil 12 µg (N=54)	All Patients (N=104)
n	38	39	38	56	58	63	45	54	104
Mean	7.647	6.159	7.758	7.361	8.570	7.699	8.259	7.333	7.749
(SD)	(7.2931)	(5.4228)	(6.2267)	(6.6615)	(6.1177)	(4.4206)	(5.2361)	(4.3267)	(5.8775)
25th pct	3.118	2.905	4.635	3.211	4.805	4.999	4.805	4.151	4.112
Median	5.614	4.977	6.136	5.092	6.984	7.118	7.162	6.311	6.151
75th pct	8.545	7.116	8.545	8.531	11.154	10.152	10.171	10.152	10.152
Min-Max	0.20-30.02	0.27-28.92	0.20-30.02	0.20-30.02	0.17-30.02	0.17-20.59	0.87-28.92	0.17-19.55	0.17-30.02

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, MDI = Metered Dose Inhaler, mITT = Modified Intent-to-Treat, n= number of patients with non-missing data, N = number of patients in the group, pct = Percentile; SD = Standard Deviation
Baseline = Visit 2
[1] Duration of COPD = (Date of First Dose of Study treatment in the study - COPD onset date)/365.25.
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 20 より引用

2.7.6.2.16.2.2 有効性

主要評価項目

FEV_1 AUC_{0-12} に関する主要解析結果（mITT 集団）

GFF MDI 72/9.6 µg では、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg と比較して、投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意に優れた改善が認められた（それぞれの治療間差：109 mL 及び 116 mL、いずれも p<0.0001［表 117及び表 118］）。

FEV_1 AUC_{0-12} に関する副次的解析結果（mITT 集団）

いずれの実薬投与時においても、プラセボ投与時と比較して、投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意な増加が認められた（いずれも p<0.0001［表 118及び表 119］）。また、予めに規定した非劣性マージンに基づき、GFF MDI 36/9.6 µg は GFF MDI 72/9.6 µg に対して非劣性であることが示された（治療間差：-0.008 L、95%信頼区間下限：-54 mL［表 117］）。

GFF MDI 72/9.6 µg では、Spiriva 及び Foradil と比較して、投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意な増加が認められた（それぞれの治療間差： 103 mL 及び 101 mL、いずれも p<0.0001［表 117及び表 118］）。

GFF MDI 36/9.6 µg では、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg と比較して、投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意な増加が認められた（それぞれの治療間差： 101 mL 及び 109 mL いずれも p<0.0001［表 117及び表 118］）。また、GFF MDI 36/9.6 µg では、Spiriva 及び Foradil と比較して統計学的に有意な増加が認められた（それぞれの治療間差：95 mL 及び 93 mL、p<0.0001 及び p=0.0002［表 117及び表 118］）。

GP MDI 36 µg は Spiriva に対して非劣性であることが示された（治療間差：-0.006 L、95%信頼区間下限：-49 mL［表 117］）。

FF MDI 9.6 µg は Foradil に対して非劣性であることが示された（治療間差：-0.016 L、95%信頼区間下限：-54 mL［表 119］）。FF MDI 7.2 µg は FF MDI 9.6 µg 及び Foradil に対して非劣性であることが示された（それぞれの治療間差：-0.008 L 及び-0.024 L、95%信頼区間下限：-46 mL 及び -62 mL［表 119］）。

表 117 投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に関する GFF MDI 72/9.6 µg、GFF MDI 36/9.6 µg、GP MDI 36 µg 及び Spiriva の比較結果（mITT 集団）

Treatment		Baseline FEV_1 (L)	End of Treatment (Day 7)	Difference Between Treatment and Control [1]		
				GP MDI 36 µg	GFF MDI 36/9.6 µg	Spiriva 18 µg
GFF MDI 72/9.6 µg	n	37	37	-	-	-
	Mean	1.308	1.588	-	-	-
	(SD)	(0.4849)	(0.4851)	-	-	-
	LS Mean	-	1.537	0.109	0.008	0.103
	(SE)	-	(0.0194)	(0.0250)	(0.0236)	(0.0216)
	95% CI	-	1.499, 1.575	0.059, 0.158[2]	-0.039, 0.054[3]	0.060, 0.145
	p-value	-	-	<0.0001	-	<0.0001

表 117　投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に関する GFF MDI 72/9.6 µg、GFF MDI 36/9.6 µg、GP MDI 36 µg 及び Spiriva の比較結果（mITT 集団）

Treatment		Baseline FEV_1 (L)	End of Treatment (Day 7)	Difference Between Treatment and Control [1]		
				GP MDI 36 µg	GFF MDI 36/9.6 µg	Spiriva 18 µg
GFF MDI 36/9.6 µg	n	38	38	-	-	-
	Mean	1.335	1.606	-	-	-
	(SD)	(0.4710)	(0.4482)	-	-	-
	LS Mean	-	1.529	0.101	N/A	0.095
	(SE)	-	(0.0190)	(0.0245)	-	(0.0213)
	95% CI	-	1.492, 1.567	0.053, 0.149	-	0.053, 0.137
	p-value	-	-	<0.0001	-	<0.0001
GP MDI 36 µg	n	35	35	-	-	-
	Mean	1.234	1.391	-	-	-
	(SD)	(0.4176)	(0.3386)	-	-	-
	LS Mean	-	1.429	N/A	Results shown above	-0.006
	(SE)	-	(0.0203)	-		(0.0220)
	95% CI	-	1.389, 1.469			-0.049, 0.038[4]
	p-value	-	-			-
Spiriva 18 µg	n	53	53	-	-	-
	Mean	1.274	1.436	-	-	-
	(SD)	(0.4767)	(0.4687)	-	-	-
	LS Mean	-	1.434	Results shown above	Results shown above	N/A
	(SE)	-	(0.0168)			
	95% CI	-	1.401, 1.467			

CI = Confidence Interval, FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, LS Mean = Least Squares Mean, MDI = Metered Dose Inhaler, mITT = Modified Intent-to-Treat, N/A = Not Applicable, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Baseline = mean of pre-dose values on the first day of each treatment cycle, i.e., the mean of available pre-dose values at Visits 2, 4, 6, and 8.

[1] Treatment difference between Treatment and Control (Treatment minus Control) with corresponding SE and 95% CI are based on a Linear Mixed Effect Model with FEV_1 AUC_{0-12} at End of Treatment as the dependent variable and the following factors in the model: baseline FEV_1 (a covariate), Patient (sequence) (a random factor), Period, Treatment, and Sequence.

[2] Primary comparison; all other comparisons are secondary.

[3] Non-inferiority comparison: declared when the upper bound of the CI < 0.1 L.

[4] Non-inferiority comparison: declared when the lower bound of the CI > -0.1 L.

治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 27 より引用

表 118 投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に関する GFF MDI 72/9.6 µg、GFF MDI 36/9.6 µg、GP MDI 36 µg 及び Spiriva と FF MDI 9.6 µg、FF MDI 7.2 µg、Foradil 及びプラセボ MDI の比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1 (L)	End of Treatment (Day 7)	Difference Between Treatment and Control[1]			
			FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg	Placebo MDI	Foradil 12 µg
GFF MDI 72/9.6 µg						
n	37	37	-	-	-	-
Mean	1.308	1.588	-	-	-	-
(SD)	(0.4849)	(0.4851)	-	-	-	-
LS Mean	-	1.537	0.116	0.124	0.298	0.101
(SE)	-	(0.0194)	(0.0245)	(0.0237)	(0.0261)	(0.0241)
95% CI	-	1.499, 1.575	0.068, 0.165[2]	0.078, 0.171	0.247, 0.349	0.053, 0.148
p-value	-	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
GFF MDI 36/9.6 µg						
n	38	38	-	-	-	-
Mean	1.335	1.606	-	-	-	-
(SD)	(0.4710)	(0.4482)	-	-	-	-
LS Mean	-	1.529	0.109	0.116	0.290	0.093
(SE)	-	(0.0190)	(0.0242)	(0.0236)	(0.0261)	(0.0241)
95% CI	-	1.492, 1.567	0.061, 0.156	0.070, 0.163	0.239, 0.342	0.045, 0.140
p-value	-	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002
GP MDI 36 µg						
n	35	35	-	-	-	-
Mean	1.234	1.391	-	-	-	-
(SD)	(0.4176)	(0.3886)	-	-	-	-
LS Mean	-	1.429	0.008	0.016	0.189	-0.008
(SE)	-	(0.0203)	(0.0251)	(0.0242)	(0.0275)	(0.0259)
95% CI	-	1.389, 1.469	-0.041, 0.057	-0.032, 0.063	0.135, 0.244	-0.059, 0.043
p-value	-	-	0.7521	0.5154	<0.0001	0.7582
Spiriva 18 µg						
n	53	53	-	-	-	-
Mean	1.274	1.436	-	-	-	-
(SD)	(0.4767)	(0.4687)	-	-	-	-
LS Mean	-	1.434	0.014	0.022	0.195	-0.002
(SE)	-	(0.0168)	(0.0227)	(0.0218)	(0.0247)	(0.0225)
95% CI	-	1.401, 1.467	-0.031, 0.058	-0.021, 0.064	0.147, 0.244	-0.047, 0.042
p-value	-	-	0.5465	0.3248	<0.0001	0.9216

CI = Confidence Interval, FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, LS Mean = Least Squares Mean, MDI = Metered Dose Inhaler, mITT = Modified Intent-to-Treat, N/A = Not Applicable, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Baseline = mean of pre-dose values on the first day of each treatment cycle, i.e., the mean of available pre-dose values at Visits 2, 4, 6, and 8.
[1] Treatment difference between Treatment and Control (Treatment minus Control) with corresponding SE and 95% CI are based on a Linear Mixed Effect Model with FEV_1 AUC_{0-12} at End of Treatment as the dependent variable and the following factors in the model: baseline FEV_1 (a covariate), Patient (sequence) (a random factor), Period, Treatment, and Sequence.
[2] Primary comparison; all other comparisons are secondary
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 28 より引用

表 119　投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に関する FF MDI 9.6 µg、FF MDI 7.2 µg、Foradil 及びプラセボ MDI の比較結果（mITT 集団）

Treatment	Baseline FEV_1 (L)	End of Treatment (Day 7)	Difference Between Treatment and Control[1]			
			FF MDI 9.6 µg	FF MDI 7.2 µg	Placebo MDI	Foradil 12 µg
FF MDI 9.6 µg						
n	55	55	-	-	-	-
Mean	1.242	1.400	-	-	-	-
(SD)	(0.4621)	(0.4711)	-	-	-	-
LS Mean	-	1.421	N/A	0.008	0.181	-0.016
(SE)	-	(0.0175)		(0.0192)	(0.0201)	(0.0194)
95% CI	-	1.386, 1.455		-0.030, 0.046[2]	0.142, 0.221[3]	-0.054, 0.022[4]
p-value	-	-		-	<0.0001	<0.0001
FF MDI 7.2 µg						
n	58	58	-	-	-	-
Mean	1.251	1.393	-	-	-	-
(SD)	(0.4343)	(0.4272)	-	-	-	-
LS Mean	-	1.413	Results shown above	N/A	0.174	-0.024
(SE)	-	(0.0170)			(0.0206)	(0.0194)
95% CI	-	1.379, 1.446			0.133, 0.214	-0.062, 0.015[4]
p-value	-	-			<0.0001	
Foradil 12 µg						
n	53	53	-	-	-	-
Mean	1.309	1.495	-	-	-	-
(SD)	(0.4961)	(0.5035)	-	-	-	-
LS Mean	-	1.437	Results shown above	Results shown above	0.197	N/A
(SE)	-	(0.0179)			(0.0205)	
95% CI	-	1.401, 1.472			0.157, 0.238	
p-value	-	-			<0.0001	

CI = Confidence Interval, FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, LS Mean = Least Squares Mean, MDI = Metered Dose Inhaler, mITT = Modified Intent-to-Treat, N/A = Not Applicable, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error
Baseline = mean of pre-dose values on the first day of each treatment cycle, i.e., the mean of available pre-dose values at Visits 2, 4, 6, and 8.
[1] Treatment difference between Treatment and Control (Treatment minus Control) with corresponding SE and 95% CI are based on a Linear Mixed Effect Model with FEV_1 AUC_{0-12} at End of Treatment as the dependent variable and the

following factors in the model: baseline FEV_1 (a covariate), Patient (sequence) (a random factor), Period, Treatment, and Sequence.
2 Non-inferiority comparison: declared when the upper bound of the CI < 0.1 L.
3 Primary comparison; all other comparisons are secondary.
4 Non-inferiority comparison: declared when the lower bound of the CI > -0.1 L.
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 29 より引用

副次的評価項目

ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（投与 1 日目及び投与 7 日目）（mITT 集団）

いずれの実薬投与時においても、プラセボ投与時と比較して、投与 1 日目及び投与 7 日目でのピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な増加が認められた（p<0.0001）。

GFF MDI 72/9.6 µg では、投与 1 日目及び投与 7 日目において、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg に対する優越性が認められた（投与 1 日目の治療間差：それぞれ 81 mL 及び 62 mL、［p≤0.0441］、投与 7 日目の治療間差：それぞれ 125 mL 及び 101 mL［p≤0.0003］）。また、GFF MDI 72/9.6 µg では、投与 1 日目及び投与 7 日目において、Spiriva（投与日 1 目及び投与 7 日目の治療間差：それぞれ 104 mL 及び 140 mL、p≤0.0001）及び Foradil に対する優越性（投与 1 日目及び投与 7 日目の治療間差：それぞれ 72 mL 及び 82 mL、p≤0.0196）が認められた。

GFF MDI 36/9.6 µg では、投与 1 日目及び投与 7 日目において GP MDI 36 µg に対する優越性が認められ（投与 1 目及び投与 7 日目の治療間差：それぞれ 68 mL 及び 127 mL、p=0.0252 及び p<0.0001）、FF MDI 9.6 µg に対しても投与 7 日目には優越性が認められたが（治療間差：103 mL、p=0.0002）、投与 1 日目では優越性は認められなかった（治療間差：48 mL）。GFF MDI 36/9.6 µg では、Spiriva に対する優越性が認められ（投与 1 目及び投与 7 日目の治療間差：それぞれ 90 mL 及び 141 mL、いずれも p<0.0008）、Foradil に対しても投与 7 日目には優越性が認められたが（治療間差：83 mL、p=0.0027）、投与 1 日目では優越性は認められなかった（治療間差：58 mL）。

投与 1 日目における効果発現（ベースラインと比較して FEV_1 の 10%以上改善率）までの時間（mITT 集団）

効果発現までの時間は、投与 1 日目の投与後 2 時間について評価した。

いずれの実薬投与時においても、プラセボ投与時と比較して効果発現は速やかであり、また、効果発現確率（投与 2 時間までにベースラインと比較して FEV_1 が 10%以上改善した被験者の割合）はプラセボ投与時の 2～3 倍に上昇した（p≤0.0056）。

GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg における効果発現確率は同程度であった（ハザード比：1.098）。投与後 2 時間までの効果発現確率は、Spiriva と比較して GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg でそれぞれ 75%及び 70%高値であり、GFF MDI 製剤における効果発現は Spiriva より速やかであった（ハザード比：それぞれ 1.754 及び 1.695、p≤0.0003）。GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg の効果発現確率は Foradil と同程度であった（ハザード比：それぞれ 0.971 及び 0.878）。

GFF MDI 72/9.6 µg は GP MDI 36 µg に比較して効果発現は速やかであり（ハザード比：1.399、p=0.0272）、FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg の効果発現確率はほぼ同様であった（ハザード比：それぞれ 0.980 及び 1.150）。GFF MDI 36/9.6 µg と GP MDI 36 µg 間、GFF MDI 36/9.6 µg と FF MDI 9.6 µg 間、及び GFF MDI 36/9.6 µg と FF MDI 7.2 µg 間の各比較において、効果発現確率はほぼ同様であった（ハザード比：それぞれ 1.323［p=0.1134］、0.888 及び 1.062）。

GP MDI 36 μg は Spiriva に比較して効果発現は数値上速やかであったが、この差は統計学的に有意ではなかった（ハザード比：1.321、p=0.0555）。予測された通り、FF MDI 9.6 μg 及び Foradil はいずれも、GP MDI 36 μg 及び Spiriva と比較して効果発現は速やかであった。FF MDI 7.2 μg でも Spiriva と比較して効果発現は速やかであった（FF MDI 7.2 μg に対する Spiriva のハザード比：0.674、p=0.0042）が、GP MDI 36 μg との比較では統計学的有意差は認められなかった。FF MDI 7.2 μg 及び FF MDI 9.6 μg の効果発現確率は、Foradil とほぼ同様であった（ハザード比：それぞれ 0.830 及び 0.988）。

投与 1 日目において FEV_1 の 12%以上改善を達成した被験者の割合（mITT 集団）

GFF MDI 72/9.6 μg 及び GFF MDI 36/9.6 μg において FEV_1 の 12%以上改善を達成した被験者の割合はいずれも 87%であり、GP MDI 36 μg（74%）及び Spiriva（66%）と比較して高かった。FF MDI 9.6 μg、FF MDI 7.2 μg 及び Foradil において FEV_1 の 12%以上改善を達成した被験者の割合は GFF MDI 72/9.6 μg 及び GFF MDI 36/9.6 μg と同程度であった（それぞれ 84%、83%及び 85%）。

ピーク IC のベースラインからの変化量（投与 1 日目及び投与 7 日目）（mITT 集団）

投与 1 日目及び投与 7 日目におけるピーク IC のベースラインからの変化量では、いずれの実薬投与時もプラセボ投与時に対する優越性が認められた。

投与 1 日目における GFF MDI 72/9.6 μg、GFF MDI 36/9.6 μg、GP MDI 36 μg 及び Spiriva のピーク IC のベースラインからの増加量（幾何平均値）は、それぞれ 0.495 L、0.411 L、0.430 L 及び 0.347 L であった。投与 1 日目における FF MDI 9.6 μg、FF MDI 7.2 μg、プラセボ MDI 及び Foradil のピーク IC のベースラインからの増加量（幾何平均値）は、それぞれ 0.362 L、0.352 L、0.083 L 及び 0.374 L であった。GFF MDI 72/9.6 μg におけるピーク IC の増加量は、FF MDI 9.6 μg（p=0.0185）、FF MDI 7.2 μg（p=0.0091）、Foradil（p=0.0319）及び Spiriva（p=0.0028）よりも統計学的に有意に大きかった。GFF MDI 36/9.6 μg は GFF MDI 72/9.6 μg に対して非劣性であり、また、GP MDI 36 μg は Spiriva に対して非劣性であることが示された。

投与 7 日目における GFF MDI 72/9.6 μg、GFF MDI 36/9.6 μg 、GP MDI 36 μg 及び Spiriva のピーク IC の増加量（幾何平均値）は、それぞれ 0.409 L、0.438 L、0.331 L 及び 0.314 L であった。投与 7 日目における FF MDI 9.6 μg、FF MDI 7.2 μg 及び Foradil のピーク IC の増加量はそれぞれ 0.359 L、0.376 L 及び 0.393 L と同程度であった。なお、投与 7 日目においてプラセボで認められた増加量は 0.144 L であった。GFF MDI 72/9.6 μg 及び GFF MDI 36/9.6 μg では、Spiriva に対する優越性が認められた（それぞれ p=0.0441 及び p=0.0078）。また、GFF MDI 36/9.6 μg は GFF MDI 72/9.6 μg に対して非劣性であり、GP MDI 36 μg は Spiriva に対して非劣性であることが示された。

投与 1 日目及び投与 7 日目において、FF MDI 7.2 μg は FF MDI 9.6 μg に対して非劣性でることが示された。

朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（投与 7 日目）（mITT 集団）

いずれの実薬投与時においても、プラセボ投与時と比較して、朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な増加が認められた（p<0.0001）。

GFF MDI 72/9.6 μg 及び GFF MDI 36/9.6 μg では、Spiriva と比較して、朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な増加が認められ（それぞれの治療間差：0.096 L 及び 0.073 L、p≤0.0032）、Foradil との比較においても統計学的に有意な増加が認められた（それぞれの治療間差：0.091 L 及び 0.068 L、p≤0.0136）。また、GFF MDI 36/9.6 μg は GFF MDI 72/9.6 μg に対して非劣性であることが示された（治療間差：-0.023 L、95%信頼区間下限

：-0.077 L）。GFF MDI 72/9.6 µg では、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg に対する優越性が認められた（治療間差：それぞれ 0.096 L［p=0.0007］及び 0.129 L［p<0.0001］）。

GFF MDI 36/9.6 µg では、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg に対する優越性が認められた（治療間差：それぞれ 0.073 L［p=0.0084］及び 0.106 L［p=0.0001］）。GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg では、投与 7 日目の朝の投与前のトラフ FEV_1 において、FF MDI 7.2 µg に対する優越性が認められた（治療間差：それぞれ 0.120 L 及び 0.097 L、p≤0.0004）。

<u>投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（投与 7 日目）（mITT 集団）</u>

いずれの実薬投与時においても、プラセボ投与時と比較して、投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な増加が認められた（p<0.0001）。

GFF MDI 72/9.6 µg では、投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量において、他のいずれの実薬投与に対する優越性も認められなかった。一方、GFF MDI 36/9.6 µg では、Spiriva 及び GP MDI 36 µg を除くすべての実薬投与に対して優越性が認められ、GP MDI 36 µg との比較では数値的に好ましい変化を示したが、僅かに統計学的有意水準に達しなかった（p=0.0522）。Spiriva は投与後 12 時間の時点で最低値に達していないと考えられ、この点を考慮すると、GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg と Spiriva の比較結果は予想されるものであった。このような Spiriva との比較については、朝の投与前のトラフ FEV_1 の比較が適切であると考えられる。

GFF MDI 72/9.6 µg の結果について詳細な検討を行うため、朝の投与前のトラフ FEV_1 について GFF MDI 72/9.6 µg とプラセボを比較した結果を再検討したところ、GFF MDI 72/9.6 µg とプラセボの差は 0.234 L であり、この値は GFF MDI 36/9.6 µg（0.211 L）とほぼ同程度であるが、数値的には大きかった。また、GFF MDI 72/9.6 µg における増加量をその成分並びに対照薬の Foradil 及び Spiriva と比較した結果、いずれの比較においても GFF MDI 72/9.6 µg で統計学的に有意に大きかった（p≤0.0136）。

投与 12 時間後のトラフ FEV_1 における GFF MDI 72/9.6 µg とプラセボの差は 0.183 L であった。この差は統計学的には有意であったが、朝の投与前のトラフ FEV_1 における差（0.234 L）よりもかなり少なく、このような結果はその他すべての比較において認められた。さらに詳細な検討を加えたところ、この差は GFF MDI 72/9.6 µg 投与 12 時間後に測定した FEV_1 値が投与 11.5 時間後の値と比較して 0.069 L 減少したことによるものと考えられた。投与 11.5 時間後の評価結果からは、Spiriva を除くすべての対照薬に対する優越性が示され、GFF MDI 36/9.6 µg の結果と整合していた。

GP MDI 36 µg は Spiriva に対して非劣性であることが示された（治療間差：-0.015 L）。

投与 7 日目において FF MDI 9.6 µg（トラフ値の最小二乗平均値：1.349 L）及び FF MDI 7.2 µg（トラフ値の最小二乗平均値：1.378 L）は Foradil（トラフ値の最小二乗平均値：1.358 L）に対して非劣性であり（治療間差：それぞれ-0.008 L 及び 0.020 L）、FF MDI 7.2 µg（最小二乗平均値 1.378 L）は FF MDI 9.6 µg（最小二乗平均値 1.349 L）に対して非劣性であることが示された（治療間差：0.028 L）。FF MDI 7.2 µg（最小二乗平均値 1.378 L）は Foradil（最小二乗平均値 1.358 L）に対しても非劣性であることが示された（治療間差：0.020 L）。

<u>投与 7 日目における 1 日平均 PEFR（mITT 集団）</u>

いずれの実薬投与時でも、1 日平均 PEFR 値（朝と夕の投与前及び投与後の PEFR の平均値）のベースラインからの変化量において、プラセボ投与時に対する優越性が認められた。ただし、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 7.2 µg とプラセボとの間での夕の投与前の PEFR 値について有意差は

認められなかった。GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg は、朝と夕の投与前及び投与後いずれの PEFR 値においても、プラセボ、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg、並びに対照薬である Foradil に対する優越性が認められた。また、GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg は、朝の投与前及び投与後、並びに夕の投与後の PEFR 値において、対照薬である Spiriva に対する優越性が認められた。

<u>治療と重症度との交互作用に関する解析結果（mITT 集団）</u>

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$、ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 における治験薬による治療効果は、COPD の重症度に関わらず同様の結果であった。なお、COPD の重症度については、「中等症」及び「重症／最重症」に分類して検討した。

2.7.6.2.16.2.3 薬物動態及び薬力学

配合剤（GFF MDI）として投与した場合のグリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）は各成分（FF MDI 及び GP MDI）の単剤投与時と比較して約 10～15%減少した。

Foradil 12 µg（ホルモテロールフマル酸塩 10 µg の噴霧量に相当）と FF MDI 9.6 µg は用量で正規化した場合も正規化しなかった場合も、生物学的同等性の基準を満たした。

ホルモテロールの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$）は FF MDI 7.2 µg と FF MDI 9.6 µg の製剤間で用量に比例して増加した。

探索的な薬力学解析の目的は、薬力学作用の決定因子（FEV_1）と薬物動態の決定因子（AUC 又は C_{max}）の関係について得られた結果に基づいて至適治療可能比を明らかにすることであった。しかし、FF MDI 7.2 µg については FF MDI 9.6 µg と比較して差が認められなかった。すなわち FF MDI 7.2 µg は FF MDI 9.6 µg に対して非劣性であったため、解析モデルの構築は実施しなかった。

2.7.6.2.16.2.4 安全性

2.7.6.2.16.2.4.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 120に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与時に 2 例以上）及び治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与時に 2 例以上）を表 121及び表 122に示す。

有害事象は安全性解析集団の 122 例中 81 例（66.4%）に認められた。報告された有害事象の重症度は、大部分が軽度（32.0%、122 例中 39 例）又は中等度（29.5%、122 例中 36 例）であった。比較的発現頻度の高かった有害事象は、口内乾燥（18.9%）、頭痛（10.7%）、慢性閉塞性肺疾患の悪化（7.4%）、咳嗽（7.4%）及び振戦（5.7%）であった。

振戦及び口内乾燥の発現は予測されたものであり、これらの事象を除くと、比較的発現頻度の高い有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象については、8 種類の治験薬による治療間で重要な差は認められなかった。

表 120　有害事象発現状況（安全性解析集団）

All Patients (N=122)		GFF MDI 72/9.6 µg (N=41)		GFF MDI 36/9.6 µg (N=43)		GP MDI 36 µg (N=41)		Spiriva 18 µg (N=58)		FF MDI 9.6 µg (N=64)		FF MDI 7.2 µg (N=64)		Placebo MDI (N=52)		Foradil (N=55) (N=55)	
n (%)	#AEs	n (%)	#AEs	n (%)	#AEs	n (%)	#AEs	n (%)	#AEs	n (%)	#AEs	n (%)	#AEs	n (%)	#AEs	n (%)	#AEs
Patients with at least one AE																	
81 (66.4)	250	17 (41.5)	36	18 (41.9)	52	11 (26.8)	27	22 (37.9)	39	24 (37.5)	29	16 (25.0)	27	9 (17.3)	18	17 (30.9)	22
Patients with AEs related to study treatment																	
40 (32.8)	114	13 (31.7)	22	12 (27.9)	37	7 (17.1)	12	7 (12.1)	16	7 (10.9)	8	4 (6.3)	5	2 (3.8)	5	7 (12.7)	9
Patients with serious adverse events (SAEs)																	
5 (4.1)	6	0	0	1 (2.3)	1	0	0	2 (3.4)	2	1 (1.6)	1	2 (3.1)	2	0	0	0	0
Patients with SAEs related to study treatment																	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with AEs leading to early withdrawal																	
11 (9.0)	11	1 (2.4)	1	0	0	1 (2.4)	1	1 (1.7)	1	4 (6.3)	4	3 (4.7)	3	1 (1.9)	1	0	0
Patients with SAEs leading to early withdrawal																	
2 (1.6)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.1)	2	0	0	0	0

AE = Adverse Event, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, FF = Formoterol Fumarate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, SAE = Serious Adverse Event
% = 100 x n/N, where n = number of patients in the category within a given treatment group and N = number of patients in that treatment group.
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 47 及び Table 48 より引用

表 121　比較的発現頻度の高かった有害事象発現状況（いずれかの投与時に 2 例以上）（安全性解析集団）

System Organ Class / Preferred Term	All Patients[1] (N=122) n (%)	GFF MDI 72/9.6 µg (N=41) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=43) n (%)	GP MDI 36 µg (N=41) n (%)	Spiriva 18 µg (N=58) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=64) n (%)	FF MDI 7.2 µg (N=64) n (%)	Placebo MDI (N=52) n (%)	Foradil 12 µg (N=55) n (%)
胃腸障害									
口内乾燥	23 (18.9%)	8 (19.5%)	3 (7.0%)	6 (14.6%)	5 (8.6%)	3 (4.7%)	3 (4.7%)	1 (1.9%)	3 (5.5%)
悪心	3 (2.5%)	0	0	0	2 (3.4%)	1 (1.6%)	0	0	0
神経系障害[2]									
頭痛	13 (10.7%)	5 (12.2%)	5 (11.6%)	2 (4.9%)	1 (1.7%)	1 (1.6%)	0	1 (1.9%)	3 (5.5%)
振戦	7 (5.7%)	1 (2.4%)	6 (14.0%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	0	1 (1.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
慢性閉塞性肺疾患	9 (7.4%)	1 (2.4%)	0	1 (2.4%)	0	3 (4.7%)	3 (4.7%)	1 (1.9%)	0
咳嗽	9 (7.4%)	0	3 (7.0%)	1 (2.4%)	2 (3.4%)	1 (1.6%)	0	2 (3.8%)	1 (1.8%)
口腔咽頭痛	6 (4.9%)	1 (2.4%)	0	2 (4.9%)	1 (1.7%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.8%)
発声障害	3 (2.5%)	1 (2.4%)	2 (4.7%)	0	0	0	0	0	0
血管障害									
高血圧	3 (2.5%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	0	1 (1.9%)	0
感染症および寄生虫症									
上気道感染	6 (4.9%)	1 (2.4%)	0	1 (2.4%)	0	3 (4.7%)	1 (1.6%)	0	0
鼻咽頭炎	5 (4.1%)	0	1 (2.3%)	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態									
胸痛	3 (2.5%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (3.1%)	0	0

AE = Adverse Event, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, FF = Formoterol Fumarate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler
% = 100 x n/N, where n = number of patients in the category within a given treatment group and N = number of patients in that treatment group.
1　Patients may have had the same adverse event in more than 1 treatment period but are only counted once in All Patients
2　An AE of tremor (Nervous System Disorders) was also reported in 1 patient who received FF MDI 7.2 µg (1.6%)
MedDRA 13.1
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 49、Table 50、Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.2 より引用

表 122　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発現状況（いずれかの投与時に 2 例以上）（安全性解析集団）

System Organ Class / Preferred Term	All Patients* (N=122) n (%)	GFF MDI 72/9.6 µg (N=41) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=43) n (%)	GP MDI 36 µg (N=41) n (%)	Spiriva 18 µg (N=58) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=64) n (%)	FF MDI 7.2 µg (N=64) n (%)	Placebo MDI (N=52) n (%)	Foradil 12 µg (N=55) n (%)
胃腸障害									
口内乾燥	19 (15.6%)	8 (19.5%)	3 (7.0%)	5 (12.2%)	4 (6.9%)	3 (4.7%)	2 (3.1%)	1 (1.9%)	2 (3.6%)
神経系障害									
頭痛	10 (8.2%)	3 (7.3%)	4 (9.3%)	1 (2.4%)	1 (1.7%)	1 (1.6%)	0	1 (1.9%)	2 (3.6%)
振戦	5 (4.1%)	1 (2.4%)	5 (11.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	5 (4.1%)	0	2 (4.7%)	0	1 (1.7%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.8%)
発声障害	3 (2.5%)	1 (2.4%)	2 (4.7%)	0	0	0	0	0	0

AE = Adverse Event, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, FF = Formoterol Fumarate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler
% = 100 x n/N, where n = number of patients in the category within a given treatment group and N = number of patients in that treatment group.
* = Patients may have had the same adverse event in more than 1 treatment period but are only counted once in All Patients.
MedDRA 13.1
治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 51、Table 52、Table 14.3.3.1 及び Table 14.3.3.2 より引用

2.7.6.2.16.2.4.2 死亡

本治験では死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.16.2.4.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 123に示す。重篤な有害事象は 5 例に 6 件報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。その内訳は、異物誤嚥（Spiriva 投与時）、慢性閉塞性肺疾患の増悪（FF MDI 7.2 µg 投与時、同症例は本事象により治験中止に至った）、穿孔性虫垂炎（GFF MDI 36/9.6 µg 投与時）、胸痛（FF MDI 7.2 µg 投与時、同症例は本事象により治験中止に至った）、並びに同一被験者で報告された胃炎（FF MDI 9.6 µg 投与時）及び大動脈瘤（Spiriva 投与時）であった。なお、治験薬投与中以外に発現した重篤な有害事象である外傷性気胸（最後に投与された治験薬：Foradil）が 1 例報告されたが、同事象は追跡調査来院から 12 日後に発現したものであり、治験薬との関連なしと判断された。

表 123 重篤な有害事象（安全性解析集団）

Patient ID	Treatment at Onset of AE	SAE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	Spiriva 18 µg	Inhaled foreign body（異物誤嚥）	Not related	Resolved
[redacted][1]	FF MDI 7.2 µg	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 36/9.6 µg	Ruptured appendix（穿孔性虫垂炎）	Not related	Resolved
[redacted]	Not treatment-emergent	Traumatic right pneumothorax（外傷性気胸）	Not related	Resolved
[redacted]	FF MDI 7.2 µg	Atypical chest pain（胸痛）[1]	Not related	Resolved
[redacted]	FF MDI 9.6 µg	Gastritis（胃炎）	Not related	Resolved
	Spiriva 18 µg	Abdominal aortic aneurysm（大動脈瘤）	Not related	Resolved

AE = Adverse Event, COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, SAE = Serious Adverse Event

[1] The patient was withdrawn due to this SAE.

MedDRA 13.1

治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 54 より引用

2.7.6.2.16.2.4.4 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 124に示す。有害事象による治験薬投与中止例の報告は 11 例であった。その内訳は、慢性閉塞性肺疾患の増悪 8 例（FF MDI 9.6 µg 投与時 3 例、FF MDI 7.2 µg 投与時 2 例、GFF MDI 72/9.6 µg 投与時 1 例、GP MDI 36 µg 投与時 1 例及びプラセボ投与時 1 例）、下気道感染（胸部感染）2 例（Spiriva 投与時及び FF MDI 9.6 µg 投与時各 1 例）、胸痛 1 例（FF MDI 7.2 µg 投与時）であった。これらの治験薬投与中止に至った有害事象は下気道感染の 1 例（FF MDI 9.6 µg 投与時）を除き、いずれも治験薬との関連なしと判断された。なお、治験薬投与中以外（FF MDI 9.6 µg の投与終了から 18 日後）に発現した慢性閉塞性肺疾患の増悪により治験薬の投与を中止した被験者が 1 例報告され、治験薬との関連なしと判断された。同事象は治験終了時点においても持続していた。

表 124 治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析集団）

Patient ID	Treatment at Onset of AE	Start Day 1 (days)	Duration of Event (days)	Intensity at Onset (worst)	Relation	Outcome	Study Day Resolved[1] (days)
[redacted]	FF MDI 9.6 µg	Increase in COPD（PT：慢性閉塞性肺疾患）					
		P7	7	Mild (Mild)	Not related	Resolved	P13
[redacted]	GFF MDI 72/9.6 µg	COPD exacerbation（PT：慢性閉塞性肺疾患）					
		P8	10	Mod (Mod)	Not related	Resolved	P17
[redacted]	GP MDI 36 µg	Infective exacerbation of COPD（PT：慢性閉塞性肺疾患）					
		2	36	Mild (Mod)	Not related	Resolved	P29
[redacted]	FF MDI 7.2 µg	COPD exacerbation（PT：慢性閉塞性肺疾患）[2]					
		3	18	Severe (Sev)	Not related	Resolved	19
[redacted]	FF MDI 9.6 µg	COPD exacerbation（PT：慢性閉塞性肺疾患）					
		P1	23	Mod (Mod)	Not related	Resolved	P23
[redacted]	FF MDI 9.6 µg	Viral COPD exacerbation（PT：慢性閉塞性肺疾患）					
		P9	5	Mod (Mod)	Not related	Resolved	P13
[redacted]	FF MDI 7.2 µg	COPD exacerbation（PT：慢性閉塞性肺疾患）					
		P6	23	Mild (Mod)	Not related	Resolved	P28
[redacted]	Placebo MDI	COPD exacerbation（PT：慢性閉塞性肺疾患）					
		P11	15	Mod (Mod)	Not related	Resolved	P25
[redacted]	Spiriva 18 µg	Chest infection（PT：下気道感染）					
		2	8	Mod (Mod)	Not related	Resolved	9
[redacted]	FF MDI 9.6 µg	Chest infection（PT：下気道感染）					
		5	25	Mild (Mod)	Possibly	Resolved	P20
[redacted]	FF MDI 7.2 µg	Atypical chest pain（PT：胸痛）[2]					
		4	2	Mod (Mod)	Not related	Resolved	5

AE = Adverse Event, COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, FF = Formoterol Fumarate, GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate, GP = Glycopyrrolate, ITT = Intent-to-Treat, MDI = Metered Dose Inhaler, Mod = Moderate, PT = Preferred Term, Severe = Sev

[1] If the AE start day was after the period had ended, then the AE start day was identified with a 'P', followed by the number of days after the period.

[2] This was a serious adverse event.

MedDRA 13.1

治験総括報告書（PT0031002 試験）の Table 55 より引用

2.7.6.2.16.2.4.5 特に注目すべき有害事象

口内乾燥は抗コリン薬の既知の副作用であり、また、振戦は β_2 刺激薬の既知の副作用であることから、両事象とも注目すべき有害事象とした。口内乾燥の発現率は、GFF MDI 72/9.6 µg 投与時で 19.5%、GFF MDI 36/9.6 µg 投与時で 7.0%、GP MDI 36 µg 投与時で 14.6%、Spiriva 投与時で 8.6%、FF MDI 9.6 µg 投与時で 4.7%、FF MDI 7.2 µg 投与時で 4.7%、Foradil 投与時で 5.5%及びプラセボ投与時で 1.9%であった。振戦の発現率は、GFF MDI 72/9.6 µg 投与時で 2.4%、GFF MDI 36/9.6 µg 投与時で 14.0%、GP MDI 36 µg 投与時で 2.4%、Spiriva 投与時で 1.7%及び FF MDI 7.2 µg

投与時で 1.6%であった。なお、FF MDI 9.6 µg 投与時、Foradil 投与時及びプラセボ投与時に振戦は報告されなかった。奇異性気管支痙攣は MDI 又はドライパウダー吸入器のいずれかからの吸入後に発現するおそれがあるため、同事象も注目すべき有害事象としてモニタリングした。本試験で奇異性気管支痙攣は報告されなかった。

2.7.6.2.16.2.4.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見及び身体所見について認められたベースラインからの変化は僅かであり、治療間で重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.16.3 結論

有効性の結論

本試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とした GFF MDI の最初の臨床試験であった。本試験の結果から、GFF MDI 72/9.6 µg 及び GFF MDI 36/9.6 µg の 7 日間投与は、GP MDI 36 µg、FF MDI 9.6 µg、FF MDI 7.2 µg、Spiriva、Foradil 及びプラセボと比較して、ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の有意に優れた改善をもたらすことが確認された。GFF MDI 36/9.6 µg は、この評価項目において GFF MDI 72/9.6 µg に対して非劣性であった。概して、副次的評価項目からも、主要評価項目の結果は支持された。投与 7 日目に広範な薬物動態の検討を行った結果、配合剤として投与した場合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、各成分の単剤投与時と比較して同程度か、僅かに少なかった。

本試験では、GP MDI 36 µg の反復投与の効果を Spiriva 及びプラセボと比較検討した。その結果、GP MDI 36 µg は主要評価項目において、プラセボに対する優越性が認められ、Spiriva に対して非劣性であった。多くの副次的評価項目についても同様の結果が認められ、本患者集団におけるこれら 2 種類の治療薬の同等性が確認された。

FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg の反復投与の効果を Foradil 及びプラセボと比較した。FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg は主要評価項目及び多くの副次的評価項目において、プラセボに対する優越性が認められ、Foradil に対して非劣性であった。また、FF MDI 7.2 µg は主要評価項目及び多くの副次的評価項目において FF MDI 9.6 µg に対して非劣性であった。FF MDI 9.6 µg は Foradil と生物学的に同等であり、本患者集団においてこれら 2 種類の治療薬により同程度の気管支拡張がもたらされ、全身曝露量も同程度であることが確認された。

安全性の結論

本治験で認められた安全性プロファイルは、予測された口内乾燥及び振戦の発現を含め、本患者集団及び本薬剤クラスに予測されたものであった。口内乾燥及び振戦はそれぞれ抗コリン薬及び β_2 刺激薬の既知の副作用であることから、両事象とも特に注目すべき有害事象に分類した。全般的に、口内乾燥及び振戦に関連する有害事象の発現率は低かった（口内乾燥：GFF MDI、GP MDI 又は Spiriva のいずれの投与時も 19.5%以下、振戦：GFF MDI、FF MDI 又は Foradil のいずれの投与時も 14%以下）。なお、FF MDI 9.6 µg、Foradil 及びプラセボ投与時には振戦は認められなかった。振戦及び口内乾燥の発現は予測されたものであり、これらの事象を除くと、比較的発現頻度の高い有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象については、8 種類の治験薬による治療間で重要な差は認められなかった。本治験では死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象は 5 例に 6 件報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

本試験の結果は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とした GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の今後の開発を支持するものであった。

2.7.6.2.17 PT003003 試験（評価資料）5.3.5.1.10

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及び Foradil Aerolizer（12 µg、非盲検）の安全性をホルター心電図による評価に基づいて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試験
治験実施施設： 多施設共同試験。オーストラリア、ニュージーランド及び米国の 15 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2011 年 5 月 31 日 最後の被験者の完了日：2011 年 11 月 21 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.17.1 試験方法

2.7.6.2.17.1.1 目的

本試験では安全性の評価を主要目的とした。主要及び副次的評価項目は、ベースラインと比較した投与 14 日目の 24 時間ホルター心電図評価とした。

安全性に関する主要目的

中等症から重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI、FF MDI、GP MDI、又は Foradil Aerolizer（以下、Foradil）1 日 2 回 14 日間投与後の 24 時間平均心拍数のベースラインからの変化量を比較すること。

安全性に関する副次的目的

上記以外の心血管系に対する安全性パラメータ、すなわち、24 時間における最大心拍数、夜間（22:00～6:00）及び日中（6:00～22:00）の平均心拍数、心室性期外収縮数（単発性の心室性期外収縮を含む）、2 連発の心室性期外収縮数［通常の拍動の間に 2 連発の心室性期外収縮が出現した場合と定義］、3 連発以上の心室性期外収縮数［通常の拍動の間に 3 連発以上の心室性期外収縮が出現した場合と定義］）、3 連発以上の上室性期外収縮数、持続性心室頻脈［120 拍/分を超える心拍数で、かつ、心室性期外収縮の持続時間が 30 秒を超えるものと定義］、上室性期外収縮数、及びその他の臨床的に重要な不整脈（心房細動など）を詳細に検討すること。

安全性に関する追加の目的

中等症から重症の COPD 患者における GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の安全性を Foradil 12 µg と比較検討すること。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に基づいて評価することとした。

有効性に関する目的

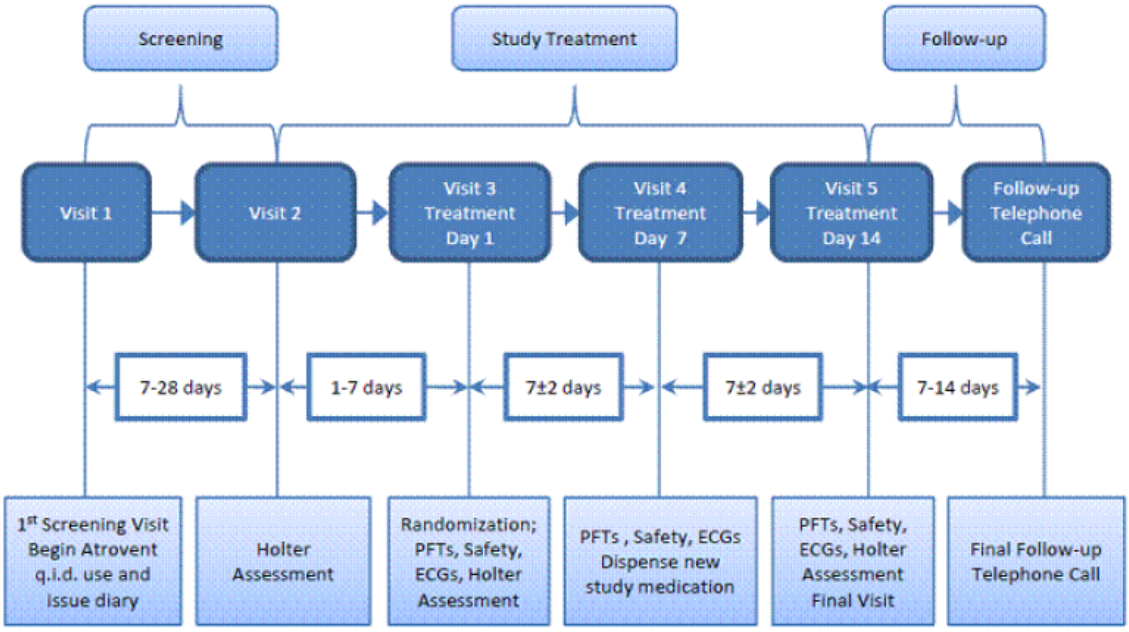
投与 7 日目及び投与 14 日目の朝の投与前トラフ FEV_1 について、ベースライン時（投与 1 日目）の投与前からの変化量を比較検討すること。

2.7.6.2.17.1.2 治験方法

中等症から重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同 14 日間投与無作為化二重盲検並行群間比較試験では、GFF MDI 36/9.6 µg、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg を 1 日 2 回投与したときの安全性を Foradil 12 µg 1 日 2 回投与と比較することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を Atrovent 1 日 4 回及びレスキュー薬としての Ventolin HFA（頓用）に切り替えることとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上 3 週間以内のスクリーニング期間を設けることとした。スクリーニング期間終了後、被験者は実施医療機関を受診し、ベースライン値としての 24 時間ホルター心電図検査を記録した（ホルター心電図検査については、1 回のみ再検査の実施を可とした）。評価可能なホルター心電図の記録が 18 時間以上であった場合、本試験を継続することとした。

治験フロー図を図 19に示す。各来院時（Visit 3～5）には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（Ventolin HFA を含む）の使用を禁止した。なお、試験期間中は、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用を可とした。ベースライン時に評価可能なホルター心電図記録が得られた被験者を 4 つの投与群（GFF MDI 36/9.6 µg 1 日 2 回［以下 GFF MDI 36/9.6 µg 群］、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回［以下 FF MDI 9.6 µg 群］、GP MDI 36 µg 1 日 2 回［以下 GP MDI 36 µg 群］、及び Foradil Aerolizer 12 µg 1 日 2 回［以下 Foradil 12 µg 群］）のいずれか 1 つに無作為に割り付け、割り付けられた治験薬を 14 日間投与することとした。Visit 3（投与 1 日目）及び Visit 5（投与 14 日目）に 24 時間ホルター心電図検査を実施した。

図 19　　治験フロー図



ECG = Electrocardiogram; PFT = Pulmonary Function Test

治験総括報告書（PT003003 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.17.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 220 例とした。本試験の組入れ例数は 237 例であり、これら全例が安全性解析集団となった。このうち、ホルター心電図解析集団は 233 例であった。また、有効性解析集団（mITT 集団）は 214 例であった。

2.7.6.2.17.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時点の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時に測定した気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
- スクリーニング時に測定した気管支拡張薬投与後の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 30%以上 80%未満であり、かつ実測値が 750 mL 以上であること。
- ベースライン時に測定した気管支拡張薬投与前の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。

2.7.6.2.17.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 36/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 18/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 36 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 18 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.17.1.6 治療期間

被験者には、4 種類の治験薬のうちのいずれか 1 つを 14 日間投与することとした。治験スケジュールを表 125に示す。

表 125　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period					Follow -Up
	Visit 1	Visit 2	Visit 3 Randomization		Visit 4	Visit 5		Telephone Contact
Procedures	Day -7 to -28	Day -1 to -7	Day 1	Day 2	Day 7 (±2)	Day14 (-3)	Day 15 (-3)	Day 21(±7)
Informed Consent	X							
Eligibility Criteria	X	X	X					
Verify Continued Eligibility		X	X	X	X	X	X	
Reversibility to Ventolin HFA	X							
Demographics & Medical/Surgical History	X							
Concomitant Medications	X		X		X	X		
Spirometry	X		X	X	X	X		
Physical Examination	X						X	
Vital Signs	X	X	X	X	X	X		
12-Lead ECG	X		X	X	X	X		
24-Hour Holter Monitoring		X	X			X		
Pregnancy Test	X		X				X	
Clinical laboratory testing	X		X	X			X	
Adjust COPD Medications Per Protocol	X							
Resume pre-study COPD medications as appropriate							X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X					
Study Drug Administration	X		X		X	X		
Dispense Patient Diary	X	X	X			X		

表 125　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period					Follow -Up
	Visit 1	Visit 2	Visit 3 Randomization		Visit 4	Visit 5		Telephone Contact
Procedures	Day -7 to -28	Day -1 to -7	Day 1	Day 2	Day 7 (±2)	Day14 (-3)	Day 15 (-3)	Day 21(±7)
Collect/Review Patient Diary		X	X		X	X		
Follow-up Telephone Call to assess Adverse Events and Safety								X

治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.17.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- 非盲検の Foradil Aerolizer 12 μg：乾燥粉末吸入剤で 1 回 1 カプセル（FF 二水和物として 10 μg の噴霧量に相当する 12 μg 含有）、1 日 2 回、14 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.17.1.8 評価基準

安全性

本試験は主に心臓に対する安全性を検討するようデザインされており、心電図検査に加えて、24 時間ホルター心電図検査の結果を評価した。安全性の主要評価項目は、投与 14 日目における投与後 24 時間平均心拍数のベースラインからの変化量とした。心臓に対する安全性の副次的評価項目は、心拍数（夜間、日中、最小値及び最大値）の変化量、心室性及び上室性期外収縮数、並びに QTcF の変化量とした。心臓に対する安全性の探索的評価項目として、徐脈及び頻脈の発現頻度、並びに規定の心拍数及び心室性期外収縮数の変化が認められた被験者の割合も評価した。

さらに、安全性の評価として、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、注目すべき有害事象とした奇異性気管支痙攣及び振戦のモニタリングを実施した。

有効性

有効性の主要な評価項目は、投与 7 日目及び投与 14 日目における朝の投与前トラフ FEV_1 の平均値のベースラインからの変化量とした。さらに、FEV_1、FVC 及び PEFR についても、投与 2 日目、投与 7 日目及び投与 14 日目におけるベースラインからの変化量を評価した。

2.7.6.2.17.1.9 統計手法

安全性解析集団は、無作為割り付けされて治験薬投与を 1 回以上受け、かつ、治験薬投与開始以降の安全性データが得られているすべての被験者からなる集団とした。

ホルター心電図解析集団は安全性解析集団の被験者のうち、スクリーニング時と投与 1 日目又は投与 14 日目（もしくは両日）において 18 時間以上のホルター心電図検査データが得られている被験者からなる集団とした。心臓に対する安全性の評価においては、本集団を主要解析対象集団とした。

有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を対象として実施した。mITT 集団は、ITT 集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、かつ、ベースライン時とベースライン以降の有効性データが得られている被験者）のうち、ベースライン時及び投与 7 日目の投与前又は投与 14 日目の投与前のいずれか少なくとも 1 回（もしくは両方）のスパイロメトリー検査を完了し、評価可能な FEV_1 データが得られている被験者からなる集団とした。

安全性

安全性の主要評価項目（投与 14 日目における投与後 24 時間平均心拍数）は、治療を固定効果とし、ベースラインの 24 時間平均心拍数（スクリーニング時の 24 時間ホルター心電図検査で得られた値）を共変量とする ANCOVA モデルにて解析した。ベースラインの 24 時間平均心拍数、ベースライン以降の 24 時間平均心拍数及びそれらのベースラインからの変化量については記述統計量を示し、最小二乗平均値とその標準誤差及び両側 95%信頼区間も提示した。さらに、GFF MDI 36/9.6 μg 群と各対照群（GP MDI 36 μg 群、FF MDI 9.6 μg 群及び Foradil 12 μg 群）の対比較

における群間差の最小二乗平均値、標準誤差及び両側信頼区間を提示した。日中、夜間、最大及び最小心拍数についても、同様の手法で解析した。最大心拍数及び最小心拍数別に分類した被験者の割合並びに期外収縮の出現回数に変化がみられた被験者の割合について、それらの頻度分布を示した。その他の心臓関連データについては記述的に要約することとした。

各投与群における有害事象の発現について、頻度、重症度、治験薬との因果関係の有無別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査については、観測値及びベースライン値からの変化の要約統計量（例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を提示した。

有効性

有効性の主要解析は、ベースラインからの変化量を従属変数とし、治療を固定効果、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルに基づいて実施した。両側検定を有意水準 0.05 で実施した。なお、本試験の主要目的は有効性の評価ではなく、安全性の評価であったことから、多重性の調整は行わなかった。

主要な群間比較は、GFF MDI 36/9.6 μg 群と GP MDI 36 μg 群及び GFF MDI 36/9.6 μg 群と FF MDI 9.6 μg 群の比較とした。上記モデルに基づいて、各投与群について最小二乗平均値とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を提示した。さらに、2 投与群間の差についてもその最小二乗平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を同モデルに基づいて提示した。

有効性の追加解析として、投与 2 日目における FEV_1 のベースラインからの変化量、投与 2 日目における FVC 及び PEFR のベースラインからの変化量、並びに投与 7 日目と投与 14 日目の投与前の FVC 及び PEFR の平均のベースラインからの変化量を解析した。投与 2 日目の FEV_1、投与 2 日目、投与 7 日目及び投与 14 日目の FVC 及び PEFR、並びに投与 7 日目と投与 14 日目を平均したこれらの値に関する有効性の追加解析では、ベースライン値、ベースライン以降の値、及びベースラインからの変化量についての記述統計量を提示した。

2.7.6.2.17.2 試験成績

2.7.6.2.17.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 126に示す。無作為割付け例数は 237 例であり、これらのうち本試験の完了例は 230 例であった。

表 126 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status	All Patients n (%)
Not Treated	0
Treated	237 (100.0)
Completed the Study	230 (97.0)
Early Discontinuation	7 (3.0)
Reason for Early Discontinuation	
Patient Discretion	1 (0.4)
Adverse Event(s)	2 (0.8)
Discontinuation Due to Protocol-specified Criteria	4 (1.7)

表 126　症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status	All Patients n (%)
ITT Population[1]	237 (100.0)
mITT Population[2]	214 (90.3)
PP Population[3]	195 (82.3)
Safety Population[4]	237 (100.0)
Safety Holter Monitoring Population[5]	233 (98.3)
Safety Holter Monitoring Completers Population[6]	220 (92.8)

% = 100 x n/N, where n = number of patients in category and N = number of patients randomized in the treatment group.
1 ITT (Intent-to-treat) Population includes randomized patients who took at least 1 dose of study treatment and who had both baseline and post-baseline efficacy data.
2 mITT (Modified Intent-to treat) Population includes all ITT patients who completed at least one evaluable pre-dose FEV_1 spirometry assessment for baseline (pre-dose on Day 1, Visit 3) and had an evaluable FEV_1 spirometry assessment on at least one of the following test days: Day 7 pre-dose and/or Day 14 pre-dose.
3 PP (Per-Protocol) Population includes all mITT patients who completed evaluable pre-dose FEV_1 spirometry assessment on Day 1 and had an evaluable FEV_1 spirometry assessment on all test days (Days 2, 7 and 14).
4 Safety Population includes all patients who received at least 1 dose of study treatment and had postbaseline safety data.
5 Safety Holter Monitoring Population includes all patients in the Safety Population who had at least 18 hours of Holter monitoring data at Screening and at least 18 hours of Holter monitoring data on Day 1 and/ or Day 14.
6 Safety Holter Monitoring Completers Population includes all patients in the Safety Holter Monitoring Population who had at least 18 hours of Holter monitoring data at Screening, at Day 1, and at Day 14.
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 9 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 127及び表 128に示す。被験者の平均年齢は 64.0 歳（範囲 41～80 歳）であり、男女の割合は男性 48.5%、女性 51.5%であった。被験者の 90.3%は白人であった。全被験者におけるスクリーニング時の FEV_1 平均値は、気管支拡張薬投与前では 1.426 L であり、サルブタモール MDI 4 吸入後では 1.604 L（予測値の 56%）に増加した。

表 127　人口統計学的特性（安全性解析集団）

Parameter	All Patients (N=237)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=60)	GP MDI 36 µg (N=58)	FF MDI 9.6 µg (N=60)	Foradil 12 µg (N=59)
Age, years					
Mean (SD)	64.0 (7.80)	64.3 (7.38)	63.3 (7.93)	64.1 (8.13)	64.1 (7.91)
Median (range)	65.0 (41 – 80)	65.0 (41 – 80)	64.0 (43 – 79)	65.0 (43 – 77)	64.0 (50 – 79)
Gender					
Male, n (%)	115 (48.5)	34 (56.7)	26 (44.8)	27 (45.0)	28 (47.5)
Female, n (%)	122 (51.5)	26 (43.3)	32 (55.2)	33 (55.0)	31 (52.5)
Race, n (%)					
Caucasian	214 (90.3)	58 (96.7)	52 (89.7)	50 (83.3)	54 (91.5)
African or Black	15 (6.3)	1 (1.7)	5 (8.6)	5 (8.3)	4 (6.8)
Other	8 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	5 (8.3)	1 (1.7)

表 127　人口統計学的特性（安全性解析集団）

Parameter	All Patients (N=237)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=60)	GP MDI 36 µg (N=58)	FF MDI 9.6 µg (N=60)	Foradil 12 µg (N=59)
Body Mass Index, kg/m^2					
Mean (SD)	28.44 (6.239)	28.09 (5.992)	28.77 (7.287)	27.74 (6.280)	29.19 (5.315)
Median	27.30	27.12	27.51	26.07	28.91
(range)	(13.9 – 50.5)	(18.8 – 47.4)	(13.9 – 48.9)	(19.2 – 50.5)	(19.2 – 41.1)

FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; MDI = Metered Dose Inhaler; mITT = Modified Intent to Treat; SD = Standard Deviation
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 13 より引用

表 128　ベースライン時における喫煙習慣及び COPD 罹病期間（mITT 集団）

Parameter	All Patients (N=214)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=53)	GP MDI 36 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=57)	Foradil 12 µg (N=55)
Smoking Status, n (%)[1]					
Current Smoker	91 (42.5)	25 (47.2)	22 (44.9)	23 (40.4)	21 (38.2)
Former Smoker	123 (57.5)	28 (52.8)	27 (55.1)	34 (59.6)	34 (61.8)
Number of Years Smoked					
Mean (SD)	40.07 (9.685)	40.83 (8.467)	40.98 (8.472)	38.77 (9.196)	39.85 (12.097)
Median (range)	40.0 (10 – 62)	42.0 (16 – 56)	40.0 (20 – 62)	40.0 (21 – 61)	42.0 (10 – 58)
Average Number of Cigarettes Smoked per Day					
Mean (SD)	26.19 (11.538)	26.51 (11.205)	24.80 (10.444)	25.47 (11.792)	27.85 (12.562)
Median (range)	20.0 (7 – 60)	25.0 (10 – 60)	20.0 (10 – 60)	20.0 (7 – 60)	20.0 (10 – 60)
Number of Pack Years Smoked[2]					
Mean (SD)	52.48 (26.362)	54.10 (25.648)	50.55 (23.080)	49.46 (24.958)	55.76 (31.014)
Median (range)	45.0 (10 – 150)	46.0 (10 – 129)	43.0 (15 – 130)	45.0 (11 – 117)	50.0 (10 – 150)
Duration of COPD, months					
Mean (SD)	92.18 (74.454)	102.69 (79.337)	73.89 (60.046)	110.62 (89.381)	79.25 (58.080)
Median (range)	72.74 (0.0, 376.4)	74.78 (0.2, 376.4)	63.51 (0.4, 255.5)	84.93 (0.0, 376.3)	71.52 (0.5, 254.5)

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; MDI = Metered Dose Inhaler; mITT = Modified Intent to Treat; SD = Standard Deviation
[1] Former Smokers = those who had stopped smoking for at least 6 months prior to first Screening (Visit 1).
[2] Number of pack years smoked = (number of cigarettes per day / 20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 15 より引用

2.7.6.2.17.2.2 安全性

2.7.6.2.17.2.2.1 心血管系に対する安全性

GFF MDI 36/9.6 µg 群及び GP MDI 36 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群において、クラスエフェクトである心血管系に対する安全性（臨床的に重要な心拍数の変動など）に問題は認められず、また、安全性プロファイルは Foradil 12 µg 群と同様であった。

投与 14 日目における 24 時間平均心拍数のベースラインからの変化量の結果を表 129に示す。心拍数に関するパラメータには、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。なお、一部の投与群間の比較では心拍数の変化に統計学的有意差が認められたが、平均、最大、最小、日中及び夜間心拍数のベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でも 3 bpm 以下の減少、又は 1 bpm 以下の増加であり、臨床的に問題となるものではないと判断された。

表 129 投与 14 日目における 24 時間平均心拍数のベースラインからの変化量（ホルター心電図解析集団）

		Change From Baseline			
Assessment	Statistic	GFF MDI 36/9.6 µg N = 58	GP MDI 36 µg N = 58	FF MDI 9.6 µg N = 60	Foradil 12 µg N = 57
	N	55	57	59	55
Baseline[1]	Mean (SD), bpm	80.33 (10.211)	80.46 (10.571)	79.41(9.116)	80.24 (10.632)
Day 14	Mean (SD), bpm	80.69 (9.529)	78.56 (11.180)	79.32 (9.125)	80.13 (9.082)
Change from Baseline	Mean (SD), bpm	0.36 (5.031)	-1.89 (4.735)	-0.08 (4.515)	-0.11 (5.252)
	LS Mean, rank normalized	0.14	-0.31	0.07	0.10
	(back-transformed, bpm)[2]	(0)	(-2)	(0)	(0)
	LS Mean	0.40	-1.84	-0.19	-0.09
	(95% CI), bpm[3]	(-0.84, 1.63)	(-3.05, -0.63)	(-1.38, 1.00)	(-1.32, 1.15)

	Treatment Difference					
Statistic	GFF MDI vs. GP MDI	GFF MDI vs. FF MDI	GFF MDI vs. Foradil	GP MDI vs. FF MDI	GP MDI vs. Foradil	FF MDI vs. Foradil
LS Mean[2] (p-value[4])	0.45 (0.0118)	0.08 (0.6671)	0.04 (0.8209)	-0.37 (0.0327)	-0.41 (0.0217)	-0.04 (0.8415)
LS Mean (95%CI), bpm[3]	2.24 (0.51, 3.97)	0.59 (-1.13, 2.30)	0.49 (-1.26, 2.23)	-1.65 (-3.35, 0.05)	-1.75 (-3.48, -0.02)	-0.10 (-1.82, 1.62)
p-value[5]	0.0115	0.5004	0.5834	0.0572	0.0472	0.9074

bpm = Beats Per Minute; CI = Confidence Interval; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; HR = Heart Rate; LS Mean = Least Square Mean; MDI = Metered Dose Inhaler; N/A = Not Applicable; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error of the mean.
n = number of patients in a comparison with both baseline and a visit assessment.

1 Baseline value is from the acceptable Holter assessment obtained at Visit 2.

2 The LS Mean values provided are rank normalized scores. The raw change from baseline values were transformed to the rank normalized score by ranking all values for the study population and forcing the set of ranks to be centered at a mean of 0 and symmetrical about the mean with a standard deviation of 1 (i.e., to be a normal distribution with a mean of 0 and a standard deviation of 1). The back-transformed values provided are on the original scale and were determined

by locating the heart rate value from the original distribution of untransformed heart rate values that corresponded to the normalized rank score value, interpolating as necessary, and rounding to the nearest whole bpm.

3 The LS Mean values and corresponding 95% CIs provided are the corresponding change from baseline values or treatment difference values on the original scale.

4 The p-value is from a linear ANCOVA model containing data from all treatments with the normalized rank score for change from baseline as the dependent variable, and the following factors in the model: treatment as a fixed effect and the normalized rank score for baseline as the covariate.

5 The p-value is from a linear ANCOVA model containing data from all treatments with change from baseline as the dependent variable, and the following factors in the model: treatment as a fixed effect and baseline as the covariate.

治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 20 より引用

投与 14 日目における 1 時間あたりの心室性期外収縮数及び上室性期外収縮数をそれぞれ表 130及び表 131に示す。また、特に注目すべき心電図異常の概要を表 132に示す。単発性の心室性及び上室性期外収縮の出現頻度は、各投与群内の被験者間でばらつきが大きく、明らかな傾向は認められなかった。2 連発及び 3 連発以上の上室性及び心室性期外収縮の発現頻度はいずれの投与群においても同程度であった。心電図パラメータについては、ベースラインと比較した QTcF の変化を含め、明らかな悪化又は投与群間の差は認められなかった。

表 130　投与 14 日目における 1 時間あたりの心室性期外収縮数（ホルター心電図解析集団）

Event Type		GFF MDI 36/9.6 µg (N=58) n=55	GP MDI 36 µg (N=58) n=57	FF MDI 9.6 µg (N=60) n=59	Foradil 12 µg (N=57) n=55
Isolated ventricular events/hr[1]					
Day 14	Mean (SD)	1.97 (4.049)	6.40 (14.499)	9.73 (30.714)	2.94 (4.770)
	Median	0.56	0.62	0.64	0.93
Change from Baseline	Mean (SD)	-0.10 (4.014)	0.62 (8.212)	3.09 (31.431)	-0.54 (3.144)
	Median	0.00	0.03	-0.04	-0.04
Ventricular couplets/hr[2]					
Day 14	Mean (SD)	0.02 (0.048)	0.02 (0.056)	0.05 (0.221)	0.01 (0.022)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Change from Baseline	Mean (SD)	-0.03 (0.246)	0.00 (0.065)	0.02 (0.160)	-0.01 (0.031)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Ventricular runs/hr[3]					
Day 14	Mean (SD)	0.002 (0.0094)	0.004 (0.0188)	0.001 (0.0076)	0.002 (0.0122)
	Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Change from Baseline	Mean (SD)	0.001 (0.0097)	0.001 (0.0221)	-0.004 (0.0159)	-0.004 (0.0278)
	Median	0.000	0.000	0.000	0.000

CI = Confidence Interval; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; MDI = Metered Dose Inhaler; SD = Standard Deviation

N = number of patients who received the treatment; n = number of patients with non-missing data at Baseline and at Day 14.

1 Any ventricular ectopic event including a single premature ventricular contraction (PVC).

2 Two (2) PVCs preceded or followed by regular beats.

3 Three (3) or more PVCs preceded or followed by regular beats.

治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 25 より引用

表 131　投与 14 日目における 1 時間あたりの上室性期外収縮数（ホルター心電図解析集団）

Event Type		GFF MDI 36/9.6 µg (N=58) n=55	GP MDI 36 µg (N=58) n=57	FF MDI 9.6 µg (N=60) n=59	Foradil 12 µg (N=57) n=55
Isolated supraventricular events/hr[1]					
Day 14	Mean (SD)	35.33 (120.322)	6.59 (20.396)	12.46 (41.857)	22.66 (122.272)
	Median	1.11	0.86	1.05	0.99
Change from Baseline	Mean (SD)	16.10 (125.886)	-9.29 (70.952)	3.61 (39.781)	5.81 (83.954)
	Median	0.01	0.01	0.07	0.00
Supraventricular couplets/hr[2]					
Day 14	Mean (SD)	0.07 (0.120)	0.07 (0.092)	0.09 (0.122)	0.07 (0.128)
	Median	0.04	0.04	0.04	0.04
Change from Baseline	Mean (SD)	0.00 (0.131)	0.00 (0.129)	0.01 (0.192)	-0.02 (0.150)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Supraventricular runs/hr[3]					
Day 14	Mean (SD)	0.07 (0.096)	0.07 (0.140)	0.09 (0.142)	0.07 (0.110)
	Median	0.04	0.00	0.00	0.04
Change from Baseline	Mean (SD)	0.00 (0.088)	0.02 (0.114)	0.01 (0.101)	0.01 (0.105)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00

CI = Confidence Interval; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; MDI = Metered Dose Inhaler; SD = Standard Deviation
N = number of patients who received the treatment; n = number of patients with non-missing data at Baseline and at Day 14.
1 Any supraventricular event including a single event.
2 Two (2) supraventricular events preceded or followed by regular beats.
3 Three (3) or more supraventricular events preceded or followed by regular beats.
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 26 より引用

表 132　特に注目すべき心電図異常の概要（安全性解析集団）

ECG Parameter Change[1]	All Patients (N=237) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=60) n (%)	GP MDI 36 µg (N=58) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=60) n (%)	Foradil 12 µg (N=59) n (%)
QTcF prolongation	15 (6.3)	3 (5.0)	6 (10.3)	1 (1.7)	5 (8.5)
Marked QTcF prolongation	6 (2.5)	0	4 (6.9)	0	2 (3.4)
PR interval increase	7 (3.0)	1 (1.7)	0	2 (3.3)	4 (6.8)
QRS prolongation	3 (1.3)	1 (1.7)	0	2 (3.3)	0
QRS axis: new onset left axis shift	18 (7.6)	5 (8.3)	4 (6.9)	3 (5.0)	6 (10.2)
QRS axis: new onset LAD	6 (2.5)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)
QRS axis: new onset LAD with ≥30° shift	3 (1.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0
QRS axis: new onset right axis shift	21 (8.9)	6 (10.0)	3 (5.2)	7 (11.7)	5 (8.5)
QRS axis: new onset RAD	15 (6.3)	1 (1.7)	5 (8.6)	6 (10.0)	3 (5.1)
QRS axis: new onset RAD with ≥30° shift	10 (4.2)	1 (1.7)	3 (5.2)	3 (5.0)	3 (5.1)
Significant sinus tachycardia	1 (0.4)	0	1 (1.7)	0	0
Significant sinus brachycardia	0	0	0	0	0

DPI = Dry Powder Inhaler, FA = Foradil Aerolizer, FF = Formoterol Fumarate, LAD = Left Axis Deviation MDI = Metered Dose Inhaler, RAD = right axis deviation.

[1] Baseline for ECG interval measurements was defined as the average of the 60 and 30 minute pre-dose measurements taken prior to the first dose on the date of the start of the study treatment (Day 1).

治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 30 より引用

投与 14 日目における徐脈及び頻脈の発現頻度を表 133に示す。頻脈の発現頻度は徐脈に比較して高かったが、いずれの投与群でも同程度であった。グリコピロニウム臭化物を含む投与群での徐脈の発現頻度のベースラインからの変化量は、GFF MDI 36/9.6 µg 群で 0.27 回/時、GP MDI 36 µg 群で 0.40 回/時であり、FF MDI 9.6 µg 群（-0.02 回/時）及び Foradil 12 µg 群（0.13 回/時）と比較してやや高かった。

表 133　投与 14 日目における徐脈及び頻脈の発現頻度（ホルター心電図解析集団）

Event Type	GFF MDI 36/9.6μg (N = 58) n = 55	GP MDI 36 μg (N = 58) n = 57	FF MDI 9.6 μg (N = 60) n = 59	Foradil 12 μg (N =57) n = 55
Bradycardia episodes (/hr)				
Value at visit				
Mean (SD)	0.72 (2.632)	0.72 (1.969)	0.31 (0.891)	0.32 (1.466)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Range	0.0, 14.6	0.0, 10.2	0.0, 4.9	0.0, 8.6
Change from Baseline				
Mean (SD)	0.27 (2.096)	0.40 (1.586)	-0.02 (0.849)	0.13 (0.977)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Range	-4.5, 13.5	-3.6, 8.2	-4.1, 2.4	-1.3, 6.9
Tachycardia episodes (/hr)				
Value at visit				
Mean (SD)	2.14 (1.990)	2.01 (2.311)	2.20 (2.211)	2.22 (2.121)
Median	1.74	1.50	1.58	1.73
Range	0.0, 7.3	0.0, 12.0	0.0, 8.8	0.0, 9.1
Change from Baseline				
Mean (SD)	0.22 (1.142)	-0.34 (1.727)	-0.23 (1.123)	-0.01 (1.526)
Median	0.17	-0.12	-0.13	0.04
Range	-3.1, 3.6	-4.6, 7.1	-2.9, 3.1	-4.7, 6.5

CI = Confidence Interval; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; MDI = Metered Dose Inhaler; RR = Relative Risk; SD = Standard Deviation;
N = number of patients who received the treatment; n = number of patients with non-missing data.
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 27 より引用

ホルター心電図に関連する中止基準該当症例の概要を表 134に示す。ホルター心電図に関連する中止基準に該当した中止例は計 3 例であった。その内訳は、持続時間が 2.5 秒以上の心室無収縮が発現した GFF MDI 36/9.6 μg 群の 2 例、及び II 型の第二度房室ブロックが発現した GP MDI 36 μg 群の 1 例であった。これらの事象はいずれも症状を伴うものではなかったが、治験実施計画書に規定した中止基準に基づき中止した。

表 134 ホルター心電図に関連する中止基準該当症例の概要（安全性解析集団）

Event	GFF MDI 36/9.6 µg (N = 60)	GP MDI 36 µg (N = 58)	FF MDI 9.6 µg (N = 60)	Foradil 12 µg (N = 59)
Cardiac Withdrawal Criteria Met				
Type 2 2nd degree AV block:				
Incidence, n (%)	0	1 (1.7)	0	0
95% CI	0.0, 6.0	0.0, 9.2	0.0, 6.0	0.0, 6.1
Ventricular asystole of ≥2.5 sec duration:				
Incidence, n (%)	2 (3.3)	0	0	0
95% CI	0.4, 11.5	0.0, 6.2	0.0, 6.0	0.0, 6.1

CI = confidence interval; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; MDI = Metered Dose Inhaler; SD = Standard Deviation;
% = 100 x n/N, where n = # of patients in Preferred Term category for the treatment, and N = # of patients who received the treatment.
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 28 より引用

2.7.6.2.17.2.2.2 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 135に示す。また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上発現）を表 136に示す。

比較的発現頻度の高かった有害事象は、振戦、咳嗽及び高血圧であり、それらの発現率はいずれも全被験者において 2.5%であった。振戦の発現は、FF MDI 9.6 µg 群で最も高く（6.7%）、GFF MDI 36/9.6 µg 群及び Foradil 12 µg 群では FF MDI 9.6 µg に比較して低かった（いずれも 1.7%）。咳嗽及び高血圧の発現頻度は各投与群で同程度であった。奇異性気管支痙攣の発現率は、GFF MDI 36/9.6 µg 群で 3.3%、GP MDI 36 µg 群、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil 12 µg 群で各 1.7%であり、各投与群で同程度であった。

表 135 有害事象発現状況（安全性解析集団）

	All Patients (N=237) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=60) n (%)	GP MDI 36 µg (N=58) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=60) n (%)	Foradil 12 µg (N=59) n (%)
One or more TEAE[1]	75 (31.6)	22 (36.7)	19 (32.8)	17 (28.3)	17 (28.8)
No. of AEs	129	35	31	37	26
AEs related to study treatment[2]	37 (15.6)	6 (10.0)	12 (20.7)	12 (20.0)	7 (11.9)
Treatment-emergent SAEs	3 (1.3)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
Early withdrawals due to AE	5 (2.1)	2 (3.3)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
Early withdrawals due to SAE	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.7)

AE = Adverse Event; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; MDI = Metered Dose Inhaler; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent AE
% = 100 x n/N, where n = # of patients in the category in a given treatment and N = # of patients in that treatment.

[1] TEAE is defined as an AE newly started or as an exacerbation of a pre-existing condition, after the start of study treatment and before the last dose date of study treatment up to and including the follow-up visit. Only treatment-emergent events are included in this table.
[2] Related = possibly, probably, or definitely as judged by the Investigator.
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 31 より引用

表 136　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=237) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=60) n (%)	GP MDI 36 µg (N=58) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=60) n (%)	Foradil 12 µg (N=59) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
All	20 (8.4)	6 (10.0)	6 (10.3)	3 (5.0)	5 (8.5)
慢性閉塞性肺疾患	4 (1.7)	2 (3.3)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
咳嗽	6 (2.5)	0	3 (5.2)	2 (3.3)	1 (1.7)
呼吸困難	3 (1.3)	0	1 (1.7)	0	2 (3.4)
胃腸障害					
All	13 (5.5)	3 (5.0)	2 (3.4)	6 (10.0)	2 (3.4)
口内乾燥	4 (1.7)	0	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症					
All	12 (5.1)	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.3)	5 (8.5)
鼻咽頭炎	5 (2.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	3 (5.1)
上気道感染	2 (0.8)	0	2 (3.4)	0	0
神経系障害					
All	11 (4.6)	4 (6.7)	1 (1.7)	5 (8.3)	1 (1.7)
浮動性めまい	4 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	0
振戦	6 (2.5)	1 (1.7)	0	4 (6.7)	1 (1.7)
心臓障害					
All	8 (3.4)	4 (6.7)	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
頻脈	2 (0.8)	2 (3.3)	0	0	0
心室無収縮	2 (0.8)	2 (3.3)	0	0	0
代謝および栄養障害					
All	7 (3.0)	3 (5.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
低カリウム血症	2 (0.8)	2 (3.3)	0	0	0
血管障害					
All	7 (3.0)	2 (3.3)	2 (3.4)	2 (3.3)	1 (1.7)
高血圧	6 (2.5)	2 (3.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
精神障害					
All	6 (2.5)	2 (3.3)	0	2 (3.3)	2 (3.4)
神経過敏	4 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.3)	1 (1.7)

AE = Adverse Event; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; ITT = Intent-to-Treat; MDI = Metered Dose Inhaler; URTI = Upper Respiratory Tract Infection

% = 100 x n/N, where n = number of patients in the Preferred Term category for the treatment group and N = number of patients in the treatment group.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 32 より引用

2.7.6.2.17.2.2.3 死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.17.2.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 137に示す。重篤な有害事象の報告は 3 例（GFF MDI 36/9.6 µg 群、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil 12 µg 群で各 1 例）であり、その内容はすべて慢性閉塞性肺疾患の悪化であった。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

表 137 重篤な有害事象（安全性解析集団）

Patient ID	Treatment at Onset of AE	SAE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	GFF MDI 36/9.6 µg	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	Foradil 12 µg	Exacerbation of COPD（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	FF MDI 9.6 µg	Exacerbation of COPD（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved

MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 34 より引用

2.7.6.2.17.2.2.5 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 138に示す。ホルター心電図に関連する中止基準に該当した 3 例の中止例を含め、有害事象による治験薬投与中止例は計 5 例であった。

表 138 治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析集団）

Treatment Group	Patient ID	Event	Intensity	Relation	Outcome
GFF MDI 36/9.6 µg	[redacted]	Ventricular asystole >2.5 sec[1]	Mild	Possibly	Resolved
	[redacted]	Ventricular asystole >2.5 sec[1]	Mild	Not related	Resolved
GP MDI 36 µg	[redacted]	AV block[1]	Moderate	Probably	Resolved
Foradil 12 µg	[redacted]	Dyspnea	Mild	Probably	Resolved
	[redacted]	COPD exacerbation	Severe	Not related	Resolved

[1] Discontinued due to a protocol-specified criteria that was also captured as an AE.
治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 35 より引用

2.7.6.2.17.2.2.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

臨床的に重要な臨床検査パラメータの変化はほとんど認められなかった。認められた臨床検査パラメータの変化は概ね一過性で、その発現頻度は投与群間でほぼ同様であり、対象とした患者集団で一般的に報告される変化であった。

2.7.6.2.17.2.3 有効性

ベースラインの 24 時間ホルター心電図検査実施前に COPD 治療薬を同一とするため、いずれの被験者もスクリーニング期間中は Atrovent（1 日 4 回）による治療に切り替えたが、ベースラインの有効性評価時点において Atrovent はウォッシュアウトした（すなわち、無作為化来院前少なくとも 6 時間は Atrovent の使用を中断し、無作為化来院以降の本試験の残りの期間は Atrovent の使用を中止した）。

投与前トラフ FEV_1 の評価からは、いずれの投与群においても投与 7 日目又はそれ以前に最大効果に到達しており、投与 14 日目まで投与してもさらなるベネフィットは認められなかった。ベースラインからの変化量に関するデータは正規分布を示さなかったため、それらの解析は対数変換したデータを用いて実施した。いずれの投与群においても朝の投与前トラフ FEV_1 は、ベースラインと比較して投与 2 日目（投与 1 日目の投与 24 時間後）、投与 7 日目の投与前、投与 14 日目の投与前及び投与 7 日目と投与 14 日目の投与前の平均値で有意に優れた気管支拡張効果が認められた。投与 7 日目と投与 14 日目の朝の投与前トラフ FEV_1 の平均値のベースラインからの変化量（中央値）は、GFF MDI 36/9.6 µg 群、GP MDI 36 µg 群、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil 12 µg 群でそれぞれ 236 mL、117 mL、85 mL 及び 119 mL であった（いずれも $p<0.0001$）。

主要な有効性評価項目とした投与 7 日目と投与 14 日目の朝の投与前トラフ FEV_1 の平均値のベースラインからの変化量を表 139に示した。投与 7 日目と投与 14 日目の朝の投与前トラフ FEV_1 の平均値のベースラインからの変化量において、GFF MDI 36/9.6 µg 群の GP MDI 36 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群に対する優越性が確認され（$p<0.0001$）、また、GFF MDI 36/9.6 µg 群の Foradil 12 µg 群に対する優越性も確認された（$p<0.0001$）。GFF MDI 36/9.6 µg 群については、投与 2 日目、投与 7 日目及び投与 14 日目においても GP MDI 36 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群と比較して有意に優れた気管支拡張効果が認められ、Foradil 12 µg 群と比較した場合も同様の結果であった。

表 139 投与 7 日目及び 14 日目の朝の投与前トラフ FEV_1 平均値のベースラインからの変化量（mITT 集団）

		Change From Baseline			
Measurement	Statistic	GFF MDI 36/9.6 µg	GP MDI 36 µg	FF MDI 9.6 µg	Foradil 12 µg
	N	53	49	57	55
Change from Baseline, logtransformed	Mean Ratio[1] 95% CI[2]	1.208 (1.169, 1.247)	1.099 (1.062, 1.137)	1.074 (1.041, 1.108)	1.099 (1.065, 1.134)
Change from Baseline, original scale (L)	LS Mean (95% CI)[3]	0.251 (0.207, 0.295)	0.126 (0.080, 0.172)	0.091 (0.049, 0.134)	0.124 (0.081, 0.167)

表 139 投与 7 日目及び 14 日目の朝の投与前トラフ FEV_1 平均値のベースラインからの変化量（mITT 集団）

Measurement	Statistic	Change From Baseline			
		GFF MDI 36/9.6 µg	GP MDI 36 µg	FF MDI 9.6 µg	Foradil 12 µg
		Treatment Difference			
Statistic[2]		GFF MDI vs. GP MDI	GFF MDI vs. FF MDI	GFF MDI vs. Foradil	GP MDI vs. FF MDI	GP MDI vs. Foradil	FF MDI vs. Foradil
LS Mean (ratio) (95% CI)[4]		1.099 (1.049, 1.152)	1.124 (1.075, 1.176)	1.099 (1.050, 1.150)	1.023 (0.977, 1.071)	1.000 (0.955, 1.047)	0.977 (0.935, 1.022)
p-value[4]		<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3300	0.9988	0.3147
LS Mean (95% CI)[3]		0.125 (0.061, 0.188)	0.160 (0.099, 0.221)	0.127 (0.065, 0.189)	0.035 (-0.028, 0.097)	0.002 (-0.060, 0.065)	-0.33 (-0.093, 0.028)
p-value[3]		0.0001	<0.0001	<0.0001	0.2719	0.9412	0.2914

CI = Confidence Interval; FF = Formoterol Fumarate; GFF = Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate; GP = Glycopyrrolate; HR = Heart Rate; LS Mean = Least Square Mean; MDI = Metered Dose Inhaler; N/A = Not Applicable; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error of the mean.
n = number of patients in a comparison with both a baseline and a visit assessment.

1 The baseline-adjusted ratio value shown is the exponentiated value for the LS Mean change from baseline on the log scale (and the lower and upper limits of the 95% CI are also exponentiated lower and upper limits of the CI for LS Mean change from baseline on the log scale). This means the mean ratio (the geometric mean) of post-baseline morning pre-dose trough to baseline FEV_1.

2 The LS Means and the differences in LS Means, as well as the associated SE for the difference in LS Means, 95% CI, and p-value are from a linear ANCOVA model containing data from all treatments with change from baseline in logarithm of mean trough FEV_1 as the dependent variable, and the following factors in the model: treatment as a fixed effect and logarithm of baseline as the covariate.

3 The LS Means and the differences in LS Means, as well as the associated SE for the difference in LS Means, 95% CI, and p-value are from a linear ANCOVA model containing data from all treatments with change from baseline in mean trough FEV_1 as the dependent variable and the following factors in the model: treatment as a fixed effect and baseline as the covariate. The p-value is based on the pairwise between-group comparisons, without adjustment for multiplicity (based on the model).

4 Differences between treatments are the ratios of exponentiated LS Mean changes from baseline on the log scale for one treatment to another treatment. Standard errors are approximated by the delta method. The pvalue is based on the pairwise between-group comparisons, without adjustment for multiplicity (based on the model).

治験総括報告書（PT003003 試験）の Table 40 より引用

正式な統計解析は実施しなかったが、有効性の追加評価項目（全評価時点における投与前の FVC 及び PEFR の平均変化量）の集計結果からも、GFF MDI 36/9.6 µg 群の GP MDI 36 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群に対する優越性が認められた。これらの追加評価項目については、主要な比較ではなかったものの、GP MDI 群と FF MDI 群との相互比較及び Foradil 12 µg 群との比較において、FVC 及び PEFR にはこれら 3 投与群間で差は認められなかった。

2.7.6.2.17.3 結論

本試験の結果は、COPD 患者における GFF MDI 36/9.6 µg 並びにその成分である GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg の更なる検討を行うことを支持するものであった。本試験で評価した GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の用量において、クラスエフェクトである心血管系に対する安全性

に問題は認められず、また、安全性プロファイルは Foradil 12 µg と同様であった。主要な有効性評価項目の結果から、GFF MDI 36/9.6 µg は、GP MDI 36 µg、FF MDI 9.6 µg 及び非盲検の Foradil 12 µg と比較して優れた気管支拡張効果をもたらすことが確認された。本試験の安全性及び有効性の結果から、第 III 相試験においてこれらの製剤についてさらに詳細に検討することが支持された。

2.7.6.2.18 PT003004 試験（評価資料）5.3.5.1.11

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、4 用量の GFF MDI の有効性及び安全性をその成分である実薬対照（FF MDI 及び GP MDI）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 6 群 2 期不完全ブロッククロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 14 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2011 年 7 月 6 日 最後の被験者の完了日：2011 年 11 月 19 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.18.1 試験方法

2.7.6.2.18.1.1 目的

主要目的

中等症から重症の COPD 患者における GFF MDI の有効性をその成分である GP MDI 及び FF MDI と比較検討すること。有効性の主要評価項目とした FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について、GFF MDI の各用量 1 日 2 回投与時をその成分である GP MDI 36 µg 1 日 2 回投与時及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与時と比較することとした。

副次的目的

GFF MDI の用量反応曲線を明らかにすること。主要及び副次的評価項目について、GFF MDI 1 日 2 回投与時と GP MDI（36 µg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）投与時を比較検討することとした。

安全性

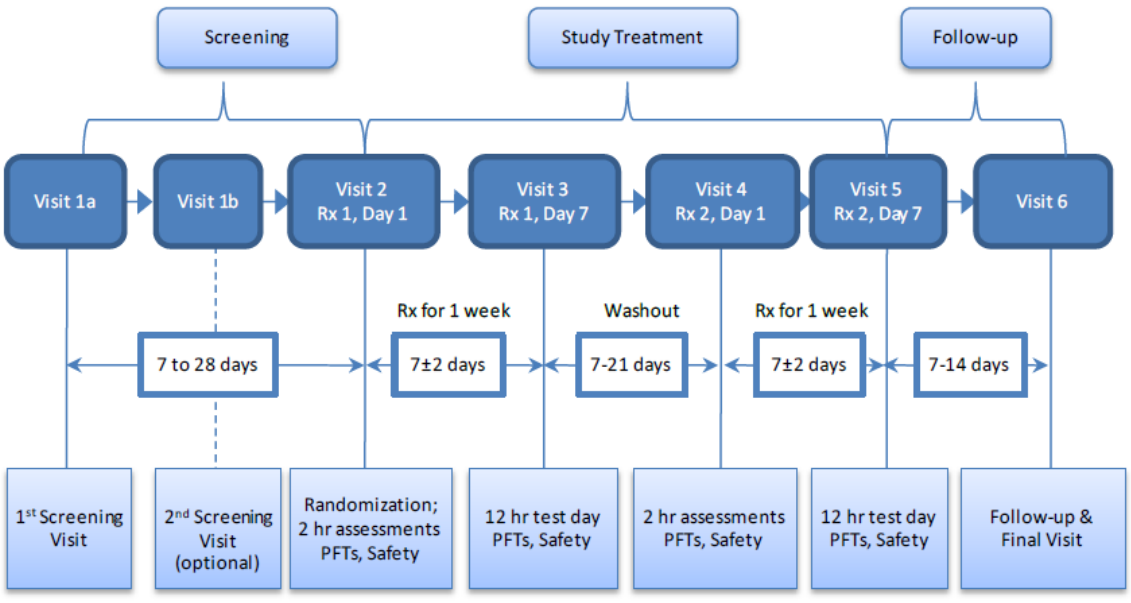
中等症から重症の COPD 患者における GFF MDI（36/7.2 µg、36/9.6 µg、18/9.6 µg 及び 9/9.6 µg［アクチュエーターからの GP/FF の噴霧量］1 日 2 回）の安全性を GP MDI（36 µg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）と比較検討すること。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査、身体所見、口内乾燥、振戦及び奇異性気管支痙攣のモニタリングに基づいて評価することとした。

2.7.6.2.18.1.2　　治験方法

中等症から重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同 7 日間投与無作為化二重盲検バランス化 6 群 2 期不完全ブロッククロスオーバー試験では、4 用量の GFF MDI 1 日 2 回 7 日間投与について、その成分である実薬対照の GP MDI（36 µg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）投与と比較検討することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上（チオトロピウムの場合は 2 週間以上）28 日以内のスクリーニング期間を設けることとした。なお、各来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 20に示す。治験薬による治療は、GFF MDI 36/7.2 µg、36/9.6 µg、18/9.6 µg 及び 9/9.6 µg、GP MDI 36 µg 並びに FF MDI 9.6 µg の 6 種類とした。被験者には 6 種類のうちの 2 種類の治験薬を含む 30 通りの投与順序のうちの 1 つを無作為に割り付けた。各治療期の間には、1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。7 日間の治療期間中は、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用を可とした。また、休薬期間中には、治験責任医師等の判断により、短時間作用性気管支拡張薬（サルブタモール MDI、Atrovent HFA、又はサルブタモール／イプラトロピウム配合 MDI 製剤）の使用を可とした。

図 20　　治験フロー図



PFT = pulmonary function test, Rx = treatment

治験総括報告書（PT003004 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.18.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 175 例とした。本試験の組入れ例数は 185 例であり、これら全例が安全性解析集団となった。また、有効性解析集団（mITT 集団）は 146 例であった。

2.7.6.2.18.1.4 診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時点のイプラトロピウム投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
- スクリーニング時点のイプラトロピウム投与後の FEV_1 が正常予測値（NHANES III の基準方程式を用いて算出した値）の 30%以上 80%以下であり、実測値が 750 mL 以上であること。
- ベースライン時点のイプラトロピウム投与前の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。

2.7.6.2.18.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 36/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 18/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 36/7.2 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 18/3.6 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 18/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 9/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 9/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 4.5/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.18.1.6 治療期間

予定試験期間は約 9 週間である。被験者はこの期間内に 7 日間の治験薬投与を 2 回受けることとした。各治療期の間には 1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。治験スケジュールを表 140に示す。

表 140　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Follow - Up/ Final
	Visit 1a	Visit 1b (optional)	Visit 2 Randomization (Rx 1, Day 1)	Visit 3 (Rx 1, Day 7)	Visit 4 (Rx 2, Day 1)	Visit 5 (Rx 2, Day 7)	Visit 6 Final Visit
Informed Consent	X						
Eligibility Criteria	X	X	X				
Verify Continued Eligibility				X	X	X	
Dispense Peak Flow Meter	X						
Reversibility to Ventolin HFA	X						
Demographics & Medical/Surgical History	X	X					
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X						X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X
Pregnancy Test	X		X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Testing	X		X	X	X	X	X
Adjust COPD Medications	X					X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X				
Study Drug Administration			X	X	X	X	
Dispense Patient Diary	X		X		X		
Collect/Review Patient Diary			X	X		X	
Download Peak Flow Meter Data and Review				X		X	
Study Drug Dispensing			X		X		
Study Drug Collection				X		X	
Dry Mouth/Tremor Assessment	X		X	X	X	X	
Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	

治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 6 より引用

2.7.6.2.18.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- GP MDI 36 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 18 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.18.1.8 評価基準

有効性の評価

主要評価項目

- ベースラインと比較した 7 日間投与終了時点の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$

副次的評価項目－投与 1 日目（Visit 2 及び 4）

下記の項目についてベースラインと比較した。

- ピーク FEV_1（投与後 2 時間以内の FEV_1 最大値）の変化量
- 効果発現（FEV_1 のベースラインからの 10%以上改善）までの時間
- FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合
- ピーク IC（投与 1 時間後と 2 時間後の平均値）の変化量

副次的評価項目－投与 7 日目（Visit 3 及び 5）

下記の項目についてベースラインと比較した。

- 朝の投与前のトラフ FEV_1（投与 7 日目の投与 60 分前と 30 分前の平均値）の変化量
- ピーク FEV_1（投与後 6 時間以内の FEV_1 最大値）の変化量
- ピーク IC（投与 1 時間後と 2 時間後の平均値）の変化量
- 投与 12 時間後のトラフ FEV_1（投与 11.5 時間後と 12 時間後の FEV_1 の平均値）の変化量

なお、ベースライン値は、Visit 2 及び 4 における投与前値の平均値とした。

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、注目すべき有害事象とした口内乾燥、振戦及び奇異性気管支痙攣のモニタリング

2.7.6.2.18.1.9 統計手法

有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を対象として実施した。mITT 集団は、2 回の治療期を完了し、これらの治療期において投与 1 日目の投与前の評価が 1 回あり、かつ、第 7 日目の投与前の評価が少なくとも 1 回あり、さらに、有効性の結果に影響を及ぼす可能性があると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない患者（データベースロック前及び盲検解除前に判定）からなる集団とした。

有効性

ベースライン値は、各治療期の投与 1 日目に得られた評価可能な投与前値の平均値、すなわち、Visit 2 及び Visit 4 の投与前値の平均値とした。なお、各治療期における投与前値は、投与 60 分前と投与 30 分前の値の平均値とした。

有効性に関する主要目的（ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の評価）を考慮し、2 つの独立した階層を用いる階層的検定により、ファミリーワイズの第 I 種過誤を制御することとした。GFF MDI と GP MDI との比較については、GFF MDI 36/9.6 μg と GP MDI 36 μg との比較で有意差が認められなければ、さらなる比較は行わないこととした。この比較で有意差が認められた場合は、GFF MDI 36/7.2 μg と GP MDI 36 μg との比較を目的する解析に移行することとした。また、GFF MDI と FF MDI との比較については、GFF MDI 36/9.6 μg と FF MDI 9.6 μg との比較で有意差が認められなければ、さらなる比較は行わないこととした。この比較で有意差が認められた場合は、GFF MDI の他の用量との比較を目的とした解析に移行することとした。

ベースラインからの変化量に関するデータは正規分布を示さなかったため、それらの解析は対数変換したデータを用いて実施し、治療間の比較結果は幾何平均比として示すこととした。

治験薬による各治療について、未調整 FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の記述統計量を示すこととした。各治療における最小二乗平均値及びこの平均値の標準誤差と両側 95%信頼区間を示した。また、治療間の差の最小二乗平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間も示すこととした。

副次的評価項目には、階層的検定を実施しなかった。有効性に関する副次的目的は、有効性に関する主要目的と同様の混合モデル及び同様のアルゴリズムを用いて解析した。副次的解析又は探索的解析にあたっては、主要評価項目の解析で一次持ち越し効果が認められない限り、混合モデルによる一次持ち越し効果の検定は実施しないこととした。

効果発現までの時間に関するデータは、Murray の方法にて解析した。効果の達成に関する評価項目の治療間比較は McNemar 検定にて行った。

安全性

安全性解析集団は、無作為割付けされて治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン以降の安全性評価データが得られている被験者からなる集団とした。各治療期間中に認められた有害事象の発現例数を頻度、重症度及び治験薬との因果関係の有無別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に関しては、観測値及びベースライン値からの変化について要約統計量を求めた。

2.7.6.2.18.2 試験成績

2.7.6.2.18.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 141に示す。無作為割付け例数は 185 例であり、これらのうち本試験の完了例は 155 例であった。

表 141　症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status		All Patients n (%)
Screened		301
Randomized		185
Treated		185
Treated with:	GFF MDI 36/7.2 µg BID	58
	GFF MDI 36/9.6 µg BID	56
	GFF MDI 18/9.6 µg BID	57
	GFF MDI 9/9.6 µg BID	57
	GP MDI 36 µg BID	61
	FF MDI 9.6 µg BID	61
Received treatment at Day 7:	2 Treatment Periods	165 (89.2)
	1 Treatment Period	16 (8.6)
Completed the study		155 (83.8)
Withdrew from the study		30 (16.2)
Reason for early discontinuation:	Patient discretion	4 (2.2)
	Investigator's decision	1 (0.5)
	Adverse event(s)	14 (7.6)
	Patient lost to follow-up	2 (1.1)
	Major protocol violation	1 (0.5)
	Discontinuation due to protocol-specified criteria	8 (4.3)
ITT population[1]		185 (100.0)
mITT population[2]		146 (78.9)
PP population[3]		140 (75.7)
Safety population[4]		185 (100.0)

1 ITT population: All randomized patients who received at least 1 study treatment and had both baseline and post-dose efficacy data for that study treatment.
2 mITT population: Patients who completed the 2 treatment periods with pre-dose data on Day 1 for both treatment periods, minimally 1 pre-dose assessment on Day 7 for both treatment periods, and no protocol deviations believed to have a potential impact on efficacy results.
3 PP population: All ITT patients who completed both treatment periods of the study with at least 11.5 hours of evaluable spirometry at the Day 7 treatment visits. The PP population dataset excluded any measurements excluded from the mITT population.
4 Safety population: All patients who were randomized, received at least 1 study treatment, and had a post-baseline safety assessment for that treatment.

治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 11 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 142及び表 143に示す。被験者の平均年齢は 62.1 歳（範囲 40～80 歳）であり、男女の割合は男性 57.8%、女性 42.2%であった。被験者の 91.9%は白人であった。BMI の平均値は 28.9 kg/m^2（範囲 16.2～50.9 kg/m^2）であった。mITT 集団におけるスクリーニング時に評価した COPD の重症度は、中等症が 58.9%、重症が 41.1%であった。全被験者におけるスクリーニング時の FEV_1 平均値は、サルブタモール投与前では 1.398 L（予測値の 46.0%）、サルブタモール投与後では 1.617 L（予測値の 53.2%）であった。

表 142　人口統計学的特性（安全性解析集団）

Parameter	GP MDI 36 µg (N=61)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=58)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=56)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=57)	GFF MDI 9/9.6 µg (N=57)	FF MDI 9.6 µg (N=61)	All Patients (N=185)
Age, years							
n	61	58	56	57	57	61	185
Mean	62.5	63.7	61.2	62.3	61.6	62.3	62.1
(SD)	(9.43)	(9.29)	(8.77)	(9.09)	(9.14)	(9.84)	(9.18)
Median	63.0	63.5	60.5	63.0	62.0	62.0	62.0
Range	40-78	46-79	45-78	44-80	40-80	40-80	40-80
Gender, n (%)							
Male	34 (55.7)	39 (67.2)	34 (60.7)	32 (56.1)	28 (49.1)	36 (59.0)	107 (57.8)
Female	27 (44.3)	19 (32.8)	22 (39.3)	25 (43.9)	29 (50.9)	25 (41.0)	78 (42.2)
Race/Ethnicity, n (%)							
Black or African	5 (8.2)	2 (3.4)	0	6 (10.5)	2 (3.5)	2 (3.3)	10 (5.4)
Caucasian	54 (88.5)	53 (91.4)	53 (94.6)	51 (89.5)	55 (96.5)	58 (95.1)	170 (91.9)
Other	2 (3.3)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	0	1 (1.6)	5 (2.7)
Body Mass Index (BMI), kg/m^2							
n	61	55	53	57	55	61	181
Mean	28.0	28.4	29.7	28.8	30.3	28.5	28.9
(SD)	(6.02)	(6.20)	(6.39)	(6.65)	(6.24)	(6.09)	(6.30)
Median	28.1	27.8	28.5	28.4	30.0	27.5	28.1
Range	16.2-48.3	16.2-46.8	19.0-47.4	18.2-50.9	19.9-48.3	19.0-50.9	16.2-50.9

SD = standard deviation
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 14 より引用

表 143　ベースライン時における喫煙習慣及び COPD 罹病期間（安全性解析集団）

Parameter	GP MDI 36 µg (N=61)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=58)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=56)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=57)	GFF MDI 9/9.6 µg (N=57)	FF MDI 9.6 µg (N=61)	All Patients (N=185)
Smoking Status, n (%)							
Current	36 (59.0)	26 (44.8)	31 (55.4)	29 (50.9)	31 (54.4)	33 (54.1)	98 (53.0)
Former[1]	25 (41.0)	32 (55.2)	25 (44.6)	28 (49.1)	26 (45.6)	28 (45.9)	87 (47.0)
Number of Years Smoked							
n	61	58	56	57	57	61	185
Mean	42.3	40.6	39.0	39.5	39.8	38.3	39.9
(SD)	(9.29)	(9.70)	(11.91)	(10.48)	(9.72)	(9.77)	(10.21)
Median	42.0	41.0	40.0	40.0	40.0	39.0	40.0
(Range)	(20.0-59.0)	(10.0-65.0)	(10.0-62.0)	(10.0-59.0)	(15.0-65.0)	(10.0-62.0)	(10.0-65.0)

表 143　ベースライン時における喫煙習慣及び COPD 罹病期間（安全性解析集団）

Parameter	GP MDI 36 µg (N=61)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=58)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=56)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=57)	GFF MDI 9/9.6 µg (N=57)	FF MDI 9.6 µg (N=61)	All Patients (N=185)
Number of Pack Years Smoked[2]							
n	61	58	56	57	57	61	185
Mean	57.7	55.2	56.2	51.5	55.9	50.2	54.3
(SD)	(26.59)	(25.29)	(33.46)	(26.14)	(28.84)	(28.99)	(28.49)
Median	55.5	50.5	48.5	50.0	51.0	43.0	50.0
(Range)	(14.7-160.0)	(10.0-135.0)	(10.0-171.0)	(13.6-160.0)	(14.7-156.0)	(10.0-171.0)	(10.0-171.0)
Duration of COPD at Baseline, years							
n	61	58	56	57	57	61	185
Mean		7.3	7.4	7.2	8.2	7.6	7.5
(SD)	7.3 (5.36)	(6.39)	(6.33)	(8.43)	(7.90)	(6.21)	(6.74)
Median	6.3	6.7	6.1	6.2	6.5	6.5	6.3
(Range)	(0.5-30.3)	(0.0-39.2)	(0.1-26.2)	(0.0-50.3)	(0.1-50.3)	(0.1-30.3)	(0.0-50.3)

SD = standard deviation
Baseline = Visit 2 (Rx 1, Day 1)
[1] Former smoker: stopped smoking for at least 6 months prior to first Screening Visit.
[2] Number of pack years smoked = (number of cigarettes per day / 20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 16 より引用

2.7.6.2.18.2.2　有効性

対数変換及び未変換データに基づく投与 7 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の対比較結果をそれぞれ表 144及び表 145に示す。mITT 集団を対象とした GFF MDI と GP MDI 36 µg の階層的解析による比較の結果、有効性の主要評価項目である FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関する主要解析では、いずれの用量の GFF MDI 投与時においても GP MDI 36 µg 投与時と比較して、投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に統計学的に有意な増加が認められた。

- 対数変換値を用いて算出した投与 7 日目における GFF MDI 投与時と GP MDI 36 µg 投与時との FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の幾何平均の比（95%信頼区間）は、GFF MDI 36/9.6 µg、36/7.2 µg、18/9.6 µg 及び 9/9.6 µg でそれぞれ 1.045（1.009～1.083）、1.049（1.013～1.086）、1.067（1.031～1.105）及び 1.072（1.036～1.109）であった（p<0.0137）。
- 対数未変換データを用いて算出した投与 7 日目における GFF MDI 投与時と GP MDI 36 µg 投与時の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、GFF MDI 36/9.6 µg、36/7.2 µg、18/9.6 µg 及び 9/9.6 µg 投与時でそれぞれ 51 mL（-3～104 mL）、58 mL（5～111 mL）、77 mL（25～130 mL）及び 86 mL（34～138 mL）であった。
- PP 集団及び ITT 集団を対象とした感度分析の結果は、上記の結果を支持するものであった。

なお、投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について GFF MDI 投与時と FF MDI 9.6 µg 投与時との対比較を行った結果からは、統計学的有意差はみられず、幾何平均の比は 0.998～1.023 の範囲であり、対数未変換データに基づく最小二乗平均値の差は 1～36 mL の範囲であった。

表 144　対数変換データに基づく投与 7 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の対比較結果（mITT 集団）

	GP MDI 36 µg (N=51)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=50)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=43)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=45)	GFF MDI 9/9.6 µg (N=52)	FF MDI 9.6 µg (N=51)
FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ (L)						
LSM	1.399	1.467	1.462	1.493	1.499	1.465
(SE)	(0.0209)	(0.0220)	(0.0229)	(0.0231)	(0.0226)	(0.0219)
95% CI	1.358, 1.441	1.424, 1.511	1.418, 1.508	1.448, 1.539	1.455, 1.544	1.423, 1.509
Comparison vs GP MDI 36 µg						
GMR	NA	1.049	1.045	1.067	1.072	0.955
95% CI		1.013, 1.086	1.009, 1.083	1.031, 1.105	1.036, 1.109	0.923, 0.987
P-value		0.0079	0.0137	0.0003	<0.0001	0.0067
Comparison vs FF MDI 9.6 µg						
GMR	see above	1.001	0.998	1.019	1.023	NA
95% CI		0.968, 1.035	0.962, 1.035	0.984, 1.055	0.988, 1.059	
P-value		0.9510	0.9112	0.2931	0.1925	

CI = confidence interval, GMR = geometric mean ratio, LSM = exponentiated least squares mean taken from statistical model, NA = not applicable, SE = standard error
Note: Differences between treatments are the ratios of exponentiated LSMs
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 23 より引用

表 145 対数未変換データに基づく投与 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12} の対比較結果（mITT 集団）

	GP MDI 36 µg (N=49)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=49)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=42)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=44)	GFF MDI 9/9.6 µg (N=50)	FF MDI 9.6 µg (N=50)
FEV_1 AUC_{0-12} (L)						
LSM	1.505	1.563	1.556	1.582	1.591	1.555
(SE)	(0.0227)	(0.0227)	(0.0238)	(0.0235)	(0.0228)	(0.0227)
95% CI	1.460, 1.550	1.518, 1.608	1.509, 1.603	1.536, 1.629	1.546, 1.636	1.510, 1.600
Difference vs GP MDI 36 µg						
LSM	NA	0.058	0.051	0.077	0.086	0.050
95% CI		0.005, 0.111	-0.003, 0.104	0.025, 0.130	0.034, 0.138	-0.101, 0.001
P-value		0.0324	0.0623	0.0044	0.0014	0.0539
Difference vs FF MDI 9.6 g						
LSM	see above	0.008	0.001	0.027	0.036	NA
95% CI		-0.043, 0.059	-0.055, 0.056	-0.026, 0.081	-0.017, 0.088	
P-value		0.7564	0.9737	0.3113	0.1783	

CI = confidence interval, LSM = least squares mean taken from statistical model (not log-transformed), NA = not applicable, SE = standard error
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 24 より引用

有効性の副次的評価項目のうち、投与 1 日目におけるピーク FEV_1 の変化量、効果発現（FEV_1 の 10%以上改善）までの時間及びピーク IC の変化量、並びに投与 7 日目におけるピーク FEV_1 の変化量及びピーク IC の変化量については、GFF MDI の 4 用量のうち、2 用量以上で GP MDI 36 µg に対する優越性が確認された。なお、GFF MDI と FF MDI 9.6 µg の比較では名目上の有意差は認められなかった。一部の探索的評価項目についても同様のパターンがみられた。

有効性の結果は GFF MDI の用量間で同様であり、すべての有効性評価項目を通じ、GFF MDI の用量間の対比較では名目上の有意差はほとんど認められなかった。また、明確な用量反応関係も示されなかった。

2.7.6.2.18.2.3 安全性

2.7.6.2.18.2.3.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 146に示す。また、比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての被験者で発現率 2%以上）を表 147に示す。

有害事象は、安全性解析集団の 185 例中 69 例（37.3%）で認められた。有害事象発現率は GP MDI 36 µg 投与時で 24.6%、FF MDI 9.6 µg 投与時で 23.0%、GFF MDI 投与時では GFF MDI 9/9.6 µg 投与時の 19.3%から GFF MDI 36/7.2 µg 投与時の 31.0%の範囲であった。有害事象発現例 69 例の重症度別の内訳は、軽度 36 例、中等度 28 例及び重度 5 例であった。比較的発現頻度が高かった有害事象は、口内乾燥（8.6%）、慢性閉塞性肺疾患（4.9%）、振戦（4.3%）及び頭痛

（2.7%）であった。いずれの有害事象の発現についても、臨床的に問題となる治療間の差は認められなかった。

表 146　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Patients with:	GP MDI 36 µg (N=61) n (%)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=58) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=56) n (%)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=57) n (%)	GFF MDI 9/9.6 µg (N=57) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=61) n (%)	All Patients (N=185) n (%)
At least one TEAE	15 (24.6)	18 (31.0)	13 (23.2)	13 (22.8)	11 (19.3)	14 (23.0)	69 (37.3)
Number of AEs	20	41	27	16	12	25	141
AEs related to study treatment[1]	9 (14.8)	12 (20.7)	7 (12.5)	6 (10.5)	9 (15.8)	10 (16.4)	44 (23.8)
Number of AEs	12	27	16	7	9	17	88
Serious AEs (SAEs)	2 (3.3)	1 (1.7)	0	0	0	0	3 (1.6)
Number of SAEs	2	1	0	0	0	0	3
AEs leading to early withdrawal	3 (4.9)	1 (1.7)	4 (7.1)	4 (7.0)	0	2 (3.3)	14 (7.6)
Number of AEs	3	1	4	4	0	2	14
SAEs leading to early withdrawal	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Number of AEs	1	0	0	0	0	0	1

AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
[1] Related = possibly, probably, or definitely
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 28 より引用

表 147　比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 36 µg (N=61) n (%)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=58) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=56) n (%)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=57) n (%)	GFF MDI 9/9.6 g (N=57) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=61) n (%)	All Patients (N=185) n (%)
胃腸障害							
口内乾燥	2 (3.3)	3 (5.2)	3 (5.4)	1 (1.8)	5 (8.8)	4 (6.6)	16 (8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
慢性閉塞性肺疾患	2 (3.3)	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.5)	0	1 (1.6)	9 (4.9)
咳嗽	0	1 (1.7)	2 (3.6)	0	0	1 (1.6)	4 (2.2)
神経系障害							
頭痛	0	4 (6.9)	1 (1.8)	0	0	0	5 (2.7)
振戦	0	2 (3.4)	0	0	2 (3.5)	4 (6.6)	8 (4.3)

MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 29 より引用

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を表 148に示す。

表 148 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（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 36 µg (N=61) n (%)	GFF MDI 36/7.2 µg (N=58) n (%)	GFF MDI 36/9.6 µg (N=56) n (%)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=57) n (%)	GFF MDI 9/9.6 g (N=57) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=61) n (%)	All Patients (N=185) n (%)
胃腸障害							
口内乾燥	2 (3.3)	3 (5.2)	3 (5.4)	1 (1.8)	5 (8.8)	4 (6.6)	16 (8.6)
神経系障害							
振戦	0	2 (3.4)	0	0	2 (3.5)	4 (6.6)	8 (4.3)

MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 30 より引用

2.7.6.2.18.2.3.2 死亡

本試験において死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.18.2.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 149に示す。重篤な有害事象の報告は 3 例であり、その内容は腎盂腎炎、急性腎不全及び低カリウム血症が各 1 例であった。これらのうち、低カリウム血症は治験薬と関連ありと判断された。これらの有害事象は、本試験で対象とした中等症から重症の COPD 患者において予測されうるものであった。

表 149 重篤な有害事象一覧（安全性解析集団）

Patient ID	Treatment	SAE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	GP MDI 36 µg	Pyelonephritis（腎盂腎炎）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 36/7.2 µg	Hypokalemia（低カリウム血症）[1]	Possibly related	Resolved
[redacted]	GP MDI 36 µg	Acute renal failure（急性腎不全）[2]	Not related	Resolved

1 The event led to discontinuation of study drug (reason for study withdrawal was recorded as “patient discretion.”
2 The event led to study withdrawal.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 32 より引用

2.7.6.2.18.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 150に示す。有害事象による治験薬投与中止例の報告は 15 例であった。治験薬投与中止に至った有害事象の内訳は、慢性閉塞性肺疾患 7 例、高

血圧 3 例、急性腎不全、低カリウム血症、椎間板突出、呼吸困難及び口内乾燥が各 1 例であった。これらの事象はいずれの治療期でも認められ、また、本試験で対象とした中等症から重症の COPD 患者において予測されうるものであった。

表 150　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析集団）

Patient ID	Treatment	AE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	GP MDI 36 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Possibly	Resolved
[redacted]	GP MDI 36 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Possibly	Resolved
[redacted]	GFF MDI 36/9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Ongoing
[redacted]	GFF MDI 36/9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	FF MDI 9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 36/7.2 µg BID	Worsening of hypertension（高血圧）	Not related	Ongoing
[redacted]	GFF MDI 36/9.6 µg BID	Worsening hypertension（高血圧）	Possibly	Ongoing
[redacted]	GFF MDI 36/9.6 µg BID	Worsening hypertension（高血圧）	Possibly	Ongoing
[redacted]	GP MDI 36 µg BID	SAE: Acute renal failure（急性腎不全）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg BID	Herniated disk（椎間板突出）	Not related	Ongoing
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg BID	Worsening of shortness of breath over baseline（呼吸困難）	Possibly	Ongoing
[redacted]	FF MDI 9.6 µg BID	Dry mouth（口内乾燥）	Possibly	Resolved

Note: This table does not include Patient [redacted], who discontinued study drug due to the SAE of hypokalemia, which was considered possibly related to study drug, on GFF MDI 36/7.2 µg and was reported as withdrawn from the study due to "patient discretion" on the Study Completion CRF.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003004 試験）の Table 33 より引用

2.7.6.2.18.2.3.5　特に注目すべき有害事象

奇異性気管支痙攣（MDI からの吸入後に発現するおそれがある事象）、口内乾燥（抗コリン薬の既知の副作用）及び振戦（LABA における既知の副作用）については、被験者への問診及び観察により試験期間を通じてその発現の有無をモニタリングした。

奇異性気管支痙攣の報告はなかった。

口内乾燥の発現は、GFF MDI の各用量投与時で 1.8～8.8%、GP MDI 36 µg 投与時で 3.3%及び FF MDI 9.6 µg 投与時で 6.6%であった。報告された口内乾燥はいずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その重症度は大部分が軽度であり（中等度で治験薬投与中止に至った事象が 1 例及び重度の事象 1 例あり）、治療なしで回復に至った（ただし、1 例は持続性であった）。

振戦の発現は、GFF MDI 36/7.2 µg 投与時で 3.4%、GFF MDI 9/9.6 µg 投与時で 3.5%及び FF MDI 9.6 µg 投与時で 6.6%であったが、その他の治験薬投与時では報告されなかった。報告された振戦はいずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その重症度は大部分が軽度であり（中等度の事象 1 例あり）、いずれも治療なしで回復に至った。

2.7.6.2.18.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.18.3 結論

本試験の結果から、中等症から重症の COPD 患者に GFF MDI 36/9.6 µg、36/7.2 µg、18/9.6 µg 及び 9/9.6 µg 1 日 2 回の用法・用量で 7 日間投与したときの有効性及び安全性が確認された。これらの結果からは、より低用量の GP を含む GFF MDI での追加の用量設定試験の実施が必要であると考えられた。

2.7.6.2.19 PT003005 試験（評価資料）5.3.5.1.12

治験の課題： 中等症から重症の COPD 患者を対象に、5 用量の GFF MDI、1 用量の GP MDI 及び 1 用量の FF MDI の有効性及び安全性を実薬対照の 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 8 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 20 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2012 年 5 月 11 日 最後の被験者の完了日：2012 年 9 月 21 日
開発のフェーズ： 後期第 II 相

2.7.6.2.19.1 試験方法

2.7.6.2.19.1.1 目的

主要目的

中等症から重症の COPD 患者における GFF MDI の有効性を、その成分である GP MDI 及び FF MDI と比較検討すること。有効性の主要評価項目とした FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について、GFF MDI の各用量 1 日 2 回投与時をその成分である GP MDI 36 μg 1 日 2 回投与時及び FF 9.6 μg 1 日 2 回投与時と比較することとした。

副次的目的

GFF MDI の用量反応曲線を明らかにすること。主要及び副次的評価項目について、GFF MDI 1 日 2 回投与時と、GP MDI（18 μg 1 日 2 回）、FF MDI（9.6 μg 1 日 2 回）及び Spiriva Handihaler（18 μg、非盲検）投与時を比較検討することとした。

安全性

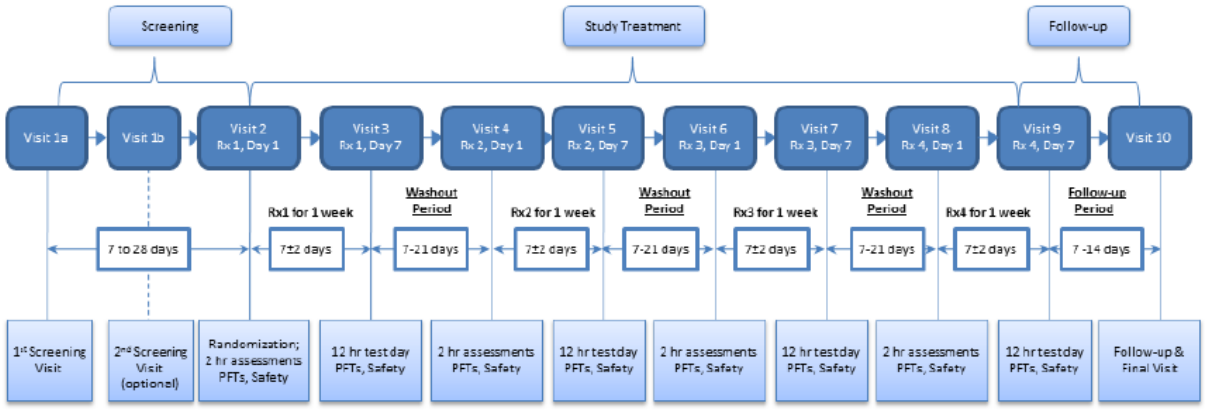
中等症から重症の COPD 患者における GFF MDI（18/9.6 μg、9/9.6 μg、4.6/9.6 μg、2.4/9.6 μg 及び 1.2/9.6 μg［アクチュエーターからの GP/FF の噴霧量］1 日 2 回）の安全性を GP MDI（18 μg 1 日 2 回）、FF MDI（9.6 μg 1 日 2 回）及び Spiriva（18 μg、非盲検）と比較検討すること。安全性は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査、身体所見、口内乾燥、振戦の評価及び奇異性気管支痙攣のモニタリングに基づいて評価することとした。

2.7.6.2.19.1.2　　治験方法

中等症から重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同 7 日間投与無作為化二重盲検バランス化 8 群 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験では、5 用量の GFF MDI 1 日 2 回 7 日間投与をその成分である実薬対照の GP MDI（18 µg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）並びに Spiriva（18 µg、非盲検）と比較検討することとした。組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでに使用していた維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上（チオトロピウム又はホスホジエステラーゼ阻害薬の場合は 2 週間以上）28 日以内のスクリーニング期間を設けることとした。なお、来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 21に示す。治験薬による治療は、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、GP MDI 18 µg、FF MDI 9.6 µg、並びに Spiriva 18 µg の 8 種類とした。被験者には 8 種類のうちの 4 種類の治験薬を含む事前に規定した投与順序のうちの 1 つを無作為に割り付けた。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI については盲検下で投与を行った。また、実薬対照である Spiriva については、ダブルダミー法を採用しないことから非盲検下での投与とした。各治療期の間には、1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。7 日間の治療期間中は、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用を可とした。また、休薬期間中には、短時間作用性気管支拡張薬（Atrovent HFA，1 日 4 回吸入投与）及びレスキュー薬としてのサルブタモールの使用を可とした。

図 21　　治験フロー図



PFT = pulmonary function test, Rx = treatment

治験総括報告書（PT003005 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.19.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 160 例とした。本試験の無作為割付け例数は 159 例であり、これら全例が安全性解析集団となった。また、有効性解析集団（mITT 集団）は 132 例であった。

2.7.6.2.19.1.4 診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であって、以下の基準を満たす患者を組入れ対象とした。

- スクリーニング時点の Ventolin HFA 投与前及び投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
- スクリーニング時点の Ventolin HFA 投与後の FEV_1 が正常予測値（NHANES III の基準方程式を用いて算出した値）の 30%以上 80%未満であり、実測値が 750 mL 以上であること。
- ベースライン時点の Ventolin HFA 投与前の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。

2.7.6.2.19.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 18/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 9/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 9/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 4.5/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 4.6/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 2.3/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 2.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 1.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- GFF MDI 1.2/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 0.6/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.19.1.6 治療期間

予定試験期間は約 19 週間である。被験者はこの期間内に 7 日間の治験薬投与を 4 回受けることとした。各治療期の間には 1 週間以上 3 週間以内の休薬期間を設けた。治験スケジュールを表 151に示す。

表 151　治験スケジュール

	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Treatment Period 3		Treatment Period 4		Follow-Up/ Final
Procedures	Visit 1a	Visit 1b (optional)	Visit 2 Randomization (Rx 1, Day 1)	Visit 3 (Rx 1, Day 7)	Visit 4 (Rx 2, Day 1)	Visit 5 (Rx 2, Day 7)	Visit 6 (Rx 3, Day 1)	Visit 7 (Rx 3, Day 7)	Visit 8 (Rx 4, Day 1)	Visit 9 (Rx 4, Day 7)	Visit 10 Final Visit
Study Day	-28 to -7		1	7±2	14	21±2	28	35±2	42	49±2	63
Informed Consent	X										
Eligibility Criteria	X	X	X								
Verify Continued Eligibility				X	X	X	X	X	X	X	
Reversibility to Ventolin HFA	X	X									
Demographics & Medical/Surgical History	X	X									
COPD Assessment Test (CAT)	X										
Prior/Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X										X
Vital Signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test	X		X		X		X		X		X
Clinical Laboratory Testing	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adjust COPD Medications	X									X	

表 151　治験スケジュール

Procedures	Screening		Treatment Period 1		Treatment Period 2		Treatment Period 3		Treatment Period 4		Follow-Up/ Final
	Visit 1a	Visit 1b (optional)	Visit 2 Randomization (Rx 1, Day 1)	Visit 3 (Rx 1, Day 7)	Visit 4 (Rx 2, Day 1)	Visit 5 (Rx 2, Day 7)	Visit 6 (Rx 3, Day 1)	Visit 7 (Rx 3, Day 7)	Visit 8 (Rx 4, Day 1)	Visit 9 (Rx 4, Day 7)	Visit 10 Final Visit
Study Day	-28 to -7		1	7±2	14	21±2	28	35±2	42	49±2	63
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X		X								
Study Drug Administration			X	X	X	X	X	X	X	X	
Dispense Peak Flow Meter	X										
Dispense Subject Diary	X		X		X		X		X		
Collect/Review Subject Diary			X	X		X		X		X	
Study Drug Dispensing			X		X		X		X		
Study Drug Collection				X		X		X		X	
Dry Mouth Assessment	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Tremor Assessment	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Paradoxical Bronchospasm			X	X	X	X	X	X	X	X	

治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 5 より引用

2.7.6.2.19.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- GP MDI 18 μg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 9 μg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 4.8 μg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]
- 非盲検の Spiriva 18 μg：乾燥粉末吸入器である Handihaler にて 1 回 1 カプセル（18 μg）、1 日 1 回、7 日間投与、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.19.1.8 評価基準

有効性の評価

主要評価項目

- ベースラインと比較した 7 日間投与終了時点の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$

副次的評価項目－投与 1 日目（Visit 2、4、6 及び 8）

下記の項目についてベースラインと比較した。

- ピーク FEV_1 の変化量（投与後の FEV_1 最大値の変化量）
- 効果発現（FEV_1 のベースラインからの 10%以上改善）までの時間
- FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合
- ピーク IC（投与 1 時間後と 2 時間後の平均値）の変化量

副次的評価項目－投与 7 日目（Visit 3、5、7 及び 9）

下記の項目についてベースラインと比較した。

- 朝の投与前のトラフ FEV_1（投与 60 分前と 30 分前の平均値）の変化量
- ピーク FEV_1（投与後 6 時間以内の FEV_1 最大値）の変化量
- 朝の投与前のトラフ IC（投与 60 分前と 30 分前の平均値）の変化量
- ピーク IC（投与 1 時間後と 2 時間後の平均値）の変化量
- 投与 12 時間後のトラフ FEV_1（投与 11.5 時間後と 12 時間後の FEV_1 の平均値）の変化量
- 患者日誌に記録された朝と夕の投与前及び投与後の PEFR の平均値の変化量

なお、ベースライン値は、Visit 2、4、6 及び 8 における投与 60 分前と 30 分前の値の平均値とした。

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、注目すべき有害事象とした口内乾燥、振戦及び奇異性気管支痙攣のモニタリング

2.7.6.2.19.1.9 統計手法

有効性評価項目に関する解析は、mITT 集団を対象として実施した。mITT 集団は、少なくとも 2 回の治療期を完了し、これらの治療期において投与 1 日目と投与 7 日目の投与前の評価が 1 回以上あり、かつ、投与 7 日目の投与後 2 時間までの評価が少なくとも 1 回あり、さらに、有効性

の結果に影響を及ぼす可能性があると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない患者（データベースロック及び盲検解除前に判定）からなる集団とした。

有効性

ベースライン値は、各治療期の投与 1 日目に得られた評価可能な投与前値の平均値、すなわち、Visit 2、4、6 及び 8 の投与前値の平均値とした。なお、各治療期における投与前値は、投与 60 分前と投与 30 分前の平均値とした。

有効性の主要評価項目（ベースラインと比較した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$）に基づく有効性の主要解析では、5 用量の GFF MDI のそれぞれについて、個々の成分である実対照薬としての GP MDI 18 μg 及び FF MDI 9.6 μg に対する優越性を示す目的で、2 通りの予め規定した比較を実施した。それぞれの比較は有意水準 0.05 で検定することとした。ある用量の GFF MDI について優越性の判定基準は、当該用量が個々の成分の両方に対して統計学的に有意に優れていることとした。したがって、各用量の GFF MDI について、個々の成分に対する比較における全体的な有意水準 α は 0.05 に保たれていた。個々の成分に対する比較は逐次的に実施しないこととした。評価は 2 つの独立した階層的検定に基づいて行うこととした。主要評価項目において、配合剤についての規定した比較で両方とも統計学的に有意でなければならないという規定以外は、特に多重性を考慮しないこととした。

上記の比較は線形混合効果モデルにて行った。このモデルは FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を反応変数とし、ベースラインの FEV_1、スクリーニング時の気道可逆性の割合、投与順序、治療期及び治療を要因として含めた。また、被験者も変量効果としてモデルに含めた。同モデルでは、個体内誤差は相関があり、個体間誤差は独立とした。なお、ベースラインとは、Visit 2、4、6 及び 8 における投与 60 分前と 30 分前に得られた投与前値の平均値とした。

治験薬による各治療について、未調整 FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の記述統計量を示すこととした。また、上記モデルに基づき、最小二乗平均値及びこの平均値の標準誤差と両側 95%信頼区間を治療別に示した。また、2 治療の差（被験薬と対照薬の差）の最小二乗平均とその標準誤差及び両側 95%信頼区間も同モデルに基づいて提示した。

有効性の副次的解析では、主要な有効性の比較を有効性の副次的評価項目にも適用した。また、配合剤による治療（併用療法）と Spiriva 単剤による治療（単剤療法）との比較も行った。効果発現までの時間、FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合、及びレスキュー薬の平均使用回数（噴霧回数）を除く評価項目については、有効性に関する主要目的に適用したのと同一の混合モデル及び同一のアルゴリズムを用いて上記の比較を行うこととした。

効果発現までの時間に関するデータは、Murray の方法にて解析した。効果の達成に関する評価項目の治療間比較は McNemar 検定にて行った。

安全性

安全性解析集団は、無作為割付けされて治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン以降の安全性評価データが得られている被験者からなる集団とした。各投与期間中に認められた有害事象の発現例数を頻度、重症度及び治験薬との因果関係の有無別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に関しては、観測値及びベースライン値からの変化について要約統計量を求めた。

2.7.6.2.19.2 試験成績

2.7.6.2.19.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を表 152に示す。無作為割付け例数は 159 例であり、これらの被験者全例が治験薬の投与を受けた。本試験の完了例は 120 例であった。

表 152 症例の内訳（スクリーニングされた全被験者）

Status		All Subjects n (%)
Screened		255
Randomized		159
Treated		159
Treated with:	GFF MDI 18/9.6 µg BID	71
	GFF MDI 9/9.6 µg BID	70
	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID	67
	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID	71
	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID	68
	GP MDI 18 µg BID	66
	FF MDI 9.6 µg BID	73
	Spiriva 18 µg QD	71
Received treatment at Day 7:	4 Treatment Periods	120 (75.5)
	3 Treatment Period	8 (5.0)
	2 Treatment Periods	9 (5.7)
	1 Treatment Period	17 (10.7)
Completed the study		120 (75.5)
Withdrew from the study		39 (24.5)
Reason for early discontinuation:	Adverse event(s)	14 (8.8)
	Subject discretion	7 (4.4)
	Investigator’s decision	2 (1.3)
	Subject lost to follow-up	2 (1.3)
	Major protocol violation	5 (3.1)
	Discontinuation due to protocol-specified criteria	9 (5.7)
ITT population[1]		159 (100.0)
mITT population[2]		132 (83.0)
PP population[3]		88 (55.3)
Safety population[4]		159 (100.0)

[1] ITT population: All randomized subjects who received at least 1 study treatment and had both baseline and post-baseline efficacy data for that study treatment.

[2] mITT population: Subjects who completed at least 2 treatment periods with minimally 1 pre-dose assessment on Day 1 and Day 7 of both treatment periods, and 2 hours post-dosing on Day 7 for each of the treatment periods. mITT exclusion criteria (defined in the SAP) were applied prior to identifying the mITT population.

[3] PP population: All ITT subjects who completed all treatment periods of the study with at least 11.5 hours of evaluable spirometry at the Day 7 treatment visits.

