

審議結果報告書

令和元年 6 月 3 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]	ビベスピエアロスフィア28吸入、同エアロスフィア120吸入
[一 般 名]	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
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 9 月 7 日

[審 議 結 果]

令和元年5月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年 5 月 14 日

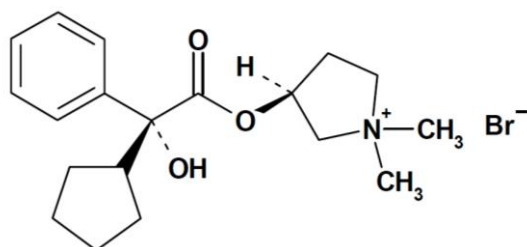
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ビベスピエアロスフィア 28 吸入、同エアロスフィア 120 吸入
[一 般 名] 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
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 7 日
[剤形・含量] 1 回噴霧中にグリコピロニウム臭化物を 9.0 μg （グリコピロニウムとして 7.2 μg ）及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0 μg （ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 μg ）含有する吸入エアゾール剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
[化 学 構 造]

<グリコピロニウム臭化物>



及び鏡像異性体

分子式： $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrNO}_3$

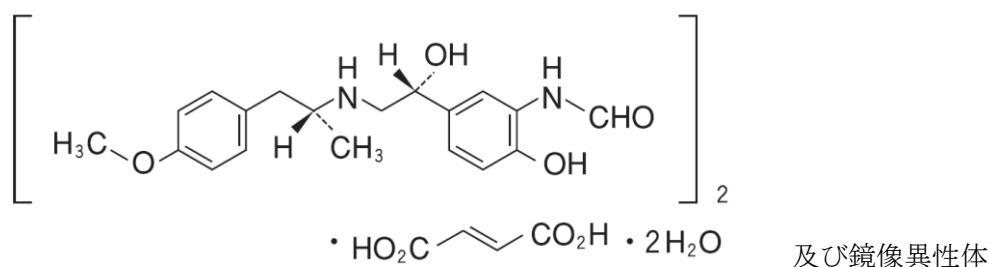
分子量： 398.33

化学名：

（日本名） (3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジニウム臭化物

（英 名） (3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

<ホルモテロールフマル酸塩水和物>



分子式： $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$

分子量： 840.91

化学名：

(日本名) *N*-(2-ヒドロキシ-5-{{(1*RS*)-1-ヒドロキシ-2-[(1*RS*)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミノ]エチル}フェニル)ホルムアミドヘミフマレートモノハイドレイト

(英名) *N*-(2-Hydroxy-5-{{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl)formamid hemifumarate monohydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性閉塞性肺疾患に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における心血管系事象の発現状況等については、製造販売後の調査等でさらに検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

[用法及び用量]

通常、成人には、1回2吸入（グリコピロニウムとして 14.4 μ g、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 μ g）を1日2回吸入投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 31 年 4 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- ① [販 売 名] ビベスピエアロスフィア 28 吸入、同エアロスフィア 120 吸入
 [一 般 名] 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
 [申 請 者] アストラゼネカ株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 9 月 7 日
 [剤形・含量] 1 回噴霧中にグリコピロニウム臭化物を 9.0 µg（グリコピロニウムとして 7.2 µg）及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0 µg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 µg）含有する吸入エアゾール剤
 [申請時の効能・効果] 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）
 [申請時の用法・用量] 通常、成人には、1 回 2 吸入（グリコピロニウムとして 14.4 µg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。
- ② [販 売 名] トリベスピエアロスフィア 56 吸入、同エアロスフィア 120 吸入
 [一 般 名] ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物
 [申 請 者] アストラゼネカ株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 9 月 4 日
 [剤形・含量] 1 回噴霧中にブデソニドを 160 µg、グリコピロニウム臭化物を 9.0 µg（グリコピロニウムとして 7.2 µg）及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0 µg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 µg）含有する吸入エアゾール剤
 [申請時の効能・効果] 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）
 [申請時の用法・用量] 通常、成人には、1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320 µg、グリコピロニウムとして 14.4 µg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 4

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	26
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	32
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	72
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	73

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ビベスピエアロスフィア 28 吸入及び同エアロスフィア 120 吸入（GP/FF）並びにトリベスピエアロスフィア 56 吸入及び同エアロスフィア 120 吸入（BD/GP/FF）は、米国 Pearl Therapeutics 社で開発された加圧式吸入エアゾール剤であり、有効成分として、GP/FF には長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（GP）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（FF）を、BD/GP/FF には吸入ステロイド薬（ICS）であるブデソニド（BD）、GP 及び FF を含有する。なお、本邦では、これらの有効成分を含む吸入剤として表 1 に示す 7 品目が製造販売承認されている。