[4] Safety population: All subjects who were randomized, received at least 1 dose of a study treatment, and had a post-baseline safety assessment for that treatment.
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 10 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 153及び表 154に示す。被験者の平均年齢は 62.8 歳（範囲 42～80 歳）であり、男女の割合は男性 52.2%、女性 47.8%であった。被験者の 95.6%は白人であった。BMI の平均値は 28.4 kg/m^2（範囲 17.0～51.9 kg/m^2）であった。mITT 集団におけるスクリーニング時に評価した COPD の重症度は、中等度が 56.8%で、重度が 42.4%であった。全被験者におけるスクリーニング時の FEV_1 平均値は Ventolin HFA 投与前では 1.446 L（予測値の 49.6%）で、Ventolin HFA 投与後では 1.602 L（予測値の 54.9%）であった。

表 153　人口統計学的特性（ITT/安全性解析集団）

Parameter	GP MDI 18 µg BID (N=66)	GFF MDI 18/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 9/9.6 µg BID (N=70)	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID (N=67)	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID (N=68)	FF MDI 9.6 µg BID (N=73)	Spiriva 18 µg QD (N=71)	All Subjects (N=159)
Age, years									
n	66	71	70	67	71	68	73	71	159
Mean	63.3	63.0	63.6	62.3	62.0	64.5	61.8	62.9	62.8
(SD)	(8.2)	(8.5)	(8.5)	(8.5)	(9.2)	(8.6)	(8.9)	(7.5)	(8.6)
Median	65.0	64.0	64.5	61.0	64.0	67.0	62.0	64.0	64.0
Range	43-80	45-80	42-80	47-80	42-80	43-80	43-80	45-78	42-80
Gender, n (%)									
Male (%)	40 (60.6)	34 (47.9)	39 (55.7)	29 (43.3)	37 (52.1)	35 (51.5)	35 (47.9)	42 (59.2)	83 (52.2)
Female (%)	26 (39.4)	37 (52.1)	31 (44.3)	38 (56.7)	34 (47.9)	33 (48.5)	38 (52.1)	29 (40.8)	76 (47.8)
Race/Ethnicity, n (%)									
Black or African	5 (7.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (2.8)	3 (4.4)	4 (5.5)	3 (4.2)	5 (3.1)
Caucasian	60 (90.9)	70 (98.6)	68 (97.1)	66 (98.5)	69 (97.2)	65 (95.6)	68 (93.2)	66 (93.0)	152 (95.6)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.6)
Asian	1 (1.5)	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.6)
Body mass index (BMI), kg/m^2									
N	66	71	70	67	71	68	73	71	159
Mean	28.4	28.3	27.9	28.5	27.6	29.0	29.0	28. 7	28.4
(SD)	(6.7)	(5.7)	(6.0)	(5.3)	(6.5)	(6.6)	(6.7)	(6.9)	(6.2)
Median	26.8	27.4	26.7	27.9	26.4	28.0	28.7	26.9	27.2
Range	19.1-51.9	17.0-47.9	17.0-48.2	17.8-43.5	18.2-51.9	17.0-51.9	17.0-51.9	17.8-48.2	17.0-51.9

治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 13 より引用

表 154　ベースライン時における喫煙習慣、COPD 罹病期間及び CAT 総スコア（ITT/安全性解析集団）

Parameter	GP MDI 18 µg BID (N=66)	GFF MDI 18/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 9/9.6 µg BID (N=70)	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID (N=67)	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID (N=68)	FF MDI 9.6 µg BID (N=73)	Spiriva 18 µg QD (N=71)	All Subjects (N=159)
Smoking status, n (%)									
Current smoker	31 (47.0)	32 (45.1)	34 (48.6)	36 (53.7)	35 (49.3)	30 (44.1)	34 (46.6)	44 (62.0)	83 (52.2)
Former smoker[1]	35 (53.0)	39 (54.9)	36 (51.4)	31 (46.3)	36 (50.7)	38 (55.9)	39 (53.4)	27 (38.0)	76 (47.8)
Number of years smoked									
n	66	71	70	67	71	68	73	71	159
Mean	41.5	40.3	40.8	41.4	38.8	40.5	40.8	41.2	41.1
(SD)	(10.5)	(9.4)	(9.9)	(8.6)	(10.7)	(10.8)	(10.4)	(9.5)	(10.0)
Median	41.5	42.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Range	12.0-60.0	12.0-60.0	12.0-62.0	19.0-62.0	18.0-59.0	12.0-62.0	18.0-62.0	19.0-60.0	12.0-62.0
Number of pack-years smoked[2]									
n	66	71	70	67	71	68	73	71	159
Mean	56.6	56.7	53.2	55.6	50.3	54.9	55.3	56.3	54.6
(SD)	(31.2)	(26.7)	(23.4)	(26.8)	(25.8)	(26.9)	(25.9)	(28.9)	(26.9)
Median	46.5	48.0	49.0	46.0	45.0	50.0	50.0	46.0	48.0
Range	14.4-150.0	17.0-150.0	10.0-108.0	19.0-150.0	10.0-126.0	10.0-150.0	13.2-150.0	10.0-150.0	10.0-150.0
Duration of COPD at baseline, years									
n	66	71	70	67	71	68	73	71	159
Mean	8.1	7.9	8.2	5.5	8.1	7.9	6.9	7.0	7.3
(SD)	(6.3)	(6.3)	(6.3)	(4.1)	(5.0)	(6.4)	(4.8)	(5.3)	(5.7)
Median	6.0	6.0	7.0	4.9	7.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Range	0.2-32.0	0.2-32.0	0.3-32.0	0.1-18.0	0.3-22.0	0.1-32.0	0.1-25.1	0.1-22.1	0.1-32.0
Total CAT score[3]									
N	66	71	70	67	71	68	73	71	159
Mean	19.3	19.0	18.5	19.3	18.7	18.3	19.5	19.4	19.4
(SD)	(7.7)	(7.5)	(7.6)	(7.0)	(6.8)	(7.1)	(7.0)	(6.4)	(7.3)

表 154　ベースライン時における喫煙習慣、COPD 罹病期間及び CAT 総スコア（ITT/安全性解析集団）

Parameter	GP MDI 18 µg BID (N=66)	GFF MDI 18/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 9/9.6 µg BID (N=70)	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID (N=67)	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID (N=68)	FF MDI 9.6 µg BID (N=73)	Spiriva 18 µg QD (N=71)	All Subjects (N=159)
Median	19.0	20.0	18.0	19.0	18.0	18.0	19.0	19.0	19.0
Range	3-35	3-35	4-36	4-35	4-36	3-36	4-35	3-36	3-36
n (%)									
<20	35 (53.0)	33 (46.5)	42 (60.0)	34 (50.7)	41 (57.7)	37 (54.4)	38 (52.1)	38 (53.5)	80 (50.3)
≥20	31 (47.0)	38 (53.5)	28 (40.0)	33 (49.3)	30 (42.3)	31 (45.6)	35 (47.9)	33 (46.5)	79 (49.7)

[1] Former smoker: stopped smoking for at least 6 months prior to first Screening Visit.
[2] Number of pack years smoked = (number of cigarettes per day / 20) x number of years smoked.
[3] CAT = COPD Assessment Test. The total score was the sum of 8 CAT analysis scores.
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 14 より引用

2.7.6.2.19.2.2 有効性

投与 7 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の結果を表 155に示す。mITT 集団について求めた有効性の主要評価項目とした投与 7 日目における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について以下の結果が得られた。

- GFF MDI 18/9.6 µg 投与時では GP MDI 18 µg 投与時及び FF MDI 9.6 µg 投与時と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある増加（100 mL 超の増加）が認められた（$p<0.0001$）。GFF MDI 18/9.6 µg 投与時と GP MDI 18 µg 投与時及び FF MDI 9.6 µg 投与時の治療間差はそれぞれ 139 mL 及び 124 mL であった。
- GFF MDI 9/9.6 µg、4.6/9.6 µg 及び 2.4/9.6 µg 投与時でも GP MDI 18 µg 投与時と比較して統計学的に有意な増加が認められ、それぞれの治療間差は 95 mL、87 mL 及び 87 mL であった（いずれも $p<0.0001$）。また、GFF MDI 9/9.6 µg、4.6/9.6 µg 及び 2.4/9.6 µg 投与時では FF MDI 9.6 µg 投与時との比較においても統計学的に有意な増加が認められ、治療間差はそれぞれ 79 mL、71 mL 及び 71 mL であった（$p\leq0.0011$）。
- PP 集団及び ITT 集団を対象とした感度分析の結果は、mITT 集団を対象とした有効性の主要評価項目の解析結果を支持するものであった。
- GFF MDI 1.2/9.6 µg を除くいずれの用量の GFF MDI 投与時においても、Spiriva 投与時と比較して名目上の有意差が認められた（$p<0.05$）が、100 mL を超える FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の増加が認められたのは GFF MDI 18/9.6 µg 投与時のみであった。

表 155　投与 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12}（mITT 集団）

	GP MDI 18 µg (N=57)	GFF MDI 18/9.6 µg (N=59)	GFF MDI 9/9.6 µg (N=52)	GFF MDI 4.6/9.6 µg (N=57)	GFF MDI 2.4/9.6 µg (N=57)	GFF MDI 1.2/9.6 µg (N=60)	FF MDI 9.6 µg (N=57)
FEV_1AUC_{0-12} (L)							
LSM	1.452	1.591	1.547	1.539	1.538	1.508	1.467
(SE)	(0.0188)	(0.0186)	(0.0192)	(0.0186)	(0.0186)	(0.0184)	(0.0188)
95% CI	1.415, 1.489	1.554, 1.628	1.509, 1.585	1.502, 1.575	1.502, 1.575	1.472, 1.545	1.430, 1.505
Adjusted Difference vs GP MDI 18 µg (L)							
LSM	NA	0.139	0.095	0.087	0.087	0.057	See below
(SE)		(0.0216)	(0.0226)	(0.0220)	(0.0218)	(0.0214)	
95% CI		0.097, 0.182	0.051, 0.139	0.044, 0.130	0.044, 0.130	0.015, 0.099	
p-value[1]		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0085	
Adjusted Difference vs FF MDI 9.6 µg (L)							
LSM	-0.016	0.124	0.079	0.071	0.071	0.041	NA
(SE)	(0.0219)	(0.0215)	(0.0224)	(0.0217)	(0.0216)	(0.0214)	
95% CI	-0.059, 0.027	0.081, 0.166	0.035, 0.124	0.029, 0.114	0.029, 0.114	-0.001, 0.083	
p-value[1]	0.4762	<0.0001	0.0005	0.0011	0.0011	0.0565	
Adjusted Difference vs Spiriva 18 µg (L)[1]							
LSM	-0.037	0.102	0.058	0.050	0.050	0.020	-0.021
(SE)	(0.0215)	(0.0214)	(0.0220)	(0.0214)	(0.0213)	(0.0211)	(0.0213)
95% CI	-0.079, 0.005	0.060, 0.144	0.015, 0.101	0.0008, 0.092	0.008, 0.092	-0.022, 0.061	-0.063, 0.020
p-value[2]	0.0859	<0.0001	0.0088	0.0202	0.0203	0.3544	0.3141

The LSMs, difference in LSMs (treatment minus control), and associated SEs and CIs were based on a linear mixed effect model with FEV_1 AUC_{0-12} as the dependent variable and the following factors in the model: baseline FEV_1, percent reversibility at Screening, sequence, period, and treatment with subject (sequence) as a random factor. The test for first-order carryover effect was not statistically significant.

[1] Primary efficacy comparison for superiority.

[2] Secondary efficacy comparison for superiority.

治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 20 より引用

FEV_1 の経時的推移は、用量間でほとんど差がなかった。すなわち、いずれの用量の GFF MDI 投与時においても効果発現は速やかであり、投与後 1～2 時間以内に治療効果はピークに達し、その後、12 時間かけて次第に効果は減弱した。この結果は 1 日 2 回投与の妥当性を支持するものであった。GFF MDI の用量間で対比較を行った結果、GFF MDI 18/9.6 投与時とその他のすべての GFF MDI 投与時との間で名目上の有意差が認められた。

いずれの用量の GFF MDI 投与時においても GP MDI 18 µg 投与時と比較して、投与 1 日目におけるすべての副次的評価項目（ピーク FEV_1 の変化量、効果発現までの時間、FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合及びピーク IC の変化量）、投与 7 日目における多くの副次的評価項目（投与後 6 時間までのピーク FEV_1 の変化量及びピーク IC の変化量）、並びに 7 日間の治療期間における朝及び夕の投与後の PEFR に統計学的に有意に優れた効果が認められた。GFF MDI 18/9.6 µg 投与時には、その他のすべての副次的評価項目（投与 7 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 の変化量並びに全 7 日間の投与期間における朝及び夕の投与前の PEFR）についても、統計学的に有意に優れた効果が認められた。なお、GFF MDI 18/9.6 µg 投与時においても統計学的に有意な改善が認められなかった副次的評価項目は、投与 7 日目における朝の投与前のトラフ IC の変化量のみであった。

FF MDI 9.6 µg 投与時との比較において、GFF MDI 18/9.6 µg 投与時では、副次的評価項目である投与 1 日目における効果発現までの時間及び FEV_1 が 12%以上改善した被験者の割合、投与 7 日目における朝及び夕の投与前のトラフ FEV_1 の変化量、投与 7 日目におけるピーク FEV_1 の変化量並びに全 7 日間の投与期間における朝及び夕の投与前及び投与後の PEFR に統計学的に有意に優れた効果が認められた。

Spiriva 投与時との比較において、GFF MDI 18/9.6 µg 投与時では、投与 7 日目における朝の投与前のトラフ IC の変化量を除くすべての副次的評価項目に名目上の優れた効果が認められた。また、その他の全ての GFF MDI 投与時においても、投与 1 日目におけるピーク FEV_1 の変化量、投与 7 日目におけるピーク FEV_1 の変化量、投与 7 日目におけるピーク IC の変化量、並びに全 7 日間の投与期間における朝及び夕の投与後の PEFR に名目上の優れた効果が認められた。

GFF MDI 18/9.6 µg 投与時には、その他の全ての GFF MDI 投与時と比較して、朝及び夕のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、PEFR、及びレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数など、多くの評価項目で優れた効果が認められた。これらの差は投与 7 日目又は全投与期間の結果で認められたが、投与 1 日目における差は主として FF 成分の寄与によるものであると考えられる。

GFF MDI 9/9.6 µg、4.6/9.6 µg 及び 2.4/9.6 µg では、多くの評価項目において GP MDI 18 µg、FF MDI 9.6 µg 及び Spiriva に対して名目上の優越性が認められたが、これら 3 用量間に一貫した用量反応はみられなかった。なお、GFF MDI 1.2/9.6 µg では、多くの評価項目において GP MDI 18 µg、FF MDI 9.6 µg 及び Spiriva に対して優越性は認められなかった。

2.7.6.2.19.2.3 安全性

2.7.6.2.19.2.3.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 156に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）を表 157に示す。

有害事象は安全性解析集団の 185 例中 100 例（62.9%）で認められた。有害事象発現率は GP MDI 投与時で 36.4%、FF MDI 9.6 µg 投与時で 28.8%、Spiriva 投与時で 26.8%、GFF MDI 投与時では、GFF MDI 1.2/9.6 µg 投与時の 14.7%から GFF MDI 4.6/9.6 µg 投与時の 28.4%の範囲であった。

比較的発現頻度が高かった有害事象は、口内乾燥（17.0%）であり、次いで振戦（7.5%）、嘔吐、慢性閉塞性肺疾患、咳嗽及び鼻咽頭炎（各 3.8%）、並びに下痢、上気道感染、頭痛（各 3.1%）であった。口内乾燥及び振戦を除き、いずれの有害事象の発現についても、臨床的に問題となる治療間差は認められなかった。

有害事象発現例 100 例の重症度別の内訳は、軽度 55 例、中等度 40 例及び重度 5 例であった（重度の事象はいずれも重篤な有害事象であった）。

表 156　有害事象発現状況（安全性解析集団）

Subjects with:	GP MDI 18 µg BID (N=66)	GFF MDI 18/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 9/9.6 µg BID (N=70)	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID (N=67)	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID (N=68)	FF MDI 9.6 µg BID (N=73)	Spiriva 18 µg QD (N=71)	All Subjects (N=159)
At least one TEAE, n (%)[1]	24 (36.4)	17 (23.9)	19 (27.1)	19 (28.4)	20 (28.2)	10 (14.7)	21 (28.8)	19 (26.8)	100 (62.9)
Number of TEAEs	31	25	35	32	31	14	27	23	218
TEAEs related to study treatment, n (%)[2]	11 (16.7)	8 (11.3)	13 (18.6)	7 (10.4)	10 (14.1)	5 (7.4)	7 (9.6)	7 (9.9)	46 (28.9)
Number of TEAEs	12	9	15	11	13	8	9	8	85
Serious AEs (SAEs). n (%)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.4)	0	6 (3.8)
Number of SAEs	1	1	0	0	1	2	1	0	6
TEAEs leading to early withdrawal, n (%)	1 (1.5)	3 (4.2)	2 (2.9)	0	1 (1.4)	2 (2.9)	2 (2.7)	2 (2.8)	13 (8.2)
Number of TEAEs	1	4	2	0	1	2	2	2	14

%=100 x n/N, where n= number of subjects with an adverse event for the treatment and N= number of subjects who received the treatment in the study.
[1] A TEAE was an adverse event that began during or after the treatment or exacerbation of a pre-existing condition during or after the treatment.
[2] Related = possibly, probably, or definitely.
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 63 より引用

表 157　比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 18 µg BID (N=66)	GFF MDI 18/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 9/9.6 µg BID (N=70)	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID (N=67)	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID (N=68)	FF MDI 9.6 µg BID (N=73)	Spiriva 18 µg QD (N=71)	All Subjects (N=159)
胃腸障害, n (%)									
下痢	1 (1.5)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	5 (3.1)
口内乾燥	8 (12.1)	2 (2.8)	3 (4.3)	3 (4.5)	5 (7.0)	1 (1.5)	6 (8.2)	6 (8.5)	27 (17.0)
嘔吐	3 (4.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	6 (3.8)

表 157　比較的発現頻度の高かった有害事象（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 18 µg BID (N=66)	GFF MDI 18/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 9/9.6 µg BID (N=70)	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID (N=67)	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID (N=68)	FF MDI 9.6 µg BID (N=73)	Spiriva 18 µg QD (N=71)	All Subjects (N=159)
呼吸器、胸郭および縦隔障害, n (%)									
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (3.8)
咳嗽	0	2 (2.8)	0	1 (1.5)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	6 (3.8)
呼吸困難	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	4 (2.5)
鼻閉	2 (3.0)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0	0	0	4 (2.5)
感染症および寄生虫症, n (%)									
鼻咽頭炎	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (2.8)	0	0	1 (1.4)	6 (3.8)
上気道感染	0	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (3.0)	0	0	0	0	5 (3.1)
神経系障害, n (%)									
頭痛	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (2.7)	0	5 (3.1)
振戦	0	0	5 (7.1)	2 (3.0)	4 (5.6)	1 (1.5)	2 (2.7)	0	12 (7.5)
筋骨格系および結合組織障害, n (%)									
筋痙縮	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	4 (2.5)
代謝および栄養障害, n (%)									
高カリウム血症	2 (3.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)	4 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症, n (%)									
挫傷	0	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	4 (2.5)

%=100 x n/N, where n= number of subjects with an adverse event for the treatment and N= number of subjects who received the treatment in the study.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 64 より引用

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を表 158に示す。

表 158　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（全ての患者で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 18 µg BID (N=66)	GFF MDI 18/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 9/9.6 µg BID (N=70)	GFF MDI 4.6/9.6 µg BID (N=67)	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID (N=71)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID (N=68)	FF MDI 9.6 µg BID (N=73)	Spiriva 18 µg QD (N=71)	All Subjects (N=159)
胃腸障害, n (%)									
口内乾燥	6 (9.1)	2 (2.8)	3 (4.3)	3 (4.5)	4 (5.6)	1 (1.5)	4 (5.5)	4 (5.6)	22 (13.8)
神経系障害, n (%)									
振戦	0	0	5 (7.1)	1 (1.5)	4 (5.6)	1 (1.5)	2 (2.7)	0	11 (6.9)

%=100 x n/N, where n= number of subjects with an adverse event for the treatment and N= number of subjects who received the treatment in the study.
Related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 65 より引用

2.7.6.2.19.2.3.2 死亡

死亡例一覧を表 159に示す。本試験において死亡例の報告は 2 例（重篤な有害事象の心肺停止及び突然死）であった。

表 159 死亡例一覧（安全性解析集団）

Subject ID	Treatment	SAE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	GFF MDI 1.2/9.6 µg	Cardio-respiratory arrest of unknown etiology（心肺停止）	Not related	Death
[redacted]	FF MDI 9.6 µg	Sudden death（突然死）	Not related	Death

MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 67 より引用

2.7.6.2.19.2.3.3 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 160に示す。死亡例以外の重篤な有害事象の報告は 4 例（一過性脳虚血発作、脊椎圧迫骨折、気胸及び頻脈）であった。

表 160 死亡以外の重篤な有害事象一覧（安全性解析集団）

Subject ID	Treatment	SAE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg	Transient ischemic attack（一過性脳虚血発作）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 2.4/9.6 µg	Compression fracture L4（脊椎圧迫骨折）	Not related	Resolved
[redacted]	GP MDI 18 µg	Small apical spontaneous pneumothorax（気胸）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 1.2/9.6 µg	Tachycardia（頻脈）	Not related	Resolved

MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 67 より引用

2.7.6.2.19.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 161に示す。有害事象による治験薬投与中止例の報告は、13 例（死亡例 2 例及び死亡以外の重篤な有害事象 4 例による治験薬投与中止例を含む）であった。死亡例及び重篤な有害事象以外の 7 例の治験薬投与中止に至った有害事象の内訳は、慢性閉塞性肺疾患 4 例、慢性閉塞性肺疾患／気管支炎 1 例、心電図 QT 延長 1 例及び心拍数増加 1 例であった。心電図 QTcF 延長は治験薬と関連ありと判断されたが、その他の中止に至った有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。なお、これら以外に、4 回目の投与期終了の 9 日後に発現した肺炎により中止に至った被験者が 1 例報告されている。

表 161 治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析集団）

Subject ID	Treatment	AE Verbatim Term (Preferred Term)	Relationship	Outcome
[redacted]	Spiriva 18 µg BID	Heart rate increase（心拍数増加）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 9/9.6 µg BID	Prolonged QTcF（心電図ＱＴ延長）	Definitely	Resolved
[redacted]	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID	SAE: Cardio-respiratory arrest of unknown etiology（心肺停止）	Not related	Death
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg BID	Bronchitis（気管支炎）	Not related	Resolved
		COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	FF MDI 9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg BID	SAE: Transient ischemic attack（一過性脳虚血発作）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 2.4/9.6 µg BID	SAE: Compression fracture L4（脊椎圧迫骨折）	Not related	Resolved
[redacted]	GP MDI 18 µg BID	SAE: Small apical spontaneous pneumothorax（気胸）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID	SAE: Tachycardia（頻脈）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 18/9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	GFF MDI 9/9.6 µg BID	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved
[redacted]	FF MDI 9.6 µg BID	SAE: Sudden death（突然死）	Not related	Death
[redacted]	Spiriva 18 µg QD	COPD exacerbation（慢性閉塞性肺疾患）	Not related	Resolved

Note: This table does not include Subject [redacted], who discontinued study drug due to the TEAE of pneumonia, which had onset 9 days after the end of Treatment Period 4 (Spiriva 18 µg), was considered not related to study drug and resolved.
MedDRA 14.1
治験総括報告書（PT003005 試験）の Table 68 より引用

2.7.6.2.19.2.3.5 特に注目すべき有害事象

奇異性気管支痙攣（MDI からの吸入後に発現するおそれがある事象）、口内乾燥（抗コリン薬の既知の副作用）及び振戦（LABA における既知の副作用）については、被験者への問診及び観察により試験期間を通じてその発現の有無をモニタリングした。

奇異性気管支痙攣の報告はなかった。

口内乾燥の発現は、GFF MDI の各用量投与時で 1.5～7.0%、GP MDI 18 µg 投与時で 12.1%、FF MDI 9.6 µg 投与時で 8.2%及び Spiriva 投与時で 8.5%であった。報告された口内乾燥は 35 件であり、これらのうち、治験薬との関連なしと判断された 6 件を除き、いずれも治験薬との関連ありと判断された。程度については、中等度であった 5 件を除き、いずれも軽度であった。また、転帰については、持続性であった 4 件を除き、いずれも治療を行うことなく回復した。

振戦の発現は、GFF MDI の各用量投与時で 0～7.1%、FF MDI 9.6 µg 投与時で 2.7%及び Spiriva 投与時で 8.5%であったが、GP MDI 18 µg 投与時では認められなかった。報告された振戦は 13 件であり、これらのうち、治験薬との関連なしと判断された 1 件を除き、いずれも治験薬との関連ありと判断された。程度については、中等度であった 3 件を除き、いずれも軽度であった。また、転帰については、持続性であった 2 件を除き、いずれも治療を行うことなく回復した。

2.7.6.2.19.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.19.3 結論

本試験の結果から、中等症から重症の COPD 患者に GFF MDI を 18/9.6 µg、9/9.6 µg、4.6/9.6 µg 及び 2.4/9.6 µg 1 日 2 回の用法・用量で 7 日間投与したときの有効性及び安全性が確認された。なかでも、GFF MDI 18/9.6 µg 1 日 2 回投与による効果は優れており、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすことが確認された。この結果は、第 III 相試験で検討する用量として GFF MDI 18/9.6 µg 1 日 2 回を選択することを支持するものであった。

2.7.6.2.20 PT003006 試験（評価資料）5.3.5.1.13

治験の課題：

中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI を投与したときの有効性及び安全性をプラセボ及び実薬対照の Spiriva Handihaler（チオトロピウム臭化物 18 μg、非盲検）と比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検（被験薬及びプラセボ）プラセボ対照並行群間比較試験

治験実施施設：

多施設共同試験。米国、オーストラリア及びニュージーランドの 160 施設で実施された。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013 年 6 月 6 日

最後の被験者の完了日：2015 年 2 月 19 日

開発のフェーズ：

第 III 相

2.7.6.2.20.1 試験方法

2.7.6.2.20.1.1 目的

全体的な目的

本治験の全体的な目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI 14.4/9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回、FF MDI 9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回、GP MDI 14.4 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回及び Spiriva Handihaler（チオトロピウム臭化物吸入粉末剤 18 μg、非盲検）1 日 1 回の有効性及び安全性について、各実薬間並びにプラセボ MDI との比較により評価することであった。

有効性

有効性の主要目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、トラフ FEV_1 を肺機能の指標として、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI による治療の肺機能に対する有効性をプラセボ MDI と比較すること、並びに GFF MDI による治療の肺機能に対する有効性を FF MDI 及び GP MDI と比較することであった。

有効性の副次的目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI による治療の呼吸困難に対する効果を TDI focal スコアに基づいて比較検討すること（米国以外）、生活の質（QOL）に対する効果を聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票（SGRQ）スコアに基づいて比較検討すること、並びに症状に対する効果を COPD の症状コントロールの間接的な指標であるレスキュー薬としての Ventolin HFA（サルブタモール硫酸塩吸入エアゾール剤）の使用回数の変化に基づいて比較検討することとした。さらに、第 1 日目（Visit 4）における効果発現までの時

間を特定すること、並びにトラフ FEV_1 の変化量を指標として GFF MDI 及び GP MDI の有効性を Spiriva と比較検討することも副次的目的とした。

有効性に関するその他の目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI、Spiriva 及びプラセボ MDI による治療の PFT パラメータ及び COPD の増悪に対する効果、並びに夜間覚醒、昼夜のレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用、息切れ、咳嗽及び喀痰量に対する効果（被験者による eDiary に基づく）を評価することとした。

12 時間 PFT サブスタディ

12 時間 PFT サブスタディの目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI、Spiriva 及びプラセボ MDI による治療の PFT パラメータに対する効果を、Visit 4（第 1 日目）及び Visit 8（第 12 週時）において 12 時間にわたり評価することであった。

薬物動態サブスタディ

薬物動態サブスタディの目的は、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI を反復投与した際の Visit 4（第 1 日目）から Visit 8（第 12 週時）までの全身曝露量に関する蓄積性を薬物動態評価に基づいて評価することであった。

医療資源の利用（HCRU）

HCRU に関する目的は、全般的及び COPD 特異的な HCRU について投与群間で比較し評価することであった。

投与量インジケータ

投与量インジケータに関する目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 又はプラセボ MDI による治療を Visit 4（第 1 日目）から Visit 6（第 4 週時）まで受けた被験者を対象に、投与量インジケータの精度、信頼性及び機能性を評価することであった。

安全性

安全性に関する目的は、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の安全性を、有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査所見に基づき、プラセボ MDI 及び非盲検の Spiriva と比較することであった。

2.7.6.2.20.1.2 治験方法

中等症から最重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回の有効性及び安全性をプラセボ MDI 及び実薬対照とした非盲検の Spiriva（18 µg 1 日 1 回）と比較することとした。本治験では、12 時間 PFT サブスタディ及び薬物動態サブスタディも計画され、一部の実施医療機関で実施された。なお、同一被験者が両方のサブスタディに参加することも可とされた。

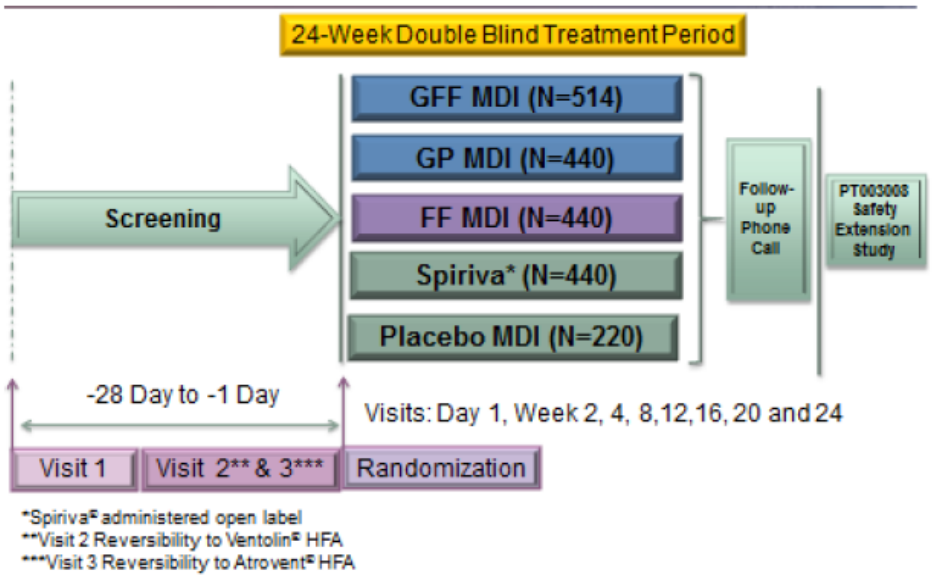
組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでの維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため 1 週間以上（Spiriva 又はその他の LAMA の場合は 2 週間以上）のスクリーニング期間を設けることとしたが、その際、Visit 2 の受診までの期間が 26 日を超えないこととした。

固定用量の ICS/LABA 配合剤が投与されていた被験者に対しては、配合剤の投与を中止し、治験期間中はその代替として同等の投与量及び投与方法で単剤の ICS を処方し、必要に応じて、治

験依頼者が提供する Atrovent HFA（1 日 4 回）及び同じく治験依頼者が提供するレスキュー薬としての Ventolin HFA（頓用使用）に変更して COPD 症状をコントロールすることとした。これまで ICS 及び／又はホスホジエステラーゼ阻害薬の投与を受けていた被験者は、同一用量でこれらの治療薬の使用を継続することを可とした。なお、各来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 22に示す。治験薬による治療は GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回（以下 GFF MDI 14.4/9.6 µg 群）、GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回（以下 GP MDI 14.4 µg 群）、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回（以下 FF MDI 9.6 µg 群）、非盲検の Spiriva 18 µg 1 日 1 回（以下 Spiriva 18 µg 群）及びプラセボ MDI 1 日 2 回（以下プラセボ MDI 群）の 5 投与群とした。被験者をこれらの投与群に 7:6:6:6:3 の比率で無作為に割り付けた。無作為化にあたっては、Ventolin HFA 投与時の気道可逆性（あり／なし）、COPD の重症度（中等症／重症／最重症）及び 12 時間 PFT サブスタディへの参加（参加／不参加）によって被験者を層別化した。なお、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI には、MDI の使用回数を追跡するための投与量インジケータが装着されていた。

図 22　　治験フロー図



Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP =glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane; MDI= metered dose inhaler.

治験総括報告書（PT003006 試験）の Figure 5-1 より引用

2.7.6.2.20.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定無作為割付例数は計 2054 例とした。本試験での無作為割付け例数は 2103 例であり、このうち安全性解析集団は 2100 例、有効性解析集団は 2096 例であった。

2.7.6.2.20.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

Visit 1（スクリーニング）時点の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、ATS/ERS が定義する、完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ 10 pack-years 以上の

喫煙歴のある現喫煙者又は元喫煙者であって、以下に定義する中等症から最重症の COPD を有する患者を組入れ対象とした。

- Visit 1（スクリーニング）の FEV_1/FVC が 0.70 未満、かつ FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。
- Visit 2 及び 3 の気管支拡張薬投与前及び投与後における FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
- Visit 2 の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であり、FEV_1 が正常予測値の 30%未満である場合は、実測 FEV_1 は 750 mL 以上であること。
- Visit 4（第 1 日目）の気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、投与 60 分前及び 30 分前に測定した FEV_1 の平均値は NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。

喘息と診断されている患者、肺癌や α1 抗トリプシン欠損症などの呼吸器疾患を併存している患者、あるいは腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患、又は被験者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者は本治験対象から除外した。被験者の安全を確保するため、本治験では治験実施計画書において中止基準を設けた。

2.7.6.2.20.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 7.2 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.20.1.6 治療期間

予定投与期間は 24 週間であり、各被験者の治験参加期間は最長で 32 週間であった。治験スケジュールを表 162に示す。

表 162　治験スケジュール

Procedures	Screening Period			Treatment Period									Follow-up
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Discon Visit	
Study Day/Week	D -28 to -9	D -21 to -2	D -19 to -1	D 1	Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	---	14 D Post-dose
Obtained Informed Consent	X												
Review Incl/Excl Criteria	X	X	X	X									
Verify Continued Eligibility					X	X	X	X	X	X	X		
Reversibility		X	X										
Demographics and Medical/Surgical History	X	X	X	X									
Smoking Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CAT		X											
MMRC		X											
Prior/Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X										X	X	
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X	X	X	X	X	X		X			X	X	
Pregnancy Test	X							X			X	X	
Clinical Laboratory Testing	X			X		X		X			X	X	
Chest X-Ray	X												
Adjust COPD Medications	X										X	X	
COPD Exacerbations and Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X												
Study Drug Dispensing/Collection	X			X		X	X	X	X	X	X	X	

表 162　治験スケジュール

Procedures	Screening Period			Treatment Period									Follow-up
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Discon Visit	
Study Day/Week	D -28 to -9	D -21 to -2	D -19 to -1	D 1	Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	---	14 D Post-dose
Study Drug Administration				X	X	X	X	X	X	X	X		
BDI/TDI				X		X	X	X	X	X	X	X	
SGRQ				X				X	X	X	X	X	
eDiary Training	X												
Review of Electronic Diary		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK Assessments (PK Sub-Study)				X				X					
Review/Record Dose Indicator Reading				X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HCRU					X	X	X	X	X	X	X	X	
Telephone Contact		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X

Abbreviations: BDI=Baseline Dyspnea Index; CAT=chronic obstructive pulmonary disease assessment test; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; D=Day(s); Discon=Discontinuation; ECG=electrocardiogram; eDiary=electronic diary; HCRU=healthcare resource utilization; Excl=exclusion; HFA=hydrofluoroalkane; ICS=inhaled corticosteroid; Incl=inclusion; MDI=metered dose inhaler; MMRC=Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; LABA=long-acting beta agonist; PK=pharmacokinetic; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index; Wk=Week.
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 5-7 より引用

2.7.6.2.20.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- 非盲検の Spiriva 18 µg：粉末吸入器である Handihaler にて 1 回 1 カプセル（18 µg）、1 日 1 回、ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]

2.7.6.2.20.1.8 評価基準

有効性の評価

全ての有効性の評価は、Visit 4 又はそれ以前に得られた投与前のベースライン値との比較に基づき行うこととした。肺機能及び症状に基づく評価項目について評価した。

製造販売承認申請のためのアプローチ（下記に規定）によって異なったが、主要評価項目はいずれも、朝の投与前のトラフ FEV_1 に基づき評価した。一部の地域では、共主要評価項目の評価が承認申請のため必要であった。そこで、承認申請のためのアプローチとして、米国、EU 及びハイブリッドアプローチと称する 3 種類のアプローチを規定した。

米国アプローチは、米国など、共主要評価項目の評価を必要としない国・地域で採用するアプローチである。EU アプローチは、欧州諸国など、共主要評価項目の評価を必要とする国・地域において承認申請のために採用するアプローチである。ハイブリッドアプローチは、共主要評価項目の評価をプラセボ MDI との比較においてのみ必要とし、GFF MDI と FF MDI 及び GP MDI との比較は必要とされない国･地域で採用するアプローチである。

主要評価項目（米国アプローチ）

米国アプローチにおける主要評価項目は、第 24 週時の朝の投与前に測定したトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量とした。

共主要評価項目（EU 及びハイブリッドアプローチ）

第 1 の共主要評価項目は全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量とし、第 2 の共主要評価項目は全 24 週間における TDI focal スコアとした。

副次的評価項目（米国アプローチ）

- 全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 全 24 週間におけるレスキュー薬としての Venetolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量
- 第 1 日目における効果発現までの時間

副次的評価項目（EU 及びハイブリッドアプローチ）

- 全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 全 24 週間におけるレスキュー薬としての Venetolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量
- 第 1 日目における効果発現までの時間

<u>その他の有効性評価項目</u>

第 1 日目に実施する評価（投与後 2 時間以内）

- 投与後の各時点に測定した FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2} のベースラインからの変化量、及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- FEV_1 改善の様々な閾値（10%以上、12%以上、200 mL 以上、12%以上かつ 200 mL 以上など）に基づき、FEV_1 においてベースラインからの改善が得られた被験者の割合

全 24 週間にわたり実施する評価（特に指定する場合を除く）

- すべての COPD の増悪率
- COPD の初回増悪（重症度を問わず）までの期間
- 中等度又は重度の COPD 増悪率
- 中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間
- 治療成功期間（治療失敗は、中等度または重度の COPD 増悪、あるいは何らかの理由によって治験を中止した場合と定義した）
- 全 24 週間、第 12～24 週時、及び無作為化後の各来院時（第 24 週時を含む）に実施するスパイロメトリー追加検査に基づく評価
  - 朝の投与前のトラフ FEV_1、FVC、PEFR 及び FVC の 25～75%での努力呼気流量（FEF_{25-75}）のベースラインからの変化量
  - 投与 2 時間後までにみられたピーク FEV_1、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} のベースラインからの変化量
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC AUC_{0-2}、PEFR AUC_{0-2} 及び投与後 0 時間から 2 時間までの FEF_{25-75} 曲線下面積（FEF_{25-75} AUC_{0-2}）
- 「レスキュー薬としての Ventolin HFA 未使用」日数の割合
- 「夜間覚醒しなかった」日数の割合
- 「夜間覚醒が 3 回未満であった」日数の割合
- 「日中の症状がなかった」日数の割合
- 全 24 週間、第 12～24 週時及び 24 週間の治療期間中の **4 週毎**の期間について評価した 1 日平均総症状スコア及び各症状（咳嗽、息切れ、喀痰量、夜間覚醒及びレスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数）の平均スコア、日中の平均総症状スコアと各症状の平均スコア、並びに夜間の平均総症状スコアと各症状の平均スコアのベースラインからの変化量
- 無作為化後の各来院時における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 無作為化後の各来院時における TDI focal スコア
- 全 24 週間及び無作為化後の各来院時における TDI の各カテゴリー（機能障害、作業の程度及び労作の程度）
- TDI focal スコア平均値について、臨床的に意義のある最小変化量（MCID）である閾値 1 点以上を達成した被験者の割合
- 全 24 週間及び無作為化後の各来院時（第 24 週時を含む）における SGRQ の各ドメイン（症状、活動性及び影響）のスコアの変化
- SGRQ 総スコアの平均値について、MCID である閾値 4 点以上を達成した被験者の割合
- 第 24 週時の SGRQ 総スコアの平均値について、MCID である閾値 4 点以上を達成した被験者の割合

12 時間 PFT サブスタディの評価項目

- 主要評価項目：第 12 週時における FEV_1 AUC_{0-12}
- 第 1 日目及び第 12 週時に評価する追加評価項目：
  - 次の連続スパイロメトリーパラメータ：FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6}、FEV_1 AUC_{6-12}、ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
  - 第 1 日目における FEV_1 AUC_{0-12}
  - FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} について、AUC_{0-12}、AUC_{0-2} 及びピーク値のベースラインからの変化量を求めて評価することとした。
  - 投与後 12 時間までの各時点に測定した FEV_1、FVC、FEF_{25-75} 及び PEFR のベースラインからの変化量（投与 12 時間後のトラフ値のベースラインからの変化量を含む）

薬物動態サブスタディ

第 1 日目及び第 12 週時にグリコピロニウム及び／又はホルモテロールの血漿中濃度測定用の血液検体を採取した。

可能な場合は、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度-時間データから、次のパラメータを推定した：AUC_{0-12}、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、CL/F 及び Vd/F。

HCRU に関する評価

次の HCRU に関する評価項目についてデータを収集し、投与群間で比較した：欠勤日数、COPD に関連する／COPD に関連しない医療従事者への電話相談／受診の日数、救急外来への受診日数、入院日数（病棟、ICU 及び冠動脈疾患集中治療室での滞在日数を含む）、並びに被験者への気管挿管件数。

投与量インジケータに関する評価項目

主要な評価として、無作為割付け後に被験者が使用した最初の MDI に関して、投与量インジケータの表示に基づく噴霧回数を eCRF の情報及び被験者日誌の情報から特定された噴霧回数と比較した。投与量インジケータに関する追加評価項目として、最初の MDI について、Pearl Analytical Laboratory により、MDI の重量に基づく噴霧回数推定値及び回収後に分析機関で詳細に分析された噴霧回数を評価した。

安全性

安全性の評価項目を以下に示す。

- 有害事象
- 12 誘導心電図：心拍数、PR 間隔、QRS 軸、QRS 間隔、QT 間隔、及び QTcF 間隔
- 臨床検査
- バイタルサイン

2.7.6.2.20.1.9 統計手法

有効性

有効性評価項目に関する解析（薬物動態に関する目的を除く）は ITT 集団を対象として実施した。また、PP 集団（治験実施計画書に準拠した集団）を対象として感度分析を実施した。TDI 及び SGRQ については、症状を有する集団のみを対象とした補助的な解析も実施した。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した。PP 集団は、ITT 集団の被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が生じる前に無作為化後のデータが

得られた全被験者からなる集団とした。また、症状を有する集団は、Visit 2 に評価した CAT スコアが 10 以上であった全被験者からなる集団とした。

朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量については、反復測定線形モデルを用いて解析した。このモデルには、ベースラインの FEV_1 及び Ventolin HFA 投与時の気道可逆性を連続尺度の共変量として含め、さらに、来院、治療、来院別の治療、ベースライン時の喫煙習慣及びベースライン時の ICS の使用をカテゴリカルな共変量として含めた。この場合のベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与前に得られた、欠測でない投与 60 分前及び 30 分前の値の平均値とした。被験者内における自己相関のモデルとしては、無構造の相関モデルを用いた。第 24 週時及び全 24 週間の治療期間における投与群間差の推定値は、対比を用いて求めた。全 24 週間の平均値の解析は、米国アプローチでは副次的評価項目とし、EU 及びハイブリッドアプローチでは共主要評価項目とした。各投与群間差について、両側検定による p 値及び点推定値とその両側 95%信頼区間を算出した。GP MDI と Spiriva の比較検討では、優越性ではなく、非劣性について評価し、非劣性マージンは 85 mL とした。欠測でないすべてのデータを用いた。

朝の投与前のトラフ FEV_1 に関する追加の補助的な解析では、第 24 週時及び全 24 週間の治療期間におけるベースラインからの変化量並びに第 12～24 週時及び各時点の投与群間差を反復測定 ANCOVA モデルに基づいて推定し、さらに Spiriva との比較も反復測定 ANCOVA モデルに基づいて推定した。GP MDI 14.4 μg の Spiriva 18 μg に対する非劣性は両側 95%信頼区間の下限に基づいて判定することとした。なお、この非劣性の検討は EU 及びハイブリッドアプローチでのみ適用した。さらに、朝の投与前のトラフ FEV_1 に関する加重平均の解析も実施した。

全 24 週間における TDI focal スコアは EU 及びハイブリッドアプローチでのみ適用する第二の共主要評価項目であり、上記と同様な反復測定 ANCOVA モデルにて解析した。同モデルでは、ベースライン時の FEV_1 の代わりにベースライン呼吸困難指数を連続尺度の共変量とした。

欠測データの性質に対する主要解析の頑健性を評価するため、感度分析も実施することとした。

主要評価項目の FEV_1 及び TDI に関連する副次的評価項目の解析は、有効性の主要評価項目の解析と同様の手法で実施した。

肺機能（FEV_1 及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量）、TDI、SGRQ 及びレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用に関連するその他の評価項目の解析も、主要及び副次的評価項目の解析に用いた手法と同様の手法で実施した。COPD の増悪数及び増悪を発現した被験者の割合（増悪率）は全体で集計し、さらに重症度別でも集計した。全ての重症度を含む COPD の増悪率の解析には負の二項分布回帰を用いた。COPD 初回増悪までの期間及び治療成功期間の解析には Cox 回帰モデルを用いた。

第 I 種の過誤の制御方法

本治験では承認申請のためのアプローチとして 3 種類のアプローチ（米国、EU 及びハイブリッド）を採用しているため、第 I 種の過誤を制御するための計画をアプローチ毎に別々に策定した。主要評価項目は承認申請のためのアプローチによって異なったが、いずれも、朝の投与前のトラフ FEV_1 に基づき評価した。主要及び副次的評価項目に関する第 I 種の過誤は、逐次及び同時アプローチを併用することにより制御した。

12 時間 PFT

第 1 日目及び第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を台形法にて算出し、治験薬投与時点から最終測定時点までの時間（概して 12 時間）で除して加重平均値に変換した。第 1 日目及び第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について、ベースライン時の FEV_1 及びスクリーニング時の Ventolin HFA 投与によ

る気道可逆性を連続尺度の共変量とし、治療、ベースライン時の喫煙習慣及びベースライン時の ICS の使用をカテゴリカルな共変量とする ANCOVA モデルにて投与群間差を評価した。各時点における各投与群間差について、両側検定による p 値及び点推定値とその両側 95%信頼区間を算出した（ITT 及び PP 集団）。GP MDI と Spiriva の比較は GP MDI の Spiriva に対する優越性を示すためではなく、非劣性を示すことを目的とし、非劣性マージンは 85 mL とした。追加の補助的な解析として、FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6} 及び FEV_1 AUC_{6-12} についても、FEV_1 AUC_{0-12} と同様に算出して解析した（ITT 集団）。さらに、第 1 日目及び第 12 週時の投与後 12 時間にみられたピーク FEV_1 のベースラインからの変化量についても、投与前の FEV_1 の加重平均値の解析に用いたモデルと同一の ANCOVA モデルにて推定し、投与群間で比較した（ITT 集団）。また、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} についても、AUC_{0-12}、AUC_{0-2} 及びピーク値のベースラインからの変化量と同様の解析を実施した。

薬物動態

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はすべて、NCA 法により被験者別に推定し、投与群別に集計した。薬物動態パラメータの算出には、Phoenix WinNonlin ソフトウエア（Pharsight Corporation、米国）を用いた。

各分析対象化合物（グリコピロニウム又はホルモテロール）の AUC_{0-12} 及び C_{max} を自然対数変換し、来院日（visit）を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルにて解析した。製剤処方特有の被験者内変動（個体内変動）推定値を示すため、投与群別に混合効果モデルをあてはめた。投与群ごとに、第 12 週時と第 1 日目との対数スケール上での差の平均値とその 90%信頼区間を指数変換することにより、第 12 週時の幾何最小二乗平均値の第 1 日目の値に対する比（幾何最小二乗平均比）とその 90%信頼区間を求めた。このように算定した幾何最小二乗平均比とその 90%信頼区間は、累積係数とその 90%信頼区間の推定値に相当する。

GFF MDI により吸入した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度について、GP MDI 又は FF MDI による吸入時とそれぞれ比較した相対的バイオアベイラビリティを第 1 日目及び第 12 週時に評価した。治療、来院及び治療と来院との交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果とする混合効果モデルを各分析対象化合物に別々にあてはめた。分析対象化合物別に、次の共変量のうちモデルに含める共変量を変数減少法（backward elimination）にて検討した：年齢、性別、身長、体重、人種（白人、黒人、その他）、民族、クレアチニンクリアランス、Ventolin 投与後の FEV_1、ICS の使用、及び喫煙習慣。

GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI のデータを用い、グリコピロニウム及びホルモテロールの $In(AUC_{0-12})$及び $In(C_{max})$をリグレッサー（独立変数）とする回帰により、第 12 週時の FEV_1 AUC_{0-12} のモデルを構築した。その際、プラセボ MDI 群の被験者については、両分析対象化合物（グリコピロニウム及びホルモテロール）ともに濃度の自然対数値をゼロとみなし、GP MDI 群の被験者ではホルモテロール濃度の自然対数値をゼロ、FF MDI 群の被験者ではグリコピロニウム濃度の自然対数値をゼロとそれぞれみなした。このモデルには、グリコピロニウムの効果とホルモテロールの効果との交互作用の項も設けた。

HCRU

治療期間中に生じた欠勤日数及び被験者の家族が欠勤した日数について、未調整（被験者 1 例あたり）の日数及び調整済み（1 年間における被験者 1 例あたり）の日数を算出し、投与群別に示した。

医療従事者への電話相談又は受診の日数、救急外来への受診日数、入院日数（病棟、ICU 及び冠動脈疾患集中治療室での滞在日数を含む）、並びに被験者への気管挿管イベント数について、

投与群別及び COPD との関連性（COPD と関連あり、COPD と関連なし、関連なしと関連ありの合計）別に示した。入院に関連する評価項目のうち、治験薬と関連がある有害事象による入院についてはその日数も集計した。また、治療中の全被験者の平均受診日数についても、未調整（被験者 1 例あたり）の日数及び調整済み（1 年間における被験者 1 例あたり）の日数を算出した。

投与量インジケータ

主要解析は、投与量インジケータに表示された残存噴霧回数から推定された使用噴霧回数（eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数）と、無作為割付け後に被験者が使用した最初の MDI に関して eCRF の情報及び被験者日誌から特定された噴霧回数（被験者の報告に基づく噴霧回数）の比較とした。投与量インジケータは 10 回噴霧ごとに表示がカウントされることから、この表示から 10 回単位の噴霧回数が推定可能である。データについては、被験者全体（主要データとみなす）及び投与群別に集計した。eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数と被験者の報告に基づく噴霧回数との差が 20 回以内である場合、これら 2 つの噴霧回数は一致している（噴霧の一貫性あり）と判断した。

副次的解析として、eCRF 及び被験者日誌データに基づいて以下を算出した。

- インジケータの表示は正確に進んでいると判断できる噴霧回数の誤差（±2 回）：投与量インジケータに表示されている数字が次の読み取り値に進むまでの噴霧回数を記録し、その回数が 8～12 回であれば、インジケータの表示は正確に進んでいると判断した。
- インジケータの表示は正確に進んでいると判断できる噴霧回数の誤差（±4 回）：投与量インジケータに表示されている数字が次の読み取り値に進むまでの噴霧回数を記録し、その回数が 6～14 回であれば、インジケータの表示は正確に進んでいると判断した。

さらに回収後に分析室の環境下で、次の 2 種類の噴霧回数を推定した：サスペンションの重量に基づいて推定した噴霧回数、分析機関で算出した投与量インジケータの表示に基づく噴霧回数。これら 2 種類の噴霧回数推定値を 1 対として（相互に比較して）図表にまとめ、さらに最初に求めた 2 種類の噴霧回数推定値である「被験者の報告に基づく推定値」と「eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数」を対比較したデータも図表にまとめた。

安全性

安全性の解析は、安全性解析集団を対象として実施した。安全性解析集団は、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した。安全性の評価項目として、有害事象及び重篤な有害事象の記録に加えて、身体所見（診察所見）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値を評価した。

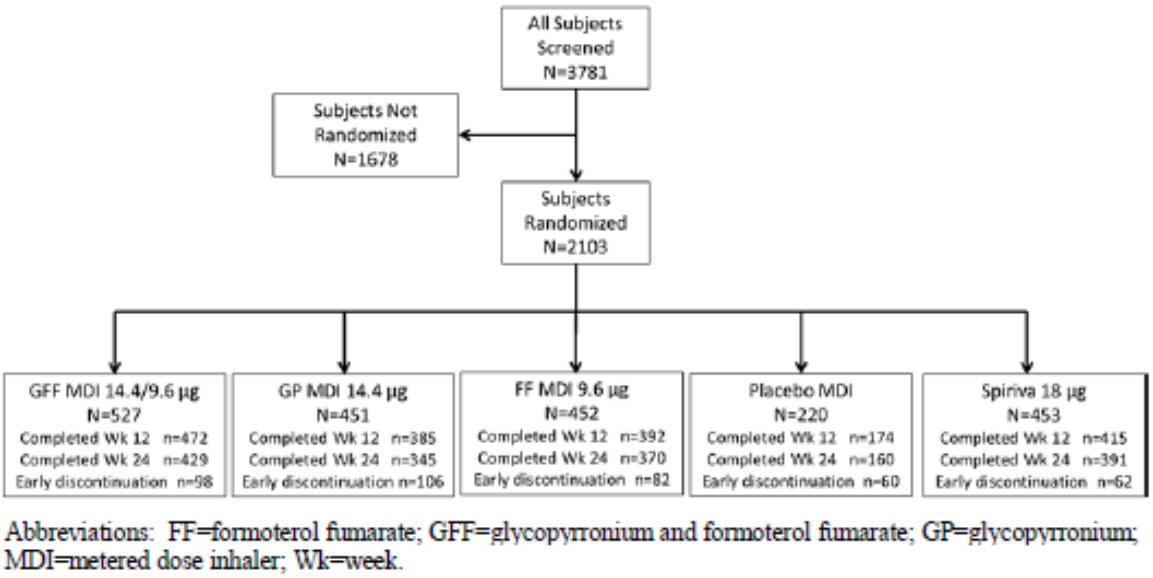
各投与群において治験薬投与中に発現又は悪化した有害事象（以下、「有害事象」と記載）及び重篤な有害事象の発現について、頻度、発現率、重症度、治験薬との因果関係、治験中止の有無、及び注目すべき ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）標準検索式／グループ化用語別に集計した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査の結果については、観測値及びベースライン値からの変化の要約統計量（例数 n、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値）を提示した。臨床的に重要と考えられる検査結果についてはその発現件数及び発現率を集計し、臨床的に問題となる心電図異常は有害事象の要約に含めることとした。

2.7.6.2.20.2　　試験成績

2.7.6.2.20.2.1　　症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を図 23及び表 163に示す。

図 23　　症例の内訳



治験総括報告書（PT003006 試験）の Figure 6-1 より引用

表 163　　患者の内訳及び早期中止例の中止理由（無作為割付けされた全被験者）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=527) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=453) n (%)	All Subjects (N=2103) n (%)
Not Treated	0	0	0	0	0	0
Treated	527 (100.0)	452 (100.0)	451 (100.0)	220 (100.0)	453 (100.0)	2103 (100.0)
Completed Week 12	472 (89.6)	392 (86.7)	385 (85.4)	174 (79.1)	415 (91.6)	1838 (87.4)
Completed Week 24	429 (81.4)	370 (81.9)	345 (76.5)	160 (72.7)	391 (86.3)	1695 (80.6)
Early Discontinuation [a]	98 (18.6)	82 (18.1)	106 (23.5)	60 (27.3)	62 (13.7)	408 (19.4)
Reason for Early Discontinuation:						
Adverse Event(s)	33 (6.3)	19 (4.2)	31 (6.9)	11 (5.0)	20 (4.4)	114 (5.4)
Lack of Efficacy	7 (1.3)	9 (2.0)	12 (2.7)	9 (4.1)	3 (0.7)	40 (1.9)
Subject Discretion	31 (5.9)	30 (6.6)	41 (9.1)	24 (10.9)	21 (4.6)	147 (7.0)
Investigator Discretion	1 (0.2)	3 (0.7)	5 (1.1)	7 (3.2)	3 (0.7)	19 (0.9)
Lost to Follow-up	10 (1.9)	8 (1.8)	7 (1.6)	0	5 (1.1)	30 (1.4)

表 163　患者の内訳及び早期中止例の中止理由（無作為割付けされた全被験者）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=527) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=453) n (%)	All Subjects (N=2103) n (%)
On or Before Week 24	10 (1.9)	8 (1.8)	7 (1.6)	0	5 (1.1)	30 (1.4)
After Week 24	0	0	0	0	0	0
Administrative Reasons	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.0)
Major Protocol Violation	3 (0.6)	5 (1.1)	0	1 (0.5)	4 (0.9)	13 (0.6)
Protocol-Specified Criteria	13 (2.5)	8 (1.8)	10 (2.2)	7 (3.2)	5 (1.1)	43 (2.0)
Missing	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.0)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler.
a Early discontinuation was defined as failure to complete the final visit.
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 6-1 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 164及び表 165に示す。

本試験に組み入れられた被験者集団は中等症から最重症の COPD 患者であった。ITT 集団の人口統計学的特性及びその他の患者背景は投与群間でほぼ同様であった。本試験の被験者の平均年齢は 62.8 歳であった。喫煙習慣は投与群間でほぼ同様であり、全被験者の 54.1%が現喫煙者であり、平均喫煙量は 51.7 pack-year であった。ベースライン時の ICS の使用も投与群間で概ね同程度であり、全被験者のベースライン時の ICS 使用率は 35.5%であった。本治験に組み入れられた被験者は中等症から最重症の COPD であったことから、被験者の大半（72.2%）で注目すべき心血管リスク因子があり、全被験者の 25.1%が組入れ前 12 カ月以内にステロイド薬の全身投与や抗生物質による COPD 増悪の治療を受けていた。全被験者の約半数は少なくとも 1 種類の COPD 治療薬を併用しており、最も頻用されていた治療薬はフルチカゾンプロピオン酸エステルであった（全被験者の 18.5%）。

表 164　人口統計学的特性（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526)	FF MDI 9.6 µg (N=449)	GP MDI 14.4 µg (N=451)	Placebo MDI (N=219)	Spiriva 18 µg (N=451)	All Subjects (N=2096)
Age (years)						
N	526	449	451	219	451	2096
Mean (SD)	62.6 (8.4)	63.0 (8.3)	62.9 (8.4)	62.5 (8.3)	63.0 (8.6)	62.8 (8.4)
Median	63.0	64.0	64.0	63.0	63.0	63.0
Min, Max	41, 80	40, 80	40, 80	43, 79	40, 80	40, 80
Age Group, n (%)						
<65 years	292 (55.5)	237 (52.8)	246 (54.5)	128 (58.4)	247 (54.8)	1150 (54.9)
≥65 years	234 (44.5)	212 (47.2)	205 (45.5)	91 (41.6)	204 (45.2)	946 (45.1)
Gender, n (%)						
Male	290 (55.1)	246 (54.8)	255 (56.5)	122 (55.7)	269 (59.6)	1182 (56.4)
Female	236 (44.9)	203 (45.2)	196 (43.5)	97 (44.3)	182 (40.4)	914 (43.6)
Race, n (%)						
Black or African American	39 (7.4)	33 (7.3)	31 (6.9)	14 (6.4)	37 (8.2)	154 (7.3)
White	483 (91.8)	413 (92.0)	414 (91.8)	203 (92.7)	402 (89.1)	1915 (91.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.1)
American Indian or Alaska Native	0	0	2 (0.4)	0	5 (1.1)	7 (0.3)
Asian	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	4 (0.2)
Other	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	7 (0.3)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic	15 (2.9)	17 (3.8)	11 (2.4)	7 (3.2)	17 (3.8)	67 (3.2)
Non-Hispanic	511 (97.1)	432 (96.2)	440 (97.6)	212 (96.8)	434 (96.2)	2029 (96.8)
BMI（kg/m^2）						
n	526	449	451	219	451	2096
Mean (SD)	28.0 (5.9)	28.2 (6.3)	28.2 (6.2)	28.0 (6.6)	28.3 (6.6)	28.2 (6.3)
Median	27.5	27.5	27.6	27.1	27.5	27.5
Min, Max	16.2, 51.4	14.6, 48.8	15.1, 48.8	15.0, 48.9	15.5, 59.2	14.6, 59.2

Abbreviations: BMI=body mass index; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; SD=standard deviation
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 6-5 より引用

表 165　ベースライン時における喫煙習慣、CAT 総スコア、MMRC グレード及び ICS の使用状況（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526)	FF MDI 9.6 µg (N=449)	GP MDI 14.4 µg (N=451)	Placebo MDI (N=219)	Spiriva 18 µg (N=451)	All Subjects (N=2096)
Smoking Status [a], n (%)						
Current Smoker	281 (53.4)	244 (54.3)	245 (54.3)	126 (57.5)	238 (52.8)	1134 (54.1)
Former Smoker	245 (46.6)	205 (45.7)	206 (45.7)	93 (42.5)	213 (47.2)	962 (45.9)
Number of pack years [b] smoked, n	526	449	451	219	451	2096
Mean (SD)	50.9 (26.8)	52.9 (26.5)	50.4 (25.1)	50.8 (27.5)	53.0 (27.5)	51.7 (26.6)
Total CAT Score [c], n	526	447	448	219	446	2086
Mean (SD)	18.6 (7.2)	18.5 (7.5)	18.5 (7.2)	18.0 (7.5)	18.3 (7.8)	18.4 (7.4)
<10, n (%)	55 (10.5)	56 (12.5)	51 (11.3)	35 (16.0)	66 (14.6)	263 (12.5)
≥10, n (%)	471 (89.5)	391 (87.1)	397 (88.0)	184 (84.0)	380 (84.3)	1823 (87.0)
<15, n (%)	160 (30.4)	136 (30.3)	138 (30.6)	75 (34.2)	148 (32.8)	657 (31.3)
≥15, n (%)	366 (69.6)	311 (69.3)	310 (68.7)	144 (65.8)	298 (66.1)	1429 (68.2)
<20, n (%)	303 (57.6)	255 (56.8)	249 (55.2)	128 (58.4)	255 (56.5)	1190 (56.8)
≥20, n (%)	223 (42.4)	192 (42.8)	199 (44.1)	91 (41.6)	191 (42.4)	896 (42.7)
Missing, n (%)	0	2 (0.4)	3 (0.7)	0	5 (1.1)	10 (0.5)
MMRC Grade [d], n	524	449	450	219	451	2093
Mean (SD)	1.8 (1.0)	1.9 (1.0)	1.8 (1.0)	1.8 (1.0)	1.8 (1.0)	1.8 (1.0)
<2, n (%)	217 (41.3)	184 (41.0)	185 (41.0)	96 (43.8)	205 (45.5)	887 (42.3)
≥2, n (%)	307 (58.4)	265 (59.0)	265 (58.8)	123 (56.2)	246 (54.5)	1206 (57.5)
Missing, n (%)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.1)
Used Inhaled Corticosteroids at Baseline, n (%)						
Yes	177 (33.7)	165 (36.7)	162 (35.9)	77 (35.2)	164 (36.4)	745 (35.5)
No	349 (66.3)	284 (63.3)	289 (64.1)	142 (64.8)	287 (63.6)	1351 (64.5)

Abbreviations: CAT=Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; ITT=intent-to-treat; MDI=metered dose inhaler; MMRC=Modified Medical Research Council Scale; SD=standard deviation.

a Former smokers are defined as those who have stopped smoking for at least 6 weeks prior to the first Screening Visit.

b Number of pack years smoked=(number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.

c The total CAT score ranges from 0 to 40 and is the sum of 8 CAT item scores that are each scored from 0 to 5, where higher scores represent poorer health status.

d MMRC grades range between 0 and 4, where 4 represents the highest level of breathlessness.

治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 6-6 より引用

スクリーニング時に実施したスパイロメトリー測定及び気道可逆性試験の結果は投与群間で同程度であった。スクリーニング時に全被験者について測定した FEV_1 の平均値は Ventolin HFA 投与前では 1.296 L（予測値の 43.59%）であり、Ventolin HFA 投与後では 1.516 L（予測値の 51.09%）であった。さらに、Atrovent HFA の投与前と投与後の FEV_1 の平均値はそれぞれ 1.288 L（予測値の 43.37%）及び 1.500 L（予測値の 50.56%）であった。FEV_1 に基づく Ventolin 投与後の気道可逆性の平均改善率は 19.7%（Ventolin HFA 投与前値との差の平均値 219.1 mL）であり、

Atrovent HFA 投与後では 18.9%（Atrovent HFA 投与前値との差の平均値 214.4 mL）であった。全被験者の約半数において、Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性（すなわち、12%以上及び 200 mL 以上の FEV_1 の改善）が認められた。なお、Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性は投与群間で同程度であった。

2.7.6.2.20.2.2 有効性

有効性に関する要約及び結論は、第 I 種の過誤の制御方法により結果の解釈が異なるため、アプローチ別に記載する。

米国アプローチ：

米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に関する結果の概要を表166に示す。

表 166 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（米国アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Primary Endpoint					
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) at Week 24					
LSM Diff.	91	86	150	64	59
95% CI	(53, 128)	(49, 123)	(114, 186)	(36, 92)	(31, 88)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Secondary Endpoints					
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) over 24 Weeks					
LSM Diff.	98	93	158	64	60
95% CI	(71, 124)	(67, 120)	(132, 183)	(44, 84)	(39, 80)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Peak Change from Baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours Post-dose at Week 24					
LSM Diff.	158	198	291	93	133
95% CI	(117, 199)	(158, 238)	(252, 331)	(63, 124)	(102, 164)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Change from Baseline in SGRQ Total Score at Week 24					
LSM Diff.	-0.19	-1.87	-2.52	-0.64	-2.33
95% CI	(-2.37, 2.00)	(-4.05, 0.30)	(-4.64, -0.39)	(-2.30, 1.01)	(-4.00, -0.66)
p-value	0.8671	0.0911	0.0202*	0.4451	0.0063*
Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.83	-1.08	-1.08	-0.01	-0.26
95% CI	(-1.18, -0.48)	(-1.43, -0.73)	(-1.43, -0.74)	(-0.27, 0.26)	(-0.53, 0.01)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	0.9683	0.0619

表 166　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（米国アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Time To Onset of Action on Day 1 [a]					
p-value at 5 min	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
p-value at 15 min	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

Abbreviations: CI=confidence interval; Diff.=difference; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane ; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; MDI=metered dose inhaler; min=minutes; NA=not applicable; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; US=United States.
Notes: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.
a The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 7-1 より引用

米国アプローチに基づく重要な有効性評価項目に関する結果を投与群別に以下に要約する。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 91 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 98 mL（p<0.0001）、第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 158 mL（p<0.0001）であった。GP MDI 14.4 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-0.83 噴霧/日、p<0.0001）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で大きかった（それぞれ-1.08 点［p<0.0001］及び-0.50 点［p<0.0001］）。
- 副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、GP MDI 14.4 µg 群とプラセボ MDI 群でほぼ同程度であった（-0.19 点、p=0.8671）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下したが（増悪率比：0.90）、中等度又は重度の増悪リスクは同程度であった（ハ

ザード比：1.003）。GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが数値上低減された（ハザード比：0.941）。

- 米国アプローチでは GP MDI 14.4 µg 群と非盲検の Spiriva 18 µg 群との比較は事前に規定していなかったが、両群による治療を比較したところ、その結果はすべての主要評価項目及び副次的評価項目において事前に規定した非劣性のマージンに適合していた。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 86 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 93 mL（p<0.0001）、第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 198 mL（p<0.0001）であった。FF MDI 9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-1.08 噴霧/日、p<0.0001）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-1.51 点［p<0.0001］及び-0.67 点［p<0.0001］）。
- 副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で数値上良好であった（-1.87 点、p=0.0911）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.75）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.822）。FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.735）。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 150 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 158 mL（p<0.0001）、第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 291 mL（p<0.0001）であった。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。同様に、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群との比較においても統計学的に有意な改善が認められ、第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 59 mL 及び 64 mL（ともに p<0.0001）、全 24 週間における同変化量の群間差はそれぞれ 60 mL 及び 64 mL（ともに p<0.0001）、24 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 133 mL 及び 93 mL（ともに p<0.0001）であった。
  - 第 1 日目において、投与後 5 分以内では FF 成分の気管支拡張作用が治療効果に寄与したが、GP 成分の効果は投与後 1 時間で徐々に増大した。

- FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。

- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-1.08 噴霧/日、p<0.0001）。なお、症状コントロール状況は、GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上良好であったが（-0.26 噴霧/日、p=0.0619）、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群との比較では差は認められなかった（-0.01 噴霧/日、p=0.9683）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-1.73 点［p<0.0001］及び-0.64 点［p=0.0015］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上変化量が大きかった（-0.22 点、p=0.2829）。
  - 全 24 週間における 1 日平均息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-0.74 点［p<0.001］及び-0.25 点［p=0.0040］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上変化量が大きかった（-0.07 点、p=0.3919）。
- 副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（それぞれ-2.52 点［p=0.0202］及び-2.33 点［p=0.0063］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上良好であった（-0.64 点、p=0.4451）。以上の結果から、GFF MDI 14.4/9.6 µg では FF 成分が QOL に対する治療効果に寄与していることが示唆された。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.83）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.791）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.712）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.91）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.788）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.757）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では FF MDI 9.6 µg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上上昇したが（増悪率比：1.11）、中等度又は重度の増悪リスクは同程度であった（ハザード比： 0.962）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群での治療失敗リスクは同程度であった（ハザード比： 0.969）。
- 米国アプローチでは GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と非盲検の Spiriva 18 µg 群との比較は事前に規定していなかったが、両群の比較から GFF MDI 14.4/9.6 µg について以下の結果が得られた。
  - 肺機能評価項目の改善が認められた。すなわち、第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は数値上大きく（21 mL、p=0.1331）、全 24 週間の同変化量は統計学的に有意に大きかった（29 mL、p=0.0052）。また、第 24 週時の投与後 2 時間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量には、統計学的に有意な改善が認められた（97 mL、p<0.0001）。

- 全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、統計学的に有意に良好であった（-0.34 噴霧/日、p=0.0126）。
- 第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、数値上良好であった（-0.73 点、p=0.3843）。

以上の結果より、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回吸入治療の有効性が確認された。

EU アプローチ

EU アプローチにおける有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する結果の概要を表 167（プラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI との比較）及び表 168（非盲検の Spiriva との比較）に示す。

表 167　有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（EU アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Co-Primary Endpoints					
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) over 24 Weeks					
LSM Diff.	98	93	158	64	60
95% CI	(71, 124)	(67, 120)	(132, 183)	(44, 84)	(39, 80)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
TDI Focal Score over 24Weeks					
LSM Diff.	0.20	0.30	0.47	0.16	0.27
95% CI	(-0.06, 0.46)	(0.04, 0.56)	(0.21, 0.72)	(-0.03, 0.36)	(0.07, 0.47)
p-value	0.1321	0.0219*	0.0003*	0.1060	0.0086#
Secondary Endpoints					
Peak Change from Baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours Post-dose over 24 Weeks					
LSM Diff.	165	206	288	81	123
95% CI	(136, 194)	(177, 236)	(259, 317)	(59, 104)	(100, 146)
p-value	<.0001#	<.0001*	<.0001#	<.0001#	<.0001#
Change from Baseline in SGRQ Total Score over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.49	-1.63	-2.39	-0.75	-1.90
95% CI	(-2.21, 1.24)	(-3.35, 0.09)	(-4.07, -0.71)	(-2.08, 0.57)	(-3.24, -0.57)
p-value	0.5811	0.0625	0.0053#	0.2640	0.0052#
Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.83	-1.08	-1.08	-0.01	-0.26
95% CI	(-1.18, -0.48)	(-1.43, -0.73)	(-1.43, -0.74)	(-0.27, 0.26)	(-0.53, 0.01)
p-value	<.0001#	<.0001*	<.0001#	0.9683	0.0619

表 167　有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（EU アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Time To Onset of Action on Day 1 [a]					
p-value at 5 min	<.0001#	<.0001*	<.0001#	NA	NA
p-value at 15 min	<.0001#	<.0001*	<.0001#	NA	NA

Abbreviations: CI=confidence interval; Diff.=difference; EU=European Union; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; MDI=metered dose inhaler; min=minutes; NA=not applicable; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index.
Notes: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, $p<0.05$ but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the co-primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.
a The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 7-2 より引用

表 168　有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する GP MDI 及び GFF MDI と非盲検の Spiriva との比較結果の概要（EU アプローチ）（ITT 集団）

	GP MDI 14.4 µg vs. Spiriva 18 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. Spiriva 18 µg
Type of Comparison	Non-inferiority	Superiority
Co-Primary Endpoints		
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) over 24 Weeks		
LSM Diff.	-31	29
95% CI	(-52, -10)‡	(9, 49)
p-value	NA	0.0052*
TDI Focal Score over 24 Weeks		
LSM Diff.	-0.19	0.08
95% CI	(-0.40, 0.01)¥	(-0.12, 0.27)
p-value	NA	0.4549
Secondary Endpoints		
Peak Change from Baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours Post-dose over 24 Weeks		
LSM Diff.	-26	97
95% CI	(-50, -3)¥	(74, 119)
p-value	NA	<.0001#

表 168　有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する GP MDI 及び GFF MDI と非盲検の Spiriva との比較結果の概要（EU アプローチ）（ITT 集団）

	GP MDI 14.4 µg vs. Spiriva 18 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. Spiriva 18 µg
Change from Baseline in SGRQ Total Score over 24 Weeks		
LSM Diff.	1.43	-0.48
95% CI	(0.05, 2.81)¥	(-1.79, 0.84)
p-value	NA	0.4782
Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks		
LSM Diff.	-0.08	-0.34
95% CI	(-0.36, 0.19)¥	(-0.61, -0.07)
p-value	NA	0.0126#

Abbreviations: CI=confidence interval; Diff.=difference; EU=European Union; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; MDI=metered dose inhaler; NA=not applicable; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index.
Notes: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error); ‡=non-inferior to Spiriva; ¥ = nominally non-inferior to Spiriva (ie, within the non-inferiority margin but not inferential due to procedure to control Type I error). The non-inferiority margins for GP MDI vs Spiriva were as follows: trough FEV_1 (85 mL), TDI focal score (1.0), peak change from baseline in FEV_1 (85 mL), SGRQ total score (4.0), rescue Ventolin HFA use (1.0 puff/day).
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 7-3 より引用

EU アプローチに基づく重要な有効性評価項目に関する結果を投与群別に以下に要約する。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 98 mL（統計学的有意差あり、p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 165 mL（名目上有意差あり、p<0.0001）であった。GP MDI 14.4 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であったが、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったため、推定に基づく結果ではない。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上改善した（0.20 点、p=0.1321）。
- 全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で良好であった（-0.83 噴霧/日、名目上有意差あり、p<0.0001）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で大きかった（それぞれ-1.08 点［p<0.0001］及び-0.50 点［p<0.0001］）。

- 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上良好であった（-0.49 点、p=0.5811）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下したが（増悪率比：0.90）、中等度又は重度の増悪リスクは同程度であった（ハザード比：1.003）。GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが数値上低減された（ハザード比：0.941）。
- GP MDI 14.4 µg 群と非盲検の Spiriva 18 µg 群との比較では、すべての主要評価項目及び副次的評価項目の群間差の 95%信頼区間限界（下限又は上限）は事前に規定した非劣性マージンの範囲内にあった。共主要評価項目とした全 24 週間における投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は-31 mL（95%信頼区間：-52～-10 mL）であり、95%信頼区間の下限が-85 mL より大きかったことから、GP MDI 14.4 µg は非盲検の Spiriva 18 µg に対して非劣性であると判断された。一方、残りの評価項目については、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったが、名目上の非劣性が示された。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 93 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 206 mL（p<0.0001）であった。FF MDI 9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で統計学的に有意に改善した（0.30 点、p=0.0219）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-1.08 噴霧/日、p<0.0001）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-1.51 点［p<0.0001］及び-0.67 点［p<0.0001］）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で数値上良好であった（-1.63 点、p=0.0625）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.75）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.822）。プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群では治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.735）。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1

のベースラインからの変化量の群間差は 158 mL（統計学的有意差あり、p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 288 mL（名目上有意差あり、p<0.0001）であった。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であったが、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったため、推定に基づく結果ではない。同様に、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群との比較においても改善が認められ、全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 60 mL 及び 64 mL（統計学的有意差あり、ともに p<0.0001）、全 24 週間におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 123 mL 及び 81 mL（名目上有意差あり、ともに p<0.0001）であった。

- 第 1 日目において、投与後 5 分以内では FF 成分の気管支拡張作用が治療効果に寄与したが、GP 成分の効果は投与後 1 時間で徐々に増大した。
- FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。

- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善した（0.47 点、p=0.0003）。GP MDI 14.4 µg 群との比較においても、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で改善が認められた（0.27 点、名目上有意差あり、p=0.0086）。FF MDI 9.6 µg 群との比較においては、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上の改善が認められた（0.16 点、p=0.1060）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で良好であった（-1.08 噴霧/日、名目上有意差あり、p<0.0001）。なお、症状コントロール状況は、GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上良好であったが（-0.26 噴霧/日、p=0.0619）、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群では同程度であった（-0.01 噴霧/日、p=0.9683）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-1.73 点［p<0.0001］及び-0.64 点［p=0.0015］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上変化量が大きかった（-0.22 点、p=0.2829）。
  - 全 24 週間における 1 日平均息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-0.74 点［p<0.0001］及び-0.25 点［p=0.0040］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上変化量が大きかった（-0.07 点、p=0.3919）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で良好であった（それぞれ-2.39 点［名目上有意差あり、p=0.0053］及び-1.90 点［名目上有意差あり、p=0.0052］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上良好であった（-0.75 点、p=0.2640）。以上の結果から、GFF MDI 14.4/9.6 µg では FF 成分が QOL に対する治療効果に寄与していることが示唆された。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.83）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.791）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.712）。

  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.91）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.788）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.757）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では FF MDI 9.6 µg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上上昇したが（増悪率比：1.11）、中等度又は重度の増悪リスクは同程度であった（ハザード比：0.962）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群の治療失敗リスクは同程度であった（ハザード比： 0.969）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と非盲検の Spiriva 18 µg 群の比較から、GFF MDI 14.4/9.6 µg について以下の結果が得られた。
  - 全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及び全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に基づき評価した結果から、非盲検の Spiriva 18 µg 群に比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg で肺機能の改善が認められた（それぞれ 29 mL［統計学的有意差あり、p=0.0052］及び 97 mL［名目上有意差あり、p<0.0001］）。
  - 全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難の改善は、両群間で同程度であった（0.08 点、p=0.4549）。
  - 全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、非盲検の Spiriva 18 µg 群に比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg で良好であった（-0.34 噴霧/日、名目上有意差あり、p=0.0126）。
  - 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、非盲検の Spiriva 18 µg 群に比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg で数値上良好であった（-0.48 点、p=0.4782）。

以上の結果より、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回吸入治療の有効性が確認された。

<u>ハイブリッドアプローチ</u>

ハイブリッドアプローチにおける有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する結果の概要を表 169（プラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI との比較）及び表 170（非盲検の Spiriva との比較）に示す。

表 169　有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（ハイブリッドアプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Co-Primary Endpoints					
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) over 24 Weeks					
LSM Diff.	98	93	158	64	60
95% CI	(71, 124)	(67, 120)	(132, 183)	(44, 84)	(39, 80)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
TDI Focal Score over 24 Weeks [a] (Co-Primary Endpoint)				Secondary Endpoint	
LSM Diff.	0.20	0.30	0.47	0.16	0.27
95% CI	(-0.06, 0.46)	(0.04, 0.56)	(0.21, 0.72)	(-0.03, 0.36)	(0.07, 0.47)
p-value	0.1321	0.0219*	0.0003*	0.1060	0.0086*
Secondary Endpoints					
Peak Change from Baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours Post-dose over 24 Weeks					
LSM Diff.	165	206	288	81	123
95% CI	(136, 194)	(177, 236)	(259, 317)	(59, 104)	(100, 146)
p-value	<.0001#	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Change from Baseline in SGRQ Total Score over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.49	-1.63	-2.39	-0.75	-1.90
95% CI	(-2.21, 1.24)	(-3.35, 0.09)	(-4.07, -0.71)	(-2.08, 0.57)	(-3.24, -0.57)
p-value	0.5811	0.0625	0.0053*	0.2640	0.0052*
Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.83	-1.08	-1.08	-0.01	-0.26
95% CI	(-1.18, -0.48)	(-1.43, -0.73)	(-1.43, -0.74)	(-0.27, 0.26)	(-0.53, 0.01)
p-value	<.0001#	<.0001*	<.0001*	0.9683	0.0619
Time To Onset of Action on Day 1 [b]					
p-value at 5 min	<.0001#	<.0001*	<.0001*	NA	NA
p-value at 15 min	<.0001#	<.0001*	<.0001*	NA	NA

Abbreviations: CI=confidence interval; Diff.=difference; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane ; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; MDI=metered dose inhaler; min=minutes; NA=not applicable; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index.

Notes: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, $p<0.05$ but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the co-primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.

a The comparison of GFF MDI vs each component for TDI focal score over 24 weeks was treated as a secondary endpoint in the analysis, rather than as a co-primary endpoint.

b The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.

治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 7-4 より引用

表 170　有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する GP MDI 及び GFF MDI と非盲検の Spiriva との比較結果の概要（ハイブリッドアプローチ）（ITT 集団）

	GP MDI 14.4 µg vs. Spiriva 18 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. Spiriva 18 µg
Type of Comparison	Non-inferiority	Superiority
Co-Primary Endpoints		
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) over 24 Weeks		
LSM Diff.	-31	29
95% CI	(-52, -10)‡	(9, 49)
p-value	NA	0.0052*
TDI Focal Score over 24 Weeks		
LSM Diff.	-0.19	0.08
95% CI	(-0.40, 0.01)¥	(-0.12, 0.27)
p-value	NA	0.4549
Secondary Endpoints		
Peak Change from Baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours Post-dose over 24 Weeks		
LSM Diff.	-26	97
95% CI	(-50, -3)¥	(74, 119)
p-value	NA	<.0001#
Change from Baseline in SGRQ Total Score over 24 Weeks		
LSM Diff.	1.43	-0.48
95% CI	(0.05, 2.81)¥	(-1.79, 0.84)
p-value	NA	0.4782
Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks		
LSM Diff.	-0.08	-0.34
95% CI	(-0.36, 0.19)¥	(-0.61, -0.07)
p-value	NA	0.0126#

Abbreviations: CI=confidence interval; Diff.=difference; EU=European Union; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; MDI=metered dose inhaler; NA=not applicable; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index.
Notes: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error); ‡=non-inferior to Spiriva; ¥ = nominally non-inferior to Spiriva (ie, within the non-inferiority margin but not inferential due to procedure to control Type I error). The non-inferiority margins for GP MDI vs Spiriva were as follows: trough FEV_1 (85 mL), TDI focal score (1.0), peak change from baseline in FEV_1 (85 mL), SGRQ total score (4.0), rescue Ventolin HFA use (1.0 puff/day).
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 7-5 より引用

ハイブリッドアプローチに基づく重要な有効性評価項目に関する結果を投与群別に以下に要約する。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において、改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 の

ベースラインからの変化量の群間差は 98 mL（統計学的有意差あり、p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 165 mL（名目上有意差あり、p<0.0001）であった。GP MDI 14.4 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であったが、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったため、推定に基づく結果ではない。

– FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。

- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上改善した（0.20 点、p=0.1321）。
- 全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で良好であった（-0.83 噴霧/日、名目上有意差あり、p<0.0001）。
  – 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で大きかった（それぞれ-1.08 点［p<0.0001］及び-0.50 点［p<0.0001］）。
- 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上良好であった（-0.49 点、p=0.5811）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下したが（増悪率比：0.90）、中等度又は重度の増悪リスクは同程度であった（ハザード比：1.003）。GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが数値上低減された（ハザード比：0.941）。
- GP MDI 14.4 µg 群と非盲検の Spiriva 18 µg 群との比較では、すべての共主要評価項目及び副次的評価項目の群間差の 95%信頼区間限界（下限又は上限）は事前に規定した非劣性マージンの範囲内にあった。共主要評価項目とした全 24 週間における投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は-31 mL（95%信頼区間：-52～-10 mL）であり、95%信頼区間下限が-85 mL より大きかったことから、GP MDI 14.4 µg は非盲検の Spiriva 18 µg に対して非劣性であると判断された。一方、副次的評価項目については、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったが、名目上の非劣性が示された。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 93 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 206 mL（p<0.0001）であった。FF MDI 9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
  – FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で統計学的に有意に改善した（0.30 点、p=0.0219）。

- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-1.08 噴霧/日、p<0.0001）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-1.51 点［p<0.0001］及び-0.67 点［p<0.0001］）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で数値上良好であった（-1.63 点、p=0.0625）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.75）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.822）。FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.735）。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 158 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 288 mL（p<0.0001）であった。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であったが、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったため、推定に基づく結果ではない。同様に、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群との比較においても統計学的に有意な改善が認められ、全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 60 mL 及び 64 mL（ともに p<0.0001）、全 24 週間におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 123 mL 及び 81 mL（ともに p<0.0001）であった。
  - 第 1 日目において、投与後 5 分以内では FF 成分の気管支拡張作用が治療効果に寄与したが、GP 成分の効果は投与後 1 時間で徐々に増大した。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善した（0.47 点、p=0.0003）。GP MDI 14.4 µg 群との比較においても、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意な改善が認められた（0.27 点、p=0.0086）。FF MDI 9.6 µg 群との比較においては、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上の改善が認められた（0.16 点、p=0.1060）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-1.08 噴霧/日、p<0.0001）。なお、症状コントロール状況は、GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上良好であったが（-0.26 噴霧/日、p=0.0619）、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群では同程度であった（-0.01 噴霧/日、p=0.9683）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で大きかった（それ

ぞれ-1.73 点［p<0.0001］及び-0.64 点［p=0.0015］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上変化量が大きかった（-0.22 点、p=0.2829）。
  - 全 24 週間における 1 日平均息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-0.74 点［p<0.0001］及び-0.25 点［p=0.0040］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上変化量が大きかった（-0.07 点、p=0.3919）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（それぞれ-2.39 点［p=0.0053］及び-1.90 点［p=0.0052］）。なお、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で数値上良好であった（-0.75 点、p=0.2640）。以上の結果から、GFF MDI 14.4/9.6 µg では FF 成分が QOL に対する治療効果に寄与していることが示唆された。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.83）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.791）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.712）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.91）、中等度又は重度の増悪リスクも数値上低減された（ハザード比：0.788）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.757）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では FF MDI 9.6 µg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上上昇したが（増悪率比：1.11）、中等度又は重度の増悪リスクは同程度であった（ハザード比：0.962）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群の治療失敗リスクは同程度であった（ハザード比：0.969）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と非盲検の Spiriva 18 µg 群の比較から、GFF MDI 14.4/9.6 µg について以下の結果が得られた。
  - 全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及び全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に基づき評価した結果から、非盲検の Spiriva 18 µg 群に比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg で肺機能の改善が認められた（それぞれ 29 mL［統計学的有意差あり、p=0.0052］及び 97 mL［名目上有意差あり、p<0.0001］）。
  - 全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難の改善は、両群間で同程度であった（0.08 点、p=0.4549）。
  - 全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、非盲検の Spiriva 18 µg 群に比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg で良好であった（-0.34 噴霧/日、名目上有意差あり、p=0.0126）。
  - 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量によって評価した QOL は、非盲検の Spiriva 18 µg 群に比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg で数値上良好であった（-0.48 点、p=0.4782）。

以上の結果より、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回吸入治療の有効性が確認された。

2.7.6.2.20.2.3 12 時間肺機能検査（PFT）サブスタディ

12 時間 PFT サブスタディの主要有効性評価項目である第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の最小二乗平均値は、プラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 µg 群、FF MDI 9.6 µg 群及び非盲検の Spiriva 18 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意な改善を示した。また、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群でもプラセボ MDI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。同様の傾向は第 1 日目においても認められた。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群での第 1 日目及び第 12 週時（定常状態時）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から、FEV_1 の改善は速やかであり（すなわち、投与後の初回測定時点［第 1 日目では投与 5 分後、第 12 週時では投与 15 分後］まで）、最大効果は投与後 2 時間に認められ、改善効果は 12 時間にわたり持続された。この結果は、非盲検の Spiriva 18 µg 群から得られた投与後 12 時間の測定データと概ね同様であったが、非盲検の Spiriva 18 µg 群での第 12 週時の FEV_1 の最大効果の発現時期は投与 4 時間後であった。いずれの実薬群においても、プラセボ MDI 群と比較して投与後 12 時間にわたり改善が認められた。FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

12 時間 PFT サブスタディに関する結果を投与群別に以下に要約する。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、PFT サブスタディの主要評価項目とした第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差 135 mL、$p<0.0001$）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 12 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FEV_1 $AUC_{0\text{-}6}$、FEV_1 $AUC_{6\text{-}12}$ 及び投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善が認められた（$p\leq0.0017$）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 1 日目においても改善が認められたが、その程度は概して第 12 週時で顕著であった。
- GP MDI 14.4 µg 群と非盲検の Spiriva 18 µg 群の比較において、第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の差は-52 mL［95%信頼区間：-102～-3 mL］）であり、95%信頼区間下限は-85 mL より小さかったことから、GP MDI 14.4 µg は非盲検の Spiriva 18 µg に対して非劣性であると結論できなかった。
- FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、PFT サブスタディの主要評価項目とした第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差 180 mL、$p<0.0001$）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 12 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FEV_1 $AUC_{0\text{-}6}$、FEV_1 $AUC_{6\text{-}12}$ 及び投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善が認められた（$p\leq0.0011$）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 1 日目においても改善が認められ、その程度は第 12 週時と同程度であった
- FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、PFT サブスタディの主要評価項目とした第 12 週時の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差 237 mL、$p<0.0001$）。また、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群と比較した場合も統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差はそれぞれ 102 mL［$p<0.0001$］及び 56 mL［$p=0.0196$］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群における第 12 週時のその他の結果を以下に示す。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6}、FEV_1 AUC_{6-12} 及び投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善が認められた（$p<0.0001$）
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較して、FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6}、FEV_1 AUC_{6-12} の改善が認められたが（$p\leq0.0221$）、投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善は同程度であった（最小二乗平均値の群間差 33 mL、$p>0.05$）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では FF MDI 9.6 µg 群と比較して、ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2} 及び FEV_1 AUC_{0-6} の改善が認められたが（$p\leq0.0031$）、FEV_1 AUC_{6-12} 及び投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善は同程度であった（最小二乗平均値の群間差はそれぞれ 45 mL 及び 28 mL、ともに $p>0.05$）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して、第 1 日目においても改善が認められたが、プラセボ MDI 群との比較での改善の程度は第 12 週時で顕著であった。FF MDI 9.6 µg と比較した改善効果は、第 1 日目に比べて第 12 週時で顕著であった。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では非盲検の Spiriva 18 µg 群との比較において、第 12 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6} 及び FEV_1 AUC_{6-12} の改善が認められた（$p\leq0.0407$）。
- FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

以上の 12 時間 PFT サブスタディの結果は、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回吸入治療の有効性を支持するものであった。

2.7.6.2.20.2.4 薬物動態サブスタディ

概して、中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg を投与したときのグリコピロニウムの薬物動態プロファイルは類似していた。同様に、中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び FF MDI 9.6 µg を投与したときのホルモテロールの薬物動態プロファイルも類似していた。

グリコピロニウムに関する結論

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg の両製剤とも、第 1 日目及び第 12 週時のグリコピロニウムの t_{max}（中央値）は 0.083 時間であった。
- 単回投与後（第 1 日目）及び反復投与後の第 12 週時におけるグリコピロニウムの全身曝露量（AUC_{0-12} 及び C_{max} に基づく）は、GFF MDI 14.4/9.6 µg と GP MDI 14.4 µg の間では同程度であった。第 1 日目及び第 12 週時の AUC_{0-12} について算出した幾何最小二乗平均値の GFF/GP 比（90%信頼区間）はそれぞれ 94.25%（78.52%～113.14%）及び 100.60%（84.23%～120.14%）であった。また、第 1 日目及び第 12 週時の C_{max} について算出した

幾何最小二乗平均値の GFF/GP 比（90%信頼区間）はそれぞれ 100.92%（83.00%～122.72%）及び 109.10%（88.87%～133.92%）であった。

- いずれの製剤を投与した場合も、グリコピロニウムの全身曝露量は単回投与後（C_{max}=20 pg/mL、AUC_{0-12}=42～47 pg*h/mL）に比べて反復投与後（C_{max}=24～29 pg/mL、AUC_{0-12}=89～93 pg*h/mL）に高値を示した。
- AUC_{0-12} 及び C_{max} に基づくグリコピロニウムの累積係数は、GFF MDI 14.4/9.6 µg についてそれぞれ 229.85%及び 139.52%であり、GP MDI 14.4 µg についてそれぞれ 199.48%及び 126.10%であった。

ホルモテロールに関する結論

- 第 1 日目及び第 12 週時の GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与後のホルモテロールの t_{max}（中央値）は 0.37～0.41 時間であったが、FF MDI 9.6 µg 投与後は 0.97～1.0 時間であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与時と比較して遅延した。
- 単回投与後（第 1 日目）及び反復投与後の第 12 週時におけるホルモテロールの全身曝露量（AUC_{0-12} 及び C_{max} に基づく）は、GFF MDI 14.4/9.6 µg と FF MDI 9.6 µg の間では同程度であった。第 1 日目及び第 12 週時の AUC_{0-12} について算出した幾何最小二乗平均値の GFF/FF 比（90%信頼区間）はそれぞれ 112.11%（99.33%～126.52%）及び 100.91%（88.37%～115.24%）であった。また、第 1 日目及び第 12 週時の C_{max} について算出した幾何最小二乗平均値の GFF/FF 比（90%信頼区間）はそれぞれ 118.76%（104.87%～134.50%）及び 101.33%（88.60%～115.89%）であった。
- いずれの製剤を投与した場合も、ホルモテロールの全身曝露量は第 1 日目（C_{max}=8～10 pg/mL、AUC_{0-12}=44～49 pg･h/mL）に比べて反復投与後（C_{max}=12～13 pg/mL、AUC_{0-12}=76～77 pg･h/mL）に高値を示した。
- AUC_{0-12} 及び C_{max} に基づくホルモテロールの累積係数は、GFF MDI 14.4/9.6 µg についてそれぞれ 151.82%及び 131.64%であり、FF MDI 9.6 µg についてそれぞれ 161.79%及び 151.10%であった。

全体として、薬物動態の結果から、グリコピロニウムとホルモテロールの間では、臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないことが示唆される。両化合物の配合剤である GFF MDI に配合されているグリコピロニウムは、ホルモテロールの薬物動態を変化させなかった。同様に、GFF MDI に配合されているホルモテロールは、グリコピロニウムの薬物動態を変化させなかった。第 1 日目と第 12 週時の間で AUC_{0-12} 及び C_{max} に基づいて比較した場合、グリコピロニウムについては最高で 2 倍、ホルモテロールについては最高で 1.62 倍となる蓄積が認められた。

2.7.6.2.20.2.5 医療資源の利用（HCRU）

COPD に関連する／COPD に関連しない HCRU は治験薬投与と関連がある入院も含め、投与群間で同程度であった。

2.7.6.2.20.2.6 投与量インジケータ

GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及びプラセボ MDI の投与量インジケータについて評価した、eCRF の情報又は分析機関の判定に基づく噴霧回数は被験者の報告に基づく噴霧回数と一致していた。

- 被験者が使用した最初の MDI について第 4 週時に評価した。被験者の報告に基づく噴霧回数と eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数との一致率は 84.2%で、平均差は-1.7 回であった。
- 第 4 週時において噴霧回数が一致していなかった MDI の割合は全体で 15.8%であった。その内訳は実際よりも多くカウントされていた MDI が 10.7%、実際よりも少なくカウントされていた MDI が 5.1%であった。
- 被験者の報告に基づく噴霧回数と eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数との一致率は第 4 週時に比較し第 2 週時で高かった（93.1%）。
- 投与量インジケータのすべての表示の進み具合のうち、表示が正確であった割合は被験者の報告に基づく噴霧回数が 10±2 回の場合は 64.2%であり、被験者の報告に基づく噴霧回数が 10±4 回の場合は 80.3%であった。
- MDI の重量に基づく噴霧回数と分析機関の判定に基づく噴霧回数との一致率は 85.7%であった。その他の噴霧回数（重量、分析機関の判定、被験者の報告及び eCRF に基づく各噴霧回数）間で比較した噴霧回数の一致率は 75.9～97.4%の範囲であった。

Pearl 社は、今回の投与量インジケータの精度及び信頼性に関する盲検下での初期の評価結果に基づき、治験に伴う交絡因子（被験者による eDiary への記録の遵守状況、2 吸入器の同時配布など）が存在しない状況で投与量インジケータの機能性、信頼性及び精度をより重点的に評価する目的で追加試験（PT003016 試験）を実施した。その結果、GFF MDI 14.4/9.6 µg の投与量インジケータについて評価した CRF 又は分析機関の判定に基づく噴霧回数と被験者の報告に基づく噴霧回数との一致率は 96%であった。

2.7.6.2.20.2.7 安全性

中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg を投与したときの安全性に問題はなく、また、忍容性も良好であった。

2.7.6.2.20.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 171に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 172に示す。

有害事象発現率は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（62.9%）、FF MDI 9.6 µg 群（59.5%）、GP MDI 14.4 µg 群（58.8%）、プラセボ MDI 群（62.7%）及び Spiriva 18 µg 群（62.7%）で同程度であった。

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象のうち、プラセボ MDI 群と比較して発現率が 1%以上高かった事象は、咳嗽（4.6% vs 3.2%）、関節痛（2.3% vs 0.5%）、歯膿瘍（2.1% vs 0.9%）、口内乾燥（1.7% vs 0.5%）及び不安（1.5% vs 0%）であったが、いずれも発現率の差は小さかった（2%未満）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象の発現率は、FF MDI 9.6 µg 群、GP MDI 14.4 µg 群及び Spiriva 18 µg 群での発現率と概ね同程度であった。
- GP MDI 14.4 µg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象のうち、プラセボ MDI 群と比較して発現率が 1%以上高かった事象は、咳嗽（4.4% vs 3.2%）、気管支炎（3.8% vs 1.8%）、頭痛（3.3% vs 0.5%）、不安（2.2% vs 0%）及び関節痛（1.8% vs 0.5%）であったが、いずれも発現率の差は小さかった（3%未満）。GP MDI 14.4 µg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象の発現率は、Spiriva 18 µg 群での発現率と概ね同程度であった。

- FF MDI 9.6 µg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象のうち、プラセボ MDI 群と比較して発現率が 1%以上高かった事象は、頭痛（3.3% vs 0.5%）、湿性咳嗽（2.0% vs 0.5%）、関節痛（1.5% vs 0.5%）及び不安（1.1% vs 0%）であったが、いずれも発現率の差は小さかった（3%未満）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群、FF MDI 9.6 µg 群及び GP MDI 14.4 µg 群における上気道感染、呼吸困難及び高血圧の発現率は、いずれもプラセボ MDI 群に比較して低かった。
- 比較的発現頻度の高かった有害事象を曝露量で調整した発現率で評価した場合においても、その傾向は同様であった。

表 171　有害事象発現状況（安全性解析集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]
At least 1 TEAE	331 (62.9) [822]	269 (59.5) [691]	265 (58.8) [723]	138 (62.7) [339]	283 (62.7) [754]
Drug-related[a] TEAEs	65 (12.4) [96]	59 (13.1) [93]	56 (12.4) [91]	31 (14.1) [47]	46 (10.2) [82]
Serious TEAEs	44 (8.4) [55]	29 (6.4) [35]	36 (8.0) [58]	16 (7.3) [21]	36 (8.0) [42]
Drug-related[a] serious TEAEs	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	3 (0.7) [5]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]
TEAEs leading to early discontinuation	39 (7.4) [55]	22 (4.9) [27]	33 (7.3) [57]	14 (6.4) [14]	22 (4.9) [23]
Deaths (all causes)					
During Treatment Period	3 (0.6) [4]	0	0	0	4 (0.9) [4]
During Treatment Period + 14 days	4 (0.8) [5]	0	0	0	4 (0.9) [4]

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: For the purpose of determining that a death occurred during the Treatment Period, the end of the Treatment Period was defined as the date of Visit 11a or the last date of treatment (for subjects who did not enter Study PT003008), the date of the Discontinuation Visit or the last date of treatment, whichever was later, or if these dates were missing, the date of the last data collection (ie, date of death).
The cause of death category was captured as missing for the event of bladder cyst in Subject [redacted] (GFF MDI 14.4/9.6 µg) because the adjudication committee attributed the subject's death to the event of metastatic neoplasm.
a Related=possibly, probably, or definitely related to study drug.
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 12-1 より引用

表 172　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=451) n (%)
At least 1 TEAE	331 (62.9)	269 (59.5)	265 (58.8)	138 (62.7)	283 (62.7)
感染症および寄生虫症	156 (29.7)	128 (28.3)	123 (27.3)	77 (35.0)	124 (27.5)
鼻咽頭炎	43 (8.2)	28 (6.2)	23 (5.1)	18 (8.2)	26 (5.8)
上気道感染	17 (3.2)	14 (3.1)	20 (4.4)	16 (7.3)	17 (3.8)
副鼻腔炎	18 (3.4)	11 (2.4)	11 (2.4)	7 (3.2)	15 (3.3)
気管支炎	11 (2.1)	10 (2.2)	17 (3.8)	4 (1.8)	10 (2.2)
尿路感染	10 (1.9)	8 (1.8)	9 (2.0)	5 (2.3)	12 (2.7)
肺炎	12 (2.3)	6 (1.3)	10 (2.2)	4 (1.8)	2 (0.4)
歯膿瘍	11 (2.1)	5 (1.1)	5 (1.1)	2 (0.9)	7 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (17.1)	78 (17.3)	75 (16.6)	47 (21.4)	71 (15.7)
咳嗽	24 (4.6)	18 (4.0)	20 (4.4)	7 (3.2)	19 (4.2)
呼吸困難	13 (2.5)	15 (3.3)	16 (3.5)	13 (5.9)	15 (3.3)
慢性閉塞性肺疾患	16 (3.0)	8 (1.8)	19 (4.2)	8 (3.6)	9 (2.0)
口腔咽頭痛	6 (1.1)	14 (3.1)	5 (1.1)	5 (2.3)	9 (2.0)
湿性咳嗽	3 (0.6)	9 (2.0)	2 (0.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
鼻漏	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (2.3)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	68 (12.9)	53 (11.7)	48 (10.6)	14 (6.4)	51 (11.3)
背部痛	17 (3.2)	16 (3.5)	15 (3.3)	7 (3.2)	16 (3.5)
関節痛	12 (2.3)	7 (1.5)	8 (1.8)	1 (0.5)	8 (1.8)
筋痙縮	8 (1.5)	10 (2.2)	5 (1.1)	3 (1.4)	6 (1.3)
胃腸障害	59 (11.2)	39 (8.6)	48 (10.6)	20 (9.1)	60 (13.3)
悪心	11 (2.1)	9 (2.0)	10 (2.2)	7 (3.2)	10 (2.2)
下痢	12 (2.3)	8 (1.8)	8 (1.8)	5 (2.3)	10 (2.2)
嘔吐	9 (1.7)	6 (1.3)	10 (2.2)	3 (1.4)	5 (1.1)
便秘	3 (0.6)	7 (1.5)	9 (2.0)	3 (1.4)	5 (1.1)
口内乾燥	9 (1.7)	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.5)	9 (2.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0	11 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (7.4)	24 (5.3)	34 (7.5)	12 (5.5)	29 (6.4)
胸痛	8 (1.5)	5 (1.1)	11 (2.4)	5 (2.3)	3 (0.7)
神経系障害	29 (5.5)	40 (8.8)	28 (6.2)	11 (5.0)	26 (5.8)
頭痛	5 (1.0)	15 (3.3)	15 (3.3)	1 (0.5)	6 (1.3)
精神障害	19 (3.6)	20 (4.4)	22 (4.9)	9 (4.1)	16 (3.5)
うつ病	7 (1.3)	9 (2.0)	5 (1.1)	4 (1.8)	5 (1.1)
不安	8 (1.5)	5 (1.1)	10 (2.2)	0	6 (1.3)
血管障害	14 (2.7)	18 (4.0)	9 (2.0)	13 (5.9)	15 (3.3)
高血圧	4 (0.8)	9 (2.0)	6 (1.3)	9 (4.1)	10 (2.2)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Table includes all terms whose incidence rounded up to 2.0% or higher.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 12-2 より引用

比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）を表 173に示す。

治験薬と関連のある有害事象発現率は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（12.4%）、FF MDI 9.6 µg 群（13.1%）及び GP MDI 14.4 µg 群（12.4%）で同程度であり、これらの投与群よりプラセボ MDI 群ではやや高く（14.1%）、Spiriva 18 µg 群ではやや低かった（10.2%）。治験薬と関連のある有害事象のうち、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群では振戦の発現率がプラセボ MDI 群及びその他の投与群と比較して僅かに高かった（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 1.0%、FF MDI 9.6 µg 群 1.1%、GP MDI 14.4 µg 群 0.2%、プラセボ MDI 群 0%及び Spiriva 18 µg 群 0.2%）。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 0.6%、FF MDI 9.6 µg 群 0.4%、GP MDI 14.4 µg 群 0.7%、プラセボ MDI 群 0.5%及び Spiriva 18 µg 群 0.2%）。治験薬と関連のある重篤な有害事象のうち、全投与群を通じて最も発現頻度の高かった事象は慢性閉塞性肺疾患であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群、FF MDI 9.6 µg 群及び GP MDI 14.4 µg 群の各 1 例（各 0.2%）報告されたが、プラセボ MDI 群及び Spiriva 18 µg 群での報告はなかった。

表 173　比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=451) n (%)
At least 1 related[a] TEAE	65 (12.4)	59 (13.1)	56 (12.4)	31 (14.1)	46 (10.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (4.4)	23 (5.1)	18 (4.0)	18 (8.2)	14 (3.1)
呼吸困難	7 (1.3)	7 (1.5)	6 (1.3)	6 (2.7)	4 (0.9)
咳嗽	9 (1.7)	6 (1.3)	8 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.4)	5 (2.3)	3 (0.7)
胃腸障害	10 (1.9)	8 (1.8)	8 (1.8)	3 (1.4)	16 (3.5)
口内乾燥	5 (1.0)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.5)	7 (1.6)
神経系障害	10 (1.9)	9 (2.0)	6 (1.3)	1 (0.5)	4 (0.9)
振戦	5 (1.0)	5 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頭痛	0	3 (0.7)	5 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.2)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Table includes all terms whose incidence rounded up to 1.0% or higher.
a Related=possibly, probably, or definitely related to study drug.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 12-4 より引用

いずれの投与群においても、ほとんどの有害事象の重症度は軽度～中等度であった。重度の有害事象の発現率は GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（8.2%）、GP MDI 14.4 µg 群（8.4%）及び Spiriva 18 µg

群（8.4%）で同程度であり、これらの投与群より FF MDI 9.6 µg 群及びプラセボ MDI 群ではやや低かった（それぞれ 6.2%及び 6.8%）。

2.7.6.2.20.2.7.2 死亡

死亡例一覧を表 174に示す。

治験薬投与中の死亡例の報告は計 8 例であり、その内訳は GFF MDI 14.4/9.6 µg 群での 4 例（0.8%）及び Spiriva 18 µg 群での 4 例（0.9%）であった。これらのうち、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群の 1 例は、投与終了後 14 日内の追跡期間中に報告された死亡であった。死因が心血管系に起因するものは 3 例（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 2 例及び Spiriva 18 µg 群 1 例）であった。その他の 5 例の死亡は、心血管系又は呼吸器系以外の原因によるものであった。なお、呼吸器系に起因する死亡例の報告はなかった。

表 174　死亡例一覧（スクリーニングされた全症例）

Treatment Group Subject/Age/Gender	Number of Days on Treatment Prior to Death[a]	Days Since Last Dose at Time of Death	Preferred Term/Verbatim Term	Relationship	Adjudicated Cause of Death Category
Prior to Randomization					
[redacted]/6[redacted]/M	NA	NA	遠隔転移を伴う肺癌/Metastatic lung cancer	Not Related	Cancer
[redacted]/6[redacted]/F	NA	NA	敗血症/Sepsis	Not Related	Respiratory
[redacted]/6[redacted]/M	NA	NA	脳出血/Intracerebral hemorrhage	Not Related	Cardiovascular
During Treatment or within 14 days Post-Treatment					
GFF MDI 14.4/9.6 µg					
[redacted]/7[redacted]/F	80	1	心停止/Cardiac arrest	Not Related	Cardiovascular
[redacted]/7[redacted]/M	163	9	膀胱嚢胞/Cystic mass in the bladder	Not Related	Cancer[b]
			遠隔転移を伴う新生物/Widely metastatic cancer of unknown primary	Not Related	
[redacted]/4[redacted]/M	139	0	銃創/Fatal gunshot wound to chest	Not Related	Other
[redacted]/6[redacted]/M	169	2[c]	急性心筋梗塞/Acute myocardial infarction	Not Related	Cardiovascular
Spiriva 18 µg					
[redacted]/5[redacted]/M	173	2	心突然死/Cardiovascular sudden death	Not Related	Cardiovascular
[redacted]/5[redacted]/F	120	1	過量投与/Overdose of pain meds[d]	Not Related	Other
[redacted]/5[redacted]/M	15	11	自殺既遂/Suicide[e]	Not Related	Other
[redacted]/7[redacted]/M	12	0	故意の自傷行為/Self-inflicted gunshot	Not Related	Other

Abbreviations: F=female; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; M=male; MDI=metered dose inhaler; NA=not applicable; SAE=serious adverse event.
Notes: Includes all subjects who died while on study and up to 14 days after final treatment dose (whichever was later).
Except for Subject [redacted] (who died within 14 days post-treatment), all other post-randomization deaths occurred during the Treatment Period. For the purpose of determining that a death occurred during the Treatment Period, the end of the Treatment Period was defined as the date of Visit 11a or the last date of treatment (for subjects who did not enter Study PT003008), the date of the Discontinuation Visit or the last date of treatment, whichever was later, or if these dates were missing, the date of the last data collection (ie, date of death).

a　Number of days on treatment=date of last dose of study drug-date of first dose of study drug +1.
b　For Subject [redacted], the site reported cystic mass in the bladder and metastatic cancer as fatal SAEs. However, the cause of death was confirmed by the adjudication committee as metastatic cancer and was not attributed to the cystic mass in the bladder. Thus, the adjudicated cause of death for the event cystic mass in the bladder is categorized as missing in the database.
c　The death of Subject [redacted] was considered post-treatment as the subject completed the study, but died within 14 days post-treatment.
d　The overdose experienced by Subject [redacted] was an accidental overdose and was not deemed as suicide by the Investigator.
e　Subject [redacted] committed suicide by carbon monoxide poisoning.

MedDRA 17.1　治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 12-8 より引用

2.7.6.2.20.2.7.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）を表 175に示す。

重篤な有害事象の発現率は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（8.4%）、GP MDI 14.4 µg 群（8.0%）及び Spiriva 18 µg 群（8.0%）で同程度であり、これらの投与群よりプラセボ MDI 群（7.3%）及び FF MDI 9.6 µg 群（6.4%）ではやや低かったが、投与群間差は小さかった（2%以下）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群及び GP MDI 14.4 µg 群では、重篤な有害事象に該当する肺炎の発現率がプラセボ MDI 群及びその他の投与群と比較して僅かに高かった（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 1.5%、FF MDI 9.6 µg 群 0%、GP MDI 14.4 µg 群 1.6%、プラセボ MDI 群 0.5%及び Spiriva 18 µg 群 0.2%）。重篤な有害事象である肺炎、大葉性肺炎又は異型肺炎の発現例 18 例のうち 11 例ではこれら事象の発現直前又は発現時に ICS が併用されていた。比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象を曝露量で調整した発現率で評価した場合においても、その傾向は同様であった。

表 175 重篤な有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=451) n (%)
At least 1 serious TEAE	44 (8.4)	29 (6.4)	36 (8.0)	16 (7.3)	36 (8.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (3.0)	12 (2.7)	18 (4.0)	9 (4.1)	8 (1.8)
慢性閉塞性肺疾患	15 (2.9)	8 (1.8)	17 (3.8)	7 (3.2)	8 (1.8)
急性呼吸不全	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	10 (1.9)	4 (0.9)	9 (2.0)	3 (1.4)	5 (1.1)
肺炎	8 (1.5)	0	7 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
大葉性肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0
敗血症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心臓障害	6 (1.1)	1 (0.2)	6 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0
心房細動	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.5)	7 (1.6)
肺扁平上皮癌	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.7)
肺腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (1.1)	1 (0.5)	4 (0.9)
アルコール中毒	0	0	2 (0.4)	0	0
転倒	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
腓骨骨折	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血管障害	3 (0.6)	4 (0.9)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
大動脈瘤	0	2 (0.4)	0	0	0

表 175 重篤な有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=451) n (%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
末梢血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	3 (0.6)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	2 (0.4)
腹痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.4)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.9)	0
神経系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 12-9 より引用

2.7.6.2.20.2.7.4 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）を表 176に示す。

概して治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は低く、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（7.4%）、GP MDI 14.4 µg 群（7.3%）及びプラセボ MDI 群（6.4%）で同程度であり、これらの投与群より FF MDI 9.6 µg 群及び Spiriva 18 µg 群ではやや低かった（各 4.9%）。投与中止に至った有害事象のうち、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群及び GP MDI 14.4 µg 群では肺炎の発現率がプラセボ MDI 群及びその他の投与群と比較して僅かに高かった（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 1.0%、FF MDI 9.6 µg 群 0%、GP MDI 14.4 µg 群 0.9%、プラセボ MDI 群 0%及び Spiriva 18 µg 群 0.2%）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群における投与中止に至った有害事象である呼吸困難の発現率は、いずれもプラセボ MDI 群と比較して低かった。

表 176 治験薬投与中止に至った有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=451) n (%)
At least 1 TEAE leading to permanent discontinuation	39 (7.4)	22 (4.9)	33 (7.3)	14 (6.4)	22 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (4.0)	10 (2.2)	16 (3.5)	8 (3.6)	6 (1.3)
慢性閉塞性肺疾患	13 (2.5)	6 (1.3)	13 (2.9)	4 (1.8)	5 (1.1)
呼吸困難	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (1.8)	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	8 (1.5)	4 (0.9)	8 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.4)

表 176 治験薬投与中止に至った有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 526) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%)	Placebo MDI (N=220) n (%)	Spiriva 18 µg (N=451) n (%)
肺炎	5 (1.0)	0	4 (0.9)	0	1 (0.2)
気管支炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
大葉性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿路感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
心臓障害	5 (1.0)	2 (0.4)	6 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.5)	0
心房細動	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
期外収縮	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.0)	0	2 (0.4)	0	3 (0.7)
肺扁平上皮癌	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.8)	0	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.2)
胸痛	0	0	2 (0.4)	1 (0.5)	0
疲労	3 (0.6)	0	0	0	0
血管障害	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
関節痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003006 試験）の Table 12-12 より引用

2.7.6.2.20.2.7.5 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（心血管イベント、振戦、尿閉、眼事象、胃腸事象及び抗コリン作動性事象）の発現率はいずれも低く、投与群間で概ね同程度であり、発現率が 2%を超えていた事象（基本語）はなかった。

2.7.6.2.20.2.7.6 臨床検査値

ベースラインから治療終了までの期間を通じ、血液学的検査項目に臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床的に重要と考えられる血液学的検査項目の低値は、ヘモグロビン及び白血球数では認められず、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群の 1 例（0.2%）で血小板数低下が認められたのみであった。

血糖値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較で平均値の顕著な上昇は認められなかった。臨床的に重要と考えられる高値に相当する血糖値の発現率はいずれの投与群においても同程度であった。

カリウム値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較で平均値の顕著な低下は認められなかった。臨床的に重要と考えられる低値に相当するカリウム値は GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で 2 例（0.4%）、FF MDI 9.6 µg 群及び Spiriva 18 µg 群で各 1 例（いずれも 0.2%）に認められた。これら 4 例のうち 2 例（FF MDI 9.6 µg 群及び Spiriva 18 µg 群の各 1 例）では、臨床的に重要と考えられる低値に相当するカリウム値の発現前の最長 5 年間にわたりフロセミドが併用されていた。

AST、ALT 及びビリルビン値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較における平均値の変動は僅かであった。なお、FF MDI 9.6 µg 群では他の投与群に比較して治療終了時の γ-GT のベースラインからの変化が比較的顕著であったが、これは、Visit 1（スクリーニング）時点で γ-GT が高値（526 U/L）を示していた合併症として脂肪肝を有する被験者の治療終了時の測定値が 2184 U/L と高値であったことが影響したと考えられる。肝機能検査パラメータ（γ-GT、AST、ALT、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）について臨床的に重要と考えられる高値の発現率は低く、いずれの投与群でも同程度であった。

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）の公式を用いて算出した eGFR 値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較で平均値の顕著な低下は認められなかった。臨床的に重要と考えられる低値に相当する eGFR 値は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で 2 例（0.4%）及び GP MDI 14.4 µg 群で 1 例（0.2%）に認められた。なお、その他の投与群では、治験期間中に臨床的に重要と考えられる低値に相当する eGFR 値は認められなかった。

2.7.6.2.20.2.7.7 心電図所見

いずれの投与群においても第 1 日目の投与 30 分後及び 2 時間後並びに治療終了時の投与前、投与 30 分後及び投与 2 時間後に測定した QTcF、PR 及び QRS 間隔にはベースラインと比較して重要な変化は認められなかった。ベースライン以降にみられた臨床的に重要と考えられる心電図検査値（すなわち、QTcF、PR 及び QRS 間隔の延長を示す臨床的に重要と考えられる高値）の発現率はいずれの投与群においても同程度であった。

2.7.6.2.20.2.7.8 バイタルサイン

いずれの投与群においても、心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧に顕著な経時変化は認められなかった。

2.7.6.2.20.3 結論

本治験の結果から、中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性が確認された。

2.7.6.2.21 PT003007 試験（評価資料）5.3.5.1.14

治験の課題： 中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検（被験薬及びプラセボ）プラセボ対照並行群間比較試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 140 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2013 年 7 月 9 日 最後の被験者の完了日：2015 年 2 月 25 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.21.1 試験方法

2.7.6.2.21.1.1 目的

全体的な目的

本治験の全体的な目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI 14.4/9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回、FF MDI 9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回及び GP MDI 14.4 μg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回の有効性及び安全性について、各実薬間並びにプラセボ MDI との比較により評価することであった。

有効性

有効性の主要目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、トラフ FEV_1 を肺機能の指標として、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI による治療の肺機能に対する有効性をプラセボ MDI と比較すること、並びに GFF MDI による治療の肺機能に対する有効性を FF MDI 及び GP MDI と比較することであった。

有効性の副次的目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI による治療の呼吸困難に対する効果を TDI focal スコアに基づいて比較検討すること（米国以外）、QOL に対する効果を SGRQ スコアに基づいて比較検討すること、並びに症状に対する効果を COPD の症状コントロールの間接的な指標であるレスキュー薬としての Ventoline HFA（サルブタモール硫酸塩吸入エアゾール剤）の使用回数の変化に基づいて比較検討することであった。さらに、第 1 日目（Visit 4）における効果発現までの時間を特定することも副次的目的とした。

有効性に関するその他の目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI による治療の PFT パラメータ及び COPD の増悪に対する効果、並びに夜間覚醒、昼夜のレスキュー薬とし

ての Ventolin HFA の使用回数、息切れ、咳嗽及び喀痰量に対する効果（被験者による eDiary に基づく）を評価することとした。

12 時間 PFT サブスタディ

12 時間 PFT サブスタディの目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI による治療の PFT パラメータに対する効果を、Visit 4（第 1 日目）及び Visit 8（第 12 週時）において 12 時間にわたり評価することとした。

HCRU

HCRU に関する目的は、全般的及び COPD 特異的な HCRU について投与群間で比較し評価することとした。

投与量インジケータ

投与量インジケータに関する目的は、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 又はプラセボ MDI による治療を Visit 4（第 1 日目）から Visit 6（第 4 週時）まで受けた被験者を対象に、投与量インジケータの精度、信頼性及び機能性を評価することとした。

安全性

安全性に関する目的は、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の安全性を、有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査所見に基づき、プラセボ MDI と比較することとした。

24 時間ホルター心電図サブスタディ

24 時間ホルター心電図サブスタディの目的は、Visit 6（第 4 週時）に得られた 24 時間ホルター心電図検査データを Visit 3（ホルター心電図データのベースライン）と比較検討することにより、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の安全性を評価することとした。

2.7.6.2.21.1.2 治験方法

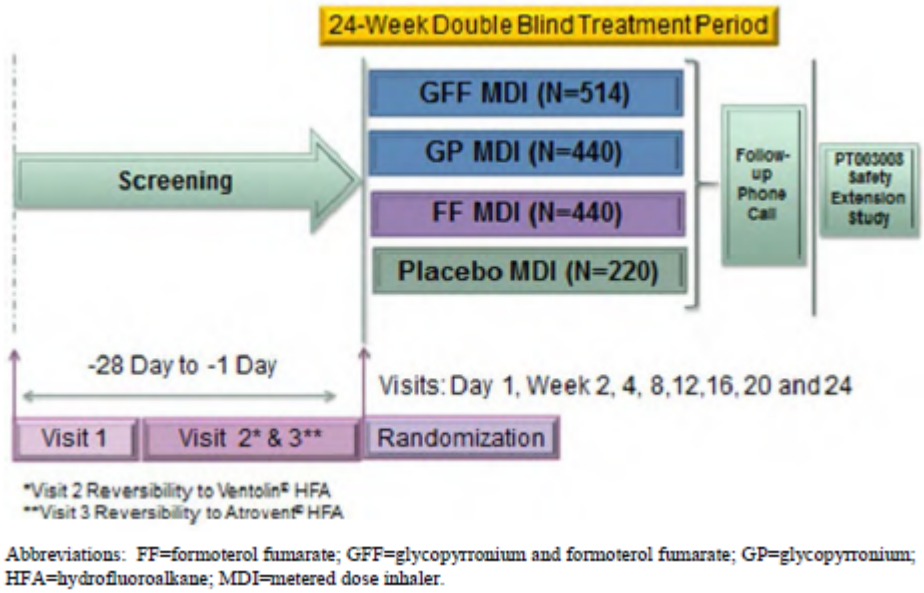
中等症から最重症の COPD 患者を対象とした本多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験では、GFF MDI 14.4/9.6 μg 1 日 2 回、GP MDI 14.4 μg 1 日 2 回及び FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回の有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較することとした。本治験では、12 時間 PFT サブスタディ及び 24 時間ホルター心電図サブスタディも計画され、一部の実施医療機関で実施された。なお、同一被験者が両方のサブスタディに参加することも可とされた。

組入れ基準を満たした被験者については、これまで受けていた COPD に対する維持療法を治験実施計画書の規定に従って調整することとした。これまでの維持療法薬を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上（Spiriva 又はその他の LAMA の場合は 2 週間以上）のスクリーニング期間を設けることとしたが、その際、Visit 2 の受診までの期間が 26 日を超えないこととした。

固定用量の ICS/LABA 配合剤が投与されていた被験者に対しては、配合剤の投与を中止し、治験期間中はその代替として同等の投与量及び投与方法で単剤の ICS を処方し、必要に応じて、治験依頼者が提供する Atrovent HFA（1 日 4 回）及び同じく治験依頼者が提供するレスキュー薬としての Ventolin HFA（頓用使用）に変更して COPD 症状をコントロールすることとした。これまで ICS 及び／又はホスホジエステラーゼ阻害薬の投与を受けていた被験者は、同一用量でこれらの治療薬の使用を継続することを可とした。なお、各来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 24に示す。治験薬による治療は GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回（以下 GFF MDI 14.4/9.6 µg 群）、GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回（以下 GP MDI 14.4 µg 群）、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回（以下 FF MDI 9.6 µg 群）及びプラセボ MDI 1 日 2 回（以下プラセボ MDI 群）の 4 投与群とした。被験者をこれらの投与群に 7:6:6:3 の比率で無作為に割り付けた。無作為化にあたっては、Ventolin HFA 投与時の気道可逆性（あり／なし）、COPD の重症度（中等症／重症／最重症）及び 12 時間 PFT サブスタディへの参加（参加／不参加）によって被験者を層別化した。なお、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI には、MDI の使用回数を追跡するための投与量インジケータが装着されていた。

図 24　　治験フロー図



治験総括報告書（PT003007 試験）の Figure 5-1 より引用

2.7.6.2.21.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

予定無作為割付例数は計 1614 例とした。本試験での無作為割付け例数は 1615 例であり、このうち安全性解析集団は 1610 例、有効性解析集団は 1609 例であった。

2.7.6.2.21.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

Visit 1（スクリーニング）時点の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、ATS/ERS が定義する完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ 10 pack-years 以上の喫煙歴のある現喫煙者又は元喫煙者であって、以下に定義する中等症から最重症の COPD を有する患者を組入れ対象とした。

- Visit 1（スクリーニング）の FEV_1/FVC が 0.70 未満、かつ FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。
- Visit 2 及び 3 の気管支拡張薬投与前及び投与後における FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。

- Visit 2 の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であり、FEV_1 が正常予測値の 30%未満である場合は、実測 FEV_1 は 750 mL 以上であること。
- Visit 4（第 1 日目）の気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、投与 60 分前及び 30 分前に測定した FEV_1 の平均値は NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値の 80%未満であること。

喘息と診断されている患者、肺癌やα1 抗トリプシン欠損症などの呼吸器疾患を併存している患者、あるいは腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患、又は被験者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者は本治験対象から除外した。被験者の安全を確保するため、本治験では治験実施計画書において中止基準を設けた。

2.7.6.2.21.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 7.2 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]
- FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 1 噴霧 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.21.1.6 治療期間

予定投与期間は 24 週間であり、各被験者の治験参加期間は最長で 32 週間であった。治験スケジュールを表 177に示す。

表 177　治験スケジュール

Procedures	Screening Period			Treatment Period									Follow-up
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Discon Visit	
Study Day/Week	D -28 to -9	D -21 to -2	D -19 to -1	D 1	Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	---	14 D Post-dose
Obtained Informed Consent	X												
Review Incl/Excl Criteria	X	X	X	X									
Verify Continued Eligibility					X	X	X	X	X	X	X		
Reversibility		X	X										
Demographics and Medical/Surgical History	X	X	X	X									
Smoking Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CAT		X											
MMRC		X											
Prior/Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spirometry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X										X	X	
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X	X	X	X	X	X		X			X	X	
Pregnancy Test	X							X			X	X	
Clinical Laboratory Testing	X			X		X		X			X	X	
Chest X-Ray	X												
Adjust COPD Medications	X										X	X	
COPD Exacerbations and Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inhalation Device Training	X												
Study Drug Dispensing/Collection	X			X		X	X	X	X	X	X	X	

表 177　治験スケジュール

Procedures	Screening Period			Treatment Period									Follow-up
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Discon Visit	
Study Day/Week	D -28 to -9	D -21 to -2	D -19 to -1	D 1	Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	---	14 D Post-dose
Study Drug Administration				X	X	X	X	X	X	X	X		
BDI/TDI				X		X	X	X	X	X	X	X	
SGRQ				X				X	X	X	X	X	
eDiary Training	X												
Review of Electronic Diary		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
24-Hour Holter Monitoring			X			X							
Review/Record Dose Indicator Reading				X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HCRU					X	X	X	X	X	X	X	X	
Telephone Contact		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X

Abbreviations: BDI=Baseline Dyspnea Index; CAT=chronic obstructive pulmonary disease assessment test; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; D=Day(s); Discon=Discontinuation; ECG=electrocardiogram; eDiary=electronic diary; HCRU=healthcare resource utilization; Excl=exclusion; HFA=hydrofluoroalkane; ICS=inhaled corticosteroid; Incl=inclusion; MDI=metered dose inhaler; MMRC=Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; LABA=long-acting beta agonist; PK=pharmacokinetic; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index; Wk=Week.
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 5-7 より引用

2.7.6.2.21.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]

2.7.6.2.21.1.8 評価基準

有効性の評価

全ての有効性の評価は、Visit 4 又はそれ以前に得られた投与前のベースライン値との比較に基づき行うこととした。肺機能及び症状に基づく評価項目について評価した。

製造販売承認申請のためのアプローチ（下記に規定）によって異なったが、主要評価項目はいずれも、朝の投与前のトラフ FEV_1 に基づき評価した。一部の地域では、共主要評価項目の評価が承認申請のため必要であった。そこで、承認申請のためのアプローチとして、米国、EU 及びハイブリッドアプローチと称する 3 種類のアプローチを規定した。

米国アプローチは、米国など、共主要評価項目の評価を必要としない国・地域で採用するアプローチである。EU アプローチは、欧州諸国など、共主要評価項目の評価を必要とする国・地域において承認申請のために採用するアプローチである。ハイブリッドアプローチは、共主要評価項目の評価をプラセボ MDI との比較においてのみ必要とし、GFF MDI と FF MDI 及び GP MDI との比較は必要とされない国･地域で採用するアプローチである。

主要評価項目（米国アプローチ）

米国アプローチにおける主要評価項目は、第 24 週時の朝の投与前に測定したトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量とした。

共主要評価項目（EU 及びハイブリッドアプローチ）

第 1 の共主要評価項目は全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量とし、第 2 の共主要評価項目は全 24 週間における TDI focal スコアとした。

副次的評価項目（米国アプローチ）

- 全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 全 24 週間におけるレスキュー薬としての Venetolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量
- 第 1 日目における効果発現までの時間

副次的評価項目（EU 及びハイブリッドアプローチ）

- 全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 全 24 週間におけるレスキュー薬としての Venetolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量
- 第 1 日目における効果発現までの時間

<u>その他の有効性評価項目</u>

第 1 日目に実施する評価（投与後 2 時間以内）

- 投与後の各時点に測定した FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2} のベースラインからの変化量、及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- FEV_1 改善の様々な閾値（10%以上、12%以上、200 mL 以上、12%以上かつ 200 mL 以上など）に基づき、FEV_1 においてベースラインからの改善が得られた被験者の割合

全 24 週間にわたり実施する評価（特に指定する場合を除く）

- すべての COPD の増悪率
- COPD の初回増悪（重症度を問わず）までの期間
- 中等度又は重度の COPD 増悪率
- 中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間
- 治療成功期間（治療失敗は、中等度または重度の COPD 増悪、あるいは何らかの理由によって治験を中止した場合と定義した）
- 全 24 週間、第 12～24 週時、及び無作為化後の各来院時（第 24 週時を含む）に実施するスパイロメトリー追加検査に基づく評価
  - 朝の投与前のトラフ FEV_1、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} のベースラインからの変化量
  - 投与 2 時間後までにみられたピーク FEV_1、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} のベースラインからの変化量
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC AUC_{0-2}、PEFR AUC_{0-2} 及び FEF_{25-75} AUC_{0-2}
- 「レスキュー薬としての Ventolin HFA 未使用」日数の割合
- 「夜間覚醒しなかった」日数の割合
- 「夜間覚醒が 3 回未満であった」日数の割合
- 「日中の症状がなかった」日数の割合
- 全 24 週間、第 12～24 週時及び 24 週間の治療期間中の 4 週毎の期間について評価した 1 日平均総症状スコア及び各症状（咳嗽、息切れ、喀痰量、夜間覚醒及びレスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数）の平均スコア、日中の平均総症状スコアと各症状の平均スコア、並びに夜間の平均総症状スコアと各症状の平均スコアのベースラインからの変化量
- 無作為化後の各来院時における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- 無作為化後の各来院時における TDI focal スコア
- 全 24 週間及び無作為化後の各来院時における TDI の各カテゴリー（機能障害、作業の程度及び労作の程度）
- TDI focal スコア平均値について、MCID である閾値 1 点以上を達成した被験者の割合
- 全 24 週間及び無作為化後の各来院時（第 24 週時を含む）における SGRQ の各ドメイン（症状、活動性及び影響）のスコアの変化
- SGRQ 総スコアの平均値について、MCID である閾値 4 点以上を達成した被験者の割合
- 第 24 週時の SGRQ 総スコアの平均値について、MCID である閾値 4 点以上を達成した被験者の割合

<u>12 時間 PFT サブスタディの評価項目</u>

- 主要評価項目：第 12 週時における FEV_1 AUC_{0-12}
- 第 1 日目及び第 12 週時に評価する追加評価項目：

- 次の連続スパイロメトリーパラメータ：FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6}、FEV_1 AUC_{6-12}、ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
- 第 1 日目における FEV_1 AUC_{0-12}
- FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} について、AUC_{0-12}、AUC_{0-2} 及びピーク値のベースラインからの変化量を求めて評価することとした。
- 投与後 12 時間までの各時点に測定した FEV_1、FVC、FEF_{25-75} 及び PEFR のベースラインからの変化量（投与 12 時間後のトラフ値のベースラインからの変化量を含む）

HCRU に関する評価

次の HCRU に関する評価項目についてデータを収集し、投与群間で比較した：欠勤日数、COPD に関連する／COPD に関連しない医療従事者への電話相談／受診の日数、救急外来への受診日数、入院日数（病棟、ICU 及び冠動脈疾患集中治療室での滞在日数を含む）、並びに被験者への気管挿管件数。

投与量インジケータに関する評価項目

主要な評価として、無作為割付け後に被験者が使用した最初の MDI に関して、投与量インジケータの表示に基づく噴霧回数を eCRF の情報及び被験者日誌の情報から特定された噴霧回数と比較した。投与量インジケータに関する追加評価項目として、最初の MDI について、Pearl Analytical Laboratory により、MDI の重量に基づく噴霧回数推定値及び回収後に分析機関で詳細に分析された噴霧回数を評価した。

安全性

安全性の評価項目を以下に示す。

- 有害事象
- 12 誘導心電図：心拍数、PR 間隔、QRS 軸、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcF 間隔
- 臨床検査
- バイタルサイン

24 時間ホルター心電図サブスタディの評価項目

- 主要評価項目：24 時間の平均心拍数のベースラインからの変化
- 副次的評価項目：
  - 夜間（22:00～6:00）及び日中（6:00～22:00）の平均心拍数のベースラインからの変化
  - 24 時間における最大心拍数のベースラインからの変化
  - 24 時間における最小心拍数のベースラインからの変化
  - 1 時間当たりの心室性期外収縮数（単発性の心室性期外収縮を含む）のベースラインからの変化
  - 1 時間当たりの 2 連発の心室性期外収縮数（通常の拍動の間に 2 連発の心室性期外収縮が発現した場合と定義）のベースラインからの変化
  - 1 時間当たりの 3 連発以上の心室性期外収縮数（通常の拍動の間に 3 連発以上の心室性期外収縮が発現した場合と定義）のベースラインからの変化
  - 持続性心室頻脈（心室性期外収縮の持続時間が 30 秒を超えるものと定義）の発現率
  - 上室性期外収縮（単発性の心房性期外収縮）の頻度のベースラインからの変化
  - 2 連発の上室性期外収縮の頻度のベースラインからの変化
  - 3 連発以上の上室性期外収縮の頻度のベースラインからの変化
  - 頻拍性の心房細動（100 拍/分を超える心拍数）の発現率

- その他の評価項目
  - 最大心拍数が「180 拍/分超」、「160 拍/分超、180 拍/分以下」、「140 拍/分超、160 拍/分以下」、「120 拍/分超、140 拍/分拍/分以下」、「100 拍/分超、120 拍/分以下」及び「100 拍/分以下」の被験者の割合
  - 最小心拍数が「60 拍/分超」、「50 拍/分超、60 拍/分以下」、「40 拍/分超、50 拍/分以下」及び「40 拍/分以下」の被験者の割合
  - 1 時間当たりの心室性期外収縮数のベースラインからの変化が次の各カテゴリーに分類される被験者の割合：「不変」、「1 回以上、60 回未満の増加」、「60 回以上、120 回未満の増加」、「120 回以上の増加」、「1 回以上、60 回未満の減少」、「60 回以上、120 回未満の減少」、「120 回以上の減少」

2.7.6.2.21.1.9 統計手法

有効性

有効性評価項目に関する解析（薬物動態に関する目的を除く）は ITT 集団を対象として実施した。また、PP 集団（治験実施計画書に準拠した集団）を対象とした補助的な解析も実施した。TDI 及び SGRQ については、症状を有する集団のみを対象とした補助的な解析も実施した。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した。PP 集団は、ITT 集団の被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が生じる前に無作為化後のデータが得られた全被験者からなる集団とした。また、症状を有する集団は、Visit 2 に評価した CAT が 10 以上であった全被験者からなる集団とした。

朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量については、反復測定線形モデルを用いて解析した。このモデルには、ベースラインの FEV_1 及び Ventolin HFA 投与時の気道可逆性を連続尺度の共変量として含め、さらに、来院、治療、来院別の治療、ベースライン時の喫煙習慣及びベースライン時の ICS の使用をカテゴリカルな共変量として含めた。この場合のベースライン値は、第 1 日目（Visit 4）の投与前に得られた、欠測でない投与 60 分前及び 30 分前の値の平均値とした。被験者内における自己相関のモデルとしては、無構造の相関モデルを用いた。第 24 週時及び全 24 週間の治療期間における投与群間差の推定値は、対比を用いて求めた。全 24 週間の平均値の解析は、米国アプローチでは副次的評価項目とし、EU 及びハイブリッドアプローチでは共主要評価項目とした。各投与群間差について、両側検定による p 値及び点推定値とその両側 95%信頼区間を算出した。欠測でないすべてのデータを用いた。

朝の投与前のトラフ FEV_1 に関する追加の補助的な解析では、第 24 週時及び全 24 週間の治療期間におけるベースラインからの変化量並びに第 12～24 週時及び各時点の投与群間差を反復測定 ANCOVA モデルに基づいて推定した。さらに、朝の投与前のトラフ FEV_1 に関する加重平均の解析も実施した。

全 24 週間における TDI focal スコアは EU 及びハイブリッドアプローチでのみ適用する第二の共主要評価項目であり、上記と同様な反復測定 ANCOVA モデルにて解析した。同モデルでは、ベースライン時の FEV_1 の代わりにベースライン呼吸困難指数（Baseline Dyspnea Index）を連続尺度の共変量とした。

欠測データの性質に対する主要解析の頑健性を評価するため、感度分析も実施することとした。

主要評価項目の FEV_1 及び TDI に関連する副次的評価項目の解析は、有効性の主要評価項目の解析と同様の手法で実施した。

肺機能（FEV_1 及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量）、TDI、SGRQ 及びレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用に関連するその他の評価項目の解析も、主要及び副次的評価項目の解析に用いた手法と同様の手法で実施した。COPD の増悪数及び増悪を発現した被験者の割合（増悪率）は全体で集計し、さらに重症度別でも集計した。全ての重症度を含む COPD の増悪率の解析には負の二項分布回帰を用いた。COPD 初回増悪までの期間及び治療成功期間の解析には Cox 回帰モデルを用いた。

第 I 種の過誤の制御方法

本治験では承認申請のためのアプローチとして 3 種類のアプローチ（米国、EU 及びハイブリッド）を採用しているため、第 I 種の過誤を制御するための計画をアプローチ毎に別々に策定した。主要評価項目は承認申請のためのアプローチによって異なったが、いずれも、朝の投与前のトラフ FEV_1 に基づき評価した。主要及び副次的評価項目に関する第 I 種の過誤は、逐次及び同時アプローチを併用することにより制御した。

12 時間 PFT

第 1 日目及び第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を台形法にて算出し、治験薬投与時点から最終測定時点までの時間（概して 12 時間）で除して加重平均値に変換した。第 1 日目及び第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について、ベースライン時の FEV_1 及びスクリーニング時の Ventolin HFA 投与による気道可逆性を連続尺度の共変量とし、治療、ベースライン時の喫煙習慣及びベースライン時の ICS の使用をカテゴリカルな共変量とする ANCOVA モデルにて投与群間差を評価した。各時点の各投与群間差について、両側検定による p 値及び点推定値とその両側 95%信頼区間を算出した（ITT 及び PP 集団）。追加の補助的な解析として FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FEV_1 $AUC_{0\text{-}6}$ 及び FEV_1 $AUC_{6\text{-}12}$ についても、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ と同様に算出して解析した（ITT 集団）。さらに、第 1 日目及び第 12 週時の投与後 12 時間にみられたピーク FEV_1 のベースラインからの変化量についても、投与前の FEV_1 の加重平均値の解析に用いたモデルと同一の ANCOVA モデルにて推定し、投与群間で比較した（ITT 集団）。また、FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ についても同様に、$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}2}$ 及びピーク値のベースラインからの変化量の解析を実施した。

HCRU

治療期間中に生じた欠勤日数及び被験者の家族が欠勤した日数について、未調整（被験者 1 例あたり）の日数及び調整済み（1 年間における被験者 1 例あたり）の日数を算出し、投与群別に示した。

医療従事者への電話相談又は受診の日数、救急外来への受診日数、入院日数（病棟、ICU 及び冠動脈疾患集中治療室での滞在日数を含む）、並びに被験者への気管挿管イベント数について、投与群別及び COPD との関連性（COPD と関連あり、COPD と関連なし、関連なしと関連ありの合計）別に示した。入院に関連する評価項目のうち、治験薬と関連がある有害事象による入院についてはその日数も集計した。また、治療中の全被験者の平均受診日数についても、未調整（被験者 1 例あたり）の日数及び調整済み（1 年間における被験者 1 例あたり）の日数を算出した。

投与量インジケータ

主要解析は、投与量インジケータに表示された残存噴霧回数から推定された使用噴霧回数（eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数）と、無作為割付け後に被験者が使用した最初の MDI に関して eCRF の情報及び被験者日誌から特定された噴霧回数（被験者の報告に基づく噴霧回数）の比較とした。投与量インジケータは 10 回噴霧ごとに表示がカウントされることから、この表示から 10 回単位の噴霧回数が推定可能である。データについては、被験者全体（主要データとみなす）及び投与群別に集計した。eCRF の投与量インジケータの表示記録

に基づく噴霧回数と被験者の報告に基づく噴霧回数との差が 20 回以内である場合、これら 2 つの噴霧回数は一致している（噴霧の一貫性あり）と判断した。

副次的解析として、eCRF 及び被験者日誌データに基づいて以下を算出した。

- インジケータの表示は正確に進んでいると判断できる噴霧回数の誤差（±2 回）：投与量インジケータに表示されている数字が次の読み取り値に進むまでの噴霧回数を記録し、その回数が 8～12 回であれば、インジケータの表示は正確に進んでいると判断した。
- インジケータの表示は正確に進んでいると判断できる噴霧回数の誤差（±4 回）：投与量インジケータに表示されている数字が次の読み取り値に進むまでの噴霧回数を記録し、その回数が 6～14 回であれば、インジケータの表示は正確に進んでいると判断した。

さらに回収後に分析室の環境下で、次の 2 種類の噴霧回数を推定した：サスペンションの重量に基づいて推定した噴霧回数、分析機関で算出した投与量インジケータの表示に基づく噴霧回数。これら 2 種類の噴霧回数推定値を 1 対として（相互に比較して）図表にまとめ、さらに最初に求めた 2 種類の噴霧回数推定値である「被験者の報告に基づく推定値」と「eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数」を対比較したデータも図表にまとめた。

安全性

安全性の解析は、安全性解析集団を対象として実施した。安全性解析集団は、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した。安全性の評価項目として、有害事象及び重篤な有害事象の記録に加えて、身体所見（診察所見）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値を評価した。

各投与群において治験薬投与中に発現又は悪化した有害事象（以下、「有害事象」と記載）及び重篤な有害事象の発現について、頻度、発現率、重症度、治験薬との因果関係、治験中止の有無、及び注目すべき MedDRA 標準検索式／グループ化用語別に集計した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査の結果については、観測値及びベースライン値からの変化の要約統計量（例数 n、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値）を提示した。臨床的に重要と考えられる検査結果についてはその発現件数及び発現率を集計し、臨床的に問題となる心電図異常は有害事象の要約に含めることとした。

24 時間ホルター心電図検査

24 時間ホルター心電図に関する解析は、いずれもホルター心電図解析対象集団を解析対象とした。ホルター心電図解析対象集団は、安全性解析集団の被験者のうち、Visit 3（ホルター心電図のベースライン）及び Visit 6（第 4 週時）の両時点において少なくとも 18 時間のホルター心電図データが得られている集団とした。ホルター心電図では、統計解析計画書の規定に従って連続 12 誘導心電図を記録し、不整脈をモニタリングすることとした。

第 4 週時のホルター心電図から得られた 24 時間の平均心拍数のベースラインからの変化について、ベースライン時の 24 時間の平均心拍数（スクリーニング時の 24 時間連続ホルター心電図から得られた値）を共変量とする ANCOVA モデルにて解析し、投与群間差を評価した。最小二乗平均値及び投与群間差の推定値とその 95%信頼区間を提示した。生データの平均値及びベースラインからの変化量も投与群別に集計した。

第 4 週時に得られた夜間（22:00～6:00）の平均心拍数、日中（6:00～22:00）の平均心拍数、24 時間における最大心拍数、及び 24 時間における最小心拍数についても、それらのベースラインからの変化をホルター心電図に関する主要評価項目と同様の手法で解析した。また、統計解析計画書に規定した最大心拍数及び最小心拍数別に分類した治療期間中の被験者の割合について、そ

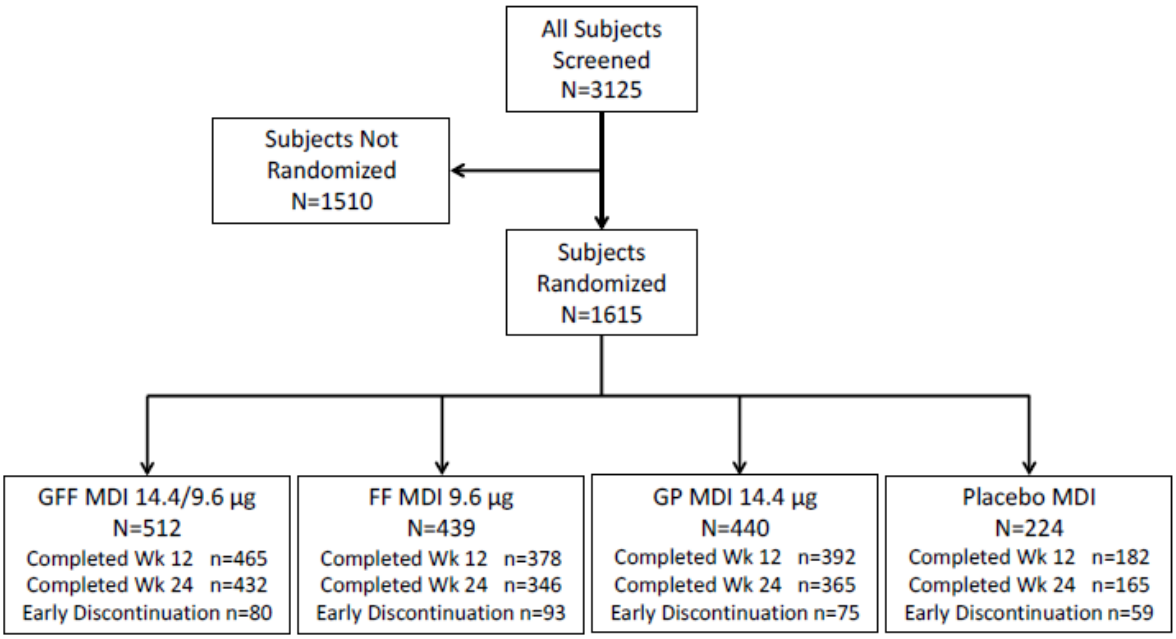
れらの頻度分布を示した。単発性心室性期外収縮、2 連発性心室性期外収縮、3 連発以上の心室性期外収縮、単発性上室性期外収縮、2 連発性上室性期外収縮及び 3 連発以上の上室性期外収縮の出現回数のベースラインからの変化を記述的に要約した。心室性及び上室性の変数（評価項目）は Wilcoxon 順位和検定にて解析し、投与群間で対比較した。生データの平均値及びベースラインからの変化量も投与群別に集計した。さらに、location shift（投与群間差の中央値）の Hodged-Lehmann 推定量の 95%信頼区間も示した。

2.7.6.2.21.2　試験成績

2.7.6.2.21.2.1　症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を図 25及び表 178に示す。

図 25　症例の内訳



Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; Wk=Week.

治験総括報告書（PT003007 試験）の Figure 6-1 より引用

表 178　患者の内訳及び早期中止例の中止理由（無作為割付けされた全被験者）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=512) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=439) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=440) n (%)	Placebo MDI (N=224) n (%)	All Subjects (N=1615) n (%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	512 (100.0)	439 (100.0)	440 (100.0)	224 (100.0)	1615 (100.0)
Completed Week 12	465 (90.8)	378 (86.1)	392 (89.1)	182 (81.3)	1417 (87.7)
Completed Week 24	432 (84.4)	346 (78.8)	365 (83.0)	165 (73.7)	1308 (81.0)
Early Discontinuation[a]	80 (15.6)	93 (21.2)	75 (17.0)	59 (26.3)	307 (19.0)
Reason for Early Discontinuation					
Adverse Event(s)	23 (4.5)	21 (4.8)	14 (3.2)	19 (8.5)	77 (4.8)
Administrative Reasons	2 (0.4)	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.9)	10 (0.6)
Lack of Efficacy	4 (0.8)	3 (0.7)	8 (1.8)	7 (3.1)	22 (1.4)
Subject Discretion	29 (5.7)	28 (6.4)	21 (4.8)	15 (6.7)	93 (5.8)
Lost to Follow-up	8 (1.6)	8 (1.8)	9 (2.0)	4 (1.8)	29 (1.8)
On or Before Week 24	8 (1.6)	8 (1.8)	9 (2.0)	4 (1.8)	29 (1.8)
After Week 24	0	0	0	0	0
Investigator Discretion	2 (0.4)	7 (1.6)	5 (1.1)	4 (1.8)	18 (1.1)
Major Protocol Violation	2 (0.4)	6 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.4)	11 (0.7)
Protocol-Specified Criteria	10 (2.0)	15 (3.4)	15 (3.4)	7 (3.1)	47 (2.9)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler.
Note: Subject [redacted] was not treated, was randomized in error, and had a reason for study discontinuation of major protocol violation. The subject was not included in this table.
a Early discontinuation was defined as failure to complete the final visit.
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 6-1 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の患者背景を表 179及び表 180に示す。

本試験に組み入れられた被験者集団は中等症から最重症の COPD 患者であった。ITT 集団の人口統計学的特性及びその他の患者背景は投与群間でほぼ同様であった。本試験の被験者の平均年齢は 62.9 歳であった。喫煙習慣は投与群間でほぼ同様であり、全被験者の 53.2%が現喫煙者であり、平均喫煙量は 50.9 pack-year であった。ベースライン時の ICS の使用も投与群間で概ね同程度であり、全被験者のベースライン時の ICS 使用率は 37.9%であった。本治験に組み入れられた被験者は中等症から最重症の COPD であったことから、被験者の大半（73.6%）で注目すべき心血管リスク因子があり、全被験者の 22.1%が組入れ前 12 カ月以内にステロイド薬の全身投与や抗生物質による COPD 増悪の治療を受けていた。全被験者の約半数は少なくとも 1 種類の COPD 治療薬を併用しており、最も頻用されていた治療薬はフルチカゾンプロピオン酸エステルであった（全被験者の 17.7%）。

表 179　人口統計学的特性（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 510)	FF MDI 9.6 µg (N=437)	GP MDI 14.4 µg (N=439)	Placebo MDI (N=223)	All Subjects (N=1609)
Age (years)					
n	510	437	439	223	1609
Mean (SD)	62.8 (8.2)	62.6 (7.8)	62.8 (8.4)	64.2 (8.7)	62.9 (8.3)
Median	63.0	63.0	63.0	65.0	63.0
Min, Max	40, 80	45, 80	40, 80	40, 80	40, 80
Age Group, n (%)					
<65 years	283 (55.5)	251 (57.4)	238 (54.2)	107 (48.0)	879 (54.6)
≥65 years	227 (44.5)	186 (42.6)	201 (45.8)	116 (52.0)	730 (45.4)
Gender, n (%)					
Male	272 (53.3)	247 (56.5)	242 (55.1)	125 (56.1)	886 (55.1)
Female	238 (46.7)	190 (43.5)	197 (44.9)	98 (43.9)	723 (44.9)
Race, n (%)					
Black or African American	43 (8.4)	34 (7.8)	34 (7.7)	24 (10.8)	135 (8.4)
White	458 (89.8)	398 (91.1)	399 (90.9)	198 (88.8)	1453 (90.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	2 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (0.2%)
American Indian or Alaska Native	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	6 (0.4)
Asian	6 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	8 (0.5)
Other	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	4 (0.2)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic	20 (3.9)	13 (3.0)	11 (2.5)	7 (3.1)	51 (3.2)
Non-Hispanic	490 (96.1)	424 (97.0)	428 (97.5)	216 (96.9)	1558 (96.8)
BMI（kg/m^2）					
n	510	437	439	223	1609
Mean (SD)	28.2 (6.6)	28.0 (6.1)	28.8 (6.6)	28.2 (6.5)	28.3 (6.5)
Median	27.2	27.3	27.6	27.7	27.4
Min, Max	14.7, 53.0	15.2, 61.2	14.2, 49.6	14.4, 61.4	14.2, 61.4

Abbreviations: BMI=body mass index; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; MDI=metered dose inhaler; Min=minimum; SD=standard deviation.
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 6-5 より引用

表 180　ベースライン時における喫煙習慣、CAT 総スコア、MMRC グレード及び ICS の使用状況（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510)	FF MDI 9.6 µg (N=437)	GP MDI 14.4 µg (N=439)	Placebo MDI (N=223)	All Subjects (N=1609)
Smoking Status[a], n (%)					
Current Smoker	268 (52.5)	252 (57.7)	226 (51.5)	110 (49.3)	856 (53.2)
Former Smoker	242 (47.5)	185 (42.3)	213 (48.5)	113 (50.7)	753 (46.8)
Number of pack years[b] smoked, n	510	437	439	223	1609
Mean (SD)	50.5 (26.7)	50.6 (25.6)	50.4 (26.4)	53.2 (25.5)	50.9 (26.2)
Total CAT Score[c], n	509	436	437	219	1601
Mean (SD)	18.6 (7.6)	18.7 (7.2)	18.9 (7.6)	18.2 (7.7)	18.7 (7.5)
<10, n (%)	64 (12.5)	47 (10.8)	53 (12.1)	30 (13.5)	194 (12.1)
≥10, n (%)	445 (87.3)	389 (89.0)	384 (87.5)	189 (84.8)	1407 (87.4)
<15, n (%)	155 (30.4)	124 (28.4)	131 (29.8)	73 (32.7)	483 (30.0)
≥15, n (%)	354 (69.4)	312 (71.4)	306 (69.7)	146 (65.5)	1118 (69.5)
<20, n (%)	286 (56.1)	237 (54.2)	229 (52.2)	126 (56.5)	878 (54.6)
≥20, n (%)	223 (43.7)	199 (45.5)	208 (47.4)	93 (41.7)	723 (44.9)
Missing, n (%)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (1.8)	8 (0.5)
MMRC Grade[d], n	509	436	438	223	1606
Mean (SD)	1.7 (1.0)	1.7 (1.0)	1.8 (0.9)	1.8 (1.0)	1.7 (1.0)
<2, n (%)	221 (43.3)	195 (44.6)	186 (42.4)	94 (42.2)	696 (43.3)
≥2, n (%)	288 (56.5)	241 (55.1)	252 (57.4)	129 (57.8)	910 (56.6)
Missing, n (%)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.2)
Used Inhaled Corticosteroids at Baseline, n (%)					
Yes	192 (37.6)	157 (35.9)	172 (39.2)	89 (39.9)	610 (37.9)
No	318 (62.4)	280 (64.1)	267 (60.8)	134 (60.1)	999 (62.1)

Abbreviations: CAT=Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; ITT=intent-to-treat; MDI=metered dose inhaler; MMRC=Modified Medical Research Council Scale; SD=standard deviation.

a Former smokers are defined as those who have stopped smoking for at least 6 weeks prior to the first Screening Visit.

b Number of pack-years smoked=(number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.

c The total CAT score ranges from 0 to 40 and is the sum of 8 CAT item scores that are each scored from 0 to 5, where higher scores represent poorer health status.

d MMRC grades range between 0 and 4, where 4 represents the highest level of breathlessness.

治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 6-6 より引用

スクリーニング時に実施したスパイロメトリー測定及び気道可逆性試験の結果は投与群間で同程度であった。スクリーニング時に全被験者について測定した FEV_1 の平均値は Ventolin HFA 投与前では 1.311 L（予測値の 44.48%）であり、Ventolin HFA 投与後では 1.528 L（予測値の 51.92%）であった。さらに、Atrovent HFA の投与前と投与後の FEV_1 の平均値はそれぞれ 1.304 L（予測値の 44.26%）及び 1.511 L（予測値の 51.37%）であった。FEV_1 に基づく Ventolin 投与後の気道可逆性の平均改善率は 19.2%（Ventolin HFA 投与前値との差の平均値 219.1 mL）であり、Atrovent HFA 投与後では 18.0%（Atrovent HFA 投与前値との差の平均値 208.5 mL）であった。全

被験者の約半数において、Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性（すなわち、12%以上及び 200 mL 以上の FEV_1 の改善）が認められた。なお、Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性は投与群間で同程度であった。

2.7.6.2.21.2.2 有効性

有効性に関する要約及び結論は、第 I 種の過誤の制御方法により結果の解釈が異なるため、米国アプローチのみ別に記載し、EU アプローチとハイブリッドアプローチは併せて記載する。

米国アプローチ：

米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に関する結果の概要を表181に示す。

表 181 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（米国アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Primary Endpoint					
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) at Week 24					
LSM Diff.	49	47	103	56	54
95% CI	(12, 87)	(10, 85)	(67, 140)	(27, 85)	(25, 83)
p-value	0.0100*	0.0138*	<.0001*	0.0002*	0.0003*
Secondary Endpoints					
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) over 24 Weeks					
LSM Diff.	74	72	129	57	55
95% CI	(47, 100)	(45, 98)	(103, 155)	(36, 78)	(34, 76)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Peak Change from Baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours Post-dose at Week 24					
LSM Diff.	140	185	267	81	126
95% CI	(99, 182)	(143, 227)	(226, 308)	(49, 114)	(94, 159)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Change from Baseline in SGRQ Total Score at Week 24					
LSM Diff.	-0.94	-1.06	-1.72	-0.66	-0.78
95% CI	(-3.07, 1.20)	(-3.20, 1.09)	(-3.80, 0.37)	(-2.32, 0.99)	(-2.43, 0.86)
p-value	0.3902	0.3349	0.1060	0.4334	0.3518
Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.47	-0.75	-1.04	-0.29	-0.57
95% CI	(-0.80, -0.14)	(-1.08, -0.42)	(-1.37, -0.72)	(-0.55, -0.03)	(-0.83, -0.31)
p-value	0.0053*	<0.0001*	<0.0001*	0.0274#	<0.0001*
Time To Onset of Action on Day 1 [a]					
p-value at 5 min	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

表 181　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（米国アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
p-value at 15 min	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

Abbreviations: CI=confidence interval; Diff.=difference; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane ; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; MDI=metered dose inhaler; min=minutes; NA=not applicable; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; US=United States.
Notes: *=statistically significant/superior; #=nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.
a The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 7-1 より引用

米国アプローチに基づく重要な有効性評価項目に関する結果を治療別に以下に要約する。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 49 mL（p=0.0100）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 74 mL（p<0.0001）、第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 140 mL（p<0.0001）であった。GP MDI 14.4 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-0.47 噴霧/日、P=0.0053）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で大きかった（それぞれ-0.76 点［p=0.0031］及び-0.28 点［p=0.0128］）。
- 副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上良好であった（-0.94 点、p=0.3902）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.91、p=0.6523）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も数値上延長した（ハザード比：0.883、p=0.4931）。GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.739、p=0.0300）。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 47 mL（p<0.0138）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 72 mL（p<0.0001）、第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 185 mL（p<0.0001）であった。FF MDI 9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-0.75 噴霧/日、p<0.0001）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で大きかった（それぞれ-1.03 点［p<0.0001］及び-0.35 点［p=0.0018］）。
- 副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で数値上良好であった（-1.06 点、p=0.3349）。
- FF MDI 9.6 µg 群とプラセボ MDI 群で中等度又は重度の COPD 増悪率は同程度であったが（増悪率比：1.00、p=0.9828）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間は FF MDI 9.6 µg 群で数値上延長した（ハザード比：0.876、p=0.4702）。FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが数値上低減された（ハザード比：0.862、p=0.2776）。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 103 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 129 mL（p<0.0001）、第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 267 mL（p<0.0001）であった。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。同様に、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群との比較においても統計学的に有意な改善が認められ、第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 54 mL 及び 56 mL（ともに p≤0.0003）、全 24 週間における同変化量の群間差はそれぞれ 55 mL 及び 57 mL（ともに p<0.0001）、24 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 126 mL 及び 81 mL（ともに p<0.0001）であった。
  - 第 1 日目において、投与後 5 分以内では FF 成分の気管支拡張作用が治療効果に寄与したが、GP 成分の効果は投与後 1 時間で徐々に増大した。
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（それぞ

れ-1.04 噴霧/日［p<0.0001］及び-0.57 噴霧/日［p<0.0001］）。なお、症状コントロール状況は、FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で名目上有意に良好であった（-0.29 噴霧/日、p=0.0274）。

- 全 24 週間における 1 日平均総症状スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ-1.39 点［p<0.0001］及び-0.62 点［p=0.0022］）。なお、FF MDI 9.6 μg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で数値上変化量が大きかった（-0.35 点、p=0.0828）。
- 全 24 週間における 1 日平均息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ-0.60 点［p<0.0001］、-0.32 点［p=0.0002］及び-0.25 点［P=0.0035］）。

- 副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で数値上良好であった（それぞれ-1.72 点［p=0.1060］、-0.78 点［p=0.3518］及び-0.66 点［p=0.4334］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 μg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.74、p=0.1242）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も延長した（ハザード比：0.680、p=0.0348）。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.620、p=0.0005）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では GP MDI 14.4 μg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.81、p=0.1898）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も数値上延長した（ハザード比：0.771、p=0.0876）。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では GP MDI 14.4 μg 群と比較して治療失敗リスクが数値上低減された（ハザード比：0.839、p=0.1468）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では FF MDI 9.6 μg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.73、p=0.0567）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も数値上延長した（ハザード比：0.777、p=0.1036）。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では FF MDI 9.6 μg 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.720、p=0.0052）。

以上の結果より、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 μg、GP MDI 14.4 μg 及び FF MDI 9.6 μg の 1 日 2 回吸入治療の有効性が確認された。

EU／ハイブリッドアプローチ

EU／ハイブリッドアプローチにおける有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する結果の概要を表 182に示す。

第 I 種過誤の制御方法については、EU アプローチとハイブリッドアプローチで若干の相違があったが、推定に基づいた解釈は同一であることから、EU アプローチとハイブリッドアプローチに関する結果は一つにまとめて記載することとした。

なお、「全 24 週間における TDI focal スコア」における GFF MDI 群と GP MDI 群及び FF MDI 群の比較については、EU アプローチでは共主要評価項目、ハイブリッドアプローチでは副次的評価項目として取り扱った。

表 182　有効性の共主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（EU/ハイブリッドアプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Co-Primary Endpoints					
Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) over 24 Weeks					
LSM Diff.	74	72	129	57	55
95% CI	(47, 100)	(45, 98)	(103, 155)	(36, 78)	(34, 76)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
TDI Focal Score over 24Weeks[a]					
LSM Diff.	0.12	0.06	0.33	0.28	0.21
95% CI	(-0.11, 0.35)	(-0.18, 0.29)	(0.11, 0.56)	(0.10, 0.46)	(0.03, 0.40)
p-value	0.3205	0.6409	0.0041*	0.0028*	0.0199*
Secondary Endpoints					
Peak Change from Baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours Post-dose over 24 Weeks					
LSM Diff.	149	203	278	76	129
95% CI	(119, 179)	(173, 232)	(249, 308)	(52, 99)	(106, 153)
p-value	<.0001#	<.0001#	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Change from Baseline in SGRQ Total Score over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.38	-0.44	-1.66	-1.22	-1.28
95% CI	(-2.11, 1.35)	(-2.18, 1.29)	(-3.34, 0.02)	(-2.56, 0.13)	(-2.62, 0.06)
p-value	0.6668	0.6167	0.0534	0.0760	0.0605
Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks					
LSM Diff.	-0.47	-0.75	-1.04	-0.29	-0.57
95% CI	(-0.80, -0.14)	(-1.08, -0.42)	(-1.37, -0.72)	(-0.55, -0.03)	(-0.83, -0.31)
p-value	0.0053#	<0.0001#	<0.0001*	0.0274#	<0.0001*
Time To Onset of Action on Day 1[b]					
p-value at 5 min	<.0001#	<.0001#	<.0001*	NA	NA
p-value at 15 min	<.0001#	<.0001#	<.0001*	NA	NA

Abbreviations: CI=confidence interval; Diff.=difference; EU=European Union; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; HFA=hydrofluoroalkane; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; MDI=metered dose inhaler; min=minutes; NA=not applicable; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index.
Notes: *=statistically significant; #=nominally significant (ie, $p<0.05$ but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the co-primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.

a For the endpoint of TDI focal score over 24 weeks, the comparison of GFF MDI vs each component was treated as a co-primary endpoint in the analysis for the EU approach and a secondary endpoint in the analysis for the Hybrid Approach.

b The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.

治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 7-2 より引用

EU 及びハイブリッドアプローチに基づく重要な有効性評価項目に関する結果を治療別に以下に要約する。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 74 mL（統計学的有意差あり、p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 149 mL（名目上有意差あり、p<0.0001）であった。GP MDI 14.4 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であったが、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったため、推定に基づく結果ではない。
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上改善した（0.12 点、p=0.3205）。
- 全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で良好であった（-0.47 噴霧/日、名目上有意差あり、p=0.0053）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で大きかった（それぞれ-0.76 点［p=0.0031］及び-0.28 点［p=0.0128］）。
- 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上良好であった（-0.38 点、p=0.6668）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.91、p=0.6523）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も数値上延長した（ハザード比：0.883、p=0.4931）。GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.739、p=0.0300）。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 72 mL（統計学的有意差あり、p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 203 mL（名目上有意差あり、p<0.0001）であった。FF MDI 9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であったが、第 I 種の過誤を制御する手順で規定された前段階での比較結果が有意でなかったため、推定に基づく結果ではない。
  - FEV_1 AUC_{0-2}、FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 共主要評価項目とした全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、FF MDI 9.6 µg 群とプラセボ MDI 群で同程度であった（0.06 点、p=0.6409）。

- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 μg 群で良好であった（-0.75 噴霧/日、名目上有意差あり、p<0.0001）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコア及び息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 μg 群で大きかった（それぞれ-1.03 点［p<0.0001］及び-0.35 点［p=0.0018］）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 μg 群で数値上良好であった（-0.44 点、p=0.6167）。
- FF MDI 9.6 μg 群とプラセボ MDI 群での中等度又は重度の COPD 増悪率は同程度であった（増悪率比：1.00、p=0.9828）が、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間はプラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 μg 群で数値上延長した（ハザード比：0.876、p=0.4702）。プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 μg 群では治療失敗リスクが数値上低減された（ハザード比：0.862、p=0.2776）。

GFF MDI 14.4/9.6 μg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 μg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、すべての肺機能評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。共主要評価項目とした全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 129 mL（p<0.0001）であった。副次的評価項目とした全 24 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差は 278 mL（p<0.0001）であった。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。同様に、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群との比較においても統計学的に有意な改善が認められ、全 24 週間における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 55 mL 及び 57 mL（ともに p<0.0001）、全 24 週間におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差はそれぞれ 129 mL 及び 76 mL（ともに p<0.0001）であった。
  - 第 1 日目において、投与後 5 分以内では FF 成分の気管支拡張作用が治療効果に寄与したが、GP 成分の効果は投与後 1 時間で徐々に増大した。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね上記の結果を裏付けるものであった。
- 全 24 週間における TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難は、プラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善した（それぞれ 0.33 点［p=0.0041］、0.21 点［p=0.0199］及び 0.28 点［p=0.0028］）。
- 副次的評価項目とした全 24 週間における Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意に良好であった（それぞれ-1.04 噴霧/日［p<0.0001］、及び-0.57 噴霧/日［p<0.0001］）。なお、症状コントロール状況は、FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で名目上有意に良好であった（-0.29 噴霧/日、p=0.0274）。
  - 全 24 週間における 1 日平均総症状スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で大きかった（それぞれ-1.39 点［p<0.0001］及び-0.62 点［p=0.0022］）。なお、FF MDI 9.6 μg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で数値上変化量が大きかった（-0.35 点、p=0.0828）。
  - 全 24 週間における 1 日平均息切れスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群

で変化量が大きかった（それぞれ-0.60 点［p<0.0001］、-0.32 点［p=0.0002］、及び-0.25 点［p=0.0035］）。

- 副次的評価項目とした全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL は、プラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で数値上良好であった（それぞれ-1.66 点［p=0.0534］、-1.28 点［p=0.0605］及び-1.22 点［p=0.0760］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 μg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値的に低下し（増悪率比：0.74、p=0.1242）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も延長した（ハザード比：0.680、p=0.0348）。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群ではプラセボ MDI 群と比較して治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.620、p=0.0005）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では GP MDI 14.4 μg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.81、p=0.1898）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も数値上延長した（ハザード比：0.771、p=0.0876）。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では GP MDI 14.4 μg 群と比較して、治療失敗リスクが数値上低減された（ハザード比：0.839、p=0.1468）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では FF MDI 9.6 μg 群と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低下し（増悪率比：0.73、p=0.0567）、中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間も数値上延長した（ハザード比 0.777、p=0.1036）。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では FF MDI 9.6 μg 群と比較して、治療失敗リスクが低減された（ハザード比：0.720、p=0.0052）。

以上の結果より、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 μg、GP MDI 14.4 μg 及び FF MDI 9.6 μg の 1 日 2 回吸入治療の有効性が確認された。

2.7.6.2.21.2.3 12 時間肺機能検査（PFT）サブスタディ

12 時間 PFT サブスタディの主要有効性評価項目である第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の最小二乗平均値は、プラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意な改善を示した。また、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群でも、プラセボ MDI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。第 1 日目においても、すべての実薬群では、プラセボ MDI 群と比較して FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の最小二乗平均値に改善が認められた。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群での第 1 日目及び第 12 週時（定常状態時）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から、FEV_1 の改善は速やかであり（すなわち、投与後の初回測定時点［第 1 日目では投与 5 分後、第 12 週時では投与 15 分後］まで）、最大効果は投与 1 時間後に認められ、改善効果は 12 時間にわたり持続された。いずれの実薬群においても、プラセボ MDI 群と比較して投与後 12 時間にわたり改善が認められた。FVC、PEFR 及び $FEF_{25\text{-}75}$ に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

12 時間 PFT サブスタディに関する結果を投与群別に以下に要約する。

GP MDI 14.4 μg 群

- GP MDI 14.4 μg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、PFT サブスタディの主要評価項目とした第 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差 111 mL、p=0.0003）。

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 12 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6}、FEV_1 AUC_{6-12} 及び投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善が認められた（$p \leq 0.0052$）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 1 日目においても改善が認められたが、その程度は概して第 12 週時で顕著であった。
- FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、PFT サブスタディの主要評価項目とした第 12 週時の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差 142 mL、$p<0.0001$）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 12 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6}、FEV_1 AUC_{6-12} 及び投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善が認められた（$p \leq 0.0075$）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、第 1 日目においても改善が認められたが、その程度は第 12 週時で顕著であった。
- FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、PFT サブスタディの主要評価項目とした第 12 週時の FEV_1 AUC_{0-12} に統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差 209 mL、$p<0.0001$）。また、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群と比較した場合も統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差はそれぞれ 98 mL［$p<0.0001$］及び 67 mL［$p=0.0056$］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群と比較して、第 12 週時のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-2}、FEV_1 AUC_{0-6}、FEV_1 AUC_{6-12} 及び投与 12 時間後の夕のトラフ FEV_1 の改善が認められた（$p<0.0224$）
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群、FF MDI 9.6 µg 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して、第 1 日目においても改善が認められたが、その程度はプラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群との比較では第 12 週時に比べて第 1 日目で顕著であり、FF MDI 9.6 µg 群との比較では第 1 日目に比べて第 12 週時で顕著であった。
- FVC、PEFR 及び FEF_{25-75} に関する結果は、概ね FEV_1 に関する結果を裏付けるものであった。

以上の 12 時間 PFT サブスタディの結果は、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回吸入治療の有効性を支持するものであった。

2.7.6.2.21.2.4 医療資源の利用（HCRU）

COPD に関連する／COPD に関連しない HCRU は投与群間で同程度であった。

2.7.6.2.21.2.5 投与量インジケータ

GFF MDI 14.4/9.6 μg、FF MDI 9.6 μg、GP MDI 14.4 μg 及びプラセボ MDI の投与量インジケータについて評価した、eCRF の情報又は分析機関の判定に基づく噴霧回数は被験者の報告に基づく噴霧回数と一致していた。

- 被験者が使用した最初の MDI について第 4 週時に評価した。被験者の報告に基づく噴霧回数と eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数との一致率は 83.3%で、平均差は-4.3 回であった。
- 第 4 週時において噴霧回数が一致していなかった MDI の割合は全体で 16.7%であった。その内訳は実際よりも多くカウントされていた MDI が 12.7%、実際よりも少なくカウントされていた MDI が 4.0%であった。
- 被験者の報告に基づく噴霧回数と eCRF の投与量インジケータの表示記録に基づく噴霧回数との一致率は第 4 週時に比較し第 2 週時で高かった（91.2%）。
- 投与量インジケータのすべての表示の進み具合のうち、表示が正確であった割合は被験者の報告に基づく噴霧回数が 10±2 回の場合は 62.7%であり、被験者の報告に基づく噴霧回数が 10±4 回の場合は 79.3%であった。
- 噴霧器の重量に基づく噴霧回数と分析機関の判定に基づく噴霧回数との一致率は 80.4%であった。その他の噴霧回数（重量、分析機関の判定、被験者の報告及び eCRF に基づく各噴霧回数）間で比較した噴霧回数の一致率は 72.5～97.9%の範囲であった。

Pearl 社は、今回の投与量インジケータの精度及び信頼性に関する盲検下での初期の評価結果に基づき、治験に伴う交絡因子（被験者による eDiary への記録の遵守状況、2 吸入器の同時配布など）が存在しない状況で投与量インジケータの機能性、信頼性及び精度をより重点的に評価する目的で追加試験（PT003016 試験）を実施した。その結果、GFF MDI 14.4/9.6 μg の投与量インジケータについて評価した CRF 又は分析機関の判定に基づく噴霧回数と被験者の報告に基づく噴霧回数との一致率は 96%であった。

2.7.6.2.21.2.6 安全性

中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 μg を投与したときの安全性に問題はなく、また、忍容性も良好であった。

2.7.6.2.21.2.6.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 183に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 184に示す。

有害事象発現率は、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群（56.1%）、FF MDI 9.6 μg 群（54.1%）、GP MDI 14.4 μg 群（53.5%）及びプラセボ MDI 群（52.5%）で同程度であった。

- GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象のうち、プラセボ MDI 群と比較して発現率が 1%以上高かった事象は、尿路感染（3.3% vs 2.2%）、咳嗽（3.3% vs 2.2%）及び口腔咽頭痛（1.6% vs 0%）であったが、いずれも発現率の差は小さかった（2%未満）。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象の発現率は、FF MDI 9.6 μg 群及び GP MDI 14.4 μg 群での発現率と概ね同程度であった。
- GP MDI 14.4 μg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象のうち、プラセボ MDI 群と比較して発現率が 1%以上高かった事象は、口腔咽頭痛（2.1%% vs 0%）であった。

- FF MDI 9.6 µg 群で比較的発現頻度の高かった有害事象のうち、プラセボ MDI 群と比較して発現率が 1%以上高かった事象は、上気道感染（3.7% vs 2.7%）、副鼻腔炎（3.9% vs 2.7%）、頭痛（2.3% vs 1.3%）及び口腔咽頭痛（1.1% vs 0%）であったが、いずれも発現率の差は小さかった（2%未満）。FF MDI 9.6 µg 群における気管支炎の発現率は、プラセボ MDI 群と比較して低かった。
- 比較的発現頻度の高かった有害事象を曝露量で調整した発現率で評価した場合においても、その傾向は同様であった。

表 183　有害事象発現状況（安全性解析集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]
At least 1 TEAE	286 (56.1) [717]	237 (54.1) [581]	235 (53.5) [600]	117 (52.5) [272]
Drug-related[a] TEAEs	52 (10.2) [94]	39 (8.9) [61]	43 (9.8) [83]	15 (6.7) [28]
Serious TEAEs	36 (7.1) [49]	37 (8.4) [46]	37 (8.4) [55]	15 (6.7) [22]
Drug-related[a] serious TEAEs	4 (0.8) [5]	2 (0.5) [2]	8 (1.8) [11]	0
TEAEs leading to early discontinuation	25 (4.9) [33]	25 (5.7) [44]	21 (4.8) [42]	19 (8.5) [32]
Deaths (all causes)				
During Treatment Period	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [14]	0	1 (0.4) [1]
During Treatment Period+14 days	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [14]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
a Related=possibly, probably, or definitely related to study drug in the opinion of the investigator.
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 11-1 より引用

表 184　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%)	Placebo MDI (N=223) n (%)
At least 1 TEAE	286 (56.1)	237 (54.1)	235 (53.5)	117 (52.5)
感染症および寄生虫症	122 (23.9)	105 (24.0)	99 (22.6)	53 (23.8)
鼻咽頭炎	22 (4.3)	21 (4.8)	12 (2.7)	10 (4.5)
上気道感染	16 (3.1)	16 (3.7)	14 (3.2)	6 (2.7)
副鼻腔炎	7 (1.4)	17 (3.9)	11 (2.5)	6 (2.7)
尿路感染	17 (3.3)	5 (1.1)	7 (1.6)	5 (2.2)
気管支炎	9 (1.8)	2 (0.5)	10 (2.3)	8 (3.6)
肺炎	7 (1.4)	6 (1.4)	9 (2.1)	6 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	66 (12.9)	53 (12.1)	64 (14.6)	28 (12.6)
呼吸困難	11 (2.2)	13 (3.0)	10 (2.3)	6 (2.7)
咳嗽	17 (3.3)	6 (1.4)	7 (1.6)	5 (2.2)

表 184 比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%)	Placebo MDI (N=223) n (%)
慢性閉塞性肺疾患	8 (1.6)	9 (2.1)	11 (2.5)	5 (2.2)
口腔咽頭痛	8 (1.6)	5 (1.1)	9 (2.1)	0
胃腸障害	42 (8.2)	46 (10.5)	41 (9.3)	16 (7.2)
下痢	4 (0.8)	9 (2.1)	6 (1.4)	3 (1.3)
神経系障害	36 (7.1)	29 (6.6)	18 (4.1)	10 (4.5)
頭痛	10 (2.0)	10 (2.3)	5 (1.1)	3 (1.3)
血管障害	12 (2.4)	17 (3.9)	15 (3.4)	9 (4.0)
高血圧	8 (1.6)	9 (2.1)	8 (1.8)	7 (3.1)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Table includes all terms whose incidence rounded up to 2.0% or higher.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 11-2 より引用

比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）を表 185に示す。

治験薬と関連のある有害事象発現率は、プラセボ MDI 群（6.7%）と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群、FF MDI 9.6 µg 群及び GP MDI 14.4 µg 群で高かった（それぞれ 10.2%、8.9%及び 9.8%）。治験薬と関連のある有害事象のうち、プラセボ MDI 群と比較していずれかの投与群で発現率が高かった事象（発現率の差が 1%以上）は、浮動性めまいのみであった（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 1.0%、プラセボ MDI 群 0%）。

表 185 比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 510) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%)	Placebo MDI (N=223) n (%)
At least 1 related[a] TEAE	52 (10.2)	39 (8.9)	43 (9.8)	15 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (2.7)	6 (1.4)	15 (3.4)	7 (3.1)
呼吸困難	5 (1.0)	0	5 (1.1)	4 (1.8)
咳嗽	6 (1.2)	0	3 (0.7)	1 (0.4)
神経系障害	13 (2.5)	7 (1.6)	3 (0.7)	3 (1.3)
頭痛	5 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.4)
浮動性めまい	5 (1.0)	2 (0.5)	0	0

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Table includes all terms whose incidence rounded up to 1.0% or higher.
a Related=possibly, probably, or definitely related to study drug.

MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 11-4 より引用

いずれの投与群においても、ほとんどの有害事象の重症度は軽度～中等度であった。重度の有害事象の発現率は GFF MDI 14.4/9.6 μg 群（6.9%）、FF MDI 9.6 μg 群（9.6%）、GP MDI 14.4 μg 群（8.7%）及びプラセボ MDI 群（6.3%）で同程度であった。

2.7.6.2.21.2.6.2　　死亡

死亡例一覧を表 186に示す。

治験薬投与中の死亡例の報告は計 4 例であり、その内訳は各投与群 1 例ずつ（0.2～0.4%）であった。これらのうち、GP MDI 14.4 μg 群の 1 例は、投与終了後 14 日内の追跡期間中に報告された死亡であった。死因が心血管系に起因するものは 2 例（GFF MDI 14.4/9.6 μg 群 1 例及び FF MDI 9.6 μg 群 1 例）であった。その他の 2 例の死亡は、心血管系又は呼吸器系以外の原因によるものであった。なお、呼吸器系に起因する死亡例の報告はなかった。

表 186　死亡例一覧（スクリーニングされた全症例）

Treatment Group Subject/Age/Gender	Number of Days on Treatment Prior to Death[a]	Days Since Last Dose at Time of Death[a]	Preferred Term/Verbatim Term	Relationship	Adjudicated Cause of Death Category
Prior to Randomization					
[redacted]/5[redacted]/F	NA	NA	死亡/Unexplained death	Not Related	Cardiovascular
During Treatment or within 14 days Post-Treatment					
GFF MDI 14.4/9.6 µg					
[redacted]/6[redacted]/M	111	1	死亡/Death	Not Related	Cardiovascular
FF MDI 9.6 µg					
[redacted]/5[redacted]/M	144	2	急性呼吸不全/Acute respiratory failure	Not Related	
			心停止/Cardiac arrest	Not Related	
			高血糖/Hyperglycemia	Not Related	
			高カリウム血症/Hyperkalemia	Not Related	
			高リン酸塩血症/Hyperphosphatemia	Not Related	
			高リン酸塩血症/Hyperphosphataemia	Not Related	
			低カルシウム血症/Hypercalcemia	Not Related	
			低血糖症/Hypoglycaemia	Not Related	
			代謝性アシドーシス/Metabolic acidosis	Not Related	
			悪心/Nausea	Not Related	
			末梢動脈血栓症/Right lower extremity arterial thrombosis	Not Related	Cardiovascular[b]
			精神病性障害/Psychotic episode	Not Related	
			急性腎不全/Acute renal failure	Not Related	
			小腸閉塞/Small bowel obstruction	Not Related	
GP MDI 14.4 µg					
[redacted]/7[redacted]/M	166	12[c]	誤嚥性肺炎/Aspiration pneumonia	Not Related	Other
Placebo MDI					
[redacted]/5[redacted]/M	58	1	死亡/Death (circumstances unknown)	Not Related	Unknown[d]

Abbreviations: eCRF=electronic case report form; FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; NA=not applicable; SAE=serious adverse event.

Note: Includes all subjects who died while on study and up to 14 days after final treatment dose (whichever was later).

a Number of days on treatment=date of last dose of study drug–date of first dose of study drug +1. The number of days on treatment prior to death and the number of days since last dose at time of death in the tables and listings for this report were calculated based on diary or in-clinic dosing data; the corresponding data in the SAE narratives may not be identical because these were based on the date of the most recent dose prior to the start of the SAE as reported on the SAE eCRF. However, the dates of death were the same in the data tables/listings and in the SAE eCRF.

b The adjudication committee attributed the death of Subject [redacted] (FF MDI 9.6 µg) to the event of peripheral artery thrombosis (cardiovascular cause). The cause of death category was captured as "missing" for the remaining events reported in this subject that were all also captured as having a fatal outcome by the site personnel.

c The death of Subject [redacted] was considered post-treatment as the subject completed the study, but died within 14 days post-treatment.

d For Subject [redacted], the Investigator reported that an autopsy was not performed and the death certificate could not be obtained to confirm the cause of death; there was insufficient information for the adjudication committee to determine a cause of death.

MedDRA 17.1

治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 11-8 より引用

2.7.6.2.21.2.6.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）を表 187に示す。

重篤な有害事象の発現率は、FF MDI 9.6 µg 群（8.4%）及び GP MDI 14.4 µg 群（8.4%）と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（7.1%）で低かったが、プラセボ MDI 群（6.7%）と同程度であった。重篤な有害事象の各基本語の発現率は、投与群間でほぼ同程度であった。比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象を曝露量で調整した発現率で評価した場合においても、その傾向は同様であった。

概して治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 0.8%、FF MDI 9.6 µg 群 0.5%、GP MDI 14.4 µg 群 1.8%及びプラセボ MDI 群 0%）。治験薬と関連のある重篤な有害事象のうち、最も発現頻度の高かった事象は慢性閉塞性肺疾患であったが、その発現率は投与群間で同程度であった（GFF MDI 14.4/9.6 µg 群 0.4%、FF MDI 9.6 µg 群 0.2%、GP MDI 14.4 µg 群 0.7%及びプラセボ MDI 群 0%）。

表 187 重篤な有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 510) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%)	Placebo MDI (N=223) n (%)
At least 1 serious TEAE	36 (7.1)	37 (8.4)	37 (8.4)	15 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.2)	10 (2.3)	13 (3.0)	4 (1.8)
慢性閉塞性肺疾患	8 (1.6)	8 (1.8)	9 (2.1)	4 (1.8)
急性呼吸不全	1 (0.2)	2 (0.5)	0	2 (0.9)
呼吸不全	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	5 (1.0)	7 (1.6)	7 (1.6)	5 (2.2)
肺炎	2 (0.4)	4 (0.9)	4 (0.9)	3 (1.3)
敗血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
心臓障害	7 (1.4)	2 (0.5)	6 (1.4)	2 (0.9)
心房細動	3 (0.6)	0	2 (0.5)	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
うっ血性心不全	0	0	2 (0.5)	0
心筋梗塞	0	0	0	2 (0.9)
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）	4 (0.8)	5 (1.1)	3 (0.7)	1 (0.4)
肺腺癌	0	2 (0.5)	0	1 (0.4)
肺の悪性新生物	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	4 (0.8)	5 (1.1)	4 (0.9)	0
腸閉塞	0	0	2 (0.5)	0
小腸閉塞	0	2 (0.5)	0	0

表 187 重篤な有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 510) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%)	Placebo MDI (N=223) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
死亡	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
血管障害	2 (0.4)	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.4)
高血圧	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0	0	0
神経系障害	2 (0.4)	2 (0.5)	4 (0.9)	0
失神	0	0	2 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.4)
肋骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 11-9 より引用

2.7.6.2.21.2.6.4 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）を表 188に示す。

概して治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は低く、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（4.9%）、FF MDI 9.6 µg 群（5.7%）及び GP MDI 14.4 µg 群（4.8%）で同程度であり、プラセボ MDI 群ではこれらの投与群より高かった（8.5%）。投与中止に至った有害事象の各基本語の発現率は、プラセボ MDI 群を含めたいずれの投与群においても同程度であった。

表 188 治験薬投与中止に至った有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 510) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%)	Placebo MDI (N=223) n (%)
At least 1 TEAE leading to permanent discontinuation	25 (4.9)	25 (5.7)	21 (4.8)	19 (8.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (2.0)	7 (1.6)	13 (3.0)	7 (3.1)
慢性閉塞性肺疾患	5 (1.0)	4 (0.9)	8 (1.8)	4 (1.8)
呼吸困難	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (1.3)

表 188　治験薬投与中止に至った有害事象（投与群合計で 2 例以上に発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 510) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%)	Placebo MDI (N=223) n (%)
急性呼吸不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
呼吸不全	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心臓障害	3 (0.6)	4 (0.9)	5 (1.1)	2 (0.9)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心房細動	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心房粗動	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心筋梗塞	0	0	0	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (1.1)	3 (1.3)
肺炎	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.4)
気管支炎	0	0	0	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.2)	5 (2.2)
胸部不快感	0	0	1 (0.2)	2 (0.9)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
死亡	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
疲労	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
神経系障害	2 (0.4)	3 (0.7)	3 (0.7)	0
頭痛	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0
痙攣	0	0	2 (0.5)	0
振戦	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
胃腸障害	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.9)
悪心	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)
小腸閉塞	0	2 (0.5)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	3 (0.7)	0	2 (0.9)
肺腺癌	0	2 (0.5)	0	1 (0.4)
肺の悪性新生物	2 (0.4)	0	0	0
血管障害	0	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.9)
高血圧	0	0	2 (0.5)	1 (0.4)
臨床検査	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
急性腎不全	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)

Abbreviations: FF=formoterol fumarate; GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate; GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA 17.1
治験総括報告書（PT003007 試験）の Table 11-12 より引用

2.7.6.2.21.2.6.5 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（心血管イベント、振戦、尿閉、眼事象、胃腸事象及び抗コリン作動性事象）の発現率はいずれも低く、投与群間で概ね同程度であり、発現率が 2%を超えていた事象（基本語）はなかった。

2.7.6.2.21.2.6.6 臨床検査値

ベースラインから治療終了までの期間を通じ、血液学的検査項目に臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床的に重要と考えられる血液学的検査項目の低値は、白血球数では認められず、ヘモグロビン値低下が 2 例（FF MDI 9.6 μg 群及びプラセボ MDI 群の各 1 例）に認められたのみであった。

血糖値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較で平均値の顕著な上昇は認められなかった。臨床的に重要と考えられる高値に相当する血糖値の発現率はいずれの投与群においても同程度であった。

カリウム値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較で平均値の顕著な低下は認められなかった。臨床的に重要と考えられる低値に相当するカリウム値は、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群で 1 例（0.2%）及びプラセボ MDI 群で 1 例（0.5%）に認められた。その他の投与群では、臨床的に重要と考えられる低値に相当するカリウム値は認められなかった。

AST、ALT 及びビリルビン値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較における平均値の変動は僅かであった。なお、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群では他の投与群に比較して治療終了時に γ-GT のベースラインからの変化が比較的大きかった（GFF MDI 14.4/9.6 μg 群 5.5 U/L、FF MDI 9.6 μg 群 0.2 U/L、GP MDI 14.4 μg 群-0.7 U/L 及びプラセボ MDI 群 -0.5 U/L）。この差は GFF MDI 14.4/9.6 μg 群の 1 例で治療終了時の γ-GT 値が 2500 U/L を超えていたことが影響したと考えられ、この差異は臨床的に問題となるものではないと考えられる。肝機能検査パラメータ（γ-GT、AST、ALT、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）について臨床的に重要と考えられる高値の発現率は低く、いずれの投与群でも同程度であった。

CKD-EPI の公式を用いて算出した eGFR 値については、いずれの投与群においてもベースラインと治療終了時の比較で平均値の顕著な低下は認められなかった。臨床的に重要と考えられる低値に相当する eGFR 値は、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群の 1 例（0.2%）に認められた。なお、その他の投与群では、治験期間中に臨床的に重要と考えられる低値に相当する eGFR 値は認められなかった。

2.7.6.2.21.2.6.7 心電図所見

いずれの投与群においても第 1 日目の投与 30 分後及び 2 時間後並びに治療終了時の投与前、投与 30 分後及び投与 2 時間後に測定した QTcF、PR 及び QRS 間隔にはベースラインと比較して重要な変化は認められなかった。治験薬投与開始以降にみられた臨床的に重要と考えられる心電図検査値（すなわち、臨床的に重要と考えられる QTcF、PR 及び QRS 間隔の延長）の発現率はいずれの投与群間においてもほぼ同程度であった。プラセボ MDI 群と比較して、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群において、QTcF、PR 及び QRS 間隔が延長を示す傾向は認められなかった。GP MDI 14.4 μg 群ではプラセボ MDI 群と比較して、臨床的に重要と考えられる QTcF 間隔（500 msec 超）の発現率が高かったが、それらのほとんどは QTcF 値が 500 msec 超で、30 msec を超える延長を示すものであったが、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群ではこのようなパターンは認められず、また、500 msec を超える QTcF 間隔の報告もなかった。

2.7.6.2.21.2.6.8 バイタルサイン

いずれの投与群においても、心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧に顕著な経時変化は認められなかった。

2.7.6.2.21.2.6.9 24 時間ホルター心電図サブスタディ

24 時間ホルター心電図サブスタディで主要評価項目とした第 4 週時の 24 時間の平均心拍数のベースラインからの変化は、各実薬群（-0.1～-1.1 拍/分）及びプラセボ MDI 群（+0.2 拍/分）のいずれにおいても小さかった。GFF MDI 14.4/9.6 μg 群、FF MDI 9.6 μg 群及び GP MDI 14.4 μg 群とプラセボ MDI 群の比較、並びに GFF MDI 14.4/9.6 μg 群と FF MDI 9.6 μg 群及び GP MDI 14.4 μg 群の比較における最小二乗平均値の群間差は僅かであり（1.2 拍/分以下）、これらの群間差の 95%信頼区間は 1.9 拍/分の増加から 2.9 拍/分の減少の範囲内であった。このような心拍数の差が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられる。

最大、最小、日中及び夜間の心拍数についても、GFF MDI 14.4/9.6 μg 群、FF MDI 9.6 μg 群及び GP MDI 14.4 μg 群とプラセボ MDI 群、並びに GFF MDI 14.4/9.6 μg 群と FF MDI 9.6 μg 群及び GP MDI 14.4 μg 群の比較における最小二乗平均値の群間差は僅かであった（-1.8～+1.0 拍/分）。日中、夜間及び最小心拍数についての群間差の 95%信頼区間から、群間差は最大でも 2.7 拍/分の増加から 3.3 拍/分の減少の範囲内であることが示唆された。最大心拍数は平均心拍数に比べてばらつきが大きく、その群間差の 95%信頼区間は最大で 4.1 拍/分の増加から 6.4 拍/分の減少であった。

カテゴリー分類した最大及び最小心拍数の分布は、ベースライン時及び第 4 週時のいずれにおいても、各実薬群とプラセボ MDI 群間で顕著な差は認められなかった。第 4 週時においては多くの被験者が含まれていたカテゴリーは、最大心拍数では「100 拍/分超、140 拍/分以下」、最小心拍数では「50 拍/分超」であった。

単発性の心室性及び上室性期外収縮の出現頻度は、各投与群内の被験者間でばらつきが大きかった。単発性の心室性及び上室性期外収縮の出現頻度の中央値は、いずれの投与群においてもベースライン時及び第 4 週時ともに 1～1.5 回/時であった。群間差の中央値は僅かであり（0.5 回/時以下）、群間差の 95%信頼区間は 1 回/時の増加から 1 回/時の減少の範囲内であった。2 連発及び 3 連発以上の心室性及び上室性期外収縮は、ベースライン時及び第 4 週時のいずれにおいてもほとんど認められず、いずれの投与群においても出現頻度及びベースラインからの変化量の中央値は 0 回であった。

いずれの投与群においても、持続性心室頻脈（心室性期外収縮の持続時間が 30 秒を超えるもの）の報告はなかった。

カテゴリー分類した第 4 週時における 1 時間当たりの心室性期外収縮のベースラインからの変化で最も多くの被験者が含まれていたカテゴリーは「不変」であった（実薬群 41.1～44.4%、プラセボ MDI 群 45.0%）。第 4 週時において 1 時間当たりの心室性期外収縮が 1～60 拍未満増加した被験者の割合は、FF MDI 9.6 μg 群（30.5%）及びプラセボ MDI 群（32.5%）と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群（23.4%）及び GP MDI 14.4 μg 群（25.0%）で低かった。一方、第 4 週時において 1 時間当たりの心室性期外収縮が 1～60 拍未満減少した被験者の割合は、プラセボ MDI 群（18.8%）と比較して GFF MDI 14.4/9.6 μg 群（29.8%）、GP MDI 14.4 μg 群（25.6%）及び FF MDI 9.6 μg 群（23.0%）で高かった。なお、60 拍/時以上の心室性期外収縮の増加又は減少が認められた被験者は少数であった。

治験薬投与開始後に認められた GFF MDI 14.4/9.6 μg 群、GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群における頻拍性心房細動（100 拍/分を超える心拍数）の発現率はいずれにおいても低く（それぞれ、4 例［2.3%］、2 例［1.3%］及び 0 例［0%］）、また、プラセボ MDI 群（1 例［1.3%］）と同程度であった。頻拍性心房細動発現例のうちの各群の 1 例では、治験薬投与前にも頻拍性心房細動が認められていた。さらに、これらの被験者はいずれも心血管リスク因子となる合併症（高血圧及び心房細動）を有しており、また、不整脈を誘発するおそれのある併用薬を服用していた。

24 時間ホルター心電図サブスタディの中止基準に該当した被験者は少数であった（GFF MDI 14.4/9.6 μg 群：1 例［0.6%］、GP MDI 14.4 μg 群：3 例［1.9%］、FF MDI 9.6 μg 群：6 例［3.4%］及びプラセボ MDI 群：1 例［1.3%］）。各投与群で 3 例以上が該当した中止基準は「1 時間当り 500 回を超える心室性期外収縮数の出現」であり、同基準による中止例は FF MDI 9.6 μg 群 4 例（2.3%）、GP MDI 14.4 μg 群 2 例（1.3%）、GFF MDI14.4/9.6 μg 群 1 例（0.6%）及びプラセボ MDI 群 1 例（1.3%）であった。

2.7.6.2.21.3 結論

本治験の結果から、中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 μg、GP MDI 14.4 μg 及び FF MDI 9.6 μg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性が確認された。

2.7.6.2.22 PT003014 試験（評価資料）5.3.5.1.15

治験の課題： 中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
治験実施施設： 多施設共同試験。日本を含む 11 カ国の 175 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の無作為割付け日：2015 年 4 月 10 日 最後の被験者の完了日：2017 年 8 月 31 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.22.1 試験方法

2.7.6.2.22.1.1 目的

全般的な目的

本試験の全般的な目的は、中等症から最重症の COPD 患者において、GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回、FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回、並びに GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）1 日 2 回による 24 週間の治療の有効性及び安全性について、各実薬間での比較、並びにプラセボ MDI との比較により、評価を行うことであった。

有効性に関する目的

本試験の主要目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、トラフ FEV_1 を肺機能に対する有効性の指標として、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI による治療の有効性をプラセボ MDI と比較し、GFF MDI の有効性をその各成分と比較することであった。

有効性に関する副次的目的は、GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI が、呼吸困難に対して及ぼす効果を TDI focal スコアを用いて、QOL に対して及ぼす効果を SGRQ スコアの変化を用いて、症状に対して及ぼす効果を COPD の症状コントロールの間接的な指標としたレスキュー薬としての Ventolin（サルブタモール硫酸塩）HFA の使用の変化を用いて比較検討することとした。さらに、Visit 4（第 1 日目）において、効果発現までの時間を評価することも副次的目的とした。

有効性に関するその他の目的は、GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI が、呼吸機能検査パラメータに及ぼす効果、COPD の増悪に及ぼす効果、並びに夜間覚醒、朝晩のレスキュ

一薬としての Ventolin HFA の使用、息切れ、咳、及び喀痰量に対する治療の効果について被験者による eDiary により評価することとした。

HCRU に関する目的

HCRU に関する目的は、全般的及び COPD 特異的な HCRU について、投与群間で比較し評価することとした。

安全性に関する目的

安全性に関する目的は、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の安全性について、プラセボ MDI との比較により、有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の所見に基づいて評価することとした。

2.7.6.2.22.1.2 治験方法

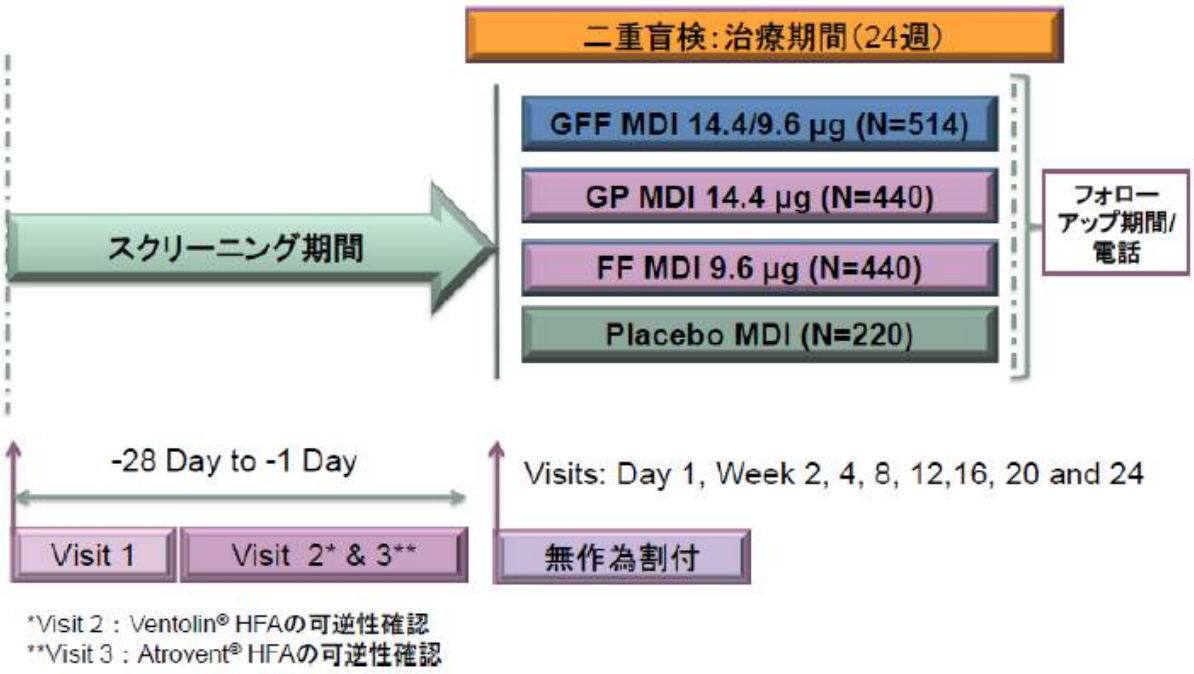
本試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象として、GFF MDI（14.4/9.6 µg 1 日 2 回）、FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）並びに GP MDI（14.4 µg 1 日 2 回）の有効性及び安全性について、プラセボ MDI との比較において評価を行うことを目的とする、多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験である。

すべての登録基準を満たしているが、本試験で使用が禁止されている COPD 治療薬を 1 種類以上使用している患者は、COPD に対する維持療法を治験実施計画書に記載されたとおり調整することとした。これまで維持投与されていた薬剤を十分にウォッシュアウトするため、1 週間以上（Spiriva 又はその他の LAMA の場合は、2 週間以上）の休薬期間を設けるが、Visit 2 の来院までの期間が 26 日を超えないこととした。

固定用量の ICS/LABA 配合剤が投与されている患者に対しては、その配合剤を中止し、治験期間中はその代替として同等の投与量及び投与方法で、単剤の ICS を処方することとした。必要に応じて、治験依頼者が提供した Atrovent（イプラトロピウム臭化物）HFA 1 日 4 回、及び治験依頼者が提供したレスキュー薬としての Ventolin HFA に変更して症状をコントロールすることとした。これまで ICS 及び/又はホスホジエステラーゼ阻害薬の投与を受けていた患者は、同一の投与量であれば、これらの薬剤を継続することを可とした。各来院時には、来院前の少なくとも 6 時間前からすべての COPD 治療薬（ICS を含む）の使用を禁止した。

治験フロー図を図 26に示す。本試験における投与群は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回（以下 GFF MDI 14.4/9.6 µg 群と表記）、GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回（以下 GP MDI 14.4 µg 群と表記）、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回（以下 FF MDI 9.6 µg 群と表記）及びプラセボ MDI 1 日 2 回（以下プラセボ MDI 群と表記）であった。被験者は、各投与群に、7:6:6:3 の比率（GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI）で無作為に割り付けた。無作為化は、各層内で投与群が均等に分布するようにするため、Ventolin HFA 投与時の気道可逆性（あり vs なし）及び COPD の重症度（中等度 vs 重度又は最重症）によって層別化した。GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI には、MDI の使用を記録するため、投与量インジケータが設置されている。

図 26　　治験フロー図



治験総括報告書（PT003014 試験）の図 5-1 より引用

2.7.6.2.22.1.3　　被験者数（計画時及び解析時）

合計 1614 例の登録を計画した。本試験における無作為割付け例数は 1756 例であり、これらのうちの 1740 例が安全性（安全性解析集団）及び有効性（ITT 解析集団）の解析に含まれた。ITT 解析集団のうち、症状を呈した集団（Visit 2 における CAT スコアが 15 以上）は 841 例、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用集団（ベースラインにおけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数が 1 噴霧/日以上）は 822 例であった。

2.7.6.2.22.1.4　　診断及び主要な組入れ基準

Visit 1（スクリーニング）時点の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、ATS／ERS が定義する、完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ 10 pack-years 以上の喫煙歴のある現喫煙者又は元喫煙者であって、以下に定義する中等症から最重症の COPD を有する患者を組入れ対象とした。

- Visit 1（スクリーニング）の FEV_1/FVC が 0.70 未満、かつ FEV_1 が NHANES III の基準方程式を用いて算出した正常予測値（日本の場合は、日本呼吸器学会の予測式を用いて算出した正常予測値）の 80%未満であること。
- Visit 2 及び 3 の気管支拡張薬投与前及び投与後における FEV_1/FVC が 0.70 未満であること。
- Visit 2 の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が正常予測値の 80%未満であり、FEV_1 が正常予測値の 30%未満である場合は、実測 FEV_1 は 750 mL 以上であること。
- Visit 4（第 1 日目）の気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、投与 60 分前及び 30 分前に測定した FEV_1 の平均値は正常予測値の 80%未満であること。

喘息と診断されている患者、肺癌や α1 抗トリプシン欠損症などの呼吸器疾患を併存している患者、あるいは腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患、又は被験者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者は本試験対象から除外した。被験者の安全を確保するため、本試験では治験実施計画書において中止基準を設けた。

2.7.6.2.22.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 1 噴霧 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
- GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GP MDI 1 噴霧 7.2 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]
- FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：FF MDI 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]

2.7.6.2.22.1.6 治療期間

治験薬による治療期間は 24 週間とした。各患者の本試験への参加期間は、スクリーニング開始から約 30 週間であった。治験スケジュールを表 189に示す。

表 189　治験スケジュール

	スクリーニング期間			治療期間								追跡調査
手順	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 11	中止来院	投与14 日後
治験経過日/週数	D -28 to -9	D -21 to -2	D -19 to -1	D 1	Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24		
説明同意文書取得	X												
選択/除外基準による適格性確認等	X	X	X	X									
適格性の再確認					X	X	X	X	X	X	X		
気道可逆性		X	X										
人口統計学的特性及び合併症/既往歴/手術歴	X	X	X	X									
喫煙習慣	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CAT		X											
MMRC		X											
投薬歴/併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
スパイロメトリー	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
身体所見	X										X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図検査	X	X	X	X	X	X		X			X	X	
妊娠検査	X							X			X	X	
臨床検査	X			X		X		X			X	X	
胸部 X 線又は MRI 検査	X												
COPD 治療薬の調整	X										X	X	
COPD 増悪及び有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
吸入器に関する指導	X												
治験薬の交付/回収	X			X		X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の投与				X	X	X	X	X	X	X	X		
BDI/TDI				X		X	X	X	X	X	X	X	
SGRQ				X				X	X	X	X	X	
eDiary に関する指導	X												
投与量インジケータの表示の確認/記録				X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HCRU					X	X	X	X	X	X	X	X	
電話による連絡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X

BDI=Baseline Dyspnea Index; CAT=chronic obstructive pulmonary disease assessment test; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; D=Day(s); eDiary=electronic diary; HCRU=healthcare resource utilization; MRI=magnetic resonance imaging; MMRC=Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire; TDI=Transition Dyspnea Index; Wk=Week.
治験総括報告書（PT003014 試験）の表 5-7 より引用

2.7.6.2.22.1.7 対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

- プラセボ MDI：1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

2.7.6.2.22.1.8 評価基準

有効性の評価

すべての有効性評価は、投与前のベースライン（Visit 4）との比較において行った。呼吸機能検査及び症状に基づく評価項目について評価を行った。

主要評価項目は、承認申請のためのアプローチによって異なるが、いずれも朝の投与前におけるトラフ FEV_1 とした。本試験では、承認申請のための 3 つのアプローチ、すなわち、1）米国/中国、2）日本、3）EU/韓国/台湾を設定した。

米国/中国アプローチおける主要評価項目は、第 24 週時の評価とした。米国及び中国では同一の主要評価項目を用いた。日本アプローチおける主要評価項目は、医薬品医療機器総合機構との相談結果に基づき第 12～24 週の評価とした。EU/韓国/台湾おける主要評価項目は、全 24 週間の評価とした。

すべての推定統計量は、特に断りのない限り ITT 解析集団に基づき算出した。ITT 解析集団に加えて、症状に基づく評価項目については、症状を呈した集団を用いた解析も実施した。レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用に関する主要解析は、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用者（RVU）集団を用いて実施した。

主要評価項目（米国/中国）

米国/中国アプローチにおける主要評価項目は、第 24 週時の朝の投与前におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化とした。

主要評価項目（日本）

日本アプローチにおける主要評価項目は、第 12～24 週の朝の投与前におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化とした。

主要評価項目（EU/韓国/台湾）

EU/韓国/台湾における主要評価項目は、全 24 週間の朝の投与前におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化とした。

副次的評価項目（米国/中国）

- 全 24 週間の TDI focal スコア
- 症状を呈した集団における全 24 週間の TDI focal スコア
- 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化
- 第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化
- 第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化
- 症状を呈した集団における第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化
- RVU 集団における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化
- 第 1 日目における効果発現までの時間

副次的評価項目（日本）

- 第 12～24 週の TDI focal スコア
- 症状を呈した集団における第 12～24 週の TDI focal スコア
- 第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化
- 第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化
- 第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化
- 症状を呈した集団における第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化
- RVU 集団における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化
- 第 1 日目における効果発現までの時間

副次的評価項目（EU/韓国/台湾）

- 全 24 週間の TDI focal スコア
- 症状を呈した集団における全 24 週間の TDI focal スコア
- 全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化
- 第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化
- 症状を呈した集団における第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化
- RVU 集団における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化
- 第 1 日目における効果発現までの時間

HCRU に関する評価項目

HCRU に関する評価項目には以下が含まれる：欠勤日数、COPD に関連する/関連しない医療従事者への電話相談/受診の日数、救急治療室の受診日数、入院日数（病棟、集中治療室、及び冠動脈疾患集中治療室での滞在日数を含む）、並びに被験者への気管挿管イベント数

安全性の評価項目

- 有害事象
- 12 誘導心電図：心拍数、PR 間隔、QRS 軸、QRS 間隔、QT 間隔、及び QTcF 間隔におけるベースラインからの変化
- 臨床検査
- バイタルサイン

2.7.6.2.22.1.9 統計手法

有効性

有効性の解析は ITT 集団を対象として実施した。PP 解析集団は、トラフ FEV_1 に関する感度分析に使用した。副次的評価項目とした TDI 及び SGRQ については症状を呈した集団を対象とした解析も実施し、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用の評価項目については RVU 集団を対象として解析を実施した。

朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化については、反復測定線形モデルを用いて解析した。このモデルは、ベースラインの FEV_1 及び Ventolin HFA 投与時の気道可逆性を連続尺度の共変量として含め、来院、治療、治療と来院の交互作用をカテゴリ変数の共変量として含め

た。無構造分散共分散行列を適合した。対比を用いて、第 24 週時、第 12～24 週、全 24 週間の治療間差の推定値を求めた。

欠測データの特性に対する主要解析の頑健性を評価するため、感度分析を実施した。

副次的評価項目（ピーク FEV_1、TDI focal スコア、SGRQ 総スコア及びレスキュー薬 Ventolin HFA の使用）及びその他の関連する評価項目の解析にも、同様の反復測定モデルを使用した。効果発現までの時間の解析には、ベースラインの FEV_1 及び Ventolin HFA 投与時の可逆性（率）を連続変数の共変量とする ANCOVA モデルを用いた。さらに、TDI focal スコア（1 点以上の改善を示した場合をレスポンダーとする）及び SGRQ 総スコア（4 点以上の改善を示した場合をレスポンダーとする）について、補助解析としてのレスポンダー解析を実施した。

あらゆる COPD 増悪の発現率については、負の 2 項分布を用いて解析した。

第 I 種の過誤を補正する手順

本試験では 3 つの承認申請のためのアプローチ（米国/中国、日本、EU/韓国/台湾）を用い、それぞれ異なる方法で第 1 種の過誤を制御した。アプローチにより主要評価項目が異なっていたが、いずれも朝の投与前トラフ FEV_1 を基本とするものであった。主要評価項目及び副次的評価項目に関する第 1 種の過誤は、統計解析計画書に規定したとおり、逐次法と同時法を併用して制御した。

安全性

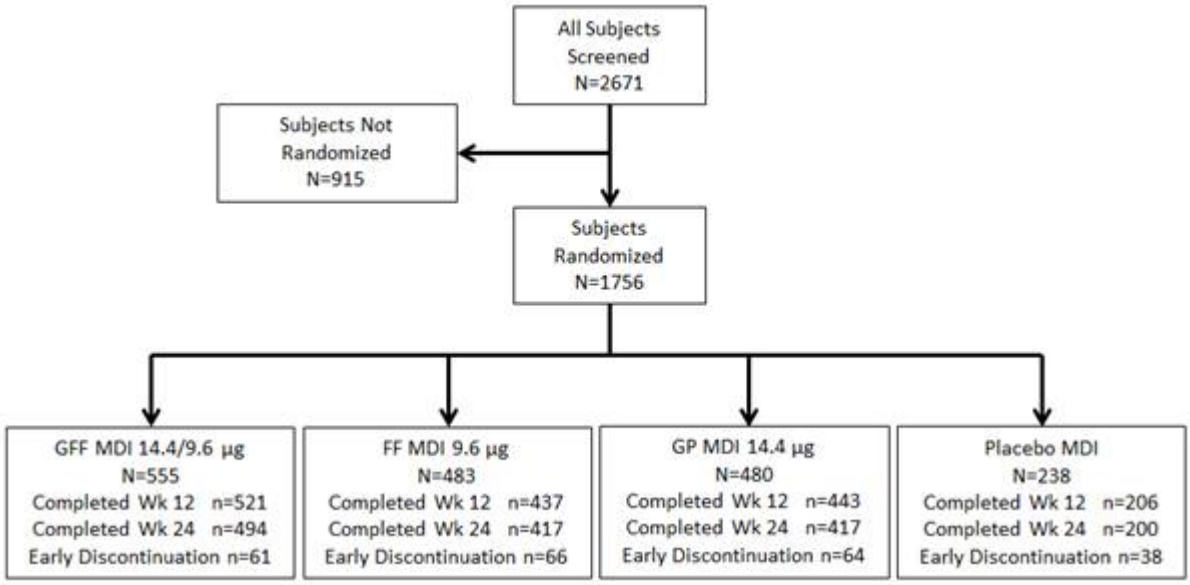
すべての安全性解析は安全性解析集団を対象として実施した。投与群別に有害事象及び重篤な有害事象の発現例数及び発現率を求めた。特に注目すべき有害事象（心血管イベント、振戦、尿閉、眼事象、胃腸事象及び抗コリン作動性事象）についても集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見については、生データ及びベースラインからの変化の記述統計量を求めた。臨床的に重要と考えられる検査結果の発現例数及び発現率を集計し、また、臨床的に重要と考えられる検査結果については有害事象の要約に含めることとした。

2.7.6.2.22.2 試験成績

2.7.6.2.22.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を図 27及び表 190に示す。

図 27　　症例の内訳



Note: Early discontinuation was defined as a failure to complete both the final visit and the follow-up telephone call.
Note: Due to the quality issues (inconsistency of source documents) identified at Site 174, the data reported from this site were not included in the final analysis. Data from this site (14 Treated Subjects: 3 GFF MDI 14.4/9.6 µg, 2 FF MDI 9.6 µg, 6 GP MDI 14.4 µg, and 3 Placebo MDI) are included in "Subjects Randomized" and were removed from the ITT, PP, Symptomatic, RVU, and Safety Populations. One additional subject with multiple Subject IDs (Subjects [redacted] and [redacted]) received overlapping treatment at 2 sites concurrently. This subject was counted as treated in each treatment to which the subject was randomized (GFF MDI 14.4/9.6 µg and FF MDI 9.6 µg), but was excluded from the ITT, Symptomatic, PP, RVU, and Safety Populations for tabular summaries, per the rules agreed by the US Food and Drug Administration prior to database lock.
治験総括報告書（PT003014 試験）の Figure 6-1 より引用

表 190　　患者の内訳及び早期中止例の中止理由（無作為割付けされた全被験者）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=555) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=483) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=480) n (%)	Placebo MDI (N=238) n (%)	All Subjects (N=1756) n (%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	555 (100.0)	483 (100.0)	480 (100.0)	238 (100.0)	1756 (100.0)
Completed Week 12	521 (93.9)	437 (90.5)	443 (92.3)	206 (86.6)	1607 (91.5)
Completed Week 24	494 (89.0)	417 (86.3)	417 (86.9)	200 (84.0)	1528 (87.0)
Completed follow-up telephone call	535 (96.4)	465 (96.3)	467 (97.3)	228 (95.8)	1695 (96.5)
Early discontinuation[a]	61 (11.0)	66 (13.7)	64 (13.3)	38 (16.0)	229 (13.0)
Reason for early discontinuation					
Adverse event(s)	15 (2.7)	14 (2.9)	15 (3.1)	3 (1.3)	47 (2.7)
Administrative reasons	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	3 (0.5)	8 (1.7)	4 (0.8)	8 (3.4)	23 (1.3)
Subject discretion	18 (3.2)	17 (3.5)	23 (4.8)	14 (5.9)	72 (4.1)

表 190　患者の内訳及び早期中止例の中止理由（無作為割付けされた全被験者）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=555) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=483) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=480) n (%)	Placebo MDI (N=238) n (%)	All Subjects (N=1756) n (%)
Investigator discretion	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.8)	9 (0.5)
Lost to follow up	5 (0.9)	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.4)	14 (0.8)
On or before Week 24	5 (0.9)	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.4)	14 (0.8)
After Week 24	0	0	0	0	0
Major protocol violation	2 (0.4)	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.8)	11 (0.6)
Protocol specified criteria	17 (3.1)	13 (2.7)	14 (2.9)	8 (3.4)	52 (3.0)
Completed the study, but no Follow-up Call	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Due to the quality issues (inconsistency of source documents) identified at Site 174, the data reported from this site were not included in the final analysis. Data from this site (14 Treated Subjects: 3 GFF MDI 14.4/9.6 µg, 2 FF MDI 9.6 µg, 6 GP MDI 14.4 µg, and 3 Placebo MDI) were removed from the ITT, PP, Symptomatic, RVU, and Safety Populations. Early discontinuation was defined as failure to complete both the final visit and the follow-up telephone call.
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 6-1 より引用

主要な人口統計学的特性を表 191に示した。本試験の被験者の平均年齢は 64.2 歳であり、男性患者が多く（74.1%）、大多数が白人（56.7%）及びアジア人（40.2%）で占められた。

表 191　人口統計学的特性（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)	All Subjects (N=1740)
Age (years)					
n	551	480	474	235	1740
Mean (SD)	64.7 (7.4)	64.1 (7.6)	64.0 (8.1)	63.9 (7.5)	64.2 (7.7)
Median	65.0	64.5	64.0	64.0	65.0
Min, max	44, 80	42, 79	40, 80	45, 80	40, 80
Age group, n (%)					
Age < 65 years	261 (47.4)	240 (50.0)	248 (52.3)	119 (50.6)	868 (49.9)
Age ≥ 65 years	290 (52.6)	240 (50.0)	226 (47.7)	116 (49.4)	872 (50.1)
Gender, n (%)					
Male	408 (74.0)	365 (76.0)	346 (73.0)	171 (72.8)	1290 (74.1)
Female	143 (26.0)	115 (24.0)	128 (27.0)	64 (27.2)	450 (25.9)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
Asian	223 (40.5)	204 (42.5)	181 (38.2)	92 (39.1)	700 (40.2)
Black or African American	12 (2.2)	16 (3.3)	18 (3.8)	6 (2.6)	52 (3.0)
White	315 (57.2)	260 (54.2)	275 (58.0)	137 (58.3)	987 (56.7)
Ethnicity, n (%)					

表 191　人口統計学的特性（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)	All Subjects (N=1740)
Hispanic	11 (2.0)	13 (2.7)	8 (1.7)	4 (1.7)	36 (2.1)
Non-Hispanic	540 (98.0)	467 (97.3)	466 (98.3)	231 (98.3)	1704 (97.9)
BMI (kg/m^2)					
n	551	480	474	235	1740
Mean (SD)	26.3 (5.9)	26.3 (6.2)	26.5 (5.7)	26.2 (6.2)	26.4 (6.0)
Median	25.4	25.1	25.5	25.2	25.3
Min, max	13.7, 55.5	15.3, 61.9	13.2, 52.1	16.4, 64.1	13.2, 64.1

Abbreviations: BMI=body mass index; max=maximum; Min=minimum.
Note: “Asian” included subjects with race identified as Asian from any region or country, including, but not limited to, China, Japan, South Korea, and Taiwan.
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 6-4 より引用

COPD 重症度及び罹病期間、並びに GOLD 重症度を表 192に示した。本試験の被験者の GOLD 重症度分類は、大部分が中等症（59.8%）又は重症（35.5%）の COPD であり、軽症 COPD は 1.5%、最重症 COPD は 3.3%のみであった。

表 192　COPD 重症度及び罹病期間、並びに GOLD 重症度（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)	All Subjects (N=1740)
COPD severity[a], n (%)					
Mild (GOLD 1)[b]	6 (1.1)	5 (1.0)	9 (1.9)	6 (2.6)	26 (1.5)
Moderate (GOLD 2)	330 (59.9)	290 (60.4)	283 (59.7)	137 (58.3)	1040 (59.8)
Severe (GOLD 3)	192 (34.8)	171 (35.6)	168 (35.4)	86 (36.6)	617 (35.5)
Very severe (GOLD 4)	23 (4.2)	14 (2.9)	14 (3.0)	6 (2.6)	57 (3.3)
GOLD category[c], n (%)					
A	111 (20.1)	109 (22.7)	98 (20.7)	54 (23.0)	372 (21.4)
B	369 (67.0)	310 (64.6)	320 (67.5)	149 (63.4)	1148 (66.0)
C	11 (2.0)	8 (1.7)	13 (2.7)	8 (3.4)	40 (2.3)
D	59 (10.7)	53 (11.0)	41 (8.6)	24 (10.2)	177 (10.2)
Duration of COPD[d] (years)					
n	546	477	474	234	1731
Mean (SD)	6.2 (5.9)	6.1 (6.2)	6.2 (5.8)	6.1 (5.6)	6.2 (5.9)
Median	4.8	4.6	4.8	4.6	4.7
Min, max	0.0, 33.9	0.1, 54.9	0.0, 35.3	0.1, 32.5	0.0, 54.9

a Severity of COPD was based on the non-missing post-Ventolin HFA assessment at Screening Visit 2 (or if the assessment was missing, the non-missing post-Atrovent HFA assessment at Screening Visit 3). In subjects with FEV_1/FVC <0.070, COPD severity definitions were as follows: Mild (GOLD 1)=FEV_1 ≥80% predicted, Moderate (GOLD 2)=50% ≤ FEV_1 <80% predicted, Severe (GOLD 3)=30% ≤ FEV1 <50% predicted, and Very severe (GOLD 4), FEV1 <30% predicted.

b These subjects were characterized as having mild COPD due to the application of an Asian correction factor at the time of analysis and have been identified as protocol deviations.
c GOLD categories for assessment of COPD were as follows: A=low exacerbation risk, less symptoms; B=low exacerbation risk, more symptoms; C=high exacerbation risk, less symptoms; and D=high exacerbation risk, more symptoms.
d The duration of COPD is calculated relative to the start of study treatment at Day 1 (Visit 4).
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 6-6 より引用

ベースライン時における喫煙習慣、CAT 総スコア、Modified Medical Research Council Dyspnea Scale（MMRC）グレード及び ICS の使用状況を表 193に示した。喫煙状況はいずれの投与群でもほぼ同様であった。全被験者の 44.9%は現喫煙者であり、平均喫煙量は 45.8 pack-years であった。全被験者における CAT スコア平均値は 15.0 であり、CAT スコア 15 未満と 15 以上の被験者はほぼ同様の割合であった。

表 193　ベースライン時における喫煙習慣、CAT 総スコア、MMRC グレード及び ICS の使用状況（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)	All Subjects (N=1740)
Smoking status[a], n (%)					
Current Smoker	252 (45.7)	208 (43.3)	209 (44.1)	113 (48.1)	782 (44.9)
Former Smoker	299 (54.3)	272 (56.7)	265 (55.9)	122 (51.9)	958 (55.1)
Number of pack-years[b] smoked, n	551	480	474	235	1740
Mean (SD)	45.9 (24.3)	46.9 (26.1)	44.8 (25.5)	45.7 (26.4)	45.8 (25.4)
Total CAT score[c], n	550	480	472	235	1737
Mean (SD)	14.9 (7.0)	14.9 (7.0)	15.2 (7.3)	15.2 (7.4)	15.0 (7.1)
<10, n (%)	122 (22.1)	117 (24.4)	111 (23.4)	62 (26.4)	412 (23.7)
≥10, n (%)	428 (77.7)	363 (75.6)	361 (76.2)	173 (73.6)	1325 (76.1)
<15, n (%)	294 (53.4)	251 (52.3)	233 (49.2)	118 (50.2)	896 (51.5)
≥15, n (%)	256 (46.5)	229 (47.7)	239 (50.4)	117 (49.8)	841 (48.3)
<20, n (%)	407 (73.9)	360 (75.0)	341 (71.9)	173 (73.6)	1281 (73.6)
≥20, n (%)	143 (26.0)	120 (25.0)	131 (27.6)	62 (26.4)	456 (26.2)
Missing, n (%)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	3 (0.2)
MMRC grade[d], n	551	479	473	235	1738
Mean (SD)	1.6 (0.8)	1.7 (0.9)	1.7 (1.0)	1.7 (0.9)	1.7 (0.9)
<2, n (%)	245 (44.5)	218 (45.4)	223 (47.0)	98 (41.7)	784 (45.1)
≥2, n (%)	306 (55.5)	261 (54.4)	250 (52.7)	137 (58.3)	954 (54.8)
Missing, n (%)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Used ICS at baseline, n (%)					
Yes	169 (30.7)	142 (29.6)	143 (30.2)	79 (33.6)	533 (30.6)
No	382 (69.3)	338 (70.4)	331 (69.8)	156 (66.4)	1207 (69.4)

a Former smokers were defined as those who had stopped smoking for ≥6 weeks prior to the first Screening Visit.
b Number of pack-years smoked=(number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.
c The total CAT score ranges from 0 to 40 and is the sum of 8 CAT item scores that are each scored from 0 to 5, where higher scores represent poorer health status.
d The MMRC grades range between 0 and 4, where 4 represents the highest level of breathlessness.

治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 6-5 より引用

スクリーニング時のスパイロメトリー測定値を表 194に示した。また、Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与時の気道可逆性を表 195に示した。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試験の結果はいずれの投与群でもほぼ同様であった。全被験者のほぼ半数が Ventolin HFA 投与時に気道可逆性を示し（すなわち FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上改善）、この可逆性の状況はいずれの投与群でもほぼ同様であった。Atrovent HFA 投与時の気道可逆性についても各投与群の結果はほぼ同様であった。

表 194　スクリーニング時のスパイロメトリー測定値（ITT 集団）

Time Spirometry Parameter	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)	All Subjects (N=1740)
Pre-Ventolin HFA, n	551	480	474	235	1740
FEV_1 (L)					
Mean (SD)	1.309 (0.465)	1.315 (0.437)	1.346 (0.487)	1.331 (0.482)	1.324 (0.466)
Median	1.251	1.254	1.290	1.261	1.258
Min, max	0.447, 3.230	0.389, 2.648	0.431, 3.041	0.531, 2.927	0.389, 3.230
Percent predicted FEV_1, mean (SD)	46.79 (13.71)	46.73 (13.03)	47.67 (13.81)	47.01 (13.93)	47.04 (13.58)
Post-Ventolin HFA, n	550	480	472	235	1737
FEV_1 (L)					
Mean (SD)	1.508 (0.477)	1.520 (0.471)	1.546 (0.511)	1.540 (0.500)	1.526 (0.488)
Median	1.447	1.495	1.526	1.476	1.484
Min, max	0.636, 3.093	0.577, 3.408	0.633, 3.395	0.682, 3.008	0.577, 3.408
Percent predicted FEV_1, mean (SD)	53.96 (13.73)	53.92 (13.22)	54.82 (14.08)	54.40 (13.90)	54.24 (13.70)
Pre-Atrovent HFA, n	551	480	474	235	1740
FEV_1 (L)					
Mean (SD)	1.297 (0.463)	1.303 (0.441)	1.340 (0.484)	1.323 (0.484)	1.314 (0.466)
Median	1.235	1.232	1.287	1.208	1.250
Min, max	0.482, 3.207	0.361, 2.569	0.436, 3.192	0.551, 2.661	0.361, 3.207
Percent predicted FEV_1, mean (SD)	46.38 (13.74)	46.22 (12.80)	47.50 (13.93)	46.65 (13.75)	46.68 (13.54)
Post-Atrovent HFA, n	549	478	473	234	1734
FEV_1 (L)					
Mean (SD)	1.485 (0.490)	1.507 (0.478)	1.532 (0.511)	1.522 (0.508)	1.509 (0.495)
Median	1.424	1.459	1.509	1.433	1.462
Min, max	0.502, 3.341	0.504, 3.402	0.554, 3.426	0.577, 2.980	0.502, 3.426
Percent predicted FEV_1, mean (SD)	53.15 (14.24)	53.36 (13.39)	54.31 (14.24)	53.62 (14.13)	53.59 (13.99)

治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 6-7 より引用

表 195 Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与時の気道可逆性（ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N= 551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)	All Subjects (N=1740)
Reversibility to Ventolin HFA					
Change in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA (mL), n	551	480	474	235	1740
Mean (SD)	198.3 (161.0)	205.0 (165.1)	199.4 (158.6)	208.9 (170.0)	201.9 (162.6)
Reversibility (%) post-Ventolin HFA for FEV_1[a], n	551	480	474	235	1740
Mean (SD)	17.5 (15.2)	17.3 (14.6)	16.9 (13.8)	18.1 (15.9)	17.4 (14.8)
Reversible[b], n (%)	249 (45.2)	207 (43.1)	207 (43.7)	108 (46.0)	771 (44.3)
≥12% improvement in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA, n (%)	334 (60.6)	292 (60.8)	282 (59.5)	137 (58.3)	1045 (60.1)
≥150 mL improvement in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA, n (%)	331 (60.1)	297 (61.9)	295 (62.2)	142 (60.4)	1065 (61.2)
≥200 mL improvement in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA, n (%)	256 (46.5)	222 (46.3)	216 (45.6)	111 (47.2)	805 (46.3)
Reversibility to Atrovent HFA					
Change in FEV_1 from pre- to post-Atrovent HFA (mL), n	549	478	473	234	1734
Mean (SD)	190.3 (144.9)	201.7 (156.2)	192.4 (158.4)	197.4 (148.7)	195.0 (152.3)
Reversibility (%) post-Atrovent HFA for FEV_1[a], n					
Mean (SD)	16.3 (12.8)	17.0 (13.6)	16.3 (14.6)	16.8 (13.7)	16.6 (13.6)
Reversible[b], n (%)	225 (41.0)	215 (45.0)	192 (40.6)	107 (45.7)	739 (42.6)

Note: If a subject was missing a post-Ventolin HFA or pre-Ventolin HFA FEV_1 value at Screening Visit 2, these values were replaced by the pre-Atrovent HFA and post-Atrovent HFA values from Screening Visit 3.

a Reversibility (%)' was defined as 100 x (the change from pre- to post-bronchodilator for FEV_1)/pre-bronchodilator FEV_1.

b 'Reversible' was defined as an improvement in FEV_1 post-Ventolin HFA (or post-Atrovent HFA) administration compared to pre-Ventolin HFA (or pre-Atrovent HFA) of ≥12% and ≥200 mL.

治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 6-8 より引用

2.7.6.2.22.2.2 有効性

第 1 種の過誤の制御法が異なるため、米国/中国アプローチ、日本アプローチ及び EU/韓国/台湾アプローチに分けて有効性の結果の要約及び結論を示す。

3 つのアプローチに共通する主な有効性評価項目に関する結果を、投与群別に以下に示す。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であり、FEV_1 のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差は 179 mL であった。

- 副次的評価項目とした RVU 集団における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群及び GP MDI 14.4 µg 群と比較して GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-0.98 噴霧/日［p<0.0001］及び-0.77 噴霧/日［p=0.0001］）。また、FF MDI 9.6 µg 群との比較では、GFF MDI 14.4/9.6 µg 群で名目上有意（Hochberg 法で設定された α 値を下回らなかったため）に良好であった（-0.41 噴霧/日［p=0.0345］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間が長く、ハザード比は 0.676（p=0.0252）であった。また、中等度又は重度の COPD 増悪率は低下を示し（増悪率比 0.66［p=0.0227］、34%低下）、治療失敗（中等度又は重度の COPD 増悪、又は試験中止と定義される）リスクは低く（ハザード比 0.655［p=0.0034］）、臨床的に重大な増悪イベントのリスクは低かった（ハザード比 0.424［p<0.0001］）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では GP MDI 14.4 µg 群と比較し、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間が数値上長く、ハザード比は 0.889（p=0.4417）であった。また、中等度又は重度の COPD 増悪率は数値上低下を示し（増悪率比 0.91［p=0.5514］、9%低下）、治療失敗のリスクは数値上低く（ハザード比 0.877［p=0.2999］）、臨床的に重大な増悪イベントのリスクは低かった（ハザード比 0.785［p=0.0025］）。
  - GFF MDI 14.4/9.6 µg 群では FF MDI 9.6 µg 群と比較し、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間が数値上長く、ハザード比は 0.821（p=0.1864）であった。また、中等度又は重度の COPD 増悪率は数値上低下を示し（増悪率比 0.87［p=0.3695］、13%低下）、治療失敗のリスクは数値上低く（ハザード比 0.806［p=0.0823］）、臨床的に重大な増悪イベントのリスクは低かった（ハザード比 0.797［p=0.0050］）。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
- 副次的評価項目とした RVU 集団における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 14.4 µg 群で数値上良好であった（-0.21 噴霧/日［p=0.4127］）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間が数値上長く、ハザード比は 0.760（p=0.1208）であった。また、中等度又は重度の COPD 増悪率は数値上低下を示し（増悪率比 0.73［p=0.0836］、27%低下）、治療失敗リスクは低く（ハザード比 0.746［p=0.0441］）、臨床的に重大な増悪イベントのリスクは低かった（ハザード比 0.540［p<0.0001］）。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群での効果発現までの時間は 5 分であった。
- 副次的評価項目とした RVU 集団における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に基づき評価した症状コントロール状況は、プラセボ MDI 群と比較して FF MDI 9.6 µg 群で統計学的に有意に良好であった（-0.57 噴霧/日［p=0.0257］）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間が数値上長く、ハザード比は 0.823（p=0.2642）であった。また、中等度又は重度の COPD 増悪率は数値上低下を示し（増悪率比 0.76［p=0.1348］、24%低下）、治療失

敗リスクは数値上低く（ハザード比 0.812［p=0.1466］）、臨床的に重大な増悪イベントのリスクは低かった（ハザード比 0.532［p<0.0001］）。

2.7.6.2.22.2.2.1 米国/中国アプローチ

米国/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に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果を表 196に示した。

アプローチによって異なっていた主な有効性評価項目の結果を、米国/中国アプローチについて投与群別に以下に示す。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（165 mL［p<0.0001］）、副次的評価項目とした全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（155 mL［p<0.0001］）及び第 24 週時における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（303 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。同様に、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群との比較でも、第 24 週時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 59 mL 及び 72 mL［いずれも p<0.0001］）、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（それぞれ 55 mL 及び 72 mL［いずれも p<0.0001］）及び第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（それぞれ 145 mL 及び 111 mL［いずれも p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした全 24 週間の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ 0.80 点［p<0.0001］及び 0.73 点［p=0.0048］）。GP MDI 14.4 µg 群との比較でも ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められ（それぞれ 0.33 点［p=0.0125］及び 0.41 点［p=0.0425］）、FF MDI 9.6 µg 群との比較では ITT 集団及び症状を呈した集団ともに数値上の改善が認められた（それぞれ 0.15 点［p=0.2530］及び 0.20 点［p=0.3379］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-4.40 点［p<0.0001］及び-5.33 点［p=0.0011］）。GP MDI 14.4 µg 群との比較でも ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められたが（それぞれ-1.62 点［p=0.0427］及び-3.10 点［p=0.0148］）、FF MDI 9.6 µg 群との比較では ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善は認められなかった（それぞれ 0.30 点［p=0.7084］及び 0.89 点［p=0.4908］）。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（105 mL［p<0.0001］）、副次的評価項目とした全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（99 mL［p<0.0001］）及び第 24 週時における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（158 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした全 24 週間の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団では統計学的に有意な改善（0.47 点［p=0.0060］）、症状を呈した集団では数値上の改善が認められた（0.32 点［p=0.2253］）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団では統計学的に有意な改善が認められ（-2.78 点［p=0.0077］）、症状を呈した集団では数値上の改善が認められた（-2.23 点［p=0.1757］）。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち主要評価項目とした第 24 週時の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（92 mL［p<0.0001］）、副次的評価項目とした全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（83 mL［p<0.0001］）及び第 24 週時における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（192 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした全 24 週間の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ 0.65 点［p=0.0002］及び 0.53 点［p=0.0443］）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-4.70 点［p<0.0001］及び-6.22 点［p=0.0002］）。

以上の結果から、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回投与の有効性が裏付けられた。

表 196　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（米国/中国アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Primary endpoint					
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) at Week 24					
LSM diff.	105	92	165	72	59
95% CI	(71, 140)	(58, 126)	(132, 198)	(46, 99)	(33, 86)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Secondary endpoints					
TDI focal score over 24 weeks					
LSM diff.	0.47	0.65	0.80	0.15	0.33
95% CI	(0.14, 0.81)	(0.31, 0.99)	(0.47, 1.13)	(-0.11, 0.41)	(0.07, 0.59)
p-value	0.0060*	0.0002*	<.0001*	0.2530	0.0125*

表 196　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（米国/中国アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
TDI focal score over 24 weeks in Symptomatic Population[a]					
LSM diff.	0.32	0.53	0.73	0.20	0.41
95% CI	(-0.20, 0.83)	(0.01, 1.05)	(0.22, 1.23)	(-0.21, 0.60)	(0.01, 0.81)
p-value	0.2253	0.0443*	0.0048*	0.3379	0.0425*
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over 24 weeks					
LSM diff.	99	83	155	72	55
95% CI	(73, 125)	(57, 109)	(129, 180)	(52, 92)	(35, 76)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Peak change from baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours post-dose at Week 24					
LSM diff.	158	192	303	111	145
95% CI	(120, 196)	(154, 230)	(266, 340)	(81, 140)	(115, 174)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Change from baseline in SGRQ total score at Week 24					
LSM diff.	-2.78	-4.70	-4.40	0.30	-1.62
95% CI	(-4.82, -0.74)	(-6.74, -2.66)	(-6.39, -2.41)	(-1.27, 1.87)	(-3.19, -0.05)
p-value	0.0077*	<.0001*	<.0001*	0.7084	0.0427*
Change from baseline in SGRQ total score at Week 24 in Symptomatic Population[a]					
LSM diff.	-2.23	-6.22	-5.33	0.89	-3.10
95% CI	(-5.46, 1.00)	(-9.50, -2.95)	(-8.52, -2.14)	(-1.65, 3.44)	(-5.59, -0.61)
p-value	0.1757	0.0002*	0.0011*	0.4908	0.0148*
Change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 weeks in RVU Population[b]					
LSM diff.	-0.21	-0.57	-0.98	-0.41	-0.77
95% CI	(-0.71, 0.29)	(-1.06, -0.07)	(-1.47, -0.49)	(-0.80, -0.03)	(-1.16, -0.38)
p-value	0.4127	0.0257*	<.0001*	0.0345#	0.0001*
Time to onset of action on Day 1[c]					
Change from baseline in FEV_1 (mL) at 5 min post-dose					
LSM diff.	37	164	179	NA	NA
p-value	0.0002*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
Change from baseline in FEV_1 (mL) at 15 min post-dose					
LSM diff.	72	187	208	NA	NA
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

Abbreviations: diff.=difference; LSM=least squares mean; NA=not applicable.
Notes: *=statistically significant/superior; #=nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.
a The Symptomatic Population was defined as all subjects in the ITT Population with CAT scores of ≥15 at Visit 2.
b The RVU Population was defined as all subjects in the ITT Population with average baseline rescue Ventolin HFA use of ≥1 puff/day.

c The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 7-1 より引用

2.7.6.2.22.2.2.2 日本アプローチ

日本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に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果を表 197に示した。

アプローチによって異なっていた主な有効性評価項目の結果を、日本アプローチについて投与群別に以下に示す。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち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変化量（153 mL［p<0.0001］）、副次的評価項目とした第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（298 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。同様に、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群との比較でも、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 54 mL 及び 73 mL［いずれも p<0.0001］）及び第 12～24 週のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（それぞれ 139 mL 及び 113 mL［いずれも p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ 0.84 点［p<0.0001］及び 0.79 点［p=0.0052］）。ITT 集団における GP MDI 14.4 µg 群との比較では名目上の有意な改善（Hochberg 法で設定されたα値を下回らなかったため）が認められ（0.30 点［p=0.0411］）、FF MDI 9.6 µg 群との比較では数値上の改善が認められた（0.14 点［p=0.3203］）。症状を呈した集団における比較では、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群と比較し数値上の改善が認められた（それぞれ 0.38 点［p=0.0865］及び 0.15 点［p=0.4958］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-3.50 点［p<0.0001］及び-3.83 点［p=0.0068］）。GP MDI 14.4 µg 群との比較でも ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-1.62 点［p=0.0165］及び-2.99 点［p=0.0066］）。FF MDI 9.6 µg 群との比較では ITT 集団で数値上の改善が認められたが（-0.27 点［p=0.6908］）、症状を呈した集団では改善は認められなかった（0.32 点［p=0.7787］）。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち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変化量（99 mL［p<0.0001］）、副次的評価項目とした第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（159 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団では統計学的に有意な改善が認められ（0.54 点［p=0.0041］）、症状を呈した集団では数値上の改善が認められた（0.41 点［p=0.1518］）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団では名目上の有意な改善（Hochberg 法で設定された α 値を下回らなかったため）が認められ（-1.88 点［p=0.0320］）、症状を呈した集団では数値上の改善が認められた（-0.84 点［p=0.5570］）。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち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変化量（80 mL［p<0.0001］）及び副次的評価項目とした第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（185 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ 0.69 点［p=0.0002］及び 0.64 点［p=0.0282］）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-3.23 点［p=0.0002］及び-4.15 点［p=0.0044］）。

以上の結果から、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回投与の有効性が裏付けられた。

表 197　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（日本アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Primary endpoint					
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over Weeks 12 to 24					
LSM diff.	99	80	153	73	54
95% CI	(70, 128)	(50, 109)	(125, 181)	(51, 96)	(31, 76)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Secondary endpoints					
TDI focal score over Weeks 12 to 24					
LSM diff.	0.54	0.69	0.84	0.14	0.30
95% CI	(0.17, 0.91)	(0.32, 1.06)	(0.48, 1.20)	(-0.14, 0.43)	(0.01, 0.58)
p-value	0.0041*	0.0002*	<.0001*	0.3203	0.0411#

表 197　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（日本アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
TDI focal score over Weeks 12 to 24 in Symptomatic Population[a]					
LSM diff.	0.41	0.64	0.79	0.15	0.38
95% CI	(-0.15, 0.97)	(0.07, 1.21)	(0.24, 1.35)	(-0.29, 0.60)	(-0.05, 0.82)
p-value	0.1518	0.0282*	0.0052*	0.4958	0.0865
Peak change from baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours post-dose over Weeks 12 to 24					
LSM diff.	159	185	298	113	139
95% CI	(125, 192)	(151, 219)	(265, 331)	(87, 139)	(113, 166)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Change from baseline in SGRQ total score over Weeks 12 to 24					
LSM diff.	-1.88	-3.23	-3.50	-0.27	-1.62
95% CI	(-3.60, -0.16)	(-4.95, -1.51)	(-5.18, -1.82)	(-1.59, 1.05)	(-2.94, -0.30)
p-value	0.0320#	0.0002*	<.0001*	0.6908	0.0165*
Change from baseline in SGRQ total score over Weeks 12 to 24 in Symptomatic Population[a]					
LSM diff.	-0.84	-4.15	-3.83	0.32	-2.99
95% CI	(-3.65, 1.97)	(-7.00, -1.30)	(-6.60, -1.06)	(-1.89, 2.53)	(-5.15, -0.84)
p-value	0.5570	0.0044*	0.0068*	0.7787	0.0066*
Change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 weeks in RVU Population[b]					
LSM diff.	-0.21	-0.57	-0.98	-0.41	-0.77
95% CI	(-0.71, 0.29)	(-1.06, -0.07)	(-1.47, -0.49)	(-0.80, -0.03)	(-1.16, -0.38)
p-value	0.4127	0.0257*	<.0001*	0.0345#	0.0001*
Time to onset of action on Day 1[c]					
Change from baseline in FEV_1 (mL) at 5 min post-dose					
LSM diff.	37	164	179	NA	NA
p-value	0.0002*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
Change from baseline in FEV_1 (mL) at 15 min post-dose					
LSM diff.	72	187	208	NA	NA
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

Abbreviations: diff.=difference; LSM=least squares mean; NA=not applicable.
Notes: *=statistically significant/superior; #=nominally significant (ie, $p<0.05$ but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.

a The Symptomatic Population was defined as all subjects in the ITT Population with CAT scores of ≥15 at Visit 2.
b The RVU Population was defined as all subjects in the ITT Population with average baseline rescue Ventolin HFA use of ≥1 puff/day.
c The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.

治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 7-2 より引用

2.7.6.2.22.2.2.3 EU/韓国/台湾アプローチ

EU/韓国/台湾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に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果を表 198に示した。

アプローチによって異なっていた主な有効性評価項目の結果を、EU／韓国／台湾アプローチについて投与群別に以下に示す。

GFF MDI 14.4/9.6 µg 群

- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち主要評価項目とした全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（155 mL［p<0.0001］）及び副次的評価項目とした全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（293 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。同様に、GP MDI 14.4 µg 群及び FF MDI 9.6 µg 群との比較でも、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（それぞれ 55 mL 及び 72 mL［いずれも p<0.0001］）及び全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（それぞれ 141 mL 及び 97 mL［いずれも p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした全 24 週間の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ 0.80 点［p<0.0001］及び 0.73 点［p=0.0048］）。GP MDI 14.4 µg 群との比較でも ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められ（それぞれ 0.33 点［p=0.0125］及び 0.41 点［p=0.0425］）、FF MDI 9.6 µg 群との比較では ITT 集団及び症状を呈した集団ともに数値上の改善が認められた（それぞれ 0.15 点［p=0.2530］及び 0.20 点［p=0.3379］）。
- GFF MDI 14.4/9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-3.50 点［p<0.0001］及び-3.83 点［p=0.0068］）。GP MDI 14.4 µg 群との比較でも、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-1.62 点［p=0.0165］及び-2.99 点［p=0.0066］）。FF MDI 9.6 µg 群との比較では、ITT 集団で数値上の改善が認められたが（-0.27 点［p=0.6908］）、症状を呈した集団では改善は認められなかった（0.32 点［p=0.7787］）。

GP MDI 14.4 µg 群

- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち主要評価項目とした全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（99 mL［p<0.0001］）及び副次的評価項目とした全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（152 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした全 24 週間の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団では統計学的に有意な改善が認められ（0.47 点［p=0.0060］）、症状を呈した集団では数値上の改善が認められた（0.32 点［p=0.2253］）。
- GP MDI 14.4 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団では名目上の有意な改善（Hochberg 法で設定された α 値を下回らなかったため）が認められ

（-1.88 点［p=0.0320］）、症状を呈した集団では数値上の改善が認められた（-0.84 点［p=0.5570］）。

FF MDI 9.6 µg 群

- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、肺機能に関するすべての評価項目、すなわち主要評価項目とした全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（83 mL［p<0.0001］）及び副次的評価項目とした全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（196 mL［p<0.0001］）に統計学的に有意な改善が認められた。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした全 24 週間の TDI focal スコアに基づき評価した呼吸困難において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ 0.65 点［p=0.0002］及び 0.53 点［p=0.0443］）。
- FF MDI 9.6 µg 群ではプラセボ MDI 群と比較し、副次的評価項目とした第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した QOL において、ITT 集団及び症状を呈した集団ともに統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ-3.23 点［p=0.0002］及び−4.15 点［p=0.0044）。

以上の結果から、COPD に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回投与の有効性が裏付けられた。

表 198　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（EU/韓国/台湾アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Primary endpoint					
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over 24 weeks					
LSM diff.	99	83	155	72	55
95% CI	(73, 125)	(57, 109)	(129, 180)	(52, 92)	(35, 76)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Secondary endpoints					
TDI focal score over 24 weeks					
LSM diff.	0.47	0.65	0.80	0.15	0.33
95% CI	(0.14, 0.81)	(0.31, 0.99)	(0.47, 1.13)	(-0.11, 0.41)	(0.07, 0.59)
p-value	0.0060*	0.0002*	<.0001*	0.2530	0.0125*
TDI focal score over 24 weeks in Symptomatic Population[a]					
LSM diff.	0.32	0.53	0.73	0.20	0.41
95% CI	(-0.20, 0.83)	(0.01, 1.05)	(0.22, 1.23)	(-0.21, 0.60)	(0.01, 0.81)
p-value	0.2253	0.0443*	0.0048*	0.3379	0.0425*
Peak change from baseline in FEV_1 (mL) within 2 hours post-dose over 24 weeks					
LSM diff.	152	196	293	97	141
95% CI	(124, 181)	(167, 224)	(265, 321)	(75, 119)	(119, 163)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*

表 198 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の比較結果の概要（EU/韓国/台湾アプローチ）（ITT 集団）

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
Change from baseline in SGRQ total score over Weeks 12 to 24					
LSM diff.	-1.88	-3.23	-3.50	-0.27	-1.62
95% CI	(-3.60, -0.16)	(-4.95, -1.51)	(-5.18, -1.82)	(-1.59, 1.05)	(-2.94, -0.30)
p-value	0.0320#	0.0002*	<.0001*	0.6908	0.0165*
Change from baseline in SGRQ total score over Weeks 12 to 24 in Symptomatic Population[a]					
LSM diff.	-0.84	-4.15	-3.83	0.32	-2.99
95% CI	(-3.65, 1.97)	(-7.00, -1.30)	(-6.60, -1.06)	(-1.89, 2.53)	(-5.15, -0.84)
p-value	0.5570	0.0044*	0.0068*	0.7787	0.0066*
Change from baseline in average daily rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 weeks in RVU Population[b]					
LSM diff.	-0.21	-0.57	-0.98	-0.41	-0.77
95% CI	(-0.71, 0.29)	(-1.06, -0.07)	(-1.47, -0.49)	(-0.80, -0.03)	(-1.16, -0.38)
p-value	0.4127	0.0257*	<.0001*	0.0345#	0.0001*
Time to onset of action on Day 1[c]					
Change from baseline in FEV_1 (mL) at 5 min post-dose					
LSM diff.	37	164	179	NA	NA
p-value	0.0002*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
Change from baseline in FEV_1 (mL) at 15 min post-dose					
LSM diff.	72	187	208	NA	NA
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

Abbreviations: diff.=difference; LSM=least squares mean; NA=not applicable.
Notes: *=statistically significant/superior; #=nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error). Type I error for the primary and secondary endpoints was controlled using a combination of sequential and simultaneous controls.
a The Symptomatic Population was defined as all subjects in the ITT Population with CAT scores of ≥15 at Visit 2.
b The RVU Population was defined as all subjects in the ITT Population with average baseline rescue Ventolin HFA use of ≥1 puff/day.
c The onset of action for each product (GP MDI, FF MDI, and GFF MDI) was defined as the first timepoint where the difference from Placebo MDI for change from baseline in FEV_1 was statistically significant.
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 7-3 より引用

2.7.6.2.22.2.3 安全性

本試験で GFF MDI 14.4/9.6 µg 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良好なものであった。

2.7.6.2.22.2.3.1 有害事象

有害事象の発現状況の概要を表 199に、また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 200に示す。

有害事象発現率は、いずれの投与群においても同程度であった（範囲 52.7～55.7%）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群、GP MDI 14.4 µg 群又は FF MDI 9.6 µg 群で発現率が 3%以上であり、かつプラセボ MDI 群と比較して発現率が 1%以上高かった有害事象（基本語）は、ウイルス性上気道感染のみであった（各投与群における発現率は、それぞれ 9.1%、9.3%、9.6%及び 6.8%）。GFF MDI 14.4/9.6 µg 群において比較的発現の高かった有害事象の発現率は、FF MDI 9.6 µg 群及び GP MDI 14.4 µg 群での発現率と概ね同程度であった。

表 199 有害事象発現状況（安全性解析集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]
At least 1 TEAE	306 (55.5) [778]	256 (53.3) [594]	250 (52.7) [623]	131 (55.7) [310]
Drug-related[a] TEAEs	55 (10.0) [86]	46 (9.6) [74]	51 (10.8) [82]	23 (9.8) [40]
Serious TEAEs	53 (9.6) [67]	40 (8.3) [48]	34 (7.2) [42]	19 (8.1) [22]
Drug-related[a] serious TEAEs	3 (0.5) [3]	4 (0.8) [5]	4 (0.8) [5]	2 (0.9) [2]
TEAEs leading to early discontinuation	27 (4.9) [37]	24 (5.0) [49]	25 (5.3) [33]	10 (4.3) [10]
Deaths (all causes)				
During Treatment Period	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
During Treatment Period + 14 days	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

a Related=possibly, probably, or definitely related to study drug in the opinion of the Investigator.
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 8-1 より引用

表 200 比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%)	Placebo MDI (N=235) n (%)
At least 1 TEAE	306 (55.5)	256 (53.3)	250 (52.7)	131 (55.7)
感染症および寄生虫症	149 (27.0)	126 (26.3)	129 (27.2)	71 (30.2)
ウイルス性上気道感染	50 (9.1)	46 (9.6)	44 (9.3)	16 (6.8)
上気道感染	37 (6.7)	29 (6.0)	33 (7.0)	20 (8.5)
肺炎	9 (1.6)	5 (1.0)	5 (1.1)	6 (2.6)
気管支炎	4 (0.7)	6 (1.3)	8 (1.7)	5 (2.1)
咽頭炎	11 (2.0)	4 (0.8)	3 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69 (12.5)	46 (9.6)	52 (11.0)	24 (10.2)

表 200　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%)	Placebo MDI (N=235) n (%)
慢性閉塞性肺疾患	16 (2.9)	13 (2.7)	12 (2.5)	7 (3.0)
咳嗽	13 (2.4)	8 (1.7)	10 (2.1)	2 (0.9)
呼吸困難	11 (2.0)	7 (1.5)	6 (1.3)	7 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	46 (8.3)	40 (8.3)	32 (6.8)	12 (5.1)
背部痛	15 (2.7)	5 (1.0)	7 (1.5)	1 (0.4)
神経系障害	34 (6.2)	26 (5.4)	34 (7.2)	8 (3.4)
頭痛	15 (2.7)	10 (2.1)	11 (2.3)	3 (1.3)
浮動性めまい	8 (1.5)	4 (0.8)	12 (2.5)	1 (0.4)
血管障害	26 (4.7)	8 (1.7)	7 (1.5)	12 (5.1)
高血圧	16 (2.9)	3 (0.6)	6 (1.3)	8 (3.4)

Note: The cutoff (≥2%) was not applied to the "At least 1 TEAE" and System Organ Class rows.
MedDRA 20.0
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 8-2 より引用

比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）を表 201に示す。

表 201　比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%)	Placebo MDI (N=235) n (%)
At least 1 drug-related[a] TEAE	55 (10.0)	46 (9.6)	51 (10.8)	23 (9.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (2.7)	13 (2.7)	16 (3.4)	6 (2.6)
呼吸困難	6 (1.1)	4 (0.8)	5 (1.1)	3 (1.3)
胃腸障害	8 (1.5)	8 (1.7)	12 (2.5)	0
口内乾燥	3 (0.5)	2 (0.4)	6 (1.3)	0

Note: The cutoff (≥1%) was not applied to the "At least 1 drug-related TEAE" and System Organ Class rows.
a　Related=considered possibly, probably, or definitely related to study drug by the Investigator.
MedDRA 20.0
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 8-3 より引用

2.7.6.2.22.2.3.2　死亡

死亡例一覧を表 202に示す。

治験薬投与時の死亡例は 4 例であり、その内訳は各投与群で各 1 例であった。これらのうちの 2 例（GP MDI 14.4 μg 群及び FF MDI 9.6 μg 群の各 1 例）は心血管系の事象による死亡と考えられた。呼吸器系の事象によると考えられる死亡例はなかった。

表 202　死亡例一覧（スクリーニングされた全症例）

Treatment Group Subject/Age/Gender	Number of Days on Treatment Prior to Death[a]	Days Since Last Dose at Time of Death	Preferred Term/Verbatim Term	Relationship	Adjudicated Cause of Death Category
During treatment or within 14 days post-treatment					
GFF MDI 14.4/9.6 µg					
[redacted]/5[redacted]/M	94	60	遠隔転移を伴う肺癌/Lung cancer with multiple metastases	Not Related	Cancer
FF MDI 9.6 µg					
[redacted]/7[redacted]/M	6	0	遠隔転移を伴う肺癌/Hypoglycemic coma	Not Related	Cardiovascular
GP MDI 14.4 µg					
[redacted]/7[redacted]/F	67	44	出血性卒中/Hemorrhagic stroke	Not Related	Cardiovascular
Placebo MDI					
[redacted]/6[redacted]/M	88	118	遠隔転移を伴う肺癌/Metastatic lung cancer	Not Related	Cancer

Note: Includes all subjects who died while on study and up to 14 days after final treatment dose (whichever was later).

a Number of days on treatment=date of last dose of study drug–date of first dose of study drug +1. The number of days on treatment prior to death and the number of days since last dose at time of death in the tables and listings for this report were calculated based on diary or in-clinic dosing data; the corresponding data in the SAE narratives may not be identical because these were based on the date of the most recent dose prior to the start of the SAE as reported on the SAE eCRF. However, the dates of death were the same in the data tables/listings and in the SAE eCRF.