表 1 GP/FF 又は BD/GP/FF の有効成分を含む吸入剤の本邦における承認状況

販売名	有効成分	剤形	適応疾患	承認時期
パルミコート 100 μ g タービューヘイラー112 吸入他 ^{a)}	BD	定量式吸入粉末剤	気管支喘息	1999 年 6 月
パルミコート吸入液 0.25 mg 他 ^{a)}	BD	吸入用懸濁剤	気管支喘息	2006 年 7 月
シムビコートタービューヘイラー30 吸入他 ^{a)}	BD、FF	定量式吸入粉末剤	気管支喘息 慢性閉塞性肺疾患（COPD）	2009 年 10 月 2012 年 8 月
オーキシス 9 μ g タービューヘイラー28 吸入他 ^{a)}	FF	定量式吸入粉末剤	COPD	2012 年 6 月
シーブリ吸入用カプセル 50 μ g	GP	定量式吸入粉末剤	COPD	2012 年 9 月
フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用他	FF、FP	吸入エアゾール剤	気管支喘息	2013 年 9 月
ウルティプロ吸入用カプセル	GP、IND	定量式吸入粉末剤	COPD	2013 年 9 月

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル、IND：インダカテロールマレイン酸塩

a) 申請者を製造販売業者として製造販売承認されている

慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙を主とする有害物質に長期間曝露されること等で生じる肺疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の呼吸困難と慢性の咳、痰を特徴とする（JRS 2018）。安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、短時間作用性 β_2 刺激薬、LABA、LAMA が患者の重症度に応じて段階的に用いられており、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、2 剤以上の気管支拡張薬の併用が可能とされている（JRS 2018、GOLD 2019）。ICS に関しては、これまで本邦では、気管支拡張薬による治療でも増悪を繰り返す患者に対して増悪の予防を期待して追加を考慮することが推奨されてきたが（JRS 2013）、2018 年 4 月に改訂された最新の国内ガイドラインでは、ICS は喘息の合併が考えられる場合に併用することとされている（JRS 2018）。また、国際的なガイドラインにおいても、これまでは LAMA 若しくは LABA の単剤投与又は LAMA 及び LABA の併用投与を行っても増悪を繰り返す患者に ICS の追加を考慮することが推奨されてきたが（GOLD 2018）、2019 年版の改訂において、呼吸困難の改善よりも増悪予防を管理目標として治療すべき COPD 患者のうち、LAMA 又は LABA 単剤が投与されている場合は、血中好酸球数が $300/\text{mm}^3$ 以上又は血中好酸球数が $100/\text{mm}^3$ 以上かつ増悪を繰り返す COPD 患者、LAMA 及び LABA が併用投与されている場合は、血中好酸球数が $100/\text{mm}^3$ 以上の COPD 患者に ICS の追加を考慮することとされている（GOLD 2019）。

作用機序の異なる LAMA 及び LABA、並びに ICS、LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されており、これらの 2 剤又は 3 剤を 1 つの吸入器での投与を可能とすることは、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与すると考えられている。本邦では、LAMA/LABA の吸入配合剤として GP/インダカテロールマレイン酸塩、ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びチオトロピウム臭化物水和物/オロダテロール塩酸塩が、ICS/LAMA/LABA の吸入配合剤としてフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩がそれぞれ COPD に係る効能・効果で承認されており、GP/FF 及び BD/GP/FF は新規の LAMA/LABA 配合剤及び ICS/LAMA/LABA 配合剤として開発された。

GP/FF の COPD に対する臨床開発は、海外において 2008 年 11 月より開始され、米国では 2016 年 4 月、欧州では 2018 年 12 月に承認されて以降、2019 年 4 月現在、36 の国又は地域で承認されている。BD/GP/FF の COPD に対する臨床開発は、海外において 2008 年 11 月より開始され、米国及び欧州では 2019 年 4 月時点で審査中である。

本邦において、GP/FF 及び BD/GP/FF の COPD に対する臨床開発は 2015 年 1 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、GP/FF、BD/GP/FF それぞれの製造販売承認申請が行われた。なお、GP/FF、BD/GP/FF それぞれの製造販売承認申請ではあるが、品質（原薬）に関する資料、非臨床試験（薬理、薬物動態、毒性）に関する資料及び臨床試験（薬理、有効性及び安全性）に関する資料等が共用されていることを踏まえ、評価結果を一括して記載することとした。また、BD/GP/FF の販売名については、医療事故の防止の観点により、申請時の「トリベスピエアロスフィア 56 吸入、同エアロスフィア 120 吸入」から、「ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入、同エアロスフィア 120 吸入」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