MedDRA 20.0

治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 8-6 より引用

2.7.6.2.22.2.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%以上発現）を表 203に示す。

重篤な有害事象発現率はいずれの投与群においても概ね同程度であった（範囲 7.2～9.6%）。報告された重篤な有害事象（基本語）には、投与群間で顕著な差異はなかった。

表 203 比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%)	Placebo MDI (N=235) n (%)
At least 1 serious TEAE	53 (9.6)	40 (8.3)	34 (7.2)	19 (8.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (3.3)	14 (2.9)	13 (2.7)	8 (3.4)
慢性閉塞性肺疾患	16 (2.9)	13 (2.7)	12 (2.5)	7 (3.0)
感染症および寄生虫症	11 (2.0)	6 (1.3)	7 (1.5)	4 (1.7)
肺炎	7 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (1.3)

Note: The cutoff (≥1%) was not applied to the “At least 1 serious TEAE” and System Organ Class rows.
MedDRA 20.0
治験総括報告書（PT003014 試験）の Table 8-7 より引用

2.7.6.2.22.2.3.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は概して低く、いずれの投与群でも同程度であった（範囲 4.3～5.3%）。比較的発現頻度の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり、その発現率は実薬投与群間では同程度であり（範囲 1.9～2.2%）、プラセボ MDI 群で高かった（3.0%）。

2.7.6.2.22.2.3.5 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（心血管イベント、振戦、尿閉、眼事象、胃腸事象及び抗コリン作動性事象）の発現率はいずれも低く、投与群間で概ね同程度であった。いずれかの投与群で発現率が 3%を超えた事象（基本語）はなかった。

2.7.6.2.22.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

ベースライン以降に新たに発現又は悪化した臨床的に重要と考えられる臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の発現率は、プラセボ MDI 群を含めたいずれの投与群でも概ね同程度であった。

2.7.6.2.22.3 結論

本試験の結果から、中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性が確認された。

2.7.6.2.23 PT010006 試験（評価資料）5.3.5.1.16

治験の課題： 中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI、及び BFF MDI を投与したときの有効性および安全性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler®（TBH）と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
治験実施施設： 多施設共同試験。日本を含む 4 カ国の 215 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2015 年 8 月 20 日 最後の被験者の完了日：2018 年 1 月 5 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.23.1 試験方法

2.7.6.2.23.1.1 目的

本試験では、第一種の過誤の制御を考慮した上で、3 種類の承認アプローチ（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）を用いて有効性を評価した。具体的に記載されていない国々については、各国の規制要件に基づき、上記の 3 種類の承認アプローチのいずれかに含めることとした。なお、特に指定する場合を除き、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回（以下、BGF MDI 群）と BFF MDI 320/9.6 µg 1 日 2 回（以下、BFF MDI 群）、BGF MDI 群と Symbicort TBH 400/12 µg 1 日 2 回（以下、Symbicort TBH 群）、及び、BGF MDI 群と GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回（以下、GFF MDI 群）の比較はいずれも優越性の検証、BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較については非劣性の検証を行うこととした。

表 204　治験の目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
主要目的	有効性	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	日本／中国アプローチ • 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（BGF MDI 群対 BFF MDI 群、BGF MDI 群対 GFF MDI 群、BFF MDI 群対 Symbicort TBH 群） EU／カナダアプローチ • 全 24 週間の AUC_{0-4}（BGF MDI 群対 BFF MDI 群及び BGF MDI 群対 Symbicort TBH 群） • 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（BGF MDI 群対 GFF MDI 群及び BFF MDI 群対 Symbicort TBH 群） 米国アプローチ • 第 24 週の FEV_1 AUC_{0-4}（BGF MDI 群対 BFF MDI 群） • 第 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（BGF MDI 群対 GFF MDI 群）
副次的目的	有効性	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	日本／中国アプローチ • 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 • 第 12～24 週の FEV_1 AUC_{0-4}（BGF MDI 群対 BFF MDI 群及び BFF MDI 群対 Symbicort TBH 群） • 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 EU／カナダアプローチ • 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（BGF MDI 群対 BFF MDI 群） • 全 24 週間の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化 米国アプローチ • 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 • 第 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

表 204　治験の目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
副次的目的	有効性	COPD の増悪に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び Symbicort TBH の効果を評価すること	EU／カナダアプローチ、及び米国アプローチ • 中等度または重度の COPD 増悪率
副次的目的	有効性	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	日本／中国アプローチ • 第 12～24 週における TDI focal スコア • CID[a]までの時間 EU のみ • 全 24 週間における TDI focal スコア EU／カナダアプローチ • CID までの時間
副次的目的	有効性	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	日本／中国アプローチ • 第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化 EU／カナダアプローチ • 全 24 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化 米国アプローチ • 第 24 週の SGRQ 総スコアが MCID の閾値 4 点以上を達成した被験者（SGRQ レスポンダー）の割合
副次的目的	有効性	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	全てのアプローチ • 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 EU／カナダアプローチ • 全 24 週間における Evaluatig Respiratory Symptoms in COPD（E-RS: COPD）RS 総スコアのベースラインからの変化（EU のみ）

表 204　治験の目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
副次的目的	有効性	BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び Symbicort TBH の効果発現までの時間を推定すること	全てのアプローチ • 第 1 日目における効果発現までの時間
副次的目的	安全性	BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び Symbicort TBH の安全性を評価すること	• 有害事象 • 12 誘導心電図 • 臨床検査 • バイタルサイン
その他の目的	12 時間呼吸機能検査サブスタディ	12 時間呼吸機能検査パラメータに基づいて BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び Symbicort TBH の効果を評価すること	12 時間呼吸機能検査サブスタディの主要評価項目 • 第 24 週の FEV_1 AUC_{0-12}
その他の目的	薬物動態サブスタディ	薬物動態評価に基づき、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体内動態を明らかにすること	第 24 週（定常状態）における薬物動態評価項目 • AUC_{0-12} • t_{max} • C_{max}
その他の目的	HPA 系サブスタディ	HPA 軸機能に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び Symbicort TBH の影響を評価すること	HPA 系サブスタディの主要評価項目 • Visit 10a（第 24 週）時における 0～24 時間の血清中コルチゾール濃度曲線の加重平均のベースラインに対する比

表 204　治験の目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
その他の目的	HCRU	BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び Symbicort TBH の全般的及び COPD に特異的な HCRU を評価すること	• 欠勤日数 • 被験者の COPD による被験者の主介護者の欠勤日数 • 医療従事者又は一般開業医への電話相談数 • 医療従事者又は一般開業医を受診した回数 • 救急処置室を受診した回数 • 入院日数 • 集中治療室又は冠動脈疾患集中治療室に滞在した日数 • 救急車による搬送の利用の有無

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、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、CID：臨床的に重要な増悪、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：一秒量、HCRU：医療資源の利用、HFA：ハイドロフルオロアルカン、HPA：視床下部-下垂体-副腎、MDI：定量噴霧式吸入剤、RS：Respiratory Symptom、 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

a　CID は、増悪及び肺機能を構成要素とする複合評価項目

2.7.6.2.23.1.2　　治験方法

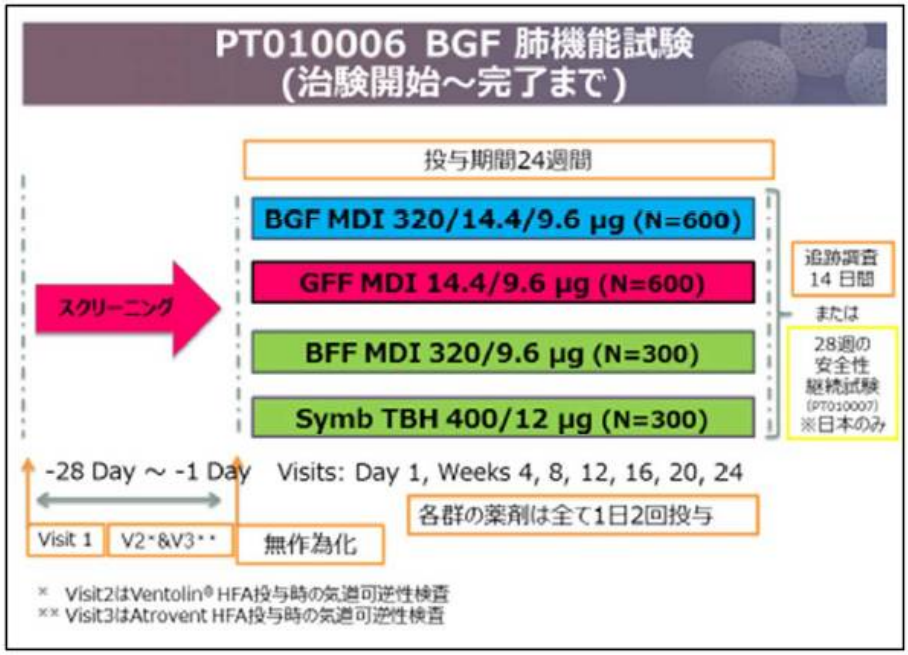
本試験は、2 剤以上の吸入維持療法で引き続き症状がみられる（CAT≥10）中等症から最重症の COPD 患者を対象に、BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び Symbicort TBH（実薬対照）を投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験である。BGF MDI 群と BFF MDI 群、GFF MDI 群及び Symbicort TBH 群の比較はいずれも優越性の検証、BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較については非劣性の検証を行った。

被験者は BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群又は Symbicort TBH 群の投与群に、それぞれ 2:2:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。無作為化は Ventolin HFA（サルブタモール硫酸塩吸入エアゾール剤）投与時の気道可逆性、国、疾患重症度によって層別化された。被験者は、無作為割付け後の 24 週間の治療期間に 6 回来院した。非盲検で投与した Symbicort TBH 以外は、いずれの治療も二重盲検下で投与された。

本試験には、12 時間呼吸機能検査、薬物動態、及び視床下部-下垂体-副腎（HPA）系について評価する 3 つのサブスタディが含まれていた。サブスタディへの被験者の参加は、あらゆる治験手順の実施に先立って、スクリーニング時に決定した。12 時間呼吸機能検査サブスタディ（米国のみ）では、Visit 10a（第 24 週）に、4 つの投与群それぞれから参加した 687 例のサブセットにおいて、12 時間にわたる連続呼吸機能検査を実施した。薬物動態サブスタディでは、呼吸機能検査サブスタディに参加した被験者のうちの 202 例のサブセットにおいて、薬物動態を評価した。HPA 系サブスタディでは、薬物動態サブスタディに参加した被験者のうちの 168 例のサブセットにおいて、HPA 軸機能を評価した。

各被験者の試験参加期間は最大 30 週間であり、その場合に予定される来院回数は 10 回であった。治験フロー図を図 28に示す。

図 28　　治験フロー図



治験総括報告書（PT010006 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.23.1.3 被験者数（計画時及び解析時）

無作為化された被験者数が 1800 例（BGF MDI 群及び GFF MDI 群の被験者各 600 例、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群の被験者各 300 例）の場合に、特に明記しない限り第一種の過誤を全て両側 α=0.05 として比較を行うとすると、全 24 週間の FEV_1 AUC_{0-4} に関する BGF MDI 群と BFF MDI 群間で 75 mL の差については 99%の検出力、朝の投与前トラフ FEV_1 に関する BGF MDI 群と GFF MDI 群間で 35 mL の差については全 24 週間で 96%、第 12～24 週で約 92%の検出力、第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 に関する BGF MDI 群と BFF MDI 群間で 50 mL の差については 97%の検出力、朝の投与前トラフ FEV_1 の Symbicort TBH 群に対する BFF MDI 群の非劣性マージンを 50 mL とした非劣性の検定（片側 α=0.025）については真の差がないと仮定すると全 24 週間で 96%、第 12～24 週で約 92%の検出力があると推定された。

2.7.6.2.23.1.4 診断及び主要な組入れ基準

年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、ATS/ERS が定義する COPD の既往歴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、気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が正常予測値の 25%以上 80%未満（すなわち、中等症から最重症の COPD）であり、10 pack-years 以上の喫煙歴のある現喫煙者又は元喫煙者とした。更に、2 剤以上の吸入維持療法で引き続き症状がみられる（CAT≥10）被験者を対象とした。

喘息と診断されている患者、肺癌や α1 抗トリプシン欠損症などの呼吸器疾患を併存している患者、COPD コントロール不良の患者、あるいは神経疾患、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、又は被験者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者は本試験対象から除外した。被験者の安全を確保するため、本試験では治験実施計画書において中止基準を設けた。

2.7.6.2.23.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

固定用量の ICS/LAMA/LABA の 3 剤配合剤である BGF MDI を、COPD 患者の治療薬として開発している。COPD 患者の治療には、1 日 2 回の ICS/LABA 配合剤として BFF MDI も開発中である。COPD 患者に対する 1 日 2 回の気管支拡張薬を用いた維持療法としては、GFF MDI が米国で既に承認されている。

ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物のドライパウダー吸入剤である Symbicort TBH を非盲検の実薬対照とした。

治験薬の用量及びロット番号を表 205に示した。

表 205 治験薬の用量及びロット番号

治験薬		ロット番号
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）	1 噴霧 160/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回	[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）	1 噴霧 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
BFF MDI 320/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）	1 噴霧 160/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回	[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
Symbicort TBH 400/12 µg	1 吸入 200/6 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

2.7.6.2.23.1.6　　治療期間

各被験者の試験参加期間は最大 30 週間であり、その内訳はスクリーニング期間が 4 週間、治療期間が 24 週間、及び追跡調査期間が 14 日間であった。治験スケジュールを表 206に示す。

表 206　治験スケジュール

	スクリーニング期間			治療期間							追跡調査
手順	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10a	投与
治験経過日/週数	Day -28～-9	Day -21～-2	Day -19～-1	Day 1	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	14 日後
同意説明文書取得	X										
選択/除外基準による適格性確認等	X	X	X	X							
適格性の再確認					X	X	X	X	X	X	
気道可逆性		X	X								
背景情報および既往歴/手術歴	X										
喫煙習慣	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CAT		X									
投薬歴/併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
スパイロメトリー	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身体検査	X									X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG	X	X	X	X	X		X			X	
妊娠検査	X						X			X	
臨床検査	X			X	X		X			X	
胸部 X 線又は MRI 検査	X										
COPD 治療薬の調整	X									X	
有害事象/COPD の増悪	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
吸入器に関する指導	X	X	X	X							
治験薬の交付/回収	X			X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の投与				X	X	X	X	X	X	X	
BDI/TDI				X	X	X	X	X	X	X	
SGRQ				X	X	X	X	X	X	X	
EQ-5D-5L 質問票				X	X	X	X	X	X	X	
12 時間 PFT（サブスタディ）										X	
薬物動態（サブスタディ）										X	

表 206　治験スケジュール

	スクリーニング期間			治療期間							追跡調査
手順	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10a	投与
治験経過日/週数	Day -28～-9	Day -21～-2	Day -19～-1	Day 1	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	14 日後
HPA 軸機能（サブスタディ）			X							X	
eDiary の交付/回収	X									X	
eDiary の入力確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HCRU					X	X	X	X	X	X	
電話による連絡		X	X	X	X	X	X	X	X		X
被験者の状態の確認										X	

BDI/TDI=Baseline Dyspnea Index/Transition Dyspnea Index、CAT=COPD Assessment Test、COPD=Chronic obstructive pulmonary disease、eDiary=electronic diary、ECG=electrocardiogram、EQ-5D-5L=European Quality-of Life-5 Dimention、HCRU=Healthcare Resource Utilization、HPA=hypothalamic-pituitary-adrenal
MRI=Magnetic resonance imaging、PFT=pulmonary function test、SGRQ=St. George Respiratory Questionnaire
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 2 より引用

2.7.6.2.23.1.7 評価基準

有効性、安全性、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、HPA 系サブスタディ、及び医療資源の利用に関する評価項目については表 204を参照のこと。

2.7.6.2.23.1.8 統計手法

本試験では、有効性の評価項目について Efficacy Estimand、Attributable Estimand、Treatment Policy Estimand、及び PP Estimand の 4 つの Estimand を定義した。これらのうち、Efficacy Estimand を優越性検定のための主要な Estimand とした。

承認アプローチ及び評価項目に応じて BGF MDI 群と BFF MDI 群、BGF MDI 群と GFF MDI 群、及び BGF MDI 群と Symbicort TBH 群、並びに BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の 4 つの予定された対比較を行った。非劣性検証のための BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較では PP Estimand を用いたが、これ以外の全ての優越性検証の比較では、他に特に示されていない限り 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及び FEV_1 AUC_{0-4} は、反復測定線形混合モデルを用いて解析した。このモデルにはカテゴリカルな効果として投与群、各来院、投与群と各来院との交互作用、スクリーニング時の ICS の使用を含め、連続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た。被験者内の相関は、非構造化共分散行列を用いてモデル化した。各投与群間差の両側 p 値及び点推定値と両側 95%信頼区間を算出した。

ピーク FEV_1、TDI focal スコア、SGRQ 総スコア、Respiratory Symptom（RS）総スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数、効果発現までの時間、これらの副次的評価項目に関連するその他の評価項目の解析には、それぞれのベースライン測定値を共変量として、同様の反復測定モデルを使用した。Cox 比例ハザードモデルを使用して臨床的に重要な増悪（CID）までの時間を解析し、負の 2 項分布モデルを使用して中等度から重度の増悪率を解析した。ロジスティック回帰モデルを使用して、SGRQ 総スコア（4 点以上の改善）についてレスポンダー解析を実施した。効果発現までの時間は記述統計量として要約した

第 12～24 週（日本／中国アプローチ）、全 24 週間（EU／カナダアプローチ）及び第 24 週（米国アプローチ）の朝の投与前トラフ FEV_1、及び FEV_1 AUC_{0-4} のベースラインからの変化に関して、累積レスポンダーの結果を用いた追加の感度解析を実施した。

連続変数は記述統計量として要約した（非欠損値の例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）。カテゴリー変数は、適切であれば頻度及び割合を用いて要約した。

全ての安全性評価は安全性解析集団を対象として実施し、他に特に示されていない限り、治験薬ごとに要約した。安全性評価について、仮説検定は実施していない。

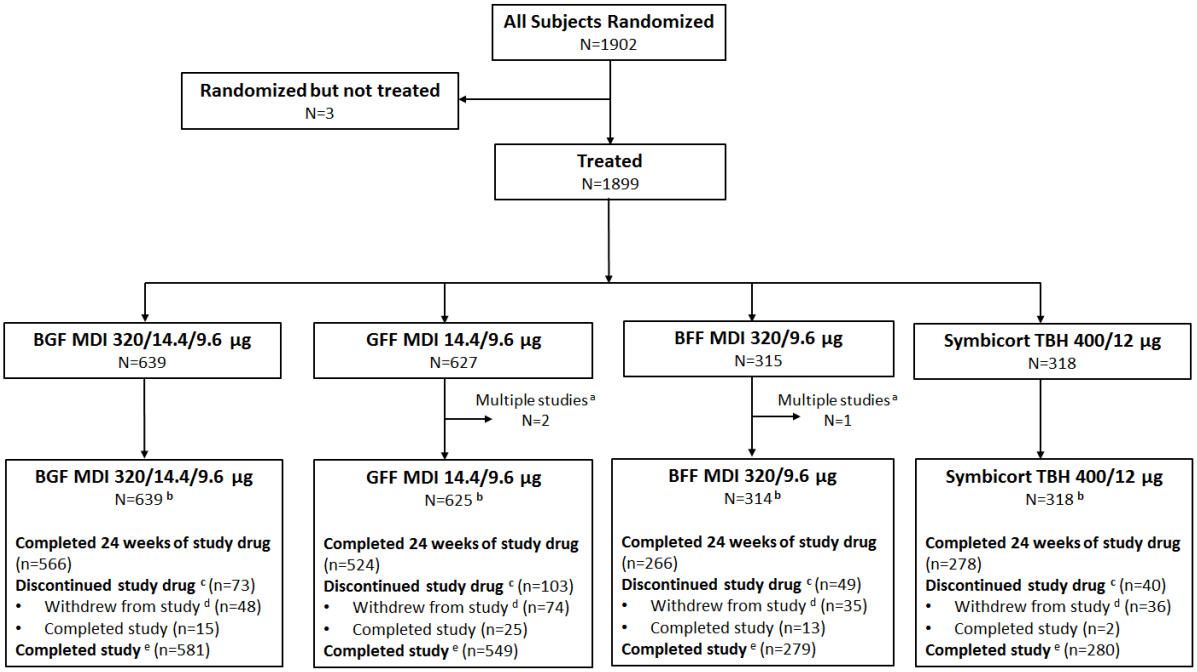
2.7.6.2.23.2 試験成績

2.7.6.2.23.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を図 29及び表 207に示す。

PT010006 試験で無作為化された 1902 例の被験者のうち、24 週間の治験薬投与を完了した被験者は 1634 例（86.0%）であった。

図 29　　症例の内訳



a　Three subjects participated in multiple Sponsor studies and were excluded from all populations.
b　Denotes number of subjects in the ITT, mITT, and Safety Populations.
c　Includes subjects with missing end-of-study eCRF pages.
d　Subject withdrawal was defined as failure to complete the final visit.
e　Subjects who completed the study were defined as subjects who (1) completed the study treatment per end-of-treatment eCRF page OR (2) discontinued study drug, but continued to attend regular study visits, and completed study per end-of-study eCRF page.

治験総括報告書（PT010006 試験）の Figure 2 より引用

表 207　患者の内訳及び早期中止例の中止理由（無作為割付けされた全被験者）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=640) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=627) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=316) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=319) n (%)	All Subjects (N=1902) n (%)
Not treated [a]	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)
Treated	639 (99.8)	627 (100.0)	315 (99.7)	318 (99.7)	1899 (99.8)
Completed 24 weeks of treatment with study drug	566 (88.6)	524 (83.6)	266 (84.4)	278 (87.4)	1634 (86.0)
Discontinued from study drug	73 (11.4)	103 (16.4)	49 (15.6)	40 (12.6)	265 (14.0)
Reason for discontinuation from study drug					
Adverse events	28 (4.4)	30 (4.8)	11 (3.5)	11 (3.5)	80 (4.2)
Lack of efficacy	10 (1.6)	16 (2.6)	6 (1.9)	6 (1.9)	38 (2.0)
Protocol-specified discontinuation criteria	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	8 (0.4)
Decrease in creatinine clearance	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
Hepatic impairment	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
Prescription of prohibited medication(s)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	4 (0.2)
Other	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.1)
Investigator or designee considers it to be in subject's best interest	5 (0.8)	11 (1.8)	5 (1.6)	1 (0.3)	22 (1.2)
Subject discretion	14 (2.2)	37 (5.9)	19 (6.1)	15 (4.7)	85 (4.5)
Withdrawal of consent	10 (1.6)	21 (3.4)	11 (3.5)	11 (3.5)	53 (2.8)
COPD	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	4 (0.2)
Other	2 (0.3)	15 (2.4)	7 (2.2)	4 (1.3)	28 (1.5)
Major protocol deviation	3 (0.5)	4 (0.6)	4 (1.3)	4 (1.3)	15 (0.8)
Subject lost to follow-up	10 (1.6)	2 (0.3)	0	2 (0.6)	14 (0.7)
Completed study [b]	15 (2.3)	25 (4.0)	13 (4.1)	2 (0.6)	55 (2.9)
Withdrawn from study [c]	48 (7.5)	74 (11.8)	35 (11.1)	36 (11.3)	193 (10.2)

a　Subjects not treated include all subjects who were randomized to treatment but did not receive any amount of the study drug.
b　Study completion was defined as completing all study visits up through Visit 10a in addition to the 2-week follow-up phone call.
c　Subject withdrawal was defined as failure to complete both the final visit and the Follow-up Telephone Call.
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 16 及び Table 17 より引用

主要な人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 208に示した。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、概して全ての投与群で同様であった。被験者の大部分は、元喫煙者（60.4%）又は現喫煙者（39.6%）であり、平均喫煙指数は 51.7 pack-years であった。

表 208　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318)	All Subjects (N=1896)
Age (Years) [a]					
Mean (SD)	64.9 (7.8)	65.1 (7.7)	65.2 (7.2)	65.9 (7.7)	65.2 (7.7)
Median	65.0	66.0	65.0	66.0	65.5
Min, max	40, 80	42, 80	46, 80	45, 80	40, 80
Age Group, n (%)					
<65 years	296 (46.3)	272 (43.5)	146 (46.5)	132 (41.5)	846 (44.6)
≥65 years	343 (53.7)	353 (56.5)	168 (53.5)	186 (58.5)	1050 (55.4)
Gender, n (%)					
Male	460 (72.0)	430 (68.8)	224 (71.3)	236 (74.2)	1350 (71.2)
Female	179 (28.0)	195 (31.2)	90 (28.7)	82 (25.8)	546 (28.8)
Race, n (%)					
Black	23 (3.6)	38 (6.1)	15 (4.8)	14 (4.4)	90 (4.7)
White	329 (51.5)	301 (48.2)	157 (50.0)	163 (51.3)	950 (50.1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
Asian	284 (44.4)	285 (45.6)	142 (45.2)	141 (44.3)	852 (44.9)
Other	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.1)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	16 (2.5)	14 (2.2)	7 (2.2)	4 (1.3)	41 (2.2)
Not Hispanic or Latino	623 (97.5)	611 (97.8)	305 (97.1)	312 (98.1)	1851 (97.6)
Unknown	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.2)
Not reported	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
BMI, (kg/m²)					
Mean (SD)	26.1 (6.7)	26.3 (6.4)	26.1 (5.8)	26.2 (6.3)	26.2 (6.4)
Median	24.8	25.0	25.2	25.0	24.9
Min, max	13.5, 79.8	14.9, 65.2	15.1, 53.4	15.4, 50.0	13.5, 79.8
Used ICS at screening, n (%)					
Yes	464 (72.6)	447 (71.5)	225 (71.7)	225 (70.8)	1361 (71.8)
No	175 (27.4)	178 (28.5)	89 (28.3)	93 (29.2)	535 (28.2)

表 208　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318)	All Subjects (N=1896)
Smoking status[b], n (%)					
Current smoker	256 (40.1)	257 (41.1)	115 (36.6)	122 (38.4)	750 (39.6)
Former smoker	383 (59.9)	368 (58.9)	199 (63.4)	196 (61.6)	1146 (60.4)
Number of years smoked					
n	639	625	314	318	1896
Mean (SD)	39.3 (10.6)	39.3 (10.2)	39.6 (10.9)	39.8 (10.8)	39.4 (10.5)
Median	40.0	40.0	41.0	40.0	40.0
Min, max	10.0, 65.0	10.0, 66.0	10.0, 67.0	10.0, 63.0	10.0, 67.0
Number of pack-years smoked[c]					
n	639	625	314	318	1896
Mean (SD)	52.1 (30.0)	49.8 (25.9)	52.9 (29.3)	53.5 (30.8)	51.7 (28.8)
Median	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0
Min, max	10.0, 256.0	10.0, 171.0	10.0, 192.0	10.0, 180.0	10.0, 256.0

Abbreviations: max=maximum; min=minimum.
a Age was at the time of informed consent.
b Former smoker was defined as those who had stopped smoking for at least 6 weeks prior to the first Screening Visit.
c Number of pack-years smoked=(number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 20 及び Table 21 より引用

ベースライン時における疾患の特性、並びに COPD 重症度及び罹病期間を表 209及び表 210に示した。全被験者におけるベースライン時の CAT 総スコアの平均値は 18.3 であり、いずれの投与群でもほぼ同様であった。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 増悪の病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%）。

表 209　ベースライン時における疾患の特性（mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318)	All Subjects (N=1896)
Total CAT score (0-40) [a]					
Mean (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)
Missing, n (%)	4 (0.6)	3 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	11 (0.6)

表 209　ベースライン時における疾患の特性（mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318)	All Subjects (N=1896)
Baseline eosinophil count					
Mean (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)
Baseline exacerbation history, 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)

a The total CAT score was the sum of 8 CAT item scores.
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 22 より引用

表 210　COPD 重症度及び罹病期間（mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318)	All Subjects (N=1896)
COPD severity, n (%) [a]					
Mild (GOLD 1)	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)
Moderate (GOLD 2)	310 (48.5)	306 (49.0)	154 (49.0)	160 (50.3)	930 (49.1)
Severe (GOLD 3)	275 (43.0)	267 (42.7)	133 (42.4)	138 (43.4)	813 (42.9)
Very severe (GOLD 4)	52 (8.1)	52 (8.3)	26 (8.3)	20 (6.3)	150 (7.9)
GOLD category, 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)
Missing	6 (0.9)	8 (1.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	21 (1.1)
Duration of COPD (years) [b]					
Mean (SD)	7.1 (6.0)	6.5 (5.4)	7.3 (6.2)	6.7 (5.5)	6.9 (5.8)
Median	5.7	5.3	5.8	5.4	5.5
Min, max	0.2, 35.6	0.1, 41.1	0.2, 35.3	0.2, 37.2	0.1, 41.1

Note: In subjects with FEV1/FVC <0.70, GOLD 1 (mild) = FEV_1 ≥80% predicted; GOLD 2 (moderate) = 50% ≤ FEV_1 <80% predicted; GOLD 3 (severe) = 30% ≤ FEV_1 <50% predicted; GOLD 4 (very severe) = FEV_1 <30% predicted.
a Severity of COPD was based on the non-missing post-Ventolin HFA assessment at Screening Visit 2 (or if the assessment was missing, the non-missing post-Atrovent assessment at Screening Visit 3).
b The duration of COPD was calculated relative to the start of study drug at Day 1 (Visit 4).
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 23 より引用

スクリーニング時のスパイロメトリー測定値を表 211に示した。また、Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与時の気道可逆性を表 212に示した。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、いずれの投与群でもほぼ同様であった。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 43.3%及び 37.5%であった。Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する可逆性は、概して全ての投与群、並びに試験集団でほぼ同様であった。

表 211　スクリーニング時のスパイロメトリーパラメータ（mITT 集団）

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

Note: Baseline was defined as the mean of all evaluable 60 and 30 minute pre-dose values on Day 1 (Visit 4).
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 24 より引用

表 212　Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与時の気道可逆性（mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318)	All Subjects (N=1896)
Reversibility to Ventolin HFA					
Change in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA (mL)					
n	639	623	314	317	1893
Mean (SD)	199.7 (144.5)	191.7 (154.2)	195.8 (162.1)	212.2 (152.7)	198.5 (152.2)
Median	187.7	179.4	177.9	187.4	183.9
Min, max	-267.0, 956.7	-491.4, 780.5	-427.2, 958.0	-157.0, 837.3	-491.4, 958.0
Reversibility (%) post-Ventolin HFA for FEV_1 [a]					
Mean (SD)	18.8 (14.4)	18.1 (14.3)	19.0 (16.5)	19.9 (15.1)	18.8 (14.9)
Median	16.8	15.8	16.7	16.6	16.5
Min, max	-10.5, 71.5	-29.8, 79.6	-15.4, 93.4	-14.5, 79.2	-29.8, 93.4
Reversible [b], n (%)	286 (44.8)	266 (42.6)	130 (41.4)	140 (44.0)	822 (43.4)
≥12% improvement in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA, n (%)	418 (65.4)	383 (61.3)	197 (62.7)	218 (68.6)	1216 (64.1)
≥150 mL improvement in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA, n (%)	396 (62.0)	350 (56.0)	183 (58.3)	198 (62.3)	1127 (59.4)
≥200 mL improvement in FEV_1 from pre- to post-Ventolin HFA, n (%)	296 (46.3)	274 (43.8)	134 (42.7)	142 (44.7)	846 (44.6)
Reversibility to Atrovent HFA					
Change in FEV_1 from pre- to post-Atrovent HFA (mL)					
n	637	622	312	316	1887
Mean (SD)	181.6 (131.5)	180.2 (143.9)	178.2 (147.1)	186.9 (150.0)	181.5 (141.3)
Median	166.9	159.9	157.4	165.0	162.7
Min, max	-303.9, 770.9	-182.2, 961.5	-131.9, 732.7	-113.9, 901.8	-303.9, 961.5

表 212 Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与時の気道可逆性（mITT 集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318)	All Subjects (N=1896)
Reversibility (%) post-Atrovent HFA for FEV_1 [a]					
Mean (SD)	17.1 (13.1)	16.8 (13.6)	16.4 (14.2)	16.6 (13.4)	16.8 (13.5)
Median	15.0	14.8	14.2	14.5	14.7
Min, max	-18.7, 70.6	-13.3, 83.5	-8.3, 68.9	-9.7, 73.7	-18.7, 83.5
Reversible [b], n (%)	240 (37.6)	227 (36.3)	123 (39.2)	121 (38.1)	711 (37.5)
≥12% improvement in FEV_1 from pre- to post-Atrovent HFA, n (%)	386 (60.4)	371 (59.4)	181 (57.6)	186 (58.5)	1124 (59.3)
≥150 mL improvement in FEV_1 from pre- to post-Atrovent HFA, n (%)	362 (56.7)	331 (53.0)	160 (51.0)	173 (54.4)	1026 (54.1)
≥200 mL improvement in FEV_1 from pre- to post-Atrovent HFA, n (%)	245 (38.3)	232 (37.1)	127 (40.4)	124 (39.0)	728 (38.4)

a ‘Reversibility (%)’ was defined as 100 x (the change from pre- to post-bronchodilator for FEV_1)/pre-bronchodilator FEV_1.
b ‘Reversible’ was defined as an improvement in FEV_1 post-Ventolin HFA (or post-Atrovent HFA) administration compared to pre-Ventolin HFA (or pre-Atrovent HFA) of ≥12% and ≥200 mL.
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 25 より引用

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、いずれの投与群において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（全被験者で平均遵守率 95.2%）、いずれの投与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（各投与群の遵守率 80～100%のカテゴリーの割合：91.7～93.4%）。

2.7.6.2.23.2.2 有効性

第一種の過誤を制御する手順が異なるため、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に分けて有効性に関する要約及び結論を示す。

2.7.6.2.23.2.2.1 日本／中国アプローチ

BGF MDI 群は、主要評価項目について事前に規定した対比較において、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も、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。

主要評価項目

- Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の朝の投与前トラフ 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 群及び BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示した（群間差：GFF MDI 群 20 mL［p=0.0424］、BFF MDI 群 77 mL［p<0.0001］）。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 群は非盲検の Symbicort TBH 群に対して非劣性を示すことが確認された。

副次的評価項目

- BGF MDI 群は、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改善を示した。この改善は BFF MDI 群との比較では統計学的に有意であり、GFF MDI 群との比較では名目上有意であった。BGF MDI 群は、BFF MDI 群と比較して、第 12～24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ の LS 平均（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。効果発現までの時間は、いずれの投与群においても 5 分であった。
- BGF MDI 群は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、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数値上の改善を示した。
- BGF MDI 群は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、第 12～24 週の TDI focal スコアの LS 平均につい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。
- BGF MDI 群は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、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、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。
- BGF MDI 群は、BFF MDI 群と比較して、CID のリスクが名目上有意に低く、GFF MDI 群と比較して、CID のリスクが数値上低かった。
- 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 平均及び第 12～24 週の投与後 4 時間以内ピーク 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）の検討において、BFF MDI 群は、Symbicort TBH 群に対して非劣性を示した。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 までの時間に関して、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。

その他の有効性評価項目

- Efficacy Estimand を用いた日本／中国アプローチのもう一つの有効性評価項目である中等度又は重度の増悪率は、GFF MDI 群と比較して BGF MDI 群で名目上有意に低く（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。

日本／中国アプローチおける主要及び副次的有効性の結果の概要を表 213に示す。

表 213　日本／中国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg vs Symbicort TBH [a] (PP Estimand)
Primary endpoint			
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over Weeks 12 to 24 (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)			
LSM (SE)	20 (9.7)	77 (11.9)	-11 (14.2)
95% CI	1, 39	53, 100	-39‡, 17
p-value	0.0424*	<0.0001*	0.4314
Primary endpoints for Attributable Estimand			
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over Weeks 12 to 24 (Attributable Estimand [a]; mITT Population)			
LSM (SE)	26 (9.8)	77 (12.0)	-11 (14.2)
95% CI	7, 45	54, 101	-39‡, 17
p-value	0.0072*	<0.0001*	0.4314
Secondary endpoints			
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)			
LSM (SE)	22 (8.9)	74 (11)	-10 (13.1)
95% CI	4, 39	52, 95	-36‡, 16
p-value	0.0139#	<0.0001*	0.4390
FEV_1 AUC_{0-4} (mL) over Weeks 12 to 24 (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)			
LSM (SE)	17 (12.9)	117 (15.8)	-13 (18.9)
95% CI	-9, 42	86, 148	-50‡, 24
p-value	0.1994	<0.0001*	0.4968
Change from baseline in SGRQ total score(units) over Weeks 12 to 24 (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)			
LSM (SE)	-1.10 (0.610)	-0.52 (0.749)	-0.60 (0.887)
95% CI	-2.29, 0.10	-1.99, 0.95	-2.34‡, 1.14
p-value	0.0717	0.4893	0.4971

表 213　日本／中国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg vs Symbicort TBH [a] (PP Estimand)
TDI focal score (units) over Weeks 12 to 24 (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)			
LSM (SE)	0.074 (0.1382)	0.151 (0.1694)	0.286 (0.2034)
95% CI	-0.197, 0.345	-0.181, 0.483	-0.113‡, 0.685
p-value	0.5928	0.3729	0.1593
Change from baseline in average daily Ventolin HFA use (puffs/day) over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population [b])			
LSM (SE)	-0.25 (0.174)	-0.24 (0.211)	0.49 (0.249)
95% CI	-0.60, 0.09	-0.65, 0.18	0.00, 0.98
p-value	0.1446	0.2661	0.0481
Peak change from baseline in FEV_1 (mL) within 4 hours post-dosing over Weeks 12 to 24 (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)			
LSM (SE)	18 (13.3)	120 (16.3)	-16 (19.5)
95% CI	-8, 44	88, 152	-54‡, 22
p-value	0.1830	<0.0001*	0.4136
Time to CID (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)			
Hazard ratio	0.877	0.831	0.982
95% CI	0.764, 1.005	0.704, 0.980	0.810, 1.191
p-value	0.0593	0.0276#	0. 8541
Time to onset of action on Day 1[c] (Efficacy Estimand; mITT Population)			
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg	Symbicort TBH 400/12 µg
Time (min) of ≥ 100 mL mean change from baseline	5	5	5	5
Mean (SD) change from baseline at time of onset (mL)	175 (122)	180 (131)	160 (116)	164 (122)

Abbreviations: CI=confidence interval; LSM=least squares mean; RVU=rescue ventolin user; SD=standard deviation; SE=standard error

Note: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant after Type I error control); ‡ = non-inferior to Symbicort TBH.

Note: The non inferiority margins for BFF MDI vs Symbicort TBH were as follows: change from baseline in morning pre dose trough FEV_1 (-50 mL), FEV_1 AUC_{0-4} (-75 mL), TDI focal score (-0.75), peak change from baseline in FEV_1 (-75 mL), SGRQ total score (3 units), rescue Ventolin HFA use (0.75 puff/day), and time to CID (1.1).

a The BFF MDI vs Symbicort TBH comparison was for non-inferiority using the PP Estimand, while all other comparisons were for superiority using the Estimand noted.

b Assessed using the Efficacy Estimand restricted to subjects in the RVU Population.

c Time to onset of action on Day 1 was analyzed by treatment groups only.

治験総括報告書（PT010006 試験）Synopsis の Table S3 より引用

2.7.6.2.23.2.2.2 EU／カナダアプローチ

BGF MDI 群は、主要評価項目について事前に規定した対比較において、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も、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。

主要評価項目

- Efficacy Estimand を用いた全 24 週間の FEV_1 AUC_{0-4} の LS 平均について、BGF MDI 群は BFF MDI 群及び非盲検の Symbicort TBH 群と比較して、統計学的に有意な改善を示した（群間差：BFF MDI 群 104 mL［p<0.0001］、Symbicort TBH 群 91 mL［p<0.0001］）。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。
- 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 平均変化量について、BGF MDI 群は GFF MDI 群と比較して、統計学的に有意な改善を示した（群間差：22 mL［p=0.0139］）。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。
- Attributable Estimand を用いた主要評価項目の結果は、Efficacy Estimand による結果と同様であった。

副次的評価項目

- BGF MDI 群は、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、BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示した。BGF MDI 群は、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群と比較して、全 24 週間の投与後 4 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの LS 平均変化量について、統計学的に有意な改善を示した（群間差：BFF MDI 群 105 mL［p<0.0001］、Symbicort TBH 群 90 mL［p<0.0001］）。効果発現までの時間は、いずれの投与群においても 5 分であった。
- BGF MDI 群の中等度又は重度の増悪率は、GFF MDI 群と比較して統計学的に有意に低く（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］］。
- BGF MDI 群は、全 24 週間の 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、GFF MDI 群と比較して名目上有意な改善を示し、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群と比較して数値上の改善を示した。
- BGF MDI 群は、全 24 週間の TDI focal スコアの LS 平均について、Symbicort TBH 群と比較して統計学的に有意な改善を示した。BGF MDI 群は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、全 24 週間の TDI focal スコアの LS 平均につい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。
- BGF MDI 群は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、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、わずかな数値上の改善を示したが、Symbicort TBH 群との比較では数値上の改善は示されなかった。その差はいずれも統計学的に有意なものではなかった。
- BGF MDI 群は、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群と比較して、CID のリスクが名目上有意に低く、GFF MDI 群と比較して、CID リスクが数値上低かった。

- BGF MDI 群は、全 24 週間の RS 総スコアのベースラインからの LS 平均変化量について、GFF MDI 群と比較して名目上有意な改善を示し、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群と比較して数値上の改善を示した。
- PP Estimand を用いた全 24 週間の投与後 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、全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの LS 平均変化量、全 24 週間の TDI focal スコアの LS 平均、及び全 24 週間の RS 総スコア（EU のみ）のベースラインからの LS 平均変化量について、BFF MDI 群は Symbicort TBH 群に対して非劣性を示した。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 までの時間に関して、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。

以上の結果から、BGF MDI は、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH 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。

EU／カナダアプローチにおける主要及び副次的有効性の結果の概要を表 214に示す。

表 214　EU／カナダアプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs Symbicort TBH 400/12 µg	BFF MDI 320/9.6 µg vs Symbicort TBH [a] (PP Estimand)
Primary endpoints				
FEV_1 AUC_{0-4} (mL) over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	16 (11.1)	104 (13.7)	91 (13.6)	-10 (16.3)
95% CI	-6, 38	77, 131	64, 117	-42‡, 22
p-value	0.1448 [b]	<0.0001*	<0.0001*	0.5452
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	22 (8.9)	74 (11) [b]	59 (10.9)	-10 (13.1)
95% CI	4, 39	52, 95 [b]	38, 80	-36‡, 16
p-value	0.0139*	<0.0001 [c,]*	<0.0001#	0.4390
Primary endpoints for Attributable Estimand				
FEV_1 AUC_{0-4} (mL) over 24 weeks (Attributable Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	22 (11.1)	104 (13.6)	89 (13.5)	-10 (16.3)
95% CI	0, 43	77, 130	63, 116	-42‡, 22
p-value	0.0488 [b,]*	<0.0001*	<0.0001*	0.5452

表 214 EU／カナダアプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs Symbicort TBH 400/12 µg	BFF MDI 320/9.6 µg vs Symbicort TBH [a] (PP Estimand)
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over 24 weeks (Attributable Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	27 (9.0)	74 (11.1)	56 (11.1)	-12 (12.5)
95% CI	9, 45	52, 96	35, 78	-37‡, 12
p-value	0.0027*	<0.0001*	<0.0001#	0.3216
Secondary endpoints				
Rate of moderate or severe COPD exacerbations over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	0.48 (0.068)	0.82 (0.148)	0.83 (0.149)	1.09 (0.230)
95% CI	0.37, 0.64	0.58, 1.17	0.59, 1.18	0.72, 1.65
p-value	<0.0001*	0.2792	0.3120	0.6793
TDI focal score (units) over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	0.177 (0.1268)	0.237 (0.1555)	0.461 (0.1555)	0.190 (0.1875)
95% CI	-0.071, 0.426	-0.068, 0.542	0.156, 0.766	-0.178‡, 0.558
p-value	0.1621	0.1283	0.0031*	0.3112
Change from baseline in SGRQ total score (units) over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	-1.22 (0.549)	-0.45 (0.675)	-1.26 (0.673)	-0.59 (0.800)
95% CI	-2.30, -0.15	-1.78, 0.87	-2.58, 0.06	-2.16‡, 0.98
p-value	0.0259#	0.5036	0.0617	0.4616
Change from baseline in average daily Ventolin HFA use (puffs/day) over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population [d])				
LSM (SE)	-0.25 (0.174)	-0.24 (0.211)	0.23 (0.204)	0.49 (0.249)
95% CI	-0.60, 0.09	-0.65, 0.18	-0.17, 0.63	0.00, 0.98
p-value	0.1446	0.2661	0.2667	0.0481
Peak change from baseline in FEV_1 (mL) within 4 hours post-dosing over 24 weeks (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	17 (11.6)	105 (14.2)	90 (14.2)	-12 (17)
95% CI	-6, 40	78, 133	62, 118	-45‡, 21
p-value	0.1425	<0.0001*	<0.0001*	0.4870
Change from baseline in RS-Total score over 24 weeks (EU only) (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
LSM (SE)	-0.38 (0.185)	-0.16 (0.227)	-0.16 (0.226)	0.05 (0.268)
95% CI	-0.74, -0.01	-0.61, 0.28	-0.60, 0.29	-0.48‡, 0.57
p-value	0.0430#	0.4790	0.4923	0.8567
Time to CID (weeks) (Efficacy Estimand [a]; mITT Population)				
Hazard ratio	0.877	0.831	0.811	0.982
95% CI	0.764, 1.005	0.704, 0.980	0.689, 0.955	0.810, 1.191
p-value	0.0593	0.0276#	0.0119#	0. 8541

表 214　EU／カナダアプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs Symbicort TBH 400/12 µg	BFF MDI 320/9.6 µg vs Symbicort TBH [a] (PP Estimand)
Time to onset of action on Day 1[e] (Efficacy Estimand; mITT Population)				
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg	Symbicort TBH 400/12 µg
Time (min) of ≥ 100 mL mean change from baseline	5	5	5	5
Mean (SD) change from baseline at time of onset (mL)	175 (122)	180 (131)	160 (116)	164 (122)

Abbreviations: CI=confidence interval; LSM=least squares mean; SD=standard deviation; SE=standard error
Note: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error); ‡ = non-inferior to Symbicort TBH.
Note: The non inferiority margins for BFF MDI vs Symbicort TBH were as follows: change from baseline morning pre dose trough FEV_1 (-50 mL), FEV_1 AUC_{0-4} (-75 mL), TDI focal score (-0.75), peak change from baseline in FEV_1 (-75 mL), SGRQ total score (3 units), rescue Ventolin HFA use (0.75 puff/day), RS Total score (-1.5), and time to CID (1.1).
a The BFF MDI vs Symbicort TBH comparison was for non-inferiority using the PP Estimand, while all other comparisons were for superiority using the Estimand noted.
b The comparison of BGF MDI vs GFF MDI for FEV_1 AUC_{0-4} over 24 weeks was not an efficacy endpoint for the EU/Canada approach and is provided only for completeness
c This comparison is a secondary efficacy endpoint.
d Assessed using the Efficacy Estimand restricted to subjects in the RVU Population.
e Time to onset of action on Day 1 was analyzed by treatment groups only.
治験総括報告書（PT010006 試験）Synopsis の Table S4 より引用

2.7.6.2.23.2.2.3　米国アプローチ

BGF MDI 群は、事前に規定した GFF MDI 群と BFF MDI 群の対比較において、第一の主要評価項目である第 24 週の FEV_1 AUC_{0-4} について統計学的に有意な改善を示した。また、BGF MDI 群は、GFF MDI 群との比較において、第二の主要評価項目である第 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について数値上の改善を示した。全ての副次的評価項目についても、BGF MDI 群は GFF MDI 群又は BFF MDI 群との比較において、改善（名目上有意な改善、又は数値上の改善）を示した。

主要評価項目

- Efficacy Estimand を用いた第 24 週の FEV_1 AUC_{0-4} の LS 平均について、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た（群間差：116 mL［p<0.0001］）。
- Efficacy Estimand を用いた第 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 群と比較して、数値上の改善を示した（群間差：13 mL［p=0.2375］）。

- Attributable Estimand 及び Treatment Policy Estimand の結果は、Efficacy Estimand による結果と同様であった。Attributable Estimand を用いた解析では、BGF MDI 群は、GFF MDI 群と比較して 24 週目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（群間差：24 mL［p=0.0370］）、及び BFF MDI 群と比較して 24 週目の FEV_1 AUC_{0-4} の LS 平均について（群間差：116 mL［p<0.0001］）名目上有意で顕著な改善を示した。

副次的評価項目

- BGF MDI 群は、第 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、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して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 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 平均変化量についても名目上有意な改善を示した（群間差：118 mL［p<0.0001］）。効果発現までの時間は、いずれの投与群においても 5 分であった。
- BGF MDI 群の中等度又は重度の増悪率は、GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く（増悪率比 0.48［95%信頼区間：0.37, 0.64、p<0.0001］）、BFF MDI 群と比較して数値上低かった（増悪率比 0.82［95%信頼区間：0.58, 1.17、p=0.2792］）。
- BGF MDI 群における第 24 週の SGRQ レスポンダーの割合は、GFF MDI 群と比較して名目上有意で顕著に高く、BFF MDI 群と比較では数値上に高かった。
- BGF MDI 群は、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、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。

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。

米国アプローチにおける主要及び副次的有効性の結果の概要を表 215に示す。

表 215　米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg
Primary endpoint		
FEV_1 AUC_{0-4} (mL) at Week 24 (Efficacy Estimand; mITT Population)		
LSM (SE)	5 (14.9) [a]	116 (18.3)
95% CI	-25, 34 [a]	80, 152
p-value	0.7560 [a]	<0.0001*
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) at Week 24 (Efficacy Estimand; mITT Population)		
LSM (SE)	13 (11.3)	74 (13.9) [b]
95% CI	-9, 36	47, 102 [b]
p-value	0.2375	<0.0001 [b, #]
Primary endpoints for Attributable Estimand		
FEV_1 AUC_{0-4} (mL) at Week 24 (Attributable Estimand; mITT Population)		
LSM (SE)	18 (14.8)	116 (18.1)
95% CI	-11, 47	81, 152
p-value	0.2297	<0.0001[#]

表 215　米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) at Week 24 (Attributable Estimand; mITT Population)		
LSM (SE)	24 (11.5)	76 (14)
95% CI	1, 46	49, 104
p-value	0.0370[#]	<0.0001[#]
Secondary endpoints		
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) over 24 weeks (Efficacy Estimand; mITT Population)		
LSM (SE)	22 (8.9)	74 (11.1)
95% CI	4, 39	52, 96
p-value	0.0139[#]	<0.0001[#]
Rate of moderate or severe COPD exacerbations (L) over 24 weeks (Efficacy Estimand; mITT Population)		
Rate ratio (SE)	0.48 (0.068)	0.82 (0.148)
95% CI	0.37, 0.64	0.58, 1.17
p-value	<0.0001[#]	0.2792
Percentage of subjects achieving an MCID of ≥4 units in SGRQ Total Score at Week 24 (Efficacy Estimand; mITT Population)		
Difference in observed proportion of responders (%)	6.06	6.43
95% CI	0.30, 11.82	-0.62, 13.47
p-value	0.0395[#]	0.0746
Change from baseline in average daily Ventolin HFA use (puffs/day) over 24 weeks (Efficacy Estimand; mITT Population [c])		
LSM (SE)	-0.25 (0.174)	-0.24 (0.211)
95% CI	(-0.60, 0.09)	(-0.65, 0.18)
p-value	0.1446	0.2661
Peak change from baseline in FEV_1 (mL) within 4 hours post-dosing at Week 24 (Efficacy Estimand; mITT Population)		
LSM (SE)	9 (15.5)	118 (19.1)
95% CI	-21, 40	80, 155
p-value	0.5427	<0.0001[#]

表 215　米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要

Comparisons	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs GFF MDI 14.4/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg
Time to onset of action on Day 1 [d] (Efficacy Estimand; mITT Population)		
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg
Time (min) of ≥ 100 mL mean change from baseline	5	5	5
Mean (SD) change from baseline at time of onset (mL)	175 (122)	180 (131)	160 (116)

Abbreviations: CI=confidence interval; LSM=least squares mean; SD=standard deviation; SE=standard error
Notes: * = statistically significant; # = nominally significant (ie, p<0.05 but not statistically significant due to procedure to control Type I error).
a The comparison of BGF MDI vs GFF MDI for FEV_1 AUC_{0-4} at Week 24 was not an efficacy endpoint for the US approach and is provided only for completeness.
b The comparison of BGF MDI vs BFF MDI for change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 at Week 24 was not an efficacy endpoint for the US approach and is provided only for completeness.
c Assessed using the Efficacy Estimand restricted to subjects in the RVU Population.
d Time to onset of action on Day 1 was analyzed by treatment groups only.
治験総括報告書（PT010006 試験）Synopsis の Table S5 より引用

2.7.6.2.23.2.2.4　サブグループ解析

朝の投与前トラフ FEV_1、FEV_1 AUC_{0-4}、及び中等度又は重度の COPD 増悪について、国、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の正常予測値（肺機能評価項目、及び中等度又は重度の COPD 増悪の割合の両評価について）、COPD 重症度及び GOLD 分類（肺機能評価項目のみについて）、及び COPD 増悪歴（中等度又は重度の COPD 増悪の割合の評価のみについて）に関するサブグループ解析を実施した結果、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、第 12～24 週、全 24 週間、及び第 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、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、好酸球数 50/mm^3 の低値を含む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。

BGF MDI 群と GFF MDI 群の COPD 増悪率の群間差は、ベースラインの好酸球数の増加に伴い大きくなった。BGF MDI 群でのベネフィットは、ベースラインの好酸球数 50～100/mm^3 を超えると明らかであったが、本試験の約 75%の被験者はこのレベルを超えていた。また、BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較においては、好酸球数増加によってベネフィットが低下する傾向がみら

れたが、LOESS 回帰の結果から BGF MDI 群と BFF MDI 群の COPD 増悪率の差がベースラインの好酸球数に関連していると結論付ける根拠は不十分であると考えられる。

2.7.6.2.23.2.2.5 医療資源の利用

COPD に関連する医療従事者又は一般開業医への電話相談数、医療従事者又は一般開業医を受診した回数、救急処置室を受診した回数、救急車による搬送を利用した被験者の割合について、投与群間に顕著な差はみられなかった。COPD に関連して入院した被験者の割合は、ICS を含む投与群が最も低かった。COPD 関連事象のために入院した患者のうち、集中治療室又は冠動脈疾患集中治療室に滞在した被験者はほとんど少数であった。COPD と関連のない医療資源の利用については、いずれの投与群でもほぼ同様であった。

2.7.6.2.23.2.2.6 薬物動態サブスタディ

COPD 患者に BGF MDI、BFF MDI、GFF MDI 及び非盲検の Symbicort TBH を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態（第 24 週）におけるブデソニド、ホルモテロール及びグリコピロニウムの薬物動態パラメータを評価した。各有効成分の薬物動態パラメータは、製剤間で概して類似していた。

ブデソニド、ホルモテロール及びグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について BGF MDI、BFF MDI、GFF MDI 及び Symbicort TBH の製剤間で比較した結果（幾何平均比及びその 90%信頼区間）を表 216に示す。

表 216　第 24 週における薬物動態パラメータの比較結果（薬物動態解析集団）

PK Parameter	Treatment	n	Geometric LSM	Contrast	Ratio (90% CI) [a]
Budesonide					
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	65	2551.04	BGF MDI vs. BFF MDI	98.78 (81.02, 120.43)
	BFF MDI 320/9.6 µg	35	2582.58	BFF MDI vs. Symbicort TBH	113.03 (87.98, 145.21)
	Symbicort TBH 400/12 µg	24	2284.86	BGF MDI vs. Symbicort TBH	111.65 (89.08, 139.93)
C_{max} (pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	75	631.06	BGF MDI vs. BFF MDI	96.43 (74.09, 125.50)
	BFF MDI 320/9.6 µg	39	654.44	BFF MDI vs. Symbicort TBH	103.14 (73.85, 144.07)
	Symbicort TBH 400/12 µg	27	634.49	BGF MDI vs. Symbicort TBH	99.46 (73.71, 134.20)
Formoterol					
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	53	55.09	BGF MDI vs. GFF MDI	98.00 (83.18, 115.46)
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	49	56.21	GFF MDI vs. BFF MDI	118.82 (97.45, 144.88)
	BFF MDI 320/9.6 µg	27	47.31	BGF MDI vs. BFF MDI	116.44 (95.75, 141.60)
C_{max} (pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	74	8.39	BGF MDI vs. GFF MDI	79.54 (65.67, 96.33)
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	61	10.55	GFF MDI vs. BFF MDI	140.42 (111.89, 176.23)
	BFF MDI 320/9.6 µg	39	7.51	BGF MDI vs. BFF MDI	111.69 (89.70, 139.06)
Glycopyrronium					
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	53	73.96	BGF MDI vs. GFF MDI	93.28 (74.97, 116.06)
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	54	79.29		
C_{max} (pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	74	17.84	BGF MDI vs. GFF MDI	90.27 (71.85, 113.40)
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	61	19.77		

[a] Ratio (expressed as a percentage) of exponentiated mean difference of ln-transformed PK parameter. The confidence interval was from an analysis of variance model with treatment as fixed effects.
治験総括報告書（PT010006 試験）Synopsis の Table S6 より引用

2.7.6.2.23.2.2.7 呼吸機能検査サブサブスタディ

BGF MDI 群は、第 24 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の LS 平均について、BFF MDI 群及び非盲検の 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（-23 mL［p=0.2920］）。第 24 週の 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 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に対する BFF MDI 群及び 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。

2.7.6.2.23.2.3 安全性

PT010006 試験での治験薬の平均曝露日数は、いずれの投与群でもほぼ同様であった（153.8～158.5 日）。

中等症から最重症の COPD 患者における BGF MDI の忍容性は良好であり、安全性に関する新たな知見又は予測できない知見は認められなかった。

2.7.6.2.23.2.3.1 有害事象

安全性解析集団における有害事象の発現状況の概要を表 217に示す。また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 218に示す。

有害事象発現率は、いずれの投与群でもほぼ同様であった（55.7～61.4%）。全被験者において比較的頻度が高かった有害事象は、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。

表 217 有害事象発現状況（安全性解析集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
At least 1 TEAE	388 (60.7) [940]	384 (61.4) [898]	175 (55.7) [399]	183 (57.5) [482]	1130 (59.6) [2719]
Mild	222 (34.7)	201 (32.2)	104 (33.1)	79 (24.8)	606 (32.0)
Moderate	124 (19.4)	123 (19.7)	53 (16.9)	74 (23.3)	374 (19.7)
Severe	42 (6.6)	60 (9.6)	18 (5.7)	30 (9.4)	150 (7.9)
Drug-related TEAEs [a]	112 (17.5) [173]	91 (14.6) [139]	48 (15.3) [74]	40 (12.6) [79]	291 (15.3) [465]
Serious TEAEs	55 (8.6) [73]	68 (10.9) [99]	21 (6.7) [27]	29 (9.1) [41]	173 (9.1) [240]
Drug-related serious TEAEs [a]	7 (1.1) [8]	12 (1.9) [13]	3 (1.0) [4]	6 (1.9) [9]	28 (1.5) [34]
TEAEs leading to early	30 (4.7)	30 (4.8)	11 (3.5)	11 (3.5)	82 (4.3)

表 217　有害事象発現状況（安全性解析集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
discontinuation	[36]	[37]	[15]	[16]	[104]
Subjects with serious TEAEs leading to early discontinuation	14 (2.2) [16]	22 (3.5) [27]	6 (1.9) [10]	10 (3.1) [11]	52 (2.7) [64]
Deaths (all causes)					
On-Treatment	6 (0.9)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	12 (0.6)
Post-Treatment	0	0	0	0	0

a Related=possibly, probably, or definitely as assessed by the Investigator.
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 74 より引用

表 218　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318) n (%)	All Subjects (N=1896) n (%)]
At least 1 TEAE	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)

MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 75 より引用

治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）を表 219に示す。

表 219 治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（安全性解析集団）

Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318) n (%)	All Subjects (N=1896) n (%)
At least 1 related TEAE	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）

Note: Suspected to be drug-related=possibly, probably, or definitely per the Investigator.
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 76 より引用

最も発現頻度が高かった重度の有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり、発現頻度はいずれの投与群でもほぼ同様であった（2.5～5.1%）。慢性閉塞性肺疾患は本試験の対象疾患であるため、その増悪は予測できるものであった。このため、治験実施計画書で定義する重篤な有害事象の基準を満たす場合を除いて有害事象としなかった。いずれの投与群でも、1%以上の被験者で報告された重度の有害事象は、慢性閉塞性肺疾患のみであった。

2.7.6.2.23.2.3.2 死亡

死亡例一覧を表 220に示す。

治験薬投与中の死亡例は 12 例であり、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 Symbicort TBH 群 1 例（0.3%）であった。これらのうち、3 例は呼吸器系の原因による死亡（GFF MDI 群 2 例及び Symbicort TBH 群 1 例）、3 例は心血管系の原因による死亡（BGF MDI 群 2 例及び GFF MDI 群 1 例）であった。死亡例の 12 例のうち、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された事象は 2 例の 2 件であり（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）、いずれも呼吸器系の原因による死亡であった。

表 220　死亡例一覧（安全性解析集団）

Subject ID	AE Verbatim Term (Preferred Term)	Time Period	Time From First Dose to AE (days)	Time From Last Active Dose to AE (days)	Received Treatment for AE	Relationship	Adjudicated Outcome
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg							
[redacted]	RIGHT CEREBRAL INFARCTION（脳梗塞）	On treatment	59	0	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	ACUTE MYELOID LEUKEMIA (UPDATED DIAGNOSIS)（急性骨髄性白血病）	On treatment	63	0	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
[redacted]	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION（急性心筋梗塞）	On treatment	54	0	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	SMOKE INHALATION（フューム吸引性呼吸障害）	On treatment	61	1	No	Not Related	Other Specify=Accidental
[redacted]	SEPSIS（敗血症）	On treatment	157	0	Yes	Not Related	Other Specify=Infection
[redacted]	SMALL CELL LUNG CANCER WITH METASTATIC DISEASE（遠隔転移を伴う小細胞肺癌）	On treatment	104	1	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
GFF MDI 14.4/9.6 µg							
[redacted]	RIGHT MIDDLE LOBE PNEUMONIA（肺炎）	On treatment	102	0	Yes	Possibly	Respiratory Type=COPD
[redacted]	CARDIO-RESPIRATORY ARREST（心肺停止）	On treatment	153	1	No	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	UNKNOW CAUSE OF DEATH（死亡）	On treatment	15	1	Yes	Probably	Respiratory Type=COPD

表 220　死亡例一覧（安全性解析集団）

Subject ID	AE Verbatim Term (Preferred Term)	Time Period	Time From First Dose to AE (days)	Time From Last Active Dose to AE (days)	Received Treatment for AE	Relationship	Adjudicated Outcome
BFF MDI 320/9.6 µg							
[redacted]	METASTATIC ENCEPHALOMA（遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍）	On treatment	131	1	Yes	Not Related	NA
	INTRACRANIAL SPACE-OCCUPYING LESIONS（中枢神経系病変）	On treatment	131	1	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
[redacted]	LUNG CANCER(SQUAMOUS CELL CARCINOMA)（肺扁平上皮癌）	On treatment	96	1	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
Symbicort TBH 400/12 µg							
[redacted]	LUMBAR VERTEBRA METASTASES POSSIBLE（脊椎転移）	On treatment	47	0	Yes	Not Related	Respiratory (Pneumonia)

Note: Deaths were considered to be on-treatment if any AE that led to death was during the Treatment Period.
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 77 より引用

2.7.6.2.23.2.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上発現）を表 221に示す。

全被験者において重篤な有害事象は、173 例（9.1%）に報告された。比較的発現頻度が高かった重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（3.7%）であり、その他の重篤な有害事象の発現頻度は、いずれも全被験者で 1.0%未満であった。重篤な有害事象の発現頻度及び種類は、いずれの投与群でも概ね同様であった。

表 221 比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上発現）（安全性解析集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=318) n (%)	All Subjects (N=1896) n (%)
At least 1 SAE	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)
鼠径ヘルニア	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)

MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010006 試験）の Table 78 より引用

2.7.6.2.23.2.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

全被験者において有害事象による治験薬中止例は、82 例（4.3%に）報告され、発現頻度はいずれの投与群でもほぼ同様であった。最も発現頻度が高かった治験薬投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった（0.7%）。治験薬投与中止に至った有害事象の種類は、いずれの投与群でも概ね同様であった。

2.7.6.2.23.2.3.5 特に注目すべき有害事象

全被験者において特に注目すべき有害事象の発現頻度は比較的低く、いずれの投与群でもほぼ同様であった。比較的発現頻度の高かった重度の特に注目すべき有害事象は、気管支炎（3%）、呼吸困難（2.4%）及び高血圧（1.8%）であった。

全被験者において腫瘍関連の基本語に分類される事象、及び判定委員会の判定による主要心血管イベント事象の発現頻度は比較的低く、いずれの投与群でもほぼ同様であった（それぞれ 0～0.6%及び 0.3～0.6%）。

肺炎と確定診断された事象の発現頻度は比較的低く、いずれの投与群でもほぼ同様であった（1.3～1.9%）。BGF MDI 群で、判定委員会の判定によって肺炎と判断された事象の発現率（1.9%）は、ICS を含有しない治験薬である GFF MDI 群（1.6%）と同程度であった。

2.7.6.2.23.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

いずれの投与群においても、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

HPA 系サブスタディにおける血清コルチゾール曲線は、24 時間の評価期間中に予測される日内変動を示し、いずれの投与群においても、ベースラインと第 24 週で概ね同様であった。BGF MDI 群と ICS を含有しない GFF MDI 群の血清コルチゾール AUC 幾何平均比は、0.90（90%信頼区間：0.80, 1.02）であり、BGF MDI 群と GFF MDI 群のコルチゾールへの影響は同程度であることが示された。

2.7.6.2.23.3 結論

- 中等症から最重症の COPD 患者において、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の 1 日 2 回投与は、GFF MDI 及び BFF MDI と比較して、肺機能及び症状の改善、並びに COPD 増悪の減少に有効であることが確認された。
- BFF MDI の有効性プロファイルは、有効性プロファイルが十分に確立した製品である Symbicort TBH と同様であった。
- BGF MDI の忍容性は良好であり、安全性に関する新たな又は予測できない知見は認められなかった。
- BGF MDI の安全性プロファイルは GFF MDI、並びに安全性プロファイルが十分に確立した製品である Symbicort TBH と同様であった。

2.7.6.2.24 PT010007 試験（評価資料）5.3.5.1.17

治験の課題：

中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI を投与したときの安全性及び有効性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler と比較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比較継続試験

治験実施施設：

多施設共同試験。日本の 75 施設で実施された。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 8 月 9 日

最後の被験者の完了日：2018 年 6 月 15 日

開発のフェーズ：

第 III 相

2.7.6.2.24.1 試験方法

2.7.6.2.24.1.1 目的

本試験の目的及び評価項目を表 222に示す。

表 222 治験の目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
主要目的	安全性	中等症～最重症の日本人 COPD 患者を対象として、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すること	• 有害事象 • 12 誘導心電図：心拍数、PR 間隔、QRS 軸、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔のベースラインからの変化量 • 臨床検査 • バイタルサイン
その他	有効性	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	• 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 • 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
その他	有効性	COPD 増悪に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort	• 中等度から重度の COPD 増悪率 • あらゆる重症度の COPD 増悪率

表 222　治験の目的及び評価項目

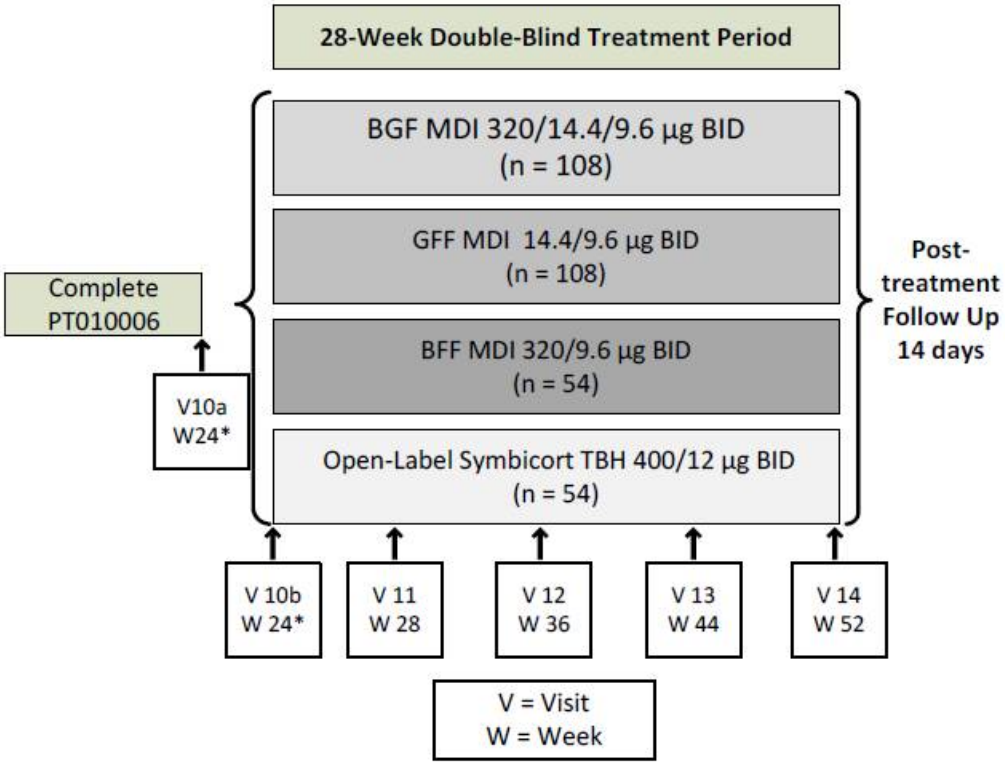
目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
		TBH の効果を評価すること	
その他	有効性	レスキュー薬の使用回数の変化量を症状コントロールの間接的な指標として、症状に対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果を評価すること	• レスキュー薬としての Ventolin HFA（サルブタモール硫酸塩）の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化 • レスキュー薬としての Ventolin HFA を使用しなかった日数の割合 • 全 52 週間及び 4 週間ごとの期間における EXACT 総スコア、RS 総スコア、並びに 3 つの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

BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、COPD：慢性閉塞性肺疾患、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、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、HFA：ハイドロフルオロアルカン、MDI：定量噴霧式吸入剤、PEFR：最大呼気流速、QTcF：Fridericia による補正 QT 間隔、RS：Respiratory Symptom、TBH：Turbuhaler

2.7.6.2.24.1.2　治験方法

本試験は、PT010006 試験を終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。本試験への被験者は、PT010006 試験に参加したすべての日本の治験実施医療機関から組入れることとした。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手順を実施する前に同意説明文書（ICF）への署名を取得した。治験フロー図を図 30に示す。

図 30　　治験フロー図



*　Visit 10a と Visit 10b は同じ来院時に実施する。Visit 10b は Visit 10a 完了後すぐに開始する。
注： 症例数は、計画時における組入れ予定例数
治験総括報告書（PT010007 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.24.1.3　被験者数（計画時及び解析時）

約 300 例の被験者が本試験を完了するために、中等症から最重症の日本人 COPD 患者約 324 例を PT010006 試験から PT010007 試験へ移行させる予定とした。本治験を完了する日本人被験者は、BGF MDI 群及び GFF MDI 群ではそれぞれ約 100 例、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群ではそれぞれ約 50 例となる計画であった。

2.7.6.2.24.1.4　診断及び主要な組入れ基準

PT010006 試験に参加し、引き続き適格性基準を満たすことが確認され、かつ、PT010007 試験で定められたいかなる手順を実施する前に同意文書に署名した被験者を PT010007 試験に組入れた。PT010007 試験のすべての選択基準を満たす被験者については Visit 10b の手順を実施し、引き続き PT010006 試験で割り付けられた治療を継続した。

2.7.6.2.24.1.5　被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

ICS/LAMA/LABA の 3 剤固定用量配合剤である BGF MDI は、COPD 患者の治療薬として開発中である。ICS/LABA の 2 剤固定用量配合剤である BFF MDI も COPD 患者の治療薬として開発

中である。BFF MDI の有効成分（すなわち、ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩）は、Symbicort の商品名で多くの国々で市販されている（1 日 2 回、固定用量 ICS/LABA 製品）。GFF MDI は、米国では、Bevespi Aerosphere®の商品名で、COPD 患者に対する 1 日 2 回投与の気管支拡張維持療法として承認されている。

PT010007 試験では、下記の治験薬を使用した。

- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：BGF MDI 160/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted] 及び [redacted]
- GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted] 及び [redacted]
- BFF MDI 320/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：BFF MDI 160/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号：[redacted] 及び [redacted]
- Symbicort TBH 400/12 µg：Symbicort TBH 200/6 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

2.7.6.2.24.1.6 治療期間

治験薬による治療期間は 52 週間（PT010006 試験の 24 週間の治療期間を含む）であり、本試験を完了したほとんどの被験者の試験参加期間は約 58 週間であった。治験スケジュールを表 223に示す。

表 223　治験スケジュール

手順	治療期間					追跡調査
	Visit 10b	Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	最終投与の 14 日後
治験経過日／週数	Week 24±7 日	Week 28±7 日	Week 36±7 日	Week 44±7 日	Week 52±7 日	Week 54±7 日
同意取得	X					
選択／除外基準による適格性確認等	X					
適格性の再確認		X	X	X	X	
喫煙状況		X	X	X	X	
身体検査					X	
投薬歴／併用薬		X	X	X	X	X
COPD の増悪／有害事象		X	X	X	X	X
COPD 治療薬の調整					X	
バイタルサイン		X	X	X	X	
尿妊娠検査		X	X	X		
血清妊娠検査					X	
ECG			X		X	
臨床検査			X		X	
スパイロメトリー		X	X	X	X	
治験薬の交付／回収	X	X	X	X	X	
被験者用 eDiary データの確認		X	X	X	X	
治験薬の使用		X	X	X		
投与量インジケータの数値の記録	X	X	X	X	X	
電話による連絡		X	X	X	X	X

治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 2 より引用

2.7.6.2.24.1.7 評価基準

安全性及び有効性の評価項目については表 222を参照のこと。

2.7.6.2.24.1.8 統計手法

すべての安全性及び有効性データは、治験薬別に要約した。

PT010007 試験では下記の解析対象集団を定義した。

- 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た実薬治療に基づいて行った。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、実際に受けた治療に基づいて行った。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、実際に受けた治療に基づいて行った。PT010006 試験及び PT010007 試験の両方のデータを含めた。

PT010007 試験の安全性解析では、日本人安全性解析対象集団を主要な解析対象集団とした。また、必要に応じ PT010007 試験安全性解析対象集団による解析も実施した。PT010007 試験の有効性解析では、日本人 mITT 集団を用いた。

解析に用いたすべてのデータは、一覧表として提示した。被験者データ一覧表には、無作為割付けされた全ての被験者のデータを含めた。また、無作為割付けされなかった被験者のデータについては、利用可能であれば一覧表として提示した。

連続変数は、記述統計量として要約した（非欠測値の例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）。また、データの正規分布又は非正規分布の判断に基づき、適切である場合は、25 及び 75 パーセンタイルを示した。

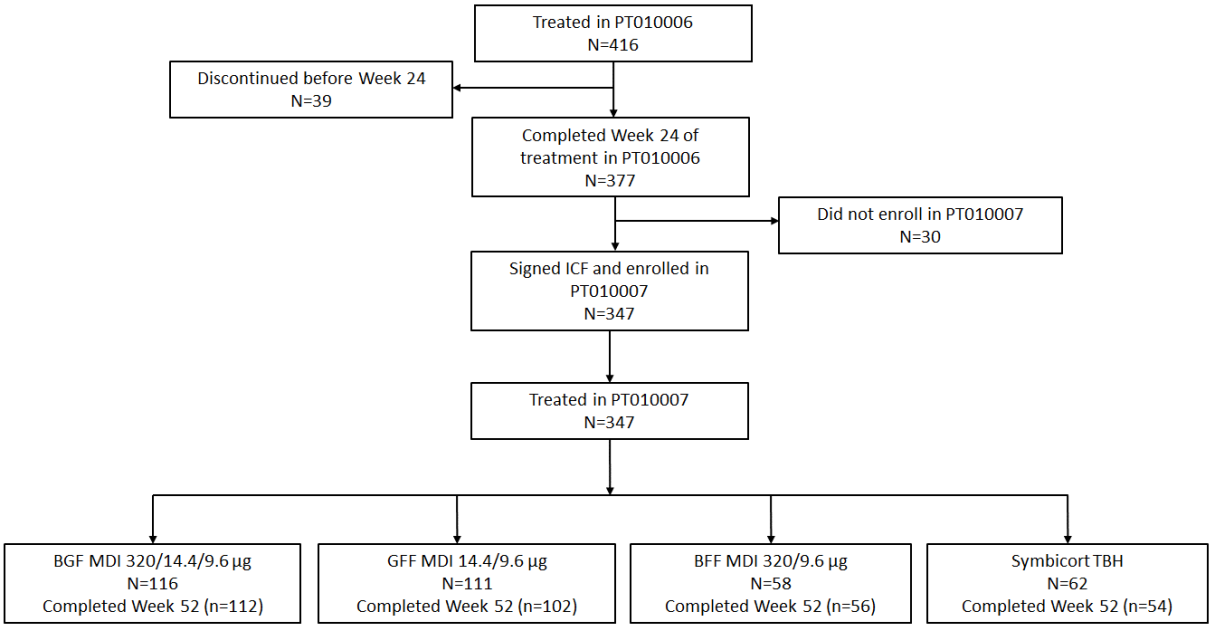
カテゴリー変数は、頻度及び割合を用いて要約した（適切な場合）。

2.7.6.2.24.2 試験成績

2.7.6.2.24.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を図 31に示す。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。

図 31　　症例の内訳



治験総括報告書（PT010007 試験）の Figure 2 より引用

日本人安全性解析対象集団における人口統計学的特性を表 224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。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、全ての投与群で概ね同様であった。

表 224　　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 (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)
Age (years)[a]					
n	139	138	70	69	416
Mean (SD)	69.4 (7.1)	69.0 (6.1)	69.7 (6.1)	70.1 (6.8)	69.5 (6.5)
Median	70.0	69.0	71.0	71.0	70.0
Min, max	45, 80	45, 80	48, 79	48, 80	45, 80
Age group, n (%)					
n	139	138	70	69	416
<65 years	30 (21.6)	24 (17.4)	12 (17.1)	15 (21.7)	81 (19.5)
≥65 years	109 (78.4)	114 (82.6)	58 (82.9)	54 (78.3)	335 (80.5)
Gender, n (%)					
n	139	138	70	69	416
Male	130 (93.5)	126 (91.3)	68 (97.1)	68 (98.6)	392 (94.2)
Female	9 (6.5)	12 (8.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	24 (5.8)

表 224　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 (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)
Race, n (%)					
n	139	138	70	69	416
Asian	139 (100.0)	138 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)	416 (100.0)
BMI, (kg/m²)					
n	139	138	70	69	416
Mean (SD)	22.7 (3.5)	22.5 (3.3)	23.1 (3.6)	23.0 (2.9)	22.7 (3.4)
Median	22.8	22.2	22.6	23.3	22.7
Min, max	14.2, 32.6	16.0, 33.5	15.1, 32.3	16.9, 31.5	14.2, 33.5

Abbreviations; max=maximum; min=minimum
a　Age was the age at the time of informed consent
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 17 より引用

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を表 225に示す。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-year であった。

表 225　その他の基準値の特性（日本人安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic or Category	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)
Used ICS at Screening, n (%)					
Yes	42 (30.2)	46 (33.3)	21 (30.0)	22 (31.9)	131 (31.5)
No	97 (69.8)	92 (66.7)	49 (70.0)	47 (68.1)	285 (68.5)
Smoking status [a], n (%)					
Current smoker	40 (28.8)	41 (29.7)	19 (27.1)	21 (30.4)	121 (29.1)
Former smoker	99 (71.2)	97 (70.3)	51 (72.9)	48 (69.6)	295 (70.9)
Number of years smoked					
Mean (SD)	41.9 (10.3)	42.3 (8.2)	42.0 (8.5)	43.4 (11.3)	42.3 (9.5)
Median	42.0	43.8	43.5	45.0	44.0
Min, max	10.0, 61.0	10.0, 60.0	18.0, 58.0	10.0, 62.0	10.0, 62.0
Number of pack-years smoked [b]					
Mean (SD)	61.3 (33.7)	58.0 (26.8)	59.3 (33.7)	65.3 (34.1)	60.5 (31.6)
Median	51.0	52.0	50.0	55.0	52.0
Min, max	10.0, 186.1	10.0, 135.0	11.5, 192.0	12.5, 180.0	10.0, 192.0

a　Former smoker was defined as those who had stopped smoking for at least 6 weeks prior to the first Screening Visit.
b　Number of pack-years smoked=(number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 18 より引用

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、いずれの投与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、いずれの投与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、いずれの投与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、いずれの投与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%）、いずれの投与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（各投与群の遵守率 80～100%のカテゴリーの範囲：92.8～100.0%）。

2.7.6.2.24.2.2 安全性

2.7.6.2.24.2.2.1 有害事象

日本人安全性解析対象集団における全 52 週間の有害事象の発現状況の概要及び比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）をそれぞれ表 226及び表 227に示す。また、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）の発現時期別集計結果を表 228に示す。

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を含め、いずれの治療群においても、52 週間投与における忍容性は良好であり、安全性に関する新たな又は予測できない知見は認められなかった。

有害事象の種類及び発現頻度は、いずれの投与群においても概ね同様であった。全被験者で比較的発現頻度の高かった有害事象は、上咽頭炎（32.2%）、気管支炎（9.9%）及び筋痙縮（7.5%）であった。曝露期間により有害事象の発現頻度が異なる傾向はみられなかった。投与群内及び投与群間において、個々の有害事象の種類及び発現頻度が曝露期間で異なる結果は確認されなかった。

表 226　全 52 週間における有害事象発現状況（日本人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 TBH 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At least 1 TEAE	115 (82.7) [388]	114 (82.6) [366]	58 (82.9) [193]	57 (82.6) [162]	344 (82.7) [1109]
Mild	66 (47.5)	60 (43.5)	36 (51.4)	31 (44.9)	193 (46.4)
Moderate	34 (24.5)	33 (23.9)	17 (24.3)	17 (24.6)	101 (24.3)
Severe	15 (10.8)	21 (15.2)	5 (7.1)	9 (13.0)	50 (12.0)
Drug-related TEAEs [a]	34 (24.5) [50]	16 (11.6) [17]	16 (22.9) [27]	9 (13.0) [10]	75 (18.0) [104]
Serious TEAEs	21 (15.1) [33]	30 (21.7) [47]	11 (15.7) [13]	14 (20.3) [18]	76 (18.3) [111]
Drug-related serious TEAEs [a]	3 (2.2) [3]	7 (5.1) [8]	2 (2.9) [2]	3 (4.3) [3]	15 (3.6) [16]
TEAEs leading to early discontinuation	10 (7.2) [15]	12 (8.7) [12]	4 (5.7) [6]	6 (8.7) [6]	32 (7.7) [39]
SAEs leading to early discontinuation	6 (4.3) [10]	9 (6.5) [9]	3 (4.3) [5]	6 (8.7) [6]	24 (5.8) [30]
Deaths (all causes)					
On-Treatment	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (1.4)
Post-Treatment	0	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent AEs reported during Study PT010006 were included.
a Related=possibly, probably, or definitely per Investigator assessment.
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 30 より引用

表 227　全 52 週間において全被験者で発現率 2%以上であった有害事象（日本人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 (%)	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 (%)
At least 1 TEAE	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)
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)

MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 31 より引用

表 228　全 52 週間において全被験者で発現率 2%以上であった有害事象の発現時期別集計結果（日本人安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Week 0 to 12				Week 13 to 24			
	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 (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=134) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=124) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=65) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=65) n (%)
At least 1 TEAE	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
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

表 228　全 52 週間において全被験者で発現率 2%以上であった有害事象の発現時期別集計結果（日本人安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Week 24 to 36				Week 37 to 52			
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=118) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=113) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=59) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=62) n (%)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=114) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=107) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=58) n (%)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=58) n (%)
At least 1 TEAE	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)
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
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

MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 32 より引用

日本人安全性解析対象集団の全 52 週間において比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（全被験者で 2 例以上）を表 229に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は、発声障害を除いてはいずれの投与群においても低く、また、いずれの投与群でもほぼ同程度であった。治験薬と関連ありと判定された発声障害の発現率は、0～11.4%の範囲であり、BFF MDI 群で最も高く、GFF MDI 群で最も低かった。

表 229　全 52 週間において全被験者での発現が 2 例以上であっ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）

Preferred Term	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 (%)
At least 1 related TEAE	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)

Note: Suspected to be drug-related=possibly, probably, or definitely per Investigator assessment.
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 33 より引用

日本人安全性解析対象集団で比較的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（範囲：2.9～8.0%）及び肺炎（範囲：0～3.6%）であった。その他の重度の有害事象の発現頻度は低く、また、いずれの投与群においても同程度であった。

2.7.6.2.24.2.2.2　死亡

死亡例一覧を表 230に示す。

試験期間中に死亡に至った有害事象は 6 例に 7 件報告され、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。死亡例のうち 2 例（BGF MDI 群及び GFF MDI 群各 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の報告はなかった。

表 230　死亡例一覧（日本人安全性解析対象集団）

Subject ID	AE Verbatim Term (Preferred Term)	Time Period	Time from First Dose to Death (days)	Time from Last Dose to Death (days)	Received Treatment for AE	Relationship (per Investigator Assessment)	Adjudicated Outcome
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg							
[redacted]	TRAFFIC ACCIDENT（交通事故）	On treatment	340	2	Yes	Not Related	Other Specify=Accidental
[redacted]	LETHAL ARRHYTHMIA（不整脈）	On treatment	194	5	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	DISSEMENATED INTRAVASCULAR COAGULATION（播種性血管内凝固）	On treatment	209	13	Yes	Not Related	Other Specify=Infection
	PNEUMONIA（肺炎）	On treatment	209	13	Yes	Not Related	NA
GFF MDI 14.4/9.6 µg							
[redacted]	CARDIO-RESPIRATORY ARREST（心肺停止）	On treatment	153	2	No	Not Related	Cardiovascular
BFF MDI 320/9.6 µg							
[redacted]	LUNG CANCER (SQUAMOUS CELL CARCINOMA)（肺扁平上皮癌）	On treatment	324	230	Yes	Not Related	Cancer (Lung, Other)
Symbicort TBH 400/12 µg							
[redacted]	LUNG ADENOCARCINOMA（肺腺癌）	On treatment	356	74	No	Not Related	Cancer (Lung, Other)

Abbreviations: NA=not applicable
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 35 より引用

2.7.6.2.24.2.2.3 重篤な有害事象

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（いずれかの投与群で 2 例以上）を表 231に示す。

全被験者において比較的発現頻度が高かった重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患 22 例（5.3%）及び肺炎 14 例（3.4%）であった。慢性閉塞性肺疾患及び肺炎以外に全被験者で 1%以上で報告された重篤な有害事象はなかった。PT010007 試験安全性解析対象集団における重篤な有害事象の種類及び発現頻度は、日本人安全性解析対象集団と概ね同様であった。

表 231 全 52 週間において全被験者での発現が 2 例以上であった重篤な有害事象（日本人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 (%)	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 (%)
At least 1 SAE	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)

MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 3.7.1.1.2 より引用

2.7.6.2.24.2.2.4 治験薬投与中止に至った有害事象

日本人安全性解析対象集団の全被験者において、有害事象による治験薬投与中止例は 32 例（7.7%）に報告された。全被験者において比較的発現頻度が高かった治験薬投与中止に至った有害事象は、慢性閉塞性肺疾患 7 例（1.7%）及び肺炎 3 例（0.7%）であった。慢性閉塞性肺疾患及び肺炎以外に全被験者で 2 例以上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。

2.7.6.2.24.2.2.5 特に注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現割合は、いずれの投与群においても概ね同程度であった。全被験者において比較的発現頻度が高かった注目すべき有害事象は、気管支炎 41 例（9.9%）、肺炎 27 例（6.5%）及び発声障害 23 例（5.5%）であった。

新生物及び判定委員会で主要心血管イベントと判定された事象の発現割合は低く、投与群間で同程度（新生物：2.2～5.7%、主要心血管イベント：0～2.9%）であった。

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 232に示す。判定委員会で肺炎事象と判定された事象の発現割合は、各投与群で 2.9～9.4%の範囲であり、BGF MDI 群で最も高かった。しかしながら、判定委員会で肺炎事象と判定された事象の発現例数は少数であり、また、BGF MDI 群では投与開始 24 週以内（7 例）と投与開始 25 週以降（6 例）の発現例数はほぼ同程度であった。BGF MDI 群以外の投与群において判定委員会で肺炎事象と判定された事象の発現割合は、投与開始 24 週以内（範囲：0～0.7%）と比較して投与開始 25 週以降（範囲：2.9～5.7%）で高かった。BGF MDI 群において判定委員会で肺炎事象と判定された 13 例のうち、治験責任医師等の評価により治験薬との関連ありと判定された事象は 2 例のみであった。

表 232 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 (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)
Number of subjects with events submitted to CEC, n (%)	17 (12.2)	7 (5.1)	5 (7.1)	5 (7.2)	34 (8.2)
Events submitted to CEC, events	18	7	5	5	35
Subjects with confirmed pneumonia as determined by CEC, n (%)	13 (9.4)	5 (3.6)	4 (5.7)	2 (2.9)	24 (5.8)
At or before 24 weeks	7 (5.0)	1 (0.7)	0	0	8 (1.9)
After 24 weeks	6 (4.3)	4 (2.9)	4 (5.7)	2 (2.9)	16 (3.8)

治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 42 より引用

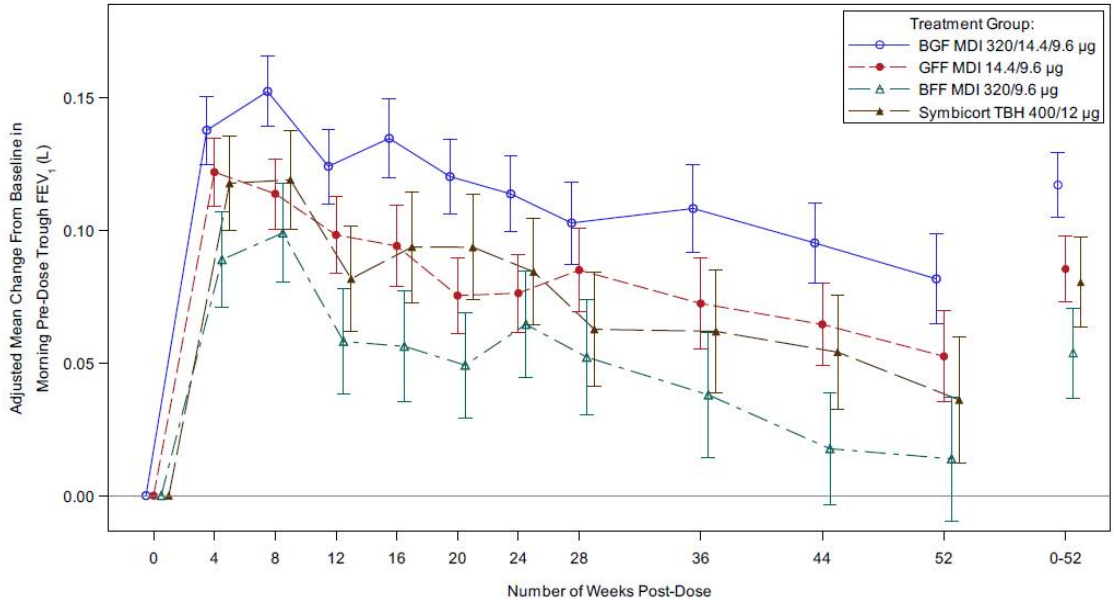
2.7.6.2.24.2.2.6 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見においては、いずれの投与群でも臨床的に重要な傾向はみられなかった。

2.7.6.2.24.2.3 有効性

朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の経時的推移を図 32に示した。また、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についての解析結果を表 233に示した。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、その改善は他の投与群（範囲：54～85 mL）に比較して BGF MDI 群で最も大きかった（117 mL）。

図 32　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（日本人 mITT 集団）



治験総括報告書（PT010007 試験）の Figure 5 より引用

表 233　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 mITT 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)
Baseline FEV_1 (L)				
n	137	134	68	68
Mean (SD)	1.191 (0.418)	1.227 (0.433)	1.246 (0.415)	1.294 (0.436)
Median	1.167	1.204	1.181	1.346
Min, max	0.472, 2.198	0.503, 2.291	0.575, 2.502	0.435, 2.098
Change from baseline (mL) over 52 weeks				
LSM (SE)	117 (12.1)	85 (12.3)	54 (17)	81 (16.9)
95% CI	93, 141	61, 110	20, 87	47, 114

Note: LSM from the linear repeated measures model which included the following covariates: baseline FEV_1, percent reversibility to Ventolin HFA, and baseline eosinophil count as continuous covariates and visit, treatment, the treatment by visit interaction, and ICS use at Screening (Yes/No) as categorical covariates.
治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 49 より引用

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、いずれの投与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投与群においてもわずかであった（範囲：0～-0.3 噴霧／日）。

全 52 週間における COPD 増悪の結果を表 234に示した。全 52 週間で中等度又は重度の COPD 増悪が認められた各投与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。

表 234　全 52 週間における COPD 増悪（日本人 mITT 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)
Subjects (%) with ≥1 COPD exacerbations				
Moderate or severe	35 (25.2)	44 (31.9)	14 (20.0)	14 (20.3)
Any severity	83 (59.7)	84 (60.9)	40 (57.1)	34 (49.3)
Rate, per year [a]				
Moderate or severe	0.37	0.81	0.26	0.31
Any severity	1.40	1.71	1.18	0.97

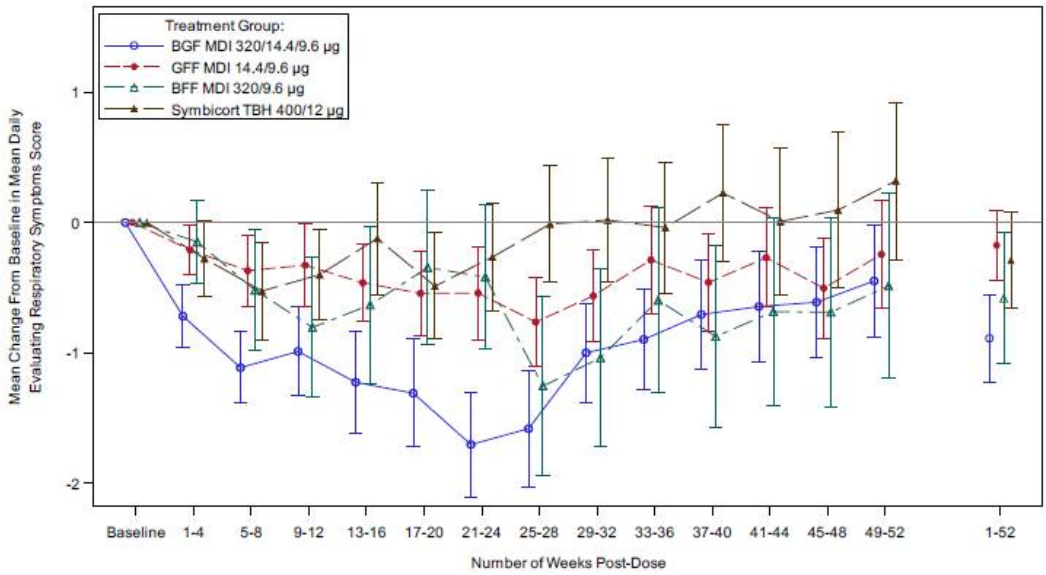
Note: COPD exacerbations were considered separate events provided that ≥7 days were between the recorded stop date of the earlier event and start date of the later.

a　The rate of exacerbations per year = Total number of exacerbations / Total years of exposure across all subjects for the treatment. Time during an exacerbation or in the 7 days following an exacerbation was not included in the calculation of exposure.

治験総括報告書（PT010007 試験）の Table 50 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 33に示した。BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群のいずれの投与においても 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が認められ、その改善は BGF MDI 群で最も大きかった。

図 33　RS-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（日本人 mITT 集団）



治験総括報告書（PT010007 試験）の Figure 2.6.2 より引用

2.7.6.2.24.3 結論

- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の忍容性は良好であり、安全性に関する新たな又は予測できない知見は認められなかった。BGF MDI の安全性プロファイルは GFF MDI、並びに安全性プロファイルが十分に確立した製品である Symbicort TBH と同様であった。
- 投与群内及び投与群間において、個々の有害事象の種類及び発現頻度が曝露期間で異なる結果は確認されなかった。

2.7.6.2.25 PT010008 試験（評価資料）5.3.5.1.18

治験の課題： 中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI を投与したときの安全性及び忍容性を評価する多施設共同 52 週間反復投与無作為化二重盲検並行群間比較試験
治験実施施設： 多施設共同試験。米国の 71 施設で実施された。
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2015 年 9 月 24 日 最後の被験者の完了日：2017 年 9 月 6 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.25.1 試験方法

2.7.6.2.25.1.1 目的

本試験の目的及び評価項目を表 235に示す。

表 235 治験の目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次的	**区分**	**内容**	**内容**
主要目的	安全性	全 52 週間における BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI 投与が BMD に及ぼす影響を評価すること	DEXA スキャンを用いて第 52 週及び治療終了時に測定した腰椎 BMD（L2～L4）のベースラインからの変化率（BGF MDI 及び BFF MDI の GFF MDI に対する非劣性の評価）
			DEXA スキャンを用いて第 52 週及び治療終了時に測定した大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率

表 235　治験の目的及び評価項目

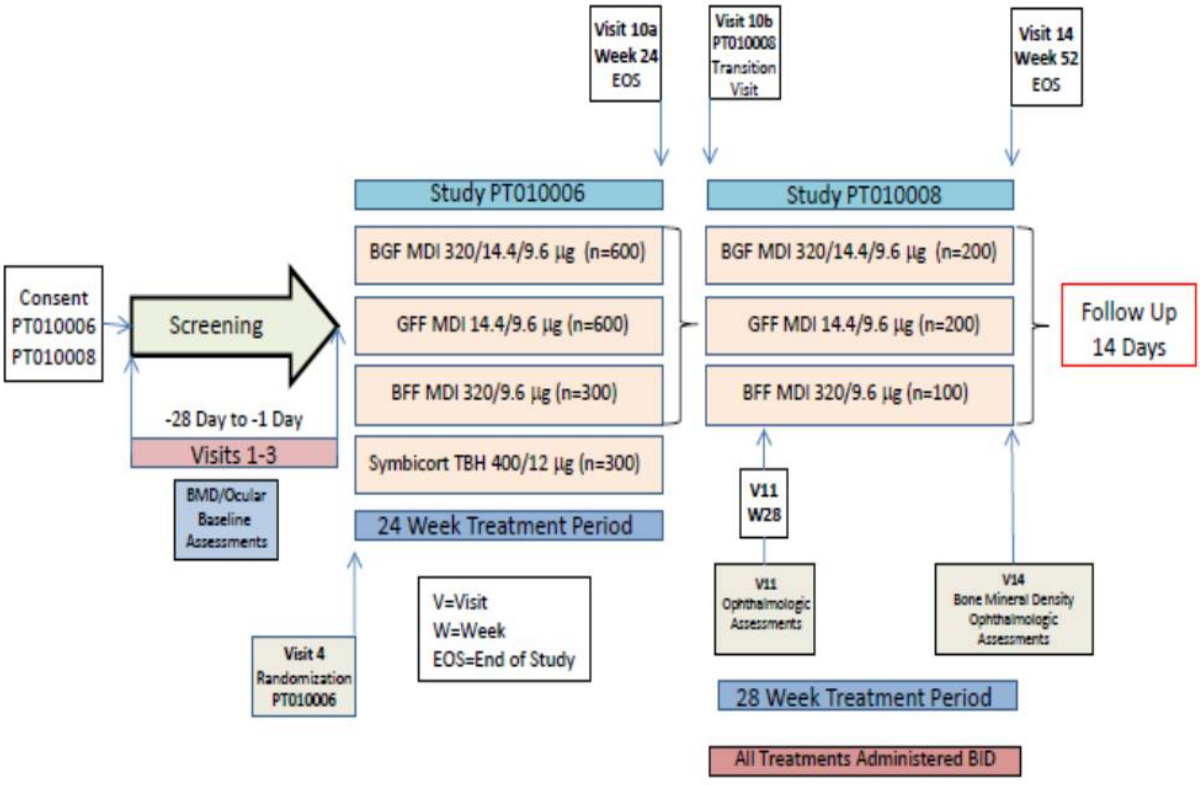
目的			評価項目
主要/副次的	区分	内容	内容
主要目的	安全性	全 52 週間における BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI 投与が眼に及ぼす影響を評価すること	LOCS III（P、NO、NC 及び C の各スコア）のベースラインからの変化量（BGF MDI 及び BFF MDI の GFF MDI に対する非劣性の評価は、LOCS III P スコアのベースラインからの変化量に基づき実施した）
			第 28 週、第 52 週及び治療終了時に LOCS III の 4 つの各スケールのグレードが、0.5 以上（クラス 1）、1.0 以上（クラス 2）及び 1.5 以上（クラス 3）増加した被験者の割合
			第 28 週、第 52 週及び治療終了時の眼圧のベースラインからの変化
			第 28 週、第 52 週及び治療終了時の眼圧が 22 mmHg 以上の被験者の割合、及びベースラインから 7 mmHg 以上増加した被験者の割合
			ETDRS チャートを用いた LogMAR 視力のベースラインからの変化
			ベースラインからの水平陥凹乳頭径比の変化量
副次的目的	安全性	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すること	有害事象、バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査値
その他の目的	有効性	該当なし	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、及び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
			中等度又は重度の COPD 増悪率、重症度を問わない COPD 増悪率、及び重度の COPD 増悪率
			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

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、BMD：骨密度、C：皮質白内障、COPD：慢性閉塞性肺疾患、DEXA：二重エネルギーX 線吸収法、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、EXACT：慢性閉塞性肺疾患増悪ツール、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、HFA：ハイドロフルオロアルカン、IOP：眼圧、L2：第 2 腰椎、L4：第 4 腰椎、LOCS III：Lens Opacities Classification System III、LogMAR：Logarithm of the Minimum Angle of Resolution、MDI：定量噴霧式吸入剤、NC：核色調、NO：核混濁、P：後嚢下白内障、RS：Respiratory Symptom

2.7.6.2.25.1.2　　治験方法

本試験は、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 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。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。ただし、BMD 及び眼科的評価を含めたベースラインの評価は無作為化前に実施されているため、Symbicort TBH に無作為割付けられた被験者についても、ベースラインにおける BMD 及び眼科的評価は実施されている。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。治験フロー図を図 34に示す。

図 34　　治験フロー図



Note: Screening and randomization were for Study PT010006. The BMD and ocular baseline assessments obtained during Screening were forStudy PT010008 only.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Figure 1 より引用

2.7.6.2.25.1.3 被験者数（計画時及び解析）

第 52 週までの脱落率を 15%と仮定すると、PT010006 試験からの無作為化された被験者 500 例のうち、ベースライン及び投与中の BMD 及び Lens Opacities Classification System III（LOCS III）評価が実施される被験者は 425 例となる。このサンプルサイズにおいて、第 52 週の腰椎 BMD（L2～L4）のベースラインからの変化率の BGF MDI の GFF MDI に対する非劣性を検証するための検出力は約 97%（事前に設定した非劣性マージン-2%、真の差-0.3%及び標準偏差 4%と仮定）であり、同様の仮定における BFF MDI の GFF MDI に対する非劣性を検証するための検出力は約 91%であった。また、第 52 週の LOCS III P スコアのベースラインからの変化の BGF MDI の GFF MDI に対する（又は BFF MDI の GFF MDI に対する）の非劣性を検証するための検出力は 99%以上であった（事前に設定した非劣性マージン 0.5 以上［片側 α=0.025］、平均値に真の差はないと仮定）。

2.7.6.2.25.1.4 診断及び主要な組入れ基準

PT010006 試験に参加し、PT010008 試験の ICF に署名し、PT010008 試験のベースラインの来院（Visit 10b）時に、引き続き適格性基準を満たす被験者を PT010008 試験に組み入れた。

2.7.6.2.25.1.5 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

ICS/ LAMA/ LABA の 3 剤固定用量配合剤である BGF MDI は、COPD 患者の治療薬として開発中である。BFF MDI の有効成分は、Symbicort の商品名で多くの国々で市販されている（1 日 2 回、固定用量 ICS/LABA 製品）。GFF MDI は、米国では、Bevespi Aerosphere の商品名で、COPD 患者に対する 1 日 2 回投与の気管支拡張維持療法として承認されている。

PT010008 試験では、下記の治験薬を使用した。

- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：BGF MDI 160/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、ロット番号 [redacted] 及び [redacted]
- GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：GFF MDI 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入 1 日 2 回、ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]
- BFF MDI 320/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）：BFF MDI 160/4.8 µg を 1 回 2 吸入 1 日 2 回、ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

2.7.6.2.25.1.6 治療期間

各被験者の治験薬による治療期間は 52 週間（PT010006 試験の 24 週間の治療期間を含む）であった。多くの被験者の試験参加期間は約 58 週間であった。治験スケジュールを表 236に示す。

表 236　治験スケジュール

Procedures	Treatment Period						Follow-Up
	Baseline Visits 1-4 (PT010006) -28 to -1	Transition Visit (from PT010006) Visit 10b Week 24	Visit 11 Week 28	Visit 12 Week 36	Visit 13 Week 44	Visit 14 Week 52	14 Days Post-Dose
Study Day/Week			Week 28 ±7 Days	Week 36 ±14 Days	Week 44 ±14 Days	Week 52 ±7 Days	Week 54 +7 Days
Obtain informed consent	X	X					
Review inclusion/exclusion criteria	X	X					
Verify continued eligibility			X	X	X	X	
Smoking status			X	X	X	X	
Physical examination						X	
Prior/concomitant medications			X	X	X	X	X
COPD exacerbations and AEs			X	X	X	X	X
Adjust COPD medications						X	
Vital signs			X	X	X	X	
Urine pregnancy test				X			
Serum pregnancy test						X	
12-lead ECG				X		X	
Clinical laboratory testing				X		X	
Bone mineral density assessments	X					X	
Ophthalmologic assessments	X		X			X	
Study drug dispensing/collection	X	X	X	X	X	X	
Review of electronic diary data			X	X	X	X	
Study drug administration	X	X					
Record dose indicator reading	X		X	X	X	X	
Telephone contact	X		X	X	X	X	X

Abbreviations: AE=adverse event; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; ECG=electrocardiogram.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 2 より引用

2.7.6.2.25.1.7 評価基準

安全性及び有効性の評価項目については表 235を参照のこと。

2.7.6.2.25.1.8 統計手法

すべての安全性（BMD 及び眼科的評価を含む）及び有効性データは、特に断りのない限り、治験薬別に要約した。

PT010008 試験では下記の解析対象集団を定義した。

- PT010008 試験 ICF 安全性解析対象集団：本集団は、PT010008 試験の適格性基準を満たしているかどうかにかかわらず、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と定義した。本集団を、ベースライン特性及び有害事象の集計に用いた。
- 安全性解析対象集団：本集団は、PT010008 試験 ICF 安全性解析対象集団の部分集団であり、PT010008 試験の適格性基準を満たす被験者と定義した。本集団からは、Visit 10b 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。本集団を、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値の主要な集計に用いた。
- PT010008 試験安全性解析対象集団：本集団は、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。PT010008 試験安全性解析対象集団は、Visit 10b 及びそれ以降の情報の集計のみに用いた。
- PT010008 試験 ICF mITT 集団：本集団は、PT010006 試験 mITT 集団の部分集団であり、PT010008 試験に組み入れられ（すなわち、PT010008 試験の ICF に署名がある被験者）、PT010008 試験の適格性基準を満たしているかどうかにかかわらず、治験薬（Symbicort TBH を除く）の投与を受けた被験者と定義した。本集団を有効性解析に用いた。
- mITT 集団：本集団は、PT010008 試験 ICF mITT 集団の部分集団であり、PT010008 試験の適格性基準を満たすすべての被験者と定義した。本集団からは、Visit 10b 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、スクリーニング又はベースライン時に 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。本集団を有効性解析の主要解析集団とした。
- BMD 評価集団：本集団は、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 BMD データを有するすべての被験者と定義した。
- 眼科検査評価集団：本集団は、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。

連続変数は、記述統計量として要約した（非欠測値の例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）。また、データの正規分布又は非正規分布の判断に基づき、適切である場合は、25 及び 75 パーセンタイルを示した。

カテゴリー変数は、頻度及び割合を用いて要約した（適切な場合）。

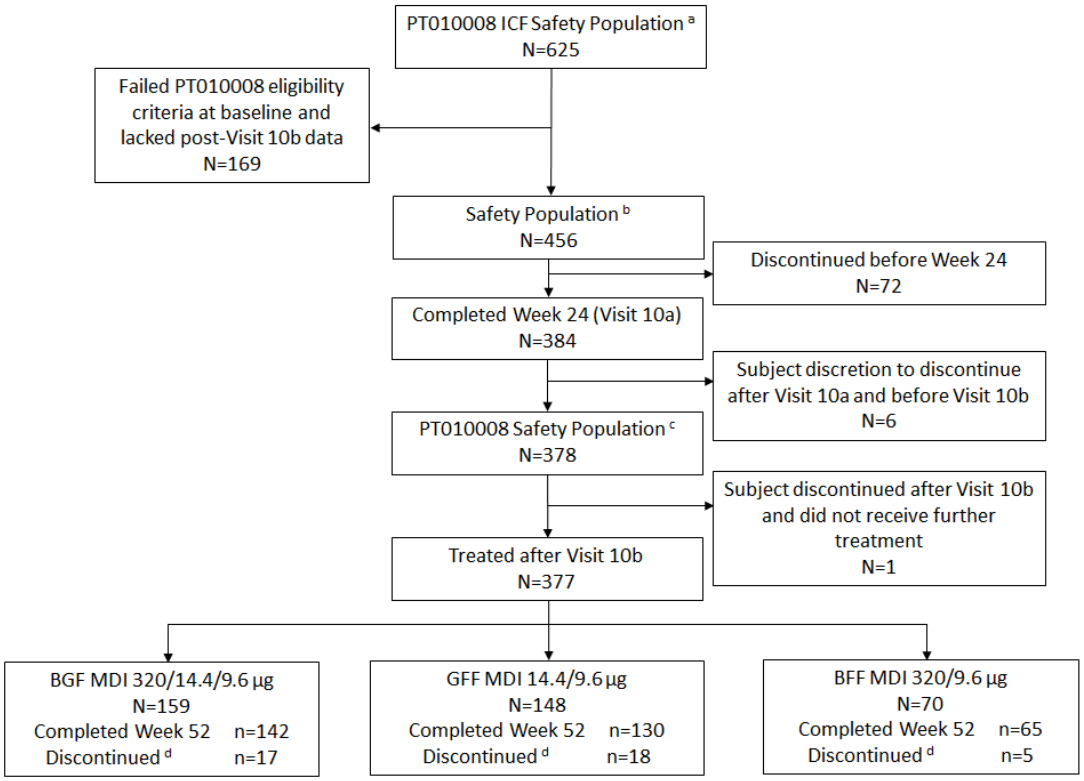
2.7.6.2.25.2　　試験成績

2.7.6.2.25.2.1　　症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験における症例の内訳を図 35及び表 237に示す。

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 以降のデータを有しており、安全性解析対象集団に含まれた。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。

図 35　　症例の内訳のフローチャート



a　This population included all subjects who signed the ICF for PT010008 and received any amount of study drug (other than Symbicort), regardless of whether they met the PT010008 eligibility criteria.

b　This population was a subgroup of the PT010008 ICF Safety Population and included the intended subject population who met the eligibility criteria for Study PT010008. This population excluded subjects who did not meet PT010008 eligibility criteria at baseline, irrespective of eligibility determinations at Visit 10b, and did not have any data collected beyond Visit 10b.

c　The PT010008 Safety Population was defined as all subjects in the Safety Population who met the PT010008 continuing eligibility criteria at Visit 10b or attended 1 or more of the following visits: Visits 11, 12, 13, or 14.

d　Subjects who discontinued from study drug after Week 24.

治験総括報告書（PT010008 試験）の Figure 2 より引用

表 237　患者の内訳（PT010006 試験で無作為化された全被験者及び PT010008 試験の ICF に署名した被験者）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=256) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=249) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=122) n (%)	All Subjects (N=627) n (%)
Treated	256 (100.0)	249 (100.0)	122 (100.0)	627 (100.0)
Failed PT010008 eligibility criteria at baseline [a]	81 (31.6)	94 (37.8)	45 (36.9)	220 (35.1)
Failed PT010008 eligibility criteria at baseline and lacked post-Visit 10b data	61 (23.8)	75 (30.1)	33 (27.0)	169 (27.0)
Met PT010008 eligibility criteria at baseline or had post-Visit 10b data	195 (76.2)	174 (69.9)	89 (73.0)	458 (73.0)
PT010008 ICF Safety Population [b]	255 (99.6)	249 (100.0)	121 (99.2)	625 (99.7)
Safety Population [c]	194 (76.1)	174 (69.9)	88 (72.7)	456 (73.0)
Premature discontinuation from treatment prior to Week 24 [d]	31 (16.0)	24 (13.8)	17 (19.3)	72 (15.8)
Completed Week 24 of treatment [d]	163 (84.0)	150 (86.2)	71 (80.7)	384 (84.2)
Study PT010008 Safety Population [e]	160 (82.5)	148 (85.1)	70 (79.5)	378 (82.9)
Treated after 24 weeks [f]	159 (99.4)	148 (100.0)	70 (100.0)	377 (99.7)
Premature discontinuation from study drug after Week 24 [f]	17 (10.6)	18 (12.2)	5 (7.1)	40 (10.6)
Completed Week 52 of treatment [f]	142 (88.8)	130 (87.8)	65 (92.9)	337 (89.2)
BMD Population [g]	133 (68.6)	130 (74.7)	60 (68.2)	323 (70.8)
Ophthalmologic Population [h]	132 (68.0)	125 (71.8)	54 (61.4)	311 (68.2)
PT010008 ICF mITT Population [i]	255 (100.0)	249 (100.0)	121 (100.0)	625 (100.0)
mITT Population [j]	194 (76.1)	174 (69.9)	88 (72.7)	456 (73.0)

Note: Subjects randomized to open-label Symbicort TBH are excluded from this table.
Note: The denominator for the percentage is from the row that a given row is indented under (and subsumed under).

a These subjects may have qualified for Study PT010006 but did not qualify for Study PT010008, even though they signed ICF.

b The PT010008 ICF Safety Population included all subjects who signed ICF for Study PT010008 (ie, had a non-missing PT010008 informed consent date) and received any amount of study drug (other than Symbicort). Subjects [redacted] and [redacted] have been excluded from this population for having participated in multiple Pearl studies.

c The Safety Population included only subjects who signed ICF for Study PT010008 (ie, had a non-missing PT010008 informed consent date) and received any amount of study drug (other than Symbicort). Subjects who did not meet PT010008 eligibility criteria at baseline, and did not have any data collected beyond Visit 10b were excluded from the Safety Population. Subjects [redacted] and [redacted] have been excluded from this population for having participated in multiple Pearl studies. Percent is based on the PT010008 ICF Safety Population.

d Percent is based on the Safety Population.

e The PT010008 Safety Population was defined as all subjects in the Safety Population who met the Study PT010008 continuing eligibility criteria at Visit 10b or who attended at least 1 of Visits 11, 12, 13, or 14. Only information on or after the date of Visit 10b was used. Percent was based on Safety Population.

f Percent was based on the PT010008 Safety Population.

g The BMD Population was defined as all evaluable subjects in the Safety Population who had a baseline BMD assessment and at least 1 on-treatment BMD assessment. Subjects were analyzed according to the actual study drug received. Percent is based on the Safety Population.

h The Ophthalmologic Population was defined as all evaluable subjects in the Safety Population who had a baseline ophthalmologic assessment and at least 1 on-treatment ophthalmologic assessment. Subjects were analyzed according to actual study drug received. Percent is based on the Safety Population.

i The PT010008 ICF mITT Population was defined as the set of subjects who were randomized in Study PT010006 and who signed the ICF for Study PT010008 (ie, had a non-missing Study PT010008 informed consent date) and who received any amount of study drug (other than Symbicort). Subjects were analyzed according to the active study drug they were assigned to at randomization in Study PT010006. Data from both Studies PT010006 and PT010008 were included.

j The mITT Population was defined as a subgroup of the PT010008 ICF mITT Population, by excluding subjects who did not meet PT010008 eligibility criteria (as per Protocol Section 5.1 and 5.2) at the time of screening or baseline for PT010006 (irrespective of eligibility determinations at Visit 10b) AND did NOT have post-Visit 10b data assessments.

治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 8 より引用

安全性解析対象集団における人口統計学的特性を表 238に示す。安全性解析対象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投与群間で概して同様であった。

表 238　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 (N=194)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88)	All Subjects (N=456)
Age (years) [a]				
Mean (SD)	62.6 (7.9)	62.4 (7.8)	64.0 (7.2)	62.8 (7.7)
Median	63.0	62.5	64.0	63.0
Min, max	40, 78	46, 80	49, 79	40, 80
Age group, n (%)				
<65 years	112 (57.7)	104 (59.8)	46 (52.3)	262 (57.5)
≥65 years	82 (42.3)	70 (40.2)	42 (47.7)	194 (42.5)
Gender, n (%)				
Male	102 (52.6)	87 (50.0)	53 (60.2)	242 (53.1)
Female	92 (47.4)	87 (50.0)	35 (39.8)	214 (46.9)
Race, n (%)				
Black	13 (6.7)	17 (9.8)	9 (10.2)	39 (8.6)
White	179 (92.3)	156 (89.7)	79 (89.8)	414 (90.8)
Asian	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Other	2 (1.0)	0	0	2 (0.4)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	9 (4.6)	5 (2.9)	6 (6.8)	20 (4.4)
Not Hispanic or Latino	185 (95.4)	169 (97.1)	82 (93.2)	436 (95.6)
Missing	0	0	0	0
BMI (kg/m²)				
Mean (SD)	29.0 (7.4)	29.0 (6.5)	29.0 (5.8)	29.0 (6.7)
Median	28.1	28.0	29.1	28.2
Min, max	17.3, 79.8	16.5, 65.2	18.3, 53.4	16.5, 79.8

Abbreviations: max=maximum; min=minimum.

a Age was at the time of informed consent.

Note: Some BMI values were calculated using incorrectly entered values for weight (the Investigators entered weight as pounds rather than kg).

治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 10 より引用

安全性解析対象集団におけるその他の基準値の特性を表 239に示す。安全性解析対象集団の被験者の 47.8%は元喫煙者であり、平均喫煙指数は 53.7 pack-year であった。

表 239　その他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic or Category	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)	All Subjects (N=456)
Used ICS at Screening, n (%)				
Yes	152 (78.4)	127 (73.0)	73 (83.0)	352 (77.2)
No	42 (21.6)	47 (27.0)	15 (17.0)	104 (22.8)
Smoking status [a], n (%)				
Current smoker	101 (52.1)	95 (54.6)	42 (47.7)	238 (52.2)
Former smoker	93 (47.9)	79 (45.4)	46 (52.3)	218 (47.8)
Number of years smoked				
Mean (SD)	39.5 (9.9)	39.7 (9.2)	41.6 (9.7)	40.0 (9.6)
Median	40.0	40.0	42.0	40.0
Min, max	10.0, 65.0	12.0, 61.0	10.0, 67.0	10.0, 67.0
Number of pack-years smoked [b]				
Mean (SD)	53.6 (32.4)	54.3 (26.5)	52.9 (23.8)	53.7 (28.7)
Median	45.0	50.0	47.3	48.0
Min, max	11.2, 256.0	10.0, 171.0	14.3, 134.0	10.0, 256.0

a Former smoker was defined as those who had stopped smoking for at least 6 weeks prior to the first Screening Visit.
b Number of pack-years smoked=(number of cigarettes per day/20) x number of years smoked.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 11 より引用

BMD 評価集団におけるベースライン時の腰椎及び大腿骨近位部の T スコアの平均値は、それぞれ 0.1 及び-0.6 であり、いずれの投与群でも同程度であった。ベースライン時のその他の BMD の特性は、いずれの投与群でも概して同様であった。

表 240　ベースラインの BMD 特性（BMD 評価集団）

Characteristic Statistic or Category	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=133)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=130)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=60)	All Subjects (N=323)
T-score lumbar spine (L2 to L4)				
n	132	130	60	322
Mean (SD)	0.1 (1.6)	-0.0 (1.4)	0.3 (1.7)	0.1 (1.5)
Median	-0.2	-0.2	0.3	-0.1
Min, max	-2.4, 5.3	-2.3, 3.8	-2.3, 5.2	-2.4, 5.3
T-score category (lumbar spine), n (%)				
>-2.5 and ≤-1	37 (28.0)	37 (28.5)	16 (26.7)	90 (28.0)
>-1	95 (72.0)	93 (71.5)	44 (73.3)	232 (72.0)
T-score total hip				
n	133	129	60	322
Mean (SD)	-0.7 (1.0)	-0.7 (0.9)	-0.4 (1.1)	-0.6 (1.0)
Median	-0.8	-0.8	-0.5	-0.7
Min, max	-2.5, 2.5	-2.4, 2.4	-2.5, 2.2	-2.5, 2.5
T-score category (total hip), n (%)				
>-2.5 and ≤-1	55 (41.4)	56 (43.4)	18 (30.0)	129 (40.1)
>-1	78 (58.6)	73 (56.6)	42 (70.0)	193 (59.9)
BMD of the lumbar spine [a]				
n	132	130	60	322
Mean (SD)	1.2 (0.2)	1.2 (0.2)	1.2 (0.2)	1.2 (0.2)
Median	1.1	1.1	1.2	1.1
Min, max	0.8, 1.8	0.8, 1.7	0.8, 1.7	0.8, 1.8
Missing	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
BMD of total hip [b]				
n	133	129	60	322
Mean (SD)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	1.0 (0.2)	0.9 (0.1)
Median	0.9	0.9	1.0	0.9
Min, max	0.6, 1.4	0.7, 1.3	0.6, 1.4	0.6, 1.4
Missing	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

Abbreviations: DEXA=dual energy x-ray absorptiometry.
Note: Baseline was assessed at Screening.
a The BMD of the lumbar spine was measured using DEXA scans of L2 to L4 at baseline.
b The BMD of total hip was measured using DEXA scans at baseline.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 13 及び Table 14 より引用

眼科検査評価集団の被験者の大部分（90%超）は、水平陥凹乳頭径比、眼圧、瞳孔拡張及び視力が正常であり、ベースライン時の眼科検査測定値の特性はいずれの投与群でもほぼ同様であった。

表 241　ベースラインの眼科検査測定値（眼科検査評価集団）

Characteristic Statistic or Category	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=132)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=125)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=54)	All Subjects (N=311)
P score				
n	254	228	102	584
Mean (SD)	0.4 (0.9)	0.3 (0.5)	0.4 (0.6)	0.3 (0.7)
Median	0.1	0.1	0.1	0.1
Min, max	0.0, 6.3	0.0, 3.1	0.0, 4.5	0.0, 6.3
Missing	10 (3.8)	22 (8.8)	6 (5.6)	38 (6.1)
NO score				
n	256	229	102	587
Mean (SD)	2.4 (1.1)	2.3 (1.1)	2.3 (0.9)	2.3 (1.0)
Median	2.4	2.3	2.3	2.3
Min, max	0.1, 6.5	0.0, 6.5	0.1, 4.5	0.0, 6.5
Missing	8 (3.0)	21 (8.4)	6 (5.6)	35 (5.6)
NC score				
n	256	229	102	587
Mean (SD)	2.2 (1.1)	2.2 (0.9)	2.3 (1.0)	2.2 (1.0)
Median	2.2	2.2	2.3	2.2
Min, max	0.1, 4.9	0.0, 5.0	0.1, 5.0	0.0, 5.0
Missing	8 (3.0)	21 (8.4)	6 (5.6)	35 (5.6)
C score				
n	254	228	102	584
Mean (SD)	0.8 (1.2)	0.7 (1.0)	0.8 (1.0)	0.8 (1.1)
Median	0.2	0.2	0.2	0.2
Min, max	0.0, 5.8	0.0, 4.5	0.1, 3.0	0.0, 5.8
Missing	10 (3.8)	22 (8.8)	6 (5.6)	38 (6.1)
IOP (mmHg) [a]				
n	264	248	108	620
Mean (SD)	14.5 (3.0)	15.1 (3.0)	15.6 (2.7)	14.9 (3.0)
Median	14.0	15.0	16.0	15.0
Min, max	8.0, 25.0	8.0, 22.0	9.0, 21.0	8.0, 25.0
Missing	0	2 (0.8)	0	2 (0.3)
LogMAR				
n	263	244	107	614
Mean (SD)	0.1 (0.3)	0.1 (0.2)	0.1 (0.1)	0.1 (0.3)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, max	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 1.0	0.0, 2.5
Missing	1 (0.4)	6 (2.4)	1 (0.9)	8 (1.3)

表 241 ベースラインの眼科検査測定値（眼科検査評価集団）

Characteristic Statistic or Category	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=132)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=125)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=54)	All Subjects (N=311)
Horizontal cup-to-disc ratio				
n	261	244	108	613
Mean (SD)	0.3 (0.2)	0.3 (0.2)	0.3 (0.1)	0.3 (0.2)
Median	0.3	0.3	0.3	0.3
Min, max	0.0, 0.8	0.0, 1.0	0.0, 0.7	0.0, 1.0
Missing	3 (1.1)	6 (2.4)	0	9 (1.4)

C：皮質白内障、Horizontal cup-to-disc ratio：水平陥凹乳頭径比、IOP：眼圧、LogMAR：Logarithm of the Minimum Angle of Resolution、NC：核色調、NO：核混濁、P：後嚢下白内障
a Intraocular pressure was calculated as the median of the IOP measurements for a given eye.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 15 より引用

全被験者におけるベースライン時の CAT 総スコアの平均値は 21.1 であり、いずれの投与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、総コレステロール高値及び 2 型糖尿病であった。

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、いずれの投与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 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 9.6%、44.7%及び 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%）、いずれの投与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（各投与群の遵守率 80～100%のカテゴリーの割合：93.1～93.3%）。

2.7.6.2.25.2.2 安全性

2.7.6.2.25.2.2.1 BMD 評価

腰椎 BMD（主要評価項目）

第 52 週における腰椎 BMD のベースラインからの変化率及び腰椎 BMD T スコアのシフトテーブルをそれぞれ表 242及び表 243に示す。

第 52 週の腰椎 BMD のベースラインからの変化は小さく、いずれの投与群でも同程度であった（範囲：-0.1～0.4%）。第 52 週の腰椎 BMD のベースラインからの変化について、BGF MDI 及び BFF MDI はいずれも GFF MDI に対して非劣性を示すことが確認された（BGF MDI と GFF MDI の群間差：-0.5%［95%信頼区間：-1.4～0.5%］、GFF MDI と BFF MDI の群間差：0.5%［95%信頼区間：-0.7%～1.7%］）。

第 52 週の腰椎 BMD T スコアのカテゴリーがベースラインから悪化した被験者は、いずれの投与群においても少数であり、また、投与群間での変化は概ね同様であった。第 52 週で腰椎 BMD T スコアが「≤-2.5」のカテゴリーに変化した被験者は認められなかった。

表 242　第 52 週における腰椎 BMD のベースラインからの変化率（BMD 評価集団）

Treatment Parameter	% Change from Baseline	LS Mean % Difference between Treatments	
		GFF MDI 14.4/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, (N=133)			
LS Mean (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)			
LS Mean (SE)	0.4 (0.3)	NA	0.5 (0.6)
95% CI	(-0.3, 1.0)	NA	(-0.7, 1.7)
BFF MDI 320/9.6 µg, (N=60)			
LS Mean (SE)	-0.1 (0.5)	Shown above	NA
95% CI	(-1.1, 0.9)	Shown above	NA

Abbreviations: SE=standard error.
Note: Baseline was assessed at Visit 4 of Study PT010006.
Note: LS mean=least squares mean from the mixed model which included the following categorical covariat treatment group and gender, and baseline natural-log-transformed BMD score, age, and age by gender interaction as continuous covariates.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 24 より引用

表 243　ベースライン及び第 52 週における腰椎 BMD T スコアのシフトテーブル（BMD 評価集団）

Treatment Group	Baseline T-score	Post-baseline T-score 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)

Note: Baseline was assessed at Visit 4 of Study PT010006.
Note: N=number of subjects who received the treatment and had both baseline and post-baseline BMD results (non-missing). n=number of subjects in baseline and post-baseline category. %=100 x n/N.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 25 より引用

大腿骨近位部 BMD（その他の評価項目）

第 52 週の大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率は小さく、いずれの投与群でも同程度であった（範囲：-1.1～-0.3%）。大腿骨近位部 BMD についての非劣性評価は計画されていなかったが、第 52 週の各投与群の比較における群間差の 95%信頼区間の下限は、臨床的に意義のある値とした-2%よりも大きかった（BGF MDI と GFF MDI の群間差：-0.6%［95%信頼区間：-1.3～0.2%］、GFF MDI と BFF MDI の群間差：0.8%［95%信頼区間：-0.2%～1.8%］、BGF MDI と BFF MDI の群間差：0.3%［95%信頼区間：-0.7～1.2%］）。

大腿骨近位部 BMD T スコアが、ベースラインの「>-1」から第 52 週に「>-2.5～≤-1」のカテゴリーに変化した被験者の割合は、BGF MDI（6.6%）及び GFF MDI（6.0%）に比較して BFF MDI（12.8%）で高かった。第 52 週の大腿骨近位部 BMD T スコアが「≤-2.5」のカテゴリーに変化した被験者が 5 例（BGF MDI 群 3 例［5.8%］、BFF MDI 群 1 例［5.6%］及び GFF MDI 群 1 例［1.9%］）認められたが、これらの被験者のベースラインの大腿骨近位部 BMD T スコアはいずれも-2 未満であった。

腰椎 BMD 及び大腿骨近位部 BMD の治療終了時の結果は、いずれの投与群においても第 52 週の結果と概ね同様であった。また、治験薬投与後 24 週間とそれ以降の骨関連の有害事象の発現率は、概して低く、また、いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.6.2.25.2.2.2 眼の評価

第 52 週における LOCS III 後嚢下白内障（P）スコアのベースラインからの変化率（主要評価項目）

第 52 週における LOCS III P スコアのベースラインからの変化率を表 244に示した。

第 52 週における LOCS III P スコアのベースラインからの変化率は小さく、いずれの投与群でも同程度であった（範囲：0～0.2%）。LOCS III P スコアのベースラインからの変化率について、BGF MDI 群及び BFF MDI 群はいずれも GFF MDI 群に対して非劣性を示すことが確認された（BGF MDI 群と GFF MDI 群の群間差：0.1%［95%信頼区間：0.0～0.2%］、GFF MDI 群と BFF MDI 群の群間差：0.0［95%信頼区間：-0.1%～0.1%］）。

表 244　第 52 週における LOCS III P スコアのベースラインからの変化率（眼科検査評価集団）

Treatment Parameter	% Change from Baseline	LS Mean % Difference between Treatments	
		GFF MDI 14.4/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, (N=132)			
LS Mean (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)			
LS Mean (SE)	0.0 (0.0)	NA	0.0 (0.1)
95% CI	(-0.1, 0.1)	NA	(-0.1, 0.1)
BFF MDI 320/9.6 µg, (N=54)			
LS Mean (SE)	0.0 (0.1)	Shown above	NA
95% CI	(-0.1, 0.1)	Shown above	NA

Note: The descriptive statistics were across eyes (irrespective of person) such that n=total number of eyes assessed.
Note: Baseline was assessed at Screening.
Note: LS mean=least squares mean from the mixed model which included the following covariates: baseline LOCS III (P), smoking pack-years, and age as continuous covariates and treatment, visit, and the treatment by visit interaction as categorical covariates. Eye (within subject) was included as a random effect.

治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 28 より引用

LOCS III スコアにおけるその他の評価項目

LOCS III 後嚢下白内障（P）スコアのグレードが増加した被験者の割合

いずれの投与群においても、第 52 週に LOCS III P スコアのグレードが 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者は少数であった（範囲：0～7.2%）。ICS を含む 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（それぞれ 14.4%及び 12.2%）は、GFF MDI 群での被験者での割合（7.4%）より高かった。また、第 52 週の LOCS III P スコアのグレードが 1.0 以上増加（クラス 2）した被験者の割合は、BFF MDI 群及び GFF MDI 群（それぞれ 6.1%及び 5.3%）に比較して BGF MDI 群（10.8%）で高かった。

LOCS III 核混濁（NO）、核色調（NC）及び皮質白内障（C）スコアのベースラインからの変化率

第 52 週における LOCS III NO、NC 及び C スコアのベースラインからの変化率は小さく、いずれの投与群でもほぼ同様であった（0.3%以下）。

LOCS III 核混濁（NO）スコアのグレードが増加した被験者の割合

いずれの投与群においても、第 52 週に LOCS III NO 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：3.2～5.4%）。第 52 週に LOCS III NO 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、いずれの投与群でもほぼ同様であったが、1.0 以上増加（クラス 2）した被験者の割合は、BFF MDI 群及び GFF MDI 群（それぞれ 10.2%及び 11.6%）に比較して BGF MDI 群（17.1%）で高かった。

全被験者において、LOCS III NO 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）した被験者の割合は、第 28 週（それぞれ 21.3%及び 8.5%）に比較して第 52 週（それぞれ 34.9%及び 13.7%）及び治療終了時（33.1%及び 12.5%）でわずかに高かった。LOCS III NO スコアが 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者の割合は、第 28 週、第 52 週及び治療終了時のいずれにおいてもほぼ同程度であった（範囲：3.9～4.4%）。

LOCS III 核色調（NC）スコアのグレードが増加した被験者の割合

いずれの投与群においても、第 52 週に LOCS III NC 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：2.0～4.5%）。LOCS III NC 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、BGF MDI 群（27.0%）及び BFF MDI 群（24.5%）と比較して GFF MDI 群（33.7%）で高かったが、第 52 週に 1.0 以上増加（クラス 2）及び 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者の割合は、いずれの投与群でもほぼ同程度であった。

全被験者において、LOCS III NC スコアでグレードが 0.5 以上増加（クラス 1）、1.0 以上増加（クラス 2）又は 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者の割合は、第 28 週（それぞれ 20.9%、6.4%及び 2.8%）、第 52 週（それぞれ 29.0%、11.4%及び 3.5%）及び治療終了時（それぞれ 27.4%、10.5%及び 3.4%）でほぼ同程度であった。

LOCS III 皮質白内障（C）スコアのグレードが増加した被験者の割合

いずれの投与群においても、第 52 週に LOCS III C スコアでグレードが 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者は少数であった（範囲：4.2～8.2%）。ICS を含む BGF MDI 群及び BFF MDI 群において、1.0 以上増加（クラス 2）した被験者の割合（それぞれ 13.6%及び 12.2%）は、GFF MDI 群（5.3%）よりも高かったが、第 52 週に LOCS III C スコアが 0.5 以上増加（クラス 1）又は 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者の割合は、いずれの投与群でもほぼ同程度であった。

全被験者において、LOCS III C 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）又は 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者の割合は、第 28 週（それぞれ 13.9%、6.4%及び 4.3%）と比較して、第 52 週（それぞれ 20.5%、10.2%及び 6.3%）及び治療終了時（それぞれ 19.0%、9.5%及び 5.8%）でわずかに高かった。

眼圧

第 52 週における眼圧のベースラインからの変化率は、いずれの投与群においても小さかったが、BGF MDI 群及び GFF MDI 群（それぞれ 0.7%）に比較して BFF MDI 群でやや小さかった（0.2%）。

全被験者において、第 52 週に左右いずれかの眼の眼圧がベースラインと比較して 7 mmHg 以上上昇した被験者、又は眼圧が 22 mmHg 以上であった被験者はいずれも少数であり（それぞれ 3.7%及び 3.4%）、また、この割合はいずれの投与群においてもほぼ同程度であった（範囲：それぞれ 2.9～4.4%及び 1.8～6.0%）。

眼圧が 22 mmHg 以上であった被験者の割合は、第 28 週（3.7%）と第 52 週（3.4%）及び治療終了時（3.9%）でほぼ同程度であった。また、眼圧がベースラインから 7 mmHg 以上上昇した被験者の割合は、第 28 週（2.7%）に比較して第 52 週（3.7%）及び治療終了時（4.2%）でわずかに高かった。

眼に関連した有害事象

52 週間の治療期間における眼に関連した有害事象の発現率は概して低くかった。全被験者において比較的発現頻度が高かった眼に関連した有害事象は、白内障（1.8%）、眼圧上昇（1.5%）及び嚢下白内障（0.9%）であった。白内障の発現率は、GFF MDI 群（0.0%）と比較して BGF MDI 群（3.1%）及び BFF MDI 群（2.3%）で高かったが、眼圧上昇の発現率は、BGF MDI 群（1.0%）及び BFF MDI 群（1.1%）と比較して GFF MDI 群（2.3%）で高かった。

2.7.6.2.25.2.2.3 全般的安全性

中等症～最重症の COPD 患者に BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI を 52 週間投与した時の安全性プロファイルは良好であった。有害事象については、安全性解析対象集団（PT010008 の ICF に署名し、Symbicort 以外の治験薬の投与を受け、PT010008 試験の適格性基準を満たした被験者）に基づく結果を提示する。また、全試験期間（52 週間）、24 週間以下及び 24 週間超の 3 種類の期間の有害事象及び重篤な有害事象については、PT010008 試験安全性解析対象集団（安全性解析対象集団の部分集団であり、Visit 10b の時点で PT010008 継続のための適格性基準を満たす、又は Visit 11、12、13、又は 14 に 1 回以上来院した全ての被験者）に基づく結果を提示する。

2.7.6.2.25.2.2.3.1 安全性解析対象集団に基づく全般的安全性

有害事象

安全性解析対象集団における全 52 週間の有害事象の発現状況の概要及び比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 3%以上）をそれぞれ表 245及び表 246に示す。

全被験者において、比較的発現頻度が高かった有害事象は、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。曝露期間で調整した有害事象の発現頻度は、曝露期間で調整しなかった場合と同様の傾向であった。

表 245　全 52 週間における有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%)[Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%)[Events]	All Subjects (N=456) n (%)[Events]
At least 1 AE	144 (74.2) [538]	133 (76.4) [459]	64 (72.7) [187]	341 (74.8) [1184]
Mild	50 (25.8)	46 (26.4)	27 (30.7)	123 (26.9)
Moderate	63 (32.5)	65 (37.4)	29 (33.0)	157 (34.4)
Severe	31 (16.0)	22 (12.6)	8 (9.1)	61 (13.3)
Drug-related AEs [a]	35 (18.0) [58]	29 (16.7) [39]	17 (19.3) [34]	81 (17.8) [131]
SAEs	33 (17.0) [45]	22 (12.6) [39]	7 (8.0) [13]	62 (13.6) [97]
Drug-related SAEs [a]	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	0	4 (0.9) [4]
AEs leading to discontinuation of study drug	16 (8.2) [17]	12 (6.9) [16]	6 (6.8) [9]	34 (7.5) [42]
SAEs leading to discontinuation of study drug	7 (3.6) [7]	8 (4.6) [9]	2 (2.3) [5]	17 (3.7) [21]
Deaths (all causes)				
During Treatment Period	3 (1.5) [3]	1 (0.6) [1]	0	4 (0.9) [4]
During Treatment Period or post-treatment discontinuation follow-up	3 (1.5) [3]	1 (0.6) [1]	0	4 (0.9) [4]

Note: Treatment-emergent AEs reported during Study PT010006 were included.
a Related=possibly, probably, or definitely.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 38 より引用

表 246　全 52 週間においていずれかの投与群で発現率 3%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) Exp=162.16		GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) Exp=147.87		BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) Exp=71.85		All Subjects (N=456) Exp=381.88	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	Event Rate [a]	n (%)	Event Rate [a]	n (%)	Event Rate [a]	n (%)	Event Rate [a]
At least 1 AE	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

表 246　全 52 週間においていずれかの投与群で発現率 3%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) Exp=162.16		GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) Exp=147.87		BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) Exp=71.85		All Subjects (N=456) Exp=381.88	
	n (%)	Event Rate [a]	n (%)	Event Rate [a]	n (%)	Event Rate [a]	n (%)	Event Rate [a]
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
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

Abbreviations: Exp=total person-years of exposure.
Note: Treatment-emergent AEs reported during Study PT010006 were included.
Note: Rate=the rate of TEAEs per 1000 person-years=1000 x (total number of TEAEs/total years of exposure across all subjects for the treatment). Total person-years of exposure for a treatment group is the total exposure (years) in the study across all subjects in the treatment group.
a per 1000 Person-Years
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 40 より引用

全 52 週間において比較的発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 247に示す。

全被験者のうち、治験責任医師等が治験薬と関連あると判断した有害事象は 81 例（17.8%）の被験者で報告された。比較的発現頻度が高かった治験薬と関連のある有害事象は、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、これらの事象の発現率は、GFF MDI 群と比較して ICS を含有する BGF MDI 群及び BFF MDI 群でわずかに高かった。

表 247　全 52 週間においていずれかの投与群で発現率 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%)	All Subjects (N=456) n (%)
At least 1 related AE	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)

Note: Suspected to be drug-related=possibly, probably, or definitely
Note: Treatment-emergent TEAEs reported during Study PT010006 were included.
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 42 より引用

全被験者のうち、重度の有害事象は 61 例（13.3%）の被験者で報告された。比較的発現頻度が高かった重度の有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（4.8%）及び肺炎（1.1%）であった。慢性閉塞性肺疾患の発現率は、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%）で高かったが、肺炎の発現率は、BGF MDI 群及び BFF MDI 群（それぞれ 0.5%及び 0.0%）と比較して GFF MDI 群（2.3%）でわずかに高かった。

死亡

死亡に至った有害事象の一覧を表 248に示す。

安全性解析対象集団において有害事象による死亡例が合計 4 例報告された（BGF MDI 群 3 例及び GFF MDI 群 1 例）。これらのうちの 3 例は、試験開始 24 週以内の死亡例であり、他の 1 例は試験開始 24 週以降の死亡例であった。死亡例のうち 2 例（BGF MDI 群及び GFF MDI 群各 1 例）は、心血管系の原因（脳梗塞及び心筋虚血）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の報告はなかった。治験責任医師等により治験薬と関連があると判断された死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 248　死亡例一覧（安全性解析対象集団）

Subject ID	AE (Preferred Term)	Time Period	Time From First Dose to AE (days)	Time From Last Active Dose to AE (days)	Received Treatment for AE	Relationship	Adjudicated Outcome
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg							
[redacted]	脳梗塞	Treatment	59	0	Yes	Not Related	Cardiovascular
[redacted]	フューム吸引性呼吸障害	Treatment	61	1	No	Not Related	Other (Specify=Accidental)
[redacted]	敗血症	Treatment	157	0	Yes	Not Related	Other (Specify=Infection)
GFF MDI 14.4/9.6 µg							
[redacted]	心筋虚血	Treatment	213	0	No	Not Related	Cardiovascular

MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 44 より引用

重篤な有害事象

全 52 週間における比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（全被験者で 2 例以上）を表249に示す。

全被験者のうち、重篤な有害事象は 62 例（13.6%）の被験者で報告された。比較的発現頻度が高かった重篤の有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（4.8%）及び肺炎（1.3%）であった。重篤な有害事象の発現頻度は BGF MDI 群で最も高く（17.0%）、続いて GFF MDI 群（12.6%）、BFF MDI 群（8.0%）の順であったが、個別の重篤な有害事象（基本語）の種類及び発現頻度は、いずれの投与群においても概ね同様の傾向であった。

表 249　全 52 週間において全被験者で 2 例以上報告された重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%)	All Subjects (N=456) n (%)
At least 1 SAE	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)
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)

Note: Treatment-emergent SAEs reported during Study PT010006 were included.
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 45 より引用

治験薬投与中止に至った有害事象

全被験者において有害事象による治験薬中止例は 34 例（7.5%）に報告され、発現率はいずれの投与群でもほぼ同程度であった（範囲：6.8～8.2%）。比較的発現頻度が高かった治験薬投与中止に至った有害事象は、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった（いずれも 2 例［0.4%］）。

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現率は概して低く（いずれも 6%未満）、いずれの投与群でもほぼ同程度であった。

全被験者において、新生物及び判定委員会において心血管イベント（MACE）と判定された事象の発現率は低く（2.2%以下）、いずれの投与群においてもほぼ同程度であった（範囲：0～3.1%）。

全被験者において、判定委員会で検討の対象とされた肺炎事象の発現率は低かった（3.5%）。判定委員会が肺炎事象と判定した事象の発現率は概して低く、BGF MDI 群（2.1%）、GFF MDI 群（3.4%）及び BFF MDI 群（1.1%）でほぼ同程度であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

いずれの投与群においても、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

2.7.6.2.25.2.2.3.2 PT010008 試験安全性解析対象集団に基づく全般的安全性

有害事象

PT010008 試験安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の概要及び比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 3%以上）をそれぞれ表 250及び表 251に示す。

全被験者のうち、試験開始 24 週以内に有事事象が報告された被験者は 61.1%であり、試験開始 24 週以降に有事事象が報告された被験者は 55.6%であった。試験開始 24 週以内の有害事象発現率（範囲：57.1～63.8%）及び試験開始 24 週以降の有害事象発現率（範囲：51.4～58.1%）は、いずれの投与群においても概ね同程度であった。

全被験者において、試験開始 24 週以内に比較的発現頻度が高かった有害事象は、上気道感染（5.0%）、上咽頭炎（4.0%）及び筋痙縮（3.2%）であった。試験開始 24 週以降に比較的発現頻度が高かった有害事象は、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。試験開始 24 週以内及び試験開始 24 週以降で報告された有害事象の種類及び発現頻度は、いずれの投与群においてもほぼ同様であった。

全被験者のうち、試験開始 24 週以内に重篤な有害事象が報告された被験者は 5.8%であり、試験開始 24 週以降に重篤な有害事象が報告された被験者は 8.5%であった。試験開始 24 週以内の重篤な有害事象の発現率は、BGF MDI 群と GFF MDI 群（それぞれ 6.9%及び 6.1%）で同程度であったが、BFF MDI 群（2.9%）と比較してわずかに高かった。試験開始 24 週以降の重篤な有害事象の発現率は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群（それぞれ 7.4%及び 4.3%）と比較して、BGF MDI 群（11.3%）で高かった。しかしながら、試験開始 24 週以内及び試験開始 24 週以降で報告されたそれぞれの重篤な有害事象（基本語）の発現頻度は概して低く、いずれの投与群でもほぼ同程度であった。

試験開始 24 週以内で比較的発現頻度が高かった重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であり、いずれも BGF MDI 群（それぞれ 1.9%及び 1.3%）及び GFF MDI 群（それぞれ 3.4%及び 1.4%）の被験者でのみで報告された。試験開始 24 週以内に報告されたこれら以外の重篤な有害事象の報告は、いずれも 1 例のみであった。試験開始 24 週以降で比較的発現頻度が高かった重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（全被験者で 3.2%、範囲：1.4～4.4%）、急性呼吸不全、呼吸不全及び心筋梗塞（いずれも全被験者で 2 例［0.5%］）であった。試験開始 24 週以降に報告されたこれら以外の重篤な有害事象の報告は、いずれも 1 例のみであった。

表 250　有害事象発現状況（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 BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)
At least 1 TEAE	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)
Drug-related TEAEs[d]	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)
SAEs	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)
Drug-related SAEs[d]	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (0.5)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	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)
SAEs leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0	3 (1.9)	5 (3.4)	0	8 (2.1)	3 (1.9)	5 (3.4)	0	8 (2.1)
Deaths (all causes)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
During Treatment Period	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
During Treatment or Post-treatment discontinuation	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

a　BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID
b　GFf MDI 14.4/9.6 µg BID
c　BFF MDI 320/9.6 µg BID
d　Related=possibly, probably, or definitely
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 39 より引用

表 251　いずれかの投与群で発現率 3%以上であった有害事象（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			
System Organ Class Preferred Term	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)
At least 1 TEAE	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)
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)

表 251　いずれかの投与群で発現率 3%以上であった有害事象（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			
System Organ Class Preferred Term	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)	BGF MDI BID[a] (N=160) n (%)	GFF MDI BID[b] (N=148) n (%)	BFF MDI BID[c] (N=70) n (%)	All Subjects (N=378) n (%)
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)
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)

a　BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID
b　GFf MDI 14.4/9.6 µg BID
c　BFF MDI 320/9.6 µg BID
MedDRA 20.1
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 41 より引用

2.7.6.2.25.2.3 有効性

mITT 集団を対象とした 52 週間投与における有効性に関する結果を下記に要約した。

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変化を表 252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 253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 252 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（mITT 集団）

Statistic	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)
Baseline mean daily number of puffs [a]			
n	194	174	86
Mean (SD)	2.9 (3.1)	2.8 (3.2)	3.2 (3.7)
Median	1.9	2.0	2.4
Min, max	0.0, 12.0	0.0, 18.2	0.0, 17.7
Mean daily number of puffs over the time interval			
n	194	174	86
Mean (SD)	2.4 (2.9)	2.5 (3.0)	2.4 (3.0)
Median	1.0	1.3	0.9
Min, max	0.0, 12.6	0.0, 15.2	0.0, 13.1
Change from baseline			
n	194	174	86
Mean (SD)	-0.5 (1.7)	-0.3 (2.0)	-0.8 (2.0)
Median	-0.1	0.0	-0.1
Min, max	-6.1, 5.5	-7.2, 7.5	-9.8, 2.8

[a] Electronic subject diary data recorded during the last 7 days of the Screening Period were not used to calculate the baseline.
治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 57 より引用

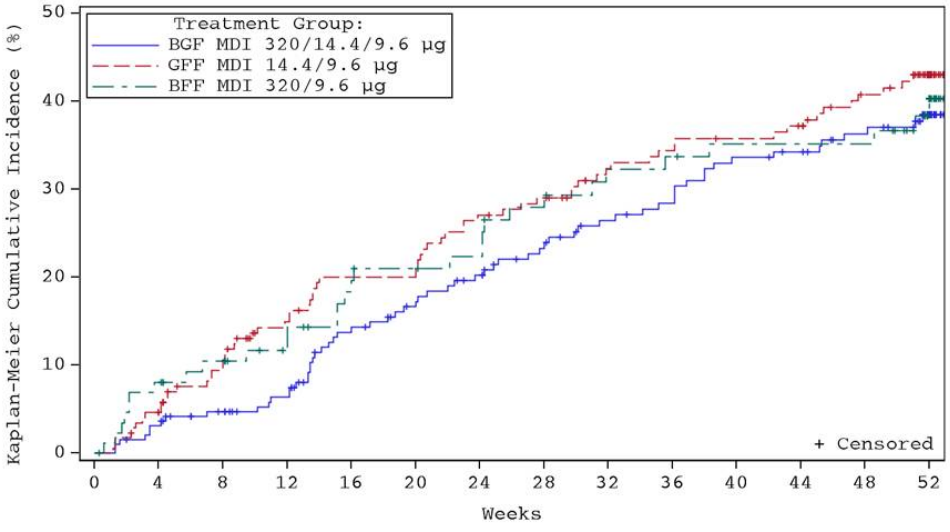
表 253 全 52 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用なしの日数の割合（mITT 集団）

Statistic	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)
n	194	174	87
Mean (SE)	53.2 (2.8)	50.0 (3.1)	54.2 (4.4)
Median	65.6	52.4	70.9
Min, max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 58 より引用

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 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（図 36）。

図 36　　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（mITT 集団）



Number of Subjects at Risk:														
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	194	187	177	169	150	141	133	123	114	110	102	99	92	69
GFF MDI 14.4/9.6 µg	174	165	150	134	125	125	114	110	99	96	93	90	80	55
BFF MDI 320/9.6 µg	88	80	75	68	61	58	56	51	47	46	44	44	44	31

治験総括報告書（PT010008 試験）の Figure 6 より引用

全 52 週間における COPD 増悪率の結果の概要を表 254に示した。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 群及び BFF MDI 群（それぞれ 33.0%及び 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 群及び BFF MDI 群（0.6 回／年及び 0.7 回／年）で低かった。また、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、いずれの投与群でも同程度であった（範囲：0～0.1 回／年）。

表 254　全 52 週間における COPD 増悪（mITT 集団）

Parameter	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)
Subjects with exacerbations, n(%) [events]			
Moderate or severe	64 (33.0) [93]	67 (38.5) [116]	30 (34.1) [50]
Severe	11 (5.7) [12]	11 (6.3) [14]	3 (3.4) [3]
Rate (per year) of COPD exacerbation [a]			
Moderate or severe	0.59	0.81	0.72
Severe	0.07	0.10	0.04

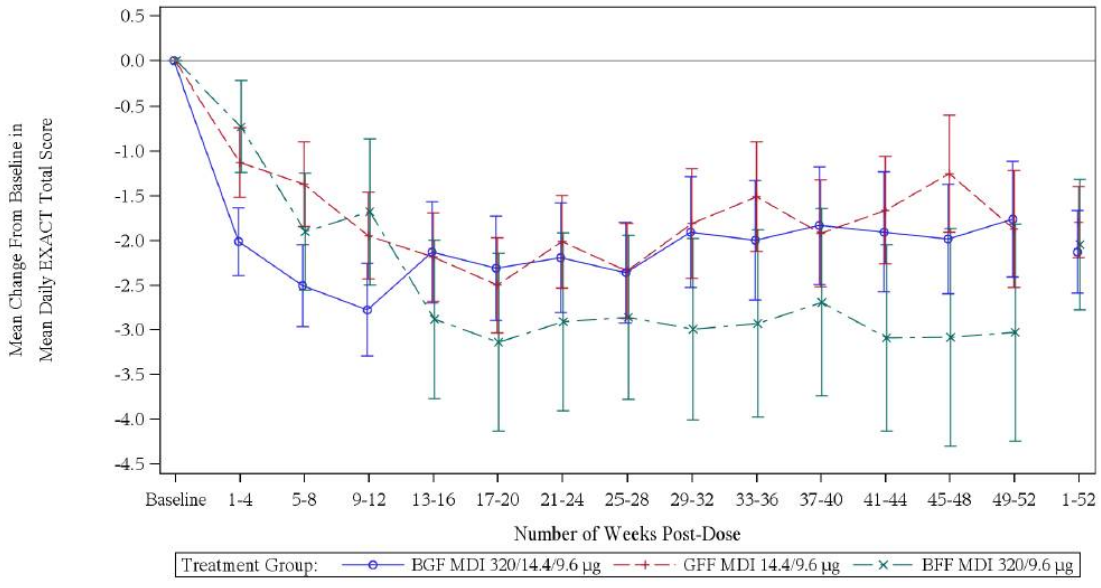
Note: Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations were considered separate events provided that ≥7 days were between the recorded stop date of the earlier event and start date of the later.

a　The rate of exacerbations per year=total number of exacerbations / total years of exposure across all subjects for the treatment. Time during an exacerbation or in the 7 days following an exacerbation was not included in the calculation of exposure.

治験総括報告書（PT010008 試験）の Table 59 より引用

52 週間の各投与期間における平均 1 日慢性閉塞性肺疾患増悪ツール（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、いずれの投与群においてもほぼ同程度であった（図 37）。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。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、いずれの投与群においても EXACT 総スコアと同様の結果であった。

図 37　平均 1 日 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（mITT 集団）



治験総括報告書（PT010008 試験）の Figure 7 より引用

2.7.6.2.25.3 結論

- 本 52 週間投与試験の BMD 及び LOCS III の評価において、BGF MDI と GFF MDI の間には明らかな違いは認められなかった。
- BGF MDI、BFF MDI 及び GFF MDI の忍容性はいずれも良好であり、安全性に関する新たな又は予測できない知見は認められなかった。
- 試験開始 24 週以内と 24 週以降に報告された有害事象及び重篤な有害事象の種類及び発現頻度はほぼ同様であり、治験薬投与による有害作用の蓄積は認められなかった。
- 中等度又は重度の COPD 増悪初回発現までの期間は、BGF MDI では GFF MDI と比較して 52 週間の全ての投与期間で、また、BFF MDI と比較して 52 週間の大部分の投与期間で長かった。

2.7.6.3 主要な第 III 相試験の全ての有害事象集計結果

2.7.6.3.1 PT003006 試験

表 255 全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	331 (62.9) [822]	269 (59.5) [691]	265 (58.8) [723]	138 (62.7) [339]	283 (62.7) [754]	1286 (61.2) [3329]
感染症および寄生虫症	156 (29.7) [206]	128 (28.3) [159]	123 (27.3) [178]	77 (35.0) [92]	124 (27.5) [172]	608 (29.0) [807]
鼻咽頭炎	43 (8.2) [45]	28 (6.2) [32]	23 (5.1) [24]	18 (8.2) [21]	26 (5.8) [26]	138 (6.6) [148]
上気道感染	17 (3.2) [18]	14 (3.1) [14]	20 (4.4) [21]	16 (7.3) [16]	17 (3.8) [18]	84 (4.0) [87]
副鼻腔炎	18 (3.4) [18]	11 (2.4) [12]	11 (2.4) [13]	7 (3.2) [8]	15 (3.3) [15]	62 (3.0) [66]
気管支炎	11 (2.1) [12]	10 (2.2) [10]	17 (3.8) [19]	4 (1.8) [4]	10 (2.2) [10]	52 (2.5) [55]
尿路感染	10 (1.9) [10]	8 (1.8) [8]	9 (2.0) [10]	5 (2.3) [5]	12 (2.7) [14]	44 (2.1) [47]
肺炎	12 (2.3) [12]	6 (1.3) [6]	10 (2.2) [11]	4 (1.8) [4]	2 (0.4) [2]	34 (1.6) [35]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
歯膿瘍	11 (2.1) [11]	5 (1.1) [5]	5 (1.1) [5]	2 (0.9) [2]	7 (1.6) [8]	30 (1.4) [31]
インフルエンザ	5 (1.0) [5]	7 (1.5) [7]	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	8 (1.8) [8]	24 (1.1) [24]
急性副鼻腔炎	9 (1.7) [11]	4 (0.9) [4]	5 (1.1) [5]	4 (1.8) [4]	1 (0.2) [1]	23 (1.1) [25]
蜂巣炎	6 (1.1) [6]	1 (0.2) [1]	7 (1.6) [8]	3 (1.4) [3]	3 (0.7) [3]	20 (1.0) [21]
口腔カンジダ症	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	2 (0.9) [2]	4 (0.9) [4]	16 (0.8) [16]
胃腸炎	2 (0.4) [2]	3 (0.7) [4]	4 (0.9) [4]	1 (0.5) [1]	4 (0.9) [5]	14 (0.7) [16]
ウイルス性胃腸炎	3 (0.6) [5]	5 (1.1) [5]	4 (0.9) [4]	1 (0.5) [1]	0	13 (0.6) [15]
ウイルス感染	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	2 (0.9) [2]	4 (0.9) [4]	13 (0.6) [13]
ウイルス性上気道感染	2 (0.4) [3]	3 (0.7) [3]	4 (0.9) [4]	0	3 (0.7) [3]	12 (0.6) [13]
耳感染	0	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	5 (1.1) [6]	10 (0.5) [11]
憩室炎	2 (0.4) [2]	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	1 (0.2) [1]	9 (0.4) [9]
帯状疱疹	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
咽頭炎	4 (0.8) [4]	3 (0.7) [3]	0	0	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]
結膜炎	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	1 (0.5) [1]	3 (0.7) [3]	8 (0.4) [8]
下気道感染	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	0	7 (0.3) [8]
歯感染	3 (0.6) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	7 (0.3) [8]
カンジダ感染	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	4 (0.9) [4]	7 (0.3) [7]
膀胱炎	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [3]	1 (0.5) [1]	0	6 (0.3) [7]
鼻炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [3]	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [7]
ウイルス性消化管感染	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
中耳炎	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0	3 (0.7) [3]	6 (0.3) [6]
大葉性肺炎	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	5 (0.2) [5]
喉頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	3 (0.7) [3]	4 (0.2) [4]
限局性感染	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	4 (0.2) [4]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
足部白癬	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [4]
外陰腟真菌感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
真菌感染	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [2]	3 (0.1) [4]
皮下組織膿瘍	1 (0.2) [2]	0	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.1) [4]
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]
気道感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.1) [3]
ブドウ球菌感染	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [3]
四肢膿瘍	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
ダニ皮膚炎	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
異型肺炎	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.1) [2]
せつ	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
爪真菌症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
外耳炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.9) [2]	0	2 (0.1) [2]
ライノウイルス感染	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
敗血症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
膣感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
大腸菌感染	0	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (<0.1) [2]
細菌性肺炎	0	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (<0.1) [2]
細菌性下痢	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
細菌性膣症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
乳房膿瘍	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
子宮頚管炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
胸壁膿瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
毛包炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
消化管感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
歯肉膿瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
歯肉炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肛径部膿瘍	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
Ｃ型肝炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
麦粒腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
感染性嚢腫	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
腎感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
迷路炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
シラミ寄生	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ウイルス性下気道感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
乳様突起炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
爪感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
眼帯状疱疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
口腔ヘルペス	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
口腔感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
骨髄炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
爪囲炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
術後創感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
前立腺感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
膿尿	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
細菌性副鼻腔炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
皮膚感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
膿性痰	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
尿道炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
創傷感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (17.1) [119]	78 (17.3) [113]	75 (16.6) [107]	47 (21.4) [64]	71 (15.7) [98]	361 (17.2) [501]
咳嗽	24 (4.6) [25]	18 (4.0) [20]	20 (4.4) [20]	7 (3.2) [7]	19 (4.2) [20]	88 (4.2) [92]
呼吸困難	13 (2.5) [13]	15 (3.3) [16]	16 (3.5) [19]	13 (5.9) [14]	15 (3.3) [15]	72 (3.4) [77]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
慢性閉塞性肺疾患	16 (3.0) [16]	8 (1.8) [8]	19 (4.2) [23]	8 (3.6) [8]	9 (2.0) [10]	60 (2.9) [65]
口腔咽頭痛	6 (1.1) [6]	14 (3.1) [17]	5 (1.1) [5]	5 (2.3) [5]	9 (2.0) [9]	39 (1.9) [42]
鼻閉	7 (1.3) [7]	8 (1.8) [8]	4 (0.9) [4]	4 (1.8) [4]	2 (0.4) [2]	25 (1.2) [25]
湿性咳嗽	3 (0.6) [3]	9 (2.0) [10]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	4 (0.9) [4]	19 (0.9) [20]
喀痰増加	3 (0.6) [3]	4 (0.9) [5]	3 (0.7) [3]	2 (0.9) [2]	1 (0.2) [1]	13 (0.6) [14]
気道うっ血	4 (0.8) [4]	4 (0.9) [4]	3 (0.7) [3]	0	2 (0.4) [2]	13 (0.6) [13]
鼻出血	3 (0.6) [3]	3 (0.7) [3]	2 (0.4) [3]	2 (0.9) [2]	1 (0.2) [1]	11 (0.5) [12]
鼻漏	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	5 (2.3) [6]	1 (0.2) [1]	11 (0.5) [12]
副鼻腔うっ血	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	4 (0.9) [4]	10 (0.5) [10]
発声障害	3 (0.6) [3]	4 (0.9) [5]	0	0	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [10]
喘鳴	4 (0.8) [4]	0	0	3 (1.4) [3]	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]
急性呼吸不全	0	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	3 (0.7) [3]	8 (0.4) [8]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
喀血	4 (0.8) [4]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
アレルギー性鼻炎	2 (0.4) [2]	0	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	0	6 (0.3) [6]
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	3 (0.7) [3]	6 (0.3) [6]
咽喉乾燥	1 (0.2) [1]	0	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	0	5 (0.2) [5]
低酸素症	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.9) [2]	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [5]
咽喉刺激感	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [2]	5 (0.2) [5]
肺うっ血	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
肺腫瘤	0	0	0	0	4 (0.9) [4]	4 (0.2) [4]
労作性呼吸困難	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
肺塞栓症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]
呼吸不全	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.1) [3]
無気肺	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
気管支痙攣	0	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
慢性呼吸不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
気管支分泌増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
副鼻腔不快感	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
胸水	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
胸膜炎	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
胸膜痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
肺水腫	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
呼吸障害	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
上気道咳症候群	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
血管運動性鼻炎	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
声帯ポリープ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
肺障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
肺浸潤	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
鼻茸	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
鼻中隔弯曲	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
呼気延長	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肺動脈拡張	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肺肉芽腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肺高血圧症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ラ音	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
くしゃみ	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
変色痰	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
頻呼吸	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
咽喉絞扼感	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	68 (12.9) [87]	53 (11.7) [73]	48 (10.6) [61]	14 (6.4) [17]	51 (11.3) [81]	234 (11.1) [319]
背部痛	17 (3.2) [17]	16 (3.5) [16]	15 (3.3) [15]	7 (3.2) [7]	16 (3.5) [17]	71 (3.4) [72]
関節痛	12 (2.3) [13]	7 (1.5) [7]	8 (1.8) [9]	1 (0.5) [1]	8 (1.8) [8]	36 (1.7) [38]
筋痙縮	8 (1.5) [9]	10 (2.2) [13]	5 (1.1) [6]	3 (1.4) [3]	6 (1.3) [6]	32 (1.5) [37]
四肢痛	6 (1.1) [6]	3 (0.7) [3]	6 (1.3) [6]	1 (0.5) [1]	8 (1.8) [8]	24 (1.1) [24]
筋骨格痛	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [5]	4 (0.9) [4]	1 (0.5) [1]	5 (1.1) [6]	19 (0.9) [20]
滑液包炎	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	11 (0.5) [11]
筋骨格系胸痛	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.9) [5]	9 (0.4) [10]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
頚部痛	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]
椎間板変性症	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [3]	8 (0.4) [9]
変形性関節症	3 (0.6) [3]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [3]	6 (0.3) [7]
筋肉痛	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
腱炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	3 (0.7) [3]	6 (0.3) [6]
関節炎	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.4) [2]	5 (0.2) [5]
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	0	0	5 (0.2) [5]
関節腫脹	2 (0.4) [4]	0	0	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [6]
肋軟骨炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.1) [3]
外骨腫	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]
椎間板突出	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
骨粗鬆症	2 (0.4) [2]	0	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
弾発指	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
関節障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
尺骨部痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
筋力低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
骨減少症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
変形性脊椎症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
軟骨軟化症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
デュプイトラン拘縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肘関節変形	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
腱付着部症	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
線維筋痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
側腹部痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
足変形	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
関節滲出液	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
関節可動域低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
脊柱後弯症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
筋緊張	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
筋骨格不快感	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
筋骨格硬直	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
筋炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
骨端症	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
顎痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
関節周囲炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
足底筋膜炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
関節リウマチ	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
仙腸骨炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
脊椎痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
脊椎炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
脊椎すべり症	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
滑液嚢腫	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
胃腸障害	59 (11.2) [90]	39 (8.6) [67]	48 (10.6) [76]	20 (9.1) [33]	60 (13.3) [84]	226 (10.8) [350]
悪心	11 (2.1) [12]	9 (2.0) [10]	10 (2.2) [10]	7 (3.2) [7]	10 (2.2) [12]	47 (2.2) [51]
下痢	12 (2.3) [14]	8 (1.8) [10]	8 (1.8) [9]	5 (2.3) [7]	10 (2.2) [11]	43 (2.0) [51]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
嘔吐	9 (1.7) [9]	6 (1.3) [6]	10 (2.2) [12]	3 (1.4) [3]	5 (1.1) [6]	33 (1.6) [36]
便秘	3 (0.6) [3]	7 (1.5) [7]	9 (2.0) [9]	3 (1.4) [3]	5 (1.1) [7]	27 (1.3) [29]
口内乾燥	9 (1.7) [10]	3 (0.7) [3]	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	9 (2.0) [9]	25 (1.2) [26]
腹痛	5 (1.0) [5]	3 (0.7) [3]	3 (0.7) [4]	1 (0.5) [1]	4 (0.9) [4]	16 (0.8) [17]
胃食道逆流性疾患	1 (0.2) [1]	0	3 (0.7) [3]	0	11 (2.4) [12]	15 (0.7) [16]
歯痛	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [2]	12 (0.6) [12]
上腹部痛	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	3 (0.7) [3]	9 (0.4) [10]
大腸ポリープ	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	7 (0.3) [7]
齲歯	3 (0.6) [3]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	0	6 (0.3) [6]
消化不良	0	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
アフタ性口内炎	0	4 (0.9) [4]	0	0	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [5]
鼠径ヘルニア	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [5]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
腹部膨満	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	4 (0.2) [4]
憩室	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.5) [2]	0	3 (0.1) [4]
下腹部痛	3 (0.6) [3]	0	0	0	0	3 (0.1) [3]
嚥下障害	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
血便排泄	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
痔核	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.1) [3]
腹部不快感	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
腹部ヘルニア	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
肛門そう痒症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
大腸炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
放屁	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
食中毒	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
胃潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
過敏性腸症候群	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
口腔内潰瘍形成	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
口腔内痛	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
直腸出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
口内炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
腹部圧痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
バレット食道	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
口唇炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
慢性胃炎	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
腸憩室	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
小腸炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
便失禁	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
変色便	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
胃出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
消化管びらん	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
歯肉痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
歯肉腫脹	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
舌炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
腸出血	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
口唇乾燥	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
口唇腫脹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
食道炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
慢性膵炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肛門周囲痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
直腸炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
小腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
舌変色	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
埋伏歯	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
歯の脱落	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
臍ヘルニア	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
上部消化管出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	38 (7.2) [43]	30 (6.6) [37]	33 (7.3) [36]	13 (5.9) [15]	43 (9.5) [55]	157 (7.5) [186]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
肉離れ	4 (0.8) [4]	4 (0.9) [4]	7 (1.6) [7]	1 (0.5) [1]	5 (1.1) [5]	21 (1.0) [21]
靭帯捻挫	4 (0.8) [4]	4 (0.9) [4]	2 (0.4) [2]	0	5 (1.1) [5]	15 (0.7) [15]
挫傷	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	5 (1.1) [5]	14 (0.7) [14]
転倒	5 (1.0) [5]	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	0	5 (1.1) [5]	14 (0.7) [14]
裂傷	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	6 (1.3) [6]	13 (0.6) [13]
皮膚擦過傷	2 (0.4) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	7 (0.3) [8]
処置による疼痛	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [2]	7 (0.3) [7]
節足動物咬傷	3 (0.6) [3]	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
足骨折	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
関節損傷	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [6]
創傷	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [2]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [5]
四肢損傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.7) [3]	4 (0.2) [4]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
歯牙破折	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
肋骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
アルコール中毒	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
腓骨骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
体内異物	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
軟部組織損傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
熱傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
創離開	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
骨盤骨折	0	0	0	1 (0.5) [2]	0	1 (<0.1) [2]
輸入脚症候群	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
動物による引っかき傷	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
骨挫傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
第２度熱傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
滑液包損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
鎖骨骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
耳擦過傷	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
耳部損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
上顆炎	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
毒性物質曝露	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
眼挫傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
眼外傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
前腕骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
尾骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
銃創	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
手骨折	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
頭部損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
上腕骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
角膜損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
関節脱臼	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
四肢圧挫損傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
下肢骨折	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
半月板損傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
筋損傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
過量投与	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
膝蓋骨骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
外傷性気胸	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
外傷後頚部症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
術後発熱	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
術後ヘルニア	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
処置による悪心	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
橈骨骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肩甲骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
骨格損傷	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
蛇咬傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
脾破裂	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
腱損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
腱断裂	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ワクチン接種合併症	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
手首関節骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (7.4) [43]	24 (5.3) [30]	34 (7.5) [38]	12 (5.5) [15]	29 (6.4) [33]	138 (6.6) [159]
胸痛	8 (1.5) [8]	5 (1.1) [5]	11 (2.4) [13]	5 (2.3) [7]	3 (0.7) [4]	32 (1.5) [37]
末梢性浮腫	8 (1.5) [8]	2 (0.4) [2]	3 (0.7) [3]	3 (1.4) [3]	6 (1.3) [6]	22 (1.0) [22]
疲労	9 (1.7) [9]	4 (0.9) [4]	3 (0.7) [3]	0	2 (0.4) [2]	18 (0.9) [18]
発熱	4 (0.8) [5]	4 (0.9) [5]	0	2 (0.9) [2]	3 (0.7) [4]	13 (0.6) [16]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
胸部不快感	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [4]	0	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]
末梢腫脹	0	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	4 (0.9) [4]	8 (0.4) [8]
疼痛	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	7 (0.3) [7]
インフルエンザ様疾患	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [6]
浮腫	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	0	5 (0.2) [5]
炎症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [4]
非心臓性胸痛	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
無力症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
びくびく感	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	0	3 (0.1) [3]
分泌物分泌	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
嚢胞	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
顔面痛	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
適用部位内出血	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
冷感	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
全身性浮腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
治癒不良	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
医療機器関連損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
倦怠感	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
心突然死	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
乾燥症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
神経系障害	29 (5.5) [34]	40 (8.8) [45]	28 (6.2) [30]	11 (5.0) [13]	26 (5.8) [28]	134 (6.4) [150]
頭痛	5 (1.0) [5]	15 (3.3) [16]	15 (3.3) [15]	1 (0.5) [1]	6 (1.3) [6]	42 (2.0) [43]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
浮動性めまい	5 (1.0) [5]	4 (0.9) [4]	2 (0.4) [2]	4 (1.8) [5]	7 (1.6) [7]	22 (1.0) [23]
振戦	6 (1.1) [8]	5 (1.1) [5]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	14 (0.7) [16]
坐骨神経痛	0	4 (0.9) [4]	0	0	3 (0.7) [3]	7 (0.3) [7]
感覚鈍麻	3 (0.6) [3]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	5 (0.2) [5]
錯感覚	2 (0.4) [3]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [5]
失神	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [3]	0	4 (0.2) [5]
嗜眠	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
手根管症候群	3 (0.6) [4]	0	0	0	0	3 (0.1) [4]
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
脳血管発作	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
頚髄神経根障害	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
片頭痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
神経痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
失神寸前の状態	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
健忘	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
失声症	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
平衡障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
頚動脈閉塞	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
体位性めまい	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
よだれ	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
味覚異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
頭部不快感	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
過眠症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
感覚異常性大腿神経痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
神経圧迫	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
後頭神経痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
パーキンソン病	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
腰仙部神経根炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
下肢静止不能症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
傾眠	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
緊張性頭痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
第６脳神経麻痺	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
臨床検査	21 (4.0) [29]	20 (4.4) [34]	23 (5.1) [35]	8 (3.6) [8]	28 (6.2) [42]	100 (4.8) [148]
白血球数増加	0	1 (0.2) [1]	5 (1.1) [5]	1 (0.5) [1]	5 (1.1) [5]	12 (0.6) [12]
血中ブドウ糖増加	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [4]	4 (0.9) [4]	1 (0.5) [1]	0	9 (0.4) [10]
血中クレアチニン増加	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.5) [1]	3 (0.7) [3]	9 (0.4) [9]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [4]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	8 (0.4) [8]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [4]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [8]
血中トリグリセリド増加	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]	6 (0.3) [6]
好中球数増加	0	0	4 (0.9) [4]	0	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [6]
血圧上昇	1 (0.2) [2]	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	5 (0.2) [6]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [4]	0	0	0	5 (0.2) [5]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
尿中血陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	3 (0.7) [3]	4 (0.2) [4]
糸球体濾過率減少	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
血中カルシウム増加	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.1) [3]
心電図Ｔ波逆転	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
肝酵素上昇	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.1) [3]
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [2]	3 (0.1) [3]
体重減少	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.1) [3]
血中コレステロール増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
血中クレアチン増加	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血中ブドウ糖減少	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血中カリウム増加	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.1) [2]
心電図ＱＴ延長	0	0	0	2 (0.9) [2]	0	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
好酸球数増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
糸球体濾過率増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
眼圧上昇	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
尿円柱	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
体重増加	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
尿中白血球陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
末梢血管造影	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血中クロール減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
血中クレアチニン減少	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血中乳酸増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血中エストロゲン減少	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
血中カリウム減少	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血圧異常	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
血中尿素増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
胸部Ｘ線異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
心電図異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
心電図変化	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
胃腸検査	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ヘマトクリット増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
心拍数増加	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
リンパ球数増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
身体的診察結果異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血小板数増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
プロトロンビン量増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
ビタミンD減少	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
尿中白血球	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
精神障害	19 (3.6) [26]	20 (4.4) [22]	22 (4.9) [29]	9 (4.1) [10]	16 (3.5) [19]	86 (4.1) [106]
うつ病	7 (1.3) [7]	9 (2.0) [9]	5 (1.1) [5]	4 (1.8) [4]	5 (1.1) [5]	30 (1.4) [30]
不安	8 (1.5) [8]	5 (1.1) [5]	10 (2.2) [10]	0	6 (1.3) [6]	29 (1.4) [29]
不眠症	4 (0.8) [4]	3 (0.7) [3]	8 (1.8) [8]	2 (0.9) [2]	5 (1.1) [5]	22 (1.0) [22]
錯乱状態	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
パニック発作	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
ストレス	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
異常な夢	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
感情不安定	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
激越	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
自殺既遂	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
転換性障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
譫妄	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
抑うつ気分	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
幻覚	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
幻視	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
殺人念慮	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
易刺激性	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
大うつ病	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
中期不眠症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
神経過敏	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
心的外傷後ストレス障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
統合失調症	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
自殺企図	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
タバコ離脱症状	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
血管障害	14 (2.7) [14]	18 (4.0) [20]	9 (2.0) [9]	13 (5.9) [15]	15 (3.3) [17]	69 (3.3) [75]
高血圧	4 (0.8) [4]	9 (2.0) [9]	6 (1.3) [6]	9 (4.1) [9]	10 (2.2) [12]	38 (1.8) [40]
低血圧	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	2 (0.9) [2]	2 (0.4) [2]	7 (0.3) [7]
末梢血管障害	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
大動脈瘤	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]
深部静脈血栓症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
動脈硬化症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
血腫	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
ほてり	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
表在性血栓性静脈炎	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
血管障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
大動脈解離	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
大動脈狭窄	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
高血圧クリーゼ	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
末梢動脈狭窄	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
二次性高血圧	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
静脈瘤破裂	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
血管石灰化	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血管破裂	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
心臓障害	16 (3.0) [17]	14 (3.1) [14]	15 (3.3) [23]	12 (5.5) [15]	9 (2.0) [17]	66 (3.1) [86]
心房細動	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [2]	11 (0.5) [11]
冠動脈疾患	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [3]	2 (0.4) [2]	8 (0.4) [9]
動悸	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
頻脈	0	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [6]
狭心症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [4]
心房粗動	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
心筋梗塞	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	0	4 (0.2) [4]
うっ血性心不全	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [3]	3 (0.1) [5]
急性心筋梗塞	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
徐脈	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
期外収縮	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.1) [3]
洞性頻脈	2 (0.4) [2]	0	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
右脚ブロック	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
虚血性心筋症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
心筋虚血	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
上室性頻脈	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
不安定狭心症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
不整脈	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
冠動脈攣縮	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
心房頻脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
完全房室ブロック	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
左脚ブロック	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
心停止	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
心拡大	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
冠動脈閉塞	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
左室機能不全	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
結節性不整脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
心嚢液貯留	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
洞性徐脈	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
収縮機能障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
代謝および栄養障害	16 (3.0) [20]	8 (1.8) [11]	17 (3.8) [22]	9 (4.1) [10]	12 (2.7) [17]	62 (3.0) [80]
低ナトリウム血症	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]
糖尿病	6 (1.1) [6]	0	0	0	2 (0.4) [2]	8 (0.4) [8]
高血糖	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	3 (1.4) [3]	1 (0.2) [1]	8 (0.4) [8]
痛風	3 (0.6) [3]	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	7 (0.3) [7]
低カリウム血症	0	2 (0.4) [2]	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	7 (0.3) [7]
ビタミンD欠乏	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [5]
高コレステロール血症	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	4 (0.2) [4]
２型糖尿病	3 (0.6) [3]	0	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
低血糖症	0	0	0	0	3 (0.7) [5]	3 (0.1) [5]
高カリウム血症	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [3]	0	0	3 (0.1) [4]
食欲減退	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.1) [3]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
低カルシウム血症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
低クロール血症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
脂質異常症	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
体液貯留	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
高脂血症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
高トリグリセリド血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
栄養障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	19 (3.6) [20]	7 (1.5) [9]	11 (2.4) [11]	4 (1.8) [4]	18 (4.0) [21]	59 (2.8) [65]
発疹	7 (1.3) [7]	0	4 (0.9) [4]	1 (0.5) [1]	6 (1.3) [6]	18 (0.9) [18]
接触性皮膚炎	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	0	0	0	4 (0.2) [4]
皮膚乾燥	0	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.7) [3]	4 (0.2) [4]
紅斑	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
そう痒症	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
日光角化症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.1) [3]
皮膚病変	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.1) [3]
顔面腫脹	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.1) [3]
皮膚嚢腫	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.1) [2]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
湿疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
寝汗	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
脱毛症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
血管浮腫	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
水疱	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
皮膚炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
アトピー性皮膚炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
多汗症	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
嵌入爪	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
苔癬様角化症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
丘疹	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
点状出血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
皮膚潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
丘疹状蕁麻疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (1.9) [11]	9 (2.0) [10]	10 (2.2) [12]	1 (0.5) [1]	13 (2.9) [14]	43 (2.0) [48]
基底細胞癌	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [6]
肺扁平上皮癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	3 (0.7) [3]	4 (0.2) [4]
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [4]
甲状腺新生物	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
メラノサイト性母斑	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
肺腺癌	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
脂漏性角化症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
皮膚癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (<0.1) [2]
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
乳癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
慢性リンパ性白血病	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
内軟骨腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
胃腸管腺腫	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
大腸の良性新生物	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
喉頭癌	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
喉頭癌第 0 期	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肺の悪性新生物	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
悪性黒色腫	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
食道腺癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
口腔の良性新生物	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
乳頭腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
前立腺癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
口腔内扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
移行上皮癌	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
腎および尿路障害	12 (2.3) [12]	8 (1.8) [10]	7 (1.6) [7]	4 (1.8) [4]	9 (2.0) [9]	40 (1.9) [42]
腎結石症	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]
血尿	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	0	8 (0.4) [8]
尿閉	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.7) [3]	6 (0.3) [6]
排尿困難	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
頻尿	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
蛋白尿	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
腎嚢胞	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
膀胱嚢胞	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
膀胱痙縮	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
緊張性膀胱	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
下部尿路症状	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
腎動脈狭窄症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
腎障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
急性腎不全	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
腎腫瘤	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
眼障害	7 (1.3) [9]	8 (1.8) [11]	8 (1.8) [11]	3 (1.4) [5]	13 (2.9) [17]	39 (1.9) [53]
白内障	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	5 (1.1) [7]	13 (0.6) [15]
眼乾燥	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
霧視	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [4]
緑内障	0	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	3 (0.1) [3]
硝子体剥離	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.1) [3]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
核性白内障	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
複視	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
黄斑変性	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
翼状片	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	1 (<0.1) [2]
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
眼出血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
眼の炎症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
眼刺激	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
眼痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
眼部腫脹	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
眼潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
眼球斜位	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
黄斑線維症	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
夜盲	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
開放隅角緑内障	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
網膜変性	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
高血圧性網膜症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
視力障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
血液およびリンパ系障害	7 (1.3) [7]	3 (0.7) [4]	10 (2.2) [10]	2 (0.9) [2]	5 (1.1) [6]	27 (1.3) [29]
白血球増加症	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	5 (1.1) [5]	0	2 (0.4) [2]	11 (0.5) [11]
貧血	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	6 (0.3) [6]
リンパ節症	0	0	0	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [3]	3 (0.1) [4]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
好中球増加症	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
肺門リンパ節腫脹	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
小球性貧血	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
悪性貧血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
赤血球増加症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
脾腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
外科および内科処置	8 (1.5) [8]	5 (1.1) [5]	5 (1.1) [6]	2 (0.9) [2]	6 (1.3) [7]	26 (1.2) [28]
抜歯	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [3]	0	1 (0.2) [1]	7 (0.3) [8]
副鼻腔手術	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
白内障手術	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [2]	2 (0.1) [3]
人工歯冠処置	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
骨移植	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
バニオン手術	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
骨折治療	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
関節形成	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
関節液ドレナージ	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
膝手術	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
四肢手術	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
末梢動脈ステント挿入	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
直腸ポリープ切除	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
皮膚新生物切除	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
腱鞘切開	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
声帯ポリープ切除	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
耳および迷路障害	5 (1.0) [5]	5 (1.1) [6]	7 (1.6) [7]	4 (1.8) [4]	4 (0.9) [4]	25 (1.2) [26]
耳痛	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	2 (0.9) [2]	2 (0.4) [2]	11 (0.5) [11]
回転性めまい	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
耳垢栓塞	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
耳漏	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
複聴	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
耳閉	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
耳不快感	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
耳の障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
耳管機能障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
免疫系障害	8 (1.5) [8]	3 (0.7) [3]	4 (0.9) [4]	3 (1.4) [3]	4 (0.9) [4]	22 (1.0) [22]
季節性アレルギー	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	2 (0.4) [2]	11 (0.5) [11]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
過敏症	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	0	7 (0.3) [7]
薬物過敏症	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.1) [3]
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
生殖系および乳房障害	5 (1.0) [7]	4 (0.9) [4]	5 (1.1) [5]	2 (0.9) [3]	3 (0.7) [3]	19 (0.9) [22]
良性前立腺肥大症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
勃起不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
骨盤痛	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
前立腺腫大	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
乳房分泌	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
乳房腫瘤	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
月経困難症	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
性交困難	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
子宮内膜増殖症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
精巣上体嚢胞	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
乳頭痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
器質性勃起機能不全	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
閉経後出血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
精巣痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
子宮ポリープ	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
腟出血	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
外陰腟乾燥	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肝胆道系障害	6 (1.1) [6]	2 (0.4) [3]	4 (0.9) [4]	0	2 (0.4) [3]	14 (0.7) [16]
胆石症	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.1) [3]
脂肪肝	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.1) [3]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
肝病変	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [3]
肝腫瘤	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
胆嚢腫大	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
肝嚢胞	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
肝胆道系疾患	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
内分泌障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	3 (1.4) [3]	2 (0.4) [2]	9 (0.4) [9]
甲状腺機能低下症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (1.4) [3]	1 (0.2) [1]	7 (0.3) [7]
アンドロゲン欠乏症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]

表 255　全ての有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
陰嚢水瘤	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
社会環境	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
歯科補てつ物使用者	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 17.1

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	65 (12.4) [96]	59 (13.1) [93]	56 (12.4) [91]	31 (14.1) [47]	46 (10.2) [82]	257 (12.2) [409]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (4.4) [31]	23 (5.1) [30]	18 (4.0) [25]	18 (8.2) [22]	14 (3.1) [17]	96 (4.6) [125]
呼吸困難	7 (1.3) [7]	7 (1.5) [7]	6 (1.3) [6]	6 (2.7) [6]	4 (0.9) [4]	30 (1.4) [30]
咳嗽	9 (1.7) [9]	6 (1.3) [6]	8 (1.8) [8]	4 (1.8) [4]	2 (0.4) [3]	29 (1.4) [30]
口腔咽頭痛	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	2 (0.4) [2]	5 (2.3) [5]	3 (0.7) [3]	14 (0.7) [14]
喀痰増加	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	1 (0.2) [1]	7 (0.3) [7]
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [6]
鼻閉	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	0	5 (0.2) [5]
湿性咳嗽	0	2 (0.4) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	4 (0.2) [5]
気道うっ血	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
発声障害	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	0	3 (0.1) [3]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
鼻出血	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]
咽喉乾燥	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
喀血	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
鼻漏	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
咽喉刺激感	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
喘鳴	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
気管支痙攣	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
労作性呼吸困難	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
気管支分泌増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
肺うっ血	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
咽喉絞扼感	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
上気道咳症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
胃腸障害	10 (1.9) [12]	8 (1.8) [9]	8 (1.8) [9]	3 (1.4) [4]	16 (3.5) [17]	45 (2.1) [51]
口内乾燥	5 (1.0) [6]	3 (0.7) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	7 (1.6) [7]	18 (0.9) [19]
便秘	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.7) [4]	6 (0.3) [7]
悪心	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [6]
嘔吐	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	3 (0.1) [3]
憩室	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [3]
口腔内潰瘍形成	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
腹部膨満	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
上腹部痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
下痢	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
消化不良	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
胃潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
舌炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
口内炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
感染症および寄生虫症	7 (1.3) [7]	7 (1.5) [8]	11 (2.4) [11]	6 (2.7) [6]	11 (2.4) [13]	42 (2.0) [45]
上気道感染	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	2 (0.4) [2]	7 (0.3) [7]
気管支炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	6 (0.3) [6]
鼻咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [4]
口腔カンジダ症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
肺炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	4 (0.2) [4]
歯膿瘍	0	0	0	0	2 (0.4) [3]	2 (0.1) [3]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
下気道感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
ライノウイルス感染	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
尿路感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	0	2 (0.1) [2]
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
真菌感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
帯状疱疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
インフルエンザ	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
腎感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
限局性感染	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
ウイルス性下気道感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
口腔ヘルペス	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
前立腺感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
鼻炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
臨床検査	9 (1.7) [10]	5 (1.1) [10]	6 (1.3) [8]	3 (1.4) [3]	8 (1.8) [12]	31 (1.5) [43]
血圧上昇	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	4 (0.2) [4]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.4) [3]	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	0	3 (0.1) [3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	0	3 (0.1) [3]
血中クレアチニン増加	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
心電図Ｔ波逆転	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
体重増加	2 (0.4) [2]	0	0	0	0	2 (0.1) [2]
血中ビリルビン増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血中クロール減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
血中ブドウ糖減少	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
血中トリグリセリド増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
心電図変化	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
ヘマトクリット増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
心拍数増加	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
眼圧上昇	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
リンパ球数増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
プロトロンビン量増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
尿円柱	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.5) [9]	5 (1.1) [5]	11 (2.4) [11]	3 (1.4) [3]	3 (0.7) [3]	30 (1.4) [31]
胸痛	3 (0.6) [3]	0	3 (0.7) [3]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	8 (0.4) [8]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
疲労	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	5 (0.2) [5]
末梢性浮腫	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	4 (0.2) [4]
びくびく感	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	0	3 (0.1) [3]
胸部不快感	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
疼痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
無力症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
冷感	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
全身性浮腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
倦怠感	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
分泌物分泌	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
乾燥症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
神経系障害	10 (1.9) [11]	9 (2.0) [9]	6 (1.3) [6]	1 (0.5) [1]	4 (0.9) [4]	30 (1.4) [31]
振戦	5 (1.0) [6]	5 (1.1) [5]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	12 (0.6) [13]
頭痛	0	3 (0.7) [3]	5 (1.1) [5]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	10 (0.5) [10]
浮動性めまい	4 (0.8) [4]	0	0	0	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [5]
脳血管発作	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
味覚異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
嗜眠	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
精神障害	2 (0.4) [2]	6 (1.3) [6]	5 (1.1) [6]	3 (1.4) [3]	2 (0.4) [2]	18 (0.9) [19]
不眠症	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.2) [1]	8 (0.4) [8]
不安	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
うつ病	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
異常な夢	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
激越	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
抑うつ気分	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
幻視	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
易刺激性	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
中期不眠症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
神経過敏	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
心臓障害	2 (0.4) [2]	3 (0.7) [3]	2 (0.4) [3]	1 (0.5) [1]	3 (0.7) [3]	11 (0.5) [12]
心房細動	0	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.1) [3]
心房粗動	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
動悸	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
右脚ブロック	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
心筋梗塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
上室性頻脈	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
頻脈	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.6) [3]	5 (1.1) [7]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	10 (0.5) [12]
筋痙縮	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [5]	0	0	0	6 (0.3) [7]
背部痛	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
関節炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
筋肉痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
代謝および栄養障害	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [3]	3 (0.7) [4]	1 (0.5) [1]	0	7 (0.3) [9]
低ナトリウム血症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	3 (0.1) [3]
食欲減退	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
低クロール血症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
高血糖	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
低カリウム血症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [2]	6 (0.3) [7]
発疹	3 (0.6) [3]	0	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
皮膚乾燥	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
眼障害	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	1 (0.5) [1]	2 (0.4) [2]	6 (0.3) [6]
緑内障	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
白内障	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
眼乾燥	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
霧視	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
腎および尿路障害	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	5 (0.2) [5]
膀胱痙縮	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血尿	0	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (<0.1) [1]
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
頻尿	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
尿閉	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
血管障害	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.7) [3]	5 (0.2) [5]
高血圧	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.7) [3]	5 (0.2) [5]
免疫系障害	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.1) [2]
過敏症	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
季節性アレルギー	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]

表 256　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003006 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=526) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=452) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=451) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=220) n (%) [Events]	Spiriva 18 µg (N=451) n (%) [Events]	All Subjects (N=2100) n (%) [Events]
生殖系および乳房障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
良性前立腺肥大症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.1) [2]
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
白血球増加症	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (<0.1) [1]
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
回転性めまい	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (<0.1) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
メラノサイト性母斑	1 (0.2) [1]	0	0	0	0	1 (<0.1) [1]
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]
副鼻腔手術	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (<0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Suspected to be drug-related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 17.1

2.7.6.3.2 PT003007 試験

表 257 全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	286 (56.1) [717]	237 (54.1) [581]	235 (53.5) [600]	117 (52.5) [272]	875 (54.3) [2170]
感染症および寄生虫症	122 (23.9) [148]	105 (24.0) [136]	99 (22.6) [128]	53 (23.8) [70]	379 (23.5) [482]
鼻咽頭炎	22 (4.3) [22]	21 (4.8) [21]	12 (2.7) [12]	10 (4.5) [13]	65 (4.0) [68]
上気道感染	16 (3.1) [16]	16 (3.7) [17]	14 (3.2) [16]	6 (2.7) [6]	52 (3.2) [55]
副鼻腔炎	7 (1.4) [9]	17 (3.9) [20]	11 (2.5) [11]	6 (2.7) [6]	41 (2.5) [46]
尿路感染	17 (3.3) [19]	5 (1.1) [5]	7 (1.6) [8]	5 (2.2) [6]	34 (2.1) [38]
気管支炎	9 (1.8) [10]	2 (0.5) [2]	10 (2.3) [10]	8 (3.6) [8]	29 (1.8) [30]
肺炎	7 (1.4) [7]	6 (1.4) [7]	9 (2.1) [9]	6 (2.7) [6]	28 (1.7) [29]
ウイルス性胃腸炎	4 (0.8) [4]	8 (1.8) [10]	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [1]	18 (1.1) [20]
インフルエンザ	7 (1.4) [7]	4 (0.9) [4]	6 (1.4) [7]	1 (0.4) [1]	18 (1.1) [19]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
胃腸炎	3 (0.6) [3]	3 (0.7) [3]	4 (0.9) [5]	2 (0.9) [2]	12 (0.7) [13]
咽頭炎	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [2]	9 (0.6) [10]
ウイルス感染	3 (0.6) [3]	3 (0.7) [3]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	9 (0.6) [9]
急性副鼻腔炎	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	2 (0.5) [2]	0	8 (0.5) [8]
歯膿瘍	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	8 (0.5) [8]
ウイルス性上気道感染	2 (0.4) [2]	2 (0.5) [2]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [8]
蜂巣炎	4 (0.8) [4]	3 (0.7) [3]	0	0	7 (0.4) [7]
歯感染	2 (0.4) [2]	0	4 (0.9) [4]	1 (0.4) [1]	7 (0.4) [7]
気道感染	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [2]	6 (0.4) [7]
耳感染	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [6]
下気道感染	3 (0.6) [3]	0	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [6]
カンジダ感染	0	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	5 (0.3) [5]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
憩室炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.9) [2]	4 (0.2) [4]
爪真菌症	1 (0.2) [1]	0	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
口腔カンジダ症	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [4]
敗血症	0	0	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
帯状疱疹	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
鼻炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
結膜炎	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
膀胱炎	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
せつ	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
歯肉炎	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
感染性嚢腫	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
大葉性肺炎	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
限局性感染	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
ライム病	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
外耳炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
中耳炎	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
腎盂腎炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
皮下組織膿瘍	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
足部白癬	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
腹部膿瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ダニ皮膚炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
菌血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
細菌性疾患キャリアー	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
硬膜外膿瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
毛包炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
真菌感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚真菌感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性消化管感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
単純ヘルペス	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
麦粒腫	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
迷路炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
喉頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肺感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
鼻膿瘍	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
食道カンジダ症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
精巣炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
細菌性肺炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
術後創感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
化膿性分泌物	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
ウイルス性気道感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
敗血症性ショック	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚細菌感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
気管気管支炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尿路性敗血症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	66 (12.9) [97]	53 (12.1) [75]	64 (14.6) [90]	28 (12.6) [33]	211 (13.1) [295]
呼吸困難	11 (2.2) [11]	13 (3.0) [14]	10 (2.3) [11]	6 (2.7) [6]	40 (2.5) [42]
咳嗽	17 (3.3) [18]	6 (1.4) [7]	7 (1.6) [7]	5 (2.2) [6]	35 (2.2) [38]
慢性閉塞性肺疾患	8 (1.6) [8]	9 (2.1) [9]	11 (2.5) [11]	5 (2.2) [5]	33 (2.0) [33]
口腔咽頭痛	8 (1.6) [10]	5 (1.1) [6]	9 (2.1) [9]	0	22 (1.4) [25]
鼻閉	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [6]	5 (1.1) [6]	2 (0.9) [2]	12 (0.7) [15]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
湿性咳嗽	4 (0.8) [4]	4 (0.9) [4]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	11 (0.7) [11]
気道うっ血	6 (1.2) [6]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	11 (0.7) [11]
アレルギー性鼻炎	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	5 (1.1) [5]	2 (0.9) [3]	10 (0.6) [11]
副鼻腔うっ血	4 (0.8) [4]	3 (0.7) [3]	3 (0.7) [3]	0	10 (0.6) [10]
急性呼吸不全	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	2 (0.5) [2]	3 (1.3) [3]	9 (0.6) [9]
喘鳴	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	5 (1.1) [5]	0	8 (0.5) [8]
発声障害	4 (0.8) [4]	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	0	7 (0.4) [7]
呼吸不全	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	7 (0.4) [7]
鼻漏	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	7 (0.4) [7]
喀痰増加	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	5 (0.3) [5]
誤嚥性肺炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
鼻出血	3 (0.6) [3]	0	0	0	3 (0.2) [3]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
喀血	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
低酸素症	1 (0.2) [1]	0	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [3]
肺塞栓症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
胸水	0	2 (0.5) [3]	0	0	2 (0.1) [3]
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
咽頭障害	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
胸膜炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
肺高血圧症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
肺腫瘤	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
上気道咳症候群	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
気管支分泌物貯留	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
無気肺	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
気管支痙攣	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
奇異性気管支痙攣	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
横隔膜痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
咽喉乾燥	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血胸	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
鼻乾燥	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔不快感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
咽頭紅斑	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胸膜痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
呼気延長	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
通年性鼻炎	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
低音性連続性ラ音	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
咽喉病変	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
上気道うっ血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
上気道の炎症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胃腸障害	42 (8.2) [67]	46 (10.5) [65]	41 (9.3) [61]	16 (7.2) [24]	145 (9.0) [217]
悪心	8 (1.6) [8]	7 (1.6) [8]	8 (1.8) [8]	4 (1.8) [5]	27 (1.7) [29]
下痢	4 (0.8) [4]	9 (2.1) [10]	6 (1.4) [6]	3 (1.3) [4]	22 (1.4) [24]
嘔吐	5 (1.0) [5]	4 (0.9) [4]	6 (1.4) [6]	2 (0.9) [2]	17 (1.1) [17]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
腹痛	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [5]	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [1]	15 (0.9) [15]
胃食道逆流性疾患	4 (0.8) [4]	4 (0.9) [4]	4 (0.9) [4]	2 (0.9) [2]	14 (0.9) [14]
便秘	3 (0.6) [3]	7 (1.6) [7]	3 (0.7) [3]	0	13 (0.8) [13]
歯痛	3 (0.6) [3]	3 (0.7) [3]	4 (0.9) [4]	2 (0.9) [2]	12 (0.7) [12]
口内乾燥	4 (0.8) [4]	2 (0.5) [2]	3 (0.7) [3]	0	9 (0.6) [9]
上腹部痛	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	7 (0.4) [7]
憩室	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	6 (0.4) [6]
消化不良	0	0	2 (0.5) [2]	3 (1.3) [3]	5 (0.3) [5]
大腸ポリープ	2 (0.4) [2]	0	3 (0.7) [3]	0	5 (0.3) [5]
口内炎	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [4]
腹部膨満	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.9) [2]	3 (0.2) [3]
嚥下障害	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
胃炎	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
腹部圧痛	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
齲歯	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
舌炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血便排泄	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
痔核	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
裂孔ヘルニア	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
腸閉塞	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
急性膵炎	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
レッチング	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
小腸閉塞	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
上部消化管出血	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
回腸潰瘍	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
腹部不快感	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
腹部腫瘤	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
下腹部痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
慢性胃炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腸憩室	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
便失禁	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
放屁	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
食中毒	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胃腸出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
舌痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
イレウス	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
大腸狭窄	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口唇障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
口腔内潰瘍形成	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
食道潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口腔障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口腔粘膜水疱形成	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
膵管閉塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
膵腫瘤	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
直腸出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
小腸出血	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
脾臓動脈瘤	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
食道静脈瘤	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	52 (10.2) [63]	24 (5.5) [28]	26 (5.9) [31]	14 (6.3) [17]	116 (7.2) [139]
背部痛	4 (0.8) [5]	4 (0.9) [4]	7 (1.6) [7]	3 (1.3) [3]	18 (1.1) [19]
筋痙縮	8 (1.6) [8]	6 (1.4) [8]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	16 (1.0) [18]
関節痛	8 (1.6) [8]	2 (0.5) [2]	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [1]	16 (1.0) [16]
四肢痛	9 (1.8) [9]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	13 (0.8) [13]
筋骨格痛	3 (0.6) [4]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [9]
筋肉痛	4 (0.8) [4]	2 (0.5) [2]	0	0	6 (0.4) [6]
変形性関節症	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	5 (0.3) [5]
関節炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
滑液包炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
腱炎	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [4]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
筋骨格系胸痛	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.9) [2]	3 (0.2) [3]
骨粗鬆症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
肩回旋筋腱板症候群	0	0	3 (0.7) [3]	0	3 (0.2) [3]
椎間板変性症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
椎間板突出	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
頚部痛	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
足底筋膜炎	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
関節リウマチ	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
変形性脊椎症	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
強直性脊椎炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尾骨痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肋軟骨炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
重症疾患ミオパチー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
外骨腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
側腹部痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
四肢不快感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
筋骨格不快感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
筋炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
顎痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
病的骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
足底腱膜線維腫症	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
横紋筋融解症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
仙腸骨炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
滑液嚢腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
顎関節症候群	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
斜頚	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
椎間孔狭窄	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
臨床検査	28 (5.5) [34]	27 (6.2) [32]	33 (7.5) [42]	11 (4.9) [25]	99 (6.1) [133]
血圧上昇	4 (0.8) [4]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	3 (1.3) [3]	11 (0.7) [11]
白血球数増加	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [1]	9 (0.6) [9]
体重減少	0	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	3 (1.3) [3]	7 (0.4) [7]
心電図ＱＴ延長	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	2 (0.5) [2]	0	6 (0.4) [6]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [6]
肝酵素上昇	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [6]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
血中カリウム増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	5 (0.3) [5]
血中ブドウ糖増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
肝機能検査異常	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [4]
尿中蛋白陽性	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
心拍数増加	0	1 (0.2) [2]	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [4]
血中クレアチニン増加	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
糸球体濾過率減少	0	0	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
好酸球数増加	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [2]	2 (0.1) [3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
血中コレステロール増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血中リン増加	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
血中ナトリウム減少	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
血中トリグリセリド増加	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
心雑音	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
心電図異常	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
体重増加	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
尿中白血球陽性	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
動脈造影異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血中ビリルビン異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血中クロール減少	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血中ブドウ糖異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中カリウム減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
吸気時収縮期血圧低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中ナトリウム増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
尿中血陽性	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頚動脈雑音	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
結腸内視鏡検査	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
コンピュータ断層撮影異常	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
心筋虚血の心電図所見	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
全血球数異常	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ＨＬＡマーカー検査陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ヘマトクリット増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血液学的検査異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
肝酵素異常	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
乳房撮影異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
好中球数減少	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
酸素飽和度低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
血小板数増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
尿蛋白	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
橈骨動脈脈拍減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尿比重	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
トロポニン	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尿円柱	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
尿中白血球	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (6.5) [44]	22 (5.0) [23]	26 (5.9) [31]	15 (6.7) [17]	96 (6.0) [115]
胸痛	9 (1.8) [9]	4 (0.9) [4]	4 (0.9) [4]	1 (0.4) [1]	18 (1.1) [18]
発熱	4 (0.8) [5]	3 (0.7) [3]	8 (1.8) [8]	1 (0.4) [2]	16 (1.0) [18]
胸部不快感	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [4]	3 (1.3) [3]	13 (0.8) [13]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
末梢腫脹	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (1.3) [4]	9 (0.6) [10]
疼痛	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	9 (0.6) [9]
疲労	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [5]	0	7 (0.4) [8]
非心臓性胸痛	2 (0.4) [2]	3 (0.7) [4]	0	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [7]
無力症	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.9) [2]	6 (0.4) [6]
インフルエンザ様疾患	2 (0.4) [2]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	0	6 (0.4) [6]
末梢性浮腫	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [6]
浮腫	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
倦怠感	1 (0.2) [1]	0	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [3]
死亡	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
悪寒	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
低体温	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
炎症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
注入部位刺激感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
分泌物分泌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	35 (6.9) [49]	24 (5.5) [28]	26 (5.9) [34]	10 (4.5) [13]	95 (5.9) [124]
挫傷	7 (1.4) [10]	2 (0.5) [2]	5 (1.1) [6]	0	14 (0.9) [18]
転倒	7 (1.4) [8]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	10 (0.6) [11]
肉離れ	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	10 (0.6) [10]
靭帯捻挫	3 (0.6) [3]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	0	7 (0.4) [7]
裂傷	2 (0.4) [2]	2 (0.5) [3]	2 (0.5) [2]	0	6 (0.4) [7]
肋骨骨折	2 (0.4) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [2]	6 (0.4) [7]
節足動物咬傷	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	5 (0.3) [5]
関節損傷	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.9) [2]	5 (0.3) [5]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
皮膚擦過傷	2 (0.4) [3]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [2]	4 (0.2) [6]
動物咬傷	0	2 (0.5) [2]	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
足骨折	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
足関節部骨折	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
節足動物刺傷	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
頭蓋脳損傷	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
靭帯断裂	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
四肢損傷	0	0	0	2 (0.9) [2]	2 (0.1) [2]
処置による疼痛	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
腱断裂	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
上肢骨折	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
創傷	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
腓骨骨折	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
骨挫傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
化学的損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胸部損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
鎖骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脳振盪	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
角膜擦過傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
耳部損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
上顆炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
股関節部骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
上腕骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
口腔内損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
膝蓋骨骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
外傷後頚部症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
橈骨骨折	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
交通事故	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
硬膜下血腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脛骨骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
歯牙破折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
各種物質毒性	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尺骨骨折	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
手首関節骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
神経系障害	36 (7.1) [45]	29 (6.6) [34]	18 (4.1) [28]	10 (4.5) [11]	93 (5.8) [118]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
頭痛	10 (2.0) [11]	10 (2.3) [10]	5 (1.1) [5]	3 (1.3) [4]	28 (1.7) [30]
浮動性めまい	8 (1.6) [10]	5 (1.1) [6]	6 (1.4) [6]	1 (0.4) [1]	20 (1.2) [23]
坐骨神経痛	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	7 (0.4) [7]
失神寸前の状態	3 (0.6) [3]	0	0	3 (1.3) [3]	6 (0.4) [6]
感覚鈍麻	2 (0.4) [2]	0	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
振戦	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [4]
神経圧迫	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
末梢性ニューロパチー	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
失神	1 (0.2) [1]	0	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [3]
健忘	0	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [3]
痙攣	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
下肢静止不能症候群	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
一過性脳虚血発作	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
味覚消失	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
失語症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
運動失調	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
軸索型ニューロパチー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
灼熱感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
手根管症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脳出血	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
脳血管発作	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
薬物離脱性頭痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
味覚異常	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
脳症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
不全片麻痺	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
片頭痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
単神経炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ナルコレプシー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
神経痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
神経炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
錯感覚	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
腓骨神経麻痺	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ヘルペス後神経痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
安静時振戦	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
会話障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
第７脳神経麻痺	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	16 (3.1) [19]	20 (4.6) [25]	16 (3.6) [17]	8 (3.6) [9]	60 (3.7) [70]
発疹	2 (0.4) [2]	2 (0.5) [2]	4 (0.9) [4]	4 (1.8) [4]	12 (0.7) [12]
皮膚炎	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	0	5 (0.3) [5]
皮膚乾燥	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
湿疹	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
そう痒症	3 (0.6) [3]	0	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [4]
皮膚病変	0	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [4]
皮膚嚢腫	0	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
蕁麻疹	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
斑状出血	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [3]	0	0	2 (0.1) [4]
日光角化症	1 (0.2) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [3]
多汗症	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
寝汗	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
乾癬	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
脂漏	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
皮膚腫瘤	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.4) [2]	1 (0.1) [2]
脱毛症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
接触性皮膚炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
毛髪障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
過角化	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
嵌入爪	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
光線過敏性反応	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
全身性そう痒症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
全身性皮疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
酒さ	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚刺激	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚しわ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
代謝および栄養障害	18 (3.5) [24]	12 (2.7) [21]	18 (4.1) [24]	7 (3.1) [8]	55 (3.4) [77]
高血糖	4 (0.8) [4]	3 (0.7) [3]	1 (0.2) [1]	0	8 (0.5) [8]
低カリウム血症	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	5 (1.1) [5]	0	8 (0.5) [8]
低ナトリウム血症	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [8]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
低血糖症	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	7 (0.4) [7]
高カリウム血症	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	5 (0.3) [5]
２型糖尿病	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
脱水	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [4]
高リン酸塩血症	0	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [4]
高コレステロール血症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
高脂血症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
高ナトリウム血症	1 (0.2) [1]	0	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [3]
食欲減退	0	1 (0.2) [2]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [3]
糖尿病	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
痛風	1 (0.2)	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
食欲亢進	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
異常体重減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
脂質異常症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
体液貯留	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
低カルシウム血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
低マグネシウム血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
乳酸アシドーシス	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
代謝性アシドーシス	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血管障害	12 (2.4) [12]	17 (3.9) [19]	15 (3.4) [17]	9 (4.0) [9]	53 (3.3) [57]
高血圧	8 (1.6) [8]	9 (2.1) [9]	8 (1.8) [8]	7 (3.1) [7]	32 (2.0) [32]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
低血圧	0	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	5 (0.3) [5]
大動脈瘤	0	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [3]
深部静脈血栓症	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
血腫	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
末梢血管障害	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
進行性高血圧	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
大動脈狭窄	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
動脈硬化症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
大腿動脈瘤	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ほてり	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
末梢動脈狭窄	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
末梢動脈血栓症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
末梢冷感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
末梢静脈疾患	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心臓障害	22 (4.3) [28]	11 (2.5) [18]	16 (3.6) [21]	3 (1.3) [3]	52 (3.2) [70]
心房細動	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [5]	0	10 (0.6) [11]
心室性期外収縮	3 (0.6) [3]	3 (0.7) [3]	0	0	6 (0.4) [6]
頻脈	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	5 (0.3) [5]
うっ血性心不全	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
急性心筋梗塞	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
徐脈	0	0	3 (0.7) [3]	0	3 (0.2) [3]
動悸	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
心房粗動	1 (0.2) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [3]
狭心症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
拡張機能障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
心筋梗塞	0	0	0	2 (0.9) [2]	2 (0.1) [2]
洞性頻脈	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
不安定狭心症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
不整脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
上室性不整脈	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
冠動脈硬化症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
房室ブロック	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
第一度房室ブロック	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
左脚ブロック	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
右脚ブロック	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心停止	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
急性心不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心筋症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
冠動脈疾患	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
冠動脈狭窄	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
虚血性心筋症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
左室肥大	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
心筋虚血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心嚢液貯留	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
洞性徐脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
上室性頻脈	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
収縮機能障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心室性不整脈	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
心室細動	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
精神障害	14 (2.7) [15]	11 (2.5) [17]	16 (3.6) [18]	1 (0.4) [2]	42 (2.6) [52]
うつ病	4 (0.8) [4]	4 (0.9) [4]	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [1]	14 (0.9) [14]
不安	5 (1.0) [5]	5 (1.1) [5]	3 (0.7) [3]	0	13 (0.8) [13]
不眠症	5 (1.0) [5]	4 (0.9) [4]	1 (0.2) [1]	0	10 (0.6) [10]
激越	0	0	3 (0.7) [3]	0	3 (0.2) [3]
異常な夢	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
アルコール乱用	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
アルコール離脱症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
アルコール症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
注意欠陥多動性障害	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
錯乱状態	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
譫妄	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
薬物依存	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
悪夢	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
精神病性障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
睡眠障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
自殺企図	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
腎および尿路障害	11 (2.2) [15]	9 (2.1) [11]	12 (2.7) [15]	3 (1.3) [3]	35 (2.2) [44]
血尿	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [2]	5 (1.1) [6]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [10]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
腎結石症	0	3 (0.7) [4]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [5]
蛋白尿	1 (0.2) [1]	0	3 (0.7) [3]	0	4 (0.2) [4]
急性腎不全	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
排尿困難	3 (0.6) [4]	0	0	0	3 (0.2) [4]
尿閉	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
頻尿	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
腎嚢胞	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
尿路結石	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肋骨脊柱角圧痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
水腎症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尿意切迫	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
多尿	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
腎萎縮	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腎不全	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
慢性腎不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腹圧性尿失禁	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
尿失禁	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
外科および内科処置	10 (2.0) [11]	7 (1.6) [12]	7 (1.6) [8]	3 (1.3) [3]	27 (1.7) [34]
抜歯	3 (0.6) [3]	3 (0.7) [3]	2 (0.5) [2]	0	8 (0.5) [8]
白内障手術	1 (0.2) [1]	0	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [3]
肩関節手術	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
血管形成	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
動脈ステント挿入	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
眼レーザー手術	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
膝関節形成	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
ポリープ切除	0	0	1 (0.2) [2]	0	1 (0.1) [2]
心臓ペースメーカー挿入	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
手根管除圧	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚擦傷術	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
足部手術	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
瘢痕ヘルニア修復	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
椎間板手術	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔手術	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚嚢胞切除	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
外科手術	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
縫合	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
尿道ステント挿入	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.4) [8]	7 (1.6) [8]	6 (1.4) [7]	6 (2.7) [6]	26 (1.6) [29]
皮膚有棘細胞癌	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [3]	0	0	3 (0.2) [4]
脂肪腫	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
肺腺癌	0	2 (0.5) [2]	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
肺の悪性新生物	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
膀胱癌	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
皮膚乳頭腫	0	0	0	2 (0.9) [2]	2 (0.1) [2]
軟部組織の良性新生物	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
膀胱新生物	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
肝癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ケラトアカントーマ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
				[1]	[1]
非小細胞肺癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
中咽頭扁平上皮癌	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
膵癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
下垂体の良性腫瘍	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
直腸腺癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脂漏性角化症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
扁平上皮癌	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
移行上皮癌	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血液およびリンパ系障害	7 (1.4) [9]	6 (1.4) [7]	7 (1.6) [8]	4 (1.8) [4]	24 (1.5) [28]
白血球増加症	3 (0.6) [3]	2 (0.5) [2]	3 (0.7) [3]	2 (0.9) [2]	10 (0.6) [10]
貧血	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [6]
好酸球増加症	0	0	2 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.2)

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
			[2]	[1]	[3]
リンパ節症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
小球性貧血	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血小板減少症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
出血性貧血	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
鉄欠乏性貧血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
正色素性正球性貧血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼障害	6 (1.2) [7]	6 (1.4) [8]	4 (0.9) [6]	3 (1.3) [4]	19 (1.2) [25]
霧視	0	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [2]	0	3 (0.2) [4]
白内障	0	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [2]	0	2 (0.1) [4]
流涙増加	0	2 (0.5) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
視力障害	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
後嚢部混濁	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
	[2]				[2]
網膜浮腫	0	0	0	1 (0.4) [2]	1 (0.1) [2]
境界域緑内障	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
結膜出血	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
結膜充血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼乾燥	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼の炎症	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
眼瞼嚢胞	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
黄疸眼	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
視神経症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
網膜裂孔	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
耳および迷路障害	5 (1.0) [5]	2 (0.5) [3]	5 (1.1) [7]	1 (0.4) [4]	13 (0.8) [19]
回転性めまい	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	5 (0.3)

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
	[1]	[2]	[2]		[5]
耳痛	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
耳鳴	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
耳閉	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [2]	0	2 (0.1) [3]
耳垢栓塞	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
伝音難聴	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
感音性難聴	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
耳不快感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
耳の障害	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
肝胆道系障害	4 (0.8) [8]	5 (1.1) [5]	2 (0.5) [3]	2 (0.9) [3]	13 (0.8) [19]
胆石症	2 (0.4) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	7 (0.4) [7]
胆嚢炎	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
脂肪肝	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
		[1]	[1]		[2]
黄疸	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
胆管閉塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胆管炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
急性胆嚢炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
閉塞性胆石症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胆嚢障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
過形成性胆嚢症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
生殖系および乳房障害	2 (0.4) [2]	4 (0.9) [4]	2 (0.5) [2]	2 (0.9) [2]	10 (0.6) [10]
良性前立腺肥大症	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
乳房痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
女性化乳房	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
			[1]		[1]
骨盤痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
前立腺炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
精巣痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
精巣腫脹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
外陰腟乾燥	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
免疫系障害	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	2 (0.9) [2]	8 (0.5) [8]
季節性アレルギー	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
薬物過敏症	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
過敏症	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
内分泌障害	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
甲状腺機能低下症	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)

表 257　全ての有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
	[2]				[2]
アンドロゲン欠乏症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
プロテインＣ欠乏症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
プロテインＳ欠乏症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 17.1

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	52 (10.2) [94]	39 (8.9) [61]	43 (9.8) [83]	15 (6.7) [28]	149 (9.3) [266]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (2.7) [23]	6 (1.4) [8]	15 (3.4) [21]	7 (3.1) [8]	42 (2.6) [60]
呼吸困難	5 (1.0) [5]	0	5 (1.1) [5]	4 (1.8) [4]	14 (0.9) [14]
咳嗽	6 (1.2) [6]	0	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	10 (0.6) [10]
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	7 (0.4) [7]
発声障害	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	5 (0.3) [5]
口腔咽頭痛	0	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
喘鳴	0	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
気道うっ血	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
喀痰増加	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
急性呼吸不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
気管支痙攣	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
奇異性気管支痙攣	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
喀血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
低酸素症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
咽頭障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
湿性咳嗽	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
通年性鼻炎	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
鼻漏	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
上気道の炎症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
上気道咳症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
臨床検査	8 (1.6) [9]	7 (1.6) [8]	9 (2.1) [10]	3 (1.3) [7]	27 (1.7) [34]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
心電図ＱＴ延長	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	4 (0.2) [4]
体重減少	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	4 (0.2) [4]
心拍数増加	0	1 (0.2) [2]	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [4]
血圧上昇	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
心電図異常	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
体重増加	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血中リン増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血中カリウム増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
吸気時収縮期血圧低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
血中トリグリセリド増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心雑音	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
好酸球数増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
好中球数減少	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血小板数増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
尿比重	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
神経系障害	13 (2.5) [17]	7 (1.6) [7]	3 (0.7) [4]	3 (1.3) [3]	26 (1.6) [31]
頭痛	5 (1.0) [6]	3 (0.7) [3]	3 (0.7) [3]	1 (0.4) [1]	12 (0.7) [13]
浮動性めまい	5 (1.0) [5]	2 (0.5) [2]	0	0	7 (0.4) [7]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
振戦	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [4]
失神寸前の状態	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
味覚消失	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
味覚異常	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
ナルコレプシー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
神経炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
会話障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
感染症および寄生虫症	3 (0.6) [3]	8 (1.8) [8]	11 (2.5) [13]	0	22 (1.4) [24]
肺炎	0	2 (0.5) [2]	3 (0.7) [3]	0	5 (0.3) [5]
胃腸炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [2]	0	3 (0.2) [4]
カンジダ感染	0	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
上気道感染	0	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	0	3 (0.2) [3]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
インフルエンザ	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
帯状疱疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肺感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
鼻咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
咽頭炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
胃腸障害	7 (1.4) [7]	3 (0.7) [3]	6 (1.4) [6]	1 (0.4) [1]	17 (1.1) [17]
口内乾燥	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	3 (0.7) [3]	0	8 (0.5) [8]
悪心	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
腹痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
齲歯	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
舌痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
レッチング	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
心臓障害	7 (1.4) [8]	2 (0.5) [3]	5 (1.1) [7]	0	14 (0.9) [18]
心室性期外収縮	2 (0.4) [2]	2 (0.5) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
心房粗動	1 (0.2) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [3]
心房細動	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
不整脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
上室性不整脈	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
第一度房室ブロック	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
徐脈	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
うっ血性心不全	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
動悸	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
洞性頻脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
頻脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.6) [5]	2 (0.5) [2]	5 (1.1) [5]	3 (1.3) [3]	13 (0.8) [15]
胸部不快感	2 (0.4) [2]	0	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	5 (0.3) [5]
無力症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
胸痛	0	0	2 (0.5) [2]	0	2 (0.1) [2]
疲労	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
倦怠感	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.8) [6]	5 (1.1) [6]	1 (0.2) [1]	0	10 (0.6) [13]
筋痙縮	3 (0.6) [3]	4 (0.9) [5]	0	0	7 (0.4) [8]
背部痛	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
関節痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
筋骨格不快感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
筋肉痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血管障害	4 (0.8) [4]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	9 (0.6) [9]
高血圧	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	7 (0.4) [7]
血腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ほてり	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	5 (1.1) [5]	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [8]
発疹	0	2 (0.5) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
皮膚乾燥	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
多汗症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
全身性皮疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2) [1]	4 (0.9) [4]	2 (0.9) [2]	7 (0.4) [7]
白血球増加症	0	0	2 (0.5) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
好酸球増加症	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
貧血	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
リンパ節症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
精神障害	3 (0.6) [3]	2 (0.5) [2]	2 (0.5) [2]	0	7 (0.4) [7]
不眠症	3 (0.6) [3]	2 (0.5) [2]	0	0	5 (0.3) [5]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
激越	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
うつ病	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
代謝および栄養障害	3 (0.6) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	6 (0.4) [7]
低血糖症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
食欲亢進	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
食欲減退	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
脱水	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
低ナトリウム血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼障害	1 (0.2) [1]	2 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	0	4 (0.2) [5]
霧視	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
結膜充血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
流涙増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
視力障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腎および尿路障害	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [2]	0	4 (0.2) [5]
尿閉	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血尿	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
尿意切迫	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
頻尿	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
生殖系および乳房障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
乳房痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
女性化乳房	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
前立腺炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
耳および迷路障害	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
耳鳴	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 258　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003007 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=510) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=438) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=439) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=223) n (%) [Events]	All Subjects (N=1610) n (%) [Events]
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	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
ケラトアカントーマ	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Suspected to be drug-related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 17.1

2.7.6.3.3 PT003014 試験

表 259 全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	306 (55.5) [778]	256 (53.3) [594]	250 (52.7) [623]	131 (55.7) [310]	943 (54.2) [2305]
感染症および寄生虫症	149 (27.0) [204]	126 (26.3) [167]	129 (27.2) [174]	71 (30.2) [89]	475 (27.3) [634]
ウイルス性上気道感染	50 (9.1) [56]	46 (9.6) [52]	44 (9.3) [55]	16 (6.8) [17]	156 (9.0) [180]
上気道感染	37 (6.7) [44]	29 (6.0) [34]	33 (7.0) [40]	20 (8.5) [24]	119 (6.8) [142]
肺炎	9 (1.6) [9]	5 (1.0) [5]	5 (1.1) [5]	6 (2.6) [6]	25 (1.4) [25]
気管支炎	4 (0.7) [5]	6 (1.3) [7]	8 (1.7) [8]	5 (2.1) [5]	23 (1.3) [25]
咽頭炎	11 (2.0) [11]	4 (0.8) [4]	3 (0.6) [3]	0	18 (1.0) [18]
鼻炎	3 (0.5) [3]	9 (1.9) [9]	3 (0.6) [3]	3 (1.3) [3]	18 (1.0) [18]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
副鼻腔炎	3 (0.5) [3]	5 (1.0) [5]	5 (1.1) [5]	3 (1.3) [3]	16 (0.9) [16]
胃腸炎	7 (1.3) [7]	1 (0.2) [1]	4 (0.8) [4]	3 (1.3) [5]	15 (0.9) [17]
尿路感染	6 (1.1) [7]	1 (0.2) [1]	5 (1.1) [5]	2 (0.9) [2]	14 (0.8) [15]
インフルエンザ	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	7 (1.5) [7]	1 (0.4) [1]	12 (0.7) [12]
口腔カンジダ症	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	3 (0.6) [3]	2 (0.9) [3]	10 (0.6) [11]
結膜炎	3 (0.5) [3]	3 (0.6) [3]	4 (0.8) [4]	0	10 (0.6) [10]
急性副鼻腔炎	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [10]
蜂巣炎	5 (0.9) [5]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	7 (0.4) [7]
肺感染	0	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	7 (0.4) [7]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
ウイルス感染	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	7 (0.4) [7]
膀胱炎	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]	6 (0.3) [6]
気道感染	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	6 (0.3) [6]
歯感染	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	5 (0.3) [5]
耳感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
中耳炎	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
下気道感染	0	0	3 (0.6) [4]	0	3 (0.2) [4]
歯膿瘍	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [4]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
憩室炎	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
丹毒	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
口腔ヘルペス	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
細菌感染	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
カンジダ感染	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
眼感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
ウイルス性消化管感染	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
歯肉炎	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
帯状疱疹	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
喉頭炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
鼻咽頭炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
歯周炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
処置後感染	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
扁桃炎	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
慢性副鼻腔炎	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.4) [2]	1 (0.1) [2]
外耳炎	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.2) [2]	0	1 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
ダニ皮膚炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
歯槽骨炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ボレリア感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
細気管支炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
真菌感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
胃感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
消化管感染	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
痔核感染	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
ヘリコバクター感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
Ｃ型肝炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
感染性皮膚嚢腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腎感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
限局性感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
爪感染	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
食道カンジダ症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
精巣炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
急性中耳炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
爪囲炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
細菌性咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
細菌性肺炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
膿尿	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
ウイルス性気道感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
根管感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
皮膚カンジダ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚感染	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
ブドウ球菌感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
白癬感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
足部白癬	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
膣蜂巣炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
外陰腟真菌感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69 (12.5) [91]	46 (9.6) [54]	52 (11.0) [72]	24 (10.2) [32]	191 (11.0) [249]
慢性閉塞性肺疾患	16 (2.9) [16]	13 (2.7) [13]	12 (2.5) [12]	7 (3.0) [7]	48 (2.8) [48]
咳嗽	13 (2.4) [14]	8 (1.7) [8]	10 (2.1) [11]	2 (0.9) [3]	33 (1.9) [36]
呼吸困難	11 (2.0) [11]	7 (1.5) [7]	6 (1.3) [8]	7 (3.0) [7]	31 (1.8) [33]
湿性咳嗽	3 (0.5) [3]	3 (0.6) [3]	3 (0.6) [3]	2 (0.9) [2]	11 (0.6) [11]
口腔咽頭痛	4 (0.7) [5]	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	0	10 (0.6) [11]
鼻出血	4 (0.7) [4]	1 (0.2) [1]	4 (0.8) [4]	0	9 (0.5) [9]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
喀痰増加	3 (　0.5) [3]	1 (　0.2) [1]	2 (　0.4) [2]	1 (　0.4) [1]	7 (　0.4) [7]
アレルギー性鼻炎	2 (　0.4) [2]	0	2 (　0.4) [2]	2 (　0.9) [2]	6 (　0.3) [6]
上気道の炎症	3 (　0.5) [3]	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	1 (　0.4) [1]	6 (　0.3) [6]
咽喉刺激感	2 (　0.4) [2]	1 (　0.2) [1]	2 (　0.4) [3]	0	5 (　0.3) [6]
咽喉乾燥	1 (　0.2) [1]	0	3 (　0.6) [3]	1 (　0.4) [1]	5 (　0.3) [5]
発声障害	2 (　0.4) [2]	3 (　0.6) [3]	0	0	5 (　0.3) [5]
気道うっ血	1 (　0.2) [1]	0	2 (　0.4) [2]	1 (　0.4) [1]	4 (　0.2) [4]
鼻漏	3 (　0.5) [3]	0	1 (　0.2) [1]	0	4 (　0.2) [4]
喀血	2 (　0.4) [3]	0	1 (　0.2) [1]	0	3 (　0.2) [4]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
鼻閉	2 (0.4) [3]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [4]
低酸素症	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
呼吸不全	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.9) [2]	3 (0.2) [3]
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
喘鳴	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
急性呼吸不全	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
労作性呼吸困難	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
鼻甲介異常	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
胸膜痛	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
気胸	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
肺腫瘤	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
呼吸障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
副鼻腔うっ血	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
気管支拡張症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
慢性気管支炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
息詰まり	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
慢性的咳払い	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
しゃっくり	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
高炭酸ガス血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肺過膨脹	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
鼻乾燥	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
鼻茸	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
鼻中隔弯曲	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔分泌過多	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胸膜炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肺臓炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
肺線維症	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
肺高血圧症	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
気道の炎症	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
鼻痛	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
くしゃみ	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
頻呼吸	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
上気道うっ血	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
上気道咳症候群	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
胃腸障害	53 (　9.6) [64]	38 (　7.9) [43]	45 (　9.5) [59]	15 (　6.4) [20]	151 (　8.7) [186]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
下痢	6 (1.1) [6]	6 (1.3) [7]	9 (1.9) [9]	4 (1.7) [4]	25 (1.4) [26]
歯痛	7 (1.3) [7]	3 (0.6) [3]	6 (1.3) [6]	2 (0.9) [2]	18 (1.0) [18]
口内乾燥	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	7 (1.5) [7]	0	13 (0.7) [13]
悪心	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [2]	7 (1.5) [7]	1 (0.4) [1]	13 (0.7) [13]
上腹部痛	5 (0.9) [5]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	11 (0.6) [11]
胃食道逆流性疾患	5 (0.9) [5]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	11 (0.6) [11]
便秘	0	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [3]	7 (0.4) [8]
腹痛	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	3 (1.3) [3]	7 (0.4) [7]
胃炎	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	0	6 (0.3) [6]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
消化不良	1 (　0.2) [1]	0	3 (　0.6) [3]	1 (　0.4) [1]	5 (　0.3) [5]
嘔吐	3 (　0.5) [3]	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	0	5 (　0.3) [5]
慢性胃炎	2 (　0.4) [2]	1 (　0.2) [2]	1 (　0.2) [1]	0	4 (　0.2) [5]
大腸ポリープ	0	0	3 (　0.6) [3]	1 (　0.4) [1]	4 (　0.2) [4]
鼡径ヘルニア	1 (　0.2) [1]	0	2 (　0.4) [2]	0	3 (　0.2) [3]
胃腸出血	1 (　0.2) [2]	0	0	1 (　0.4) [1]	2 (　0.1) [3]
腹部不快感	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.2) [1]	0	2 (　0.1) [2]
腹部膨満	0	2 (　0.4) [2]	0	0	2 (　0.1) [2]
齲歯	2 (　0.4) [2]	0	0	0	2 (　0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
胃腸障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
歯肉腫脹	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
血便排泄	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
痔出血	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
痔核	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
裂孔ヘルニア	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
口腔内潰瘍形成	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
口内炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
腹部ヘルニア	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
下腹部痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
アフタ性潰瘍	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
虚血性大腸炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
歯嚢胞	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
憩室	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
十二指腸ポリープ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
嚥下障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
おくび	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
鼓腸	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
食中毒	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
排便回数増加	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
胃潰瘍	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
出血性胃潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胃腸の炎症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
歯肉紅斑	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
舌痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血栓性痔核	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肛門肥大乳頭	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
腸閉塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
食道潰瘍	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
膵炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
消化性潰瘍	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
舌苔	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
歯の脱落	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	46 (8.3) [63]	40 (8.3) [51]	32 (6.8) [39]	12 (5.1) [13]	130 (7.5) [166]
背部痛	15 (2.7) [16]	5 (1.0) [5]	7 (1.5) [7]	1 (0.4) [1]	28 (1.6) [29]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
関節痛	7 (1.3) [10]	7 (1.5) [8]	4 (0.8) [5]	2 (0.9) [2]	20 (1.1) [25]
筋骨格痛	6 (1.1) [6]	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	13 (0.7) [13]
筋痙縮	7 (1.3) [7]	4 (0.8) [4]	0	1 (0.4) [1]	12 (0.7) [12]
頚部痛	5 (0.9) [5]	0	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [1]	11 (0.6) [11]
四肢痛	5 (0.9) [6]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	9 (0.5) [10]
変形性関節症	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [3]	6 (0.3) [7]
椎間板変性症	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	0	0	6 (0.3) [6]
椎間板突出	0	2 (0.4) [3]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [4]
筋骨格系胸痛	1 (0.2) [2]	0	2 (0.4) [2]	0	3 (0.2) [4]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
関節炎	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
滑液包炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
側腹部痛	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
関節障害	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
肋軟骨炎	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
筋肉痛	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
変形性脊椎症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
脊椎痛	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
関節可動域低下	0	0	1 (0.2) [2]	0	1 (0.1) [2]
骨喪失	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
軟骨軟化症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
軟骨疾患	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
外骨腫	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
四肢拘縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
痛風性関節炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
関節拘縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
関節腫脹	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
筋緊張	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
筋力低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頚部腫瘤	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
骨粗鬆症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
病的骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
関節周囲炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
多発性関節炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
関節リウマチ	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
肋骨の変形	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
脊柱管狭窄症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脊椎関節障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
滑液嚢腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
臨床検査	33 (6.0) [54]	25 (5.2) [38]	33 (7.0) [50]	17 (7.2) [44]	108 (6.2) [186]
血中ブドウ糖増加	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	6 (1.3) [6]	4 (1.7) [4]	15 (0.9) [15]
血中トリグリセリド増加	3 (0.5) [3]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	3 (1.3) [3]	11 (0.6) [11]
尿中蛋白陽性	5 (0.9) [6]	0	2 (0.4) [2]	3 (1.3) [3]	10 (0.6) [11]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
血圧上昇	1 (　0.2) [1]	4 (　0.8) [4]	5 (　1.1) [5]	0	10 (　0.6) [10]
血中コレステロール増加	3 (　0.5) [3]	1 (　0.2) [1]	2 (　0.4) [2]	1 (　0.4) [1]	7 (　0.4) [7]
血中重炭酸塩減少	3 (　0.5) [3]	0	2 (　0.4) [2]	1 (　0.4) [1]	6 (　0.3) [6]
尿中白血球陽性	2 (　0.4) [2]	2 (　0.4) [2]	1 (　0.2) [1]	1 (　0.4) [1]	6 (　0.3) [6]
好酸球数増加	2 (　0.4) [2]	0	1 (　0.2) [1]	2 (　0.9) [2]	5 (　0.3) [5]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (　0.4) [2]	0	3 (　0.6) [3]	0	5 (　0.3) [5]
好中球数増加	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	2 (　0.4) [2]	1 (　0.4) [1]	5 (　0.3) [5]
肝酵素上昇	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [2]	1 (　0.2) [1]	1 (　0.4) [1]	4 (　0.2) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (　0.4) [2]	0	2 (　0.9) [2]	4 (　0.2) [4]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2) [1]	0	3 (1.3) [3]	4 (0.2) [4]
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
好酸球百分率増加	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	4 (0.2) [4]
白血球数増加	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
血中カルシウム減少	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
血中クレアチニン減少	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
血中クレアチニン増加	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
血中リン減少	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
血中リン増加	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.9) [2]	3 (0.2) [3]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
糸球体濾過率減少	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (0.9) [2]	2 (0.1) [2]
血中カルシウム増加	0	0	0	2 (0.9) [2]	2 (0.1) [2]
尿中血陽性	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
心電図ＱＴ延長	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
ヘマトクリット増加	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
心拍数増加	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
リンパ球数増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
好中球数減少	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血小板数減少	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.1) [2]
血小板数増加	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.1) [2]
尿中尿酸増加	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
体重増加	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
心電図異常	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
血中アルブミン増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血中ビリルビン異常	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血中ビリルビン減少	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
血中マグネシウム増加	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
癌胎児性抗原増加	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
心雑音	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
心電図ＳＴ部分上昇	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
心電図Ｔ波逆転	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
努力呼気量減少	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
血液学的検査異常	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
心拍数減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼圧上昇	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
リンパ球数減少	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
リンパ球百分率増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
平均赤血球容積減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
単球百分率減少	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
単核球数異常	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
血中ミオグロビン増加	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
好中球百分率増加	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
耳穿刺	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
末梢脈拍数減少	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
前立腺特異性抗原増加	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
尿蛋白	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
赤血球数減少	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
子宮頚部スミア異常	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
トロポニン増加	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
体重減少	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
神経系障害	34 (　6.2) [42]	26 (　5.4) [32]	34 (　7.2) [40]	8 (　3.4) [8]	102 (　5.9) [122]
頭痛	15 (　2.7) [15]	10 (　2.1) [11]	11 (　2.3) [11]	3 (　1.3) [3]	39 (　2.2) [40]
浮動性めまい	8 (　1.5) [8]	4 (　0.8) [4]	12 (　2.5) [12]	1 (　0.4) [1]	25 (　1.4) [25]
坐骨神経痛	0	2 (　0.4) [2]	2 (　0.4) [2]	0	4 (　0.2) [4]
振戦	2 (　0.4) [3]	1 (　0.2) [1]	0	0	3 (　0.2) [4]
感覚鈍麻	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	0	3 (　0.2) [3]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
頚動脈硬化症	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
手根管症候群	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
意識消失	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
片頭痛	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
睡眠の質低下	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
神経根障害	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
味覚消失	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
失声症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
頚動脈疾患	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
大脳萎縮	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脳うっ血	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
脳出血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脳梗塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
頚髄神経根障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
認知障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
味覚異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脳症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
てんかん	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
顔面麻痺	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
出血性卒中	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
頭部不快感	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
知覚過敏	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
低血糖昏睡	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肋間神経痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頭蓋内圧上昇	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
虚血性脳梗塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
虚血性脳卒中	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ラクナ梗塞	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
嗜眠	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
神経痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
神経変性障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
脳卒中後てんかん	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
外傷後神経痛	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
偽性根症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
下肢静止不能症候群	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
代謝および栄養障害	29 (5.3) [33]	25 (5.2) [30]	29 (6.1) [30]	19 (8.1) [22]	102 (5.9) [115]
高脂血症	6 (1.1) [6]	2 (0.4) [2]	6 (1.3) [6]	2 (0.9) [2]	16 (0.9) [16]
高コレステロール血症	4 (0.7) [4]	4 (0.8) [4]	6 (1.3) [6]	1 (0.4) [2]	15 (0.9) [16]
低カリウム血症	3 (0.5) [3]	4 (0.8) [4]	3 (0.6) [3]	2 (0.9) [2]	12 (0.7) [12]
糖尿病	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [8]
高血糖	4 (0.7) [4]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	8 (0.5) [8]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
食欲減退	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	0	7 (0.4) [7]
２型糖尿病	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	6 (0.3) [6]
高カリウム血症	0	3 (0.6) [3]	0	2 (0.9) [2]	5 (0.3) [5]
痛風	0	3 (0.6) [3]	0	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
高トリグリセリド血症	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
脱水	3 (0.5) [3]	0	0	0	3 (0.2) [3]
電解質失調	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0	3 (0.2) [3]
高尿酸血症	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
低カルシウム血症	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
低リン酸血症	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脂質異常症	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
体液貯留	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
葉酸欠乏	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
耐糖能障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
高リン酸塩血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
低アルブミン血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
低血糖	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
低マグネシウム血症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
低ナトリウム血症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
低蛋白血症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
食欲亢進	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
代謝障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肥満	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
傷害、中毒および処置合併症	28 (5.1) [35]	19 (4.0) [27]	24 (5.1) [27]	12 (5.1) [14]	83 (4.8) [103]
挫傷	3 (0.5) [3]	4 (0.8) [5]	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	11 (0.6) [12]
靭帯捻挫	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	9 (0.5) [9]
転倒	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	7 (0.4) [7]
四肢損傷	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	0	7 (0.4) [7]
肉離れ	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]	6 (0.3) [6]
裂傷	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	5 (0.3) [5]
肋骨骨折	2 (0.4) [2]	0	0	3 (1.3) [3]	5 (0.3) [5]
節足動物刺傷	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
上腕骨骨折	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
皮膚擦過傷	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
歯牙破折	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
節足動物咬傷	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.1) [2]
胸部損傷	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
足骨折	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
頭部損傷	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
関節脱臼	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
腱損傷	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
上肢骨折	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
熱射病	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
アルコール中毒	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
動物咬傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
足関節部骨折	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
剥離骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
鎖骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尾骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
損傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
関節損傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
靭帯断裂	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
下肢骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腰椎骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
半月板嚢腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
半月板損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋断裂	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
処置による低血圧	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
処置による疼痛	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
橈骨骨折	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
交通事故	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脊柱損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脊椎圧迫骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
硬膜下血腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
外傷性血腫	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
創傷	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
手首関節骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (5.4) [34]	21 (4.4) [27]	15 (3.2) [22]	11 (4.7) [13]	77 (4.4) [96]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
疲労	4 (0.7) [4]	5 (1.0) [5]	4 (0.8) [4]	1 (0.4) [1]	14 (0.8) [14]
胸部不快感	5 (0.9) [6]	3 (0.6) [3]	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]	12 (0.7) [13]
胸痛	1 (0.2) [1]	6 (1.3) [6]	1 (0.2) [1]	4 (1.7) [5]	12 (0.7) [13]
末梢性浮腫	6 (1.1) [6]	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	0	12 (0.7) [12]
非心臓性胸痛	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	9 (0.5) [9]
発熱	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	6 (0.3) [6]
口渇	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
浮腫	1 (0.2) [2]	0	2 (0.4) [2]	0	3 (0.2) [4]
倦怠感	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
疼痛	0	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	0	2 (　0.1) [2]
末梢腫脹	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.2) [1]	0	2 (　0.1) [2]
無力症	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
悪寒	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
慢性疲労症候群	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
嚢胞	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
活動性低下	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
顔面浮腫	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
炎症	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
注射部位反応	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
医療機器関連損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
局所腫脹	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
腫瘤	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
小結節	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
異物感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
圧痛	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血管ステント血栓症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	21 (3.8) [24]	20 (4.2) [24]	15 (3.2) [15]	3 (1.3) [3]	59 (3.4) [66]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
発疹	6 (1.1) [7]	4 (0.8) [5]	3 (0.6) [3]	0	13 (0.7) [15]
接触皮膚炎	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [6]	4 (0.8) [4]	0	9 (0.5) [12]
湿疹	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	7 (0.4) [7]
そう痒症	3 (0.5) [3]	0	2 (0.4) [2]	0	5 (0.3) [5]
皮膚炎	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
乾癬	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
多汗症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
皮膚病変	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
皮膚嚢腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
アレルギー性皮膚炎	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
斑状出血	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
紅斑	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
嵌入爪	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
神経皮膚炎	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
寝汗	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
丘疹	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
前癌性皮膚病変	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
紅斑性皮疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
脂漏性皮膚炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚腫瘤	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
うっ滞性皮膚炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
蕁麻疹	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
血管障害	26 (4.7) [28]	8 (1.7) [8]	7 (1.5) [8]	12 (5.1) [17]	53 (3.0) [61]
高血圧	16 (2.9) [17]	3 (0.6) [3]	6 (1.3) [7]	8 (3.4) [10]	33 (1.9) [37]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
血腫	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [2]	3 (0.2) [4]
動脈硬化症	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
静脈瘤	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
大動脈瘤	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
不安定高血圧	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
コントロール不良の血圧	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
塞栓症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ほてり	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
高血圧クリーゼ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
起立性低血圧	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
末梢動脈瘤	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
末梢血管障害	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
静脈炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心臓障害	20 (3.6) [26]	17 (3.5) [20]	11 (2.3) [14]	4 (1.7) [4]	52 (3.0) [64]
心房細動	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [8]
冠動脈疾患	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	0	6 (0.3) [6]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
狭心症	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
肺性心	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
頻脈	3 (0.5) [3]	0	0	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
急性心筋梗塞	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	3 (0.2) [3]
心不全	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
不安定狭心症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
不整脈	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
徐脈	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
右脚ブロック	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
心筋梗塞	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	0	0	2 (　0.1) [2]
動悸	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.2) [1]	0	2 (　0.1) [2]
洞性頻脈	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.2) [1]	0	2 (　0.1) [2]
急性左室不全	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
大動脈弁硬化症	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
冠動脈硬化症	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
房室ブロック	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
第一度房室ブロック	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
慢性心不全	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
うっ血性心不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心筋症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
冠動脈狭窄	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
拡張機能障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
期外収縮	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
左房肥大	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
心筋虚血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心筋炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
洞結節機能不全	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
上室性期外収縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心室性期外収縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腎および尿路障害	6 (1.1) [8]	17 (3.5) [21]	12 (2.5) [17]	5 (2.1) [6]	40 (2.3) [52]
血尿	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	4 (0.8) [4]	0	8 (0.5) [8]
蛋白尿	0	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [2]	6 (0.3) [7]
腎結石症	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	6 (0.3) [6]
腎不全	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]	5 (0.3) [5]
慢性腎臓病	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
排尿困難	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	3 (0.2) [3]
頻尿	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
腎嚢胞	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
尿管結石症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
尿閉	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
膀胱結石	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
糸球体腎炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
水腎症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
白血球尿	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
腎石灰沈着症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ネフローゼ症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
多尿	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
腎機能障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腎腫瘤	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
尿管瘤	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
排尿躊躇	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
眼障害	14 (2.5) [19]	7 (1.5) [7]	11 (2.3) [16]	5 (2.1) [6]	37 (2.1) [48]
白内障	4 (0.7) [5]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [4]	0	8 (0.5) [11]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
霧視	1 (0.2) [1]	0	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]	5 (0.3) [5]
眼乾燥	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
眼痛	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
虹彩毛様体炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
流涙増加	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
網膜剥離	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
視力障害	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
眼瞼紅斑	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
加齢黄斑変性	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
眼精疲労	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
結膜充血	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
複視	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼脂	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
眼の炎症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼刺激	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
眼部腫脹	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
緑内障	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
変視症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼部不快感	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
老視	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
網膜静脈閉塞	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
睫毛乱生	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
視力低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
硝子体剥離	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
眼球乾燥症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
精神障害	6 (1.1) [8]	9 (1.9) [11]	10 (2.1) [10]	5 (2.1) [5]	30 (1.7) [34]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
不眠症	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [5]	0	11 (0.6) [11]
不安	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	3 (1.3) [3]	8 (0.5) [8]
うつ病	0	3 (0.6) [3]	0	2 (0.9) [2]	5 (0.3) [5]
異常な夢	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
アルコール乱用	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
アルコール症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
双極性障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
抑うつ気分	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
薬物使用障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
短時間睡眠	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
精神障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
身体疾患による精神病性障害	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
身体症状症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肝胆道系障害	6 (1.1) [8]	9 (1.9) [9]	6 (1.3) [6]	3 (1.3) [3]	24 (1.4) [26]
肝機能異常	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	5 (0.3) [5]
脂肪肝	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
胆石症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
肝嚢胞	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
肝硬変	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
肝損傷	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
胆嚢炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
急性胆嚢炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肝不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肝病変	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肝腫大	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
門脈圧亢進症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (1.6) [10]	4 (0.8) [6]	5 (1.1) [5]	4 (1.7) [4]	22 (1.3) [25]
基底細胞癌	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
ボーエン病	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
肝臓血管腫	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
肝の良性新生物	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
乳房新生物	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
心臓粘液腫	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
大腸腺腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
結腸癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胃癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血管周囲細胞腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肝新生物	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
喉頭癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脂肪腫	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
肝転移	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肺転移	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
小細胞肺癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
扁平上皮癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
生殖系および乳房障害	10 (1.8) [11]	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [6]	1 (0.4) [1]	20 (1.1) [22]
良性前立腺肥大症	6 (1.1) [6]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	9 (0.5) [9]
前立腺炎	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
卵巣嚢胞	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
乳房腫瘤	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
精巣上体嚢胞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
勃起不全	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
前立腺石灰化	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
陰部そう痒症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腟嚢胞	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腟出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血液およびリンパ系障害	8 (1.5) [10]	3 (0.6) [5]	5 (1.1) [5]	2 (0.9) [2]	18 (1.0) [22]
好酸球増加症	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	6 (0.3) [7]
白血球増加症	4 (0.7) [4]	0	0	0	4 (0.2) [4]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
白血球減少症	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.1) [2]
貧血	1 (0.2) [3]	0	0	0	1 (0.1) [3]
リンパ節症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
リンパ球増加症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
リンパ球減少症	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
小球性貧血	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
好中球減少症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
正色素性正球性貧血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
耳および迷路障害	4 (0.7) [4]	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	3 (1.3) [3]	12 (0.7) [12]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
回転性めまい	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]	6 (0.3) [6]
耳痛	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
耳管障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
聴力低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
閉塞性角化症	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
耳鳴	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
免疫系障害	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	4 (0.8) [4]	1 (0.4) [1]	9 (0.5) [9]
季節性アレルギー	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	0	5 (0.3) [5]
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
薬物過敏症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
過敏症	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
内分泌障害	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
副腎機能亢進症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
性腺機能低下	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
甲状腺機能低下症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
外科および内科処置	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
脂肪腫切除	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 259　全ての有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
末梢神経除圧	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
心筋ブリッジ	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.0

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	55 (10.0) [86]	46 (9.6) [74]	51 (10.8) [82]	23 (9.8) [40]	175 (10.1) [282]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (2.7) [20]	13 (2.7) [16]	16 (3.4) [20]	6 (2.6) [7]	50 (2.9) [63]
呼吸困難	6 (1.1) [6]	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [5]	3 (1.3) [3]	18 (1.0) [18]
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	8 (0.5) [8]
咳嗽	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	8 (0.5) [8]
咽喉乾燥	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
発声障害	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	0	0	4 (0.2) [4]
湿性咳嗽	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
口腔咽頭痛	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
咽喉刺激感	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
鼻出血	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
鼻閉	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
鼻中隔弯曲	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胸膜炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肺臓炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
鼻痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
鼻漏	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
副鼻腔うっ血	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
喀痰増加	0	1 (　0.2) [1]	0	0	1 (　0.1) [1]
頻呼吸	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
上気道うっ血	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
感染症および寄生虫症	9 (　1.6) [11]	8 (　1.7) [10]	7 (　1.5) [9]	6 (　2.6) [7]	30 (　1.7) [37]
上気道感染	2 (　0.4) [2]	4 (　0.8) [5]	2 (　0.4) [3]	0	8 (　0.5) [10]
ウイルス性上気道感染	0	1 (　0.2) [2]	1 (　0.2) [1]	2 (　0.9) [2]	4 (　0.2) [5]
咽頭炎	2 (　0.4) [2]	0	1 (　0.2) [1]	0	3 (　0.2) [3]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
胃腸炎	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
肺感染	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
鼻炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
尿路感染	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]
気管支炎	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
憩室炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
食道カンジダ症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
口腔カンジダ症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
細菌性肺炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胃腸障害	8 (1.5) [8]	8 (1.7) [10]	12 (2.5) [13]	0	28 (1.6) [31]
口内乾燥	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [2]	6 (1.3) [6]	0	11 (0.6) [11]
胃食道逆流性疾患	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
上腹部痛	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
便秘	0	2 (0.4) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
下痢	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
慢性胃炎	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
下腹部痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
憩室	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
おくび	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
舌痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
大腸ポリープ	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
悪心	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
舌苔	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
嘔吐	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.9) [5]	6 (1.3) [6]	7 (1.5) [7]	3 (1.3) [3]	21 (1.2) [21]
胸痛	0	3 (0.6) [3]	0	2 (0.9) [2]	5 (0.3) [5]
胸部不快感	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
疲労	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
口渇	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	3 (0.2) [3]
無力症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
慢性疲労症候群	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
活動性低下	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
非心臓性胸痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
発熱	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
神経系障害	7 (1.3) [10]	4 (0.8) [5]	6 (1.3) [6]	2 (0.9) [2]	19 (1.1) [23]
頭痛	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	2 (0.9) [2]	10 (0.6) [10]
浮動性めまい	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
振戦	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [3]
大脳萎縮	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
味覚異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
虚血性脳梗塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
嗜眠	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
片頭痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
坐骨神経痛	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
臨床検査	5 (0.9) [8]	1 (0.2) [2]	7 (1.5) [8]	3 (1.3) [6]	16 (0.9) [24]
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	3 (0.2) [3]
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
血中カルシウム減少	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	2 (0.1) [2]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
心電図異常	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血中ビリルビン異常	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血圧上昇	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
心電図ＱＴ延長	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
努力呼気量減少	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
血液学的検査異常	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
血小板数増加	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
尿中蛋白陽性	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
体重増加	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
白血球数増加	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
代謝および栄養障害	4 (　0.7) [4]	4 (　0.8) [4]	3 (　0.6) [3]	4 (　1.7) [5]	15 (　0.9) [16]
高カリウム血症	0	2 (　0.4) [2]	0	2 (　0.9) [2]	4 (　0.2) [4]
高脂血症	0	1 (　0.2) [1]	2 (　0.4) [2]	0	3 (　0.2) [3]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
低カリウム血症	1 (　0.2) [1]	1 (　0.2) [1]	0	0	2 (　0.1) [2]
食欲減退	0	0	1 (　0.2) [1]	0	1 (　0.1) [1]
脂質異常症	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
高尿酸血症	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
低リン酸血症	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
食欲亢進	0	0	0	1 (　0.4) [1]	1 (　0.1) [1]
代謝障害	1 (　0.2) [1]	0	0	0	1 (　0.1) [1]
心臓障害	3 (　0.5) [3]	6 (　1.3) [6]	3 (　0.6) [3]	2 (　0.9) [2]	14 (　0.8) [14]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
心房細動	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
不安定狭心症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
不整脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
右脚ブロック	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心不全	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
慢性心不全	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
期外収縮	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
動悸	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
洞性頻脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
上室性期外収縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心室性期外収縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腎および尿路障害	1 (0.2) [1]	4 (0.8) [4]	3 (0.6) [4]	2 (0.9) [3]	10 (0.6) [12]
蛋白尿	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [2]	3 (0.2) [4]
血尿	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
尿閉	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
排尿困難	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
頻尿	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
多尿	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
排尿躊躇	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	8 (0.5) [9]
発疹	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	0	5 (0.3) [6]
皮膚炎	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
丘疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
血管障害	3 (0.5) [3]	0	2 (0.4) [2]	3 (1.3) [3]	8 (0.5) [8]
高血圧	3 (0.5) [3]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]	7 (0.4) [7]
ほてり	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [2]	0	0	5 (0.3) [5]
筋痙縮	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
筋骨格痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋肉痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼障害	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]	4 (0.2) [4]
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
眼痛	0	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.1) [1]
霧視	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.1) [1]
視力低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
精神障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
不眠症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	4 (0.2) [4]
肝胆道系障害	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.2) [3]
肝機能異常	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
肝病変	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
生殖系および乳房障害	2 (0.4) [3]	0	0	0	2 (0.1) [3]
良性前立腺肥大症	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
精巣上体嚢胞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血液およびリンパ系障害	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]

表 260　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT003014 試験）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=480) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=474) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=235) n (%) [Events]	All Subjects (N=1740) n (%) [Events]
好酸球増加症	2 (0.4) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
耳および迷路障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
耳痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
耳鳴	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
内分泌障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
副腎機能亢進症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Suspected to be drug-related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 20.0

2.7.6.3.4 PT010006 試験

表 261 全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	388 (60.7) [940]	384 (61.4) [898]	175 (55.7) [399]	183 (57.5) [482]	1130 (59.6) [2719]
感染症および寄生虫症	216 (33.8) [302]	164 (26.2) [239]	91 (29.0) [122]	97 (30.5) [127]	568 (30.0) [790]
上咽頭炎	49 (7.7) [61]	41 (6.6) [48]	26 (8.3) [30]	30 (9.4) [32]	146 (7.7) [171]
上気道感染	65 (10.2) [77]	38 (6.1) [42]	18 (5.7) [18]	22 (6.9) [23]	143 (7.5) [160]
気管支炎	20 (3.1) [22]	15 (2.4) [17]	12 (3.8) [14]	9 (2.8) [9]	56 (3.0) [62]
肺炎	12 (1.9) [12]	10 (1.6) [12]	6 (1.9) [6]	4 (1.3) [4]	32 (1.7) [34]
尿路感染	12 (1.9) [12]	10 (1.6) [14]	4 (1.3) [4]	4 (1.3) [5]	30 (1.6) [35]
口腔カンジダ症	10 (1.6) [13]	5 (0.8) [5]	5 (1.6) [5]	5 (1.6) [5]	25 (1.3) [28]
副鼻腔炎	11 (1.7) [12]	7 (1.1) [7]	2 (0.6) [3]	5 (1.6) [5]	25 (1.3) [27]
咽頭炎	8 (1.3) [8]	5 (0.8) [9]	5 (1.6) [5]	3 (0.9) [3]	21 (1.1) [25]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
インフルエンザ	9 (1.4) [9]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [2]	5 (1.6) [5]	20 (1.1) [20]
胃腸炎	3 (0.5) [3]	7 (1.1) [7]	2 (0.6) [2]	3 (0.9) [3]	15 (0.8) [15]
急性副鼻腔炎	3 (0.5) [4]	6 (1.0) [6]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	11 (0.6) [12]
蜂巣炎	4 (0.6) [4]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	11 (0.6) [11]
鼻炎	5 (0.8) [5]	1 (0.2) [1]	3 (1.0) [3]	2 (0.6) [2]	11 (0.6) [11]
結膜炎	3 (0.5) [3]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	10 (0.5) [10]
帯状疱疹	1 (0.2) [1]	3 (0.5) [3]	2 (0.6) [2]	3 (0.9) [3]	9 (0.5) [9]
歯膿瘍	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [4]	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [4]	7 (0.4) [11]
カンジダ感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (1.0) [4]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [7]
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [6]
歯肉炎	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [6]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
ウイルス性上気道感染	3 (0.5) [3]	0	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [6]
喉頭炎	1 (0.2) [1]	3 (0.5) [3]	0	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
肺感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
中耳炎	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	0	4 (0.2) [4]
敗血症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
細気管支炎	0	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
膀胱炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
憩室炎	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
ヘリコバクター感染	2 (0.3) [2]	0	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
麦粒腫	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	3 (0.2) [3]
食道カンジダ症	3 (0.5) [3]	0	0	0	3 (0.2) [3]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
歯周炎	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
細菌性肺炎	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
歯感染	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
ウイルス感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
外陰腟真菌感染	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
歯冠周囲炎	0	1 (0.2) [3]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [4]
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
耳感染	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
真菌感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
下気道感染	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
リンパ管炎	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
口腔ヘルペス	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
爪囲炎	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
膿尿	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
気道感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
足部白癬	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
せつ	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
虫垂炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
モラクセラ性気管支炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
男性外性器蜂巣炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
涙嚢炎	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
デング熱	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
感染性皮膚炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
医療機器関連感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
感染性湿疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
丹毒	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性胃炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
ヘモフィルス感染	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
ヘルパンギーナ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
単純ヘルペス	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性喉頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
限局性感染	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
肺膿瘍	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ライム病	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性髄膜炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ムンプス	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
マイコバクテリア感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
マイコプラズマ感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
爪感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
爪真菌症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
骨髄炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
外耳炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
毛巣嚢胞	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
術後創感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肺結核	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
腎盂腎炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚細菌感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
スピロヘータ感染	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
重複感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
白癬感染	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
トリコフィトン感染症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ウイルス性迷路炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (14.1) [119]	88 (14.1) [124]	50 (15.9) [59]	45 (14.2) [59]	273 (14.4) [361]
慢性閉塞性肺疾患	17 (2.7) [17]	32 (5.1) [41]	8 (2.5) [8]	13 (4.1) [16]	70 (3.7) [82]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
発声障害	20 (3.1) [20]	5 (0.8) [5]	15 (4.8) [15]	6 (1.9) [6]	46 (2.4) [46]
呼吸困難	9 (1.4) [9]	9 (1.4) [11]	8 (2.5) [8]	8 (2.5) [8]	34 (1.8) [36]
咳嗽	11 (1.7) [12]	9 (1.4) [9]	3 (1.0) [3]	3 (0.9) [3]	26 (1.4) [27]
口腔咽頭痛	8 (1.3) [8]	6 (1.0) [6]	2 (0.6) [2]	4 (1.3) [4]	20 (1.1) [20]
上気道の炎症	4 (0.6) [5]	6 (1.0) [8]	3 (1.0) [5]	0	13 (0.7) [18]
鼻閉	2 (0.3) [3]	3 (0.5) [3]	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	9 (0.5) [10]
急性呼吸不全	4 (0.6) [4]	3 (0.5) [3]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	9 (0.5) [9]
気胸	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [3]	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	7 (0.4) [8]
肺腫瘤	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	7 (0.4) [7]
気道うっ血	5 (0.8) [5]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	7 (0.4) [7]
アレルギー性鼻炎	1 (0.2) [1]	3 (0.5) [3]	2 (0.6) [3]	0	6 (0.3) [7]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
鼻出血	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [6]
喀血	2 (0.3) [2]	3 (0.5) [3]	1 (0.3) [1]	0	6 (0.3) [6]
咽喉刺激感	1 (0.2) [1]	3 (0.5) [3]	0	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
喘鳴	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
鼻漏	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [2]	4 (0.2) [5]
低酸素症	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	4 (0.2) [4]
副鼻腔うっ血	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
奇異性気管支痙攣	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	3 (0.2) [4]
呼吸不全	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
喀痰増加	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
無気肺	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
間質性肺疾患	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
肺浸潤	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
鼻閉塞	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
肺痛	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
上気道咳症候群	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
喘息	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
気管支拡張症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
気管支痙攣	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
慢性呼吸不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
労作性呼吸困難	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
肺気腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
しゃっくり	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
高粘稠性気管支分泌物	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
縦隔血腫	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
鼻甲介異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
口腔咽頭不快感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔不快感	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
咽頭紅斑	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胸水	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
湿性咳嗽	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
肺結節性リンパ組織過形成	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
肺水腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
低音性連続性ラ音	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
変色痰	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
咽喉絞扼感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
扁桃嚢胞	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
気管軟化症	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血管運動性鼻炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胃腸障害	70 (11.0) [81]	65 (10.4) [87]	21 (6.7) [33]	29 (9.1) [46]	185 (9.8) [247]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
下痢	9 (1.4) [10]	10 (1.6) [10]	2 (0.6) [2]	4 (1.3) [4]	25 (1.3) [26]
便秘	7 (1.1) [7]	9 (1.4) [10]	3 (1.0) [3]	2 (0.6) [2]	21 (1.1) [22]
悪心	7 (1.1) [7]	3 (0.5) [4]	4 (1.3) [4]	7 (2.2) [7]	21 (1.1) [22]
歯痛	10 (1.6) [10]	5 (0.8) [5]	1 (0.3) [1]	3 (0.9) [4]	19 (1.0) [20]
胃炎	4 (0.6) [4]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [2]	3 (0.9) [4]	13 (0.7) [14]
口内乾燥	4 (0.6) [4]	5 (0.8) [5]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	11 (0.6) [11]
消化不良	4 (0.6) [4]	3 (0.5) [3]	0	3 (0.9) [3]	10 (0.5) [10]
胃食道逆流性疾患	2 (0.3) [2]	4 (0.6) [4]	3 (1.0) [3]	1 (0.3) [1]	10 (0.5) [10]
腹痛	3 (0.5) [3]	2 (0.3) [2]	3 (1.0) [3]	1 (0.3) [1]	9 (0.5) [9]
上腹部痛	0	3 (0.5) [3]	1 (0.3) [2]	3 (0.9) [3]	7 (0.4) [8]
大腸ポリープ	1 (0.2) [1]	3 (0.5) [3]	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	7 (0.4) [7]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
嘔吐	3 (0.5) [4]	0	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [7]
慢性胃炎	2 (0.3) [2]	4 (0.6) [4]	0	0	6 (0.3) [6]
齲歯	3 (0.5) [3]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	0	6 (0.3) [6]
痔核	2 (0.3) [2]	3 (0.5) [3]	0	0	5 (0.3) [5]
鼠径ヘルニア	0	4 (0.6) [4]	0	0	4 (0.2) [4]
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
嚥下障害	0	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
腹部不快感	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
腹部膨満	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
口唇炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
憩室	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
十二指腸炎	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
過敏性腸症候群	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
食道炎	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
口内炎	0	0	0	2 (0.6) [2]	2 (0.1) [2]
歯肉腫脹	0	0	1 (0.3) [2]	0	1 (0.1) [2]
腹部ヘルニア	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腹部圧痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
痔瘻	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
根尖肉芽腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
便通不規則	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
大腸炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
潰瘍性大腸炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
クローン病	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
小腸炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
硬便	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
鼓腸	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
胃ポリープ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胃潰瘍	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
胃腸障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胃腸出血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
歯肉出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
歯肉痛	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血便排泄	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胃排出不全	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腸閉塞	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腸管ポリープ	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
口唇乾燥	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口唇浮腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腸間膜動脈硬化症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
非感染性歯肉炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
食道狭窄	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
急性膵炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口の錯感覚	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肛門周囲痛	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
唾液管閉塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
舌変色	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
臍ヘルニア	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	59 (9.2) [79]	49 (7.8) [61]	32 (10.2) [34]	34 (10.7) [47]	174 (9.2) [221]
筋痙縮	21 (3.3) [21]	8 (1.3) [9]	17 (5.4) [18]	6 (1.9) [6]	52 (2.7) [54]
背部痛	8 (1.3) [8]	12 (1.9) [12]	4 (1.3) [4]	8 (2.5) [8]	32 (1.7) [32]
変形性関節症	4 (0.6) [4]	4 (0.6) [4]	1 (0.3) [1]	3 (0.9) [3]	12 (0.6) [12]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
関節痛	4 (0.6) [5]	4 (0.6) [4]	0	3 (0.9) [3]	11 (0.6) [12]
筋骨格痛	3 (0.5) [3]	4 (0.6) [4]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	10 (0.5) [10]
頚部痛	3 (0.5) [3]	4 (0.6) [4]	0	1 (0.3) [1]	8 (0.4) [8]
筋肉痛	0	3 (0.5) [3]	1 (0.3) [1]	3 (0.9) [4]	7 (0.4) [8]
骨粗鬆症	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.9) [3]	7 (0.4) [7]
四肢痛	5 (0.8) [5]	0	0	2 (0.6) [2]	7 (0.4) [7]
滑液包炎	3 (0.5) [4]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [7]
側腹部痛	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
変形性脊椎症	3 (0.5) [4]	0	1 (0.3) [1]	0	4 (0.2) [5]
腱炎	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
椎間板突出	2 (0.3) [4]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [5]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [3]	3 (0.2) [5]
筋攣縮	1 (0.2) [1]	0	2 (0.6) [2]	0	3 (0.2) [3]
筋骨格系胸痛	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	3 (0.2) [3]
関節炎	0	0	0	2 (0.6) [2]	2 (0.1) [2]
線維筋痛	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
椎間板障害	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
関節腫脹	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
筋骨格硬直	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
顎関節症候群	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
肋軟骨炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
足変形	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
椎間板変性症	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
関節摩擦音	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
関節不安定	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
関節可動域低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋緊張	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
筋力低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋骨格不快感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
筋骨格障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
顎痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
関節周囲炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
リウマチ性障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
関節リウマチ	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
仙腸骨炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
側弯症	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
脊柱管狭窄症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脊椎痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脊椎すべり症	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
斜頚	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
臨床検査	41 (6.4) [55]	39 (6.2) [49]	15 (4.8) [19]	16 (5.0) [22]	111 (5.9) [145]
尿中蛋白陽性	4 (0.6) [5]	3 (0.5) [3]	0	2 (0.6) [2]	9 (0.5) [10]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
血中ブドウ糖増加	2 (0.3) [2]	3 (0.5) [3]	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	9 (0.5) [9]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5) [3]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	7 (0.4) [8]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.6) [4]	1 (0.2) [2]	2 (0.6) [2]	0	7 (0.4) [8]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	3 (0.9) [3]	6 (0.3) [6]
白血球数増加	0	4 (0.6) [4]	0	2 (0.6) [2]	6 (0.3) [6]
血中クレアチニン増加	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
糸球体濾過率減少	1 (0.2) [1]	4 (0.6) [4]	0	0	5 (0.3) [5]
心拍数増加	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
好中球数増加	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
血小板数減少	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [3]	1 (0.3) [1]	0	4 (0.2) [5]
血圧上昇	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
血中カリウム減少	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
体重減少	0	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	0	3 (0.2) [3]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血中クロール減少	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
血中尿素増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
心電図Ｔ波逆転	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
肝酵素上昇	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
アンドロゲン増加	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
好塩基球数増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
骨髄生検	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚生検	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血中ビリルビン増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中コレステロール異常	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
血中コリンエステラーゼ増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ異常	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血中ブドウ糖減少	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中乳酸脱水素酵素異常	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血中カリウム増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血圧低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血中ナトリウム減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血中テストステロン減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尿中血陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胸部Ｘ線異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心エコー像異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
心電図ＱＴ延長	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
心電図Ｔ波交互脈	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
好酸球数増加	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胃内ｐＨ低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肝酵素異常	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼圧上昇	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
脂質異常	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
肝機能検査値上昇	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
リンパ球百分率増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
好中球数減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
便潜血陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尿中赤血球陽性	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
トロポニン増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尿中ケトン体陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
体重増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
白血球数減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
尿中白血球陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	27 (4.2) [34]	29 (4.6) [44]	16 (5.1) [20]	17 (5.3) [20]	89 (4.7) [118]
転倒	3 (0.5) [3]	3 (0.5) [6]	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	9 (0.5) [12]
靭帯捻挫	4 (0.6) [7]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	8 (0.4) [11]
挫傷	3 (0.5) [3]	2 (0.3) [2]	0	2 (0.6) [2]	7 (0.4) [7]
肉離れ	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	7 (0.4) [7]
肋骨骨折	0	3 (0.5) [3]	1 (0.3) [2]	2 (0.6) [2]	6 (0.3) [7]
熱射病	0	3 (0.5) [3]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
皮膚擦過傷	0	5 (0.8) [5]	0	0	5 (0.3) [5]
動物咬傷	4 (0.6) [4]	0	0	0	4 (0.2) [4]
節足動物咬傷	0	0	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	4 (0.2) [4]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
手骨折	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
裂傷	0	1 (0.2) [1]	2 (0.6) [2]	0	3 (0.2) [3]
四肢損傷	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
股関節部骨折	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [3]
アルコール中毒	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
節足動物刺傷	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
足骨折	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
熱中症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
処置による疼痛	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
交通事故	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
軟部組織損傷	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
ストレス骨折	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
歯牙破折	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
腹壁損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
足関節部骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
背部損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
骨挫傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
胸部損傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脳振盪	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頭蓋脳損傷	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
上顎炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
擦過傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
毒性物質曝露	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
顔面骨骨折	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
耳内異物	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
頭部損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
靭帯断裂	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腰椎骨折	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
処置による低血圧	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
肺挫傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
フューム吸引性呼吸障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚創傷	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
蛇咬傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脊柱損傷	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
刺創	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
上肢骨折	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
創傷	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
代謝および栄養障害	21 (3.3) [28]	34 (5.4) [41]	15 (4.8) [20]	19 (6.0) [24]	89 (4.7) [113]
低カリウム血症	5 (0.8) [6]	7 (1.1) [8]	5 (1.6) [6]	4 (1.3) [5]	21 (1.1) [25]
高血糖	4 (0.6) [4]	8 (1.3) [8]	0	1 (0.3) [1]	13 (0.7) [13]
高脂血症	1 (0.2) [1]	5 (0.8) [5]	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	10 (0.5) [10]
低ナトリウム血症	2 (0.3) [2]	3 (0.5) [3]	2 (0.6) [2]	3 (0.9) [3]	10 (0.5) [10]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
痛風	3 (0.5) [3]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	0	6 (0.3) [6]
脱水	0	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
糖尿病	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	5 (0.3) [5]
ビタミンD欠乏	1 (0.2) [1]	0	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
高コレステロール血症	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
食欲減退	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [2]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [4]
脂質異常症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
高トリグリセリド血症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
低カルシウム血症	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
低マグネシウム血症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
２型糖尿病	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	2 (0.6) [2]	2 (0.1) [2]
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
電解質失調	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
体液貯留	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
耐糖能障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
高ホモシステイン血症	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
高カリウム血症	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
低クロール血症	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
低血糖	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
低蛋白血症	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
食欲亢進	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
代謝性アシドーシス	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
神経系障害	31 (4.9) [38]	25 (4.0) [31]	13 (4.1) [13]	18 (5.7) [21]	87 (4.6) [103]
頭痛	5 (0.8) [5]	6 (1.0) [6]	3 (1.0) [3]	4 (1.3) [4]	18 (0.9) [18]
浮動性めまい	5 (0.8) [5]	5 (0.8) [6]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	13 (0.7) [14]
失神	4 (0.6) [4]	2 (0.3) [2]	0	3 (0.9) [4]	9 (0.5) [10]
振戦	4 (0.6) [4]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [6]
坐骨神経痛	0	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
味覚異常	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
頚動脈狭窄	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
手根管症候群	0	3 (0.5) [3]	0	0	3 (0.2) [3]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
感覚鈍麻	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
片頭痛	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	3 (0.2) [3]
痙攣発作	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
脳梗塞	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
脳虚血	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
末梢性ニューロパチー	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
失声症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
平衡障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頚動脈硬化症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
頚動脈疾患	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
中枢神経系病変	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
大脳動脈狭窄	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脳血管収縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脳血管不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
頚髄神経根障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脳症	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
本態性振戦	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
嗅覚減退	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
企図振戦	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肋間神経痛	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
代謝性脳症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
脊髄症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ミオクローヌス	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
神経圧迫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
睡眠の質低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尺骨神経管症候群	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (5.5) [42]	29 (4.6) [30]	7 (2.2) [7]	13 (4.1) [13]	84 (4.4) [92]
非心臓性胸痛	5 (0.8) [6]	2 (0.3) [2]	3 (1.0) [3]	4 (1.3) [4]	14 (0.7) [15]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
胸痛	3 (0.5) [3]	5 (0.8) [5]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	10 (0.5) [10]
末梢性浮腫	4 (0.6) [4]	4 (0.6) [4]	0	2 (0.6) [2]	10 (0.5) [10]
疲労	5 (0.8) [5]	2 (0.3) [2]	2 (0.6) [2]	0	9 (0.5) [9]
胸部不快感	7 (1.1) [7]	1 (0.2) [1]	0	0	8 (0.4) [8]
インフルエンザ様疾患	5 (0.8) [5]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.6) [2]	8 (0.4) [8]
発熱	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	7 (0.4) [7]
無力症	1 (0.2) [1]	3 (0.5) [3]	0	0	4 (0.2) [4]
疼痛	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
末梢腫脹	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
びくびく感	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
倦怠感	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
浮腫	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
嚢胞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
死亡	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
顔面浮腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
注射部位腫脹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
小結節	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
分泌物分泌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
圧痛	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	26 (4.1) [27]	26 (4.2) [29]	6 (1.9) [8]	17 (5.3) [19]	75 (4.0) [83]
湿疹	2 (0.3) [2]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [2]	6 (1.9) [6]	14 (0.7) [14]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
発疹	4 (0.6) [4]	2 (0.3) [2]	2 (0.6) [2]	3 (0.9) [5]	11 (0.6) [13]
そう痒症	3 (0.5) [3]	4 (0.6) [5]	0	3 (0.9) [3]	10 (0.5) [11]
接触皮膚炎	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
斑状出血	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
紅斑	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
皮膚嚢腫	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
寝汗	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
蕁麻疹	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
光線角化症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脱毛症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
円形脱毛症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
水疱	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
皮膚炎	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
薬疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚乾燥	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
皮膚肉芽腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
汗腺炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
多汗症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
過敏性血管炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
爪破損	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
点状出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
痒疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
紅斑性皮疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
そう痒性皮疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚病変	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚潰瘍	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚しわ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
顔面腫脹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
乾皮症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心臓障害	18 (2.8) [20]	28 (4.5) [38]	11 (3.5) [11]	5 (1.6) [8]	62 (3.3) [77]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
心房細動	4 (0.6) [4]	3 (0.5) [3]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	9 (0.5) [9]
冠動脈疾患	2 (0.3) [2]	4 (0.6) [4]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	8 (0.4) [8]
急性心筋梗塞	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [6]
心筋虚血	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [3]	1 (0.3) [1]	0	4 (0.2) [5]
動悸	0	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [2]	4 (0.2) [5]
不整脈	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	0	0	4 (0.2) [4]
心室性期外収縮	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.6) [2]	0	4 (0.2) [4]
狭心症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	3 (0.2) [3]
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
不安定狭心症	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
心房粗動	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
徐脈	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
うっ血性心不全	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
冠動脈閉塞	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
結節性不整脈	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
冠動脈硬化症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心房頻脈	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
完全房室ブロック	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
右脚ブロック	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心不全	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
慢性心不全	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
心タンポナーデ	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心肺停止	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
慢性肺性心	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
微小血管性冠動脈疾患	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心膜線維症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
右房拡大	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
洞性徐脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
洞性頻脈	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
上室性期外収縮	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頻脈	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
発作性頻脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
血管障害	20 (3.1) [27]	14 (2.2) [16]	11 (3.5) [11]	8 (2.5) [8]	53 (2.8) [62]
高血圧	13 (2.0) [13]	10 (1.6) [10]	8 (2.5) [8]	4 (1.3) [4]	35 (1.8) [35]
末梢血管障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
血腫	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	0	0	4 (0.2) [4]
ほてり	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
低血圧	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
腸骨動脈閉塞	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
大動脈硬化症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
動脈狭窄	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
動脈硬化症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
血圧変動	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
側副血行	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
間欠性跛行	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
末梢動脈閉塞	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
末梢動脈狭窄	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腎および尿路障害	8 (1.3) [9]	15 (2.4) [20]	6 (1.9) [6]	15 (4.7) [16]	44 (2.3) [51]
血尿	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	3 (0.9) [3]	7 (0.4) [7]
腎結石症	0	2 (0.3) [3]	0	2 (0.6) [2]	4 (0.2) [5]
急性腎障害	0	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
緊張性膀胱	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
頻尿	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	0	3 (0.2) [3]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
蛋白尿	0	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
尿管結石症	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	3 (0.2) [3]
尿路結石	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
慢性腎臓病	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
糖尿	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
水腎症	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
腎機能障害	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
腎動脈の動脈硬化症	1 (0.2) [2]	0	0	0	1 (0.1) [2]
排尿困難	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
白血球尿	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
下部尿路症状	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
腎仙痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腎嚢胞	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
腎不全	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
腎損傷	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
腹圧性尿失禁	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
排尿躊躇	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尿失禁	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尿閉	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
眼障害	11 (1.7) [14]	17 (2.7) [18]	5 (1.6) [9]	3 (0.9) [3]	36 (1.9) [44]
白内障	5 (0.8) [6]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [3]	0	11 (0.6) [13]
結膜出血	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
霧視	0	0	0	2 (0.6) [2]	2 (0.1) [2]
硝子体浮遊物	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
加齢黄斑変性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
乱視	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
失明	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
結膜充血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
角膜瘢痕	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼乾燥	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼のアレルギー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
緑内障	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
円錐角膜	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
流涙増加	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
水晶体変色	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
水晶体混濁	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
夜盲	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
眼充血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
開放隅角緑内障	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
視神経鞘出血	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
羞明	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
瞼裂斑	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
網膜静脈閉塞	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
硝子体剥離	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
硝子体出血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼球乾燥症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
精神障害	10 (1.6) [11]	14 (2.2) [14]	4 (1.3) [5]	8 (2.5) [10]	36 (1.9) [40]
不眠症	4 (0.6) [4]	5 (0.8) [5]	0	3 (0.9) [3]	12 (0.6) [12]
うつ病	3 (0.5) [3]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	8 (0.4) [8]
不安	0	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	5 (0.3) [5]
パニック発作	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
アルコール乱用	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
注意欠陥多動性障害	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
譫妄	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
多幸気分	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
易刺激性	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
大うつ病	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
ニコチン依存	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
悪夢	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
落ち着きのなさ	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
睡眠障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
ストレス	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
自殺企図	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (1.6) [12]	8 (1.3) [9]	6 (1.9) [9]	8 (2.5) [8]	32 (1.7) [38]
基底細胞癌	0	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	0	3 (0.2) [3]
皮膚乳頭腫	0	0	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
腺癌	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
結腸癌	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
前立腺癌	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
脂漏性角化症	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
扁平上皮癌	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
急性骨髄性白血病	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
乳房の良性新生物	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
胃癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
大腸の良性新生物	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
脂肪腫	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
肺の悪性新生物	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
リンパ腫	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
胸腺の悪性新生物	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肝転移	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肺転移	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
脊椎転移	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
神経腫	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
再発食道癌	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
乳頭腫	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
直腸癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
皮膚癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尿道癌	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肝胆道系障害	7 (1.1) [7]	9 (1.4) [15]	3 (1.0) [3]	7 (2.2) [11]	26 (1.4) [36]
脂肪肝	0	4 (0.6) [4]	1 (0.3) [1]	2 (0.6) [2]	7 (0.4) [7]
肝機能異常	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [3]	4 (0.2) [6]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
肝嚢胞	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
胆管結石	0	2 (0.3) [3]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [4]
胆嚢炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
胆石症	0	0	0	2 (0.6) [2]	2 (0.1) [2]
薬物性肝障害	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
胆嚢ポリープ	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
胆管炎	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
アルコール性肝疾患	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
慢性胆嚢炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肝硬変	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肝不全	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
肝腫大	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血液およびリンパ系障害	13 (2.0) [17]	6 (1.0) [7]	1 (0.3) [3]	5 (1.6) [6]	25 (1.3) [33]
貧血	2 (0.3) [3]	3 (0.5) [3]	0	4 (1.3) [4]	9 (0.5) [10]
白血球増加症	4 (0.6) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	0	6 (0.3) [6]
リンパ節症	2 (0.3) [2]	0	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
内出血発生の増加傾向	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
白血球障害	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
凝血異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
出血性貧血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
鉄欠乏性貧血	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
縦隔リンパ節腫脹	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
リンパ球増加症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
リンパ球減少症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
大赤血球症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
好中球減少症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
正球性貧血	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
血小板減少症	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
免疫系障害	4 (0.6) [5]	7 (1.1) [7]	4 (1.3) [4]	4 (1.3) [4]	19 (1.0) [20]
季節性アレルギー	1 (0.2) [1]	5 (0.8) [5]	3 (1.0) [3]	0	9 (0.5) [9]
過敏症	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.9) [3]	6 (0.3) [6]
薬物過敏症	1 (0.2) [2]	2 (0.3) [2]	0	0	3 (0.2) [4]
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
生殖系および乳房障害	5 (0.8) [5]	8 (1.3) [8]	2 (0.6) [2]	4 (1.3) [4]	19 (1.0) [19]
良性前立腺肥大症	2 (0.3) [2]	6 (1.0) [6]	1 (0.3) [1]	3 (0.9) [3]	12 (0.6) [12]
勃起不全	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
前立腺炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
乳房腫大	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
乳房腫瘤	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
骨盤痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
耳および迷路障害	5 (0.8) [6]	8 (1.3) [8]	0	4 (1.3) [4]	17 (0.9) [18]
回転性めまい	3 (0.5) [3]	4 (0.6) [4]	0	1 (0.3) [1]	8 (0.4) [8]
耳鳴	0	0	0	2 (0.6) [2]	2 (0.1) [2]
耳垢栓塞	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
耳部腫脹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
聴力低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
乗物酔い	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
耳漏	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
突発性難聴	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
鼓膜穿孔	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頭位性回転性めまい	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
気管支原性嚢胞	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
陰嚢水瘤	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
包茎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 261　全ての有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
汗孔角化症	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
内分泌障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
副腎腫瘤	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
甲状腺機能低下症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
製品の問題	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
医療機器不具合	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
社会環境	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
アルコール摂取	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.1