原薬として、GP/FF には GP 及び FF が、BD/GP/FF には BD、GP 及び FF が使用されている。

このうち、FF は日本薬局方収載品であり、[REDACTED]により MF に登録されている原薬（MF 登録番号 [REDACTED]）を用いる。

2.1 原薬（GP）

原薬 GP は、[REDACTED]により MF に登録されている [REDACTED] GP（MF 登録番号 [REDACTED]）をもとに製造されている。

2.1.1 特性

原薬 GP は、白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離係数、分配係数及び結晶多形について検討されている。

原薬 GP の化学構造は、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、MS 及び元素分析により確認されている。また、原薬 GP は 2 つの立体異性体 (2S, 3R) 及び (2R, 3S) からなるラセミ混合物である。

2.1.2 製造方法

出発物質から [REDACTED] GP までの製造は、別添 1 のとおりである。原薬 GP は、[REDACTED] GP を [REDACTED]及び [REDACTED]し製造され、重要工程として、[REDACTED]及び [REDACTED]工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬 GP の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験 [REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）、乾燥減量、強熱残分、粒度分布、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、含量、純度試験 [REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定された。

2.3.3 製剤の管理

GP/FF の規格及び試験方法として、性状、確認試験（HPLC〔GP 及び FF〕）、送達量均一性（HPLC〔GP 及び FF〕）、XXXXXXXXXX、水分、空気力学的粒度（次世代インパクター〔GP 及び FF〕）、XXXXXXXXXXが設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

GP/FF で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 GP/FF の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	28 吸入用	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	乾燥剤 +アルミニウム袋	24 カ月
	120 吸入用	パイロット 3 ロット				24 カ月
中間的試験	120 吸入用	パイロット 3 ロット	30℃	65%RH		12 カ月
加速試験	28 吸入用	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	120 吸入用	パイロット 3 ロット				

使用時を想定した未包装品の安定性が検討されている。28 吸入用製剤は長期保存条件下（XXXX又はXXXXカ月間）で保存した後に、120 吸入用製剤は長期保存条件下（XXXX、XXXX、XXXX又はXXXXカ月間）で保存した後に、アルミニウム袋から取り出し、25℃/75%RH で 28 吸入用製剤は 3 週間、120 吸入用製剤は 3 カ月間保存した際の安定性を検討した結果、理化学的及び製剤学的特性に大きな変化は認められなかった。

以上より、GP/FF の有効期間は、乾燥剤とともにアルミニウム袋に包装し室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

2.4 製剤（BD/GP/FF）

2.4.1 製剤及び処方並びに製剤設計

BD/GP/FF は 1 噴霧で放出される液量中に原薬 BD 160 µg、原薬 GP 9.0 µg（グリコピロニウムとして 7.2 µg）及び原薬 FF 5.0 µg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 µg）を含有する吸入エアゾール剤である。BD/GP/FF には、多孔性粒子及び 1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA-134a）が添加剤として含まれる。有効成分と多孔性粒子を噴射剤である HFA-134a で懸濁させた液が、XXXXmL のアルミニウム製キャニスターに加圧充填されている。キャニスターには、1 噴霧当たり XXXXµL の噴霧用量を送達可能な定量バルブが圧着されており、上部には用量インジケータが装着されている。また、キャニスター／用量インジケータにポリプロピレン製アクチュエーター及びキャップが取り付けられている。

2.4.2 製造方法

BD/GP/FF はXXXX、XXXX、XXXX、XXXX及びXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、包装からなる工程により製造される。なお、XXXX工程が重要工程とされ、XXXX工程、XXXX工程及び機能検査に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.4.3 製剤の管理

BD/GP/FF の規格及び試験方法として、性状、確認試験（HPLC〔BD、GP 及び FF〕）、送達量均一性（HPLC〔BD、GP 及び FF〕）、XXXXXXXXXX、水分、空気力学的粒度（次世代インパクトター〔BD、GP 及び FF〕）、XXXXXXXXXXが設定されている。

2.4.4 製剤の安定性

BD/GP/FF で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。安定性試験には、120 吸入製剤、開発段階で製造した 28 吸入製剤（56 吸入製剤及び 120 吸入製剤と製剤処方及び容器施栓系が同一で、充填量が異なる製剤）を用いたブラケットティング法が適用され、56 吸入製剤の試験は省略されている。

表 4 BD/GP/FF の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	28 吸入用	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	乾燥剤 ＋アルミニウム袋	24 カ月
	120 吸入用	実生産 3 ロット				
中間的試験	28 吸入用	パイロット 3 ロット	30℃	75%RH		12 カ月
	120 吸入用	実生産 