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	112 (17.5) [173]	91 (14.6) [139]	48 (15.3) [74]	40 (12.6) [79]	291 (15.3) [465]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (5.6) [40]	20 (3.2) [26]	22 (7.0) [23]	12 (3.8) [17]	90 (4.7) [106]
発声障害	19 (3.0) [19]	3 (0.5) [3]	13 (4.1) [13]	5 (1.6) [5]	40 (2.1) [40]
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.6) [4]	7 (1.1) [8]	3 (1.0) [3]	4 (1.3) [6]	18 (0.9) [21]
呼吸困難	5 (0.8) [5]	3 (0.5) [5]	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	12 (0.6) [14]
口腔咽頭痛	3 (0.5) [3]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [6]
咽喉刺激感	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	4 (0.2) [4]
咳嗽	2 (0.3) [3]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [4]
気道うっ血	3 (0.5) [3]	0	0	0	3 (0.2) [3]
上気道の炎症	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [2]	0	2 (0.1) [3]
鼻閉	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
気管支拡張症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
気管支痙攣	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
奇異性気管支痙攣	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
喀血	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
しゃっくり	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口腔咽頭不快感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
扁桃嚢胞	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
喘鳴	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
感染症および寄生虫症	33 (5.2) [44]	19 (3.0) [22]	17 (5.4) [22]	16 (5.0) [17]	85 (4.5) [105]
口腔カンジダ症	8 (1.3) [11]	4 (0.6) [4]	4 (1.3) [4]	3 (0.9) [3]	19 (1.0) [22]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
上気道感染	8 (1.3) [10]	2 (0.3) [2]	3 (1.0) [3]	3 (0.9) [3]	16 (0.8) [18]
気管支炎	4 (0.6) [5]	3 (0.5) [3]	2 (0.6) [2]	1 (0.3) [1]	10 (0.5) [11]
肺炎	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (1.0) [3]	3 (0.9) [3]	8 (0.4) [8]
上咽頭炎	1 (0.2) [2]	2 (0.3) [3]	2 (0.6) [3]	1 (0.3) [1]	6 (0.3) [9]
咽頭炎	1 (0.2) [1]	0	3 (1.0) [3]	0	4 (0.2) [4]
カンジダ感染	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
食道カンジダ症	3 (0.5) [3]	0	0	0	3 (0.2) [3]
鼻炎	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
副鼻腔炎	0	3 (0.5) [3]	0	0	3 (0.2) [3]
細気管支炎	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
インフルエンザ	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
気道感染	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
結膜炎	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
耳感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
真菌感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
歯肉炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
帯状疱疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
下気道感染	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肺膿瘍	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肺感染	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
口腔ヘルペス	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
中耳炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
細菌性肺炎	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
肺結核	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
尿路感染	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
臨床検査	15 (2.3) [22]	15 (2.4) [19]	3 (1.0) [3]	6 (1.9) [9]	39 (2.1) [53]
尿中蛋白陽性	3 (0.5) [4]	3 (0.5) [3]	0	1 (0.3) [1]	7 (0.4) [8]
心拍数増加	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	0	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.6) [2]	4 (0.2) [4]
血中ブドウ糖増加	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	0	4 (0.2) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
血中クレアチニン増加	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
血中尿素増加	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
血小板数減少	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中コリンエステラーゼ増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ異常	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血中乳酸脱水素酵素異常	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血圧上昇	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
心電図ＱＴ延長	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
心電図Ｔ波逆転	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
糸球体濾過率減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
肝機能検査値上昇	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
尿中赤血球陽性	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
尿中ケトン体陽性	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
体重増加	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
白血球数減少	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
白血球数増加	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
胃腸障害	13 (2.0) [13]	10 (1.6) [13]	4 (1.3) [4]	4 (1.3) [6]	31 (1.6) [36]
口内乾燥	4 (0.6) [4]	5 (0.8) [5]	1 (0.3) [1]	0	10 (0.5) [10]
便秘	1 (0.2) [1]	3 (0.5) [3]	0	1 (0.3) [1]	5 (0.3) [5]
悪心	2 (0.3) [2]	0	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (0.6) [2]	0	2 (0.1) [2]
歯痛	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
腹部膨満	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腹痛	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
腹部圧痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
慢性胃炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
クローン病	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
齲歯	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
消化不良	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
硬便	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口唇乾燥	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
口内炎	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
舌変色	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
嘔吐	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.7) [11]	4 (0.6) [6]	7 (2.2) [7]	5 (1.6) [7]	27 (1.4) [31]
筋痙縮	9 (1.4) [9]	2 (0.3) [3]	5 (1.6) [5]	3 (0.9) [3]	19 (1.0) [20]
筋攣縮	1 (0.2) [1]	0	2 (0.6) [2]	0	3 (0.2) [3]
骨粗鬆症	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
筋肉痛	0	0	0	1 (0.3) [2]	1 (0.1) [2]
背部痛	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
側腹部痛	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
関節不安定	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
筋力低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心臓障害	6 (0.9) [7]	11 (1.8) [12]	3 (1.0) [3]	1 (0.3) [3]	21 (1.1) [25]
不整脈	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
心房細動	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	0	3 (0.2) [3]
動悸	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [2]	2 (0.1) [3]
冠動脈疾患	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
結節性不整脈	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
心室性期外収縮	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	0	2 (0.1) [2]
心筋虚血	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.1) [2]
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
狭心症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
不安定狭心症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
心房粗動	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
心不全	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
慢性肺性心	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
頻脈	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
発作性頻脈	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
代謝および栄養障害	2 (0.3) [3]	11 (1.8) [12]	2 (0.6) [3]	4 (1.3) [5]	19 (1.0) [23]
低カリウム血症	2 (0.3) [3]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [3]	2 (0.6) [3]	10 (0.5) [13]
高血糖	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
高脂血症	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
高トリグリセリド血症	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
低ナトリウム血症	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
低蛋白血症	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
食欲亢進	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
神経系障害	11 (1.7) [11]	4 (0.6) [4]	2 (0.6) [2]	2 (0.6) [2]	19 (1.0) [19]
振戦	3 (0.5) [3]	0	1 (0.3) [1]	0	4 (0.2) [4]
浮動性めまい	2 (0.3) [2]	1 (0.2) [1]	0	0	3 (0.2) [3]
頭痛	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
味覚異常	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
失声症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
脳梗塞	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
脳血管不全	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
感覚鈍麻	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
ミオクローヌス	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
睡眠の質低下	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
痙攣発作	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.9) [6]	4 (0.6) [4]	0	2 (0.6) [2]	12 (0.6) [12]
胸部不快感	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
胸痛	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
インフルエンザ様疾患	2 (0.3) [2]	0	0	0	2 (0.1) [2]
発熱	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
無力症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
死亡	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
びくびく感	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
血管障害	3 (0.5) [3]	5 (0.8) [5]	3 (1.0) [3]	0	11 (0.6) [11]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
高血圧	3 (0.5) [3]	5 (0.8) [5]	2 (0.6) [2]	0	10 (0.5) [10]
ほてり	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	4 (0.6) [4]	3 (0.5) [5]	0	3 (0.9) [3]	10 (0.5) [12]
発疹	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
そう痒症	0	1 (0.2) [2]	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [3]
円形脱毛症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
薬疹	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
湿疹	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
痒疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
そう痒性皮疹	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
腎および尿路障害	2 (0.3) [2]	4 (0.6) [4]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	8 (0.4) [8]
腎機能障害	0	2 (0.3) [2]	0	0	2 (0.1) [2]
糖尿	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
頻尿	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
蛋白尿	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
腎嚢胞	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
腎損傷	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
排尿躊躇	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.2) [1]	2 (0.3) [2]	0	2 (0.6) [3]	5 (0.3) [6]
貧血	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
リンパ節症	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
縦隔リンパ節腫脹	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
リンパ球増加症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
リンパ球減少症	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
大赤血球症	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
精神障害	2 (0.3) [2]	2 (0.3) [2]	1 (0.3) [1]	0	5 (0.3) [5]
うつ病	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
不眠症	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.1) [2]
多幸気分	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
耳および迷路障害	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
聴力低下	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
耳鳴	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
鼓膜穿孔	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	3 (0.2) [3]
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [2]
乳房腫大	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
眼障害	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.3) [1]	2 (0.1) [3]
白内障	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
緑内障	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
霧視	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
気管支原性嚢胞	0	0	0	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]

表 262　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010006 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=639) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=625) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=314) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=318) n (%) [Events]	All Subjects (N=1896) n (%) [Events]
肝機能異常	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.1) [1]
免疫系障害	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
季節性アレルギー	1 (0.2) [1]	0	0	0	1 (0.1) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]
再発食道癌	0	0	1 (0.3) [1]	0	1 (0.1) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Suspected to be drug-related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 20.1

2.7.6.3.5 PT010007 試験

表 263 全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]	115 (82.7) [388]	114 (82.6) [366]	58 (82.9) [193]	57 (82.6) [162]	344 (82.7) [1109]
感染症および寄生虫症	83 (59.7) [167]	77 (55.8) [139]	39 (55.7) [77]	41 (59.4) [69]	240 (57.7) [452]
上咽頭炎	45 (32.4) [69]	43 (31.2) [57]	22 (31.4) [33]	24 (34.8) [30]	134 (32.2) [189]
気管支炎	15 (10.8) [21]	11 (8.0) [20]	8 (11.4) [10]	7 (10.1) [8]	41 (9.9) [59]
肺炎	14 (10.1) [14]	5 (3.6) [5]	4 (5.7) [4]	4 (5.8) [4]	27 (6.5) [27]
上気道感染	10 (7.2) [11]	8 (5.8) [12]	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	21 (5.0) [26]
インフルエンザ	5 (3.6) [5]	7 (5.1) [7]	3 (4.3) [3]	6 (8.7) [6]	21 (5.0) [21]
咽頭炎	3 (2.2) [3]	5 (3.6) [5]	3 (4.3) [3]	2 (2.9) [2]	13 (3.1) [13]
口腔カンジダ症	5 (3.6) [10]	0	3 (4.3) [3]	3 (4.3) [4]	11 (2.6) [17]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
結膜炎	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	1 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [7]
鼻炎	4 (2.9) [4]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
足部白癬	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [4]	1 (1.4) [1]	0	6 (1.4) [6]
食道カンジダ症	3 (2.2) [5]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [7]
胃腸炎	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
帯状疱疹	2 (1.4) [2]	0	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
細菌性肺炎	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
尿路感染	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	0	0	4 (1.0) [4]
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
歯肉炎	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
ヘリコバクター感染	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	0	0	3 (0.7) [3]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
歯周炎	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	0	0	3 (0.7) [3]
蜂巣炎	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
ヘモフィルス感染	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
口腔ヘルペス	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
中咽頭カンジダ症	0	0	2 (2.9) [2]	0	2 (0.5) [2]
中耳炎	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]
急性副鼻腔炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
モラクセラ性気管支炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
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]
感染性腸炎	0	0	0	1 (1.4) [1]	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]
真菌性咽頭炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
消化管感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
単純ヘルペス	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
麦粒腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
感染性胸水	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
下気道感染	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺膿瘍	1 (0.7) [1]	0	0	0	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]
外耳炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
爪囲炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
気道感染	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
敗血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
敗血症性ショック	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
副鼻腔炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
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	34 (24.5) [42]	32 (23.2) [50]	21 (30.0) [25]	12 (17.4) [12]	99 (23.8) [129]
発声障害	10 (7.2) [10]	1 (0.7) [1]	9 (12.9) [9]	3 (4.3) [3]	23 (5.5) [23]
慢性閉塞性肺疾患	7 (5.0) [8]	11 (8.0) [21]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	22 (5.3) [33]
上気道の炎症	5 (3.6) [8]	7 (5.1) [9]	5 (7.1) [7]	0	17 (4.1) [24]
口腔咽頭痛	5 (3.6) [5]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	8 (1.9) [8]
呼吸困難	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [2]	0	3 (0.7) [4]
気胸	0	2 (1.4) [3]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [4]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
咳嗽	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]
鼻出血	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
喀血	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]
喘息	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
呼吸不全	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
鼻漏	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
急性呼吸不全	1 (0.7) [1]	0	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	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	
無気肺	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
咽喉乾燥	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
血胸	0	1 (0.7) [1]	0	0	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	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
鼻閉塞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
口腔咽頭不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胸膜炎	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
自然気胸	0	1 (0.7) [1]	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]
痰貯留	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
上気道咳症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胃腸障害	25 (18.0) [33]	19 (13.8) [29]	12 (17.1) [16]	15 (21.7) [16]	71 (17.1) [94]
便秘	6 (4.3) [6]	5 (3.6) [8]	4 (5.7) [4]	2 (2.9) [2]	17 (4.1) [20]
下痢	3 (2.2) [3]	2 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	7 (1.7) [7]
腹痛	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
齲歯	0	4 (2.9) [4]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
胃炎	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
大腸ポリープ	1 (0.7) [1]	0	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	5 (1.2) [5]
悪心	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	2 (2.9) [2]	0	5 (1.2) [5]
慢性胃炎	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	0	4 (1.0) [4]
上腹部痛	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
口内乾燥	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
胃食道逆流性疾患	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
痔核	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]
口唇炎	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
消化不良	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
胃ポリープ	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
歯痛	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]
腹水	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
憩室	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
軟便	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
胃潰瘍	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
出血性胃潰瘍	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
胃腸出血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
歯肉痛	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
歯肉潰瘍	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
口唇浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
弛緩歯	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
食道破裂	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
膵嚢胞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
歯周病	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
小腸閉塞	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]
嘔吐	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	27 (19.4) [30]	22 (15.9) [25]	12 (17.1) [14]	9 (13.0) [9]	70 (16.8) [78]
筋痙縮	16 (11.5) [16]	6 (4.3) [6]	6 (8.6) [7]	3 (4.3) [3]	31 (7.5) [32]
背部痛	2 (1.4) [2]	4 (2.9) [4]	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	9 (2.2) [9]
筋肉痛	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	4 (1.0) [4]
関節痛	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]
筋骨格痛	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
筋骨格硬直	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
頚部痛	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
変形性関節症	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
側腹部痛	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
関節腫脹	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
骨粗鬆症	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
関節リウマチ	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
関節炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
びまん性特発性骨増殖症	0	0	1 (1.4) [1]	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]
変形性脊椎症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
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]
腱鞘炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	13 (9.4) [16]	14 (10.1) [16]	6 (8.6) [7]	9 (13.0) [10]	42 (10.1) [49]
湿疹	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	4 (5.7) [4]	4 (5.8) [4]	12 (2.9) [12]
発疹	2 (1.4) [3]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [2]	5 (1.2) [7]
接触皮膚炎	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	0	0	4 (1.0) [4]
紅斑	2 (1.4) [2]	0	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.7) [1]	0	2 (2.9) [2]	3 (0.7) [3]
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
蕁麻疹	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
急性熱性好中球性皮膚症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
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]
皮膚炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
アトピー性皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚乾燥	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
手皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	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]
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]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
酒さ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚剥脱	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]
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.8) [16]	8 (5.8) [19]	6 (8.6) [8]	5 (7.2) [6]	34 (8.2) [49]
挫傷	5 (3.6) [5]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	7 (1.7) [7]
靱帯捻挫	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
肋骨骨折	0	1 (0.7) [1]	2 (2.9) [2]	0	3 (0.7) [3]
転倒	0	2 (1.4) [6]	0	0	2 (0.5) [6]
節足動物咬傷	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
手骨折	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
頭部損傷	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
熱中症	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
半月板損傷	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
節足動物刺傷	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
胸部損傷	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
鎖骨骨折	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
圧迫骨折	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
足骨折	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
凍傷	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
熱射病	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
腸脛靭帯症候群	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
関節損傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
筋損傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
肉離れ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
交通事故	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚擦過傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚創傷	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
胸椎骨折	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
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]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
臨床検査	10 (7.2) [12]	8 (5.8) [11]	6 (8.6) [10]	4 (5.8) [5]	28 (6.7) [38]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	2 (2.9) [2]	0	5 (1.2) [5]
血中ブドウ糖増加	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	0	0	3 (0.7) [3]
体重減少	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
白血球数増加	0	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
胸部Ｘ線異常	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
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]
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]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
血中アルブミン減少	0	1 (0.7) [1]	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増加	0	0	0	1 (1.4) [1]	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]
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肝酵素上昇	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]
便潜血	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血小板数減少	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
尿中白血球陽性	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
神経系障害	10 (7.2) [12]	10 (7.2) [10]	5 (7.1) [5]	3 (4.3) [3]	28 (6.7) [30]
頭痛	2 (1.4) [3]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	6 (1.4) [7]
浮動性めまい	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
振戦	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
脳梗塞	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
認知症	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]
感覚鈍麻	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
嗅覚減退	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
肋間神経痛	0	1 (0.7) [1]	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]
神経痛	0	0	1 (1.4) [1]	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]
ヘルペス後神経痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
失神寸前の状態	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
緊張性頭痛	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
迷走神経障害	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
代謝および栄養障害	5 (3.6) [5]	9 (6.5) [11]	8 (11.4) [9]	5 (7.2) [5]	27 (6.5) [30]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
糖尿病	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
食欲減退	0	2 (1.4) [3]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [4]
脂質異常症	0	0	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	3 (0.7) [3]
痛風	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
高脂血症	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
脱水	0	0	2 (2.9) [2]	0	2 (0.5) [2]
耐糖能障害	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
高尿酸血症	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
高コレステロール血症	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
低アルブミン血症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
低血糖	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
低カリウム血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
低ナトリウム血症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肥満	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.8) [10]	8 (5.8) [13]	5 (7.1) [5]	4 (5.8) [4]	25 (6.0) [32]
発熱	3 (2.2) [3]	6 (4.3) [9]	0	0	9 (2.2) [12]
倦怠感	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [3]	0	0	3 (0.7) [4]
胸痛	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
胸部不快感	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.9) [2]	0	2 (0.5) [2]
末梢性浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
顔面浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
注入部位血管外漏出	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
浮腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
末梢腫脹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
異物感	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
乾燥症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
眼障害	7 (5.0) [10]	10 (7.2) [10]	2 (2.9) [3]	2 (2.9) [2]	21 (5.0) [25]
白内障	2 (1.4) [2]	4 (2.9) [4]	1 (1.4) [1]	0	7 (1.7) [7]
眼乾燥	0	0	0	2 (2.9) [2]	2 (0.5) [2]
眼脂	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
加齢黄斑変性	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
眼精疲労	0	0	1 (1.4) [1]	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]
眼の炎症	0	1 (0.7) [1]	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]
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]
老視	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
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]
心臓障害	5 (3.6) [5]	6 (4.3) [6]	1 (1.4) [1]	5 (7.2) [5]	17 (4.1) [17]
不整脈	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	0	0	3 (0.7) [3]
急性心筋梗塞	0	0	0	2 (2.9) [2]	2 (0.5) [2]
不安定狭心症	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
狭心症	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]
うっ血性心不全	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
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]
上室性頻脈	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
心室性期外収縮	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）	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	4 (5.7) [5]	3 (4.3) [3]	14 (3.4) [15]
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]
胃腺癌	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
胃癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
脂肪腫	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
肺腺癌	0	0	0	1 (1.4) [1]	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]
皮膚の新生物	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]
尿道癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
腎および尿路障害	4 (2.9) [5]	4 (2.9) [4]	1 (1.4) [1]	5 (7.2) [5]	14 (3.4) [15]
腎機能障害	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
緊張性膀胱	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
蛋白尿	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	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]
排尿異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
腎石灰沈着症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
頻尿	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
尿管結石症	0	1 (0.7) [1]	0	0	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]
血管障害	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	11 (2.6) [11]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
高血圧	3 (2.2) [3]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
大動脈瘤	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
動脈硬化症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
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]
低血圧	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
静脈瘤	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
精神障害	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [4]	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	10 (2.4) [11]
不眠症	3 (2.2) [3]	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
譫妄	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
うつ病	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
多幸気分	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
幻覚	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
幻聴	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肝胆道系障害	3 (2.2) [4]	2 (1.4) [5]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	7 (1.7) [11]
肝嚢胞	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
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]
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
急性胆嚢炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
薬物性肝障害	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]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
脂肪肝	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
免疫系障害	2 (1.4) [2]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	6 (1.4) [6]
季節性アレルギー	2 (1.4) [2]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	6 (1.4) [6]
生殖系および乳房障害	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	2 (2.9) [2]	0	6 (1.4) [6]
良性前立腺肥大症	0	2 (1.4) [2]	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]
勃起不全	0	1 (0.7) [1]	0	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]
突発性難聴	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
血液およびリンパ系障害	3 (2.2) [3]	0	0	1 (1.4) [1]	4 (1.0) [4]

表 263　全ての有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
貧血	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
播種性血管内凝固	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
鉄欠乏性貧血	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
陰嚢水瘤	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
脊髄小脳失調症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.1

表 264　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]	34 (24.5) [50]	16 (11.6) [17]	16 (22.9) [27]	9 (13.0) [10]	75 (18.0) [104]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.6) [12]	6 (4.3) [7]	9 (12.9) [10]	3 (4.3) [3]	30 (7.2) [32]
発声障害	9 (6.5) [9]	0	8 (11.4) [8]	3 (4.3) [3]	20 (4.8) [20]
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (2.2) [4]	0	0	3 (0.7) [4]
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]
呼吸困難	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
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	13 (9.4) [22]	4 (2.9) [4]	9 (12.9) [10]	3 (4.3) [4]	29 (7.0) [40]
口腔カンジダ症	4 (2.9) [8]	0	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [2]	7 (1.7) [12]

表 264　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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) [5]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [7]
気管支炎	2 (1.4) [4]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	4 (1.0) [6]
肺炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	4 (1.0) [4]
中咽頭カンジダ症	0	0	2 (2.9) [2]	0	2 (0.5) [2]
細菌性肺炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
上咽頭炎	0	0	1 (1.4) [2]	0	1 (0.2) [2]
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
真菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
真菌性咽頭炎	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]

表 264　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	7 (1.7) [7]
筋痙縮	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	7 (1.7) [7]
胃腸障害	2 (1.4) [2]	0	0	2 (2.9) [2]	4 (1.0) [4]
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
口内乾燥	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
大腸ポリープ	0	0	0	1 (1.4) [1]	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]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	4 (1.0) [4]
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]
血圧上昇	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 264　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
胸部Ｘ線異常	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
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]
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]
皮膚および皮下組織障害	3 (2.2) [3]	0	0	0	3 (0.7) [3]

表 264　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
蕁麻疹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
精神障害	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
多幸気分	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
幻覚	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]

表 264　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010007 試験）

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]
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]
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] Suspected to be drug-related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 20.1

2.7.6.3.6 PT010008 試験

表 265 全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	144 (74.2) [538]	133 (76.4) [459]	64 (72.7) [187]	341 (74.8) [1184]
感染症および寄生虫症	81 (41.8) [138]	63 (36.2) [106]	36 (40.9) [55]	180 (39.5) [299]
上気道感染	18 (9.3) [24]	18 (10.3) [21]	6 (6.8) [6]	42 (9.2) [51]
気管支炎	12 (6.2) [13]	8 (4.6) [10]	2 (2.3) [2]	22 (4.8) [25]
尿路感染	10 (5.2) [10]	6 (3.4) [9]	5 (5.7) [5]	21 (4.6) [24]
ウイルス性上気道感染	9 (4.6) [11]	5 (2.9) [6]	6 (6.8) [6]	20 (4.4) [23]
副鼻腔炎	11 (5.7) [14]	6 (3.4) [7]	2 (2.3) [3]	19 (4.2) [24]
上咽頭炎	7 (3.6) [9]	6 (3.4) [8]	4 (4.5) [4]	17 (3.7) [21]
肺炎	5 (2.6) [5]	8 (4.6) [8]	1 (1.1) [1]	14 (3.1) [14]
蜂巣炎	5 (2.6) [5]	4 (2.3) [4]	2 (2.3) [3]	11 (2.4) [12]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
口腔カンジダ症	5 (2.6) [6]	3 (1.7) [3]	2 (2.3) [3]	10 (2.2) [12]
急性副鼻腔炎	3 (1.5) [3]	4 (2.3) [4]	2 (2.3) [2]	9 (2.0) [9]
胃腸炎	3 (1.5) [3]	3 (1.7) [3]	3 (3.4) [3]	9 (2.0) [9]
カンジダ感染	1 (0.5) [3]	1 (0.6) [1]	2 (2.3) [3]	4 (0.9) [7]
帯状疱疹	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [3]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [5]
咽頭炎	3 (1.5) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
敗血症	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
結膜炎	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
インフルエンザ	3 (1.5) [3]	0	0	3 (0.7) [3]
鼻炎	0	1 (0.6) [1]	2 (2.3) [2]	3 (0.7) [3]
歯膿瘍	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
ウイルス感染	0	3 (1.7) [3]	0	3 (0.7) [3]
眼感染	1 (0.5) [2]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [3]
ウイルス性消化管感染	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
喉頭炎	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
歯感染	1 (0.5) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
外陰腟真菌感染	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
細菌性腟症	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
体部白癬	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
細気管支炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
膀胱炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
憩室炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
耳感染	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
真菌感染	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
せつ	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ウイルス性胃炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ヘルパンギーナ	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
麦粒腫	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
腎感染	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
迷路炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
ウイルス性喉頭炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ライム病	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
爪感染	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
食道カンジダ症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
中耳炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
爪囲炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
直腸周囲膿瘍	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
急性腎盂腎炎	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
膿尿	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
ブドウ球菌感染	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
重複感染	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (23.7) [64]	35 (20.1) [53]	15 (17.0) [19]	96 (21.1) [136]
慢性閉塞性肺疾患	12 (6.2) [13]	9 (5.2) [11]	1 (1.1) [1]	22 (4.8) [25]
呼吸困難	4 (2.1) [4]	5 (2.9) [5]	5 (5.7) [5]	14 (3.1) [14]
発声障害	6 (3.1) [6]	2 (1.1) [2]	5 (5.7) [5]	13 (2.9) [13]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
口腔咽頭痛	4 (2.1) [4]	5 (2.9) [5]	1 (1.1) [1]	10 (2.2) [10]
咳嗽	5 (2.6) [7]	4 (2.3) [4]	0	9 (2.0) [11]
急性呼吸不全	1 (0.5) [1]	3 (1.7) [3]	1 (1.1) [1]	5 (1.1) [5]
アレルギー性鼻炎	2 (1.0) [2]	3 (1.7) [3]	0	5 (1.1) [5]
喀痰増加	3 (1.5) [3]	2 (1.1) [2]	0	5 (1.1) [5]
呼吸不全	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
喀血	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
鼻閉	0	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
肺腫瘤	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
気道うっ血	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
喘鳴	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
低酸素症	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [2]	0	2 (0.4) [3]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
無気肺	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
鼻出血	1 (0.5) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
誤嚥性肺炎	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
副鼻腔うっ血	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
咽喉刺激感	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
肺気腫	0	1 (0.6) [2]	0	1 (0.2) [2]
慢性呼吸不全	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
高炭酸ガス血症	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
高粘稠性気管支分泌物	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
鼻甲介異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
咽頭紅斑	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
湿性咳嗽	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
肺高血圧症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺水腫	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺痛	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
鼻漏	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
変色痰	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血管運動性鼻炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	33 (17.0) [53]	32 (18.4) [44]	14 (15.9) [18]	79 (17.3) [115]
筋痙縮	6 (3.1) [6]	5 (2.9) [6]	9 (10.2) [10]	20 (4.4) [22]
背部痛	9 (4.6) [9]	7 (4.0) [8]	1 (1.1) [1]	17 (3.7) [18]
関節痛	4 (2.1) [5]	4 (2.3) [4]	0	8 (1.8) [9]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
滑液包炎	4 (2.1) [5]	2 (1.1) [2]	0	6 (1.3) [7]
変形性関節症	2 (1.0) [2]	4 (2.3) [4]	0	6 (1.3) [6]
骨粗鬆症	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	5 (1.1) [5]
腱炎	3 (1.5) [3]	2 (1.1) [2]	0	5 (1.1) [5]
筋骨格系胸痛	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
筋骨格痛	3 (1.5) [3]	1 (0.6) [1]	0	4 (0.9) [4]
四肢痛	3 (1.5) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
頚部痛	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
関節炎	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
側腹部痛	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
骨減少症	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
変形性脊椎症	1 (0.5) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
関節線維性癒着	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
骨喪失	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
線維筋痛	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
椎間板障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
関節摩擦音	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
関節可動域低下	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
関節腫脹	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
四肢腫瘤	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
筋骨格不快感	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
筋骨格硬直	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
筋肉痛	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
ミオパチー	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
仙腸骨炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
側弯症	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
滑液嚢腫	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
胃腸障害	28 (14.4) [38]	33 (19.0) [43]	9 (10.2) [14]	70 (15.4) [95]
下痢	5 (2.6) [5]	9 (5.2) [9]	2 (2.3) [2]	16 (3.5) [16]
胃食道逆流性疾患	5 (2.6) [5]	2 (1.1) [2]	3 (3.4) [3]	10 (2.2) [10]
悪心	3 (1.5) [3]	4 (2.3) [5]	2 (2.3) [2]	9 (2.0) [10]
消化不良	3 (1.5) [3]	4 (2.3) [4]	0	7 (1.5) [7]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
嘔吐	2 (1.0) [3]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [4]
腹痛	2 (1.0) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
便秘	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
齲歯	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	0	3 (0.7) [3]
鼡径ヘルニア	0	3 (1.7) [3]	0	3 (0.7) [3]
アフタ性潰瘍	0	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
胃炎	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
痔核	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
過敏性腸症候群	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
大腸ポリープ	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
食道炎	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
急性膵炎	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
歯痛	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
腹部ヘルニア	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
上腹部痛	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
根尖肉芽腫	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
慢性胃炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
クローン病	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
周期性嘔吐症候群	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
口内乾燥	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心窩部不快感	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
胃潰瘍	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
胃腸出血	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
歯肉痛	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
血便排泄	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
胃排出不全	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
食道運動障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
食道潰瘍	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
口腔障害	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
口の錯感覚	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
肛門周囲痛	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
唾液管閉塞	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
臍ヘルニア	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
傷害、中毒および処置合併症	23 (11.9) [33]	15 (8.6) [25]	9 (10.2) [9]	47 (10.3) [67]
動物咬傷	5 (2.6) [5]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	7 (1.5) [7]
靭帯捻挫	3 (1.5) [6]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	5 (1.1) [8]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
転倒	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [2]	0	5 (1.1) [6]
節足動物咬傷	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [2]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [5]
皮膚擦過傷	0	4 (2.3) [4]	0	4 (0.9) [4]
裂傷	0	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
肉離れ	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
挫傷	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
肋骨骨折	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
歯牙破折	0	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
股関節部骨折	1 (0.5) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
背部損傷	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
骨挫傷	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
脳挫傷	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
脳振盪	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
頭蓋脳損傷	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
上顎炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
毒性物質曝露	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
眼挫傷	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
足骨折	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
手骨折	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
腸脛靱帯症候群	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
靱帯断裂	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
四肢圧挫損傷	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
四肢損傷	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
腰椎骨折	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
つち指	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺挫傷	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
フューム吸引性呼吸障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
交通事故	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
蛇咬傷	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
脊柱損傷	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
サンバーン	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
上肢骨折	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
臨床検査	22 (11.3) [27]	18 (10.3) [23]	7 (8.0) [7]	47 (10.3) [57]
眼圧上昇	2 (1.0) [2]	4 (2.3) [4]	1 (1.1) [1]	7 (1.5) [7]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.5) [3]	1 (0.6) [3]	0	4 (0.9) [6]
視力検査異常	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	0	4 (0.9) [4]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
血中ブドウ糖増加	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
血圧上昇	0	0	2 (2.3) [2]	2 (0.4) [2]
糸球体濾過率減少	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
心拍数増加	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
トロポニン増加	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
白血球数増加	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
アンドロゲン増加	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血中クレアチニン増加	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
血中カリウム減少	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血圧低下	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血中テストステロン減少	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
尿中血陽性	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
骨密度減少	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
心電図Ｔ波逆転	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肝酵素異常	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
肝酵素上昇	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
眼圧検査異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
乳房撮影異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
顕性屈折	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
便潜血陽性	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血小板数減少	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ビタミンD	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
体重減少	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
体重増加	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
尿中白血球陽性	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (12.4) [30]	14 (8.0) [16]	1 (1.1) [1]	39 (8.6) [47]
疲労	5 (2.6) [5]	3 (1.7) [3]	0	8 (1.8) [8]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
非心臓性胸痛	4 (2.1) [5]	2 (1.1) [2]	0	6 (1.3) [7]
末梢性浮腫	4 (2.1) [4]	2 (1.1) [2]	0	6 (1.3) [6]
末梢腫脹	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
胸痛	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [2]	0	3 (0.7) [4]
疼痛	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
分泌物分泌	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
無力症	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
胸部不快感	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
インフルエンザ様疾患	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
全身性炎症反応症候群	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
びくびく感	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
歩行障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
腫瘤	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
小結節	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
代謝および栄養障害	12 (6.2) [18]	18 (10.3) [22]	8 (9.1) [13]	38 (8.3) [53]
高血糖	3 (1.5) [3]	6 (3.4) [7]	0	9 (2.0) [10]
低カリウム血症	3 (1.5) [4]	1 (0.6) [1]	3 (3.4) [4]	7 (1.5) [9]
高コレステロール血症	2 (1.0) [2]	3 (1.7) [3]	0	5 (1.1) [5]
ビタミンD欠乏	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	5 (1.1) [5]
低ナトリウム血症	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
高脂血症	0	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
糖尿病	1 (0.5) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
脂質異常症	0	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
低マグネシウム血症	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
２型糖尿病	0	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
異常体重減少	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
食欲減退	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
高カリウム血症	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
高トリグリセリド血症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
低カルシウム血症	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
低血糖	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
乳酸アシドーシス	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
栄養障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
代謝性アシドーシス	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
神経系障害	19 (9.8) [22]	16 (9.2) [25]	3 (3.4) [5]	38 (8.3) [52]
頭痛	2 (1.0) [2]	4 (2.3) [4]	1 (1.1) [1]	7 (1.5) [7]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
浮動性めまい	3 (1.5) [3]	2 (1.1) [4]	1 (1.1) [1]	6 (1.3) [8]
失神	3 (1.5) [3]	2 (1.1) [3]	0	5 (1.1) [6]
振戦	4 (2.1) [4]	0	0	4 (0.9) [4]
坐骨神経痛	0	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
頚動脈狭窄	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
手根管症候群	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
脳症	1 (0.5) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
下肢静止不能症候群	0	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
くも膜嚢胞	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
平衡障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
脳梗塞	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
頚髄神経根障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
認知症	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
異常感覚	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
味覚異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
過眠症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
感覚鈍麻	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
嗜眠	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
代謝性脳症	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
末梢性ニューロパチー	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
腓骨神経麻痺	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
痙攣発作	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
傾眠	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
心臓障害	12 (6.2) [12]	12 (6.9) [20]	10 (11.4) [10]	34 (7.5) [42]
心房細動	1 (0.5) [1]	3 (1.7) [3]	1 (1.1) [1]	5 (1.1) [5]
急性心筋梗塞	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	0	3 (0.7) [3]
狭心症	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
冠動脈疾患	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
不安定狭心症	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
完全房室ブロック	1 (0.5) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
冠動脈閉塞	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
心筋梗塞	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
心室性期外収縮	0	0	2 (2.3) [2]	2 (0.4) [2]
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.6) [2]	0	1 (0.2) [2]
急性冠動脈症候群	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
不整脈	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心房粗動	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
心房頻脈	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
徐脈	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
右脚ブロック	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
うっ血性心不全	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
微小血管性冠動脈疾患	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
心筋虚血	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
結節性不整脈	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
動悸	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
右房拡大	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
上室性頻脈	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
頻脈	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
発作性頻脈	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心室性頻脈	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
眼障害	15 (7.7) [21]	8 (4.6) [10]	7 (8.0) [11]	30 (6.6) [42]
白内障	6 (3.1) [6]	0	2 (2.3) [3]	8 (1.8) [9]
嚢下白内障	4 (2.1) [4]	0	0	4 (0.9) [4]
皮質白内障	2 (1.0) [3]	0	0	2 (0.4) [3]
水晶体混濁	0	0	2 (2.3) [2]	2 (0.4) [2]
霧視	0	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
硝子体剥離	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
散瞳	1 (0.5) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
アトピー性角結膜炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
眼瞼炎	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
片側失明	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
結膜出血	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
角膜瘢痕	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
眼乾燥	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
眼瞼障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
緑内障	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
遠視	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
流涙増加	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
水晶体変色	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
黄斑円孔	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
眼充血	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
網膜剥離	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
視力障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
硝子体出血	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血管障害	11 (5.7) [11]	11 (6.3) [13]	5 (5.7) [5]	27 (5.9) [29]
高血圧	8 (4.1) [8]	6 (3.4) [6]	4 (4.5) [4]	18 (3.9) [18]
末梢血管障害	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
ほてり	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
低血圧	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
間欠性跛行	0	1 (0.6) [2]	0	1 (0.2) [2]
側副血行	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
静脈瘤	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	10 (5.2) [11]	11 (6.3) [15]	3 (3.4) [3]	24 (5.3) [29]
接触皮膚炎	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [3]	0	4 (0.9) [5]
そう痒症	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	0	4 (0.9) [4]
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
発疹	1 (0.5) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
光線角化症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
脱毛症	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
皮膚嚢腫	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
皮膚乾燥	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
斑状出血	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
湿疹	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
紅斑	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
皮膚肉芽腫	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
汗腺炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
過敏性血管炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
神経皮膚炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
寝汗	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
紅斑性皮疹	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
全身性皮疹	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
顔面腫脹	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
精神障害	12 (6.2) [13]	10 (5.7) [11]	2 (2.3) [4]	24 (5.3) [28]
不眠症	4 (2.1) [4]	4 (2.3) [4]	0	8 (1.8) [8]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
うつ病	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	2 (2.3) [2]	6 (1.3) [6]
不安	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
アルコール乱用	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
錯乱状態	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
易刺激性	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
気分動揺	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
ニコチン依存	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
悪夢	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
パニック発作	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
ストレス	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
自殺念慮	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
腎および尿路障害	5 (2.6) [6]	7 (4.0) [9]	4 (4.5) [4]	16 (3.5) [19]
腎結石症	1 (0.5) [2]	2 (1.1) [3]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [6]
急性腎障害	1 (0.5) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (0.4) [2]
高窒素血症	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
糖尿	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血尿	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
白血球尿	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
下部尿路症状	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
頻尿	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
蛋白尿	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
腎仙痛	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
腎機能障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
排尿躊躇	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
尿失禁	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血液およびリンパ系障害	10 (5.2) [14]	1 (0.6) [1]	2 (2.3) [4]	13 (2.9) [19]
白血球増加症	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	6 (1.3) [6]
貧血	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
内出血発生の増加傾向	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
リンパ節症	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
凝血異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
出血性貧血	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
類白血病反応	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
リンパ節炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
大赤血球症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
正球性貧血	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
血小板減少症	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
耳および迷路障害	4 (2.1) [5]	5 (2.9) [6]	1 (1.1) [1]	10 (2.2) [12]
回転性めまい	2 (1.0) [2]	4 (2.3) [4]	0	6 (1.3) [6]
伝音難聴	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
耳痛	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
耳管機能障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
聴力低下	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
乗物酔い	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
耳漏	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
免疫系障害	3 (1.5) [4]	3 (1.7) [3]	3 (3.4) [4]	9 (2.0) [11]
季節性アレルギー	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	3 (3.4) [4]	6 (1.3) [7]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
薬物過敏症	2 (1.0) [3]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [4]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.1) [6]	5 (2.9) [5]	0	9 (2.0) [11]
扁平上皮癌	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
基底細胞癌	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
腺癌	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺腺癌	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺転移	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚癌	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
肺扁平上皮癌	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
肝胆道系障害	5 (2.6) [5]	2 (1.1) [2]	0	7 (1.5) [7]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
胆嚢炎	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
胆石症	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
急性胆嚢炎	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肝硬変	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肝嚢胞	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
生殖系および乳房障害	3 (1.5) [6]	3 (1.7) [4]	0	6 (1.3) [10]
良性前立腺肥大症	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
前立腺炎	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
骨盤痛	1 (0.5) [4]	0	0	1 (0.2) [4]
乳房腫瘤	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
骨盤内うっ血	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 265　全ての有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
包茎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
内分泌障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
副腎腫瘤	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
社会環境	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
アルコール摂取	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
外科および内科処置	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
足指切断	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
TEAEs reported during study PT010006 are included.
MedDRA 20.1

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	35 (18.0) [58]	29 (16.7) [39]	17 (19.3) [34]	81 (17.8) [131]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.1) [10]	3 (1.7) [3]	7 (8.0) [7]	18 (3.9) [20]
発声障害	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	5 (5.7) [5]	10 (2.2) [10]
呼吸困難	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (1.1) [1]	3 (0.7) [3]
咽喉刺激感	2 (1.0) [2]	0	0	2 (0.4) [2]
咳嗽	1 (0.5) [2]	0	0	1 (0.2) [1]
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
鼻閉	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
喘鳴	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
感染症および寄生虫症	6 (3.1) [8]	5 (2.9) [6]	6 (6.8) [8]	17 (3.7) [22]
口腔カンジダ症	3 (1.5) [4]	2 (1.1) [2]	2 (2.3) [3]	7 (1.5) [9]

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
気管支炎	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [2]	0	3 (0.7) [4]
細気管支炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
耳感染	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
上咽頭炎	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
食道カンジダ症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
咽頭炎	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
肺炎	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
鼻炎	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
副鼻腔炎	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
臨床検査	6 (3.1) [6]	6 (3.4) [9]	3 (3.4) [3]	15 (3.3) [18]
眼圧上昇	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
心拍数増加	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [3]	0	1 (0.2) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血圧上昇	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
骨密度減少	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
心電図Ｔ波逆転	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
眼圧検査異常	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血小板数減少	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
体重増加	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.1) [4]	3 (1.7) [4]	5 (5.7) [6]	12 (2.6) [14]

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
筋痙縮	3 (1.5) [3]	1 (0.6) [2]	4 (4.5) [5]	8 (1.8) [10]
骨粗鬆症	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
筋骨格硬直	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
骨減少症	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
心臓障害	2 (1.0) [2]	5 (2.9) [5]	2 (2.3) [2]	9 (2.0) [9]
心房細動	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
急性心筋梗塞	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
狭心症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心房粗動	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
結節性不整脈	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
発作性頻脈	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心室性期外収縮	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
心室性頻脈	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
胃腸障害	6 (3.1) [6]	0	3 (3.4) [3]	9 (2.0) [9]
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.3) [2]	2 (0.4) [2]
腹痛	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
便秘	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
クローン病	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
口内乾燥	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
消化不良	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
悪心	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
嘔吐	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
眼障害	4 (2.1) [7]	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [2]	7 (1.5) [11]
白内障	3 (1.5) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (0.9) [4]

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
皮質白内障	1 (0.5) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
散瞳	1 (0.5) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
眼乾燥	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
緑内障	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.2) [1]
視力障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
代謝および栄養障害	1 (0.5) [2]	3 (1.7) [3]	1 (1.1) [2]	5 (1.1) [7]
低カリウム血症	1 (0.5) [2]	0	1 (1.1) [2]	2 (0.4) [4]
高血糖	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.4) [2]
低ナトリウム血症	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
血管障害	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	5 (1.1) [5]
高血圧	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	1 (1.1) [1]	5 (1.1) [5]
精神障害	2 (1.0) [2]	2 (1.1) [2]	0	4 (0.9) [4]

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
うつ病	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
不眠症	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.4) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	0	3 (0.7) [3]
無力症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
胸部不快感	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
びくびく感	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
神経系障害	3 (1.5) [3]	0	0	3 (0.7) [3]
振戦	3 (1.5) [3]	0	0	3 (0.7) [3]
腎および尿路障害	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	0	3 (0.7) [3]
糖尿	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
腎機能障害	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]
排尿躊躇	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 266　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（PT010008 試験）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=194) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=174) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=88) n (%) [Events]	All Subjects (N= 456) n (%) [Events]
血液およびリンパ系障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
大赤血球症	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
耳および迷路障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
聴力低下	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
免疫系障害	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
季節性アレルギー	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Suspected to be drug-related = possibly, probably, or definitely.
MedDRA 20.1

2.7.6.4　　死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

評価資料及び参考資料として提出する試験において報告された因果関係の否定できない重篤な有害事象（死亡例を含む）の一覧及び個別症例の詳細を以下に示した。因果関係の否定された重篤な有害事象（死亡例を含む）の個別症例の詳細については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 267　因果関係の否定できない重篤な有害事象（死亡例を含む）一覧

試験番号	投与薬剤	被験者番号	性別/年齢*/人種	有害事象名**（医師記載用語）	治験薬との因果関係***
PT001004	プラセボ MDI	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION） 肺炎（PNEUMONIA）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT003004	GFF MDI 36/7.2 µg	[redacted]	女性/7[redacted]歳/白人	低カリウム血症（HYPOKALEMIA）	関連あるかもしれない
PT003006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/白人	心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCTION）	関連あるかもしれない
PT003006	Spiriva 18 µg	[redacted]	男性/6[redacted]歳/白人	肺炎（PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT003006	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	男性/5[redacted]歳/白人	気管支痙攣（EXACERBATION OF BRONCHOSPASM）	明らかに関連あり
PT003006	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/6[redacted]歳/黒人	胸痛（CHEST PAIN）	関連あるかもしれない
PT003006	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	女性/4[redacted]歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003006	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/5[redacted]歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION） ライノウイルス感染（RHINOVIRUS INFECTION） 慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT003006	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	女性/7[redacted]歳/白人	心房粗動（ATRIAL FLUTTER W/ RAPID VENTRICULAR RESPONSE）	関連あるかもしれない
PT003006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/白人	脳血管発作（STROKE）	関連あるかもしれない
PT003006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted]歳/黒人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003006	プラセボ MDI	[redacted]	男性/7[redacted]歳/白人	鼻出血（EPISTAXIS）	関連あるかもしれない
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	女性/7[redacted]歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	明らかに関連あり
PT003007	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/4[redacted]歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/白人	第二度房室ブロック（SECOND DEGREE AV BLOCK） 心房粗動（ATRIAL FLUTTER） 心電図ＱＴ延長（PROLONGED QTCF）	おそらく関連あり おそらく関連あり おそらく関連あり
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/4[redacted]歳/白人	高血圧（HYPERTENSION）	関連あるかもしれない

表 267　因果関係の否定できない重篤な有害事象（死亡例を含む）一覧

試験番号	投与薬剤	被験者番号	性別/年齢*/人種	有害事象名**（医師記載用語）	治験薬との因果関係***
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/白人	心房細動（PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION）	関連あるかもしれない
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	女性/7[redacted] 歳/白人	肺炎（PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT003007	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	男性/4[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003007	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/7[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION） 急性呼吸不全（ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/4[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（SEVERE COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/白人	うっ血性心不全（CONGESTIVE HEART FAILURE） 肺炎（PNEUMONIA COMMUNITY-ACQUIRED）	おそらく関連あり おそらく関連あり
PT003007	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted] 歳/白人	肺炎（PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT003007	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/7[redacted] 歳/白人	胸部不快感（CHEST TIGHTNESS）	関連あるかもしれない
PT003007	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	女性/5[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003007	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted] 歳/白人	失神寸前の状態（PRESYNCOPE）	関連あるかもしれない
PT003014	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	女性/5[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003014	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	女性/5[redacted] 歳/白人	閉塞隅角緑内障（ACUTE NARROW ANGLE GLAUCOMA）	おそらく関連あり
PT003014	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/白人	尿閉（URINARY RETENTION）	おそらく関連あり
PT003014	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/7[redacted] 歳/白人	憩室炎（DIVERTICULITIS (UNCOMPLICATED)）	関連あるかもしれない
PT003014	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/白人	慢性心不全（WORSENING OF CHRONIC HEART FAILURE）	関連あるかもしれない
PT003014	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	不安定狭心症（UNSTABLE ANGINA）	関連あるかもしれない
PT003014	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF COPD）	関連あるかもしれない

表 267　因果関係の否定できない重篤な有害事象（死亡例を含む）一覧

試験番号	投与薬剤	被験者番号	性別/年齢*/人種	有害事象名**（医師記載用語）	治験薬との因果関係***
PT003014	プラセボ MDI	[redacted]	男性/5[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUDE EPISODE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE）	関連あるかもしれない
PT003014	プラセボ MDI	[redacted]	男性/5[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES ACUTE EXACERBATION）	おそらく関連あり
PT003014	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT003014	FF MDI 9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF COPD） 肺感染（PULMONARY INFECTION）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT003014	GP MDI 14.4 µg	[redacted]	男性/5[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE） 肺感染（PULMONARY INFECTION）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT003014	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010006	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010006	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	女性/6[redacted] 歳/白人	急性呼吸不全（ACUTE CHRONIC RESPIRATORY FAILURE） 慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT010006	BFF MDI 320/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/5[redacted] 歳/白人	心電図T波逆転（INVERTED T WAVES）	関連あるかもしれない
PT010006	BFF MDI 320/9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010006	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	女性/6[redacted] 歳/白人	非心臓性胸痛（NON-CARDIAC CHEST PAIN）	関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/白人	肺炎（RIGHT MIDDLE LOBE PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted] 歳/白人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF COPD）	関連あるかもしれない
PT010006	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	細菌性肺炎（BACTERIAL PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	不安定狭心症（UNSTABLE ANGINA	関連あるかもしれない

表 267　因果関係の否定できない重篤な有害事象（死亡例を含む）一覧

試験番号	投与薬剤	被験者番号	性別/年齢*/人種	有害事象名**（医師記載用語）	治験薬との因果関係***
				PECTORIS）	
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/アジア人	冠動脈疾患（SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE）	おそらく関連あり
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD ACUTE EXACERBATIONS） 慢性閉塞性肺疾患（COPD ACUTE EXACERBATIONS）	おそらく関連あり おそらく関連あり
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD ACUTE EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE）	関連あるかもしれない
PT010006	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010006	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	男性/5[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（AECOPD） 慢性閉塞性肺疾患（AECOPD）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT010006	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE(AECOPD)） 肺炎（COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATIONS）	関連あるかもしれない
PT010006	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted] 歳/アジア人	心房細動（ATRIAL FIBRILLATION）	関連あるかもしれない
PT010006	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	脳血管不全（CEREBRAL ARTERIAL INSUFFICIENCY）	関連あるかもしれない
PT010006	BFF MDI 320/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted] 歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE） 急性冠動脈症候群（ACUTE CORONARY SYNDROME）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない

表 267　因果関係の否定できない重篤な有害事象（死亡例を含む）一覧

試験番号	投与薬剤	被験者番号	性別/年齢*/人種	有害事象名**（医師記載用語）	治験薬との因果関係***
PT010006	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（AECOPD）	関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	死亡（UNKNOW CAUSE OF DEATH）	おそらく関連あり
PT010006	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE）	関連あるかもしれない
PT010006	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	肺結核（SECONDARY LUNG TUBERCULOSIS(PROGRESSIVE STAGE)）	関連あるかもしれない
PT010006	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	男性/6[redacted]歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE） 慢性閉塞性肺疾患（ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE）	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010006	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010007	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	大腸ポリープ（LARGE INTESTINE POLYP）	関連あるかもしれない
PT010007	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	細菌性肺炎（PNEUMONIA BACTERIAL）	関連あるかもしれない
PT010007	BFF MDI 320/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted]歳/アジア人	気管支肺アスペルギルス症（PULMONARY ASPERGILLOSIS SUSPECT）	関連あるかもしれない
PT010007	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	虚血性大腸炎（ISCHEMIC COLITIS）	関連あるかもしれない
PT010007	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/6[redacted]歳/アジア人	慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	関連あるかもしれない
PT010007	BFF MDI 320/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	中咽頭カンジダ症（PHARYNGEAL CANDIDIASIS）	おそらく関連あり
PT010007	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	肺炎（PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT010007	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	気管支炎（ACUTE BRONCHITIS）	おそらく関連あり
PT010007	Symbicort TBH 400/12 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	肺炎（PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT010007	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	男性/7[redacted]歳/アジア人	肺炎（PNEUMONIA）	関連あるかもしれない
PT010008	GFF MDI 14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted]歳/白人	急性心筋梗塞（ACUTE ONSET MI）	関連あるかもしれない

表 267　因果関係の否定できない重篤な有害事象（死亡例を含む）一覧

試験番号	投与薬剤	被験者番号	性別/年齢*/人種	有害事象名**（医師記載用語）	治験薬との因果関係***
PT010008	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	[redacted]	女性/6[redacted]歳/白人	白内障（CATARACT）	関連あるかもしれない

*　治験組入れ時の年齢
**　MedDRA(J) 基本語
***　治験責任医師等による判定

試験番号	：PT001004	実施国	：日本
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/7 歳	人種	：アジア人
治験薬剤	：プラセボ MDI BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 慢性閉塞性肺疾患 ：2. 肺炎

日本からの治験症例に関する報告。第 IIb 相試験 PT001004（中等度から重度の日本人慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に PT001（3 用量）の有効性及び安全性を評価する多施設共同 7 日間反復投与 4 期 4 治療クロスオーバー無作為化二重盲検プラセボ対照試験）に参加中の、7 歳アジア人男性（被験者 ID ）に、肺炎及び COPD 増悪が発現。

20 、治験に参加し、20 に無作為割付け。

20 、プラセボ 1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近のプラセボ投与日は 投与2日後＊。関連する病歴は 30 pack year の喫煙歴を伴う COPD（19 ～）。19 年より禁煙。その他の病歴は、高血圧症、高コレステロール血症、逆流性食道炎、便秘（20 ～）、糖尿病、白内障（20 ～）、単純性糖尿病網膜症（20 ～）、右虚血性視神経症（20 ～）、不眠症（20 ～）、心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術（20 ）、胃癌（20 ～20 ）、原発閉塞隅角（緑内障）（20 ～20 ）、自然気胸（20 ～20 ）、気胸（20 ～20 ）、右自然気胸（20 ～20 ）、右膿胸（20 ～20 ）。

COPD 治療薬は、アンブロキソール塩酸塩 45 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（20 ～）、ウルティブロ（インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物）110/50 µg 1 吸入（IH）QD（20 ～20 ）等。COPD に対して、治験依頼者が提供するアトロベント HFA（イプラトロピウム臭化物水和物 HFA）吸入 1 日 4 回を投与（20 ～20 ）。併用薬は、高血圧症に対して、メインテート（ビソプロロールフマル酸塩）3.75 mg 経口投与 QD（20 ～）、及びタナトリル（イミダプリル）2.5 mg 経口投与 QD（20 ～）、血栓症予防のためバイアスピリン（アセチルサリチル酸）100 mg 経口投与 QD、プラビックス（クロピドグレル硫酸塩）75 mg 経口投与 QD（20 ）、高コレステロール血症に対してリバロ OD（ピタバスタチンカルシウム）2 mg 経口投与 QD、逆流性食道炎に対してパリエット（ラベプラゾールナトリウム）10 mg 経口投与 QD、便秘に対してマグミット（酸化マグネシウム）500 mg 経口投与 QD（20 ～）、糖尿病に対してテネリア（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物）20 mg 経口投与 QD（20 ～）、ボグリボース OD 0.3 mg 経口投与 1 日 2 回投与（20 ～）、不眠症に対してブロチゾラム 0.25 mg 経口投与 QD（20 ～）。20 の Visit 2（投与前、無作為割付け）において、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 92 拍/分、血圧 120/81 mmHg、体温 36.2°C、投与前の肺機能検査では、FEV_1 1.42 L（50.67%）、FVC 3.08 L（88.58%）、及び FEV_1/FVC 46.14%であった。

投与2日後＊、非重篤の四肢脱力、咳嗽増加、及び喀痰増加が認められた。投与4日後＊、非重篤の発熱が認められた。これらの事象に対する治療は行われなかった。投与4日後＊、非重篤の発熱は回復した。

投与5日後＊、プラセボ投与群に割付け 5 日後、肺炎及び COPD 増悪が発現し、同日、入院となった。投与2日後＊ 以来「脱力感」があると訴えて、救急科を受診した。咳嗽増加（非重篤）及び痰（非重篤）も訴えた。救急科に来院時のバイタルサインは、血圧 112/63 mmHg、心拍数 90 拍/分、体温 36.4°C、呼吸数 30/分、及び酸素飽和度（SpO2）96%（room air）であった。胸部 CT 検査では右肺下葉の肺炎像を認めた。血液学検査、及び血液生化学検査では、白血球数 13,040/µL、好中球 81.1%、リンパ球 9.2%、CRP 17.51 mg/dL であった。肺炎と診断され、さらなる管理のため入院となった。COPD に対してウルティブロ（インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム

＊新薬承認情報提供時に置換えた

臭化物）110/50 µg 1 吸入 QD（投与5日後＊～）、肺炎及び COPD 増悪に対してセフトリアキソンナトリウム 1 g 静脈内投与（IV）QD（投与5日後＊～投与14日後＊）、アセリオ（アセトアミノフェン）1 g IV QD（投与9日後＊）。さらに、治験責任医師は、COPD 増悪の症状は肺炎と関連している可能性ありと報告している。治験責任医師は、非重篤の四肢脱力の事象と被験者からの「脱力感」の訴えは同一の事象であるとしている。非重篤の四肢脱力は 投与14日後＊ に回復、非重篤の咳嗽増加及び喀痰増加は 投与17日後＊ に回復と報告された。

投与17日後＊、状態が安定し退院となった。

投与17日後＊、重篤な肺炎及び COPD 増悪は回復した。治験薬に対する措置として、投与5日後＊ に重篤な肺炎及び COPD 増悪の発現により治験薬を中止したと報告されている。治験責任医師は、治験中止の主要な理由は、重篤な肺炎であるとしている。

治験責任医師は、COPD 増悪は重篤、重度であり、肺炎は重篤、中等度であると評価した。どちらの事象も、治験治療と関連している可能性ありと評価された。治験責任医師は、咳嗽、喀痰増多は治験治療開始後に発現したため、因果関係があるかもしれない、また、否定できないと考えた。

企業コメント：30 pack year の喫煙歴を伴う COPD（19[redacted]～）を有する 7[redacted] 歳男性被験者に、プラセボ投与群に無作為割付け 5 日後に、重篤な肺炎及び COPD 増悪が発現した。重篤な肺炎及び COPD 増悪は予測できる有害事象と評価された。治験責任医師は、COPD 増悪症状は肺炎と関連があるかもしれないと報告している。被験者は治験参加を中止した。関連する病歴である糖尿病、逆流性食道炎、胃癌、気胸、右膿胸は、肺炎のリスク因子であり、同様に COPD 増悪の原因となる場合もある。治験責任医師の評価に同意し、重篤な肺炎及び COPD 増悪は治験治療と関連している可能性ありと考える。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003004	実施国	：米国
被験者番号	：[redacted]	症例番号	：不明
性別/年齢	：女性/7[redacted] 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GFF MDI 36/7.2 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：低カリウム血症

患者 [redacted] は 7[redacted] 歳、COPD（20[redacted]～）を有する閉経後（19[redacted] 年に子宮摘出）女性、治験前の COPD 治療薬は Flovent 110 µg 吸入 BID、Ventolin 90 µg 吸入を頓用。病歴は慢性副鼻腔炎（19[redacted]～）、緊張性頭痛（19[redacted]～）、皮膚炎（19[redacted]～）、高血圧症（19[redacted]～）、関節炎（19[redacted]～）、末梢性血管疾患（19[redacted]～）、高脂血症（19[redacted]～）、静脈瘤（19[redacted]～）、湿疹（19[redacted]～）、緑内障、骨粗鬆症（20[redacted]～）、結腸ポリープ、過敏性腸症候群（20[redacted]～）、副甲状腺機能亢進症（20[redacted]～20[redacted]、20[redacted] 年に副甲状腺摘出）、甲状腺機能低下症（20[redacted]～）、便秘、憩室炎（20[redacted]～）、不整脈（20[redacted]～）、左上肢の疼痛（20[redacted]～）。外科手術歴は、左第一趾第二趾の切断（19[redacted]）、右人工股関節置換（19[redacted]）、頚動脈形成術（20[redacted]）、右肺上葉生検(良性)（20[redacted]）、尿路感染症（20[redacted]/[redacted]）、酵母感染症（20[redacted]/[redacted]）。治験に登録時の COPD 治療以外の併用薬は、関節炎に対してイブプロフェン 200 mg 経口投与（PO）頓用（19[redacted]～）、Tylenol 500 mg PO 頓用（20[redacted]～）、心臓疾患予防のためにアスピリン 81 mg PO QD（20[redacted]～）、高血圧症に対してメトプロロール酒石酸塩 50 mg PO BID（20[redacted]～）、ヒドロクロロチアジド 25 mg PO QD（20[redacted]～）、高コレステロール血症に対してシンバスタチン 40 mg PO QD（20[redacted]～）、副甲状腺機能低下症に対してレボチロキシン 0.025 µg PO QD（20[redacted]/[redacted]～）。処方薬以外での内服歴は、便秘治療薬（Metamucil、Swiss Kriss、colon cleanse）、各種のビタミン/ミネラル/健康補助食品（総合ビタミン剤、葉酸、ビタミン B6、ビタミン D/カルシウム、ビタミン C、補酵素 Q、ビタミン B12 複合体、魚油）。

20[redacted]/[redacted]/[redacted]、スクリーニングを実施した。20[redacted]/[redacted]/[redacted]、治験開始前のカリウム値は 3.1 mmol/L。20[redacted]/[redacted]/[redacted] の Visit 2 時に無作為割付けされ、治療 1（コンポーネント ID 番号 [redacted]、GFF MDI 36/9.6 µg）を開始された。Visit 2 の投与前カリウム値は 3.6 mmol/L。7 日間投与し、治療 1 の最終投与日は 20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Visit 3）。Visit 3 時の投与前カリウム値は 3.3 mmol/L。6 日間のウォッシュアウト期間後、20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Visit 4）に治療 2（コンポーネント ID 番号 [redacted]、GFF MDI 36/7.2 µg）の初回投与（投与は 1 回のみ）を行った。投与1日後＊、実施医療機関での再評価時に、臨床検査の再検査及び心電図検査を実施された。数日前から息切れが増加し、albuterol の使用量を増やしたと訴えた。上胸部の重圧感及び動悸を訴えた。心電図検査では、新たに陰性 T 波が認められた。外来部門から、精査のために救急科を受診するように指示された。

投与1日後＊、息切れの持続のために来院したが、心臓疾患の病歴はないと語った。臨床検査では、低カリウム血症（2.8 mmol/L）、低ナトリウム血症（128 mmol/L）が認められた。患者からは、20[redacted]/[redacted] にカリウム補給剤を処方されていたが、特に理由なく自己判断で服用を中止していたと報告があった。事象発現時はカリウム補給剤を服用していなかったが、服用を中止した正確な日付は思い出せなかった。低カリウム血症、及び COPD の増悪と診断した。心電図検査で認められた再分極異常は、高血圧症によるものと考えられ、過去の心電図検査所見と大きく変化していないことから、急性冠動脈症候群の懸念はないとみられた。経過観察のため一晩入院し、その間 COPD に対する標準治療が実施された。夜間にソルメドロールを投与され（投与量不明、静注単回投与 投与1日後＊～投与2日後＊）、翌朝、プレドニゾンに変更された。カリウム補充療法を開始した（投与量不明、静注単回投与 投与1日後＊～投与2日後＊）。

投与2日後＊、退院時には、ナトリウム値が 129 mmol/L に改善、カリウム値が 4.3 mmol/L に正常化しており、事象は回復したと考えられた。退院時、ヒドロクロロチアジドの中止、Ventolin

＊新薬承認情報提供時に置換えた

90 µg 2 吸入 1 日 4 回（QID）の投与開始、Flovent 110 µg 2 吸入 BID の投与継続が提案された。その他の薬剤は変更されなかった。

投与3日後＊、同意を撤回し、治験を中止（最終連絡日 投与7日後＊）した。治験責任医師は、この重篤な有害事象は中等度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003006	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：心筋梗塞

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加した、7 歳男性被験者に関する報告。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 ～投与52日後*、治験薬としてグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）。

関連する病歴は、59 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20 日付不明～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現。19 年より禁煙。

その他の病歴は、高血圧症（19 ～）、慢性期腹部大動脈瘤（19 ～）、高総コレステロール血症（20 ～）、GERD（20 ～）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（20 ～）、不眠症（20 ～）、不安（20 ～）、肥満、両側下肢浮腫（20 ～）、血管形成（19 ）、副鼻腔炎、咽頭炎（20 ）、気管支炎（20 ）、急性副鼻腔炎（20 ）、右肋骨骨折（20 ）、椎間板ヘルニア（L4～L5）背部手術（L4～L5）（19 ）、下腹部ヘルニア、及び修復（19 ）。

併用薬は、高血圧症に対してニフェジピン ER 30 mg 経口投与 QD（19 ～）、ロサルタン 50 mg 経口投与 QD（19 ～20 ）、高脂血症に対してプラバスタチン 40 mg 経口投与 QD（20 ～20 ）、アトルバスタチン 10 mg 経口投与 QD（20 ～投与54日後*）、両側下肢浮腫及び高血圧症に対して、ヒドロクロロチアジド 25 mg 経口投与頓用（20 ～20 ）12.5 mg（20 ～投与60日後*）、不眠症に対して Tylenol-diphenhydramine 500/25 mg 1 錠経口投与 QD（20 ～）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対して持続的気道陽圧（20 ～）。

20 、ベースライン時（投与前、無作為割付け）肺機能検査結果は、努力肺活量（FVC）3.44 L（90.7%）、1 秒努力呼気量（FEV_1）1.56 L（57.8%）、FEV_1/FVC 45.3%。

投与52日後*、治験薬への無作為割付け 52 日後に心筋梗塞が発現した。1 日前から続く両側上肢に放散する胸痛症状を訴えて来院し、同日（投与52日後*）、入院となった。発汗や息切れの訴えはなかった。心電図検査により ST 上昇型下壁心筋梗塞（STEMI）が認められた。治験薬の最終投与は 投与52日後* であった。アスピリン（アセチルサリチル酸）、Lipitor（アトルバスタチン）、ヘパリンにより治療を行った。その後、さらなる管理のために他院に転院となった。他院転入院後、左室造影検査を実施し、下壁の無収縮が認められ、駆出率は 45%であった。プロトロンビン時間は 41.6 秒（基準値 9.6～11.7）、国際標準比（INR）は 4 であった。東部標準時（EST）17:00 に実施したトロポニン I 検査では異常値 2.14 ng/mL（基準値<0.03）が認められたが、脳性ナトリウム利尿ペプチドは正常（67 pg/mL、基準値<100）であった。その後、心カテーテル検査を実施し、左冠動脈前下行枝の軽微な内腔の不整、左回旋枝中央部の 80%狭窄、左回旋枝近位部の 75%新規狭窄、鈍縁枝の 100%新規狭窄、及び右冠動脈の 90%狭窄が認められた。バルーン血管形成術及び吸引血栓除去術を実施し、薬剤溶出性ステントを左回旋枝近位部に 1 本、鈍縁枝に 1 本、計 2 本留置した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与53日後*、EST 04:23 に実施した心電図検査では、心拍数 58 拍/分の洞性徐脈、及び非特異的 ST 及び T 波異常が認められた。同日、EST 07:40 に再度実施した心電図検査では、洞調律であったが、下壁梗塞の影響と考えられる心房性期外収縮を認めた。心エコー検査では、グレード 1 の拡張不全、軽微な大動脈弁及び三尖弁逆流が認められ、駆出率は 55～60%、右室収縮期圧は 24 mmHg であった。心疾患マーカー検査では、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）770 IU/L（基準値 49～397）、CPK-MB 38.6 ng/mL（基準値 0.6～6.6）、トロポニン I 15.62 ng/mL（EST 02:43）及び 13.11 ng/mL（EST 09:00）（基準値<0.03）が認められた。集中治療室から一般病棟に移り、投与54日後*、心電図モニターでは、心拍数 73 拍/分の正常な洞調律が認められた。投与55日後*、退院し、事象は回復したと考えられた。治験責任医師は、事象は治験薬と関連している可能性ありと評価した。治験依頼者は、事象は治験薬と関連している可能性ありと評価した。

被験者は治験完了を前に、投与69日後* に重篤な心筋梗塞のため治験参加中止となった。

企業コメント：59 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）、及び重大な心血管疾患の病歴を有する 7[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 µg）への無作為割付け 52 日後に心筋梗塞が発現した。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、心筋梗塞は、予測できない事象と評価した。既知の安全性プロファイル及び時間的関係に基づいて、事象と治験薬の関連は否定できないため、関連している可能性ありと評価する。

*新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT003006	実施国 ：米国
被験者番号 ：[redacted]	症例番号 ：[redacted]
性別/年齢 ：男性/6[redacted] 歳	人種 ：白人
治験薬剤 ：Spiriva 18 µg QD	有害事象名 ：肺炎 (MedDRA PT)

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、6[redacted] 歳白人男性被験者（被験者 ID [redacted]）に肺炎が発現。

20[redacted]/[redacted]/[redacted]、治験に参加し、20[redacted]/[redacted]/[redacted]、非盲検の Spiriva® Handihaler®（チオトロピウム臭化物）に無作為割付け。

20[redacted]/[redacted]/[redacted]、非盲検の治験治療である Spiriva® Handihaler®（チオトロピウム臭化物）18 µg 1 日 1 回（QD）吸入を開始。事象発現直近の Spiriva®治験薬投与日は 投与49日後*。関連する病歴は 84 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20[redacted]～）。20[redacted] 年より禁煙。その他の病歴は、高血圧症、高総コレステロール血症、両側足部ニューロパチー、不眠症（20[redacted]～）、糖尿病（19[redacted]～）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted]～）、右手及び両膝の変形性関節症（20[redacted]～）、右肩回旋筋腱板手術（20[redacted]～）、狭心症（20[redacted]）。これまでの COPD 治療薬は、シムビコート 80/4.5 mg（20[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]）、スピリーバ（20[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]）、Proair 90 µg（20[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]）。併用薬は、高血圧症に対してリシノプリル 10 mg 経口投与 QD、心疾患予防のためにアスピリン 81 mg 経口投与 QD、高コレステロール血症に対して Zocor 20 mg 経口投与 QD、ニューロパチーに対してガバペンチン 300 mg 経口投与 1 カ月毎、不眠症に対して Ambien 10 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、糖尿病に対してヒューマログので皮下投与（SC）1 日 3 回（スライディングスケール）、メトホルミン 500 mg 経口投与 1 日 2 回（20[redacted]～）、胃食道逆流性疾患に対してオメプラゾール 20 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、関節炎による疼痛に対して Lidoderm five patch SC QD、ヒドロコドン 1 錠経口投与 1 日 2 回投与（20[redacted]～）。20[redacted]/[redacted]/[redacted]、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 82 拍/分、血圧 125/67 mmHg、及び体温 36.7°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.89 L（47.52%）、FVC 3.64 L（69.39%）、及び FEV_1/FVC 52.16%。

投与20日後*、非盲検の治験治療に無作為割付け 20 日後に、重篤な糖尿病性ケトアシドーシス（症例 ID [redacted]）が発現し、同日、入院となった。インスリン、補液、ヘパリン 5000 単位 SC QD、ヒドロコドン-アセトアミノフェン 325 mg 経口投与頓用、メトクロプラミド塩酸塩 10 mg 静脈内投与（IV）QD、オンダンセトロン 4 mg IV QD、パントプラゾール 40 mg 経口投与、Pneumovax 注射剤 0.5 mL 投与を行った。投与21日後*、血糖値は、07:13 が 347、10:57 が 304。投与22日後*、退院。糖尿病性ケトアシドーシスの転帰は回復と報告されている。

投与50日後*、非盲検の治験治療に無作為割付け 50 日後に、肺炎が発現し、同日、入院となった。一次診療医を受診し、診察により発熱、380 台の高血糖が認められた。前夜より、悪心、嘔吐、腹部全体の疼痛、及び全身の筋肉痛が発現していた。救急科に紹介され、救急外来受診時には、悪心、嘔吐、発熱、及び主に両肘、両肩、両下肢等に認められる広範囲の痛みを訴えた。過去 1 日に 10 回の嘔吐があり、「我慢できない」とも語った。胸痛、息切れ、排尿困難、便秘の訴えはなかった。胸部 X 線を実施したところ、心臓の背側に肺炎を疑わせる陰影を認めた。医療関連の細菌性肺炎のために入院となった。培養検査を実施したが、あきらかな異常は認められなかった。バンコマイシン及びゾシンの静脈内投与による治療を実施した。

*新薬承認情報提供時に置換えた

バイタルサインは、血圧 98/54 mmHg、心拍数 93 拍/分、体温 36.8°C、及び呼吸数 18/分。血糖値は 351 mg/dL（正常値 70～99）。FiO2 0.21 下での動脈血液ガス分析では pH 7.384（正常値 7.350～7.450）、炭酸ガス分圧（pCO2）27 mmHg（正常値 35～45）、酸素分圧（pO2）76.4 mmHg（正常値 80～100）、重炭酸（HCO3）15.8 mmol/L（正常値 22～26）、不足塩基 7.9 mmol/L（正常値 0～2）。酸素飽和度 94.8%（正常値>95%）であった。尿検査では、比重 1.035（正常値 1.005～1.025）、pH 5.0（正常値 5.5～6.5）、ブドウ糖 1.0 mg/dL 以上（正常値陰性）、ケトン 80 mg/dL 以上（正常値 陰性）が認められた。身体的診察、並びに、血液及び尿培養、全血球数（CBC）、尿グラム染色等のその他の臨床検査ではあきらかな異常は認められなかった。

悪心予防のため Zofran 4 mg IV QD（投与50日後＊）、発熱に対してアセトアミノフェン 1000 mg 経口投与 QD、その他、insulin regular を 6 単位 SC の後、8 単位 IV QD、モルヒネ 4 mg IV QD、ピペラシリン-タゾバクタム 3.375 gm IV QD、及びバンコマイシン 20 mg IV QD を投与。

悪心、及び嘔吐の訴えは徐々に改善。発熱は回復し、酸素飽和度は room air で正常範囲内であった。血糖コントロールも良好となり、インスリンを減量し、併用薬のリシノプリルも中止とした。

投与52日後＊、低血糖が発現（血中ブドウ糖値 40 mg/dL［正常値 70～99］）。その後、ランタスを 32 単位から 28 単位に減量し、インスリンリスプロも 8 単位から 6 単位に減量した。

投与52日後＊、状態が安定し、退院となった。退院時の身体的診察では、心音は S1、S2 のみで、摩擦音やギャロップ、心雑音は認めず、呼吸雑音も認められなかった。バイタルサインは安定していた。退院時の処方薬はレボフロキサシン 750 mg 経口投与 QD、オンダンセトロン 4 mg 経口投与頓用、カナグリフロジン 300 mg 経口投与 QD、インスリンデテミル 28 単位 SC QD、インスリンリスプロ 6 単位 SC 1 日 3 回、ガバペンチン 300 mg 経口投与 1 日 2 回投与、ヒドロコドン-アセトアミノフェン 10/325 mg 経口投与頓用、シンバスタチン 10 mg 経口投与 QD と投与中の併用薬継続とした。

治験責任医師は、被験者が治験薬を入院中に中止し、退院後に再開したと報告したが、被験者は、投与55日後＊ の治験中止のための来院時まで治験薬を中止しなかった。追跡調査を複数回試みたが、追跡はできなかった。被験者の登録された電話番号に電話をしたが、つながらなかった。投与96日後＊、実施医療機関から被験者宛に、追跡調査のために実施医療機関に連絡するように書面で連絡を行った。投与102日後＊、書面での連絡を受領した患者から実施医療機関に電話があり、健康状態や薬剤について、変更はないと語った。

投与76日後＊、重篤な肺炎の転帰は回復と報告された。Spiriva® Handihaler®に対する措置として、投与を中止したと報告されている。投与55日後＊、重篤な肺炎のために治験を中止とした。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、Spiriva® Handihaler®と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：84 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 6[redacted] 歳男性被験者に、非盲検 Spiriva® Handihaler®に無作為割付け 50 日後に肺炎が発現。肺炎は Spiriva® Handihaler® の安全性参照情報（米国添付文書）に基づいて、予測できない事象と評価した。現時点で入手している情報に基づき、肺炎における非盲検の治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003006	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/5 歳	人種	：白人
治験薬剤	：FF MDI 9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：気管支痙攣

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、5 歳白人男性被験者（被験者 ID ）に気管支痙攣の悪化が発現。

20/ /、試験に参加、20/ / に無作為割付け。

20/ /、治験薬としてホルモテロールフマル酸塩（FF）定量噴霧式吸入剤（MDI）9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始した。直近の治験薬投与は、事象発現後の 投与1日後＊ 朝であった。関連する病歴は、60 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 10 回発現、高血圧症、高総コレステロール血症（20～）、慢性背部痛（19～）、変形性頚椎疾患（19～）、胃食道逆流性疾患（GERD）、うつ病（20～）、痛風（20～）、関節と筋肉の疼痛（20～）。これまでの COPD 治療薬は Ventolin 及び Symbicort（20～20/ /）。併用薬は、高血圧症に対してアムロジピン 10 mg とロサルタンカリウム 100 mg を経口投与 QD（20～）、GERD に対して Prilosec 20 mg 経口投与 QD（20～）、痛風に対してアロプリノール 300 mg 経口投与 QD（20～）、脂質異常症に対してシンバスタチン 20 mg 経口投与 QD（20～）、うつ病に対して bupropion HCL 100 mg 経口投与 1 日 2 回投与（20～）、背部及び頚部の疼痛に対して Lortab 10 mg 経口投与頓用（20～）、筋肉痛に対して Flexeril 10 mg 経口投与頓用（20～）。20/ /、Visit 4（投与前、無作為割付け）時のバイタルサインは、体温 36.4°C、心拍数 80 拍/分、血圧 122/76 mmHg。20/ /、ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.72 L（46.03%）、FVC 4.25 L（87.37%）、FEV_1/FVC 40.33%。

投与当日＊、Visit 4（無作為割付け）時に著しい息切れ及び咳嗽の症状を伴う気管支痙攣悪化が発現した。治験薬投与後の FEV_1 値は、15 分後 1.79 L（48.08%）、30 分後 1.8 L（48.36%）、60 分後 1.83 L（48.94%）、2 時間後 1.68 L（44.93%）、6 時間後 1.48 L（39.76%）。投与 6 時間後の FVC は 3.55 L（72.83%）、FEV_1/FVC は 41.82%。投与当日＊ の来院終了時、投与 12 時間後の FEV_1 は 1.17 L（31.31%）、FVC は 2.99 L（61.39%）、及び FEV_1/FVC は 39.06%。投与1日後＊、被験者から症状が改善しないと報告があった。事象に対する治療については報告されていない。投与1日後＊、事象のために治験を中止とした。事象の転帰は未回復と報告された。追加情報を依頼した。

治験責任医師は、この重篤な有害事象は重篤、重度であり、その程度は、医学的に重要、及び永続的又は重大な機能不全又は正常な生活遂行能力の重大な阻害と評価した。治験薬との因果関係に関しては、明らかに関連ありと報告された。

投与28日後＊ に入手した追加情報。

安全性データベースと臨床試験データベースのデータを照合した結果、治験責任医師の因果関係評価が、関連の「可能性が高い」から「可能性が非常に高い」に改訂された。

投与98日後＊ に入手した追加情報。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師の報告では、気管支痙攣悪化による炎症に対して Sterapred DS 10 mg 経口投与 QD（投与1日後＊～投与13日後＊）、COPD 増悪に対してアジスロマイシン 450 mg（投与15日後＊）及び 250 mg（投与16日後＊～投与20日後＊）経口投与 QD で加療を行った。気管支痙攣悪化の転帰は回復と改訂された。

気管支痙攣悪化の転帰は 投与1日後＊ に回復と報告された。治験薬に対する措置として、事象発現により投与を中止したと報告されている。

企業コメント：60 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 5[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（FF MDI 9.6 μg）に無作為割付けを行った同日に気管支痙攣悪化が発現した。関連する病歴は、高血圧症、高総コレステロール血症、慢性背部痛、変形性頚椎疾患、胃食道逆流性疾患（GERD）、うつ病、痛風、及び関節と筋肉の疼痛等。重篤な副作用（医学的に重要、及び永続的又は重大な機能不全又は正常な生活遂行能力の重大な阻害）として報告された。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、気管支痙攣及び奇異性気管支痙攣は予測できる事象と評価した。投与 15 分、30 分及び 1 時間後に FEV_1 のわずかな上昇が認められた。投与 2 時間後、FEV_1 は投与前と同様であり、この時点以降、低下した。投与 10 時間後、FEV_1 はベースライン時から 22% 低下した。気管支拡張剤吸入後に FEV_1 が低下するといわれているが、その時間的経過は概して吸入直後であり、この症例では、FEV_1 は 12 時間をかけて段階的に低下し、これに伴う息切れの症状が報告されている。現在入手している情報及び時間的関連から、事象と治験薬の関連は否定できず、関連の可能性があると考える。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT003006	実施国 ：米国
被験者番号 ：[redacted]	症例番号 ：[redacted]
性別/年齢 ：男性/6[redacted] 歳	人種 ：黒人
治験薬剤 ：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 ：胸痛 (MedDRA PT)

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、6[redacted] 歳アフリカ系アメリカ人（黒人）男性被験者（被験者 ID[redacted]）に胸痛が発現。

20[redacted]、試験に参加、20[redacted] に無作為割付け。

20[redacted]、治験薬として、グリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与150日後*。関連する病歴は、35 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20[redacted]～）。20[redacted] 年より禁煙。その他の病歴は、高血圧症、狭心症（20[redacted]～）、血尿（20[redacted]～）。これまでの COPD 治療薬は ProAir 108 µg（20[redacted]～20[redacted]）。併用薬は、狭心症に対して Nitrostat 0.4 mg 経口投与頓用（20[redacted]～）、高血圧症に対してメトプロロール酒石酸塩 50 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）、心疾患予防のためにアスピリン 81 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）とリシノプリル（投与開始日不明）。20[redacted]、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 108 拍/分、血圧 133/95 mmHg、体温 36.6°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.08 L（32.62%）、FVC 2.19 L（51.65%）、FEV_1/FVC 49.02%。

投与150日後*、治験薬への無作為割付け 150 日後、胸痛が発現し、同日、入院。非定型胸痛と診断された。心臓専門医の診察後、念のため、翌日までの経過観察目的に入院となった。バイタルサインは安定。心筋酵素値は正常、心電図では非特異的変化が認められた。治験責任医師からは、被験者は他院で心臓の検査を受けたとも報告されているが、その検査結果は入手していない。治験責任医師は、重篤な胸痛に対する治療は行っていないと報告している。

投与151日後*、退院し、帰宅。退院時の診断は、胸痛及び非特異的心電図変化であった。被験者は、投与中の併用薬の服用を継続し、硝酸薬で疼痛が緩和されない場合は救急外来を受診するよう指示を受けた。

投与151日後*、重篤な胸痛は回復。事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。

治験責任医師は、胸痛は重篤、重度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：35 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 6[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）への無作為割付け 150 日後に胸痛が発現。被験者は、高血圧症及び狭心症の病歴（20[redacted]～）も有していた。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、胸痛は予測できる事象と評価した。胸痛事象に関して、診断は確定しておらず、原因は報告されていないが、心虚血の可能性も考えられる。併存疾患や既知の狭心症の病歴が、胸痛の原因となる場合がある。上記を考慮し、胸痛は治験薬と関連がないと評価する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003006	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/4 歳	人種	：白人
治験薬剤	：FF MDI 9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、4 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、COPD が発現。

20/ /、試験に参加、20/ / に無作為割付け。

20/ /、ホルモテロールフマル酸塩（FF）定量噴霧式吸入剤（MDI）9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）。事象発現直近の治験薬投与日は 投与73日後＊。関連する病歴は、25 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現、高総コレステロール血症（20/～）、原因不明の安定状態の肺結節（20/～）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20/～）、睡眠時無呼吸、末梢性浮腫（20～）、うつ病（19～）、不眠症（20～）、膀胱良性腫瘍（20）。これまでの COPD 治療薬は Spiriva と Advair（20～20/ /）、Duoneb（20～20/ / ）。20/ /、治験実施計画書の試験デザインに従って、COPD に対して Flovent 220 µg 吸入 1 日 2 回投与を開始した。併用薬は、末梢性浮腫に対してラシックス 20 mg 経口投与頓用（20～）、うつ病に対してシタロプラム 60 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（20～）、Ativan 0.5 mg 経口投与頓用（20/ /～）、睡眠のためにトラゾドン 150 mg 経口投与 QD（20～）。20/ /、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 70 拍/分、血圧 101/66 mmHg、体温 36.1°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.2 L（45.73%）、FVC 1.84 L（56.1%）、FEV_1/FVC 65.41%。

投与77日後＊、治験薬への無作為割付け 77 日後に COPD 増悪が発現。外来患者としてソルメドロール 125 mg 筋肉内投与 QD（投与77日後＊、及び 投与80日後＊～投与81日後＊）、Levaquin 500 mg 経口投与 QD（投与77日後＊～投与83日後＊）、albuterol 1 バイアル頓用吸入（投与77日後＊～投与84日後＊）、プレドニゾン 60 mg 経口投与 QD（投与78日後＊～投与81日後＊）、40 mg 経口投与 QD（投与82日後＊～投与83日後＊）、詳細不明のステロイド注射剤（投与78日後＊～）、ロセフィン 1 g 筋肉内投与（IM）QD（投与80日後＊、及び 投与82日後＊）、及び Duoneb 3 mg 吸入 1 日 4 回投与。投与84日後＊、入院。胸部 X 線検査では、肺門周囲に腫瘤が疑われる陰影が認められたが、CT スキャンでは異常は認められなかった。入院中の治療薬は、COPD に対してアジスロマイシン 500 mg 静脈内投与（IV）QD、albuterol nebulizer 2.5 mg 吸入頓用、セフトリアキソン 1 g IV QD、プレドニゾン 40 mg 経口投与 QD（投与84日後＊～投与85日後＊）、ソルメドロール 125 mg IM 1 日 4 回（投与84日後＊～投与86日後＊）、禁煙治療として Nicotrol 21 mg QD（投与84日後＊～投与85日後＊）の投与を行った。

症状が著しく改善し、投与86日後＊ に退院となった。バイタルサインは安定しており、全身の身体的診察では異常は認められなかった。退院時の診断は、COPD 増悪及び気管支炎であった。退院時の処方薬は、プレドニゾン 20 mg 経口投与 QD（投与86日後＊～投与89日後＊）、Advair 500 µg 吸入 1 日 2 回投与、Spiriva 18 µg 吸入 QD、アジスロマイシン 250 mg QD であった。

COPD 増悪の転帰は 投与93日後＊ に回復と報告された。治験薬に対する措置として、COPD 増悪の発現により投与を中止した報告されている。投与105日後＊、治験中止となった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：25 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）、高総コレステロール血症、睡眠時無呼吸、末梢性浮腫の病歴を有する 4[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（FF MDI 9.6 µg）への無作為割付けの 77 日後に COPD 増悪が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪は予測できない事象と評価した。COPD 増悪は、COPD 患者において発現することが広く知られている。細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られている。

被験者には呼吸障害の合併症があった。また、喫煙歴があり、これが今回の COPD 増悪事象の原因となった可能性がある。この有害事象が、COPD の一般的な状態であると考えることが妥当だとみられる。COPD 増悪は、FF MDI 9.6 µg とは関連がないと評価した。

試験番号	：PT003006	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/5 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 慢性閉塞性肺疾患 ：2. ライノウイルス感染 ：3. 慢性閉塞性肺疾患

1.慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、5 歳白人男性被験者（被験者 ID ）に、COPD 増悪、及び急性気管支炎が発現。

20/ /、試験に参加、20/ / に無作為割付け。

20/ /、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）を開始した。事象発現直近の治験薬投与日は 投与17日後＊ であった。関連する病歴は、36 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現し 1 回入院。20/ より禁煙。その他の病歴は、冠動脈疾患（20～）、肺性心（20/ ～）、胸痛（20/ ～）、不安（20/ ～）、閉塞性睡眠時無呼吸（20/ ～）。COPD の前治療薬は、Advair diskus 500 µg 吸入 1 日 2 回投与（20/ /～20/ /）、Singulair 10 mg 経口投与 QD（20/ /～20/ /）、Combivent respimat 吸入頓用（20/ /～20/ /）。COPD に対して、治験実施計画書の試験デザインに従って、Flovent 440 µg 吸入（IH）1 日 2 回投与（20/ /～投与17日後＊）を行った。併用薬は、肺性心に対して、スピロノラクトン 25 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（20/ /～）、トラセミド 20 mg 経口投与 QD（20/ /～）、睡眠時無呼吸に対して持続的気道陽圧（CPAP）。20/ /、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 68 拍/分、血圧 132/74 mmHg、体温 36.4°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.94 L（28.12%）、FVC 2.81 L（65.14%）、FEV_1/FVC 33.35%。

投与13日後＊、治験薬への無作為割付け 13 日後、COPD 増悪及び急性気管支炎が発現。投与17日後＊、息切れと徐々に増悪する喘鳴を主訴に救急外来を受診し、さらなる管理のために入院となった。1 週間に及ぶ軽度の発熱、悪寒、疲労の訴えもあった。身体的診察により、乾性咳嗽、長い会話の際の呼吸困難、呼気延長及び呼気喘鳴が認められた。バイタルサインは、体温 37.0°C、血圧 140/66 mmHg、心拍数 77 拍/分、呼吸数 20/分（会話中は 30/分）、酸素飽和度 92%（酸素 2 L/分投与下）。胸部 X 線検査では、両側下肺野において、無気肺あるいは浸潤影が疑われる軽度の異常陰影を認めた。白血球数は正常範囲内であった。

気管支炎に対してセフトリアキソン 1 g 静脈内投与（IV）QD（投与17日後＊～投与20日後＊）、COPD に対して albuterol 2.5 mg 吸入 QD、ソルメドロール 125 mg IV QD（投与17日後＊）、ジスロマック 1000 mg 経口投与 QD（投与18日後＊～投与24日後＊）、Duoneb 3 mL 吸入 4 時間毎（投与19日後＊～投与21日後＊）、プレドニゾン 40 mg 経口投与 QD（投与19日後＊～）、デカドロン 10 mg IV 1 日 2 回投与（投与17日後＊～投与19日後＊）で治療を行った。深部静脈血栓症（DVT）予防のためにヘパリン 5000 単位皮下投与 1 日 3 回（投与18日後＊）、不安に対して Ativan 0.5 mg 経口投与 QD（投与19日後＊～投与21日後＊）、Xanax 0.25 mg 経口投与 QD（投与21日後＊）、グアイフェネシン 400 mg 経口投与 1 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

3 回（投与18日後＊～投与21日後＊）を行った。酸素飽和度 90%超を維持し、夜間の CPAP を継続するよう推奨した。

投与21日後＊、退院し帰宅となった。ステロイド剤、抗生物質、及び吸入療法により状態は着実に改善を認めた。

その後、投与39日後＊、COPD に対して Singulair 10 mg 経口投与 QD を開始した。

急性気管支炎及び COPD 増悪の転帰は、投与21日後＊ に回復と報告された。治験薬に対する措置として、事象発現により 投与17日後＊ に休薬し、投与22日後＊ に投与再開した。投与84日後＊、治験実施計画書で規定されている中止基準である COPD 増悪のため、治験を中止とした。

治験責任医師は、COPD 増悪は重篤、重度で、治験薬と関連している可能性ありと評価し、急性気管支炎は重篤、重度で、治験薬と関連がないと評価した。

企業コメント：36 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 5[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）への無作為割付け 13 日後に COPD 増悪及び急性気管支炎が発現。関連する病歴は、冠動脈疾患、肺性心、胸痛、不安及び閉塞性睡眠時無呼吸等。治験参加前の 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現していた。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪及び急性気管支炎は予測できない事象と評価した。

COPD 増悪及び急性気管支炎は、COPD 患者において発現することが広く知られている。COPD 増悪の原因となる可能性がある急性気管支炎も発現していた。細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られており、ウイルス感染及び環境ストレスも関与するとされている。基礎疾患の COPD の性質を考慮すると、COPD 増悪及び急性気管支炎は治験薬と関連がないと評価する。

2.ライノウイルス感染、3 慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、5[redacted] 歳白人男性被験者（被験者 ID [redacted]）に、ライノウイルス感染、及び COPD の急性増悪が発現。

20[redacted]、試験に参加、20[redacted] に無作為割付け。

20[redacted]、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）を開始した。関連する病歴は、36 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20[redacted]～）、及び過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現し 1 回入院。20[redacted] より禁煙。その他の病歴は、冠動脈疾患（20[redacted]～）、重度肺高血圧症（20[redacted]～）、肺性心（20[redacted]～）、胸痛（20[redacted]～）、不安（20[redacted]～）、閉塞性睡眠時無呼吸（20[redacted]～）。

COPD 治療薬は Advair diskus（20[redacted]～20[redacted]）、Singulair（20[redacted]～20[redacted]）、Combivent respimat（20[redacted]～20[redacted]）、Flovent 440 µg 吸入（IH）1 日 2 回投与（20[redacted]～投与17日後＊）。併用薬は、肺性心に対してスピロノラクトン 25 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（20[redacted]～）トラセミド 20 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、酸素 2 L IH 頓用（投与開始日不明）。20[redacted]、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 68 拍/分、血圧 132/74 mmHg、体温 36.4˚C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.94 L（28.12%）、FVC 2.81 L（65.14%）、FEV_1/FVC 33.35%。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与13日後*、治験薬への無作為割付け 13 日後、重篤な COPD 増悪及び急性気管支炎が発現（症例 ID：[redacted]）し、投与17日後* に入院。事象の治療薬は、ジスロマック 500 mg 経口投与 QD、セフトリアキソン 1 g 静脈内投与（IV）QD、albuterol 2.5 mg IH QD、ソルメドロール 125 mg IV QD、DuoNeb 3 mL IH 4 時間毎投与、デカドロン 10 mg IV 1 日 2 回投与、プレドニゾン 40 mg 経口投与 QD、ヘパリン 5000 単位皮下投与（SC）1 日 3 回、Ativan 0.5 mg 経口投与 QD、Xanax 0.25 mg 経口投与 QD、及びグアイフェネシン 400 mg 経口投与 1 日 3 回であった。投与21日後*、退院となった。COPD 増悪の転帰は軽快、急性気管支炎の転帰は回復と報告された。治験実施計画書に従い、治験参加最終の visit が 投与29日後* に予定された。予定された Visit 日の朝、被験者から治験責任医師のオフィスに電話で、これから救急外来を受診するため、治験のための来院ができないと実施医療機関のスタッフに連絡があった。

投与28日後*、治験薬への無作為割付け 28 日後、重篤な COPD 増悪及び急性気管支炎が発現（症例 ID [redacted]）し、投与29日後* に入院。二相性陽圧呼吸（BIPAP）による非侵襲性機械的換気を開始し、さらに、デキサメタゾン IV QD、セフトリアキソン 1 gm IV QD、albuterol 2.5 µg IH QD、Duoneb 3 mL IH 4 時間毎により治療。投与37日後* 退院となった。COPD 増悪及び急性気管支炎の転帰は軽快と報告されている。投与52日後* 次回来院予定としていたが、当日、被験者から治験責任医師のオフィスに電話で、予約したタクシーが来ないため、来院予定の取り消しが必要になったとスタッフに連絡があった。来院日を 投与73日後* に変更したが、投与73日後* の朝、再度、被験者から治験責任医師のオフィスに電話で、予約していた来院ができないと連絡があり、次回の来院は予約しなかった。

投与71日後*、治験薬への無作為割付け 71 日後、COPD の急性増悪が発現した。投与73日後*、救急外来を受診し、同日、入院。数日前から息切れの増加、1 週間前からの「鼻風邪」、及び白い痰を伴う咳嗽の悪化を訴えた。放散痛ではないが鋭く間欠的な左側胸痛があるとも訴えたが動悸、発汗、発熱や悪寒の訴えはなかった。被験者は、自宅で市販薬（詳細不明）を服用したが、改善はみられなかった。また、入院前の少なくとも 3 日間は、Combivent を増量していた。

入院時の身体的診察により、換気量の著しい低下、吸気相及び呼気相いずれにおいても、広範な強い喘鳴が認められた。バイタルサインは、血圧 106/58 mmHg、心拍数 88 拍/分、体温 101° F（38.3°C）、呼吸数 22/分、酸素飽和度 88%（酸素 2 L/分投与下）であった。ウイルス感染症診断のための PCR 検査では、ライノウイルス及びエンテロウイルスが確認され、胸部 X 線検査では、肺の過膨張及び肺底部の瘢痕が認められたが、明らかな浸潤影や胸水の貯留は認めなかった。血液学検査及び血液化学検査では、臨床的に有意な異常は認められなかった。被験者はライノウイルス感染と診断された。事象発現直近の治験薬投与日は 投与72日後*。COPD 急性増悪は、ライノウイルス感染に続発する症状と疑われた。

COPD 増悪、及びライノウイルス検査陽性であったため入院となった。投与73日後*、心電図検査は、洞調律で、V1 誘導で RSR'又は QR パターンが認められたことから、右室伝導遅延が疑われた。投与78日後*、心エコー検査では、軽度の肺高血圧症と右房拡大を認め、左室の大きさは正常で駆出率 60～65%、軽度の左室拡張機能障害、中等度の右室拡張、右室収縮機能は正常、軽度の三尖弁逆流、及び右心圧軽度上昇に伴う肺動脈弁逆流が認められた。治療は albuterol 0.083%吸入 QD、Levaquin 750 mg 経口投与 QD（投与73日後*）、Duoneb 3 mL IH 4 時間毎、Singulair 10 mg 経口投与 QD、prednisone 60 mg 経口投与 QD、Flovent 220 µg 2 吸入 1 日 2 回投与、Advair diskus 250/50 µg 1 吸入 1 日 2 回投与、Combivent respimat 20/100 µg 1 吸入 1 日 4 回（投与73日後*～）により実施した。

入院中、非侵襲的に機械的二相性陽圧換気呼吸療法（BiPAP）を実施した。デカドロン 10 mg 8 時間毎 4 日間、2 日かけて 12 時間毎に漸減、その後プレドニゾン 40 mg 1 日 2 回投与から開始し

3 日毎に 10 mg まで漸減した。咳嗽に対して Tessalon perles による治療を行い、1800 キロカロリーの糖尿病食を開始した。Decadron 投与開始後、血糖値が 300～400 まで上昇したため、インスリンスライディングスケールとともに、Lantus 40 単位（SC）毎夕まで漸増し対応した。食事療法非遵守であったため血糖値コントロール不良であり、また、BiPAP 使用も非遵守であったと報告されている。

投与74日後*、グラム染色検査により、中等度の上皮細胞とグラム陽性球菌とわずかなグラム陽性桿菌及び陰性桿菌と多形核細胞が認められた。喀痰培養検査では、明らかな異常は認められなかった。血糖値は 297 mg/dL（正常値：70～99）と報告されている。Humalog sliding scale 皮下投与 1 日 3 回、Xanax 1 mg 経口投与 QD、ラシックス 40 mg 経口投与 QD、Ativan 0.5 mg 経口投与 QD（投与74日後*～）により治療を行った。

投与75日後*、血糖が 475 mg/dL（正常値：70～99）に上昇した。セフェピム 1 g IV 1 日 2 回投与、及びテオフィリン 200 mg 経口投与 1 日 2 回投与（投与75日後*～）により治療を行った。夜間の持続的気道陽圧（CPAP）の使用も指示された。投与76日後*、血液学検査及び血液化学検査–により、白血球数 15,200/µl（正常値：4,000～10,000）及び血糖 400 mg/dL（正常値：70～99）が認められた。

治療により息切れ症状が徐々に改善し、投与80日後* に退院となった。退院時に持続的気道陽圧の使用を推奨した。その他の退院時診断は、ステロイド誘発性高血糖、肺高血圧症であった。退院時の処方薬は、ステロイド誘発性高血糖に対して Lantus 10 単位、及びインスリンスライディングスケールとした。治験責任医師は、ステロイド誘発性高血糖は、ステロイド全身投与時の既知で高頻度の副作用であり、この被験者では過去に発現歴があるため、有害事象ではないと考えた。肺高血圧症に関しては、心エコー再検査で、軽度の肺高血圧症が認められた。自宅でトラセミドを服用中であり、肺高血圧症に対し入院中にラシックス 40 mg/日 IV を処方された。退院後は自宅でトラセミドの服用を継続することとした。退院時のこれ以外の処方薬は、prednisone 40 mg 1 日 2 回投与（2 日間）、その後 3 日毎に 10 mg 漸減し、投与4ヵ月後* 初旬に投与終了予定とした。治験責任医師は、退院時の経過要約を参照したが、被験者が指示通りに、実際に prednisone を漸減したかどうかは確認できなかった。自宅で投与中の併用薬を継続し、退院後 1 週間は一次診療医により経過観察を続けることとした。

投与84日後*、投与終了時の visit のため来院。治験責任医師によれば、被験者は、著しい不穏が認められ、最近の入院及び外来治療について詳細に説明できない状態であった。

治験責任医師は、入手した記録に従って入院中に投与されたすべての薬剤を入力したことを確認した。

ライノウイルス感染及び COPD 急性増悪の転帰は回復と報告された。治験薬に対する措置として、COPD 急性増悪発現により投与を中止したと報告されている。投与84日後*、重篤な COPD 増悪のため、治験中止とした。

治験責任医師は、2 つの事象は重篤、重度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：36 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 5[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）に無作為割付け後にライノウイルス感染及び COPD 急性増悪が発現した。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、ライノウイルス感染は予測できない事象であり、COPD 急性増悪は予測できる事象である。現在入手している情報から、COPD 急性増悪及びライノウイルス感染における治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003006	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：心房粗動

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、7 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、頻回心室応答を伴う心房粗動が発現。

20/ /、試験に参加、20/ / に無作為割付け。

20/ /、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）を開始。事象発現直近の治験薬投与日は投与76日後＊。関連する病歴は、44 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20～）。20/ より禁煙。その他の病歴は、高血圧症（20/～）、高総コレステロール血症（19～）、心雑音（20～）、冠動脈疾患、食道裂孔ヘルニア（20/～）、洞性徐脈（20/～）、良性乳房小結節（19～）、Novocaine（プロカイン）に対する薬物過敏症（20～）、静脈うっ血疾患（20/～）、血糖値上昇（20/ /～）、貧血（20/～）、胃食道逆流性疾患（GERD）（19～）、胃潰瘍、内痔核（20/～）、頭痛、関節痛再発、変形性関節症（20～）、下肢痙攣（20～）、不眠症（20～）、視覚障害（19～）、右側聴覚障害（20～）、安定状態の肺小結節、肩痛（20/～）、憩室症（20/～）、下肢浮腫（20/～）、湿疹（20/～）、失禁、子宮摘出、bladder tack（尿道固定術）、月経困難症（19）、静脈除去（19）、両側卵管卵巣摘除（施行日不明）。心疾患、脳卒中、及び乳癌の家族歴あり。

COPD 治療薬は、albuterol 90 µg 2 吸入頓用（20～）。過去の治療薬は、GERD に対してスクラルファート（20/～20/ /）、貧血に対して硫酸鉄（20/ /～20/ /）。併用薬は、高血圧症に対してロサルタン-ヒドロクロロチアジド 50/12.5 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（20/～）、高脂血症に対してフェノフィブラート 160 mg 経口投与 QD（20/ /～）、下肢浮腫に対してフロセミド 20 mg 経口投与頓用、下肢痙攣に対して塩化カリウム 750 mg 経口投与頓用（20/～）、GERD に対してオメプラゾール 40 mg 経口投与 1 日 2 回投与（20/～）、不眠症に対してメラトニン 3 mg 経口投与頓用（20/～）、慢性咳嗽に対してベンゾナテート 200 mg 経口投与頓用（20/ /～）、肩痛に対して Aleve 220 mg 経口投与頓用（20/ /～）、Tylenol 500 mg 経口投与頓用（20/ /～）。20/ /、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 50 拍/分、血圧 130/76 mmHg、体温 36.0°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.76 L（31.30%）、FVC 1.44 L（44.87%）、FEV_1/FVC 52.34%。

投与70日後＊、治験薬への無作為割付け 70 日後、非重篤の胸痛が発現。一次診療医を受診し、救急外来に行くよう指示された。医師の指示通り、精査のために救急外来を受診した。

投与71日後＊、胸部 CT 及び肺血管造影検査では、肺動脈塞栓や大動脈解離の徴候は確認されなかった。巨大リンパ節症や胸水は確認されなかった。食道裂孔ヘルニアの縮小が認められた。両肺に 1 cm 未満の結節が確認されたが、質的診断は困難であった。主肺動脈の内腔にわずかな隆起が認められたが、肺動脈塞栓を示唆する造影の欠損は見られなかった。48 時間ホルター心電図検

＊新薬承認情報提供時に置換えた

査を開始し、救急外来から帰宅。担当の一次診療医及び心臓専門医による経過観察を受けるようにも指導された。

投与76日後＊、治験薬への無作為割付け 76 日後、重篤な頻回心室応答を伴う心房粗動が発現した。経過観察のための一次診療医受診時し、心電図検査では、高頻度の心室収縮を伴う心房細動が認められた。再度、救急外来を紹介受診した。同日（投与76日後＊）、胸部圧迫感、動悸を訴えて救急外来を受診。被験者は、数週間から数カ月前から、間欠性動悸があると語った。また、不整脈、頭痛、息切れも訴えた。発汗、胸痛、跛行、労作性胸部圧迫感、失神、下肢浮腫、脱力、咳嗽、悪心や嘔吐の訴えはなかった。心電図検査では 134 拍/分の心室収縮を伴う心房粗動、非特異的な ST-T 変化が認められた。高頻度の心室収縮を伴う心房粗動に対して、ジルチアゼム 20 mg 静脈内ボーラス投与後、持続注入（投与76日後＊～投与77日後＊）により治療を行った。その後、入院し、モニター心電図による観察を開始。

身体的診察により、不整脈を伴う頻脈、浮腫が認められた。バイタルサインは血圧 129/78 mmHg、心拍数 152 拍/分、体温 36.5˚C、呼吸数 20/分、及び酸素飽和度 97%であった。胸部 X 線で心拡大、軽度の両側肺底部間質隆起及び右肺門隆起（おそらく血管拡張によると考えられた）が認められた。トロポニン I 0.02 ng/mL 未満（正常値：0.02～0.05）、BNP 74 pg/mL（<80 pg/mL うっ血性心不全は示唆されない）が認められた。血液学検査及び血液化学検査では、赤血球数 400 万/μL（正常値：405～525）、ヘモグロビン 11.5 g/dL（正常値：11.7～15.4）、赤血球分布幅 15.4%（正常値：11.9～14.6）、平均血小板容積 9.6 Fl（正常値：10.8～14.1）、アニオンギャップ 6 mmol/L（正常値：7～16）、血糖 160 mg/dL（正常値：65～100）、アルブミン 3.1 gm/dL（正常値：3.2～4.6）、グロブリン 3.7 gm/dL（正常値：2.3～3.5）、アルブミン/グロブリン比 0.8（正常値：1.2～3.5）が認められた。尿検査では明らかな異常は認められなかった。さらに、高頻度の心室収縮を伴う心房粗動に対してアピキサバン（Eliquis）5 mg 経口投与 1 日 2 回投与（投与76日後＊～）、チオトロピウム 18 μg 2 吸入（IH）QD、ブデソニド-ホルモテロール 160-4.5 μg 2 吸入 IH 1 日 2 回投与による治療を開始した。心電図モニターによる観察下で入院中に、一晩で洞調律に復帰したため Cardizem 静脈内投与を中止とした。

投与77日後＊、状態が安定し、退院し帰宅となった。気分は良好で、胸部圧迫感、動悸、息切れの訴えはなかった。心電図再検査では、心室レート 61 拍/分の正常な洞調律が認められた。生化学再検査では、甲状腺刺激ホルモン検査値は 5.950 IU/mL（正常値：0.358～3.740）であった。退院時、バイタルサインは心拍数 62 拍/分、血圧 143/63 mmHg、体温 36.3˚C、呼吸数 18/分、酸素飽和度 96%であった。退院時診断は頻回心室応答を伴う心房粗動とした。退院時の処方薬は、急速な心室レートを伴う心房粗動に対してジルチアゼム 120 mg 経口投与 QD（投与77日後＊～）、アピキサバン（Eliquis）5 mg 経口投与 1 日 2 回投与、GERD に対してオメプラゾール 40 mg 経口投与 QD、その他、ビオチン 5000 mg 経口投与 QD、グルコサミン塩酸塩 1500 mg 経口投与 QD、methylsulfonylmethane 1500 mg 経口投与 1 日 2 回投与、Lutein Po 1 カプセル経口投与 QD、Psyllium 5 カプセル経口投与 QD とした。被験者は、チオトロピウム 18 μg カプセル IH の中止と投与中の併用薬の継続を指示された。低飽和脂肪、低コレステロール、低ナトリウム食を守り、担当の心臓専門医の経過観察を受けるよう指示された。

重篤な頻回心室応答を伴う心房粗動の転帰は、投与77日後＊ に回復し後遺症ありと報告されている。治験責任医師は、投与77日後＊ に心調律が洞調律になったが、心房粗動再発予防のために Cardizem（ジルチアゼム）及び Eliquis（アピキサバン）の服用を継続しているため、事象の転帰は回復し後遺症ありとするのが適切であると確認した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

事象発現に関する、治験薬に対する措置は、投与中止であり、最終投与日は 投与76日後＊ であったと報告されている。投与78日後＊、重篤な有害事象である頻回心室応答を伴う心房粗動のために治験を中止。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：44 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 7[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）に無作為割付け 76 日後に頻回心室応答を伴う心房粗動が発現。被験者は、高血圧症（20[redacted]～）、冠動脈疾患（20[redacted]～）、及び洞性徐脈（20[redacted]～）の重大な心血管疾患の病歴を併存していた。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、頻回心室応答を伴う心房粗動は予測できない事象と評価した。現在入手している情報から、頻回心室応答を伴う心房粗動における治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003006	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：脳血管発作

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 μg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加した、7 歳男性被験者（被験者 ID ）に関する報告。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 ～投与141日後*、治験薬としてグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4/9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）。

関連する病歴は、29 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20 ～）等。19 年より禁煙。

その他の病歴は、高血圧症、高総コレステロール血症、及び右眼白内障（20 ～）、糖尿病（19 ～）、糖尿病性ニューロパチー、網膜症、腎症を伴う糖尿病、三尖弁障害、蛋白尿（20 ～）、季節性アレルギー性鼻炎（20 ～）、頭痛（19 ～）、間欠性の体の痛み（20 ～）、うっ血性心不全（CHF）（20 ）、右小趾の感染及び右小趾の感染に対する外科手術（20 ）。

COPD 治療薬は ProAir（20 ～20 ）。併用薬は高血圧症に対してアムロジピン 10 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）、及びロサルタン 100 mg 経口投与 QD（20 ～）、2 型糖尿病に対して glyburide-metformin 5/500 mg 経口投与 1 日 2 回投与（19 ～）、Actos（ピオグリタゾン塩酸塩）45 mg 経口投与 QD（20 ～）、及び Lantus Solostar 100 単位/mL 皮下投与（SC）QD（20 ～）、間欠性の体の痛みに対してイブプロフェン 400 経口投与頓用（19 ～）、高コレステロール血症に対してシンバスタチン 80 mg 経口投与 QD（20 ～）。

20 、ベースライン時（投与前、無作為割付け）の肺機能検査結果は、努力肺活量（FVC）1.71 L（48.02%）、1 秒努力呼気量（FEV_1）0.93 L（34.66%）、FEV_1/FVC 54.34%。

投与123日後*、錯乱が発現。被験者は通勤途中に「ぼうっとした」と説明した。医師の診察を受け、心電図を実施したが、明らかな異常は認められなかった。状態が安定していたため、医師は被験者を帰宅させた。

投与125日後*、錯乱が持続し、眼の焦点を合わすことができず物が見えにくいと訴えた。その後、救急科に搬送された。診察では、場所、人物、時間の見当識が保たれていた。バイタルサインは安定しており、身体的診察では視覚障害が認められた。血液学検査及び血液化学検査では、明らかな異常は認められず、トロポニン I 0.01 ng/ml（正常値 0～0.04）、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）138 IU/L（正常値 20～230）、CKMB 3 ng/ml（正常値 0～4）、相対指数（RI）2.2%（正常値 0～4）。尿検査では軽度の潜血が認められた。胸部 X 線所見は正常、頭部 CT では側頭葉、頭頂葉、後頭葉に拡大する右側脳室側頭角周辺の限局性脳軟化が認められた。CT 所見から、明らかな急性病変は否定された。被験者は同日（投与125日後*）退院した。

投与130日後*、治験薬への無作為割付け 130 日後、被験者から「軽度の脳卒中」があったと実施医療機関に連絡があった。同日（投与130日後*）に実施した磁気共鳴画像（MRI）では側頭葉内側、後

頭葉及び脳梁膨大部の一部、及び右視床に及ぶ、右後大脳動脈（PCA）領域の急性梗塞が認められた。心電図検査では左軸偏位及び中隔梗塞パターンが認められた。Plavix（クロピドグレル）75 mg 経口投与 QD（投与130日後＊～）、及びアスピリン（アセチルサリチル酸）81 mg 経口投与 QD（投与133日後＊～）により治療を行った。

投与136日後＊、糖尿病によると疑われる両眼の腫脹が認められた。投与141日後＊、治験薬の最終投与。投与142日後＊、両眼のレーザー療法を実施し、経過観察のために来院を続けるよう指示された。同日（投与142日後＊）、被験者は治験責任医師に、状態は改善していたと報告した。

重篤な脳卒中のために、治験完了を待たず、投与142日後＊に治験参加を中止とした。

投与190日後＊、重篤な脳血管発作は回復したと考えられた。治験責任医師は、事象は治験薬と関連している可能性ありと評価した。治験依頼者は、事象は治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：29 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）、及び重大な心血管疾患の病歴を有する 7[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 µg）に無作為割付け 130 日後に脳血管発作が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、脳血管発作は予測できない事象と評価した。現在入手している情報から、脳血管発作における治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003006	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/6 歳	人種	：黒人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 μg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、6 歳アフリカ系アメリカ人女性被験者（被験者 ID ）に、COPD 増悪が発現。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 、治験薬としてグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4/9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与101日後＊。関連する病歴は、10 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20 ～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現（入院はしていない）。19 年より禁煙。その他の病歴は、高総コレステロール血症、2 型糖尿病、咳嗽（20 ～）。これまでの COPD 治療薬は、Advair 1 吸入（IH）1 日 2 回投与（20 ～20 ）、ProAir 1 吸入 IH 頓用（20 ～20 ）。併用薬は、心疾患予防のための Bayer aspirin 81 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）、コレステロールに対するシンバスタチン 10 mg 経口投与 QD、糖尿病に対するメトホルミン 500 mg 経口投与 1 日 2 回投与（20 ～）。20 、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 84 拍/分、血圧 130/83 mmHg、及び体温 36.6°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.83 L（42.46%）、FVC 1.34 L（53.99%）、FEV_1/FVC 61.78%。

投与101日後＊、治験薬への無作為割付け 101 日後、COPD 増悪が発現し、同日、救急外来を受診。COPD に対してアジスロマイシン 250 mg 経口投与 QD、及びプレドニゾン 50 mg 経口投与 QD により治療（投与101日後＊～投与105日後＊）を行った。同日、救急外来から帰宅した。

投与111日後＊、予定された通常の治験来院時に、息切れ、喘鳴、痰を伴う咳嗽を訴えた。酸素飽和度が 88%であったため、イプラトロピウム 3 mL 吸入（IH）QD により治療を行った。状態は改善せず、同日（投与111日後＊）、精査のため入院。胸部 X 線撮影では肺炎の所見は得られなかった。

投与114日後＊、血糖が 340 mg/dL（正常値：74～106）に上昇、HbA1c は 9.3%。退院後は就寝前に Levemir を投与することとした。

被験者の状態は徐々に改善し、投与115日後＊ に退院となった。喘鳴はほぼ回復し、酸素投与や呼吸困難の発現なく廊下を歩行することができた。退院時の診断は、COPD 増悪、糖尿病とした。退院時の処方薬は、COPD に対してプレドニゾン 20 mg 経口投与 QD、糖尿病に対して Levemir 10 単位筋肉内投与（IM）QD、投与中の併用薬とした。糖尿病に関して一次診療医の経過観察を受けるように指示された。

COPD 増悪の転帰は、投与120日後＊ に回復と報告された。事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。

投与168日後＊、COPD に対して Advair 1 吸入（IH）1 日 2 回投与再開した。

治験責任医師は、事象は重篤、中等度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

企業コメント：10 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）、高総コレステロール血症、2 型糖尿病を有する 6[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 µg）に無作為割付け 101 日後に COPD 増悪が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪は予測できない事象と評価した。

COPD 増悪は、COPD 患者において発現することが広く知られている。細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られており、ウイルス感染及び環境ストレスも関与するとされている。直接結びつく証拠はないが、この被験者の COPD 増悪が何らかの肺感染が原因で発現した可能性がある。また、治験参加前 12 カ月間に COPD 増悪が 1 度発現していた。合併症としてコントロール不良の 2 型糖尿病（HbA1c 9.3）も有しており、これが COPD 増悪の重大なリスク因子となる可能性もある。

上記の点、及び基礎疾患である COPD を考慮して、COPD 増悪は治験薬と関連がないと評価する。

試験番号 ：PT003006	実施国 ：ニュージーランド
被験者番号 ：[redacted]	症例番号 ：[redacted]
性別/年齢 ：男性/7[redacted] 歳	人種 ：白人
治験薬剤 ：プラセボ MDI BID	有害事象名 ：鼻出血 (MedDRA PT)

ニュージーランドからの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003006（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボ及び実対照薬として Spiriva® Handihaler®（非盲検のチオトロピウム臭化物 18 µg）と比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、7[redacted] 歳白人男性被験者（被験者 ID [redacted]）に鼻出血が発現。

20[redacted]、試験に参加、20[redacted] に無作為割付け。

20[redacted]、プラセボ 1 日 2 回投与開始。事象発現直近のプラセボ投与日は 投与160日後*。関連する病歴は、36 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20[redacted]～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現。19[redacted] 年より禁煙。その他の病歴は、高血圧症（20[redacted]～）、虚血性心疾患、狭心症、心房細動（20[redacted]～）、QT 延長（20[redacted]～）、高総コレステロール血症（20[redacted]～）、感覚誘発性神経症（20[redacted]～）、変形性関節症（20[redacted]～）、糖尿病、間欠性口唇ヘルペス（19[redacted]～）、痛風（19[redacted]～）、両踵のひび割れ（20[redacted]～）、業務誘発性神経症（20[redacted]～）、大動脈弁置換（ブタ生体弁）（20[redacted]）、冠動脈ステント留置（20[redacted]）、アルコール依存症（19[redacted]～19[redacted]）。

これまでの COPD 治療薬は、Symbicort（20[redacted]～20[redacted]）、及び Ventolin（20[redacted]～20[redacted]）等。20[redacted]、治験実施計画書の試験デザインに従い、COPD に対して Pulmicort 200 µg IH 1 日 1 回（QD）投与開始した。併用薬は、高血圧症に対してシラザプリル 2.5 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、虚血性心疾患に対してアスピリン 100 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、心房細動に対して、Pradaxa 110 mg 経口投与 QD（20[redacted]～20[redacted]）、痛風に対してアロプリノール 300 mg 経口投与 QD（19[redacted]～）、業務誘発性神経症に対してシタロプラム 40 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）。20[redacted]、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 80 拍/分、血圧 130/70 mmHg、体温 37.3°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.76 L（60.71%）、FVC 3.15 L（77.94%）、FEV_1/FVC 55.91%。

投与82日後*、プラセボ投与群への無作為割付け 82 日後、重篤な虚血性心疾患悪化が発現（症例 ID [redacted]）し、同日、入院となった。右冠動脈（RCA）にステント挿入を実施し、グリセリルトリニトラート 200 µg 静脈内投与（IV）及びヘパリン 12000 単位 IV 投与による治療も実施した。投与83日後*、虚血性心疾患悪化事象の転帰は回復と報告された。

投与160日後*、プラセボ投与群への無作為割付け 160 日後、突然、鼻出血が発現し、投与161日後*、救急科を受診した。身体的診察では、呼気相での長い喘鳴とともに左側鼻出血、後咽頭部での凝血塊と血液貯留が確認された。血液学的検査では、ヘモグロビン 149、及び国際標準比（INR）1.1 が認められた。硝酸銀焼灼及び鼻タンポン挿入を施行したが、止血できず、投与163日後*、救急科を再度受診した。貧血、外傷や頭痛の症状はなかった。血圧は 133/99 mmHg。再度、硝酸銀焼灼及び鼻タンポン挿入を施行した。投与165日後*、耳鼻咽喉外科の診察を受けた。同日、入院し、再度、焼灼術を実施し、サージセルとトラネキサム酸/クロラムフェニコール軟膏による処置を実施した。内視鏡検査により右鼻出血が確認された。

*新薬承認情報提供時に置換えた

投与166日後*、退院。退院時の処方薬は Bactroban 軟膏 1 日 3 回、及び投与中の併用薬とした。また、クロピドグレルの服用を 1 日中止し、再度、出血が認められた場合は耳鼻咽喉外科を再度受診するよう指示された。

投与176日後*、重篤な鼻出血は回復した。事象発現によるプラセボに対する措置はとられなかった。治験責任医師が治験中止が被験者にとって最善の策と考えたため、治験中止となった。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、プラセボと関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：36 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）、高血圧症、糖尿病、虚血性心疾患、狭心症、心房細動、QT 間隔延長、高総コレステロール血症、感覚誘発性神経症、業務誘発性神経症、ブタ大動脈弁置換、冠動脈ステント挿入、アルコール依存症を有する 7[redacted] 歳男性被験者に、プラセボ投与群に無作為割付け 160 日後に鼻出血が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、鼻出血は予測できる事象と評価した。現在入手している情報から、鼻出血におけるプラセボの関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、7 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、COPD 増悪が発現。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は投与51日後＊。関連する病歴は、50 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20 ～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現、高血圧症、高脂血症（20 ～）、低カリウム血症（20 ～）、片頭痛（20 ～）、頚椎症（19 ～）、甲状腺結節（20 ～）、閉経後（19 ～）。これまでの COPD 治療薬は、Advair（20 ～20 ）。併用薬は、COPD に対して Ventolin 2 吸入頓用（20 ～）、高血圧症に対してアムロジピン 5 mg 経口投与 QD（20 ～）、ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 経口投与 QD（20 ～）、高脂血症に対してプラバスタチン 20 mg 経口投与 QD（20 ～）、低カリウム血症に対して Klor-Con 10 mEq 経口投与 QD（20 ～）。20 、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 80 拍/分、血圧 140/80 mmHg、及び体温 36.6°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.75 L（37.75%）、FVC 1.89 L（70.88%）、FEV_1/FVC 39.95%。

投与52日後＊、治験薬への無作為割付け 52 日後、COPD 増悪が発現し、投与54日後＊ に入院となった。関連する検査、及び事象に対する治療に関する情報は報告されていない。

事象の転帰は未回復と報告された。事象発現により治験薬の投与は中止された。追加情報を依頼した。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と明らかに関連があると評価した。

投与99日後＊ 及び 投与100日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師の報告では、事象発現直近の治験薬投与日は 投与53日後＊。投与62日後＊ 退院となった。COPD 増悪の転帰は回復に改訂された。

投与132日後＊ 及び 投与135日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師の報告では、20 に Ventolin の投与を中止した。治験実施計画書の試験デザインに従って、フルチカゾン 750 µg 吸入（IH）1 日 2 回を投与開始した（20 ～投与54日後＊）。

投与54日後＊、2 日前から息切れが悪化したと訴えて救急外来を受診し、同日、さらなる管理のために入院となった。酸素飽和度は room air で 88%。直ちに機械的換気（BiPAP）が開始された。投与54日後＊、トロポニンＴは 0.010 ng/mL 未満（正常値 0～0.03）。FiO2 0.32 下での動脈血液ガス（ABG）検査では、pH 7.34（正常値 7.35～7.45）、炭酸ガス分圧（pCO2）45.0 mmHg（正常値 35～45）、酸素分圧（pO2）107 mmHg（正常値 75～100）、重炭酸（HCO3）23.7 mmol/L（正常値 22-26）、動脈血過剰塩基-2.3 mmol/L（正常範囲-2～2）、動脈血酸素飽和度（SO2）98%（正

＊新薬承認情報提供時に置換えた

常範囲 92～100）、総ヘモグロビン（tHb）13.9 g/dL（正常値 12～18）、動脈血酸素化ヘモグロビン（O2 Hb）97%（正常値 94～100）、カルボキシヘモグロビン 0.9%（0.5～1.5）、メトヘモグロビン 0.3%（正常値 0～1.5）、脱酸素化ヘモグロビン（HHb）2.2%（正常値 0～5）であった。血液学検査、血液化学検査、心電図検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査では、急性疾患は否定され、呼吸器系培養では、中咽頭細菌叢と一致しメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）陰性の細菌増殖が認められた。5 日後の詳細な培養検査結果では、正常な中咽頭細菌叢の増殖が確認され、投与61日後＊、胸部 X 線検査では、浸潤影は認められなかった。

ソルメドロール 125 mg 静脈内投与（IV）1 日 4 回、Duo Neb 3 mL IH 4 時間毎、Levaquin 500 mg 経口投与 QD（投与54日後＊～投与61日後＊）、Atrovent nebulizer 0.5 mg IH 頓用、デキサメタゾン 10 mg IV QD、硫酸マグネシウム 2 gm IV QD、2 L/分の酸素投与 IH（投与54日後＊）で加療を行った。

投与62日後＊、退院となった。退院時の処方薬は、COPD に対してプレドニゾン 10 mg から漸減経口投与、Spiriva 18 µg IH QD、albuterol 90 µg IH 頓用、高血圧症に対してアムロジピン 10 mg 経口投与 QD、及び投与中の併用薬の継続とした。

事象の転帰は回復に改訂された。

投与546日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師は、事象発現直近の治験薬投与日を、前回の 投与53日後＊ から 投与51日後＊ に改訂した。

COPD 増悪の転帰は 投与62日後＊ に回復した。治験薬に対する措置として、事象発現により投与を中止したと報告されている。投与99日後＊、COPD 増悪が発現したため、治験中止とした。

企業コメント：50 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）、高血圧症、高脂血症、低カリウム血症、片頭痛、甲状腺結節の病歴を有する 7[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）に無作為割付け 52 日後に COPD 増悪が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪は予測できない事象と評価した。

COPD 増悪は、COPD 患者において発現することが広く知られている。細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られており、ウイルス感染及び環境ストレスも関与するとされている。直接結びつく証拠はないが、この被験者の COPD 増悪が何らかの肺感染が原因で発現した可能性がある。

上記の点、及び基礎疾患である COPD を考慮して、COPD 増悪は治験薬と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/4 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、4 歳白人男性被験者（被験者 ID ）に、COPD 増悪が発現。

20/、試験に参加、20/ に無作為割付け。

20/、治験薬としてグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与12日後＊。関連する病歴は、10 pack year の喫煙歴を伴う COPD（19～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現、高血圧症（19～）、背部痛（19～）、疲労及び脱力（20/～）、ビタミン D 欠乏（20/～）、関節痛（20/～）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20～）、高テストステロン血症（20/～）。20/、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 80 拍/分、血圧 120/62 mmHg、体温 38.1°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.34 L（35.51%）、FVC 2.61 L（54.34%）、FEV_1/FVC 51.29%。

投与12日後＊、治験薬への無作為割付け 12 日後、COPD 増悪が発現し、同日、入院。救急医療隊員により救急外来に搬送された。搬送中に気管支拡張剤（詳細不明）を投与された。4 日前から続く安静時及び労作時の息切れ悪化、乾性咳嗽、及び発熱を伴わない悪寒、及び 2 日前から続く間欠的な胸骨下胸痛を訴えた。疼痛は鋭い刺すような痛みで、呼吸に変化はなかった。非侵襲的機械的換気（BiPAP）を開始された。その後、入院し、さらなる管理のため、集中治療室（ICU）に移された。入院時の身体診察では異常は認められなかった。胸部 X 線では新鮮な浸潤影は認められず、心電図検査では心拍数 105 拍/分の洞性頻脈が認められ、頭部 CT では陳旧性ラクナ梗塞が認められた。トロポニン、及び D-dimer 検査結果は陰性であった。

COPD に対して、Levaquin 500 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）、albuterol-Atrovent nebulizer 1 吸入 IH QD（投与12日後＊～投与19日後＊）、ソルメドロール 60 mg 静脈内投与（IV）1 日 4 回（投与13日後＊～投与19日後＊）で加療を行った。その他、高血糖に対して Levemir 10 単位皮下投与（SC）、頭痛に対して Midrin 1 錠経口投与頓用、胸痛に対して Dilaudid 1 mg IV 頓用、イブプロフェン 200 mg 経口投与頓用（投与12日後＊～投与19日後＊）、高血圧症に対して、ジルチアゼム 30 mg 経口投与 1 日 3 回、深部静脈血栓症（DVT）予防のためにアスピリン 81 mg 経口投与 QD、Lovenox 40 mg SC QD、胸痛に対して Lortab 5 mg 経口投与 4 時間毎、Ativan 0.5 mg 経口投与 1 日 3 回、ニコチンパッチ 21 mg 局所投与 QD（投与13日後＊～投与19日後＊）を行った。

投与19日後＊、状態が改善し、酸素飽和度は 95%。その後、状態が安定し退院となった。退院時の診断は、急性呼吸不全、急性増悪を伴う COPD、左下肢感覚異常性大腿神経痛、境界型糖尿病とした。退院時の処方薬は、prednisone 40 mg 経口投与 1 日 2 回投与、Spiriva、Ventolin、テオフィリン、及び Advair であった。

COPD 増悪の転帰は回復と報告された。治験中止とした。追加情報を依頼した。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与83日後＊に入手した追加情報。

治験責任医師は、被験者が COPD や合併症のための薬剤を服用していなかったことを確認した。

投与101日後＊に入手した追加情報。

治験責任医師は、上記以外に、退院時に、非重篤の有害事象として左下肢感覚異常性大腿神経痛、及び高血糖が認められたことが確認できた。

COPD 増悪の転帰は 投与19日後＊ に回復と報告された。治験薬に対する措置として、事象発現により投与を中止した。投与32日後＊、治験実施計画書で規定する分類（重度 COPD 増悪）に従い、治験を中止とした。

企業コメント：10 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（19[redacted]～）を有し、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現した 4[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 μg）に無作為割付け 12 日後に COPD 増悪が発現。関連する病歴は、高血圧症、疲労、及び脱力等。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪は予測できない事象と評価した。COPD 増悪は、COPD 患者において発現することが広く知られている。細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られており、ウイルス感染及び環境ストレスも関与するとされている。直接結びつく証拠はないが、この被験者の COPD 増悪が何らかの肺感染が原因で発現した可能性がある。治験参加前の 12 カ月間に COPD 増悪が 1 度発現していた。基礎疾患の COPD の性質を考慮すると、COPD 増悪は治験薬と関連がないと評価する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 第二度房室ブロック ：2. 心房粗動 ：3. 心電図ＱＴ延長

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加した、7 歳男性患者に関する報告。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 ～投与94日後*、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）。

関連する病歴は、36 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20 ～）。19 年より禁煙。

その他の病歴は、高血圧症、冠動脈疾患（19 ～）、高総コレステロール血症（20 ～）、右脚ブロック（20 ～）、腹部大動脈瘤、胃炎、痔核（20 ～）、慢性腎臓病（20 ～）、季節性アレルギー性鼻炎（19 ～）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20 ～）、勃起不全（20 ～）、偶発的不眠症（20 ～）、心筋梗塞（MI）、冠動脈バイパス術（19 ）、ステント留置（20 ）、心房細動。

COPD 治療薬は、イプラトロピウム臭化物-albuterol 0.5/3 mg（20 ～20 ）。併用薬は、高血圧症に対してリシノプリル 20 mg 経口投与 QD（20 ～）、メトプロロール酒石酸塩 100 mg 経口投与 QD（19 ～）、冠動脈疾患に対してクロピドグレル 75 mg 経口投与 QD（19 ～）、高脂血症に対して Crestor（ロスバスタチン）400 mg 経口投与 QD（20 ～）、心疾患予防のためにアスピリン（アセチルサリチル酸）325 mg 経口投与 QD（19 ～）、GERD に対してオメプラゾール 20 mg 経口投与 QD（20 ～）、季節性アレルギー性鼻炎に対してオキシメタゾリン塩酸塩 2 噴霧吸入（IH）QD、及び Equate allergy relief（ジフェンヒドラミン塩酸塩）2 錠経口投与頓用（20 ～）、偶発的不眠症に対してジフェンヒドラミン塩酸塩 2 錠経口投与頓用（20 ～）、及び栄養補助として葉酸 800 mg 経口投与 QD、魚油 1 錠経口投与 QD（20 ～）及び酸化マグネシウム 400 mg 経口投与 QD（20 ～）。

20 、ベースライン時（投与前、無作為割付け）の肺機能検査結果は、努力肺活量（FVC）3.5 L（85.94%）、1 秒努力呼気量（FEV_1）1.7 L（57.6%）、FEV_1/FVC 48.73%。

20 、スクリーニング時の血液学検査及び血液化学検査では、カリウム上昇 5.6 mEq/L（正常値 3.5～5.5）、クレアチニン 1.39 mg/dL（正常値 0.76～1.27）、白血球（WBC）数 12.36 x 10^3/µL（正常値 4～10.5）、好中球絶対数 10.26 x 10^3/µL（正常値 1.8～7.8）、推定糸球体濾過率（eGFR）低下 50 mL/分/1.73m^2（正常値>59）、リンパ球 11%（正常値 14～46）であった。尿検査では、蛋白 2+（正常値：陰性～微量）が認められた。

20 、血液学検査及び血液化学検査の結果は正常で、明らかな異常は認められず、20 に無作為割付け。

投与86日後*、経過観察のための visit として実施医療機関に来院した。来院時の心電図検査（ECG）では、QTcF が投与 60 分前 458 ミリ秒（ms）、投与 30 分後 465 ms、投与 2 時間後

*新薬承認情報提供時に置換えた

487 ms であった。徐脈と診断された（心拍数は投与 60 分前 47 拍/分、投与 30 分後 45 拍/分、投与 2 時間後 47 拍/分）。投与87日後*、再検査を実施し、1 週間後に ECG を勧められた。

投与94日後*、治験薬への無作為割付け 94 日後に、第二度 AV ブロック、心房粗動、QT 延長が発現した。治験責任医師から指示のあった心電図再検査のため、投与94日後* に規定外の来院。午前 10:30 に実施した心電図検査では、臨床的に重大な異常とみられる、心房粗動、及び第二度 AV ブロックが認められた。また、QTcF が 473 ms であった。被験者は無症候であり、「気分はよい」と語った。午前 10:41 に再度実施した心電図検査では、臨床的に重大な心房粗動及び第二度房室（AV）ブロック、心室性期外収縮、伝導異常が認められ、QTcF は 520 ms であった。治験責任医師は緊急医療処置が必要であると判断し、被験者の息子が救急外来に連れて行った。被験者は救急搬送を拒否した。その後、動悸を訴え同日（投与94日後*）に入院となった。

11:28 に実施した心電図検査では、洞性頻脈、及び左軸偏位（LAD）を伴う非特異性心室内伝導遅延（IVCD）が認められた。19:25、心電図検査では洞性頻脈、心房性補充調律を伴う洞停止、左両心房異常、右脚ブロック、発症時期不明の下壁梗塞が認められた。血液学検査及び血液化学検査では、明らかな異常は認められなかった。11:46 に実施した心臓マーカー検査では、トロポニン I 0.057 ng/ml（正常値 0.012～0.033）、クレアチンキナーゼ MB（CK-MB）6.3 ng/mL（正常値 0.22～2.4）、クレアチンキナーゼ 454 U/L（正常値 55～170）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）2510 pg/mL であった。15:53 の検査結果は、トロポニン I 0.057 ng/mL、CK-MB 5.3 ng/mL、クレアチンキナーゼ 363 U/L であった。19:18 の検査結果は、トロポニン I 0.05 ng/ml、CK-MB 4.6 ng/mL、クレアチンキナーゼ 343 U/L であった。治験薬に対する措置として、治験薬投与を中止した。投与94日後* 東部標準時（EST）06:30、来院に先立って治験薬の最終投与がなされていた。

投与95日後*、心電図検査では多発性期外収縮を伴う洞調律、右脚ブロック、側壁梗塞が認められた。Cardizem 静注により治療を行った。同日（投与95日後*）、退院した。退院時の処方薬は、ラシックス 20 mg QD、及び投与中の併用薬であった。投与95日後*、第二度 AV ブロック、心房粗動、及び QT 延長は回復した。

治験責任医師は、事象の重篤性は、入院を要する/入院期間の延長、及びその他医学的に重要な状態と報告した。

治験責任医師は、第二度 AV ブロック、心房粗動、及び QT 延長は、治験薬とおそらく関連があると評価した。治験依頼者は、第二度 AV ブロック、心房粗動、及び QT 延長は、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

被験者は、重篤な第二度 AV ブロック、心房粗動及び QT 延長のため、治験の完了を待たず、投与94日後* に治験参加中止となった。治験薬の最終投与日は 投与94日後* であった。

企業コメント：36 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）、及び重大な心血管疾患の病歴を有する 7[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）への無作為割付け 94 日後に第二度房室（AV）ブロック、心房粗動、及び QTcF 延長が発現した。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、第二度 AV ブロック、及び心房粗動は、予測できない事象であり、QTcF 延長は予測できる事象と評価した。既知の安全性プロファイル及び時間的関係に基づいて、事象と治験薬の関連は否定できない、及び関連があるかもしれないと評価する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/5 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 呼吸不全 ：2. 脳出血 ：3. 高血圧

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、5 歳白人男性被験者（被験者 ID ）に、右脳内出血、高血圧症、及び人工呼吸器依存性呼吸不全状態が発現。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は投与140日後*。関連する病歴は、25 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20 ～）、呼吸困難（20 ～）、不安（20 ～）、扁桃摘出（19 ）、急性気管支炎、肺炎（20 ）、左膝靭帯断裂、関節鏡検査（19 ）、左肩回旋筋腱板断裂（20 ）。COPD 治療薬は、Flovent 110 µg 吸入（IH）1 日 2 回（20 ～）。併用薬は、不安に対してアルプラゾラム 2 mg 経口投与 1 日 2 回（20 ～）。20 、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 62 拍/分、血圧 123/72 mmHg、体温 35.1˚C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 2.66 L（59.36%）、FVC 4.17 L（72.15%）、 FEV_1/FVC 63.86%。

投与140日後*、無作為割付け 140 日後、右脳内出血及び高血圧症が発現し、同日、入院。投与140日後*の深夜、左側脱力、発語不明瞭、及び精神状態の変容を訴え、妻に付き添われて救急医療従事者により救急外来に搬送された。妻の報告では、テレビを見ているときにコントロール不能の咳嗽が発現し、錯乱状態となり、左口角からの流延を伴い発話不能となった。左上下肢の脱力も発現した。妻の報告では、被験者は同日の早くに軽微な頭痛も訴えていた。意識消失、痙攣発作、転倒の訴えはなく、一過性脳虚血発作の既往歴もなかった。救急外来に来院時のバイタルサインは、血圧 150/97 mmHg、心拍数 90 拍/分、呼吸数 20/分、体温華氏 98.9 度（37.1˚C）、酸素飽和度（SpO2）97%（room air）。診察時は覚醒していたが、失語状態でわずかに錯乱が認められた。身体的診察では、右側顔面麻痺、脱力（MMT 左上肢 0/5、左下肢 2/5）が認められた。

頭部 CT で右頭頂葉脳実質内に 4.3 cm の新鮮な出血及びその周囲の浮腫、脳室周囲白質の萎縮及び微小な虚血性変化を認めたが、脳室は左右対称で偏位や腫瘤性病変は認められなかった。胸部 X 線では、活動性心肺疾患の明らかな徴候は認められなかった。頭部 CT 血管造影では、右前頭葉に実質内出血及びその周囲の浮腫、2 mm の正中線偏位が認められたが、血管奇形、動脈瘤、及び血流障害を来すような狭窄は認められなかった。頚部 CT 血管造影では、重大な異常は認められず、心電図検査では、左脚前枝ブロックを伴う正常な洞調律、及び V2 での RSR′パターンが認められた。血液学的検査、及び血液化学検査では、白血球数 14.3、ヘモグロビン 16.2、ヘマトクリット 47.7、血小板数 218、血中ブドウ糖 100、ナトリウム 141、カリウム 3.8、クロール 104、重炭酸塩 28、アニオンギャップ 9、カルシウム 8.8、血中尿素窒素（BUN）11、クレアチニン 1.1、及びアルブミン 3.9。トロポニン値は 0.02 未満、国際標準比（INR）は 0.91。絶飲食を継続し、神経外科医の診察を受けた。さらなる管理のため、神経科集中治療室（ICU）に入院となった。高血圧緊急症に対してラベタロール 10 mg IV 頓用、呼吸困難に対して albuterol 2.5 mg 吸入（IH）頓用、

＊新薬承認情報提供時に置換えた

疼痛に対してモルヒネ 2.5 mg IV 頓用、及びアセトアミノフェン 650 mg 経直腸投与頓用、悪心予防のためにオンダンセトロン 4 mg IV 頓用による治療を開始した。

入院数時間後、意識状態がさらに悪化し、より傾眠が強くなり、従命不良となった。投与141日後＊02:26 に頭部 CT を緊急に実施したところ、右前頭葉実質内出血が増大し、5 mm 左への正中線偏位が認められ、右側脳室での脳圧上昇が疑われた。その後、血腫除去のため右側開頭術を施行した。手術は問題なく無事終了し、失血量は 250 mL であった。術後も被験者は危篤状態にあり、07:50 に実施した頭部 CT では、右前頭葉実質内出血は約 3.0 x 1.1 cm に縮小し、周囲に浮腫を伴っていた。右側頭葉において、気脳や術後浮腫に伴った白質と灰白質の境界不明瞭化、両側側脳室後角クモ膜下腔での血液貯留、左への約 4 mm の正中線偏位、鼻腔背面の分泌物貯留が認められたが、急性梗塞は認められなかった。

挿管を実施後、同日 04:28 に実施した胸部 X 線では、気管内チューブは適切な位置にあり、活動性の胸腔内所見は認められなかった。07:42 の胸部 X 線では、右中下肺野に浸潤影、もしくは無気肺の出現が認められたが、骨には急性の所見は認められなかった。11:10、及び 11:31 の胸部 X 線でも両肺底部に無気肺が認められた。肺炎と診断され、その後は感染に対してセファゾリン 2 g IV 及びバンコマイシン 1 g IV QD、及び 1250 mL IV 1 日 2 回、疼痛に対してフェンタニル 50 µg IV 頓用、心血管事象予防のためにヒドララジン 10 mg IV 頓用、メトプロロール 5 mg IV 頓用、及び胃食道逆流性疾患に対してパントプラゾール 40 mg IV により治療を開始した。

投与142日後＊、頭部 CT では、右側脳室からの圧排が軽減し、正中線が 2 mm 左に偏位、実質内出血の大きさに変化は見られず、気脳のわずかな縮小が認められた。投与143日後＊、頭部磁気共鳴血管撮影（MRA）では、急性の変化、重大な狭窄や閉塞は認められなかった。13:52 に実施した頭部 MRI では、右側頭葉及び頭頂葉に信号強度の不均一性が認められたが、これは脳実質内出血の影響や気脳によるアーチファクトと考えられた。また、右側脳室からの軽微な圧迫が認められたが、正中線の偏位やテント切痕ヘルニアは認められなかった。16:44 の MRI 再検査では、右頭頂葉及びその外腔に限局した高信号が認められ、既存の過還流による可能性があるとみられた。23:03 に実施した胸部 X 線では、両側下肺野で浸出液貯留も疑われる濃い浸潤影が認められたが、新たに重大な所見は認められなかった。血液培養検査では細菌の増殖は認めなかった。

投与144日後＊、無作為割付け 144 日後、人工呼吸器依存性呼吸不全が発現。呼吸窮迫が認められた。胸部 X 線では、両側下肺野での浸潤影の増強、特に左ではそれに伴っての胸水の出現も認められた。胸部超音波検査では、左側の少量の胸水の存在が確認できた。喀痰培養検査では、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌の大量増殖が認められた。被験者は、「人工呼吸器依存性呼吸不全状態」と診断され、その後は感染に対してバンコマイシン 1000 mg IV QD、及びゾシン（ピペラシリン-タゾバクタム）15 mL IV 1 日 3 回、及び浮腫に対してフロセミド 20 mg IV QD により治療。

投与145日後＊、感染症専門医の診察を受けた。バイタルサインは、体温華氏 99.1 度（37.27˚C）、心拍数 61 拍/分、呼吸数 22/分、血圧 120/55 mmHg 等。身体的診察では、右側頭部の手術創部(ステープラ縫合)には紅斑は認められず、瞳孔反射が認められ、水泡性ラ音が認められた。血液学検査及び血液化学検査では、白血球数 16.2、ヘモグロビン 12.4、血小板数 174、ナトリウム 146、カリウム 3.4、クロール 114、重炭酸塩 21、血中尿素窒素 31、クレアチニン 0.8、血糖 148。尿中薬物スクリーニングでは、ベンゾジアゼピン陽性。バンコマイシン、及びゾシンによる治療を継続し、投与145日後＊に Levaquin 750 mg IV を中止した。その後はフロセミド 40 mg IV 1 日 2 回を投与した。

投与147日後＊、胸部 X 線では両肺底部の透過性が経時的に大きく改善し、被験者の状態は改善したが、入院中、高血圧が持続した。投与148日後＊、高血圧の管理のため、心臓専門医を受診した。バイタルサインは、血圧 130/51 mmHg、心拍数 91 拍/分、体温 100.3˚F（37.9˚C）。身体的診察では、両肺の呼吸音は清明であった。血液学検査及び血液化学検査の再検査では、白血球数 20.4、ヘモ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

グロビン 9.7、ヘマトクリット 27.9、血小板数 269、ナトリウム 149、カリウム 3.2、クロール 115、二酸化炭素 21、血中尿素窒素 33、クレアチニン 0.7、及び血中ブドウ糖 159。胸部 X 線では、軽微な中心血管うっ血、及び心拡大が認められた。ニフェジピン 20 mg 1 日 3 回に変更し、さらに、心血管疾患予防のためにメトプロロール 5 mg IV（投与147日後*）、カルベジロール 3.125 mg 経口投与 1 日 2 回、及び低カリウム血症予防のために塩化カリウム 20 mEq IV 頓用（投与148日後*）での加療を追加した。

投与149日後*、Duo tube を挿入した。投与150日後* の頭部 CT では、新規病変は認められず、右前頭葉後部の頭蓋内出血の縮小、及び後角での少量の血液残渣が認められた。感染に対してメトロニダゾール 500 mg 経口投与 1 日 3 回（投与149日後*～投与156日後*）、及び低カリウム血症予防のために塩化カリウム 20 mEq IV（投与150日後*）により治療を行った。投与153日後*、状態が安定し、自発呼吸が認められ、人工呼吸器から離脱、抜管となった。

入院中に、非重篤の事象として、偽膜性大腸炎、高ナトリウム血症、重度の不穏、嚥下障害、及び痙攣発作が発現した。偽膜性大腸炎に対してフラジール 500 mg 8 時間毎、及び重度の不穏に対してプレセデックス、フェンタニル、クエチアピンの投与で対応した。投与155日後*、嚥下障害が遷延するため、消化器専門医を受診。身体的診察により、両肺野の散在性低音性連続性ラ音が認められた。血液学検査では、白血球数 17.5、ヘモグロビン 10.4、及び血小板数 382。上部消化管内視鏡検査を実施し、胃瘻を造設し、経管栄養を開始した。非重篤の偽膜性大腸炎、高ナトリウム血症、重度の不穏、及び痙攣発作の転帰は、投与156日後* に回復、嚥下障害は未回復と報告された。

投与156日後*、退院し、作業療法、言語療法、及び理学療法のため長期介護施設に移った。退院時の診断は、右頭蓋内出血、高血圧症傾向、人工呼吸器依存性呼吸不全状態、間欠性失語症及び不全失語症を伴う左側不全片麻痺、精神変容、及び脳症、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性肺炎、急性偽膜性大腸炎、重度の不穏、高血圧症、及び痙攣発作とされた。退院時、生化学検査では、ナトリウム 147、カリウム 3.7、BUN 32、クレアチニン 0.7 であった。退院時の処方薬は、セファゾリン 2 g IV 1 日 3 回、アルブミン 1 日 2 回、albuterol 吸入 4 時間毎頓用、カルベジロール 6.5 mg 1 日 2 回、フェンタニル 50 µg 頓用、フロセミド 40 mg IV 1 日 2 回、ヒドララジン 10 mg IV 頓用、血圧上昇に対してメトプロロール 5 mg IV 4 時間毎頓用、アセトアミノフェン 650 mg 経直腸投与 4 時間毎、及び 650 mg 経鼻胃管経由 6 時間毎、Flagyl 500 mg 経鼻胃管経由 1 日 3 回、ニフェジピン 20 mg 経鼻胃管経由 1 日 3 回、パントプラゾール 40 mg IV QD、クエチアピン 25 mg QD、ラベタロール頓用、モルヒネ頓用、鎮静のために Precedex IV、及び投与中の併用薬の継続であった。

右脳内出血は 投与153日後* に回復、人工呼吸器依存性呼吸不全状態は 投与155日後* に回復、高血圧症は 投与156日後* に回復。治験薬に対する措置として、事象発現により投与を中止したと報告されている。投与166日後*、重篤な人工呼吸器依存性呼吸不全状態、右脳内出血、及び高血圧症のため治験を中止とした。治験薬の最終投与日は 投与140日後* であった。

治験責任医師は、右脳内出血は重篤、重度、障害及び機能不全の原因となり、治験薬とは関連がない、高血圧症は重篤、重度、及び治験薬と関連している可能性あり、人工呼吸器依存性呼吸不全状態は、重篤、重度で、治験薬とは関連がないと評価した。

企業コメント：25 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 5[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）への無作為割付け 140 日後に、右脳内出血、及び高血圧症、144 日後に人工呼吸器依存性呼吸不全状態が発現。関連する病歴は、呼吸困難、不安、左膝靭帯断裂、関節鏡検査、扁桃摘出、左肩回旋筋腱板断裂、重大な家族歴は高血圧症等。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、人工呼吸器依存性呼吸不全状態、及び右脳出血は予測できない事象、高血圧症は予測できる事象と評価した。現在入手している情報から、人工呼吸器依存性呼吸不全状

態、及び右脳内出血は治験薬と関連がなく、高血圧症における治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 心房細動 ：2. 腹部腫瘤

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、7 歳白人男性被験者（被験者 ID ）が、膵臓周囲の良性腫瘤、及び発作性心房細動と診断された。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 、治験薬として、グリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与121日後*。関連する病歴は、81 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20 ～）等。20 年より禁煙。その他の病歴は、高総コレステロール血症（20 ～）、高トリグリセリド血症（20 ～）、勃起不全（20 ～）、本態性振戦（20 ～）、高血圧症、及び冠動脈疾患（発現時期不明）、前立腺癌（20 ～20 ）、肺癌（20 ）、皮膚癌切除（時期不詳）。COPD 治療薬は、albuterol 90 µg 吸入（IH）頓用（20 ）、Advair 250/50 µg（20 ～20 ）、及び Spiriva（20 ～20 ）。20 、治験実施計画書の試験デザインに従い、COPD に対して Flovent 110 µg IH 1 日 2 回投与を開始した。併用薬は、勃起不全に対してタダラフィル 10 mg 経口投与頓用（20 ～）。20 、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 100 拍/分、血圧 116/70 mmHg、及び体温 37.1°C。

投与121日後*、無作為割付け 121 日後、3 週間前から続く食欲喪失を伴う心窩部腹痛の悪化、及び便秘を訴えて救急外来を受診。悪心、嘔吐、下痢、又は発熱の訴えはなかった。腹部及び骨盤部 CT 検査では、腹腔内左上部に、横隔膜、胃壁、腸間膜、大網、膵尾部に接する集簇性の低吸収域もしくは嚢腫が認められ、癌腫が疑われた。左鼠径部での軽度の絞扼性の大網ヘルニアも認めた。ヘルニア内容物には結腸の短いループも含まれていた。また、ヘルニア嚢の近位では、ごく少量の腹水を伴う小腸及び結腸の軽微な拡張が認められた。救急外来で実施した心電図検査では、126 拍/分の心房細動であったが、心室波形は正常で、側壁でのわずかに高い再分極障害が認められた。同日、さらなる管理のため入院。入院時のバイタルサインは、血圧 145/84 mmHg、心拍数 129 拍/分、呼吸数 20/分、体温 98° F（36.7℃）、酸素飽和度 98%（room air）であった。血液学検査及び血液化学検査では、ヘモグロビン 11.9、ヘマトクリット 37.7、リパーゼ 136 であった。クエン酸マグネシウム投与後、便通回数が増加した。

投与122日後*、バイタルサインは、体温 97.9° F（36.6℃）、呼吸数 17/分、血圧 125/64 mmHg であった。血液学検査及び血液化学検査では、白血球数 4、赤血球数 2.97、ヘモグロビン 8.9、ヘマトクリット 28、血小板数 184,000、ナトリウム 135、カリウム 4、クロール 96、二酸化炭素（CO2）25、ブドウ糖 98、血中尿素窒素（BUN）12、クレアチニン 0.71、総ビリルビン 0.4、アルカリホスファターゼ 43、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）16、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）23、及びリパーゼ 136 であった。

投与123日後*、左腸間膜腫瘤の針生検では、悪性ではないことが確認された。腸間膜の嚢胞内容液の細胞診では、タンパク性の沈殿物と散在する血球を認めるのみで、診断は得られなかった。胸部 CT スキャンでは、肺の悪性腫瘍の再発は認められず、少量の胸水を伴う右上葉での亜区域性の放射線性肺線維症、びまん性の腸間膜捻転、多発性の腹腔内の嚢胞性病変が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与124日後＊、退院。

膵臓周囲の良性腫瘤、及び発作性心房細動の転帰は未回復と報告された。事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。

治験責任医師は、膵臓周囲の良性腫瘤は重篤、重度で、治験薬と関連がない、発作性心房細動は重篤、軽度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

投与190日後＊、及び 投与196日後＊ に入手した追加情報。

膵臓周囲の良性腫瘤、及び発作性心房細動の転帰は軽快と報告された。治験責任医師は、膵臓周囲の良性腫瘤は不変と報告した。

投与265日後＊ に入手した追加情報。

膵臓周囲の良性腫瘤の転帰は、投与189日後＊ に回復と報告された。

投与380日後＊、及び 投与387日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師の報告によれば、投与252日後＊ に実施した心電図検査では発作性心房細動は認められず、再度 投与365日後＊ に実施した心電図の結果も同様であった。この間も、被験者の状態は安定。

発作性心房細動の転帰は、投与252日後＊ に回復と報告された。

企業コメント：81 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 7[redacted] 歳男性被験者が、治験薬（GP MDI 14.4 µg）に無作為割付け 121 日後に膵臓周囲の良性腫瘤、及び発作性心房細動と診断された。関連する病歴は、高総コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血圧症、冠動脈疾患、前立腺癌、肺癌、皮膚癌切除、勃起不全、及び本態性振戦等。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、膵臓周囲の良性腫瘤は予測できない事象、発作性心房細動は予測できる事象と評価した。現在入手している情報から、膵臓周囲の良性腫瘤は治験薬と関連がないと評価したが、発作性心房細動における治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：肺炎

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、7 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、肺炎が発現。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始した。事象発現直近の治験薬投与日は 投与22日後＊ であった。関連する病歴は、42 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（19 ～）、慢性気管支炎（19 ～）、高血圧症、NYHA Class II のうっ血性心不全（20 ～）、高トリグリセリド血症（20 ～）、糖尿病、夜間下肢痙攣（20 ～）、近視（19 ～）、コデインに対する薬物過敏症（19 ～）、Clorox bleach に対する過敏症（19 ～）、糖尿病性ニューロパチー（20 ～）、痛風（20 ～）、老視、白内障（20 ～）、背部外傷（19 ～）、外傷性上顎上部痛（20 ～）、悪性貧血（20 ～）、通年性アレルギー性鼻炎（20 ～）、胆石、及び胆嚢切除（19 ）、肥満（20 ～20 ）。

これまでの COPD 治療薬は Singulair（20 ～20 ）、Spiriva（20 ～20 ）、Combivent 2 吸入（20 ～20 ）。併用薬は、うっ血性心不全に対して Lanoxin 0.125 mg、0.25 mg 経口投与 2 日に 1 回、スピロノラクトン 12.5 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）、高血圧症に対してリシノプリル 5 mg 経口投与 QD（20 ～）、心疾患予防のためにアスピリン 325 mg 経口投与 QD（20 ～）、2 型糖尿病に対して Januvia 100 mg 経口投与 QD（20 ～）、高トリグリセリド血症に対して魚油 2000 mg 経口投与 QD、ナイアシン 3 錠経口投与 QD、栄養補助食品としてグルコサミン及びコンドロイチン（20 ～）カルシウム 1 錠経口投与 QD（20 ～）、ビタミン B12 1 mg 筋肉内投与（IM）1 カ月に 1 回（20 ～）、夜間下肢痙攣に対してマグネシウム 3 錠経口投与 QD（20 ～）、及び通年性アレルギー性鼻炎に対して Zyrtec 10 mg 経口投与頓用（20 ～）。20 、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 76 拍/分、血圧 102/56 mmHg、体温 36.1°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.96 L（42.83%）、FVC 1.75 L（59.13%）、FEV_1/FVC 54.83%であった。

投与23日後＊、治験薬への無作為割付け 23 日後、肺炎が発現し、同日、入院。その 14 日前から、粉塵曝露環境下で、所定時間を超えて業務に従事していた。胸部 X 線で左肺底部に線状の陰影が認められ、白血球数は 15.1（単位不明）、喀痰及び血液培養では明らかな異常は認められなかった。ソルメドロール静脈内投与（IV）、レボフロキサシン、酸素投与による治療を開始した。状態が徐々に改善し、経口投与のレボフロキサシン、及びプレドニゾンに変更した。投与24日後＊、白血球数が 13.04 に減少した。

投与25日後＊、白血球数は 18.1 であったが、白血球の低減を認めた入院第二病日においても同様の抗菌薬を投与しており、これの白血球数上昇はステロイド投与によるものと考えられた。その後、状態が安定したため退院し、帰宅となった。退院時の診断は、市中肺炎、COPD の急性増悪、睡眠時無呼吸、2 型糖尿病であった。退院時の処方薬は、レボフロキサシン 500 mg 経口投与 QD を 7 日間、プレドニゾン 20 mg 経口投与 1 日 2 回を 2 日間、20 mg 経口投与 QD その後 2 日間、10 mg QD その後 2 日間、Combivent 2 吸入（IH）8 時間毎頓用、Singulair 10 mg、魚油 1200 mg、

＊新薬承認情報提供時に置換えた

及び Lanoxin 0.125 mg 経口投与 QD, Spiriva 1～2 吸入（IH）QD、酸素 2 L 経鼻投与、及び投与中の併用薬の継続であった。退院後 1～2 週間は経過観察が必要と指示された。

報告では、投与25日後＊、肺炎の転帰は回復。治験薬に対する措置は、投与23日後＊ に休薬し、投与25日後＊ に投与再開とされた。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：42 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（19[redacted]～）、慢性再発気管支炎、高血圧症、うっ血性心不全、高トリグリセリド血症、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、痛風、通年性アレルギー性鼻炎、胆石、胆嚢切除、及び肥満を有する 7[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 μg）への無作為割付け 23 日後に肺炎が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、肺炎は予測できない事象と評価した。重篤な肺炎のため、治験薬を 2 日間休薬。事象が回復した時点で治験薬を投与再開した。

肺炎の性質、原疾患の病歴、及び治験薬に対する措置を考慮して、本症例は治験薬とは関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT003007	実施国 ：米国
被験者番号 ：[redacted]	症例番号 ：[redacted]
性別/年齢 ：男性/5[redacted] 歳	人種 ：白人
治験薬剤 ：FF MDI 9.6 µg BID	有害事象名 ：慢性閉塞性肺疾患 (MedDRA PT)

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、5[redacted] 歳白人男性被験者（被験者 ID [redacted]）に、COPD 増悪が発現。

20[redacted]、試験に参加、20[redacted] に無作為割付け。

20[redacted]、治験薬としてホルモテロールフマル酸塩（FF）定量噴霧式吸入剤（MDI）9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与128日後*。関連する病歴は、18 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20[redacted]～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現しその結果入院 1 回、洞性徐脈（20[redacted]～）、両眼遠視（20[redacted]～）、アレルギー性鼻炎、及び季節性アレルギー（19[redacted]～）、軽微な偶発的頭痛（19[redacted]～）、両手、両膝、両足関節、及び頚部の変形性関節症（20[redacted]～）、腰部筋痙縮、慢性腰痛、及び腰椎椎間板変性疾患（20[redacted]～）、サルファ剤、及び Septra に対する薬物過敏症（20[redacted]～）、肺炎（20[redacted]～）、頚部外傷に対する頚椎固定術（19[redacted]）。治験責任医師は、被験者に喘息の既往歴がないことを確認した。これまでの COPD 治療薬は、ProAir 90 µg 2 吸入（IH）頓用（19[redacted]～20[redacted]）、Duoneb 1 バイアル吸入（IH）頓用（20[redacted]～20[redacted]）、Dulera 200/5 µg 2 吸入（IH）1 日 2 回（20[redacted]～20[redacted]）であった。治験責任医師は、被験者が 19[redacted] 年から ProAir を吸入していたこと、COPD は 20[redacted] 年に診断されたと報告したと確認した。20[redacted]、治験実施計画書の試験デザインに従って、Asmanex 220 µg 2 吸入（IH）1 日 2 回投与を開始。併用薬は、慢性腰痛に対してイブプロフェン 800 mg 経口投与 1 日 3 回、腰部背筋攣縮に対して及びガバペンチン 600 mg 1 日 3 回（20[redacted]～）。20[redacted]、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 52 拍/分、血圧 112/70 mmHg、体温 36.5°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 2.61 L（66.98%）、FVC 4.26 L（85.29%）、FEV_1/FVC 61.17%であった。

投与128日後*、治験薬への無作為割付け 128 日後、COPD 増悪が発現し、同日、入院となった。息切れを訴えて救急外来を受診した。COPD 増悪が認められ、酸素及びステロイド静脈内投与（IV）（詳細不明）、吸入剤、抗生物質投与により治療。入院中に状態が改善し、喘鳴やその他の症状の訴えはなくなった。気分及び呼吸は改善した。

投与133日後*、状態が安定し退院した。一次診療医及び呼吸器専門医による外来での経過観察を受けるように指導された。

投与133日後*、重篤な COPD 増悪は回復した。治験薬に対する措置として、事象発現により投与を中止したと報告された。治験薬の最終投与日は 投与142日後*。投与143日後*、治験実施計画書で規定されている中止基準である COPD 増悪のため、治験中止とした。

治験責任医師は、事象は重篤、中等度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

投与186日後* に入手した追加情報。

治験責任医師は、COPD 増悪の程度を中等度から重度に改訂。

*新薬承認情報提供時に置換えた

企業コメント：18 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 5[redacted] 歳白人男性被験者に、治験薬（FF MDI 9.6 µg）への無作為割付け 128 日後に COPD 増悪が発現。関連する病歴は、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー、洞性徐脈、腰椎椎間板変性疾患、頚部損傷及び頚椎固定。過去 12 カ月間に COPD の為の入院歴もあった。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪は予測できない事象と評価した。

COPD 患者において、コントロール不能である場合に、この疾患の自然経過として、COPD 増悪が発現することが広く知られている。細菌感染、ウイルス感染、及び環境ストレスは COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られている。直接結びつく証拠はないが、この被験者の COPD 増悪が肺感染が原因で発現した可能性がある。

基礎疾患の COPD の性質を考慮すると、COPD 増悪は治験薬と関連がないと評価する。

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 慢性閉塞性肺疾患 ：2. 急性呼吸不全

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、7 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、COPD 増悪が発現。

20/、試験に参加、20/ に無作為割付け。

20/、治験薬としてグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与97日後＊。関連する病歴は、26 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20/～）、右側ビデオ補助下胸腔内手術及び開胸手術（20/）。治験責任医師は、被験者が COPD の前治療薬や併用薬を服用していないことを確認した。20/、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 87 拍/分、血圧 90/58 mmHg、体温 37˚C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.67 L（31.95%）、FVC 1.98 L（70.84%）、FEV_1/FVC 34.01%。

投与97日後＊、治験薬への無作為割付け 97 日後に COPD 増悪が発現。投与101日後＊、4 日前から息切れの悪化を訴えて救急外来を受診し、同日、入院となった。入院時、酸素飽和度は 71%。胸部 X 線では不明瞭なものの、両側で異型肺炎が疑われる異常陰影が認められ、心電図検査は洞調律であった。血液学検査及び血液化学検査では、白血球数 18.4、ヘモグロビン 11.3、ナトリウム 131、グルコース 166、アルブミン 3.3、カルシウム 8.2、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-pro BNP）531、及びマグネシウム 2.4。投与102日後＊、胸部 X 線再検査では、肺気腫によると考えられる過膨張、肺水腫もしくは肺炎に伴う間質陰影の増強が認められた。投与104日後＊、腹部及び骨盤部 CT では、肺気腫、左肺底部の無気肺、軽度の食道裂孔ヘルニア、結腸憩室症（憩室炎の徴候は認められない）が認められ、胸部 X 線では、肺気腫によると考えられる過膨張が認められ、間質性変化は不変であった。

投与106日後＊、胸部 X 線検査を再度実施し、間質の線維化を伴う重度閉塞性肺疾患として矛盾しない変化、右肩の石灰化腱炎、又は滑液包炎が認められたが、浸潤影や腫瘤影は認められなかった。血液学検査及び血液化学検査では、白血球数 16.3、ヘモグロビン 11.8、ヘマトクリット 35.4、血中尿素窒素（BUN）24、カルシウム 8.3 であった。投与107日後＊、血液学検査では白血球数 17.4。尿検査では異常は認められなかった。

入院中、左鼠径部から暗色の滲出物も認められた。培養検査では、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の存在が認められたが、その後の再度の培養検査では陰性であった。CT も実施したが、膿瘍の存在は否定された。

ソルメドロール 125 mg 静脈内投与（IV）4 時間毎（投与102日後＊）、albuterol 10 mg 吸入（IH）頓用、及び Atrovent 10 mg IH 頓用（投与102日後＊～）、ロセフィン 50 mL IV 1 日 1 回（QD）、及び Lovenox 0.4 mL IV QD（投与102日後＊～投与108日後＊）、バンコマイシン 1 gm IV（投与103日後＊）、プレドニゾン 60 mg 経口投与 QD（投与104日後＊～投与108日後＊）、Augmentin 250 mL IV QD（投与102日後＊～

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与104日後＊）500/125 mg 経口投与 1 日 2 回（投与105日後＊～投与118日後＊）、酸素 3 L 吸入（IH）、Levaquin により治療を行った。

状態が徐々に改善し酸素飽和度は 97%。投与108日後＊ に退院となった。退院時、血液学検査及び血液化学検査では、白血球数 15.7、ヘモグロビン 11.9、ヘマトクリット 36.0 であった。退院時の診断は、急性及び慢性呼吸不全であった。退院時の処方薬は、Xopenex 0.63 mg/3 mL 吸入（IH）頓用。

COPD 増悪の転帰は、投与126日後＊ に回復と報告された。治験薬に対する措置として、事象発現により投与を中止したと報告された。重篤な COPD 増悪のため、治験中止とした。

治験責任医師は、事象は重篤、中等度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

投与253日後＊、及び 投与260日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師は、重篤な有害事象として急性及び慢性呼吸不全を新たな事象として報告した。

既往歴は頚部縦隔鏡検査（20[redacted]）、及び子宮内膜掻爬術（19[redacted]）。

投与97日後＊、治験薬への無作為割付け 97 日後、重篤な急性及び慢性呼吸不全も発現し、COPD 増悪のために入院中の 投与101日後＊ に事象が診断された。肺炎は発現していなかったことを投与260日後＊ に治験責任医師が確認した。事象発現直近の治験薬投与日は 投与97日後＊。治験責任医師は、事象に対する治療薬の投与終了日を、albuterol 10 mg IH 頓用は 投与108日後＊、Xopenex 0.63 mg/3 mL IH 頓用は 投与117日後＊ に改訂し。投与108日後＊ に退院となった。

退院後、prednisone 10 mg 経口投与 5 錠/日（投与109日後＊ に投与開始し、その後 1 日 1 錠まで漸減し、投与117日後＊ に投与中止）、COPD に対して、albuterol 108 µg 2 吸入（IH）頓用（投与118日後＊～）、不安に対して Xanax 0.25 mg 経口投与頓用（投与103日後＊～）、胃酸逆流予防のためにパントプラゾール 40 mg 経口投与 QD（投与102日後＊～投与116日後＊）、胃酸逆流に対して Zantac 75 mg 経口投与頓用により治療を行った。

急性及び慢性呼吸不全は 投与122日後＊ に回復した。投与118日後＊、治験実施計画書で規定されている中止基準である COPD 増悪のため、治験中止とした。

治験責任医師は、急性及び慢性呼吸不全は重篤、重度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

投与272日後＊、及び 投与273日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師は、急性及び慢性呼吸不全の事象名を、慢性呼吸不全状態下の急性呼吸不全に改訂した。

投与390日後＊、及び 投与392日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師は、COPD 増悪の程度を中等度から重度に改訂。治験責任医師は、COPD 増悪による治験薬に対してとった措置はないと報告した。

慢性呼吸不全状態下の急性呼吸不全の転帰は、投与122日後＊ に回復、COPD 増悪の転帰は投与126日後＊ に回復と報告された。治験薬に対する措置として、慢性呼吸不全状態下の急性呼吸不全発現により投与を中止したと報告されている。投与118日後＊、重篤な慢性呼吸不全状態下の急性呼吸不全のため治験中止とした。

企業コメント：26 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 7[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 µg）への無作為割付け 97 日後に COPD 増悪、及び急性/慢性呼吸不全が発現。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

COPD 患者において、COPD 増悪及び呼吸不全が発現することが広く知られている。

細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られているが、ウイルス感染及び環境ストレスも関与するとされている。COPD 増悪が、心疾患や他の肺疾患（肺塞栓、誤嚥、及び気胸等）等の他の併存疾患を誘発又は併発させる可能性があることが知られており、被験者で認められた併存疾患が急性呼吸不全の原因となる可能性もある。

白血球増加症が認められたことを考慮すると、患者は急性肺感染を有していた可能性が大きく、このことが COPD 増悪及び急性呼吸不全の発現を促進した可能性があると考えられる。

安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪及び慢性呼吸不全状態下の急性呼吸不全は予測できない事象と評価した。基礎疾患の COPD の性質を考慮すると、COPD 増悪及び慢性呼吸不全状態下の急性呼吸不全は治験薬と関連がないと評価する。

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/4 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、4 歳白人男性被験者（被験者 ID ）に、COPD 増悪が発現。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 、治験薬として、グリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始した。事象発現直近の治験薬投与日は 投与13日後＊。関連する病歴は、20 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20 ～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 3 回発現。これまでの COPD 治療薬は報告されていない。20 、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 78 拍/分、血圧 124/84 mmHg、体温 35.7˚C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.83 L（23.37%）、FVC 2.63 L（58.34%）、FEV_1/FVC 31.73%。

投与14日後＊、治験薬への無作為割付け 14 日後、COPD 増悪が発現し、同日、入院となった。息切れ及び低酸素症のため救急科を受診した。胸部 X 線では過膨張が認められた。その他の情報は報告されていない。

投与19日後＊、退院した。

COPD 増悪の転帰は回復と報告された。治験を中止し、追加情報を依頼した。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

投与45日後＊、投与59日後＊、投与65日後＊、及び 投与105日後＊ に入手した追加情報。

治験責任医師は、事象名を COPD 増悪から重度 COPD 増悪に変更。

リンパ浮腫等の病歴を追加（発現時期不明）。これまでの COPD 治療薬は、albuterol sulfate（20 ～20 ）であった。

投与14日後＊、2 日前から続く息切れ、喘鳴、黄色い痰を伴う湿性咳嗽、前夜からの発熱のため、入院中に救急外来を受診した。入院時には症状が次第に悪化していた。バイタルサインは、血圧 110/80 mmHg、心拍数 100 拍/分、呼吸数 25/分、体温 36.6˚C であった。身体的診察では、両肺の含気不良は認めたが、散在性低音性連続性ラ音は軽度であった。動脈血液ガス分析では、pH 7.41、二酸化炭素分圧（pCO2）44、酸素分圧（pO2）55、重炭酸 27、及び酸素飽和度 86%（room air）。詳細な観察のために集中治療室（ICU）に入院し、二相性陽圧呼吸（BIPAP）による非侵襲性機械的換気を開始した。心電図検査では洞性頻脈及び、肺性心による右房拡大が認められ、胸部 X 線では、COPD による肺の過膨張、及び右下肺野の 5 mm の石灰化肉芽腫が認められた。両側下肢静脈超音波検査では、深部静脈血栓症は否定された。トロポニン I 値は 0.012 ng/mL 未満（正常値：0.00～0.034）であり、血液学検査及び血液化学検査では重大な異常は認められなかった。COPD に対して Atrovent 21 µg 吸入（IH）頓用、Combivent 42 µg 吸入（IH）1 日 4 回、レボフロキサシン 500 mg 経口投与 QD、及び prednisone 40 mg 経口投与 QD により治療を開始した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与15日後*、血液学検査及び血液化学検査では、白血球数 13.4（正常値：4.3～11）、好中球比率 86%（正常値：34～72）、好中球絶対数 11.6 x 10^3/mcL、リンパ球 8.5%（正常値：16～46）、単球 4.7%（正常値：5～12）、血糖 133 mg/dL（正常値：74～106）であった。投与16日後*、テオフィリン値は 6.9 mg/dL（正常値：10～20）であった。

投与19日後*、状態が安定し退院となった。退院時の処方薬は、albuterol nebulizer 2.5 mg 6 時間毎頓用、Atrovent 6 時間毎頓用、及び Combivent HFA 2 吸入 1 日 4 回頓用、ニコチンパッチ 21 mg 局所投与 QD、テオフィリン 150 mg 経口投与 1 日 2 回、Advair 250/50 µg 1 吸入 1 日 2 回、及び prednisone の漸減であった。

重度 COPD 増悪の転帰は 投与19日後* に回復と報告された。治験薬に対する措置として、投与を中止したと報告された。投与14日後*、治験実施計画書で規定されている中止基準のため、治験中止とした。報告された治験薬の最終投与日は 投与13日後* であった。

企業コメント：20 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 4[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）への無作為割付け 14 日後に重度 COPD 増悪が発現。関連する病歴はリンパ浮腫。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、重度 COPD 増悪は予測できない事象と評価した。

COPD 増悪は、COPD 患者において発現することが広く知られている。細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られており、ウイルス感染及び環境ストレスも関与するとされている。入院中に、胸部 X 線で肺の石灰化肉芽腫（5 mm）が認められ、感染を裏付ける白血球増加症が認められるため、何らかの肺感染によって COPD 増悪が発現したことが示唆される。治験参加前の 12 カ月間に COPD 増悪が 3 度発現していた。

上記の点、及び基礎疾患である COPD を考慮して、重度 COPD 増悪は治験薬と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：男性/6 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. うっ血性心不全 ：2. 肺炎

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加した、6 歳男性患者に関する報告。

20 、試験に参加、20 に無作為割付け。

20 ～投与83日後*、治験薬としてグリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）。

関連する病歴は、138 pack year の喫煙歴を伴う COPD（19 日付不明～）、及び気管支炎（19 ～）等。20 年より禁煙。

その他の病歴は、高血圧症（19 ～）、高総コレステロール血症（19 ～）、狭心症（19 ～）、不整脈（19 ～）、僧帽弁逸脱症（19 ～）、慢性咳嗽、及び呼吸困難（19 ～）、2 型糖尿病（19 ～）、副鼻腔感染、及び胸の詰まり及び鼻閉（19 ～）、アレルギー性鼻炎（20 ～）、過敏症状（20 ～）、視力障害（19 ～）、睡眠時無呼吸（20 ～）、GERD（20 ～）、憩室症（20 ～）、無症候性良性前立腺肥大症、浮動性めまい、及び頭部ふらふら感（19 ～）、片頭痛（19 ～）、変形性関節症（19 ～）、むずむず脚症候群（19 ～）、ざ瘡（19 ～）、うつ病（19 ～）、精巣欠損（19 ～）、軽微脳卒中（19 ）、一過性脳虚血発作（19 ）、両手のしびれ感及びピリピリ感（19 ）、及び右膝骨折（19 ）。

COPD 治療薬は、Symbicort 160/4.5 µg（20 ～20 、及び Spiriva（20 ～20 ）等。併用薬は、コレステロールに対してロバスタチン 40 mg 経口投与 QD（20 ～）、狭心症に対してベラパミル 360 mg 経口投与 QD（20 ～）、予防のためにアスピリン（アセチルサリチル酸）325 mg 経口投与 QD（20 ～）、抗高血糖としてメトホルミン 1000 mg 経口投与 1 日 2 回（19 ～）、胃酸逆流に対してオメプラゾール 40 mg 経口投与 QD（20 ～）、うつ病に対してフルオキセチン 20 mg 経口投与 QD（20 ～）、無症候性良性前立腺肥大症に対してテラゾシン 5 mg 経口投与 QD（19 ～）、及び頭痛に対してプロメタジン 10 mg 経口投与頓用（20 ～）。

20 、ベースライン時（投与前、無作為割付け）の肺機能検査結果は、努力肺活量（FVC）2.19 L（46.69%）、1 秒努力呼気量（FEV_1）0.65 L（18.48%）、FEV_1/FVC 29.71%。

投与32日後*、盲検治験薬への無作為割付け 32 日後、市中肺炎、うっ血性心不全が発現した。息切れを訴えて来院し、同日（投与32日後*）、さらなる管理のため準集中治療室に入院となり、二相性陽圧呼吸（BiPAP）による非侵襲性機械的換気を実施された。状態が徐々に改善し、一般病棟に移された。心臓マーカー検査では、トロポニン、及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体（pro-BNP）の軽微上昇などが認められた。心臓専門医の診察を受け、負荷試験では、安静時及び負荷時いずれにおいても、画像的に還流は問題なく、左室機能も正常で、虚血や陳旧性の梗塞も認めず、横隔膜による減衰は中等度であった。酸素、Ceftin（セフロキシム アキセチル）、プレドニゾン漸減により治療を行った。経胸壁心エコーでは、軽微な大動脈弁狭窄が認められた。白血球増加症、低酸素血症、中等度の大動脈弁狭窄とも診断された。投与38日後*、退院となった。

*新薬承認情報提供時に置換えた

退院時、バイタルサインは、体温 97° F（36.1°C）、心拍数 81 拍/分、呼吸数 20/分、血圧 139/70 mmHg であった。

うっ血性心不全は 投与38日後＊ に回復、市中肺炎は 投与42日後＊ に回復した。治験薬の最終投与は投与83日後＊ であった。

治験責任医師及び治験依頼者は、被験者の利益を最優先に考え、投与83日後＊ に治験中止とした。

治験責任医師は、うっ血性心不全及び市中肺炎は治験薬とおそらく関連があると評価した。治験依頼者は、両事象は治験薬とおそらく関連があると評価した。

企業コメント：138 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（19[redacted]～）を有する 6[redacted] 歳男性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）に無作為割付け 32 日後にうっ血性心不全及び市中肺炎が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、うっ血性心不全及び市中肺炎は予測できない事象と評価した。関連する病歴は、高血圧症、僧帽弁逸脱、２型糖尿病、高総コレステロール血症、不整脈、狭心症、慢性咳嗽及び呼吸困難、副鼻腔感染、胸の詰まり及び鼻閉、アレルギー性鼻炎、睡眠時無呼吸、胃食道逆流性疾患、片頭痛、うつ病、一過性脳虚血発作、変形性関節症、及び右膝骨折等。既存の状態がうっ血性心不全及び市中感染性肺炎の原因となる可能性があるが、因果関係は否定できない。現時点で入手している情報に基づき、うっ血性心不全及び市中感染性肺炎における治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意し、両事象は治験薬とおそらく関連があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT003007	実施国 ：米国
被験者番号 ：[redacted]	症例番号 ：[redacted]
性別/年齢 ：女性/6[redacted] 歳	人種 ：白人
治験薬剤 ：FF MDI 9.6 µg BID	有害事象名 ：肺炎 (MedDRA PT)

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、6[redacted] 歳白人女性被験者（被験者 ID [redacted]）に、肺炎が発現。

20[redacted]、試験に参加、20[redacted] に無作為割付け。

20[redacted]、治験薬としてホルモテロールフマル酸塩（FF）定量噴霧式吸入剤（MDI）9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与151日後*。関連する病歴は、36 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20[redacted]～）、高血圧症、狭心症、及び高総コレステロール血症（19[redacted]～）、心カテーテル検査（19[redacted]、及び 20[redacted]）、頚動脈閉塞（20[redacted]、及び 20[redacted]）、及び心筋梗塞（19[redacted]）、帝王切開（19[redacted]、19[redacted]、及び 19[redacted]）、胆石（19[redacted]）、胆嚢切除及び食道裂孔ヘルニア整復（19[redacted]）、ヘルニア修復 5 回（20[redacted]～20[redacted]）、及びヘリコバクター・ピロリ感染（20[redacted]～20[redacted]）。COPD 治療薬は酸素 2～3 L 頓用、Advair（20[redacted]～20[redacted]）、Spiriva、albuterol（20[redacted]～20[redacted]）。併用薬は、高血圧症に対してノルバスク 10 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）、ディオバン 40 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、抗凝固治療としてアスピリン 81 mg 経口投与 QD（19[redacted]～）、プラビックス 75 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、高コレステロールに対してシンバスタチン 20 mg 経口投与 QD（20[redacted]～）、胃食道逆流性疾患（GERD）に対してネキシウム 40 mg 経口投与 1 日 2 回（20[redacted]～）、メトクロプラミド 5 mg 経口投与頓用（20[redacted]～）、不安に対してアルプラゾラム 10 mg 経口投与 1 日 3 回（20[redacted]～）、むずむず脚症候群に対してガバペンチン 300 mg 経口投与 QD、利尿剤としてフロセミド 20 mg 経口投与 QD、頭痛に対して Imitrex 100 mg 経口投与頓用（20[redacted]～）、胃痛に対してトラマドール 50 mg 経口投与頓用（20[redacted]～）。20[redacted]、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 80 拍/分、血圧 99/71 mmHg、体温 37°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.83 L（43.81%）、FVC 1.73 L（69.55%）、FEV_1/FVC 47.98%。

投与151日後*、息切れ、黄緑色の痰を伴う咳嗽が発現し、外来でアジスロマイシン、タミフル、酸素投与 5 L/分により治療を行った。

投与152日後*、治験薬への無作為割付け 152 日後、症状が悪化し、救急科を受診した。胸痛、鼻閉、動悸、発熱、悪寒、腹部症状の訴えはなかった。同日、さらなる管理のため入院となった。入院時のバイタルサインは、血圧 134/92 mmHg、呼吸数 15/分、心拍数 66 拍/分、体温 98° F（37°C）、酸素飽和度 93%（room air）であった。胸部 X 線では左下肺野に肺炎像が認められた。血液学検査及び血液化学検査では白血球数 16.5 であった。尿抗原検査では、レジオネラ、連鎖球菌は陰性であった。血液培養及び呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査では明らかな異常は認められなかった。

ソルメドロール 125 mg QD、albuterol 1 日 4 回、Levaquin、アジスロマイシン、セフトリアキソン静脈内投与により治療を開始した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与154日後＊、胸部 X 線では、左下肺野の浸潤影の改善が認められ、その後、退院となった。退院時の処方薬は、Ceftin、Robitussin、プレドニゾン漸減、投与中の併用薬の継続であった。

投与169日後＊、重篤な肺炎は回復した。治験薬は 投与152日後＊ に休薬し、投与154日後＊ に投与再開とした。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：36 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 6[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（FF MDI 9.6 µg）への無作為割付け 152 日後に肺炎が発現した。関連する病歴は、高血圧症、狭心症、高総コレステロール血症、頚動脈閉塞、心カテーテル検査、心筋梗塞、及びヘリコバクター・ピロリ感染。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、肺炎は予測できない事象と評価した。肺炎は回復。肺炎の性質、基礎疾患の病歴、及び投与中止後の事象の回復から判断して、この症例は治験薬と関連がないと評価する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/7 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：胸部不快感

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、7 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、胸部絞扼感が発現。

20/ /、試験に参加、20/ / に無作為割付け。

20/ /、治験薬としてグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始した。事象発現直近の治験薬投与日は 投与27日後* であった。関連する病歴は 30 pack year の喫煙歴を伴う COPD（20～）。19/ より禁煙。その他の病歴は、高総コレステロール血症（19～）、ナイアシンに対する薬物過敏症（20～）、関節炎（20～）、近視（19～）、心筋梗塞、左足関節部骨折（19）、気管支炎（20）、左股関節部骨折（20）、右足骨折（19）、麻疹（19）、水痘（19）、帯状疱疹（20）、右乳房良性嚢胞切除（19）、結腸破裂及び結腸外科手術（19）。発現日不明の偶発的胸痛（被験者は「ちょっとした心臓発作」と表現）が発現。これまでの COPD 治療薬は ProAir 及び Spiriva（20～20/ /）。併用薬は高コレステロール血症に対して Lipitor 20 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（20～）。20/ /、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 69 拍/分、血圧 143/88 mmHg、体温 35.8˚C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.18 L（53.56%）、FVC 2.16 L（73.70%）、FEV_1/FVC 54.59%。

投与29日後*、治験薬への無作為割付け 29 日後、胸部絞扼感が発現し、同日、入院となった。被験者からの報告では、救急外来到着前にアスピリンを服用。圧迫感のような胸骨下の疼痛を訴えて救急外来を受診した。胸痛は冠動脈疾患としては非定型的であった。報告では、疼痛は持続性で放射せず、息切れ、及び発汗を伴っていた。疼痛スケールは 2/10 であった。悪心、嘔吐、しびれ感、ピリピリ感、発熱、悪寒、又は咳嗽の訴えはなかった。救急外来でのバイタルサインは、心拍数 77 拍/分、血圧 187/70 mmHg、体温 97° F（36.1˚C）、呼吸数 20/分、酸素飽和度 95%（酸素 2 L/分投与）。身体的診察により、両肺での含気不良を認め、散在性低音性連続性ラ音は軽度で、喘鳴やラ音はなかった。心電図検査では、正常な洞調律（心拍数 76 拍/分）で、左軸偏位が認められたが、急性の ST-T 変化は認められなかった。病歴を検討したところ、他の施設での心電図検査歴があるようだったが、今回の救急外来での所見と違いはなかった。さらに、過去に心臓専門医の経過観察の中で、負荷試験を 3 回実施（日付は不明）し、全て問題はなかった。心筋酵素検査では、トロポニン I 0.006 ng/mL（正常値：0～0.1）、クレアチンキナーゼ（CK）256 U/L（正常値：60～125）、CK-MB 3.1 ng/dL（正常値：0～10）、CK-MB 比 1.2（正常値：0～4）。病歴及び現在の所見に基づき、救急外来では標準治療に従って急性冠動脈症候群に対する治療として、ニトログリセリン 0.4 mg 舌下投与を実施した。ニトログリセリンの投与に伴って疼痛の訴えは軽減した。

その後、入院し、さらなる評価及び治療を行うために、心電図モニターによる観察を開始した。血液学検査及び血液化学検査では、明らかな異常は認められなかった。投与30日後*、心電図検査では重大な異常は認められず、胸部 X 線では過膨張が認められたが、急性心肺疾患は認められなか

*新薬承認情報提供時に置換えた

った。脂質に関する検査では、コレステロール 136 mg/dL（正常値：140～200）、血清トリグリセリド 144 mg/dL（正常値：10～140）であった。心筋酵素再検査では明らかな異常は認められず、心筋梗塞は否定された。入院中は、胸痛に対してニトログリセリン 0.4 mg 舌下投与頓用、心疾患予防のためにアスピリン 81 mg 経口投与 QD、高血圧症に対してリシノプリル 10 mg 経口投与 QD（投与29日後＊～）、酸素飽和度を 92%超に維持するために Vicodin 及び酸素吸入（IH）により治療を行った。

投与30日後＊、状態が安定し、退院となった。退院時の診断は、非定型胸痛、ECG 異常、高血圧症、COPD であった。退院時の処方薬は、アスピリン 325 mg 経口投与 QD、及び投与中の併用薬の継続であった。1 週間は担当の一次診療医、及び 2～3 週間は心臓専門医による経過観察を受けるように指導された。

投与30日後＊、胸部絞扼感は回復。事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。

治験責任医師は、事象は重篤、軽度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：30 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 7[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 µg）への無作為割付け 29 日後に胸部絞扼感が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、胸部絞扼感は予測できない事象と評価した。被験者は、冠動脈疾患（心筋梗塞）、及び偶発的胸痛の重大な既往歴も有していたが、検査では、心虚血の要素は示唆されなかった。ニトログリセリン投与後に疼痛が軽減したことから、心虚血の可能性も示唆される。上記を考慮し、この症例は治験薬と関連がないと評価する。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/5 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、5 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、COPD 増悪が発現。

20/ /、試験に参加、20/ / に無作為割付け。

20/ /、治験薬として、グリコピロニウム（GP）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始した。事象発現直近の治験薬投与日は 投与15日後* であった。関連する病歴は、COPD（20～）、慢性気管支炎の急性増悪（AECB）（20、20/）、喫煙歴 43 pack year、高血圧症（19～）、慢性咳嗽、息切れ、不眠症、不安（20～）、シプロフロキサシンに対する薬物過敏症（20～）、ジフェンヒドラミンに対する薬物過敏症（発現時期不明）、近視、老視（19～）、C 型肝炎（20/～）、間欠的片頭痛、間欠的背部痛（20/～）、間欠的肘痛（20～）、間欠的頭痛（19～）、閉経後（20～）、持続性の排気ガスのような臭い（20/～）、動悸（20）、上気道感染（20/、20/～20/）、咳嗽及び痰の悪化（増悪とは診断されなかった）（20/～20/）。

これまでの COPD 治療薬は、albuterol 2 吸入（IH）頓用（20～20/ /）。併用薬は、高血圧症に対して Diovan 80 mg 経口投与 QD（20/～20/ /）、Exforge 160 mg 経口投与 QD（20/ /～投与18日後*）、健康のためにビタミン B12 5000 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（20～）、頭痛に対してアスピリン 325 mg 経口投与頓用（19～）、首、肩、頭の痙攣に対してバクロフェン 10 mg 経口投与 1 日 3 回、不安に対してクロナゼパム 1 mg 経口投与 1 日 3 回頓用、フルチカゾン-サルメテロール 500/50 µg 1 吸入（IH）（投与開始日不明）。20/ /、Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 72 拍/分、血圧 108/80 mmHg、体温 36.7°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 0.77 L（30.15%）、FVC 2.14 L（66%）、FEV_1/FVC 36.07%。

投与18日後*、治験薬への無作為割付け 18 日後に COPD 増悪のため入院となった。入院前の数週間、COPD 増悪が認められ、家庭用ネブライザーによる治療を行っていた。被験者の報告では、ネブライザーの薬剤がなくなり、その後、呼吸困難の悪化を訴えて救急科を受診したところ、経過観察のため入院となった。身体的診察では、両肺で中等度の喘鳴が認められたが、呼吸窮迫、会話時の呼吸困難、心雑音、ギャロップリズムは認められなかった。両脚にチアノーゼ、ばち状指、浮腫は認められなかった。

投与19日後*、胸部 X 線では急性異常は認められず、心電図検査は洞調律で、不完全右脚ブロックが認められた。血液学検査及び血液化学検査では、白血球数 11.2 x 1000/mcL（正常値：3.7～11.0）、分葉核好中球 82%（正常値：50～70）、リンパ球 13%（正常値：25～40）、二酸化炭素 19 mmol/L（正常値：20～32）、アニオンギャップ 21 mmol/L（正常値：7～16）、血糖 119 mg/dL（正常値：65～99）。心マーカー検査では、トロポニン T < 0.010 ng/mL（正常値：≤ 0.009 ng/mL）、クレアチンキナーゼ（CK）141 IU/L（正常値：24～173）、クレアチンキナーゼ MB（CK-MB）3.4 ng/mL（正常値：0.0～2.9 ng/mL）であった。入院中、ステロイド静脈内投与

（IV）、ネブライザー、抗生物質による治療が実施（詳細不明）された。状態は徐々に改善し、咳嗽や発熱の重大な訴えはなかった。

投与19日後＊、状態が安定し、退院となった。退院時の処方薬は、COPD に対してプレドニゾン 40 mg 経口投与（投与19日後＊～投与21日後＊）、30 mg 経口投与（投与22日後＊～投与24日後＊）、20 mg 経口投与（投与25日後＊～投与26日後＊）、10 mg 経口投与（投与27日後＊～投与28日後＊）、高血圧症に対してクロニジン 0.1 mg 経口投与 QD、及び投与中の併用薬の継続であった。

投与19日後＊、COPD 増悪は回復。事象発現による治験薬に対する措置はとられなかった。

治験責任医師は、事象は重篤、重度であり、治験薬と関連するかもしれないと評価した。

企業コメント：43 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴を有する 5[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GP MDI 14.4 µg）への無作為割付け 18 日後に重度 COPD 増悪が発現。関連する病歴は高血圧症、再発性呼吸器感染、及び動悸等。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、COPD 増悪は予測できない事象と評価した。

COPD 増悪は、COPD 患者において発現することが広く知られている。細菌感染は COPD 増悪の原因として最も頻度が高いことが臨床上知られており、ウイルス感染及び環境ストレスも関与するとされている。直接結びつく証拠はないが、この被験者の COPD 増悪が何らかの肺感染が原因で発現した可能性がある。

上記の点、併存疾患、及び基礎疾患である COPD を考慮して、COPD 増悪は治験薬と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003007	実施国	：米国
被験者番号	：	症例番号	：
性別/年齢	：女性/6 歳	人種	：白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：失神寸前の状態

米国からの治験症例に関する報告。第 III 相試験 PT003007（中等度から最重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象に、プラセボと比較して、PT003、PT005、及び PT001 の有効性及び安全性を評価する、多施設共同 24 週間反復投与並行群間無作為化二重盲検（治験薬及びプラセボ）プラセボ対照試験）に参加中の、6 歳白人女性被験者（被験者 ID ）に、失神寸前の状態が発現。

20/ /、試験に参加、20/ / に無作為割付け。

20/ /、治験薬としてグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧用量として）1 日 2 回投与（BID）開始した。事象発現直近の治験薬投与日は 投与41日後＊ であった。関連する病歴は、75 pack year の喫煙歴を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20/ ～）、過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回発現。19 年より禁煙。その他の病歴は、境界型心肥大、胸椎脊椎症（20/ ～）、肥満（20 ～）、肺塞栓症（20/ ～）、胆嚢炎、及び胆嚢切除（20 ）、卵管結紮（19 ）、扁桃摘出（19 ）。これまでの COPD 治療薬はなし。併用薬は、肺塞栓症に対してワーファリン 9 mg 経口投与（20/ ～20/ / ）、12 mg 経口投与 1 日 2 回（20/ ～20/ / ）。20/ / の Visit 4（投与前、無作為割付け）時、ベースライン時のバイタルサインは、心拍数 84 拍/分、血圧 138/90 mmHg、体温 35.8°C。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV_1 1.43 L（55.85%）、FVC 2.34 L（70.01%）、FEV_1/FVC 61.35%。

20/ /、Visit 1 スクリーニング時の心電図検査では臨床的に明らかな異常は認められなかった。20/ /、予定された Visit 5（投与前）に実施した心電図検査では、明らかな異常は認められず、投与28日後＊、予定された Visit 6（投与前）時に実施した心電図検査では、四肢誘導で QRS 波低電位、I と aVL でわずかに高い側方再分極障害、平低もしくは陰性 T 波が認められた。

投与41日後＊、治験薬への無作為割付け 41 日後、失神寸前の状態が発現し、同日、入院となった。3 日前から続く呼吸困難、不調感、全身脱力、起立時の意識消失、「気絶するような気分」を訴えて来院した。わずかな労作時の呼吸困難、日常生活動作不能も訴えたが、浮動性めまいの訴えはなかった。被験者は、呼吸困難は、投与開始前からの通常の COPD 症状と一致するとも語った。胸部の造影 CT では、右肺上葉に小さな造影不良域とともに、断続的な線状の変化に沿う形で右肺動脈の下葉枝内に索状物が認められた。上葉の慢性陰影欠損が疑われる画像と共に胃性の線状に変化した無気肺が認められ、肺塞栓症は否定された。頚部ドップラー超音波検査では、血管に明らかな狭窄は認められず、心エコーでは、左室機能は正常であり、局所壁運動異常も認められなかった。尿中薬物スクリーニングは陰性であった。胸部 X 線では、重大な急性心肺異常は認められなかった。心モニタリングでは、洞調律であったが、洞性頻脈が認められた。脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体（pro-BNP）は 30 で、他の心筋酵素検査結果には注目すべき所見ではないと報告された。脂質プロファイルは、コレステロール 139、トリグリセリド 101、高比重リポ蛋白（HDL）42、低比重リポ蛋白（LDL）77 であった。心事象は否定された。

そう痒に対してジフェンヒドラミン 100 mg 経口単回投与、消化管疾患予防のためパントプラゾール 40 mg 経口投与 1 日 1 回（QD）（投与42日後＊）、補液による希釈に対して塩化カリウム 20 mEq 静脈内投与（IV）頓用（投与41日後＊～投与43日後＊）、及び塩化ナトリウム 0.45 mEq IV 頓用（投与41日後＊～投与43日後＊）、及び 10 ml IV 頓用（投与42日後＊）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与43日後*、退院となった。退院時の診断には病的肥満も含まれていた。退院時の処方薬は、Advair 250/50 µg 1 吸入 1 日 2 回、Xarelto 20 mg 経口投与 QD の継続。低カロリー食を摂り、一次診療医による経過観察を受けるようにも指示された。

治験責任医師は、重篤な失神寸前の状態が 投与41日後* に回復したことを確認したが、入院での観察を継続し、投与43日後* に状態が安定したため退院とした。治験薬に対する措置として、事象発現により投与を中止した。治験責任医師は、治験薬の最終投与日を改訂し、投与45日後* とした。投与51日後*、重篤な失神寸前の状態のために治験中止とした。

治験責任医師は、事象は重篤、中等度で、治験薬と関連している可能性ありと評価した。

企業コメント：75 pack year の喫煙歴を伴う COPD の病歴（20[redacted]～）を有する 6[redacted] 歳女性被験者に、治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 µg）への無作為割付け 41 日後に失神寸前の状態が発現。安全性参照情報（治験薬概要書）に基づき、失神寸前の状態は予測できない事象と評価した。現時点で入手している情報に基づき、失神寸前の状態における治験薬の関与を否定することはできず、因果関係については治験責任医師の評価に同意する。

*新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：米国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：女性/5 歳/白人
治験薬剤	：FF MDI 9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は米国の 5 歳白人女性であり、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を呈しており 20 年 月 日に PT003014 試験に登録された。

関連する病歴として、てんかん（19 年から継続中）、閉経（20 年）、不安（20 年から継続中）、COPD（20 年から継続中）、及び抑うつ（20 年から継続中）があった。

心血管系病歴には、高血圧（20 年から継続中）及び高脂血症（20 年 月から継続中）があった。

以前は喫煙者でもあり（20 年 月）、喫煙歴は 40 pack years であった。

併用薬として、てんかんにカルバマゼピン（19 年から継続中）、高血圧にエナラプリル（20 年から継続中）、高血圧にヒドロクロロチアジド（20 年から継続中）、不安に fluoxetine（20 年 月から継続中）、抑うつにリスペリドン（20 年 月から継続中）、抑うつにトラゾドン（20 年 月から継続中）、不安にクロナゼパム（20 年 月 日から継続中）、栄養補助食品の Guizazo de caballo（20 年 月 日から継続中）及び染毛剤の臭気過敏による咳に鎮咳薬の Robitussin（20 年 月 日～20 年 月 日）を使用していた。

20 年 月 日、FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）を初めて使用する群に本被験者をランダム化した。ベースライン（投与前）の肺機能検査は、FEV_1 1.210 L（46.93%）、FVC 2.289 L（70.65%）、及び FEV_1/FVC 52.865%であった。本事象直近の治験薬投与は 投与93日後＊ であった。

投与94日後＊ （本事象以前の治験薬投与は 95 日間）、被験者は COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪の重篤な有害事象を来した。 投与94日後＊ に入院した。

投与94日後＊ 、一次医療機関を訪れ、急性の息切れ、黄色痰と湿性咳嗽を伴う喘鳴、及び胸部圧迫感を訴えた。加えて、息切れ及び胸部圧迫感といった不調は安静時に始まったとのことであった。その後被験者は緊急処置室（ER）に送られ、同日、精査のため入院した。循環器専門医の診察により、COPD の増悪と診断された。

関連の診断検査では、 投与94日後＊ の胸部 X 線で多数の結節性陰影（石灰化肉芽腫）が認められ、心肺に急性病変が認められ、 投与96日後＊ の血液検査で白血球数が 5.3 x10(3)/µL 及び赤血球（RBC）数が 3.76 x10(6)/µL であり、 投与97日後＊ の心電図ではリード線の配置の問題による非特異的 T 波異常を伴うものの、正常な洞調律であった。治験責任医師によれば、胸部 X 線で見つかった結節性陰影は陳旧性のものであり、臨床的に重要とはみなされなかった。

使用した治療薬は、狭心症予防にニトログリセリン（ 投与94日後＊ ）、疼痛予防にアセトアミノフェン（ 投与94日後＊ ～ 投与96日後＊ ）、COPD 増悪に Duoneb [2.5/0.5]（投与94日後＊ ～ 投与96日後＊ ）、栄養補助食品の葉酸（ 投与94日後＊ ～ 投与96日後＊ ）、DVT 予防にヘパリン（ 投与94日後＊ ～ 投与96日後＊ ）、COPD の増悪にソルメドロール（ 投与94日後＊ ～ 投与96日後＊ ）、COPD の増悪に Levaquin（ 投与94日後＊ ～投与101日後＊ ）、DVT 予防にアスピリン（ 投与94日後＊ から継続中）、消化器疾患予防にペプチド（ 投与94日後＊ から継続中）、COPD 増悪に酸素（ 投与95日後＊ ～ 投与95日後＊ ）、COPD の増悪に prednisone（ 投与96日後＊ ～ 投与98日後＊ ）、消化器疾患予防に lactobicillus acidophilus（ 投与96日後＊ ～ 投与101日後＊ ）、COPD 増悪にシムビコート

＊新薬承認情報提供時に置換えた

[160/4.5]（　投与96日後＊　～　投与103日後＊　）、下肢浮腫に chlorthalidone（　投与96日後＊　から継続中）、及び COPD の増悪に prednisone（　投与99日後＊　～　投与101日後＊　）であった。

投与97日後＊　に退院した。　投与101日後＊　、本事象は回復/消失と報告された。

投与112日後＊　、本事象への対応として治験薬を恒久的に中止した。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を治験薬に関連する可能性がある、重篤かつ重度の事象と判断した。治験依頼者は、治験責任医師との合意のもと、COPD の増悪の重篤有害事象は FF MDI 9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連する可能性があると判断された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：米国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：女性/5 歳/白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：閉塞隅角緑内障

被験者 ID の 5 歳白人女性。第 III 相臨床試験 PT003014：中等症から最重症の COPD 患者を対象に、PT003、PT005 及び PT001 を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する 24 週間慢性投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験に登録されていた時に閉塞隅角緑内障が発現した。

20 年 月 日、当該被験者は本試験に登録され、20 年 月 日に盲検化された治療群に無作為に割り付けられた。

20 年 月 日、盲検化された治験薬 GFF 14.4/9.6 µg、FF 9.6 µg、GP 14.4 µg 又はプラセボの定量噴霧式吸入器（MDI）による 1 日 2 回（BID）投与が開始された。当該事象発現前の直近の治験薬投与日は 投与62日後＊ であった。関連する既往歴には慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20 年～）があり、喫煙歴は 76 pack years であった。その他の既往歴は以下の通りであった：高血圧（20 年～）、高脂血症、胃食道逆流性疾患（GERD）及び下肢のニューロパチー（原因不明）（20 年～）、両側足部浮腫（20 年～）、アレルギー性鼻炎（20 年～）、間欠性の副鼻腔炎（20 年～）、間欠性の結腸ポリープ（20 年～）、嚥下障害（20 年 月～）、慢性疼痛症候群（20 年～）、不眠症（20 年～）、脂肪肝（20 年 月～）、筋痙縮（20 年 月～）、子宮類線維腫による子宮全摘（20 年）、良性喉頭蓋病変（20 年 月）及び急性中耳炎（20 年 月）。治験責任医師は、当該患者が子宮類線維症のため子宮全摘（卵巣を含む）を受けたことを確認した。前 COPD 治療薬は、Proventil（albuterol）90 µg 吸入剤（IH）頓用（20 年～20 年 月 日）及び Advair（フルチカゾン-サルメテロール配合剤）250/50 µg IH 1 日 2 回（20 年～20 年 月 日）であった。20 年 月 日、COPD のため、治験依頼者から提供された Ventolin HFA（albuterol HFA）90 µg IH の頓用を開始し、20 年 月 日から 20 年 月 日まで Atrovent HFA（臭化イプラトロピウム）34 µg IH 1 日 4 回使用した。併用薬は以下の通りであった：リシノプリル 10 mg 1 日 1 回（QD）経口投与（高血圧のため 20 年 月～）、プラバスタチン 20 mg 隔日経口投与（高脂血症のため 20 年 月～）、メラトニン 5 mg 及びタイレノール PM（アセトアミノフェン/ジフェンヒドラミン配合剤）QD 経口投与（不眠症のため 20 年～）、Flexeril（シクロベンザプリン HCl）10 mg 必要時に経口投与（筋痙縮のため）、ロラタジン 10 mg QD 経口投与（アレルギー性鼻炎のため 20 年 月～）、ヒドロクロロチアジド（HCTZ）12.5 mg 必要時に経口投与（足部浮腫のため 20 年～）、ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム）40 mg QD 経口投与（GERD のため 20 年 月 日～）。20 年 月 日（来院 4；投与前の無作為化時）、ベースラインのバイタルサインは心拍数 76 回/分、血圧 116/78 mmHg 及び体温 36.7°C であった。ベースライン（投与前）の肺機能検査では FEV_1 1.28 L（50.15%）、FVC 2.34 L（71.48%）及び FEV_1/FVC 54.79%であった。

投与56日後＊ 、非重篤な COPD 増悪が発現し、ジスロマック（アジスロマイシン）500 mg QD 経口投与（ 投与56日後＊ ～ 投与60日後＊ ）及びデカドロン（デキサメタゾン）0.5 mg QD 経口投与（ 投与56日後＊ ～ 投与65日後＊ ）による治療が行われた。COPD 増悪の転帰は 投与65日後＊ に回復と報告された。

投与62日後＊ （盲検化された治験薬への割付けから 62 日後）、重篤な有害事象として急性狭隅角緑内障が発現した。 投与62日後＊ 、当該被験者は右眼の疼痛と圧迫感（投与48日後＊ ～）を主訴として眼科医を受診した。当該被験者によると、財政的な問題のためすぐに治療を受けることはできなかった。治療医師の報告によると、 投与62日後＊ に眼圧（IOP）を

＊新薬承認情報提供時に置換えた

測定したところ、IOP 上昇（53）が認められた。当該被験者は右眼の急性狭隅角緑内障と診断された。当該被験者は右眼 IOP を低下させるために YAG（イットリウムアルミニウムガーネット）レーザー虹彩切開による治療を受け、ダイアモックス（アセタゾールアミド）250 mg 1 日 2 回経口（　投与62日後＊　～　投与63日後＊　）、ルミガン（ビマトプロスト）0.01%点眼液 1 日 1 回 1 滴ずつ点眼及び Combigan（ブリモニジン/チモロール）0.2/0.5% 1 日 2 回 2 滴ずつ点眼（急性狭隅角緑内障のため　投与62日後＊　～）が処方された。治療医師は治験薬との因果関係を懸念し当該被験者が服用していた薬剤について質問した。治療医師によると、当該被験者は治療を求めず、失明する危険性があった。治験責任医師は治療医師に当該被験者の本治験への参加をただちに中止する旨を伝え、当該被験者が本治験中に服用していた治験薬（IP）に基づき当該事象の治療経過によって変化が生じたとは考えにくいということで合意した。　投与63日後＊　、当該被験者は眼科医によるフォローアップを受けるよう指示された。治験責任医師から当該被験者が本治験中に服用していた被験薬（IP）が報告された。　投与63日後＊　、当該被験者は眼科医によるフォローアップを受けるよう指示された。治験責任医師の報告によると、投与63日後＊　に行われた IOP のフォローアップでは、YAG レーザー虹彩切開後に IOP が 53 から 24 に低下した。治験責任医師によると、報告された重篤な有害事象である急性狭隅角緑内障は唯一の診断であった。右眼の疼痛、圧迫感及び IOP 上昇は急性狭隅角緑内障の徴候/症状であり、別個の有害事象とは判断されなかった。

重篤な有害事象である急性狭隅角緑内障の転帰は未回復と報告された。　投与62日後＊　、治験薬に対する措置として、治験薬の投与が永続的に中止された。　投与62日後＊　、重篤な有害事象である急性狭隅角緑内障のために当該被験者の治験参加は中止された。治験責任医師は急性狭隅角緑内障を治験薬と関連する可能性のある重篤かつ重度の事象と判断した。治験依頼者は、治験責任医師の合意のもと、重篤な有害事象である急性狭隅角緑内障は GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連する可能性があると判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：ドイツ
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：尿閉

治験責任医師から、治験実施計画書 PT003014「中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT003、PT005 及び PT001 を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験」に登録された、7 歳と 6 週と 2 日齢の白人男性被験者（身長：168.0 cm、体重：81.0 kg）に関する報告を受領した。

被験者の既往歴は、20 年のバイパス手術（右上左）、20 年の半月板手術であった。被験者の併発症は、20 年 月からの夜間頻尿（1 晩に 2 回）、20 年 月からの便秘再発、20 年からの脂肪肝、20 年からの末梢血管疾患（右＞左）、20 年からの慢性閉塞性肺疾患（COPD）、20 年からの良性前立腺肥大、及び 20 年からの腰部脊柱症であった。被験者には、尿閉、尿路感染、腎結石、尿路結石、尿路狭窄、泌尿生殖器手術または常設の経尿道膀胱カテーテル留置の既往はなかった。被験者は 93 pack years の喫煙歴があり、20 年 月 日に禁煙した。

併用薬は、末梢血管疾患に対するクロピドグレルであった。被験者は COPD に対して依頼者提供の Ventolin HFA（albuterol HFA）を開始した。被験者は 20 年 月 日に本治験に登録された。20 年 月 日の Visit 4（投与前、無作為割付け）では、被験者のベースラインのバイタルサインは心拍数 83 拍/分、血圧 156/84 mmHg 及び体温 34.8°C などであった。20 年 月 日、被験者は COPD に対して 1 日 2 回の盲検化治験薬（GFF 14.4/9.6 µg、GP 14.4 µg、FF 9.6 µg またはプラセボの定量吸入器（MDI））の服用を開始した。本事象発現前の最終投与は、投与12日後＊ であった。

治療 13 日目の 投与12日後＊ に、被験者は重症の尿閉を発現（基本語：尿閉）。投与15日後＊ 、被験者は精査のため泌尿器科医を受診。同日、経尿道膀胱カテーテルを留置し、被験者は 10 日後にフォローアップを受けるように勧められた。関連する医学的検査で、腹部超音波検査を実施したところ、尿路閉塞による尿路拡張が明らかになった。閉塞性尿路疾患部位は不明であった。治験責任医師は、閉塞性尿路疾患は常設の経尿道膀胱カテーテルによるものであり、重篤な有害事象の一部と判断したことを確認した。

重篤な有害事象に対する治療は実施しなかった。被験者は 投与46日後＊ に手術を受ける予定であった。治験薬に関する措置は、 投与14日後＊ に永久的に中止したと報告された。被験者は重篤な有害事象「尿閉」のために治験を中止した。本事象「尿閉」の転帰は不明であった。

治験責任医師は、本事象の重篤性基準を重要な医学的事象と判断した。治験責任医師は、事尿閉を治験薬と関連する可能性がある、重篤かつ重度の事象と評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である尿閉は GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連する可能性があると判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：英国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：女性/7 歳/白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：憩室炎

英国の治験責任医師から、治験実施計画書 PT003014「中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT003、PT005 及び PT001 を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験」に登録された被験者 、7 歳の白人女性被験者に関する報告を受領した。

被験者の既往歴は、20 年に罹患した扁平上皮がん（左鼻腔領域）であった。被験者の併発症は、20 年 月からの骨粗鬆症、20 年 月からの総コレステロール高値及び 20 年 月からの COPD であった。被験者は 38 pack years の喫煙歴があり、20 年に禁煙した。被験者の以前の COPD 治療薬は、サルブタモール、チオトロピウム及び Duoresp（ブデソニド/フマル酸ホルモテロール二水和物）であった。併用薬は、高コレステロールに対するシンバスタチン、骨粗鬆症に対する Adcal D3（炭酸カルシウム/コレカルシフェロール）及びリセドロネート、COPD に対するアモキシシリン、プレドニゾロン及びブデソニドであった。被験者は、COPD に対して依頼者提供の Ventolin HFA（albuterol）を開始した。

被験者は 20 年 月 日に本治験に登録された。20 年 月 日の Visit 4（投与前、無作為割付け）では、被験者のベースラインのバイタルサインは心拍数 68 拍/分、血圧 143/73 mmHg、体温 36.2°C であった。20 年 月 日、被験者は COPD に対して 1 日 2 回の盲検化治験薬（GFF 14.4/9.6 µg、GP 14.4 µg、FF 9.6 µg、またはプラセボの定量吸入器（MDI））の服用を開始した。本事象発現前の最終投与は、 投与125日後＊ であった。

治療 127 日目の 投与126日後＊ に、被験者は左鼠径部の腹痛のために入院した。被験者は疝痛を発現したが、膀胱及び排便は正常であった。被験者には、腹痛または他の腹部症状の既往歴はなかった。 投与126日後＊ に実施した CT スキャンで、被験者は中等度の憩室炎（合併症なし）と診断された（基本語：憩室炎）。治験責任医師は、腹痛を憩室炎（合併症なし）の重篤な有害事象の一部と判断した。同日、他の関連する臨床検査も実施されたが、胸部 X 線検査では横隔膜下に遊離ガスを認めず、腹部 X 線と肝機能検査などでも異常は認めなかった。被験者は白血球数 13.5（正常範囲：3.9-11.1×10^9/L、C-反応性タンパク質 30（正常範囲：0-5 mg/L）であった。治験責任医師は白血球数 13.5 及び C-反応性タンパク質 30 が憩室炎（合併症なし）の重篤な有害事象の一部であり、これらは別個の事象でないことを確認した。さらに、治験責任医師は被験者が高動物性脂肪または低繊維食状態ではなく、被験者が身体活動を実施することについても制限のないことも確認した。治験責任医師は、被験者には腹痛または腹痛の原因となったかもしれないその他の腹部症状の既往歴がないことを確認した。

被験者は憩室炎に対して 投与127日後＊ から 投与132日後＊ まで co-amoxiclav 625 mg の 1 日 3 回経口投与、ブスコパン（臭化ブチルヒオスシン）20 mg を 1 日 4 回経口投与、パラセタモール 1 g を 1 日 4 回経口投与で治療され、 投与127日後＊ には必要に応じて詳細不明の抗生物質の静脈内投与を受けた。被験者は、5 日間の経口抗生物質及び 8 週間後の S 状結腸内視鏡検査が予定された。治験薬に関する措置はなしと報告された。憩室炎（合併症なし）の転帰は 投与132日後＊ に回復と報告された。被験者は 投与127日後＊ に退院した。治験責任医師は、本事象の重篤性基準を入院のためと評価した。治験責任医師は、憩室炎は治験薬と関連する可能性がある、重篤かつ中等度の事象と判断した。治験依頼者は、重篤な有害事象である憩室炎（合併症なし）は GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：ロシア
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/白人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性心不全

7 歳の白人男性（身長 161.0 cm、体重 83.0 kg）について治験責任医師から報告を受けた。当該被験者は試験 PT003014「中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT003、PT005 及び PT001 を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験」に登録されていた。

当該患者の既往歴は、市中感染性肺炎（20 年 月）、右膝半月板切除（20 年）、心筋梗塞（20 年）、左第 5 指先端部の切断（19 年）及び虫垂切除（19 年）であった。当該患者の併発症は以下の通りであった：不眠症（20 年 月～）、末梢血管障害及び肥満（20 年～）、右足の変形性膝関節症（20 年 月～）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（20 年 月～）、左下肢のアテローム性閉塞性動脈硬化症及び下肢の静脈瘤（20 年 月～）、変性性/異栄養性椎間板疾患（20 年 月～）、心窩部ヘルニア及び難聴（20 年～）、高血圧及び機能分類 2 の慢性心不全（19 年～）及び狭心症（19 年～）であった。治験責任医師は、狭心症及び心筋梗塞のために行われた介入について情報がないことを確認した。当該患者の喫煙歴は 74 pack years であったが、20 年に禁煙した。

当該患者にはビソプロロール（狭心症のため）の投薬歴があった。併用薬は以下の通りであった：臭化グリコピロニウム（COPD のため）、アスピリン及び Panangin（アスパラギン酸/L-カリウム/マグネシウム）（狭心症のため）、Avena stavia、ターメリック、bupleurum multinerve 及び helichrysum arenarium（不眠症のため）。治験責任医師によると、慢性心不全の治療は狭心症と同じであり、20 年以降には心筋梗塞のための薬剤は服用していなかった。COPD のため、治験依頼者により提供された Ventolin HFA（albuterol HFA）の投与が開始された。20 年 月 日、当該患者は本治験に登録された。

20 年 月 日、盲検化された COPD の治験治療が開始された。当該事象発現前の直近の治験薬投与日は　投与99日後＊　であった。20 年 月 日（来院 4；投与前の無作為化時）、ベースラインのバイタルサインは、心拍数 69 回/分、血圧 159/91 mmHg、体温 36.2°C であった。ベースライン（投与前）の肺機能検査では、FEV_1 1.14 L（47.35%）、FVC 2.04 L（61.52%）及び FEV_1/FVC 55.88%であった。

投与10日後＊　、頻呼吸が発現した。　投与20日後＊　（visit 6）、当該患者から歩行時の呼吸困難の訴えがあり、おそらく COPD 又は慢性心不全の既往歴に関連するものと判断された。アムロジピン 5 mg 1 日 1 回が開始された。　投与54日後＊　（visit 7）、歩行時の呼吸困難が継続しており、ロサルタン 25 mg 1 日 1 回の経口投与が追加された。胸部コンピュータ断層撮影（CT）及び心エコー検査が予定された。　投与84日後＊　（visit 8）、歩行時の呼吸困難の増悪は肺小動脈の血栓によるものと疑われた。　投与93日後＊　、確定診断のため、胸部 CT、心エコー検査及び呼吸記録が行われたが、肺小動脈の血栓を示す徴候は認められなかった。しかし、肺小動脈の血栓の病歴は否定できなかった。胸部 CT で COPD 及び肺高血圧症の徴候が認められた。呼吸記録で COPD の徴候、心エコー検査で慢性心不全及び左室機能不全の徴候が認められた。治験責任医師によると、医学的検査である CT スキャン、心エコー検査及び呼吸記録によって良好な臨床像が得られた。これらの検査は当該患者が入院すべきか否かを判断することを 1 つの目的として実施されたが、これらの結果からは重篤な有害事象は示されなかった。当該患者の臨床所見から慢性心不全の増悪も示唆されたが、その病状は COPD 増悪によって説明しうるものであった。このため、抗生剤によって治療が強化すべきであると判断された。治験責任医師によると、

＊新薬承認情報提供時に置換えた

COPD 増悪は発現せず、呼吸記録の所見から当該患者の基礎疾患である COPD が示唆された。
投与94日後＊　（予定外来院）、当該患者の病状は安定しており変化は見られず、おそらく COPD 増悪による歩行時の呼吸困難の増悪のため、Amoxiclav（アモキシシリン・クラブラン酸）625 mg 1 日 3 回経口投与及び Fluimucil（アセチルシステイン）600 mg 1 日 1 回 PO（投与94日後＊ ～ 投与105日後＊ ）が開始された。次回の診察は　投与99日後＊　に予定されていた。

投与99日後＊　（治療開始後 100 日目）、当該患者は予定外に来院し、慢性心不全の中等度の増悪（基本語：慢性心不全）と診断され同日に入院に至った。治験責任医師は、慢性心不全の機能分類が 3 に変更され、非重篤な事象である歩行時の呼吸困難が慢性心不全と判断されたために機能分類 3 になったことを確認した。　投与100日後＊　、D ダイマー検査値は 360 µg/L（正常値は 500 未満）であった。

入院中、以下の薬剤による治療が開始された：Lorista（ロサルタンカリウム）12.5 mg 錠 1 日 1 回 PO、テノックス（マレイン酸アムロジピン）5 mg 1 日 1 回 PO、ビソプロロール 2.5 mg 1 日 1 回 PO、Verospiron（スピロノラクトン）25 mg 錠 1 日 1 回 PO、ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 1 日 1 回（ 投与104日後＊ ～）、ラシックス（フロセミド）40 mg 1 日 1 回静注（IV）（投与99日後＊ ～ 投与105日後＊ ）及び 60 mg 1 日 1 回静注（ 投与105日後＊ ～）、Thrombo ass（アセチルサリチル酸）100 mg 錠 1 日 1 回 PO、シンバスタチン 20 mg 錠 1 日 1 回 PO 及び Ultop（オメプラゾール）20 mg カプセル 1 日 1 回 PO。報告時、当該患者の病状は安定していた。

治験薬による治療は継続された。治験薬に対する措置は取られなかった。

重篤な有害事象である慢性心不全の増悪の転帰は、　投与108日後＊　に回復と報告された。
投与108日後＊　、当該患者は退院した。治験責任医師は、慢性心不全の増悪は重篤性の基準である「入院に至った事象」に該当すると評価した。

治験責任医師は慢性心不全の増悪と治験薬との因果関係について、関連する可能性があると判断した。治験責任医師は、慢性心不全の増悪を来した原因はいくつか考えられると述べている。COPD 増悪による急性呼吸器ウイルス感染が挙げられるが、治験薬が気管支拡張薬に属することを考慮すると、治験依頼者は重篤な有害事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

治験責任医師は慢性心不全の増悪を治験薬と関連のある重篤かつ中等度の事象と判断した。治験依頼者は重篤な有害事象である慢性心不全の増悪は GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/ジア人
治験薬剤	：FF MDI 9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：不安定狭心症

中国の治験責任医師から、治験実施計画書：PT003014「中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT003、PT005 及び PT001 を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験」に登録された、7 歳と 20 週と 6 日齢のアジア人男性患者に関する報告を受領した。

患者は、約 10 年間にわたり胸部圧迫痛を繰り返しており、冠動脈心疾患と診断され、20 年と 20 年に経皮的冠動脈インターベンション治療を受けた。患者の併発症は、20 年からの慢性閉塞性肺疾患（COPD）、脳卒中、ラクナ脳梗塞、右鎖骨下動脈アテローム性動脈硬化、高尿酸血症、左腎嚢胞、頸椎変性、混合型痔疾患、アレルギー性鼻炎、咽喉頭酸逆流、20 年 月から軽度の大脳萎縮と不安状態であった。患者は冠動脈心疾患と診断され、20 年と 20 年に経皮的冠動脈インターベンション治療を受けた。患者は以前の喫煙者（19 年に禁煙）で、喫煙歴は 20 年で平均喫煙数は 10 本であった。患者は過去 12 カ月以内に COPD の増悪を 1 回発現した。

併用薬は、COPD に対するサルメテロールキシナホ酸塩、ブデソニド、及び吸入用 50/250 フルチカゾンプロピオン酸エステル粉末製剤、痔疾患に対する皮膚痔疾患用軟膏の Sophora であった。

患者は 20 年 月 日に同意書に署名し、同日、実施した患者のベースラインのバイタルサインは、心拍数 72 拍/分、血圧 105/62 mmHg、体温 36.1°C であった。20 年 月 日の、Visit 4（投与前、無作為割付け）では、COPD に対する治験治療を開始した。本事象発現前に受けた治験薬の最終投与は、 投与12日後＊ であった。

患者は約 1 カ月間脱力していたが、最終的に患者が入院した同じ 投与12日後＊ （治療 13 日目）に胸部圧迫感を伴い増悪した。医師は、中等度の不安定狭心症（基本語：不安定狭心症）と判断した。患者は抗血小板凝集、血中脂質の調節、冠状動脈の拡張、胃粘膜の保護と循環改善により治療された。

日付不明、身体検査で、体温 36.6°C、心拍数 84 拍/分、呼吸数 20 回/分、血圧 123/81 mmHg を示した。臨床検査報告書は、心筋ザイモグラム、TNI 及び BNP が正常であることを示した。心臓ドプラ超音波検査は心臓の形態が正常で、わずかな僧帽弁逆流があることを明らかにしたが、治験責任医師はわずかな僧帽弁逆流は臨床的に重要ではないと判断した。左室収縮機能は正常であり、左室コンプライアンスは不良であった。ECG は正常であった。

投与13日後＊ の臨床検査では、トロポニン T（TNT）高感度トロポニン T 0.006 µg/L、N 末端プロ脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP）85 ng/L であり、4 種類の凝固指標を含む通常の血液検査では明らかな異常は認められなかった。心臓カラードプラ超音波検査では、心臓の形態学的異常は認められず、僧帽弁の軽度逆流が認められた。頸部血管の超音波検査では、両側の総頸動脈の拡張部及び右鎖骨下動脈の起始部におけるプラークの形成が明らかになった。ECG の結果は正常であった。

治験薬療法は、本事象に関して 投与13日後＊ に永久的に中止された。患者は本治験への参加の早期終了を決めた。

投与14日後＊ 、4 種類の輸血指標は HBs 抗体定量 304.296 mIU/ml、HBe 抗体定量 0.221 PEI U/ml、及び HBc 抗体定量 1.733 PEI U/ml を示した。生化学的測定では、ナトリウム 136.0 mmol/L、カリウム 4.03 mmol/L、シスタチン C 1.22 mg/L、カルシウム 2.18 mmol/L、マグネシウム 0.76 mmol/L、リン 1.09 mmol/L、尿素 5.50 mmol/L、尿酸 346 µmol、クレアチニン 92 µmol、

＊新薬承認情報提供時に置換えた

乳酸脱水素酵素 162 U/L、α-ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 141.2 U/L、クレアチンホスホキナーゼ 132 U/L、クレアチンホスホキナーゼアイソザイム 21.3 U/L、及び総ビリルビン 17.57 µmol/L を示した。電解質の結果は、ナトリウム 134.0 mmol/L、クロール 95.5 mmol/L、C-反応性タンパク質 0.65 mg/L を示した。FABP（脂肪酸結合タンパク質）は陰性であり、血糖+D-3 ヒドロキシ酪酸（ケトン体定量）は 0.53 mmol/L であった。

患者は、　投与20日後＊　に事象「不安定狭心症」から回復し、同日、退院した。

治験責任医師は、事象「不安定狭心症」を中等度で、重篤性基準の入院に該当するため重篤である、と判断した。

治験責任医師は、不安定狭心症を、心拍数増加と陽性変力作用を誘発する可能性のある β 受容体アゴニストを含む可能性があるため、治験治療と関連する可能性があると判断した。治験依頼者は、重篤な有害事象である不安定狭心症は FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：中国
被験者番号	： [redacted]	性別/年齢/人種	：男性/7[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：FF MDI 9.6 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は中国の 7[redacted] 歳アジア人男性であり、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を呈しており 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PT003014 試験に登録された。

関連する病歴として、COPD（20[redacted] 年から継続中）、慢性腎不全（20[redacted] 年から継続中）、糖代謝異常（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）、及び貧血（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）があった。

心血管系病歴には総コレステロール高値（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）があった。

以前は喫煙者でもあり（20[redacted] 年）、喫煙歴は 42 pack years であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、FF MDI 9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）を初めて使用する群に本被験者をランダム化した。本事象直近の治験薬投与は 投与105日後＊ であった。

投与105日後＊ （本事象以前の治験薬投与は 106 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）急性増悪の重篤な有害事象を来した。

投与107日後＊ に治験責任医師が被験者から受けた報告では、 投与105日後＊ 、中程度の量の白色痰を伴う咳嗽、及び運動後に増悪する胸部鬱滞を訴えて伝統的な漢方医学の呼吸器科に入院したということであった。被験者は夜間に違和感を覚えた。聴診で右肺の乾性ラ音が聴取された。西洋医学によって、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺気腫の急性増悪、及び肺ブラに対する治療を受け、吸入剤を 1 日 2 回使用するよう指示を受けて退院した。

胸部コンピュータ断層撮影を含む関連の診断検査では、慢性気管支炎、肺気腫及び両側の肺ブラ、「右肺中葉のわずかな断片化」、大動脈壁及び冠状動脈壁の石灰化、肝内の多発性低密度化、脾臓の点状石灰化、左副腎の肥厚が認められた。肺機能は中等度で混合型換気障害が中等度に見られ、気管支拡張検査は陰性であった。血液ガス分析、HBV 検査、凝固機能評価、生化学的検査、及び尿検査の結果に明らかな異常はなく、顕著な変化は認められなかった。

治療に使用した薬物は、COPD に doxofylline 注射剤（ 投与105日後＊ ～ 投与108日後＊ ）、COPD に Eucalyptol limonene 及び pinene の腸内ソフトカプセル（ 投与105日後＊ ～投与112日後＊ ）、COPD にイプラトロピウムブロマイド吸入用溶液（ 投与105日後＊ ～ 投与112日後＊ ）、COPD にメチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム注射剤（ 投与105日後＊ ～投与112日後＊ ）、COPD に Pulmicort Respules（吸入用ブデソニド懸濁液）（ 投与105日後＊ ～投与112日後＊ ）、COPD に sulfotanshinone ナトリウム注射液（伝統的漢方医薬）（ 投与105日後＊ ～ 投与112日後＊ ）、COPD に伝統的漢方医薬浸出液（ 投与105日後＊ ～ 投与112日後＊ ）、COPD に doxofylline 注射剤（ 投与108日後＊ ～ 投与112日後＊ ）、COPD にレボフロキサシン乳酸及び塩化ナトリウム注射剤（ 投与109日後＊ ～ 投与112日後＊ ）、並びに COPD にブデソニド及びホルモテロールフマル酸のパウダー吸入剤（シムビコートタービュヘイラー）（ 投与109日後＊ から継続中）であった。

症状は改善し、 投与112日後＊ に退院した。本事象は同日の回復と報告された。

投与105日後＊ 、本事象への対応として治験薬を恒久的に中止した。

治験責任医師は慢性閉塞性肺疾患を治験薬に関連する可能性がある、重篤かつ重度の事象と判断した。治験依頼者は、重篤は有害事象である COPD 急性増悪は、FF MDI 9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との関連なしと判断された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/5 歳/アジア人
治験薬剤	：プラセボ MDI BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は、20 年 月 日に PT003014 試験に登録された慢性閉塞性肺疾患を有する中国の 5 歳のアジア人男性。

被験者の関連既往歴は、胆嚢ポリープ（20 年 月から継続中）、COPD（20 年 月から継続中）、及び石灰化を伴う前立腺肥大（20 年 月から継続中）であった。

被験者の心血管系の既往歴は、2 型糖尿病（20 年から継続中）及び高血圧（20 年から継続中）であった。

また、被験者は 20 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（20 ）であった。

被験者の併用薬は、2 型糖尿病に対する gansulin（インスリン、20 年から継続中）、高血圧に対するニフェジピン（20 年から継続中）、アレルギー性鼻炎に対するブデソニド点鼻薬（20 年 月 日～20 年 月 日）、アレルギー性鼻炎に対するドキソフィリン（20 年 年 日～20 年 月 日）、アレルギー性鼻炎に対するレボセチリジン（20 年 月 日～20 年 月 日）、アレルギー性鼻炎に対するアンブロキソール（20 年 月 日～20 年 月 日）、アレルギー性鼻炎に対するブデソニド（20 年 月 日～20 年 月 日）、アレルギー性鼻炎に対するドキソフィリン（20 年 年 日～20 年 月 日）、及びアレルギー性鼻炎に対するテルブタリン（20 年 年 日～20 年 月 日）であった。

被験者は、20 年 月 日にプラセボ MDI の初回投与を受けるように無作為割付けされた。本事象発現前の直近の治験薬投与は 投与23日後＊ であった。

投与24日後＊ （事象発現前の治験薬投与期間は 25 日間）、被験者は重篤な有害事象として慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）の急性発作を発現した。

投与24日後＊ 、被験者は突然の寒波による鼻炎発作の症状及び喘息増悪のため入院。被験者の症状は息切れと白い痰を伴う咳であった。

関連する診断検査は、洞調律と平坦な T 波を示した入院時に実施した心電図などであった。心エコー検査では、三尖弁逆流（軽度）及び左室拡張機能の低下を示した。腹部カラードプラ超音波検査では、肝に充実型結節が発見された昨年 11 月の腹部カラードプラ超音波検査と比較して、胆嚢の石灰化、肝内の充実型結節（血管腫）と良性前立腺肥大を示した。入院時の血液ガス分析は、pH 7.40、二酸化炭素分圧 48 mmHg、酸素分圧 51 mmHg であり、1 型呼吸不全を示唆した。臨床検査を実施し、白血球数 8.01、好中球比 59.70、赤血球沈降速度 23.0 mm/h、アルブミン 17.88 mg/dL、レチノール結合タンパク質 12.80 mg/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 9.20 μ/L、アラニンアミノトランスアミナーゼ 7.8 μ/L、総ビリルビン 24.60 μmol/L、カリウム 3.45/L、糖化ヘモグロビン、肺機能精密検査陰性、肺 CT 検査左肺下葉の炎症、重複した肺結節、炎症性を示した。

被験者の治療薬は、COPD の急性増悪に対するメチルプレドニゾロン（ 投与24日後＊ ～投与27日後＊ ）、COPD の急性増悪に対するブデソニド（ 投与24日後＊ ～ 投与32日後＊ ）、COPD の急性増悪に対するテルブタリン（ 投与24日後＊ ～ 投与32日後＊ ）、COPD の急性増悪に対するドキソフィリン（ 投与24日後＊ ～ 投与35日後＊ ）、糖尿病に対するインスリン（ 投与24日後＊ ～ 投与35日後＊ ）、COPD の急性増悪に対するセフメノキシム（ 投与25日後＊ ～ 投与33日後＊ ）、COPD の急性増悪に対するレボフロキサシ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

ン（　投与25日後＊　～　投与33日後＊　）、COPD の急性増悪に対するメチルプレドニゾロン（　投与28日後＊　～　投与30日後＊　）、COPD の急性増悪に対するブデソニド（投与32日後＊　～　投与36日後＊　）、COPD の急性増悪に対するテルブタリン（　投与32日後＊　～　投与36日後＊　）、COPD に対するシムビコート（　投与36日後＊　から継続中）、及び COPD に対する臭化チオトロピウム（　投与36日後＊　から継続中）であった。

被験者は　投与36日後＊　に退院した。本事象は同日、回復と報告された。

本事象への対応として、治験薬は　投与24日後＊　に永久的に中止された。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の急性発作を治験薬と関連がある、重篤かつ重度の事象と判断した。

企業コメント：重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患の急性発作は、安全性参照情報（IB）に従い、予測できる判断した。しかし、被験者の基礎疾患である COPD 及び以前の喫煙歴は、報告された事象についてより説得力のある説明を提供できる。したがって、利用可能な医学情報に基づき、重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患の急性発作は、プラセボ MDI 投与との因果関係について関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT003014	実施国 ：中国
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：男性/5[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤 ：プラセボ MDI BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の PT003014 試験に登録された慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する中国の 5[redacted] 歳のアジア人男性。

被験者の関連既往歴は、COPD（20[redacted] 年から継続中）、経皮的冠動脈インターベンション（20[redacted] 年 [redacted] 月）、及び高脂血症（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）であった。

被験者の心血管系の既往歴は、ステント留置による加療を受けた狭心症であった（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）。

また、被験者は 105 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（20[redacted]）であった。

被験者の併用薬は、冠動脈アテローム硬化性心疾患に対するアスピリン（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）、冠動脈アテローム硬化性心疾患に対するフマル酸ビソプロロール錠（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）、冠動脈アテローム硬化性心疾患に対するクレストール（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）、及び COPD に対する去痰薬 Zhike 顆粒（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 投与20日後＊ ）であった。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の初回投与を受けるように無作為割付けされた。本事象発現前の直近の治験薬投与は、 投与13日後＊ であった。

投与13日後＊ （事象発現前の治験薬投与期間は 14 日間）、被験者は事象「慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（慢性閉塞性肺疾患）」を発現した。

投与20日後＊ 、被験者は呼吸困難及び息切れを訴えた。病院の診断は、慢性閉塞性肺疾患の増悪であった。被験者は、ステロイド、抗生物質、並びに Urbason Theophullinum 及び Xiyanpin（中国語）薬で治療された。 投与21日後＊ 、被験者は運動耐用能が低下し、呼吸が荒くなった。患者は COPD の急性増悪の既往があったことを考慮し、被験者は、同日入院した。

関連する診断検査は、PH 7.417、PCO2 39.2 mmhg、PO2 71.5 mmhg、SO2 92.5%を明らかにした血液ガス分析、及び白血球数 7.2 g/L、NE 51.9%、HB 147 g/L、PLT 282 g/L を示した臨床検査などであった。胸部 CT スキャンは肺血管陰影の増強を認めたが、漏出及び変異病変は見られなかった。

被験者の治療薬は、COPD に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与13日後＊ ～ 投与16日後＊ ）、COPD に対する Xi yeonpyeong（ 投与13日後＊ ～ 投与19日後＊ ）、COPD に対するセフチゾキシム（ 投与13日後＊ ～ 投与20日後＊ ）、COPD に対するドキソルフィリン注（ 投与13日後＊ ～ 投与20日後＊ ）、COPD に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ 投与20日後＊ ～ 投与20日後＊ ）、COPD に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ 投与21日後＊ ～ 投与27日後＊ ）、COPD に対するアンブロキソール塩酸塩注（ 投与21日後＊ ～ 投与28日後＊ ）、COPD に対する注射用セフォタキシムナトリウムとスルバクタムナトリウム（ 投与21日後＊ ～ 投与28日後＊ ）、COPD に対するドキソフィリン注（ 投与21日後＊ ～ 投与28日後＊ ）、グルコース上昇に対するインスリン注（ 投与21日後＊ ～ 投与28日後＊ ）、COPD に対する TanRre Qing（ 投与21日後＊ ～ 投与28日後＊ ）、COPD に対する吸入用ブデソニド懸濁液（ 投与21日後＊ ～ 投与29日後＊ ）、COPD に対する吸入用複合臭化イプラトロピウム液（ 投与21日後＊ ～ 投与29日後＊ ）、COPD に対するユーカリレモンピネン腸溶性軟カプセル（ 投与21日後＊ ～継続中）、COPD に対する yi weishi（アセチルシステイン）カ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

プセル（　投与21日後＊　～継続中）、COPD に対するタイレノール徐放錠（ 投与28日後＊　～　投与28日後＊　）、COPD に対するスピリーバ（　投与29日後＊　～継続中）、及び COPD に対するシムビコート（160 µg：4.5 µg）（　投与29日後＊　～継続中）であった。

被験者は、　投与29日後＊　に病院から退院した。本事象は同日、回復と報告された。

本事象への対応として、治験薬は　投与21日後＊　に永久的に中止された。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患を治験薬と関連する可能性がある、重篤かつ重度の事象と判断した。治験依頼者は、重篤な有害事象である COPD の増悪はプラセボ MDI 投与との因果関係について関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：中国
被験者番号	： [redacted]	性別/年齢/人種	：男性/6[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PT003014 試験に登録された慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する中国の 6[redacted] 歳アジア人男性であった。

当該被験者には COPD（20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）の既往歴があった。

当該被験者は現喫煙者で、喫煙歴は 45 pack years であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、当該被験者は GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）の初回投与を受けるように無作為に割付けられた。当該事象発現前の直近の治験薬投与日は 投与103日後＊ であった。

投与104日後＊ （事象発現前に治験薬を 105 日間投与）、重篤な有害事象として COPD（慢性閉塞性肺疾患）の増悪が発現し、同日に入院に至った。理学的検査では、頚静脈拡張が認められ、両肺の呼吸音は明瞭、喘鳴及び湿性ラ音が聴取された。入院後、COPD の検査及び治療が行われた。

診断的検査としてコンピュータ断層撮影が行われ、右肺にわずかな炎症、左下肺に陰影、肺気腫、大動脈/冠動脈のアテローム性動脈硬化症が認められ、左肝葉の小さな嚢胞が疑われる所見が認められた。 投与108日後＊ 、超音波検査が行われ、肝臓の嚢胞、石灰化を伴う前立腺の肥大、おそらく嚢胞を伴う左尿管膀胱の拡張及び甲状腺結節が認められた。肺機能検査も行われたが、結果は報告されなかった。

詳細不明の治療が行われた。

投与112日後＊ 、当該被験者は安定した状態で退院した。当該事象は同日に回復と報告された。

当該事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

治験責任医師は慢性閉塞性肺疾患を治験薬と関連がある、重篤かつ重度の事象と判断した。治験依頼者は、治験責任医師の合意のもと、重篤な有害事象である COPD の増悪は GP MDI 14.4 µg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/6 歳/アジア人
治験薬剤	：FF MDI 9.6 µg BID	有害事象名	：1. 慢性閉塞性肺疾患
		(MedDRA PT)	：2. 肺感染

被験者 は、20 年 月 日に PT003014 試験に登録された慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する 6 歳のアジア人男性。

被験者の関連既往歴は、COPD（20 年から継続中）であった。

また、被験者は、45 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（20 年）であった。

本事象発現前の被験者の併用薬は、COPD に対するブデソニド（20 年 月 日から継続中）であった。

被験者は、20 年 月 日に FF MDI 9.6 µg（アクチュエータからの噴霧量）の初回投与を受けるように無作為割付けされた。本事象発現前の直近の治験薬投与は、 投与130日後＊ であった。

投与131日後＊ （事象発現前の治験薬投与期間は 132 日間）、被験者は重篤な有害事象として COPD（慢性閉塞性肺疾患）の急性増悪及び肺感染（肺感染）を発現した。

投与131日後＊ に被験者は、喀出の訴えを伴う繰り返す咳、寒気、黄痰を伴う咳、息切れ、発熱のため入院した。検査では、体温は 39.4°C であった。被験者は自己治療したが回復しなかった。被験者は有害事象として COPD 及び肺感染と診断され、抗生物質、抗喘息薬及び抗炎症薬で治療された。

関連する診断検査は、洞性頻拍を明らかにした ECG、両肺の肺気腫、炎症を伴う慢性気管支炎の変化、右肺の中葉及び両肺の上葉の細線維化病変、胸膜炎性の肥厚、さらに大動脈及び冠動脈の大動脈硬化を示した CT スキャンであった。 投与143日後＊ に実施した心臓超音波検査では、三尖弁には逆流がほとんどなく、左室の収縮機能は正常であった。通常の腹部超音波検査では、肝嚢胞、右腎嚢胞、前立腺肥大及び石灰化が認められた。

被験者の治療薬は、肺感染に対するモキシフロキサシン（ 投与131日後＊ ～ 投与139日後＊ ）、肺感染に対するメロペネム（ 投与131日後＊ ～ 投与145日後＊ ）、COPD に対するメチルプレドニゾロン（ 投与131日後＊ ～ 投与145日後＊ ）、COPD に対するジプロフィリン（ 投与131日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、肺感染に対するエルドステイン（ 投与131日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、胃粘膜を保護するためのオメプラゾール（ 投与131日後＊ ～投与147日後＊ ）、COPD に対するサルブタノール（ 投与131日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、血糖低下に対するノボリン R（ 投与132日後＊ ～ 投与139日後＊ ）、COPD に対するアンブロキソール塩酸塩注射（ 投与133日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、COPD に対するパルミコート（ 投与133日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、COPD に対する注射用テルブタリン硫酸塩（ 投与133日後＊ ～投与147日後＊ ）、COPD に対するモンテルカストナトリウム錠（ 投与137日後＊ ～ 投与148日後＊ ）、胃酸分泌改善のためのベタヒスチンメシル酸塩錠（ 投与139日後＊ ～ 投与145日後＊ ）、肺感染に対するフルコナゾール注（ 投与139日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、肺感染に対する注射用セフチゾキシムナトリウム（ 投与145日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、前立腺肥大に対するフィナステリド錠（ 投与145日後＊ ～ 投与148日後＊ ）、COPD に対するユーカリプトール、リモネン及びピネン腸溶性軟カプセル（ 投与146日後＊ ～ 投与147日後＊ ）、肺感染に対するセフプロジル錠（ 投与148日後＊ ～ 投与154日後＊ ）、そして COPD に対するスピリーバ（ 投与148日後＊ ～継続中）であった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

被験者は、　投与148日後＊　に病院から退院した。事象「COPD の急性増悪」は 投与148日後＊　に回復したと報告され、肺感染は　投与154日後＊ に回復したと報告された。

治験薬は、COPD の急性増悪に対応して、 投与131日後＊ に永久的に中止した。肺感染に対応した治験薬に関する処置は取られなかった。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患及び肺感染を治験薬と関連する可能性ある、重篤かつ重度の事象と判断した。治験依頼者は、重篤な有害事象である COPD の急性増悪及び肺感染は FF MDI 9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT003014	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/5 歳/アジア人
治験薬剤	：GP MDI 14.4 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 慢性閉塞性肺疾患 ：2. 肺感染

治験責任医師から、5 歳（5 年 24 週間 2 日）のアジア人男性患者（身長 176.0 cm、体重 68.0 kg）に関する報告を受けた。当該患者は試験 PT003014「中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT003、PT005 及び PT001 を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験」に登録されていた。

当該患者は 37 年間喫煙していたが 20 年に禁煙した。喫煙時、1 日当たりの平均喫煙本数は 20 本/日であった。当該患者の併発症は、前立腺肥大（20 年～）、総コレステロール増加（20 年 月～）及び COPD（20 年～）であった。

併用薬は以下の通りであった：サルメテロール（COPD のため）、セフォチアム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム及びジプロフィリン（肺炎のため）、サルブタモール硫酸塩（慢性閉塞性肺疾患のため）。

20 年 月 日、当該患者は本治験に登録された。同日に測定されたベースラインのバイタルサインは心拍数 90 回/分、血圧 121/72 mmHg 及び体温 36.3°C であった。20 年 月 日（visit 4；投与前の無作為化時）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）のため治験治療が開始された。当該事象発現前の直近の治験薬投与日は 投与102日後＊ であった。

投与102日後＊ 、当該患者は感冒に罹患し、発熱、咳嗽、喀出及び息切れが発現した。体温が最高で 40°C に達し、当該患者は病院救急部門に搬送された。抗感染薬及び抗喘息薬による治療が行われ、症状は軽快したが回復しなかった。 投与103日後＊ 、当該患者は持続する咳嗽、喀出及び発熱を伴う COPD のため入院した。 投与103日後＊ 、慢性閉塞性肺疾患（基本語：慢性閉塞性肺疾患）の重度かつ急激な増悪及び重度の肺感染（基本語：肺感染）が発現した。以下の薬剤による治療が行われた：モキシフロキサシン塩酸塩注射剤 0.4 gm 静注（肺感染のため）、アンブロキソール注射剤 0.4 mg 静注、ジプロフィリン注射剤 0.25 gm 静注、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注射剤 40 mg 1 日 1 回静注、シメチジン錠 0.3 gm 1 日 1 回 PO、サルブタモール硫酸塩徐放性カプセル 4 mg 1 日 2 回 PO 及び Erdosteine カプセル 0.3 gm 1 日 2 回 PO（COPD のため）（ 投与103日後＊ ～）。 投与104日後＊ に実施された ECG の結果は正常であった。心臓の超音波検査では、心臓の構造及び血流に著明な異常は認められず、左室収縮機能は正常であった。肺感染のためレボフロキサシン乳酸分散錠 0.2 gm 1 日 2 回 PO による治療が行われた（ 投与107日後＊ ～ 投与121日後＊ ）。

投与108日後＊ 、血液培養では細菌の増殖は認められなかったが、喀痰培養ではカンジダ・アルビカンスが検出された。咳嗽及び喀出は軽快した。発熱又は安静時の息切れは認められなかった。両肺の呼吸音は強く、両肺とも著明なラ音又は低音性連続性ラ音は聴取されなかった。

肺感染のため治験治療が継続された。慢性閉塞性肺疾患の急性増悪のため、治験薬に対する措置として、 投与103日後＊ に治験治療が永続的に中止された。

投与112日後＊ 、肺感染及び慢性閉塞性肺疾患の急性増悪が回復し、同日に当該患者は退院した。重度の COPD 増悪のため、治験実施計画書に従って当該患者の治験参加を中止しなければならなかった。

治験責任医師は当該患者が入院に至ったことから肺感染及び慢性閉塞性肺疾患の急性増悪について重篤と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師は、治験薬と確実に関連がないことを確認できなかったことから、肺感染及び慢性閉塞性肺疾患の急性増悪と治験治療の因果関係について、関連する可能性があると判断した。治験依頼者は、重篤な有害事象である肺感染及び慢性閉塞性肺疾患の急性増悪はGP MDI 14.4 μg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連なしと判断した。

試験番号	：PT003014	実施国	：中国
被験者番号	： [redacted]	性別/年齢/人種	：男性/6[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

治験責任医師から、6[redacted] 歳（6[redacted] 年 18 週間 2 日）のアジア人男性患者（身長 170.0 cm、体重 70.0 kg）に関する報告を受けた。当該患者は試験 PT003014「中等症から最重症の COPD 患者を対象に、PT003、PT005 及び PT001 を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する 24 週間慢性投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験」に登録されていた。

当該患者の既往歴は報告されなかった。当該患者の現病歴は COPD（20[redacted] 年～）であった。当該患者は現喫煙者で、喫煙歴は 23 pack years であった。

併用薬は報告されなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、当該患者は同意文書に署名した。同日に測定されたバイタルサインは心拍数 63 回/分、血圧 122/89 mmHg 及び体温 36.2℃ であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、当該患者は無作為に割り付けられ、同日に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治験治療が開始された。当該事象発現前の直近の治験薬投与日は　投与160日後＊　であった。

感冒、咳嗽、喀痰、喘鳴、発作性動悸、胸部絞扼感、疲労及びその他の症状、白色で泡状の喀痰、喀痰の増加、喀出困難、胸部絞扼感及び息切れが認められた。当該患者は他の薬剤を服用しなかった。　投与160日後＊　、症状は軽快しておらず、心窩部痛及び心窩部不快感が認められた。当該患者は自ら治験薬の投与を中止した。　投与163日後＊　、重度の COPD 増悪（基本語：慢性閉塞性肺疾患）が発現し、同日に入院に至った。診断的検査として実施された ECG では洞調律であったが、高頻度で心房性期外収縮が認められ、P 波は 0.25 ミリボルト（mV）を上回っていた。カラードップラー超音波検査では、胆管、膵臓、脾臓及び腎臓に著明な異常は認められなかった。胸部 X 線撮影では右肺の石灰化が認められたが他に異常はなかった。全血検査でも異常は認められなかった。肝臓、腎臓の機能、心機能、電解質酸塩基は正常であった。通常の尿検査でも異常は認められなかった。治験責任医師から非重篤な事象として肺性心疾患及び心窩部痛/心窩部不快感も報告された。

以下の薬剤による治療が行われた：Doxofylline 注射液、 ブロムヘキシン塩酸塩及びグルコース注射液、硫酸化多糖類注射液、フロセミド注射液、アミノフィリン及びデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（ 投与163日後＊　～ 投与172日後＊ ）、カルボシステイン経口溶液（ 投与163日後＊　～）、shengmai 注射剤（ 投与163日後＊　～　投与169日後＊ ）、セフロキシムナトリウム注射剤（ 投与164日後＊　～　投与167日後＊ ）、Xuan Fei Zhi Ke He Ji（伝統的な中国の薬）（ 投与165日後＊　～ 投与172日後＊ ）、アモキシシリン及びクラブラン酸カリウム（　投与165日後＊　）、Ceftezole sodium 注射剤（　投与167日後＊　～　投与171日後＊ ）、ER Chen tang ji（伝統的な中国の薬）（COPD 増悪のため　投与172日後＊ ～）及び Wen xin ke li（伝統的な中国の薬）（肺性心疾患のため　投与163日後＊　～）。

投与163日後＊　、治験治療が中止された。

投与172日後＊　、COPD の増悪が回復し、同日に当該患者は退院した。非重篤な事象である肺性心疾患は回復中、心窩部痛/心窩部不快感は回復と報告された。COPD の増悪が治験実施計画書で規定される中止基準に該当したことから、当該患者の本治験への参加は中止された。

治験責任医師は、COPD の増悪について重篤性の基準「入院に至った事象」に該当したことから本事象を重篤と評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師は COPD の増悪と治験治療との因果関係について「関連あるかもしれない」と判断した。治験責任医師によると、当該被験者が自ら治験薬の投与を中止したために COPD の増悪が発現したのか否かを完全に確認できなかったことから、当該事象と治験薬との因果関係について、関連する可能性があると判断された。

治験責任医師は、COPD の増悪を治験薬と関連する可能性がある重篤かつ重度の事象と評価した。治験依頼者は、治験責任医師との合意のもと、重篤な有害事象である COPD の増悪は GFF MDI 14.4/9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）投与との因果関係について関連する可能性があると判断した。

試験番号	：PT010006	実施国	：米国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/6 歳/白人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は、20 / / に米国で PT010006 試験に参加した、6 歳白人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は、小児喘息（19 ～19 ）、COPD（20 / ～）等。

心血管系病歴は、一過性脳虚血発作（20 / ）、冠動脈疾患（20 / ～）、及び総コレステロール高値（20 ～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 57 pack-years。

併用薬は、心疾患予防のためのアスピリン（20 ～）、腰痛に対してアセトアミノフェン（20 / / ～）、腰痛に対してオキシコドン（20 / / ～）等。

20 / / 、無作為化を実施し、BGF MDI（320/14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）初回投与。PFT サブスタディには参加していないため、PFT データは提供されない。事象発現直近の治験薬投与日は 投与26日後＊。

投与30日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 27 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪の SAE が発現し、同日入院。息切れと低酸素症の増悪、及び胸痛を伴わない多量の透明の分泌物が 4 日間続き、来院した。安静時の心拍数は 40/分、肺のうっ血が認められたため、その夜に ICU に入院となった。気管支拡張剤、及びステロイドの吸入、ステロイドの経口及び静脈内投与、及び抗生剤による治療を実施した。改善には時間を要し、間欠的に BiPAP を要した（特に夜間）。投与36日後＊、BiPAP から完全に離脱し、酸素の投与は経鼻カニューレ 3 L に変更。歩行時の酸素飽和度が room air で 85%に低下していたため、退院後に在宅酸素療法が開始された。

関連する診断検査として、投与32日後＊ の胸部 X 線で肺過膨脹が認められたが、心不全及び肺炎は否定された。

治療薬は、COPD 増悪に対して albuterol（投与30日後＊）、COPD 増悪に対して Atrovent（投与30日後＊）、COPD 増悪に対して Pulmicort（投与30日後＊）、COPD 増悪に対して Roxicet 5/325 mg（投与30日後＊）、COPD 増悪に対して Tussionex 10/8 mg/5 ml（投与30日後＊～投与31日後＊）、GERD に対して Protonix（投与30日後＊～投与33日後＊）、COPD 増悪に対してヘパリン（投与30日後＊～投与34日後＊）、COPD 増悪に対して Levaquin（投与30日後＊～投与34日後＊）、COPD 増悪に対して Solu-medrol（投与30日後＊～投与34日後＊）、COPD 増悪に対して Duoneb（投与30日後＊～投与37日後＊）、COPD 増悪に対して sodium chloride（投与30日後＊～投与37日後＊）、COPD 増悪に対して guaifenesin-codeine 100 mg/10 mg/5 mL（投与31日後＊）、COPD 増悪に対して Ativan（投与31日後＊～投与37日後＊）、COPD に対して cetylpyridinium chloride（投与31日後＊～投与37日後＊）、COPD 増悪に対して Peridex（投与31日後＊～投与37日後＊）、COPD 増悪に対して Pulmicort（投与31日後＊～投与37日後＊）、気管支炎に対して Lovenox（投与34日後＊）、GERD に対して Protonix（投与34日後＊）、COPD 増悪に対して albuterol（投与34日後＊～投与37日後＊）、気管支炎に対して Levaquin（投与34日後＊～投与37日後＊）、高脂血症に対して Pravachol（投与34日後＊～投与37日後＊）、COPD 増悪に対して Lasix（投与35日後＊～投与36日後＊）、COPD 増悪に対して塩化カリウム（投与35日後＊～投与36日後＊）、気管支炎に対して Lovenox（投与35日後＊～投与37日後＊）、COPD 増悪に対して Deltasone（投与37日後＊）、COPD 増悪に対して prednisone（投与37日後＊～投与38日後＊）、COPD 増悪に対して酸素（投与37日後＊～）、COPD 増悪に対して prednisone（投与39日後＊～投与40日後＊）、及び COPD 増悪に対して prednisone（投与41日後＊～投与42日後＊）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与37日後＊、退院。投与37日後＊ に事象は回復したと報告された。

事象が発現したため、投与30日後＊ に治験薬の投与を中断し、投与37日後＊ に投与再開。

治験責任医師は、COPD 増悪は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である COPD 増悪は、BGF MDI（320/14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：米国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：女性/6 歳/白人
治験薬剤	：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 急性呼吸不全 ：2. 慢性閉塞性肺疾患

被験者 は、20 に米国で PT010006 試験に参加した、6 歳白人女性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は、Wellbutrin、Phenergan、Advair に対する薬物アレルギー（19～）、発作的な心拍粗動（19～）、僧帽弁逸脱（19～）、アレルギー性鼻炎（20～）、慢性気管支炎（20～）、COPD（20～）、息切れ（20～）、慢性呼吸不全（20）、及び慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（20）等。

心血管系病歴は、狭心症／なし（20～）、及び高血圧（20～）等。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 21 pack-years。

併用薬は、複合ビタミンサプリメント（20～）、胃食道逆流性疾患に対して Zantac（20～）、うつ病に対して Cymbalta（20～）、不眠症に対して Restoril（20～）、うつ病に対してクロナゼパム（20～）、アレルギー性鼻炎に対して Allegra（20～）、慢性疼痛に対して hydrocodone（5/325）（20～）、筋痙縮に対して soma（20～）、COPD に伴ううっ血に対して Mucinex（20～）、心疾患予防のためにアスピリン（20～）、緊張性頭痛に対してガバペンチン（20～）、浮腫に対して Lasix（20～）、高血圧に対して Lopressor（20～）、脂質異常症に対して Zocor（20～）、COPD に対して Pulmicort（20～20）、及び COPD 増悪に対してセフジニル（20～20）等。

20、無作為化を実施し、Symbicort Turbuhaler 初回投与。PFT サブスタディには参加していないため、PFT データは提供されない。事象発現直近の治験薬投与日は 投与157日後*。

投与157日後*（事象発現までの治験薬投与期間 158 日）、急性の慢性呼吸不全（慢性呼吸不全）の SAE、及び COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪が発現し、同日入院となった。慢性気管支炎の急性増悪のため、入院。投与157日後*、急性の慢性呼吸不全に対して、集中治療室（ICU）で人工呼吸器の装着、及び BiPAP を開始した。これに伴う悪心、及び気管支痙攣の有害事象についても治療を行った。報告では、被験者は Symbicort 投与群であったが、治験参加初期に、治験実施計画書に従って吸入薬を中止した。

治療薬は、COPD に対して Allegra D（投与157日後*）、気管支痙攣に対して硫酸マグネシウム（投与157日後*）、疼痛に対してモルヒネ（投与157日後*）、悪心に対してオンダンセトロン（投与157日後*）、COPD 増悪に対してレボフロキサシン（投与157日後*～投与161日後*）、補液として塩化ナトリウム（0.9/1000）（投与157日後*～投与161日後*）、COPD 増悪に対して solumedrol（投与157日後*～投与161日後*）、COPD に対して Advair（250/50）（投与157日後*～投与162日後*）、急性の慢性呼吸不全に対して Duoneb（0.5/2.5）（投与157日後*～投与162日後*）、DVT 予防のためにエノキサパリン（投与157日後*～投与162日後*）、不安に対してロラゼパム（投与157日後*～投与162日後*）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロン（投与157日後*～投与162日後*）、Lasix に対する塩化カリウム補充 2（投与157日後*～投与162日後*）、COPD に対する Singulair（投与157日後*～投与162日後*）、COPD 増悪に対する benzonatate（投与157日後*～投与178日後*）、脂質異常症に対してアトルバスタチン（投与157日後*～）、高血圧に対して Norvasc（投与157日後*～）、胃食道逆流に対して Prilosec（投与157日後*～）、禁煙のためのニコチンパッチ（投与158日後*～投与162日後*）、COPD 増悪に対して Omnicef（投与162日後*～投与165日後*）、COPD 増悪に対して Levaquin（投与162日後*～投与168日後*）、及び COPD 増悪に対して prednisone（投与162日後*～投与168日後*）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与162日後＊、退院。投与173日後＊に事象は回復したと報告された。

事象が発現したため、投与157日後＊に治験薬の投与を中断し、投与163日後＊に投与再開した。

治験責任医師は、急性の慢性呼吸不全及びCOPD増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、急性の慢性呼吸不全の事象及びCOPD増悪は重篤、重度であり、Symbicort Turbuhalerとは関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010006	実施国 ：米国
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：男性/7[redacted] 歳/白人
治験薬剤 ：BFF MDI 320/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted] に米国で PT010006 試験に参加した、7[redacted] 歳白人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は、COPD（20[redacted]～）、失神（20[redacted]～）、及び慢性鼻炎（20[redacted]～）。

心血管系病歴は、高血圧（19[redacted]～）、及び総コレステロール高値（20[redacted]～）。

現喫煙者であり、喫煙歴は 56 pack-years。

併用薬は、サプリメントとしてビタミン C（20[redacted]～）、サプリメントとしてビタミン E（20[redacted]～）、胃食道逆流疾患に対してオメプラゾール（20[redacted]～）、心的外傷後ストレス疾患に対して Seroquel（20[redacted]～）、うつ病に対して venlafaxine（20[redacted]～）、回転性めまいに対してメクリジン（20[redacted]～）、心的外傷後ストレス疾患に対してプラゾシン（20[redacted]～）、慢性鼻炎に対してセチリジン（20[redacted]～）、高血圧に対してリシノプリル（20[redacted]～）、椎間板変性疾患に対してトラマドール（20[redacted]～）、心的外傷後ストレス疾患に対してカルバマゼピン（20[redacted]～）、不安に対してクロナゼパム（20[redacted]～）、うつ病に対してミルタザピン（20[redacted]～）、及び網膜静脈分枝閉塞に対して魚油とビタミン D（20[redacted]～）。

20[redacted]、無作為化を実施し、BFF MDI（320/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）初回投与。ベースライン時（投与前）の肺機能検査結果は、FEV1 1.581 L（51.35%）、FVC 2.636 L（62.69%）、及び FEV1/FVC 60.365%等。事象発現直近の治験薬投与日は 投与7日後＊。

投与8日後＊（事象発現までの投与期間 8 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪の SAE が発現し、同日入院となった。入院 3 日前に発現したうっ血、息切れを伴う乾性咳嗽、及び喘鳴悪化の症状のため、救急外来を受診した。COPD 増悪に対して抗生剤、ステロイド、及び吸入治療を実施し、酸素飽和度を維持するために酸素投与が必要であった。その後数日間、徐々に改善し、酸素投与は不要となった。黄色痰を伴う湿性咳嗽が認められたが、状態は安定しており 投与14日後＊ に退院となった。

関連する診断検査として、投与11日後＊ の胸部 X 線検査では、心輪郭の拡大や変化は認められず、過度の肺の拡張、中心部の気管支壁肥厚は認められたが、重大な胸水は認められなかった。結論は肺気腫。

治療薬は、骨粗鬆症に対してアレンドロン酸ナトリウム（投与10日後＊～）、COPD 増悪に対して albuterol 0.083%（投与11日後＊）、COPD 増悪に対して塩化ナトリウム（投与11日後＊）、COPD 増悪に対して Solu-Medrol（投与11日後＊）、高脂血症に対してアトルバスタチン（投与11日後＊～投与13日後＊）、COPD 増悪に対して Solu-Medrol（投与11日後＊～投与13日後＊）、うつ病に対して venlafaxinel（投与11日後＊～投与13日後＊）、COPD 増悪に対してアジスロマイシン（投与11日後＊～投与14日後＊）、COPD 増悪に対して Duoneb（投与11日後＊～投与14日後＊）、COPD 増悪に対して Rocephin（投与11日後＊～投与14日後＊）、高血糖に対して Humalog（投与12日後＊）、高血糖に対して Humalog（投与12日後＊）、COPD 増悪に対して prednisone（投与13日後＊～投与18日後＊）、COPD 増悪に対してドキシサイクリン（投与14日後＊～投与24日後＊）、高脂血症に対してシンバスタチン（投与14日後＊～）、COPD 増悪に対して prednisone（投与19日後＊～投与23日後＊）、COPD 増悪に対して prednisone（投与24日後＊～投与28日後＊）、COPD 増悪に対して prednisone（投与29日後＊～投与33日後＊）、COPD 増悪に対して prednisone（投与34日後＊～投与38日後＊）、及び COPD 増悪に対して prednisone（投与39日後＊～投与43日後＊）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与14日後＊、退院。投与24日後＊に事象は回復したと報告された。

事象が発現したため、投与10日後＊に治験薬の投与を中断し、投与15日後＊に投与再開した。

治験責任医師は、COPD 増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である COPD 増悪は、BFF MDI（320/9.6 μg アクチュエーターからの噴霧量）と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：米国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：女性/6 歳/白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：心電図 T 波逆転

被験者 は、20 に米国で PT010006 試験に参加した、6 歳白人女性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20～）等。

心血管系病歴は、糖尿病／II 型（19～）、高血圧（19～）、及び総コレステロール高値（20～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 43 pack-years。

併用薬は、水頭症予防のために Neurontin（19～）、2 型糖尿病に対してメトホルミン（19～）、高血圧に対してベナゼプリル（19～）、関節炎に対して Celebrex（20～）、胸やけに対して Protonix（20～）、2 型糖尿病に対して Lantus（20～）、高血圧に対してラベタロール（20～20）、心疾患予防のためにアスピリン（20～）、不眠症に対してトラゾドン（20～）、COPD に対して Breo（20～20）、振戦に対してプリミドン（20～20）、高コレステロール血症に対してアトルバスタチン（20～）、高血圧に対してクロニジン（20～）、高血圧に対してヒドララジン（20～）、及び高血圧に対してアテノロール（20～）等。

20、無作為化を実施し、GFF MDI（14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与26日後＊。

投与27日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 27 日）、T 波逆転（心電図 T 波逆転）の SAE が発現し、同日入院となった。治験終了のために来院した。無症候性であったが、検査時の心電図検査では、II、III、AVF、V1-V5 の誘導に T 波逆転が認められた。詳細な評価のために病院の救急外来に行くように助言された。

関連する診断検査として、核医学同期心筋血流負荷スキャン、及び駆出率評価等では、可逆的虚血、及び心筋梗塞は認められず、左室拡大が認められ、駆出率は 60%超と推定された。

事象に対する治療は報告されていない。

投与30日後＊、退院。投与30日後＊ に事象は回復したと報告された。

事象が発現したため、投与26日後＊ に治験薬を中止した。

治験責任医師は、T 波逆転の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である T 波逆転は、GFF MDI（14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010006	実施国 ：米国
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：女性/6[redacted] 歳/白人
治験薬剤 ：BFF MDI 320/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted] に米国で PT010006 試験に参加した、6[redacted] 歳白人女性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は、慢性気管支炎（19[redacted]～19[redacted]）、季節性アレルギー性鼻炎（19[redacted]～）、COPD（20[redacted]～）、及び息切れ（20[redacted]～）等。

心血管系病歴は、総コレステロール高値（19[redacted]～20[redacted]）、心筋梗塞／CABG（19[redacted]）、及び高血圧（19[redacted]～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 41 pack-years。

併用薬は、変形性関節症に対してイブプロフェン（19[redacted]～）、心臓保護のためにアスピリン（19[redacted]～）、高血圧に対してアテノロール（19[redacted]～）、胸痛事象発現時の Nitrosta（19[redacted]～）、胃食道逆流に対して pantoprazole sodium（19[redacted]～）、不安に対してジアゼパム（20[redacted]～）、栄養補助のためのビタミン C（20[redacted]～）、サプリメントとしてビタミン D（20[redacted]～）、COPD に対して Spiriva 18 ug（20[redacted]～20[redacted]）、COPD に対して Advair（250/50 mcg）（20[redacted]～20[redacted]）、及び COPD に対して ProAir 90 mcg（20[redacted]～20[redacted]）、COPD に対して Arnuity（20[redacted]～20[redacted]）等。

20[redacted]、無作為化を実施し、BFF MDI（320/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）初回投与。PFT サブスタディには参加していないため、PFT データは提供されない。事象発現直近の治験薬投与日は 投与160日後*。

投与160日後*（事象発現までの治験薬投与期間 161 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪の SAE が発現し、同日入院となった。抗生剤、酸素、prednisone が投与された。

関連する診断検査の所見は、白血球数上昇等。

治療薬は、COPD 増悪に対して albuterol nebulizer（投与160日後*～投与164日後*）、低ナトリウム血症に対して補液静注（投与160日後*～投与164日後*）、COPD 増悪に対してステロイド静注（投与160日後*～投与164日後*）、COPD 増悪に対して Levaquin（投与160日後*～投与164日後*）、COPD 増悪に対して酸素（投与160日後*～投与164日後*）、COPD 増悪に対して prednisone（投与164日後*～投与167日後*）、COPD 増悪に対して Levaquin（投与164日後*～投与174日後*）、COPD 増悪に対して Mucinex（投与164日後*～）、COPD 増悪に対して prednisone（投与168日後*～投与171日後*）、カンジダ症に対して Diflucan（投与169日後*～投与173日後*）、COPD に対して albuterol（投与169日後*～）、COPD 増悪に対して prednisone（投与172日後*～投与175日後*）、COPD 増悪に対して prednisone（投与176日後*～投与179日後*）、及び COPD 増悪に対して prednisone（投与180日後*～投与183日後*）等。

投与164日後*、退院となった。投与169日後* に事象は回復したと報告された。

事象発現に対応した、治験薬に関する措置はとられていない。

治験責任医師は、COPD 増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である COPD 増悪は、BFF MDI（320/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010006	実施国 ：米国
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：女性/6[redacted] 歳/白人
治験薬剤 ：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：非心臓性胸痛

被験者 [redacted] は、20[redacted] に米国で PT010006 試験に参加した、6[redacted] 歳白人女性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20[redacted]～）等。

心血管系病歴は、総コレステロール高値（20[redacted]～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 51 pack-years。

投与中の併用薬は、胃食道逆流障害に対してオメプラゾール（20[redacted]～）、通年性アレルギー性鼻炎に対して Zyrtec（20[redacted]～）、通年性アレルギー性鼻炎に対して Flonase（20[redacted]～）、むずむず脚症候群に対してガバペンチン（20[redacted]～）、健康サプリメントとしてメラトニン（20[redacted]～）、椎間板変性疾患に対して Norco 7.5/325 mg（20[redacted]～）、及び椎間板変性疾患に対してナブメトン（20[redacted]～）等。

20[redacted]、無作為化を実施し、Symbicort Turbuhaler 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与47日後＊。

投与47日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 48 日）、非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）の SAE が発現し、同日入院した。

投与47日後＊、目を覚ました時、ひどい息切れとこれに伴う胸部不快感が認められた。ニトログリセリン 0.4 mg 投与によって疼痛は緩和せず、浮動性めまいが発現した。救急車で病院に搬送され、入院となった。通常の薬剤は継続。心電図検査、心筋酵素、心エコー像、及び胸部 X 線では、急性変化は認められなかった。投与47日後＊ の CT スキャンでは、直径 1.2 cm の肺小結節が認められたが、重大性は不明であった。投与50日後＊、胸部不快感はなく、状態が安定し、退院となった。小結節の生検が予定された。退院時の診断は、非心臓性胸痛。事象は、1.2 cm の左上葉前部の小結節とは関連ないと考えられた。

関連する診断検査として、投与47日後＊ の CT スキャンでは、直径 1.2 cm の肺小結節が認められたが、重大性は不明。白血球 18,500（ULN 11,600）。心電図検査及び心筋酵素は正常。心エコー像正常。投与47日後＊ の胸部 X 線検査では、軽度の線維症が認められ、急性心肺異常は認められなかった。投与48日後＊ の胸部 X 線検査では、陳旧性の肉芽腫性疾患、COPD、アテローム性石灰化、及び右下肺の間質性所見が示された。

投与された治療薬は、胸痛に対してニトログリセリン（投与47日後＊）、及び呼吸困難に対して Duoneb（投与47日後＊～投与50日後＊）であった。

投与50日後＊、退院した。事象は同日に回復したと報告された。

事象発現に対応した、治験薬に関する措置はとられていない。

治験責任医師は、非心臓性胸痛の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、非心臓性胸痛の事象は重篤、重度で Symbicort Turbuhaler とは関連がないと考えた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010006	実施国 ：カナダ
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：男性/7[redacted] 歳/白人
治験薬剤 ：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：肺炎

被験者 [redacted] は、20[redacted] にカナダで PT010006 試験に参加した、7[redacted] 歳白人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20[redacted]～）等。

心血管系病歴は、脳卒中（20[redacted]～20[redacted]）、狭心症／なし（20[redacted]～）、心筋梗塞／なし（20[redacted]～20[redacted]）、冠動脈疾患（20[redacted]～）、糖尿病／II 型（20[redacted]～）、総コレステロール高値（20[redacted]～）、及び高血圧（20[redacted]～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 82.5 pack-years。

併用薬は、胃食道静脈瘤出血に対して pantoprazole（20[redacted]～）、高血圧及び狭心症に対してアムロジピン（20[redacted]～）、冠動脈疾患に対して腸溶 ASA（20[redacted]～）、脂質異常症に対してロスバスタチン（20[redacted]～）、高血圧に対してトランドラプリル（20[redacted]～）、COPD に対してチオトロピウム（20[redacted]～20[redacted]）、COPD に対して Advair 250/50 mcg（20[redacted]～20[redacted]）、糖尿病に対してグリクラジド MR（20[redacted]～）、糖尿病に対してメトホルミン（20[redacted]～）、肺炎予防のために Pneumovax（20[redacted]）、COPD に対して Flovent（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対して prednisone（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対してドキシサイクリン（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対して Combivent（20[redacted]）、COPD 増悪に対して Biaxin（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対して prednisone（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対して prednisone（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対して Combivent（20[redacted]～20[redacted]）、状況因性不安感に対してアルプラゾラム（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対してドキシサイクリン（20[redacted]～20[redacted]）、状況因性不安感に対してクロナゼパム 0.5 mg（20[redacted]～）、COPD 増悪に対して prednisone（20[redacted]～20[redacted]）、毛巣嚢胞に対して Septra DS（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対してセファレキシン（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対して prednisone（20[redacted]～20[redacted]）、COPD 増悪に対してドキシサイクリン（20[redacted]～20[redacted]）、及び COPD 増悪に対して prednisone（20[redacted]～20[redacted]）等。

20[redacted]、無作為化を実施し、GFF MDI（14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）初回投与。PFT サブスタディには参加していないため、PFT データは提供されない。

事象発現直近の治験薬投与日は 投与101日後*。

投与101日後*（事象発現までの治験薬投与期間 102 日）、右中葉肺炎（肺炎）の SAE が発現した。投与105日後*、息切れの増加、喘鳴の増加、粘液分泌過多、鼻感冒、血液が混じった膿性痰の増加があり、過去 4 日間よりも状態が悪化した。投与105日後*、夕刻の患者の状態は概ね良好で、長椅子で入眠した（息子からの報告）。報告では、投与106日後*、午前 5 時に目を覚まして、呼吸窮迫、呼吸困難、咳嗽が認められた。長椅子に仰向けに倒れ、尿失禁を認めた。全く、またはほとんど呼吸をしていなかったため、息子が心肺蘇生を実施した。救急隊員が到着し、蘇生を開始した。挿管を実施し、4～5 回心停止が認められた（息子からの報告）。蘇生に至らず、死亡となった。家庭医はこの症例について検察医と検討を行い、調べた結果では、推定死因は呼吸不全とされた。被験者の二次的な死因は、肺炎呼吸不全を伴う COPD の急性増悪であったが、病歴から、心不全及び心静止も考えうる。

関連する診断検査として、投与105日後* に実施した胸部 X 線検査では、右中葉肺炎が示された。投与109日後* に報告された胸部 X 線では、右中葉肺炎が認められた。

*新薬承認情報提供時に置換えた

事象に対する治療は報告されていない。

事象の転帰は死亡であった。投与106日後*、被験者は死亡し、剖検は実施されなかった。死因はCOPD と報告されている。

事象が発現したため、投与105日後* に治験薬を中止となった。

治験責任医師は、右中葉肺炎の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である右中葉肺炎は、GFF MDI（14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）と関連がないと評価した。

*新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：カナダ
被験者番号	： [redacted]	性別/年齢/人種	：女性/6[redacted] 歳/白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted] にカナダで PT010006 試験に参加した、6[redacted] 歳白人女性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20[redacted]～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 40 pack-years。

併用薬は、有害事象の咽喉痛に対してアジスロマイシン（投与30日後＊～投与34日後＊）等。

20[redacted]、無作為化を実施し、GFF MDI（14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）初回投与。PFT サブスタディには参加していないため、PFT データは提供されない。事象発現直近の治験薬投与日は 投与143日後＊。

投与144日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 144 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）の急性増悪の SAE が発現し、同日入院した。投与144日後＊、10～14 日間持続する息切れの増加及び湿性痰を伴う咳嗽を訴えて入院となった。気管支拡張剤及びステロイドによる治療が実施された。投与152日後＊、退院した。

関連する診断検査として、胸部 X 線、及び臨床検査等を実施し、注目すべき所見は認められなかった。

COPD 増悪に対して prednisone（投与144日後＊～投与154日後＊）、COPD 増悪に対して Flovent（投与144日後＊～）、及び COPD に対して Ventolin（投与144日後＊～）による治療が実施された。

投与152日後＊、退院となった。投与152日後＊ に事象は回復したと報告された。

事象が発現したため、投与144日後＊ に治験薬を中止した。

治験責任医師は、COPD の急性増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である COPD の急性増悪は、GFF MDI（14.4/9.6 µg アクチュエーターからの噴霧量）と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：日本
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：細菌性肺炎

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に参加した、7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20～）等。

心血管系病歴は、高血圧（20～）等。

元喫煙者（19）であり、喫煙歴は 66 pack-years。

投与中であった既治療薬は、COPD に対して L-カルボシステイン（20～）、及び高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩（20～）。

20、無作為化を実施し、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与136日後＊。

投与136日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 137 日）、細菌性肺炎（細菌性肺炎）の SAE が発現し、投与137日後＊ に入院した。投与137日後＊、呼吸困難、及び発熱のために救急外来を受診。呼吸困難、細菌性肺炎、及び発熱のため、入院となった。静注ステロイド、抗生剤及び酸素療法による治療を実施。SpO2 は 94%。胸部 X 線検査では、右上肺野に陰影が示された。白血球数は 150 10/ul（正常基準値：35～85）。投与141日後＊、喀痰検査の中間報告では、カンジダ･アルビカンスが認められた。投与149日後＊、状態が改善し、退院となった。

関連する診断検査は、SpO2 94%等。尿中肺炎球菌抗原：陽性。胸部 X 線検査では、右上肺野に陰影が示された。投与137日後＊ の白血球数は 150 10/ul（正常基準値：35～85）。投与140日後＊、白血球数は 58 10/ul。投与144日後＊、白血球数は 66 10/ul。投与148日後＊、白血球数は 52 10/ul。

投与された治療薬は、COPD 増悪予防のためにコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与137日後＊～投与138日後＊）、細菌性肺炎に対して Unasyn 1/0.5（投与137日後＊～投与144日後＊）、及び COPD 増悪予防のためにコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与138日後＊～投与143日後＊）であった。

投与149日後＊ に退院。事象は同日、回復したと報告された。

事象発現に対応した、治験薬に関する措置はとられていない。

投与150日後＊、重篤な有害事象である COPD 増悪も発現した。

治験責任医師は、細菌性肺炎の事象は重篤、中等度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である細菌性肺炎は重篤、重度であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：日本
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：不安定狭心症

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に参加した、7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

被験者の関連する病歴は、COPD（20～）及び冠動脈狭窄（20～）等。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 44 pack-years。

20、無作為化を実施し、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与開始。事象発現直近の治験薬投与日は投与3日後＊。

投与3日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 4 日）、不安定狭心症（不安定狭心症）の SAE が発現し、投与19日後＊ に入院した。投与3日後＊、夜間に胸痛を自覚した。実施医療機関を受診し、心臓科に紹介された。胸痛について検査を実施し、心電図及び心エコー像では異常は認められなかった。投与3日後＊～投与18日後＊ まで、夜間に 10～30 分間胸痛が持続した。狭心症の精査のために投与19日後＊ に予定されていた CT スキャンでは、左冠動脈の 90%狭窄、左冠動脈の 50%狭窄が示された。心臓専門医が不安定狭心症を疑い、専門医の診察を受けるように指示された。投与19日後＊、胸痛の持続のために救急外来を受診し、同日入院となった。治験薬投与開始後に胸痛の頻度が増加したが、症状は軽微であったため、治験治療を継続した。投与20日後＊、PCI により CABG を実施した。同日の心電図検査では V2～V5 及び AVL に T 波逆転が認められた。治験責任医師は、不安定狭心症の不安定化を疑い、CABG の実施を決定した。投与20日後＊、治験責任医師は盲検下の MDI 及び Ventolin の中断を決定した。心電図検査の結果報告後、非常に緊急であったため、安全性の理由により被験者の治験中止を決定した。13:30、他院に転送。投与48日後＊、治験責任医師は心臓外科から、被験者の情報及び治療の進行状況に関する情報の入手を決定。投与23日後＊、LCA#5 の 25%、LCA#6 の 90%の重大な狭窄が認められ、心臓外科で、緊急 CABG が実施された。外科手術の実施に問題はなかったが、投与24日後＊ に右肺に自然気胸が発現。ドレナージにより回復したが、喘鳴及び呼吸困難が残存した。静注のステロイド及び抗生剤を 3 日間投与。状態は改善し、喘鳴は消失。投与34日後＊ に右肺のドレナージチューブを抜去。投与41日後＊、退院。治験責任医師は、SAE が回復し、MDI 中止後に他院で呼吸器科が処方したチオトロピウム（Spiriva）投与中であることを確認した。治験責任医師は、術後経過は良好であることを確認した。治験参加前に左肩に疼痛があったが、CABG 後、疼痛は消失。治験責任医師は、被験者は治験参加前に狭窄を有していたと考えた。

関連する診断検査として、心電図及び心エコー像は正常、心 CT スキャンでは、左冠動脈#6 に 90%、#5 に約 50%の狭窄が示された。投与20日後＊ の心電図検査では、V2～V5 及び AVL に T 波逆転、頸動脈造影では、LCA（左頚動脈）#5 の 25%狭窄、及び LCA（左頚動脈）#6 の 90%狭窄が認められた。

投与された治療薬は、不安定狭心症に対してアスピリン、アルミニウムグリシネート、炭酸マグネシウム（投与19日後＊）、不安定狭心症に対してクロピドグレル硫酸塩（投与19日後＊）、心 CT のための硝酸イソソルビド（投与19日後＊）、不安定狭心症に対してロスバスタチンカルシウム（投与19日後＊）、不安定狭心症に対してニコランジル（投与19日後＊～投与20日後＊）、不安定狭心症に対してアスピリン、アルミニウムグリシネート、炭酸マグネシウム（投与20日後＊）、及び不安定狭心症に対してクロピドグレル硫酸塩（投与20日後＊）。

投与41日後＊ に退院、事象は 投与41日後＊ に回復したと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

有害事象のために治験治療を中止した。治験薬の最終投与日は 投与19日後＊。

治験責任医師は、不安定狭心症の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である不安定狭心症は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 μg と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：日本
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/6 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：冠動脈疾患

試験 PT010006（中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者（COPD）を対象に PT010、PT003、および PT009 を投与したときの有効性および安全性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler と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）に参加した、6 歳 10 週 4 日のアジア人男性被験者（身長 162.0 cm、体重 48.7 kg）に関する、治験責任医師からの報告。

関連する病歴は、胃潰瘍（20）、及び心房細動（20/～20/）等。現病歴は COPD（20/～）、アルコール性肝障害及び高血圧（20/～）、及び末梢血管疾患（20/～）等。

現喫煙者であった。1 日平均 20 本を 41 年間喫煙。

併用薬は、高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩、その他に対してアセチルサリチル酸、胃炎予防のためにランソプラゾール、不整脈予防のためにビソプロロールフマル酸塩、サルブタモール硫酸塩、及びオロダテロール、末梢血管疾患に対してアスピリン、COPD に対してチオトロピウム臭化物、及び COPD 増悪に対してオロダテロール、チオトロピウム臭化物、カルボシステイン、及びプレドニゾロン等。

20/、同意文書に署名。同日、バイタルサイン評価では、体温 36.5°C、心拍数 91/分、及び血圧 117/90 mmHg。同日、Ventolin HFA 吸入（呼吸困難に対して 2 吸入）の使用も開始。20/、無作為化を実施し、同日、COPD に対して GFF MDI 14.4/9.6 µg による治験治療を開始。事象発現前の治験薬最終投与日は 投与167日後*。

投与168日後*、中等度の胸痛が発現し、冠動脈疾患（基本語：冠動脈疾患）と診断され、同日、入院となった。報告では、咳嗽及び痰はなかったが、呼吸困難及び胸部絞扼感が同日 8:00 頃に発現。来院後に症状が不変であったため、狭心症が疑われた。これに従って、血液検査、心電図、胸部 X 線、CT スキャン及び冠動脈血管造影術を実施したが、狭心症の可能性は低いことが確認された。検査結果は入手していない。

治験治療は継続とした。

投与169日後* に退院、胸痛（冠動脈疾患）の事象は 投与175日後* に回復。投与175日後*、Visit 10 終了時の全身状態は正常で、治験責任医師の判断では事象から回復したと報告されている。

治験責任医師は、胸痛（冠動脈疾患）の事象は入院の重篤性基準を満たすために重篤であり、治験薬とおそらく関連があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である胸痛（冠動脈疾患）は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg と関連がないと評価した。

*新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：日本
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名	：1. 慢性閉塞性肺疾患
		(MedDRA PT)	：2. 慢性閉塞性肺疾患

1.慢性閉塞性肺疾患

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に参加した、7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は、COPD（20～）、睡眠時無呼吸症候群（20～）、心室性期外収縮（20～）、腰部脊柱管狭窄症（20～）、両下肢痙攣（20～）、逆流性食道炎（20～）、及び急性腸炎（20）等。

心血管系病歴は、高血圧（20～）等。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 72 pack-years。

投与中の併用薬は、高血圧に対してドキサゾシンメシル酸塩（20～）、腰部脊柱管狭窄症に対してロキソプロフェンナトリウム水和物（20～）、逆流性食道炎に対してランソプラゾール（20～）、両下肢痙攣に対して芍薬甘草湯（20～）、高血圧に対して amvalo 配合錠、バルサルタン 80 mg、アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（20～）等。

20、無作為化を実施し、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与開始。事象発現直近の治験薬投与日は投与21日後＊。有害事象のために治験治療を中止し、最終投与日は 投与72日後＊。

投与21日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 22 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）の急性増悪の SAE が発現し、同日入院した。投与21日後＊、夕刻から呼吸困難が認められたために実施医療機関に再度来院。身体的診察では、体温 36.3°C、脈拍 110、血圧 148/98、SpO2 86%（RA）肺音なし、痰を伴う咳嗽、喘鳴が認められた。SpO2 が 90%未満になったら酸素吸入 2 L/分を開始するようにという指示があり、SpO2 が 96%に上昇。CT スキャン、血液ガス検査、血液学的検査、生化学検査、及び心電図検査を実施。CT スキャンでは、4 月に実施した過去の CT スキャンと比較して、上部左側背部に向かう胸膜のわずかな変化が認められた。わずかな鼻汁及び痰が認められた。COPD 増悪（気道感染）と診断され、入院。治験薬及び発作治療薬の吸入を継続。抗生剤及びステロイドにより治療。投与41日後＊、退院。治験責任医師は、治験薬の効果が不十分であると考えたが、因果関係を完全に否定することはできなかった。

関連する診断検査として、身体的診察では、体温 36.3°C、脈拍 110、血圧 148/98、SpO2 86%、CT スキャンでは、4 月に実施した過去の CT スキャンと比較して、上部左側背部に向かう胸膜のわずかな変化が認められた。投与30日後＊、動脈血液ガス分析を実施し、pH 7.44、PCO2 41.3、PO2 72、呼吸数 17/分、酸素療法を終了、白血球 7600/ul。

投与された治療薬は、COPD 増悪に対して sulbacillin（投与21日後＊～投与26日後＊）、COPD 増悪に対してコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与26日後＊）、及び COPD 増悪に対してプレドニゾロン（投与27日後＊～投与30日後＊）。

投与41日後＊ に退院、事象は 投与30日後＊ に回復したと報告された。

事象発現に対応した、治験薬に関する措置はとられていない。

投与70日後＊、重篤な有害事象である COPD の急性増悪も発現。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患は重篤、重度で、治験薬とおそらく関連があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg と関連がないと評価した。

2.慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted] に日本で PT010006 試験に参加した、7[redacted] 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は、COPD（20[redacted]～）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]～）、心室性期外収縮（20[redacted]～）、腰部脊柱管狭窄症（20[redacted]～）、両下肢痙攣（20[redacted]～）、逆流性食道炎（20[redacted]～）等。

心血管系病歴は、高血圧（20[redacted]～）等。

元喫煙者（20[redacted]）であり、喫煙歴は 72 pack-years。治験参加前 12 カ月間に、COPD 増悪が 1 回、COPD 増悪による入院が 1 回あった。

投与中の併用薬は、高血圧に対してドキサゾシンメシル酸塩（20[redacted]～）、腰部脊柱管狭窄症に対してロキソプロフェンナトリウム水和物（20[redacted]～）、逆流性食道炎に対してランソプラゾール（20[redacted]～）、両下肢痙攣に対して芍薬甘草湯（20[redacted]～）、及び高血圧に対して amvalo 配合錠、バルサルタン 80 mg、アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg（20[redacted]～）等。

20[redacted]、無作為化を実施し、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与開始。事象発現直近の治験薬投与日は 投与70日後＊。有害事象のために治験治療を中止し、最終投与日は 投与72日後＊。

投与70日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 71 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）の急性増悪の SAE が発現し、投与71日後＊ に入院。投与70日後＊、呼吸状態が不安定で、呼吸器リハビリテーションのために実施医療機関を受診。入浴中に呼吸困難が発現。発熱及び咳嗽はなかったが、痰の量がわずかに増加し、呼気量がわずかに減少。咽頭炎（発赤及び腫脹）と診断され、抗生剤及び粘液溶解薬で治療。投与71日後＊、呼吸困難の悪化、及び喘鳴のために医師を受診し、咽頭炎による COPD の急性増悪のために入院。90%であった SpO2 が、酸素吸入（2 L 経鼻カテーテル）後に 95～96% に回復。X 線、血液ガス検査、血液学的検査、及び生化学検査を実施。血液学的検査に異常は認められなかった。投与71日後＊、喘鳴悪化（SpO2 85～86%、血圧 150 台、脈拍 140 台）のため、酸素吸入の量を 3 L に増量（安静時 3 L、労作時 4 L、就寝時 3 L）し、安静時の心電図検査を実施。Solumedrol 投与後に呼吸状態の改善は認められなかった。聴診では、起坐呼吸で呼吸音及び喘鳴が認められた。うっ血性心不全が疑われ、nitorol 錠、硝酸イソソルビドテープの使用を助言。投与71日後＊、機械的換気（BIPAP vision V60）を装着し、同日、中止。心エコーを実施した。投与72日後＊、急性増悪を繰り返すため、治験責任医師は被験者の治験の投与を中止。治験中止後に COPD の治療薬を変更。投与73日後＊、治験中止後に、肺活量測定、心電図、血液検査、及び尿検査を実施。酸素、ステロイド、抗生剤、粘液溶解薬、硝酸塩、及び気管支拡張剤により治療。投与84日後＊、心電図、血液検査、及び尿検査。投与85日後＊、労作時呼吸困難、心拍数増加が発現し、COPD のコントロール不良であったため、同日 NBL を開始。投与87日後＊、処置後に状態が安定。投与105日後＊、聴診では狭窄音が認められ、労作時に軽度の呼吸困難と疲労が認められた。ステロイド、抗生剤、及び粘液溶解薬の投与は継続。投与120日後＊、血液学的検査、生化学検査、血液ガス検査、及び酸素化の改善が認められた。同日、安静時の酸素吸入を中止。投与134日後＊、労作時の低酸素症が認められ、胸部 X 線、血液学的検査、C-反応性蛋白（CRP）検査を実施。左側肺炎と診断され、投与138日後＊ まで geninax 200 mg を投与。投与139日後＊、胸部 X 線では、肺炎の改善が明らかになった。投与140日後＊、肺活量測定、心電図、血液ガス検査を実施。退院。治験責任医師は、治験薬の効果が

＊新薬承認情報提供時に置換えた

不十分であったと考える。但し、治験責任医師は、被験者が治験薬投与中であった場合は、因果関係を完全に否定することはできない。

関連する診断検査として、バイタルサインは血圧 176/96、脈拍 120 台、血液ガス PH 7.41、PCO2 38.3、PO2 59、HCO3 23、投与93日後＊の血液学的検査、生化学検査及び血液ガス検査では、好酸球 9.1%（白血球 6800/ul）、Ph 7.41、PCO2 40.9、PO2 87、カリウム 5.1 meq/l、尿酸 8.8 mg/ml。投与93日後＊ の血液学的検査、生化学検査及び血液ガス検査では、好酸球 9.1%（白血球 6800/ul）、Ph 7.41、PCO2 40.9、PO2 87、カリウム 5.1 meq/l、尿酸 8.8 mg/ml。投与96日後＊ の胸部 X 線では、肺炎は認められず、投与105日後＊ の X 線、血液学的検査、白血球分析、動脈血液ガス検査、CRP、BNP、心電図、心エコーでは、白血球 6200/ul、CRP <0.1 mg/ml、BNP 47.9 pg/ml、PCO2 38.3、PO2 59、Ph 7.41。投与120日後＊ の血液学的検査、生化学検査、及び血液ガス検査では、好酸球 9.2%（白血球 6500/ul）、Ph 7.35、PCO2 45.4、PO2 78、呼吸数 18/分、カリウム 5.1 meq/l、尿酸 7.2 mg/m。投与134日後＊、労作時低酸素症は未回復。胸部 X 線、血液学的検査、及び C-反応性蛋白（CRP）を実施し、白血球 7700/ul、CRP 1.0 mg/ml、PH 7.43、PCO2 37.7、PO2 89、呼吸数 18/分。

投与された治療薬は、COPD 増悪に対してセフジトレンピボキシル（投与70日後＊～投与73日後＊）、COPD 増悪に対して L-カルボシステイン（投与70日後＊～投与76日後＊）、心不全予防のために硝酸イソソルビド（投与71日後＊）、心不全予防のために硝酸イソソルビド（投与71日後＊）、COPD 増悪に対してコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与71日後＊）、COPD 増悪に対して physio35 注（投与71日後＊）、COPD 増悪に対してプレドニゾロン（投与72日後＊～投与73日後＊）、COPD 増悪に対してサルブタモール硫酸塩（投与72日後＊～）、COPD に対して spiolto respimat、チオトロピウム臭化物水和物 3.124 ug、オロダテロール塩酸塩 2.736 ug（投与72日後＊～）、COPD 増悪に対してコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与87日後＊～投与88日後＊）、COPD 増悪に対してクラリスロマイシン（投与88日後＊～投与90日後＊）、COPD 増悪に対してプレドニゾロン（投与89日後＊～投与90日後＊）、COPD 増悪に対して L-カルボシステイン（投与92日後＊～）、COPD 増悪に対してコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与105日後＊）、COPD 増悪に対してアジスロマイシン水和物（投与105日後＊～投与107日後＊）、COPD 増悪に対してプレドニゾロン（投与106日後＊～投与109日後＊）、COPD 増悪に対してコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与124日後＊）、COPD 増悪に対してクラリスロマイシン（投与124日後＊～投与129日後＊）、COPD 増悪に対してアンブロキソール塩酸塩（投与124日後＊～）、COPD 増悪に対してプレドニゾロン（投与125日後＊～投与126日後＊）、COPD 増悪に対してブデソニド（投与125日後＊～）、COPD 増悪に対してプレドニゾロン（投与127日後＊～投与128日後＊）、及び COPD 増悪に対してメシル酸ガレノキサシン水和物（投与134日後＊～投与138日後＊）。

投与148日後＊ に退院、事象は 投与138日後＊ に回復したと報告された。

事象が発現したため、投与72日後＊ に治験薬を中止。

投与21日後＊、重篤な有害事象である COPD の急性増悪も発現。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の事象は重篤、重度で、治験薬とおそらく関連があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 μg と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は、20 に中国で PT010006 試験に参加した、7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20～）等。

心血管系病歴は、冠動脈バイパス手術（20）、冠動脈性心疾患（20～）、及び 2 型糖尿病（19～）、及び狭心症／CABG（20～）等。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 10 pack-years。

投与中の併用薬は、糖尿病に対してインスリン（19～）、冠動脈性心疾患に対してアスピリン（20～）、冠動脈性心疾患に対して一硝酸イソソルビド（20～）、冠動脈性心疾患に対して metoprolol succinate（20～）、冠動脈性心疾患に対してシンバスタチン（20～）、及び冠動脈性心疾患に対して一硝酸イソソルビド（20～）。

20、無作為化を実施し、GFF MDI 14.4/9.6 µg 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与92日後＊。

投与93日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 93 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）の急性増悪の SAE が発現し、同日入院。息切れのために入院し、COPD 増悪と診断された。実施医療機関では、過去の病歴に関する記録の入手が不可能であった。

関連する診断検査として、胸部 CT スキャンでは、両肺組織肥厚、左肺に軽度の気胸。

治療は、咳嗽及び喘息に対して doxofylline、肺感染に対して levofloxacin hydrochloride combined cefmetazole sodium、痰に対して glucose bromine、炎症軽減及び喘息に対して吸引、isopropyl bromide solution 吸入。痰治療のために漢方薬を使用。

投与110日後＊、退院。投与111日後＊、事象は回復と報告された。

事象が発現したため、投与93日後＊ に治験薬を中断し、投与112日後＊ に投与再開。治験薬の投与再開後に慢性閉塞性肺疾患の事象の再発なし。

治験責任医師は、COPD の急性増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、慢性閉塞性肺疾患の重篤な有害事象は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010006	実施国 ：中国
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：男性/6[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤 ：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted] に中国で PT010006 試験に参加した、6[redacted] 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は、腰髄神経根障害（19[redacted]～）、COPD（20[redacted]～）、及び末梢性ニューロパチー（20[redacted]～）等。

心血管病歴は、高血圧（20[redacted]～）、脳卒中（20[redacted]～）、及び冠動脈アテローム動脈硬化性心障害（20[redacted]～）等。

元喫煙者（20[redacted]）であり、喫煙歴は 50 pack-years。

投与中の併用薬は、冠動脈アテローム動脈硬化性心障害に対してジルチアゼム塩酸塩錠（20[redacted]～）、冠動脈アテローム動脈硬化性心障害に対して一硝酸イソソルビド（20[redacted]～）、高血圧に対して Norvasc（20[redacted]～）、多発性ラクナ梗塞に対してアスピリン腸溶錠（20[redacted]～）、及び末梢性ニューロパチーに対してメコバラミン錠（20[redacted]～）等。

20[redacted]、無作為化を実施し、GFF MDI 14.4/9.6 µg 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与28日後＊。

投与29日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 29 日）、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（慢性閉塞性肺疾患）の SAE が発現し、同日入院。発熱、喀出と増悪を伴う咳嗽増加が 1 日認められたため、入院。検査を行い、抗生剤、ステロイド、気管支拡張剤、抗ウイルス薬、及び xiyanping 注射により治療。

関連する診断検査結果は、白血球 14.18*10/L、好中球 84.7%、血液ガス分析 PCO2 38 mmhg、赤血球 4.3*10/L、ヘモグロビン 144 g/L、血小板数 167*10/L、クレアチンキナーゼアイソザイム 8 ng/mL、ブドウ糖 5.4 mmol/L、尿素 6.5 mmol/L、クレアチニン 57 umol/L、カリウム 3.06 mmol/L、PO2 74 mmhg、SpO2 95%、pH 7.46、HCO3 27 mmol/L 等。

投与された治療薬は、COPD 増悪に対して注射用コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与29日後＊～投与31日後＊）、COPD 増悪に対してメズロシリンナトリウム、注射用スルバクタムナトリウム（投与29日後＊～投与42日後＊）、及び COPD に対してサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入用粉末 50/250 mg（投与29日後＊～）。

投与45日後＊、退院。事象は同日回復と報告された。

事象発現に対応して治験薬に対する措置はとられていない。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の事象は重篤、重度であり、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の事象は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は、20 に中国で PT010006 試験に参加した、7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20～）等。

心血管系病歴は、PCI（20）、及び慢性心不全（20～）等。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 20 pack-years。

投与中の併用薬は、慢性心不全に対してアスピリン腸溶錠（20～）、慢性心不全に対してアトルバスタチンカルシウム錠（20～）、及び慢性心不全に対して trimetazidine dihydrochloride tablets（20～）。

20、無作為化を実施し、Symbicort Turbuhaler 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与139日後＊。

投与139日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 140 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪の SAE が発現。投与142日後＊、入院。

投与137日後＊ に鼻閉、投与138日後＊ に発熱が発現し、最高体温は 38.2°C であった。投与139日後＊、咳嗽、喀出、及び喘鳴が発現し、治療のためにジプロフィリン、セフォチアム、及びパラセタモールを投与。投与142日後＊、COPD の有害事象のため、入院。胸部 CT は、肺気腫と一致し、ABG では pO2 55、及び pCO2 47。モキシフロキサシン、メチルプレドニゾロン、及び Pulmicort により治療。投与143日後＊、医学的助言に反して退院したが、同日、さらなる管理のために他院に再入院。最終的に、投与183日後＊ に退院。

関連する診断検査として、投与142日後＊、pH 7.366、pCO2 47.19 mmhg、pO2 55.89 mmhg、SpO2 89.3%、CRP 20.12 mg/L、好中球性顆粒球 76.4%、及び胸部 CT では、肺気腫、両肺の散在性慢性炎症、左肺小結節が示された。

投与された治療薬は、COPD 増悪に対してセフォチアム（投与139日後＊～投与141日後＊）、COPD 増悪に対してジプロフィリン（投与139日後＊～投与141日後＊）、COPD 増悪に対してアンブロキソール（投与142日後＊～投与193日後＊）、COPD 増悪に対してブデソニド吸入用懸濁液（Pulmicort respulas）（投与142日後＊～投与143日後＊）、COPD 増悪に対してイプラトロピウム臭化物液（投与142日後＊～投与143日後＊）、COPD 増悪に対してジプロフィリン注射剤（投与142日後＊～投与149日後＊）、COPD 増悪に対してコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（投与142日後＊～投与143日後＊）、COPD 増悪に対してモンテルカスト（投与142日後＊～投与143日後＊）、COPD 増悪に対してモキシフロキサシン塩酸塩（投与142日後＊～投与143日後＊）、COPD 増悪に対してセフトリアキソンナトリウム（投与143日後＊）、COPD に対してサルブタモールエアゾール（投与144日後＊～）、COPD 増悪に対してセフトリアキソンナトリウム（投与145日後＊～投与146日後＊）、COPD 増悪に対して注射用セフトリアキソンナトリウム（投与147日後＊～投与157日後＊）、COPD 増悪に対して lactate levofloxacin sodium chloride injection（投与148日後＊～投与183日後＊）、COPD 増悪に対してメトキシフェナミンカプセル（投与150日後＊～投与169日後＊）、COPD に対してチオトロピウム（18 ug）（投与153日後＊～投与164日後＊）、COPD 増悪に対して注射用セフミノクスナトリウム（投与158日後＊～投与177日後＊）、COPD に対して Seretide（250 ug/50 ug）（投与164日後＊～）、COPD に対して Spiriva（投与164日後＊～）、及び COPD 増悪に対して注射用セフォペラゾンナトリウム（投与178日後＊～投与183日後＊）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与144日後＊、退院。投与183日後＊、事象は回復と報告された。

事象が発現したため、投与144日後＊に治験薬を中止。

治験責任医師は、COPD 増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、COPD 増悪の事象は重篤、重度であり、Symbicort Turbuhaler と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	： [redacted]	性別/年齢/人種	：男性/5[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 慢性閉塞性肺疾患 ：2. 慢性閉塞性肺疾患

1.慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted]/[redacted]/[redacted] に中国で PT010006 試験に参加した、5[redacted] 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

関連する病歴は COPD（20[redacted]～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 30 pack-years。

20[redacted]/[redacted]/[redacted]、無作為化を実施し、Symbicort Turbuhaler 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与21日後＊。

投与22日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 22 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）の急性増悪の SAE が発現。

投与22日後＊、気管支喘息と診断され、入院。臨床症状は鼻汁、喀出を伴う咳嗽、発熱、及び胸部窮迫。胸部 X 線では、肺紋理増強が示された。

関連する診断検査として、血液検査、及び心電図は基本的に正常、胸部 X 線では肺紋理増強が示され、肝機能検査は ALT 96 u/L、AST 84 u/L、GGT 837 u/L であった。

投与された治療薬は、消化器疾患予防のための注射用ファモチジン（投与22日後＊～投与28日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン及びブドウ糖注射液（投与22日後＊～投与29日後＊）、COPD 増悪に対してモキシフロキサシン塩酸塩及び塩化ナトリウム注射液（投与22日後＊～投与29日後＊）、COPD 増悪に対してブデソニド吸入用懸濁液（投与23日後＊）、原資料によればカリウム補充のための塩化カリウム徐放錠（投与23日後＊～投与24日後＊）、発熱に対して注射用アスピリン DL-リジン（投与24日後＊）、発熱に対してパラセタモール徐放錠（投与24日後＊）、COPD 増悪に対してブデソニド吸入用懸濁液（投与24日後＊～投与29日後＊）、COPD 増悪に対して注射用アンブロキソール塩酸塩（投与25日後＊～投与28日後＊）、原資料によればカリウム補充のための塩化カリウム注射剤（投与25日後＊～投与28日後＊）、原資料によればビタミン C 補充のためのビタミン C 注射剤（投与25日後＊～投与28日後＊）、COPD 増悪に対して注射用セフタジジム（投与25日後＊～投与29日後＊）、高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩錠（投与26日後＊）、及び肝臓保護のための注射用還元グルタチオン（投与28日後＊～投与29日後＊）。

投与29日後＊、事象は回復と報告され、同日、退院。

事象発現に対応して治験薬に対する措置はとられていない。

治験責任医師は、COPD の有害事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、COPD の有害事象は重篤、重度であり、Symbicort Turbuhaler と関連する可能性があると評価した。

2.慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は、20[redacted]/[redacted]/[redacted] に中国で PT010006 試験に参加した、5[redacted] 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。

病歴は COPD（20[redacted]～）等。

現喫煙者であり、喫煙歴は 30 pack-years。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

20[redacted]、無作為化を実施し、Symbicort Turbuhaler 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与35日後＊。

投与36日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 36 日）、COPD（慢性閉塞性肺疾患）の急性増悪の SAE が発現し、同日入院。

発熱、咳嗽、及び喘鳴のため、入院。肺 CT では、両肺局所性肺気腫、右上葉及び中葉の若干の炎症が示された。入院後、抗感染薬、鎮痙薬、抗ぜんそく薬により治療。治療後にすべての症状が改善。入院後も治験薬を継続し、投与51日後＊、治験薬を使い切ってしまったために治験薬を一次的に中断。投与57日後＊ に治験薬の投与を再開予定。

関連する診断検査として、肺 CT では、両肺局所性肺気腫、右上葉及び中葉の若干の炎症等。

投与された治療薬は、栄養補助としてアミノ酸注射剤（投与36日後＊～投与37日後＊）、COPD 増悪に対してコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム注射剤（投与36日後＊～投与37日後＊）、肝機能障害に対して magnesium isoglycyrrhizinate injection（投与36日後＊～投与40日後＊）、市中感染性肺炎に対して注射用メロペネム（投与36日後＊～投与49日後＊）、COPD 増悪に対してブデソニド吸入用懸濁液（投与36日後＊～投与50日後＊）、COPD 増悪に対してイプラトロピウム臭化物吸入用液（投与36日後＊～投与50日後＊）、COPD 増悪に対してジプロフィリン注射剤（投与36日後＊～投与50日後＊）、消化器疾患予防のために注射用オメプラゾールナトリウム（投与36日後＊～投与50日後＊）、COPD 増悪に対してメトキシフェナミンカプセル（投与36日後＊～投与56日後＊）、及び COPD 増悪に対してモンテルカストナトリウム錠（投与36日後＊～投与56日後＊）。

投与50日後＊、退院。投与56日後＊、事象は回復と報告された。

事象発現に対応して治験薬に対する措置はとられていない。

治験責任医師は、COPD の有害事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、COPD の有害事象は重篤、重度であり、Symbicort Turbuhaler と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：[redacted]	性別/年齢/人種	：男性/6[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	有害事象名	：1. 慢性閉塞性肺疾患
		(MedDRA PT)	：2. 肺炎

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT010、PT003、および PT009 を投与したときの有効性および安全性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler と比較検討する多施設共同 24 週反復投与無作為化二重盲検並行群間比較試験（PT010006 試験）の登録被験者について、治験責任医師より報告書を受領。報告された被験者はアジア人男性、年齢 6[redacted] 歳 21 週 3 日、身長 170.0 cm、体重 63.0 kg。

元喫煙者（20[redacted]/[redacted] に禁煙）で喫煙歴は 40 年。喫煙量は 1 日平均 30 本。併発症として 20[redacted]/[redacted] より COPD あり。併用療法として、COPD に対してブデソニド、フマル酸フォルモテロール二水和物、およびチオトロピウム臭化物、上気道感染に対してセフィキシムおよび Qingrebaweiwan、COPD 増悪に対してアジスロマイシン、レボフロキサシン、ジプロフィリン、およびセフォキシチンを使用。

被験者は 20[redacted]/[redacted]/[redacted]、同意書に署名。同日、バイタルサインを評価。体温 36.8°C、心拍数 90 bpm、血圧 120/75 mmHg であった。20[redacted]/[redacted]/[redacted]、無作為化後、同日、COPD のための治験治療を開始。

投与61日後＊、重症の慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（AECOPD）（基本語：慢性閉塞性肺疾患）と診断。被験者は 投与61日後＊ に救急診療を受診し、4 日間の咳嗽と 1 日の発熱を訴えた。ごく軽微な頻呼吸が、特に活動後に発現していた。同日、白血球数 $12.24X10^9/L$（基準値の範囲：3.50～9.50）。治療として、鎮痙薬投与とともにアジスロマイシン、レボフロキサシン、セフォキシチン、およびダイフィリンの連続投与を実施。治療後に体温の大幅な低下は認めなかった。事象発現前の治験薬最終投与日は 投与68日後＊。投与68日後＊、被験者は救急診療を受診。重症市中感染性肺炎（基本語：肺炎）と診断され、投与69日後＊ に入院。入院時の症状は活動後の頻呼吸と、白色痰、および正常体温。関連する診断用検査として 投与68日後＊ に胸部 CT スキャンを実施。右肺の炎症、慢性気管支炎、肺気腫を認めた。

レボフロキサシン 0.6 g QD・VGTT、およびセフタジジム 2.0 g BID・VGTT の投与により治療。入院中、抗炎症療法としてメズロシリンースルバクタムを 2.5 g Q8H・VGTT と、レボフロキサシン 0.6 g QD・VGTT を投与。また、痰の解消目的でドキソフィリン 0.6 g QD・VGTT とアンブロキソール 30 mg BID・VGTT を投与。投与71日後＊、体温管理が良好でなく、AECOPD および市中感染性肺炎の治療をセフォペラゾンースルバクタムナトリウム 3.0 g 点滴静注 q8h に変更。当時の体温は正常、喀出も改善傾向にあった。電子気管支鏡検査により腫瘍、結核、その他の異常を認めなかった。

発現した事象を受け、治験治療に関して講じられた措置は特になしと報告された。投与82日後＊、被験者は市中感染性肺炎および AECOPD の事象から回復し、同日に退院。

治験責任医師は、市中感染性肺炎および AECOPD の事象について、入院という重篤度分類基準に基づき、いずれも重篤と評価した。

治験責任医師はまた、市中感染性肺炎および AECOPD のいずれの事象も治験治療と関連する可能性があると見なした。治験依頼者は、市中感染性肺炎および AECOPD という重篤な有害事象は重篤、重度であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与との関連はないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010006	実施国 ：中国
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：女性/6[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤 ：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は中国出身の 6[redacted] 歳アジア人女性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted] に PT010006 試験に登録。

関連する病歴として、甲状腺機能低下症（19[redacted]～）、COPD（20[redacted]～）、心室性期外収縮（20[redacted]～）、うつ病（20[redacted]～）および鼻炎（20[redacted]～）あり。

心血管系病歴として高血圧（20[redacted]～）あり。

元喫煙者（19[redacted]）であり、喫煙歴は 20 pack-years。治験登録時までの過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回、ならびに COPD 増悪による入院が 1 回あり。

また、併用療法として以下の医薬品を服用：甲状腺機能低下症に対してユーシロクス（20[redacted]～）、うつ病に対してミルタザピン（20[redacted]～）、高血圧に対してイルベサルタン（20[redacted]～）、および高血圧に対してメトプロロール酒石酸塩錠（20[redacted]～）。

20[redacted]/[redacted]/[redacted]、無作為化後、GFF MDI 14.4/9.6 µg 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与75日後＊。

投与75日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 76 日）、COPD 増悪の SAE が発現し、投与78日後＊ に入院。治験責任医師は、SAE は COPD の既往歴と関連があると考えた。

関連の診断用検査として以下を実施：TB スミア試験、抗酸染色、抗酸菌は陰性。肝臓鉄、腎機能、血中脂質、心筋酵素、PCT 測定、尿素 7.9 mmol、血清クレアチニン 113 micro/mol、尿酸 443 umol、ESR、通常の血液検査および CRP に異常はなかった。肺機能および弛緩検査：重症の混合型換気異常は主に閉塞性で、重症の換気予備能低下、中等症のびまん性機能障害があり、気管支拡張検査は陰性であった。

治療として以下の医薬品を投与：COPD 増悪に対してドキソフィリン錠（投与75日後＊～投与78日後＊）、COPD 増悪に対してモキシフロキサシン塩酸塩錠（投与75日後＊～投与78日後＊）、利尿目的でトラセミド注（投与78日後＊）、COPD 増悪に対してレボフロキサシン塩酸塩注（投与78日後＊～投与84日後＊）、COPD 増悪に対してスピリーバ（投与78日後＊～投与90日後＊）、COPD 増悪に対してシムビコート（160/4.5 ug）（投与78日後＊～投与90日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン注（投与78日後＊～投与91日後＊）、COPD 増悪に対してユーカリプトールーリモネンーピネン腸溶軟カプセル（投与78日後＊～投与94日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注（投与79日後＊～投与82日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン錠（投与81日後＊～投与92日後＊）、COPD 増悪に対してモンテルカストナトリウム錠（投与81日後＊～投与92日後＊）、口腔内の真菌阻害目的でニスファンギン（nysfungin）錠（500000 iu）（投与84日後＊）、口腔内の真菌阻害目的で炭酸水素ナトリウム錠（投与84日後＊）、COPD 増悪に対してビアペネム注（投与84日後＊～投与91日後＊）、COPD 増悪に対してカルボシステイン錠（投与86日後＊～投与98日後＊）、腎機能不全に対して伝統的漢方薬（投与88日後＊～投与92日後＊）、気道免疫向上の目的で発酵コルディセプス粉末カプセル（投与88日後＊～）、鼻炎に対してブデソニド鼻腔用スプレー（投与90日後＊～）。

投与91日後＊ に退院。事象は同日に回復と報告された。

治験薬投与は 投与78日後＊ に中断。投与91日後＊、投与再開。再開後、COPD の再発はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師は、COPD 増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、COPD 増悪という重篤な有害事象は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 μg との関連はないと評価した。

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/6 歳/アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：心房細動

被験者 は中国出身の 6 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20 に PT010006 試験に登録。

関連する病歴として COPD（20～）および心房粗動（20）あり。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 45 pack-years。

20、無作為化後、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与91日後＊。

投与84日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 85 日）、心房細動（心房細動）の SAE が発現。投与94日後＊ に入院。

投与91日後＊ に予定外来院あり。心電図および心拍数に異常を認めた。治験責任医師は被験者に対し、治験参加を中止して心臓病科を受診するように提案。被験者は 投与92日後＊ に治験終了来院を完了。投与106日後＊、心房細動のために別の病院に入院していたことを被験者より確認した。入院したのは 投与94日後＊ であり、以下のような医薬品の投与を受けた。抗血小板薬、脂質低下薬、心筋への栄養補給、循環改善薬、抗炎症薬、鎮痙薬。症状は軽減し、洞調律に回復。投与111日後＊ に退院。病状は安定していた。心房細動に伴い COPD が進行する可能性がある。治験薬の構成成分には作動薬が含まれ、心拍数を増加させるおそれがあるため、治験薬と関連する可能性がある。

投与94日後＊ に関連の診断用検査を実施。心電図の結果は心拍数 155。

心房細動に対してジルチアゼム（投与95日後＊～）、COPD に対してブデソニド（投与97日後＊～投与106日後＊）、心房細動に対してクレアチンリン酸ナトリウム（投与98日後＊～投与108日後＊）を投与。

投与111日後＊ に退院。事象は同日に回復と報告された。

事象が発現したため、投与91日後＊ に治験薬投与を中止した。

治験責任医師は、心房細動は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である心房細動は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と関連があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：[redacted]	性別/年齢/人種	：男性/7[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：脳血管不全

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT010、PT003、および PT009 を投与したときの有効性および安全性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler と比較検討する多施設共同 24 週反復投与無作為化二重盲検並行群間比較試験（PT010006 試験）の登録被験者について、治験責任医師より報告書を受領。報告された被験者はアジア人男性、年齢 7[redacted] 歳 28 週 5 日、身長 166.0 cm、体重 50.0 kg。

関連する病歴として白内障（20[redacted]）あり。併発症として、20[redacted] より COPD、20[redacted] より肝萎縮あり。現喫煙者であり、喫煙歴は 48 pack-years。前治療薬として、COPD に対してチオトロピウム、フルチカゾン、およびサルメテロールを使用（20[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]）。

被験者は 20[redacted]/[redacted]/[redacted]、同意書に署名。同日、バイタルサインを評価。体温 36.4°C、心拍数 76 bpm、血圧 140/80 mmHg であった。20[redacted]/[redacted]/[redacted]、無作為化後、同日、COPD のための治験治療を開始。事象発現前の治験薬最終投与日は 投与95日後＊。

報告によると、被験者は左前部の痛みを訴え、咳嗽時の症状悪化が 2 カ月間持続していた。投与83日後＊、頭部磁気共鳴画像検査を実施。検査報告書より、脳における複数のラクナ虚血病変と部分的に軟化した病変を認めた。

投与95日後＊、重症の脳動脈不全（基本語：脳血管不全）が発現し、同日入院。脳血管治療を施行。心電図検査により、洞調律および房室性期外収縮が示唆された。カラードップラー超音波検査の結果、少量の三尖弁逆流、大動脈弁の変性、左室拡張機能低下、両側頸動脈肥厚、およびプラーク形成を認めた。局所脳虚血に対し、投与95日後＊～投与102日後＊ にガストロジン注投与。頭部 MRA 検査を実施した結果、右後大脳動脈に狭窄を認めた。バイタルサインは、体温 36.7°C、脈拍数 70 bpm、呼吸数 20 bpm、血圧 137/83 mmHg であった。被験者には意識があり、発話も明瞭。上級知能指数検査結果は正常であった。脳神経、頸部抵抗、指 3 本分の顎－胸骨間距離に明確な異常はなかった。投与96日後＊ に通常の尿検査を実施。尿比重 1.010、pH 5.5、亜硝酸塩陰性、蛋白 0 g/L、ブドウ糖 0 mmol/L、ケトン体 0 mmol/L、白血球 0 個/uL、潜血。同日に血液検査も実施。白血球 3.4 10E9/U、好中性顆粒球百分率 49%、リンパ球百分率 39%、単核球百分率 9%、好酸性顆粒球百分率 3%、好塩基性顆粒球百分率 1%、赤血球 4.23 10E12/L、ヘモグロビン 132 g/L、ヘマトクリット 0.398 L/L、赤血球容積分布幅 13.5、血小板 233 10E9/L であった。通常の便検査の結果、便色は黄色、寄生虫卵検査 DCN では卵の確認なし／HPFc なし、便潜血は陰性であった。

同日に実施した臨床検査により、糖化ヘモグロビン A1C5 が 5%で、肝機能および腎機能、電解質、心筋酵素、血中ブドウ糖、および血中脂質の結果は以下のとおり：総蛋白 57.9 g/L、アルブミン 36.3 g/L、グロブリン 21.6 g/L、アルブミン／グロブリン比 1.7、総ビリルビン 14.1 umol/L、直接ビリルビン 4.4 umol/L、間接ビリルビン 9.7 umol/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ 10 IU/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 27 IU/L、グルタミルトランスフェラーゼ 27 IU/L、アルカリホスファターゼ 86 IU/L、コリンエステラーゼ 4952 IU/L、クレアチニン 64 umol/L、尿素窒素 5.73 mmol/L、尿酸 269 umol/L、ブドウ糖 4.1 umol/L、フルクトサミン 1.81 mmol/L、尿酸脱水素酵素 159 IU/L、クレアチンキナーゼ 66 IU/L、クレアチンキナーゼアイソザイム 23 IU/L、アンジオテンシン変換酵素 13.2 U/L、中性脂肪 0.55 mmol/L、総コレステロール 4.40 mmol/L、高密度リポ蛋白コレステロール 1.33 ibdo1/L、低密度リポ蛋白コレステロール 2.52 mmol/L、ホモシステイン 15.7 umol/L、カリウム 4.0 mmol/L、ナトリウム 143 mmol/L、クロール 108 mmol/L、カルシウム 2.06 mmol/L、リン 0.83 mmol/L、二酸化炭素 27.5 mmol/L、アニオ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

ンギャップ 7.5 mmol/L、浸透圧 296 m0sm/kg。凝固能は以下のとおり：プロトロンビン時間 11.5 秒、プロトロンビン時間活性 105.196、最初のトロンビン標準比 0.99 INR、活性化部分トロンボプラスチン時間 32.6 秒、フィブリノゲン 2.18 g/L、トロンビン時間 21.9 秒。血液型 A+、梅毒トレポネーマ抗体 0.008 陰性、HS/C0、ヒト免疫不全症ウイルス抗体 0.003 陰性 (I) S/C0：甲状腺機能は以下のとおり：サイログロブリン 13.48 ng/ml、遊離トリヨードサイロニン 4.31 pmol/l、遊離サイロキシン 18.08 pmol/L、トリヨードサイロニン 1.12 nmol/L、サイロキシン 85.95 nmol/L、甲状腺刺激ホルモン 2.210 uIU/mK、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 25.30 IU/mL、サイロトロピン受容体抗体 0.30 IU/L。

発現した事象を受け、治験治療に関して講じられた措置は特になしと報告された。

被験者は 投与103日後＊ に脳動脈不全の事象から回復。気分は改善し、同日に退院。

治験責任医師は、脳動脈不全の事象について、入院という重篤度分類基準に基づき重篤と評価した。

治験責任医師は、脳動脈不全の事象は治験治療と関連する可能性があると見なした。治験依頼者は、脳動脈不全という重篤な有害事象は重篤、重度であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	: PT010006	実施国	: 中国
被験者番号	: [redacted]	性別/年齢/人種	: 男性/7[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	: BFF MDI 320/9.6 µg BID	有害事象名	: 1. 慢性閉塞性肺疾患
		(MedDRA PT)	: 2. 急性冠動脈症候群

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT010、PT003、および PT009 を投与したときの有効性および安全性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler と比較検討する多施設共同 24 週反復投与無作為化二重盲検並行群間比較試験（PT010006 試験）の登録被験者について、治験責任医師より報告書を受領。報告された被験者はアジア人男性、年齢 7[redacted] 歳 35 週 5 日、身長 154.0 cm、体重 44.0 kg。

併発症として、20[redacted] より COPD、19[redacted] より B 型肝炎あり。元喫煙者であり、喫煙歴 75 pack-years であるが 20[redacted] に禁煙。

治験登録時までの過去 12 カ月間に COPD 増悪が 1 回あり、そのために入院 1 回を要した。COPD に対する前治療薬としてスピリーバおよびシムビコートあり。

被験者は 20[redacted]/[redacted]/[redacted]、同意書に署名。同日のベースラインバイタルサインは、心拍数 84 bpm、血圧 126/78 mmHg、体温 36.8°C であった。20[redacted]/[redacted]/[redacted]、COPD のための治験治療を開始。事象発現前の治験薬最終投与日は 投与34日後＊。

投与34日後＊、慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）の重症急性増悪、ならびに重症急性冠動脈症候群（急性冠動脈症候群）が発現し、同日入院。胸部絞扼感、息切れ、および痰を伴う咳嗽が 10 日間以上続いていたほか、1 日の発熱との訴えがあり、AECOPD、呼吸器・急性冠動脈症候群、およびウイルス性心筋炎と診断された。同日、内科－循環器科に転送。感染症治療、心臓の強さと心筋への栄養補給療法を施行。

関連の診断用検査として血液検査を実施した結果、CTNI 3.7 ng/ML、CK-MB >200 ng/ML、MYO 168.9 ng/ML。投与34日後＊、血液ガス分析結果により pH 7.43、二酸化炭素分圧 44 mmHg、酸素分圧 113 mmHg、血中酸素飽和度 99%、トロポニン 11.8 ng/ml、ミオグロビン 107.6 ng/ml、CK-MB（定量）190 ng/ml であった。投与35日後＊、CT 検査結果により慢性気管支炎、肺気腫、および右中葉肺の感染を確認。

治療として以下の医薬品を投与：COPD 増悪に対し、投与34日後＊ にアンブロキソール塩酸塩 180 mg IV を 1 日 1 回、メチルプレドニゾロン 40 mg IV を 1 日 1 回、パントプラゾールナトリウム 80 mg IV を 1 日 1 回、およびビタミン C 注 3 G IV を 1 日 1 回、投与34日後＊～投与43日後＊ にモキシフロキサシン塩酸塩－塩化ナトリウム注 250 mL IV を 1 日 1 回、投与34日後＊～投与46日後＊ にドキソフィリン 0.2 G IV を 1 日 2 回、また、投与35日後＊ よりアンブロキソール塩酸塩 90 mg IV を 1 日 2 回。急性冠動脈症候群に対し、投与34日後＊ に補酵素 Q10－塩化ナトリウム注 250 mL IV を 1 日 1 回、投与34日後＊～投与46日後＊ にクロピドグレル硫酸塩錠 75 mg 経口を 1 日 1 回、投与34日後＊～投与41日後＊ にアスピリン腸溶錠 100 mg 経口を 1 日 1 回、投与34日後＊～投与46日後＊ にアトルバスタチン 20 mg 経口を 1 日 1 回、投与34日後＊～投与46日後＊ に一硝酸イソソルビド徐放錠 40 mg 経口を 1 日 1 回、投与34日後＊～投与43日後＊ にベナゼプリル塩酸塩錠 5 mg 経口を 1 日 1 回、投与35日後＊～投与36日後＊ にチロフィバン塩酸塩－塩化ナトリウム注 5 mg IV を 1 日 1 回。投与42日後＊、超音波検査結果により少量の三尖弁逆流、少量の大動脈弁逆流、左心室拡張を確認。

被験者は胸部絞扼感の緩和を感じたが、症状は 投与46日後＊ まで継続。同日、被験者の要請により退院。退院時の診断は AECOPD、呼吸器・急性冠動脈症候群、および BPH であった。被験者は、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の事象から回復した。急性冠動脈症候群の事象からは、報告時点では回復していなかった。投与47日後＊、被験者より治験参加中止の要請あり。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験治療は、急性冠動脈症候群の発現を受けて中止したが、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の発現後も継続していた。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪および急性冠動脈症候群のいずれの事象も重度、重篤で、治験治療と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価と同意見であり、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪および急性冠動脈症候群のいずれの事象も重度、重篤で、BFF MDI 320/9.6 μg 投与と関連する可能性があると評価した。

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：[redacted]	性別/年齢/人種	：男性/7[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、PT010、PT003、および PT009 を投与したときの有効性および安全性を実薬対照の Symbicort® Turbuhaler®と比較検討する多施設共同 24 週反復投与無作為化二重盲検並行群間比較試験（PT010006 試験）の登録被験者について、治験責任医師より報告書を受領。報告された被験者はアジア人男性、年齢 7[redacted] 歳 25 週 4 日、身長 170.0 cm、体重 45.0 kg。

病歴として 20[redacted] に下痢あり。併発症として、20[redacted] より COPD、20[redacted] より慢性胃腸炎、20[redacted] より肝嚢胞、20[redacted] より右腎嚢胞あり。前治療薬としてチオトロピウム臭化物および Symbicort Turbuhaler あり。喫煙歴 50 年の喫煙者であり、喫煙量は 1 日平均 13 本。併用療法として、COPD 増悪に対してパラセタモール、プソイドエフェドリン、アミノフィリン、およびユーカリ・グロブルスを使用。

被験者は 20[redacted]、同意書に署名。同日、バイタルサインを評価。体温 36.8°C、心拍数 74 bpm、血圧 129/77 mmHg であった。20[redacted]、無作為化後、同日、COPD のための治験治療を開始。事象発現前の治験薬最終投与日は 投与139日後＊。

投与139日後＊、重度の気胸（気胸）および重度の AECOPD（慢性閉塞性肺疾患）を発現。症状として、鼻水・鼻づまり、発熱、粘性で喀出しにくい痰を伴う咳嗽の悪化、および胸部絞扼感の悪化あり。投与139日後＊ の体温は 37.8°C と報告された。投与141日後＊、呼吸器科に入院。同日、身体的診察を行い、体温 38.8°C、脈拍 110 bpm、呼吸数 20 bpm、血圧 124/75 mmHg であった。関連臨床検査の結果、CK-MB が 39 U/L、通常の血中好中球百分率は 76.2%であり、他に明確な異常を認めなかった。ABG（動脈血ガス）分析の結果、pH 7.26、二酸化炭素分圧 57.6、酸素分圧 110 であった。CK-MB は 40 u/l。通常の胸水の色は帯黄色で混濁し、凝血塊を認めた。リバルタ反応陽性であり、総有核細胞数は 1500 /ul で好中球 60%、リンパ球 40%であった。胸水の生化学検査の結果、総蛋白 38.5 g/l、アルブミン 23.4 g/l、グロブリン 15.1 g/l、白球比 1.55、ブドウ糖 6.68 mmol/l であった。胸水中の腫瘍マーカーは、CA-125 が 2151.0 u/ml、サイトケラチン 19 フラグメント 148.5 ng/ml、神経特異エノラーゼ 17.44 ng/ml であった。CK-MB は 36 u/l。

投与142日後＊、胸部 CT により肝嚢胞を検出。投与143日後＊、動的心電図モニタリングを実施。発作性心房細動、不完全右脚ブロック、心房性期外収縮、および P 波異常を認めた。入院後、投与145日後＊ に閉鎖式胸腔ドレナージを施行。

ガス約 130 ml を吸引。少量の胸水も見られた。その後、ガスや胸水の排出はなかった。投与150日後＊、ドレーン抜去。投与152日後＊、胸部 CT 再検査。慢性気管支炎、肺気腫、および 2 か所の肺感染を確認。投与142日後＊ の胸部 CT と異なっていた。右側の気胸は吸収され、両肺の感染した側では吸収がやや早く、胸壁右側に皮下気腫を認めた。入院後の治療として、感染に対してピペラシリンータゾバクタム、およびメロペネム、気管支拡張目的でドキソフィリン、痰の軽減と喘息症状の緩和の目的でアンブロキソールおよび微粒化酸素、咳嗽の緩和と循環改善の目的でコデイン錠、および利尿薬を投与。さらに、COPD 増悪に対してムコソルバン、コンビベント、パルミコート吸入液、メロペネム、Qingkailing 顆粒、伝統的漢方薬、Bailing カプセル、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注を、狭心症予防の目的でトリメタジジン二塩酸塩を、慢性肺性心疾患に対してファスジル、ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトンを、下痢に対してバチルス・サブチルス、エンテロコッカス・フェシウム、スメクタイトを、栄養障害予防の目的で混合アミノ酸注を投与。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験治療は継続した。

被験者は 投与153日後＊、気胸および AECOPD の両事象から回復、同日に退院。退院時の診断により、慢性肺性心、AECOPD、右側気胸、肝嚢胞、発作性心房細動、および不完全右脚ブロックを認めた。

治験責任医師は、気胸および AECOPD の両事象について、入院という重篤度分類基準に基づき重篤と評価した。治験責任医師は、AECOPD の事象と治験治療との間には因果関係がある可能性があるが、気胸と治験治療との間に因果関係はないと見なした。治験責任医師は、リンパ管炎の事象は重篤、重度で、治験薬との関連はないと評価した。治験依頼者は、気胸および AECOPD という重篤な有害事象はともに重篤、重度であり、AECOPD は BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と関連する可能性があるが、気胸は BGF MDI 320/14.4/9.6 µg との関連はないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedRA PT)	：死亡

被験者 は中国出身の 7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20/ / に PT010006 試験に登録。

病歴として、COPD（20～）、陳旧性脳梗塞（20～）、前立腺肥大（20～）、前立腺炎（20～）および尿閉（20～）あり。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 64 pack-years。

20/ /、無作為化後、GFF MDI 14.4/9.6 µg 初回投与。PFT サブ試験に参加していないため、PFT データは提供されない。事象発現直近の治験薬投与日は 投与13日後＊。

投与14日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 14 日）、既知の原因による死亡（死亡）の SAE が発現。被験者は 投与13日後＊、白色粘性で喀出しにくい痰を伴う咳嗽の悪化、および喘鳴の悪化を訴え、外来診療を受診。J プラスティーアルカリ徐放剤 100 mg を服用していたが症状の緩和はなく、夜間の断続的な咳嗽を訴えていた。身体的診察により喘鳴を確認。ユーカリプタスーピネン腸溶カプセル 0.3 g 経口 TID、複合竹抽出液 20 ml 経口 TID、およびレボフロキサシン 0.5 g 経口 QD を処方し、治験用の吸入薬も継続した。症状が改善しなければ入院するように被験者に助言。被験者は COPD の急性増悪と診断された。投与13日後＊、治験責任医師が被験者に連絡。咳嗽の改善はないが痰の喀出は容易にないとのことであったが、治験責任医師は翌日に入院するように提案した。投与14日後＊、治験責任医師が被験者に電話したが応答なし。被験者の家族より、被験者が前夜に死亡したと知らされた。被験者の家族は追跡不能となり、それ以上の原資料の提供は得られなかった。

本事象は致死性と報告された。被験者は 投与14日後＊ に死亡し、剖検は実施されなかった。死因は COPD と報告された。

事象が発現したため、投与14日後＊ に治験薬投与を中止した。

治験責任医師は、死亡の事象は重篤、重度で、治験薬とおそらく関連ありと評価した。治験依頼者は、死亡の事象は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は中国出身の 7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20 / / に PT010006 試験に登録。

関連する病歴として、COPD（20 ～）、および便秘（20 / ～）あり。

心血管系病歴として高血圧（19 ～）あり。

元喫煙者（19 ）であり、喫煙歴は 40 pack-years。

20 / / 、無作為化後、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 初回投与。ベースライン（投与前）肺機能検査の結果は、FEV1 0.662 L（35.04%）、FVC 2.518 L（93.75%）、および FEV1/FVC 26.273%であった。事象発現直近の治験薬投与日は 投与4日後＊。

投与4日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 5 日）、慢性閉塞性肺疾患増悪（慢性閉塞性肺疾患）の SAE が発現。投与5日後＊ に入院。投与4日後＊、被験者から治験責任医師に対し、午後に息切れを感じるとの訴えあり。治験責任医師は、症状緩和のためにベントリンのレスキュー使用を助言。被験者は、レスキュー薬と酸素を使用しても症状は改善しないと訴えた。治験責任医師は、救急科を受診して状態を観察してもらうように助言。また、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 40 mg、ドキソフィリン注 0.3 g、およびレボフロキサシン注 0.5 g を処方。処置後、症状は改善し、被験者の血中酸素分圧は徐々に上昇、呼吸困難も改善した。被験者は COPD と診断された。抗生物質、ステロイド薬、気管支拡張薬、およびプロトンポンプ阻害薬投与により治療。症状は改善した。

関連の診断用検査結果は、ABG：二酸化炭素分圧 51 mmgh、動脈血中乳酸値 2.9 mmol/l であった。

治療として以下の医薬品を投与：COPD 増悪に対してアトロベント（投与4日後＊）、COPD 増悪に対してブデソニド吸入用粉末（投与4日後＊）、抗炎症目的でメシル酸レボフロキサシン注（投与4日後＊～投与6日後＊）、抗炎症目的でメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注（投与4日後＊～投与6日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン注（投与4日後＊～投与13日後＊）、COPD 増悪に対してロラタジン錠（投与5日後＊～投与6日後＊）、COPD に対してブデソニド吸入用懸濁液（投与5日後＊～投与11日後＊）、COPD に対して複合イプラトロピウム臭化物エアロゾル（投与5日後＊～投与11日後＊）、痰の喀出目的でアンブロキソール塩酸塩錠（投与5日後＊～投与13日後＊）、COPD 増悪に対してモンテルカストナトリウム錠（投与5日後＊～）、胃の保護目的でラベプラゾールナトリウム腸溶錠（投与5日後＊～）、抗炎症目的でメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注（投与6日後＊～投与9日後＊）、免疫向上目的で Shenmai 注（投与6日後＊～投与13日後＊）、抗感染目的でレボフロキサシン錠（投与6日後＊～）、便秘に対してマクロゴール 4000 末（投与7日後＊～投与13日後＊）、COPD に対してブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩吸入用粉末（投与11日後＊～投与13日後＊）、カリウム補給目的で塩化カリウム徐放錠（投与11日後＊～投与13日後＊）、浮動性めまいに対してベタヒスチンメシル酸塩錠（投与12日後＊～）、浮動性めまいに対して Xinnaojian カプセル（投与12日後＊～）、高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩錠（投与13日後＊～）。

投与13日後＊ に退院。事象は同日に回復と報告された。

投与4日後＊ に治験薬投与を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の増悪の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、慢性閉塞性肺疾患の増悪という重篤な有害事象は重篤、重度であり、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg と関連がないと評価した。

試験番号 ：PT010006	実施国 ：中国
被験者番号 ：[redacted]	性別/年齢/人種 ：男性/7[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤 ：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：肺結核

被験者 [redacted] は中国出身の 7[redacted] 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20[redacted] に PT010006 試験に登録。

病歴として COPD（20[redacted]～）あり。

心血管系病歴として高血圧（20[redacted]～）あり。

元喫煙者（20[redacted]）であり、喫煙歴は 100 pack-years。

併用療法として以下の医薬品を服用：高血圧に対してニフェジピン徐放錠（20[redacted]～）、安定プラークに対してアトルバスタチンカルシウム錠（20[redacted]～）、高血圧に対して複合レセルピン錠（20[redacted]～）、高血圧に対してバルサルタンカプセル（20[redacted]～）、関節炎に対してグルコサミン塩酸塩錠（20[redacted]～）、胃の保護目的でランソプラゾール腸溶錠（20[redacted]～）、カルシウム補給目的でカルシトリオール軟カプセル（20[redacted]～）、骨粗鬆症に対して炭酸カルシウムービタミン D3 錠（20[redacted]～）。

20[redacted]、無作為化後、Symbicort Turbuhaler 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与157日後＊。

投与158日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 158 日）、進行性二次結核症（肺結核）の SAE が発現し、同日入院。

当初は関節リウマチのために入院したが、その後 投与157日後＊ に結核と診断され、治療のために別の病院に転院した。INH、エタンブトール、およびピラジナミド投与により治療。症状は改善し、投与178日後＊ に退院。抗結核治療と肝保護治療を少なくとも 6 カ月間継続するように助言した。被験者はその後、週 1 回来院して診察を受け、2 カ月後に抗酸菌の有無を調べる痰スミア再検査および胸部 CT 検査を受ける予定。

関連の診断用検査として以下を実施：アシドフィルス喀痰培養抗酸菌は陽性。胸部 CT により左肺に広範な高密度陰影を確認。

治療として以下を投与：痰の溶解目的でアンブロキソール塩酸塩注（投与160日後＊～投与178日後＊）、白血球増加目的でプラセンタポリペプチド注（投与160日後＊～投与178日後＊）、関節リウマチに対してヒドロキシクロロキン硫酸塩錠（投与160日後＊～）、進行性二次肺結核に対してイソニアジド錠（投与160日後＊～）、関節リウマチに対してプレドニゾン酢酸エステル錠（投与160日後＊～）、肝障害に対して Silymarin Pian（投与160日後＊～）、肺結核補助療法として伝統的漢方薬である Kang Fu Xin Ye（投与160日後＊～）、COPD に対してサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入用粉末 50/500 ug（投与170日後＊～）、結核に対してエタンブトール塩酸塩錠（投与178日後＊～）、結核に対してピラジナミド錠（投与178日後＊～）、結核に対してリファンピシンカプセル（投与178日後＊～）。

投与178日後＊ に退院。事象は同日に回復と報告された。

有害事象のために治験治療を中止し、最終投与日は 投与170日後＊。

治験責任医師は、進行性二次結核症の事象は重篤、重度で、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、進行性二次結核症の事象は重篤、重度で、Symbicort Turbuhaler と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	： [redacted]	性別/年齢/人種	：男性/6[redacted] 歳/アジア人
治験薬剤	：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：1. 慢性閉塞性肺疾患 ：2. 慢性閉塞性肺疾患

1.慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は中国出身の 6[redacted] 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20[redacted]/[redacted]/[redacted] に PT010006 試験に登録。

関連する病歴として COPD（20[redacted]/[redacted]～）あり。

心血管系病歴として慢性肺性心疾患（20[redacted]～）あり。

元喫煙者（20[redacted]）であり、喫煙歴は 100 pack-years。

20[redacted]/[redacted]/[redacted]、無作為化後、Symbicort Turbuhaler 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与11日後＊。

投与11日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 12 日）、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（慢性閉塞性肺疾患）の SAE が発現し、同日入院。その 2 週間前に風邪を引き、痰、咳嗽と、特に身体活動後の息切れがあった。被験者自らの判断でモキシフロキサシンを服用。その後、投与11日後＊ に入院。胸部 CT により両肺気腫を確認。治療としてセフォペラゾンナトリウムースルバクタムナトリウム、ブデソニド、テルブタリン、ニトログリセリンを投与。症状（痰、咳嗽、息切れ）は改善した。CK-MB も 186 u/l と異常であったが、冠動脈 CT や冠動脈造影検査の実施については被験者の親族が拒否した。投与21日後＊ に退院。AECOPD が治験薬投与後に発現したため、治験責任医師は、AECOPD は治験薬と関連がある可能性があると考えた。

関連の診断用検査結果として、胸部 CT により両肺気腫を確認。

治療として以下の医薬品を投与：COPD 増悪に対してブデソニド（投与11日後＊）、COPD 増悪に対してテルブタリン（投与11日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロン（投与11日後＊～投与13日後＊）、肺性心疾患に対してニトログリセリン注（投与11日後＊～投与14日後＊）、COPD 増悪に対してアミノフィリン（投与11日後＊～投与21日後＊）、胃粘膜保護目的（予防的投与）でパントプラゾール（投与11日後＊～投与21日後＊）、胃粘膜保護目的でパントプラゾール（投与11日後＊～投与21日後＊）、慢性肺性心疾患に対してスピロノラクトン（投与11日後＊～投与21日後＊）、COPD 増悪に対してブロムヘキシン注（投与11日後＊～）、COPD 増悪に対してセフォペラゾンナトリウムースルバクタムナトリウム注（投与11日後＊～）、COPD 増悪に対して Reduning 注（有効成分：カワラニンジン（*Artemisia carvifolia*）、スイカズラ、*Fructus gardeniae*）（投与12日後＊～投与21日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロン（投与16日後＊～投与17日後＊）、CK-MB 異常（心筋に関する栄養）に対して補酵素複合体（投与16日後＊～投与21日後＊）、CK-MB 異常に対してクレアチンリン酸ナトリウム（投与16日後＊～投与21日後＊）。

投与21日後＊ に退院。事象は同日に回復と報告された。

発現した事象を受け、治験治療に関して講じられた措置はなかった。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の事象は重篤、重度であり、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の事象は重篤、重度であり、Symbicort Turbuhaler と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は中国出身の 6[redacted] 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20[redacted] に PT010006 試験に登録。

関連する病歴として COPD（20[redacted]～）あり。

心血管系病歴として慢性肺性心疾患（20[redacted]～）あり。

元喫煙者（20[redacted]）であり、喫煙歴は 100 pack-years。

事象発現前に併用療法として以下の医薬品を服用：COPD 増悪に対してブロムヘキシン注（20[redacted]～）、COPD 増悪に対してセフォペラゾンナトリウムースルバクタムナトリウム注（20[redacted]～）。

20[redacted]、無作為化後、Symbicort Turbuhaler 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与46日後＊。

投与46日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 47 日）、腰椎転移の可能性（脊椎転移）の SAE、ならびに慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（慢性閉塞性肺疾患）が発現し、同日入院。

腰痛症が 1 カ月間持続していたため、入院とした。腰椎 MRI により、T8-9、L1、L2、L4 の椎体および虫垂の画像に異常を認め、血管性ミエロパチー、転移と見なした。被験者に腫瘍の病歴はなかった。ペニシリン 1200 単位、アミノフィリン 0.25 g、ニトログリセリン 10 mg を投与。被験者は、腰椎 CT 検査のために出かけた後に風邪を引いた。呼吸困難を呈し、横になることができず、浅速呼吸症状は通常より重症であった。AECOPD であった。AECOPD のため、投与57日後＊に入院。整形外科医は PET-CT を勧めたが、当院にその設備はなく、被験者は COPD 症状のために転院を許可されなかった。治験責任医師は、頸部リンパ節腫脹も多数確認し、浅頸リンパ節穿刺の実施を提案したが、被験者の家族が拒否した。被験者の家族はそれ以上の治療をすべて拒否し、被験者は 投与65日後＊ に退院。投与66日後＊ に死亡した。

関連する診断用検査として、腰椎 MRI：T8-9、L1、L2、L4 の椎体および虫垂の画像に異常を認め、血管性ミエロパチー、転移と見なした。

事象に対する治療の報告はなかった。

被験者は 投与66日後＊ に退院。本事象は致死性と報告された。被験者は 投与66日後＊ に死亡し、剖検は実施されなかった。

脊椎転移の事象が発現したため、投与57日後＊ に治験薬投与を中止した。

治験責任医師は、腰椎転移の可能性の事象は重篤、重度であり、治験薬との関連はなし、また、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の事象は重篤、重度であり、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、腰椎転移の可能性の事象は重篤、重度であり、Symbicort Turbuhaler との関連はなし、また、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の事象は重篤、重度であり、Symbicort Turbuhaler と関連する可能性があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：日本
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は日本出身の 7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20 に PT010006 試験に登録。

関連する病歴として、COPD（19～）、および慢性気管支炎（20～）あり。

心血管系病歴として、総コレステロール高値（20～）および高血圧（20～）あり。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 58.75 pack-years。

併用療法として以下の医薬品を服用：COPD に対してスピオルトレスピマット（チオトロピウム臭化物水和物 2.5 ug、オロダテロール塩酸塩 2.5 ug）（20～20）、COPD に対してテオフィリン（20～20）、COPD に対して L-カルボシステイン（20～）。

20、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与群に無作為化。事象発現直近の治験薬投与日は投与106日後＊。被験者の判断により治験治療を中止し、最終投与日は投与129日後＊。

投与106日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 107 日）、COPD 増悪（慢性閉塞性肺疾患）の SAE が発現し、投与111日後＊ に入院。投与106日後＊ の被験者の状態は思わしくなく、呼吸困難を呈していた。被験者は COPD 増悪と診断され、外来患者として治療を開始した。COPD 増悪のため、投与110日後＊ まで外来患者としての治療を継続した。治験実施医療機関に対し、別の病院の医師より連絡があり、被験者は 投与111日後＊ にその別の病院に入院し、回復するまで治療を受けるとのことであった。投与119日後＊、被験者は回復し、退院。投与130日後＊、被験者は治験実施医療機関に来院し、治験参加を中止した。早期中止であった。投与134日後＊、2 件目の SAE 報告。悪天候により COPD 増悪が誘発されたとのことであった。しかし、治験薬の効果は示されないだろうと疑われた。被験者が治験薬を服用していたのであれば、因果関係を否定できないと思われた。被験者は投与106日後＊～投与111日後＊ の間、外来患者として治療を受けていたが、顕著な改善は見られなかった。被験者の自宅は当院から車で約 30 分と遠隔地にあり、入院したのは自宅付近の別の病院であった。入院時の医療情報書簡記録によると低酸素血症と急性気管支肺炎の記録があったが、これらの診断名は COPD 増悪の随伴症状に該当するもので、1 件の事象と判断した。

関連の診断用検査結果として、SpO2（room air）は以下のとおり：投与106日後＊ に 93%、投与107日後＊ に 89%、投与110日後＊ に 89%、投与111日後＊ に 91%。

治療として以下の医薬品を投与：COPD 増悪に対してアミノフィリン水和物（投与106日後＊～投与107日後＊）、COPD 増悪に対してブロムヘキシン塩酸塩（投与106日後＊～投与107日後＊）、COPD 増悪に対してデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（投与106日後＊～投与107日後＊）、COPD 増悪に対してサルブタモール硫酸塩（投与106日後＊～投与107日後＊）、COPD 増悪に対してプレドニゾロン（投与106日後＊～投与113日後＊）、COPD 増悪に対してアミノフィリン水和物（投与110日後＊～投与111日後＊）、COPD 増悪に対してブロムヘキシン水和物（投与110日後＊～投与111日後＊）、COPD 増悪に対してデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（投与110日後＊～投与111日後＊）、COPD 増悪に対してサルブタモール硫酸塩（投与110日後＊～投与118日後＊）、COPD 増悪に対してスルペラゾン静注（投与111日後＊～投与118日後＊）、COPD 増悪に対してチロキサポール（投与111日後＊～投与118日後＊）、COPD に対してシムビコート（ブデソニド 160 ug、ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 ug）（投与112日後＊～）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与119日後＊に退院。事象は同日に回復と報告された。

事象が発現したため、投与111日後＊に治験薬の投与を中断し、投与119日後＊に投与再開。再開後、慢性閉塞性肺疾患の再発はなかった。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の事象は重篤、重度であり、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、慢性閉塞性肺疾患の重篤な有害事象は GFF MDI 14.4/9.6 µg と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010006	実施国	：中国
被験者番号	：	性別/年齢/人種	：男性/7 歳/アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は中国出身の 7 歳アジア人男性慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者であり、20 に PT010006 試験に登録。

関連する病歴として、前立腺肥大症（20～）、肺嚢胞（20～）、肝嚢胞（20～）、COPD（20～）、および横隔膜ヘルニア（20～）あり。

心血管系病歴として、慢性肺性心疾患（20～）および高血圧（20～）あり。

元喫煙者（20）であり、喫煙歴は 47 pack-years。

20、無作為化後、GFF MDI 14.4/9.6 µg 初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は投与45日後＊。

投与46日後＊（事象発現前の治験薬投与期間 46 日）、COPD 増悪（慢性閉塞性肺疾患）の SAE が発現し、同日入院。入院前 4 日間に風邪を引いていたため、COPD 増悪が悪化、黄白色で粘性の痰を伴う咳嗽を呈していた。安静時の息切れの増加もあった。999 Ganmaoling を服用していたが、明確な改善は見られなかった。病院において、SpO2 は 61%、血圧 190/80 mmHg、脈拍数 123 bpm、呼吸数 26 bpm であった。抗生物質、ステロイド薬、気管支拡張薬、酸素吸入、アセチルシステイン、舌下ニフェジピンの投与により治療。SpO2 は 90%超に上昇した。投与47日後＊、痰に血液が混じり、止血目的でトラネキサム酸を投与。被験者は耳鼻咽喉科を受診し、鼻血（右）と診断、新鮮血は認めなかった。投与48日後＊、痰に血液が混じることはなかった。投与47日後＊、肺の CT スキャンにより、COPD と両肺の感染、嚢胞、損傷、左肺の陳旧性結核、わずかな線維化巣を認めた。被験者の症状は徐々に改善した。

関連の診断用検査結果として、肺 CT スキャンにより感染を伴う COPD、両肺嚢胞、陳旧性肺結核、左肺下葉に少数の線維化巣を認めた。

治療として以下の医薬品を投与：COPD 増悪に対してブデソニド（投与46日後＊）、高血圧に対してニフェジピン（投与46日後＊）、COPD 増悪に対してテルブタリン硫酸塩液（投与46日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与46日後＊～投与48日後＊）、COPD 増悪に対してアセチルシステイン（投与46日後＊～投与49日後＊）、COPD 増悪に対して複合メトキシフェナミン塩酸塩（投与46日後＊～投与56日後＊）、COPD 増悪に対してブロムヘキシン（投与46日後＊～投与59日後＊）、COPD 増悪に対してセフタジジム五水和物（投与46日後＊～投与59日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与46日後＊～投与59日後＊）、COPD 増悪に対してトラネキサム酸（投与47日後＊～投与53日後＊）、良性前立腺肥大症に対してタムスロシン（投与60日後＊～投与78日後＊）、COPD 増悪に対して Qiangli loquat シロップ（投与78日後＊～投与81日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与78日後＊～投与82日後＊）、COPD 増悪に対して複合メトキシフェナミン塩酸塩（投与78日後＊～投与87日後＊）、COPD 増悪に対してピペラシリンータゾバクタム（投与78日後＊～投与91日後＊）、COPD 増悪に対してブロムヘキシン（投与78日後＊～投与92日後＊）、COPD 増悪に対してシネパジドマレイン酸塩（投与78日後＊～投与92日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与78日後＊～投与92日後＊）、COPD 増悪に対してアミノフィリン（投与108日後＊）、COPD 増悪に対して Qianglipipalu（中国特許の医薬品）（投与108日後＊～投与111日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与108日後＊～投与112日後＊）、COPD 増悪に対して複合メトキシフェナミン塩酸塩（投与108日後＊～投与118日後＊）、COPD 増悪に対してセフタジジム

＊新薬承認情報提供時に置換えた

（投与108日後＊～投与122日後＊）、COPD 増悪に対して丹参（Salvia miltiorrhiza）（投与108日後＊～投与123日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与108日後＊～投与124日後＊）、COPD 増悪に対してブロムヘキシン（投与108日後＊～投与136日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与114日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与116日後＊）、COPD 増悪に対してアセチルシステイン（投与116日後＊～投与127日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与121日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与121日後＊～投与122日後＊）、COPD 増悪に対してブロムヘキシン（投与123日後＊）、COPD 増悪に対してサルビアノリン酸（投与123日後＊）、COPD 増悪に対してブデソニド（投与123日後＊～投与124日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与123日後＊～投与124日後＊）、COPD 増悪に対して 25%硫酸マグネシウム（投与127日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与127日後＊～投与128日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与129日後＊）、COPD 増悪に対してドキソフィリン（投与130日後＊～投与136日後＊）、COPD 増悪に対して 25%硫酸マグネシウム（投与131日後＊）、COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与133日後＊～投与135日後＊）。

投与60日後＊に退院。事象は同日に回復と報告された。

発現した事象を受け、治験薬に関して講じられた措置はなかった。

治験責任医師は、COPD 増悪の事象は重篤、重度であり、治験薬と関連する可能性があると評価した。治験依頼者は、COPD 増悪の事象は重篤、重度であり、GFF MDI 14.4/9.6 μg との関連はないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010007	実施国	：日本
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：男性／7 歳／アジア人
治験薬剤	：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：大腸ポリープ

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に登録された、7 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、COPD（20～継続）等。

心血管系病歴は、高血圧症（20～継続）及び不完全右脚ブロック（20～継続）等。

40 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（～20）。

併用薬は、高血圧症に対してカンデサルタンシレキセチル（20～継続）及びシルニジピン（20～継続）、COPD に対して L-カルボシステイン（20～継続）等。

20、無作為化後にシムビコートタービュヘイラー（400/12 μg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与202日後＊。

投与202日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 203 日）、大腸ポリープ（大腸ポリープ）の SAE が発現。投与295日後＊、入院。

投与202日後＊、健康診断のために来院。来院の結果、大腸ポリープが認められた。投与260日後＊、大腸ポリープ検査のために他院を受診。問題がないと判断されたが、さらに別の病院に紹介された。投与274日後＊、その病院に再度来院後、大腸ポリープ切除が 投与295日後＊ に予定された。投与294日後＊、大腸ポリープ手術の前処置として、センノシド 3 錠を投与。投与295日後＊、大腸ポリープ切除術を実施。ポリープ切除術の合併症はなく、病理学的検査は陰性であった。ミダゾラム、ペチジン塩酸塩、ニフレック、ガスコンドロップ及びガスモチンを処方された。治験薬の作用機序に関して因果関係を評価することは困難であったが、治験責任医師は、治験薬との関係を明確に否定することはできないと判断した。

関連する診断検査として、投与260日後＊ の大腸検査（詳細は不明）では大腸ポリープが認められ、投与295日後＊ の病理学的検査では良性の結果が明らかになった。

大腸ポリープ手術の前処置としてセンノシド（投与294日後＊）、大腸ポリープ手術時の鎮静のためのジメチコン（投与295日後＊）、ミダゾラム（投与295日後＊）、モサプリドクエン酸塩水和物（投与295日後＊）、ニフレック（投与295日後＊）及びペチジン塩酸塩（投与295日後＊）、高血圧に対してニフェジピン（投与250日後＊～継続）を投与。

投与296日後＊、退院。投与355日後＊、事象は回復。

事象発現による治験薬に対する措置は取られていない。

治験責任医師は、大腸ポリープは重篤、中等度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である大腸ポリープは、シムビコートタービュヘイラー（400/12 μg）と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010007	実施国	：日本
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：男性／7 歳／アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：細菌性肺炎

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に登録された、7 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、気管支喘息（20～20）及び COPD（20～継続）等。

心血管系病歴は、高血圧（19～継続）等。

36 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（～20）。

併用薬は、高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩（20～継続）、便秘に対してマシニン／ダイオウ（20～継続）等。

20、無作為化後に GFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 14.4/9.6 µg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与266日後＊。

投与266日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 267 日）、細菌性肺炎（細菌性肺炎）の SAE が発現。投与275日後＊、入院。

投与266日後＊、来院時に発熱が認められた。投与272日後＊、全身疲労及び食欲喪失が発現。投与275日後＊、胸部 X 線検査で細菌性肺炎が認められたため、入院。抗生剤を投与。

関連する診断検査として、臨床試験では白血球数（WBC）10500/µL（正常基準値：3300～8600）、CRP 27.1 mg/dL（正常基準値：<0.14）、胸部 X 線検査では肺炎が認められた（診断検査日は報告されていない）。投与283日後＊、再検査では WBC 8800/µL、CRP 1.66 mg/dL。投与292日後＊、臨床検査では WBC 7500/µL、CRP 0.50 mg/dL、胸部 X 線では浸潤影が改善していた。投与362日後＊、胸部 X 線では肺炎の改善が明らかになった。

細菌性肺炎に対してアセトアミノフェン（投与275日後＊～投与276日後＊）、セフトリアキソンナトリウム水和物（投与275日後＊～投与278日後＊）、メロペネム水和物（投与278日後＊～投与283日後＊）及びレボフロキサシン水和物（投与284日後＊～投与287日後＊）、水分補給のためにソルアセト F（投与275日後＊）、便秘に対してセンノシド A B カルシウム塩（投与276日後＊～投与284日後＊）及びビサコジル（投与277日後＊）、COPD に対してレルベアエリプタ（投与362日後＊～継続）及びチオトロピウム臭化物水和物（投与362日後＊～継続）を投与。

投与284日後＊、退院。投与362日後＊、事象は回復。

事象発現による治験薬に対する措置は取られていない。

治験責任医師は、細菌性肺炎は重篤、中等度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。治験責任医師によると、事象は細菌性の有害事象であるが、治験薬に含まれている ICS が事象を誘発した可能性があると考えられるため、治験薬との関連を否定することはできなかった。治験依頼者は、重篤な有害事象である細菌性肺炎は、GFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 14.4/9.6 µg）と関連があるかもしれないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010007	実施国 ：日本
被験者番号 ：[redacted]	性別／年齢／人種 ：男性／6[redacted] 歳／アジア人
治験薬剤 ：BFF MDI 320/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：気管支肺アスペルギルス症

被験者 [redacted] は、20[redacted] に日本で PT010006 試験に登録された、6[redacted] 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20[redacted]、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、高尿酸血症（20[redacted]～継続）、副腎腫瘍（良性）（20[redacted]～継続）、原発性アルドステロン症（20[redacted]～継続）及び COPD（20[redacted]～継続）等。

心血管系病歴は、高血圧（20[redacted]～継続）、2 型糖尿病（20[redacted]～継続）及び総コレステロール高値（20[redacted]～継続）等。

52.5 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（～20[redacted]）。

併用薬は、高血圧に対してエプレレノン（20[redacted]～継続）及びアムロジピン（20[redacted]～継続）、高尿酸血症に対してフェブキソスタット（20[redacted]～継続）等。

20[redacted]、無作為化後に BFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 320/9.6 µg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与252日後＊。

投与252日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 253 日）、「肺アスペルギルス症の疑い」（気管支肺アスペルギルス症）の SAE が発現。投与270日後＊、入院。

投与140日後＊、胸部 X 線（理由は報告されていない）で、左肺尖部の陰影が認められた。追跡調査を開始。投与168日後＊ 及び 投与252日後＊、血液検査ではアスペルギルス抗体は陽性。投与270日後＊、「肺アスペルギルス症の疑い」と診断されたが、対応する症状は認められなかった。バイタルサインは体温 35.2℃及び SpO2 96%。気管支鏡検査のため入院。投与271日後＊、気管支鏡検査を実施。治験責任医師によると、気管支鏡検査を含む一連の検査結果では、肺アスペルギルス症の可能性は認められなかった。また、肺アスペルギルス症の既往歴はなかった。報告時、定期的な胸部 X 線検査による追跡調査の継続が予定されていた。

関連する診断検査として、投与140日後＊ の胸部 X 線検査では左肺尖部の陰影が残存。投与168日後＊、血液検査では、クリプトコッカス抗原（-）、アスペルギルス抗体（+）、及び β-d-グルカン（-）。投与252日後＊、胸部 X 線検査では左肺尖部の陰影が残存し、血液検査では T スポット（-）、クリプトコッカス抗原（-）、アスペルギルス抗体（+）、及び β-d-グルカン（-）。投与271日後＊ の気管支鏡検査及び 投与287日後＊ の肺組織培養検査では、真菌は検出されなかった。

気管支鏡検査の際にアトロピン硫酸塩水和物（投与271日後＊）、ミダゾラム（投与271日後＊）、ペチジン塩酸塩（投与271日後＊）、ソルデム 3（投与271日後＊）及びキシロカイン（リドカイン塩酸塩水和物）（投与271日後＊）を投与。

投与272日後＊、退院。投与293日後＊、事象は回復。

事象発現による治験薬に対する措置は取られていない。

治験責任医師は、「肺アスペルギルス症の疑い」は重篤、軽度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。治験責任医師によると、治験薬投与後に左肺尖部に新たな陰影が現れたため、治験薬との関連を否定することはできなかった。治験依頼者は、重篤な有害事象である「肺アスペルギルス症の疑い」は、BFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 320/9.6 µg）と関連があるかもしれないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010007	実施国 ：日本
被験者番号 ：[redacted]	性別／年齢／人種 ：男性／7[redacted] 歳／アジア人
治験薬剤 ：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：虚血性大腸炎

被験者 [redacted] は、20[redacted] に日本で PT010006 試験に登録された、7[redacted] 歳アジア人男性の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20[redacted]、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、COPD（20[redacted]～継続）、胃食道逆流性疾患（GERD）（20[redacted]～継続）及び高尿酸血症（20[redacted]～継続）等。

心血管系病歴は、2 型糖尿病（20[redacted]～継続）等。

39.75 pack years の喫煙歴を有する現喫煙者。

併用薬は、高尿酸血症に対してフェブキソスタット（20[redacted]～継続）、糖尿病に対してグリメピリド（20[redacted]～継続）、メトホルミン塩酸塩（20[redacted]～継続）及びビルダグリプチン（20[redacted]～継続）、GERD に対してラベプラゾールナトリウム（20[redacted]～継続）等。

20[redacted]、無作為化後にシムビコートタービュヘイラー（400/12 μg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与231日後*。

投与232日後*（事象発現までの治験薬投与期間 232 日）、虚血性大腸炎（大腸炎虚血）の SAE が発現し、同日、入院。

投与232日後* からの腹痛及び下血を主訴として来院。内視鏡検査結果に基づいて虚血性腸炎と診断され、同日、入院。入院中の併用薬はなかった。治験責任医師によると、事象の原因は不明。

関連する診断検査として、投与232日後* の内視鏡検査では虚血性大腸炎が認められた。

事象に対する治療薬は報告されていない。

投与239日後*、退院。投与283日後*、事象は回復。

事象発現による治験薬に対する措置は取られていない。

投与360日後*、結腸ポリープの SAE も発現。

治験責任医師は、虚血性大腸炎は重篤、重度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である虚血性大腸炎は、シムビコートタービュヘイラー（400/12 μg）と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010007	実施国	：日本
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：男性／6 歳／アジア人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：慢性閉塞性肺疾患

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に登録された、6 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、COPD（20～継続）及び慢性胃炎（20～継続）等。

44 pack years の喫煙歴を有する現喫煙者。

併用薬は、慢性胃炎に対してラベプラゾールナトリウム（20～継続）及びスクラルファート水和物（20～継続）等。

20、無作為化後に GFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 14.4/9.6 µg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与206日後*。

投与207日後*（事象発現までの治験薬投与期間 207 日）、COPD 増悪（慢性閉塞性肺疾患）の SAE が発現し、同日、入院。

投与207日後*、呼吸困難のため救急治療室に搬送された後、COPD 増悪のために入院。非侵襲的陽圧換気（NPPV）、並びにタゾバクタム・ピペラシリン水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ラクテック及びビーフリードの静脈内投与を開始。投与208日後*、回復室を退出し、血液検査結果に基づいて NPPV から離脱。また、酸素を 3 L から 0.5 L に調整し、発熱に対してアセトアミノフェンを投与。投与211日後*、リハビリを開始し、報告事象に対する治療は完了。症状の改善後、投与218日後* に退院。

関連する診断検査として、投与207日後* に行われた X 線検査では明らかな気胸及び肺炎は認められず、血液ガス検査では pH 6.726 及び PaCO2 136.0 でありアシデミアが示唆された。投与208日後*、血液ガス検査では pH 7.430 及び PaCO2 37.2。バイタルサインは体温 36.7℃及び SpO2 97%。投与210日後*、バイタルサインは体温 36.6℃及び SpO2 94%。投与211日後*、バイタルサインは体温 37.4℃及び SpO2 95%。

COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与207日後*～投与211日後*）、ピペラシリン水和物（投与207日後*～投与211日後*）及び酸素（投与208日後*～投与212日後*）、血栓予防のためのヘパリンナトリウム（投与207日後*）、局所麻酔のためのリドカイン塩酸塩水和物（投与207日後*）、発熱に対してアセトアミノフェン（投与208日後*）、頭痛に対してアセトアミノフェン（投与209日後*）を投与。

投与218日後*、退院。事象は同日に回復。

事象発現による治験薬に対する措置は取られていない。

投与256日後* には COPD 急性増悪の SAE も発現。

治験責任医師は、COPD 増悪は重篤、重度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。

試験番号	：PT010007	実施国	：日本
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：男性／7 歳／アジア人
治験薬剤	：BFF MDI 320/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：中咽頭カンジダ症

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に登録された、7 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、B 型肝炎（19～継続）、COPD（20～継続）、アレルギー性鼻炎（20～継続）及び左頚動脈閉塞（20～継続）等。

心血管系病歴は、高血圧（20～継続）、脳卒中（20～消失日不明）、総コレステロール高値（20～継続）等。

45 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（～20）。

併用薬は、高コレステロール血症に対してピタバスタチンカルシウム水和物（20～継続）、脳梗塞の予防のためのクロピドグレル硫酸塩（20～継続）、高血圧に対してザクラス 20/5（20～継続）、塞栓症の予防のためのエドキサバントシル酸塩水和物（20～継続）、筋痙攣に対してカンゾウ及びシャクヤク（20～継続）等。

20、無作為化後に BFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 320/9.6 µg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与339日後＊。

投与339日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 340 日）、咽頭カンジダ症（中咽頭カンジダ症）の SAE が発現。投与343日後＊、入院。

投与339日後＊、咽喉痛が発現。投与343日後＊、耳鼻咽喉科医を受診し、咽頭カンジダ症と診断された。同日、入院し、抗真菌薬を開始。投与345日後＊、咽喉痛が回復し、退院。投与347日後＊、湿疹が発現し、薬疹が疑われた。医師は抗真菌薬投与を中止。投与350日後＊、症状は認められなかった。咽喉内視鏡検査で確認された白斑は、ほぼ消失したが、左声帯に残存。咽頭カンジダ症は回復し、声帯の扁平上皮癌が疑われた。投与364日後＊、声帯生検を実施。投与371日後＊ の生検結果に基づいて、耳鼻咽喉科医は左声帯の扁平上皮癌（臨床的 TNM：T1aN0M0）と診断したが、これは、投与369日後＊の生存に関する追跡調査のための来院後であった。追跡調査のための来院後、投与399日後＊～投与421日後＊ に治療として喉頭の放射線療法（51 gy）を実施。

関連する診断検査として、投与343日後＊ の咽喉内視鏡検査では、喉頭蓋から下咽頭にかけて、中等度の粘膜浮腫及び白斑が認められ、また、投与364日後＊ に声帯生検を実施。投与371日後＊、生検の結果を入手し、真菌ではなく異型細胞の存在が明らかになった。

咽頭カンジダ症に対してアムホテリシン B（投与343日後＊～投与347日後＊）、COPD に対してサルメテロールキシナホ酸塩（投与343日後＊～継続）及びチオトロピウム臭化物水和物（投与344日後＊～継続）、湿疹に対してベポタスチンベシル酸塩（投与348日後＊～投与349日後＊）を投与。

投与345日後＊、退院。投与364日後＊、事象は回復。

事象に対応して、投与343日後＊ に治験薬を中止。同日、治験薬の最終投与。

治験責任医師は、咽頭カンジダ症は重篤、重度であり、おそらく治験薬と関連があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である咽頭カンジダ症は、BFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 320/9.6 µg）とおそらく関連があると評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号 ：PT010007	実施国 ：日本
被験者番号 ：[redacted]	性別／年齢／人種 ：男性／7[redacted] 歳／アジア人
治験薬剤 ：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT) ：肺炎

被験者 [redacted] は、20[redacted] に日本で PT010006 試験に登録された、7[redacted] 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20[redacted]、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、肺右下葉の陳旧性炎症性変化（20[redacted]～継続）、COPD（20[redacted]～継続）及び歯槽膿漏（20[redacted]～継続）等。

82.5 pack years の喫煙歴を有する喫煙者。

併用薬は、発熱に対して、ストナプラスジェル S、L-カルボシステイン、ブロムヘキシン塩酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、DIH（20[redacted]～20[redacted]）等。

20[redacted]、無作為化後に GFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 14.4/9.6 µg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与202日後*。

投与202日後*（事象発現までの治験薬投与期間 203 日）、肺炎（肺炎）の SAE が発現し、同日入院。

投与200日後*、38℃の発熱及び食欲喪失が発現。投与202日後*、予定外の来院時に肺炎のため入院。体温 36.9℃、SpO2 92%。抗生剤を投与開始し、酸素補充を開始。投与203日後*、食欲喪失は前日より改善し、高熱は発現しなかった。連続して実施した胸部 X 線検査では改善が示された。発熱は認められず、酸素飽和度は正常、呼吸窮迫は認められなかった。

関連する診断検査及び結果として、CRP が 23.64 mg/dL に上昇（正常基準値：1～0.3 mg/dL）及び白血球数（WBC）は 11.700 10/µL（正常基準値：4～10 10/µL）。胸部 X 線写真では、両肺野に粒状影が認められた。CT スキャンでは、両肺野にびまん性粒状影が認められた。投与204日後*、喀痰検査ではインフルエンザ菌は陰性。投与205日後*、臨床検査では CRP 10.15 mg/dL 及び WBC 10.330 10/µL。SpO2 95%。投与209日後*、胸部 X 線では両肺野の全体像が改善。投与210日後*、CRP 1.22 mg/dL 及び WBC 8.430 10/µL。肺機能検査では、VC 3.62、%VC 113、FEV_1%（g）37.8、FEV_1 1.45 及び%FEV_1 64.7。

肺炎に対してソルデム 3A（投与202日後*～投与204日後*）、セフトリアキソンナトリウム（投与202日後*～投与208日後*）及び酸素（投与203日後*～投与203日後*）を投与。

投与213日後*、退院。事象は同日に回復。

事象発現による治験薬に対する措置は取られていない。

治験責任医師は、肺炎は重篤、中等度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である肺炎は、GFF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 14.4/9.6 µg）と関連があるかもしれないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010007	実施国	：日本
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：男性／7 歳／アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：気管支炎

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に登録された、7 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、頸動脈硬化症（20～継続）、肺結節炎症性瘢痕（20～継続）及びCOPD（20～継続）等。

心血管系病歴は、一過性脳虚血発作（20）、高血圧（20～継続）、総コレステロール高値（20～継続）等。

73.5 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（～20）。

併用薬は、頚動脈硬化症に対してアスピリン（20～継続）、高血圧に対してプレミネント（20～継続）、総コレステロール高値に対してフルバスタチンナトリウム（20～継続）、逆流性食道炎に対してエソメプラゾールマグネシウム水和物（20～継続）、過活動性膀胱に対してミラベグロン（20～継続）、前立腺肥大症に対してタムスロシン塩酸塩 OD 錠（20～継続）等。

20、無作為化後に BGF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 320/14.4/9.6 μg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与304日後*。

投与304日後*（事象発現までの治験薬投与期間 305 日）、急性気管支炎（気管支炎）の SAE が発現し、同日、入院。

投与304日後*、呼吸困難及び悪寒のため、救急車で病院に搬送された。痰を伴う咳嗽及び喘鳴が数日間発現。体温は 38.1℃、酸素飽和度（SpO2）は搬送時に 90%以上。気管支炎による COPD 増悪と診断され、入院。アセトアミノフェン及びスルバクタム・アンピシリンを静脈内投与し、並びに酸素 2 L/分を投与。投与305日後*、体温が 36℃に下がり、呼吸困難が消失。SpO2 値は正常に回復。酸素療法を終了。投与308日後*、自覚症状が改善。

関連する診断検査として 投与304日後* に実施された検査では、白血球数（WBC）9,400 μL、CRP 0.5 mg/dL、インフルエンザ抗原検査は陰性、胸部 X 線検査では右下肺野に浸潤影が認められた。投与316日後*、血液検査では WBC 5,300/ μL、CRP 0.1 mg/dL。

解熱のためのアセトアミノフェン（投与304日後*）、水分補給のためのソリューゲン F 注（投与304日後*）及び塩化ナトリウム（投与304日後*～投与309日後*）、補液のためのソルデム 3A（投与304日後*～投与305日後*）、急性気管支炎に対してスルバクタムナトリウム（投与304日後*～投与309日後*）、アンブロキソール塩酸塩（投与306日後*～継続）及びセフジトレンピボキシル（投与309日後*～投与311日後*）、血液凝固防止のためのヘパリンナトリウム（投与305日後*～投与308日後*）を投与。

投与309日後*、退院。事象は同日に回復。

事象に対応して、投与305日後* に治験薬を休薬。投与305日後*、治験薬投与を再開し、治験薬の再開後に気管支炎の事象は再発しなかった。治験責任医師によると、被験者は、治験薬を朝の投与分は吸入せず、治験薬を夜に吸入していた。

治験責任医師は、気管支炎は重篤、中等度であり、おそらく治験薬と関連があると評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である気管支炎は、BGF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 320/14.4/9.6 μg）と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010007	実施国	：日本
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：男性／7 歳／アジア人
治験薬剤	：Symbicort Turbuhaler BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：肺炎

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に登録された、7 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、COPD（20～継続）等。

心血管系病歴は、総コレステロール高値（20～継続）、高血圧（20～継続）、腹部大動脈瘤（20）、人工血管移植（20）及び心筋梗塞ステント留置（20）。

94 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（～20）。

併用薬は、血栓症予防のためのアスピリン（20～20）、高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩（20～継続）及びロサルタンカリウム（20～継続）、総コレステロール高値に対してピタバスタチンカルシウム水和物（20～継続）、白内障に対してピレノキシン（20～継続）、胃食道逆流性疾患に対してエソメプラゾールマグネシウム水和物（20～継続）及びマーロックス（20～継続）、去痰のための L-カルボシステイン（20～継続）、COPD 増悪に対してサルブタモール硫酸塩（20）、レボフロキサシン水和物（20～20）、プレドニゾロン（20～20）及びアンブロキソール塩酸塩（20～投与259日後＊）等。

20、無作為化後にシムビコートタービュヘイラー（400/12 μg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与258日後＊。

投与259日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 259 日）、肺炎（肺炎）の SAE が発現し、同日に入院。

投与246日後＊、COPD 増悪のために来院し、超音波ネブライザーを用いて短時間作用性 β 刺激薬を吸入投与。プレドニゾロン及びレボフロキサシン水和物を 5 日間処方。投与259日後＊、発熱と咳嗽のために来院。血液検査と X 線検査により肺炎が認められ、入院。タゾバクタム・ピペラシリン水和物を投与。経過観察時の X 線検査により左下肺野に浸潤影が認められ、また炎症所見の悪化が認められたため、タゾバクタム・ピペラシリン水和物をメロペネム水和物に変更。炎症所見は改善したが、X 線の浸潤影が拡大。肺炎は改善が認められなかった。投与281日後＊、気管支鏡検査を実施。投与283日後＊、好酸球が増加し、好酸球性肺炎が疑われた。プレドニゾロン 25 mg を投与。改善は認められなかった。投与293日後＊、気管支肺生検を実施し、器質化肺炎が認められた。投与297日後＊、自覚症状が改善。投与301日後＊、炎症反応が改善。

関連する診断検査及び結果として、投与246日後＊、投与252日後＊、投与259日後＊ 及び 投与265日後＊ に X 線検査、並びに 投与259日後＊ 及び 投与275日後＊ に CT（結果は報告されていない）が実施され、臨床血液検査では、CRP が 投与237日後＊ に 0.04 mg/dL、投与259日後＊ に 9.04、投与307日後＊ に 0.11 であり、WBC は 投与237日後＊ に 8800/μL、投与259日後＊ に 20200、投与307日後＊ に 12400 であり、投与281日後＊ に細胞診を実施（結果は報告されていない）、並びに 投与288日後＊ に病理学検査を実施（結果は報告されていない）。

COPD 増悪に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（投与259日後＊～投与264日後＊）及び酸素（投与259日後＊～投与276日後＊）、肺炎に対してタゾバクタム・ピペラシリン水和物（投与259日後＊～投与268日後＊）、メロペネム水和物（投与268日後＊～投与301日後＊）及プレドニゾロン（投与283日後＊～継続）を投与。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与310日後*、退院。事象は軽快。

事象に対応して、投与280日後* に治験薬を中止。同日、治験薬の最終投与。

治験責任医師は、肺炎は重篤、重度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である肺炎は、シムビコートタービュヘイラー（400/12 μg）と関連があるかもしれないと評価した。

*新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010007	実施国	：日本
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：男性／7 歳／アジア人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 μg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：肺炎

被験者 は、20 に日本で PT010006 試験に登録された、7 歳アジア人男性、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者。20、PT010006 を完了し、同日、PT010007 試験を開始。

関連する病歴は、COPD（20～継続）等。

心血管系病歴は、総コレステロール高値（19～継続）、高血圧（19～継続）、狭心症ステント留置（20）及び 2 型糖尿病（20～継続）等。

73.5 pack years の喫煙歴を有する元喫煙者（～20）。

併用薬は、高血圧に対してアムロジピン（20～継続）、ドキサゾシン（20～継続）及びオルメテック（20～継続）、狭心症によるステント留置に対してバイアスピリン（20～継続）、高尿酸血症に対してフェブリク（20～継続）、高脂血症に対してプラバスタチンナトリウム（20～継続）、背部痛に対してロキソプロフェン NA（20～継続）等。

20、無作為化後に BGF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として 320/14.4/9.6 μg）の初回投与。事象発現直近の治験薬投与日は 投与196日後＊。

投与196日後＊（事象発現までの治験薬投与期間 197 日）、肺炎（肺炎）の SAE が発現。投与201日後＊、入院。

投与196日後＊、被験者は、感冒、痰の増加、痰の色の変化、及び咳嗽症状の悪化が 1 週間続いていると述べた。血液検査では白血球数（WBC）及び CRP の増加が認められた（値は明記されていない）。胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査により肺炎と診断。治験責任医師は、肺炎に対してグレースビットによる外来治療を開始。投与201日後＊、血液検査では CRP の改善は認められなかった。バイタルサイン評価では、体温 36.6℃及び SpO2 95%。治験責任医師は胸部 X 線検査を実施し、肺炎の改善が認められなかったため入院。治験責任医師は、薬剤をフィニバックス（0.75 g/日）に変更。投与203日後＊、血液検査で CRP の改善が認められたため、治験責任医師はフィニバックスを 0.5 g/日に減量。投与207日後＊、CRP 及び胸部 X 線で改善が認められ、抗生剤による治療を終了。投与208日後＊、症状、炎症スケール及び胸部 X 線所見で改善が認められたため、退院。投与217日後＊、血液検査と胸部 X 線検査により、炎症所見及び陰影の改善が示された。投与217日後＊、CRP は 0.57、胸部 X 線により陰影の改善が認められた。

関連する診断検査として、投与196日後＊ に胸部 X 線及び CT が実施され、胸部 X 線画像では右上肺野に浸潤影、並びに胸部 CT では両肺上葉に浸潤影が認められ、投与201日後＊ に実施された胸部 X 線でも浸潤影が認められた。投与196日後＊ に実施された臨床血液検査では、WBC 10,900（正常基準値：3300～8600 μL）及び CRP 7.43（正常基準値：0～0.14 mg/dL）。投与201日後＊、WBC 8500 及び CRP 10.65。投与207日後＊、WBC 8000 及び CRP 0.51。

肺炎及び COPD 増悪に対してグレースビット（投与196日後＊～投与200日後＊）及びフィニバックス（ドリペネム水和物）（投与201日後＊～投与207日後＊）、COPD 増悪に対してベネトリン（投与201日後＊～投与208日後＊）を投与。

投与208日後＊、退院。投与217日後＊、事象は回復。

事象発現による治験薬に対する措置は取られていない。

投与350日後＊、左薬指遠位骨折の SAE も発現。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

治験責任医師は、肺炎は重篤、中等度であり、治験薬と関連があるかもしれないと評価した。治験依頼者は、重篤な有害事象である肺炎は、BGF MDI（アクチュエーターからの噴霧量として320/14.4/9.6 μg）と関連があるかもしれないと評価した。

試験番号	：PT010008	実施国	：米国
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：女性／6 歳／白人
治験薬剤	：GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：急性心筋梗塞

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者（COPD）を対象に PT010、PT009、及び PT003 を投与したときの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比較試験 PT010008 に組み入れられた、年齢 6 歳 9 週 2 日の白人女性患者（身長 165.0 cm、体重 94.4 kg）に関する治験責任医師からの報告。

病歴は、頚部痛（20／～20／）、左肘骨折（20）、右手首関節骨折（20）、うつ病（20／～20／）、卵管結紮（19）等。合併症は、不眠症（20／～）、肥満（20／～）、変形性関節症及び右腕関節炎（20～）、不安（20／～）、腰痛（20／～）、COPD（20～）、高血圧（20～）、骨粗鬆症及び末梢血管疾患（20～）、キニーネアレルギー（20～）、及び閉経後（20～）等。現喫煙者であり、喫煙歴は 25 pack-year。以前の COPD 治療薬は、Duoneb、及び Pro-Air 等。併用薬は、右腕関節炎に対してイブプロフェン、変形性関節症に対してナプロキセンナトリウム、左肩痛に対して hydrocodone 及びパラセタモール、及び不安悪化に対して buspirone 等。

20／／、PT010006 試験及び PT010008 試験の説明同意文書に署名。同日のバイタルサイン測定では、体温 37℃、心拍数 80/分、及び血圧（BP）116/76 mmHg。20／／、PT010006 試験での GFF MDI 14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）を開始、20／／、PT010006 試験を完了。20／／、COPD に対して PT010008 試験での治験薬投与を開始。事象発現前の最終投与日は 投与26日後＊。

投与26日後＊、中等度の急性心筋梗塞（基本語：急性心筋梗塞）が発現し、激しい胸痛、トロポニン増加、及び心電図異常のために、同日、入院。左肩に拡散する左腕痛及び胸部全体の疼痛のため、救急外来を受診。心電図（EKG）検査を実施したところ、1 つの誘導で異常が認められたため、心臓カテーテル検査が指示された。関連する診断検査では、トロポニンが 0.698 ng/mL に増加（正常値 0.0-045）し、心電図では 1 つの誘導に異常が認められた。カテーテル検査では、左前下行枝の近位に 95～99%の狭窄を認め、ステントが留置された。

投与26日後＊、22:16 の臨床検査では乳酸 2.53、22:37 の呼吸数 24、脈拍数 115、体温 97.3、血圧 186/111、パルスオキシメトリ 95、22:32 の総蛋白 8、マグネシウム 2、AST 20、MCV 90.6、血小板数 243、CO2 25、APTT 27.3、MCH 29.8、好中球百分率 82.6、単球百分率 3.1、MPV 9.8、ALT 32、カルシウム 9、アルブミン 4、赤血球 4.95、ヘマトクリット 44.8、推定 GFR 66、リパーゼ 78、カリウム 3.4、MCHC 32.9、白血球数 19.6、アルカリホスファターゼ 106、好酸球百分率 0.2、ブドウ糖 180、総ビリルビン 0.6、トロポニン I 0.698、INR 0.9、好中球 16.2、BUN 16、RDW 15.1、ヘモグロビン 14.8、クレアチニン 0.9、ナトリウム 136、リンパ球百分率 13.6、アニオンギャップ 10、PT 10.5、及びクロール 101、22:42 の BNP 183。22:44 の POC ブドウ糖 186、POC カリウム 3.5、カルシウムイオン測定値 1.03、POC ナトリウム 137.0、POC クレアチニン 0.8、POC 総 CO2 21.0、POC BUN 17、及び POC クロール 100、22:58 のトロポニン 0.480、22:53 の呼吸数 24、脈拍数 95、血圧 180/103、及びパルスオキシメトリ 98 であった。

治療薬は、高血圧に対してリシノプリル 10 mg 1 日 1 回経口投与、及びメトプロロール酒石酸塩 5 mg 静脈内投与を 1 回、狭心症に対してアムロジピン 10 mg/日経口投与、GERD に対して Protonix 40 mg/日経口投与、予防のためにアスピリン 325 mg/日経口投与（投与27日後＊～

投与28日後＊）、及びニカルジピン 200 mg/日経口投与、及び心臓カテーテル検査のためにヘパリン（投与27日後＊）。

治験薬に対する措置は、投与27日後＊ に中断し、投与34日後＊ に投与再開。投与28日後＊、退院時の処方は、高血圧に対するレジメン、高コレステロール血症の治療薬、及び境界型糖尿病のための糖尿病治療。状態は安定し、退院後は肘痛及び胸痛は消失。

処方されたすべての薬剤を服用し、血圧は著明に降下できた。状態は安定し、治験継続が許容された。心筋梗塞急性発現の事象の転帰は、投与28日後＊ に回復。

治験責任医師は、心筋梗塞急性発現は入院のため、重篤と評価した。

治験責任医師は、治験開始前の心血管病歴に関する記録がなかったことから、心筋梗塞急性発現と治験薬投与の関連はあるかもしれないと考えたが、心血管疾患が治験開始前にあったかどうか、及び診断されなかったかどうかの確認はできていなかった。治験依頼者は、重篤な有害事象である心筋梗塞急性発現は、GFF MDI 14.4/9.6 μg（アクチュエーターからの噴霧量）と関連がないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号	：PT010008	実施国	：米国
被験者番号	：	性別／年齢／人種	：女性／6 歳／白人
治験薬剤	：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	有害事象名 (MedDRA PT)	：白内障

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者（COPD）を対象に PT010、PT009、及び PT003 を投与したときの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比較試験 PT010008 に組み入れられた、年齢 6 歳 30 週 1 日の白人女性患者 076001 に関する米国の治験責任医師からの報告。

病歴は、乳房小結節（20 年）等。合併症は、COPD、季節性アレルギー、うつ病、閉経後、皮膚乾燥、GERD、及び H ピロリ感染（20～）、骨粗鬆症（20～）、小裂孔ヘルニア、高コレステロール血症（20～）、高血圧（20～）、及び GGT 上昇（20～）等。20 年に禁煙し、喫煙歴は 32 pack-year。

併用薬は、季節性アレルギーに対してロラタジン、サプリメントとしてコレカルシフェロール、クエン酸カルシウム、アスコルビン酸、及び魚油、うつ病に対して buspirone、骨粗鬆症に対してアレンドロン酸ナトリウム、及びテリパラチド、GERD に対してオメプラゾール、HTN に対してメトプロロール、ツタウルシ（かぶれ）に対してイソプロピルアルコール、及びタンニン酸、慢性閉塞性肺疾患に対してサルブタモール硫酸塩等。

20、PT010006 試験及び PT010008 試験の説明同意文書に署名。ベースライン時の肺機能検査（PFT）は、FEV_1 1.05425 L（41.87%）、FVC 2.5167 L（76.935%）、及び FEV_1/FVC（41.8886%）等。

20、PT010006 試験での BGF MDI 320/14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）を開始、20、PT010006 試験を完了。バイタルサイン測定では、体温 36.1℃、心拍数 85/分、及び血圧 140/88 mmHg。20、慢性閉塞性肺疾患に対して PT010008 試験での治験薬投与を開始。事象発現前の最終投与日は 投与6日後＊。

20、後嚢下白内障の重症度は左眼 1.8、右眼 2.7。投与6日後＊、後嚢下白内障の重症度が、左眼 2.7 に上昇し、右眼は測定値が 4.0 であり、中等度の白内障（基本語：白内障）と報告された（発現日 投与6日後＊）。投与28日後＊、治験責任医師が、視力検査の結果に気づく。患者は事象のために、治験を中止。

投与33日後＊、治験薬投与を中止。

投与132日後＊、左眼の白内障手術、投与149日後＊、右眼の白内障手術を実施。投与145日後＊、事象は回復。

治験責任医師は、重大な医学的事象の重篤基準を満たすため、白内障の事象が重篤であったと評価。

治験責任医師は、白内障の事象はおそらく治験薬投与と関連があると考えた。治験依頼者は、重篤な有害事象である白内障は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg（アクチュエーターからの噴霧量）と関連するかもしれないと評価した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた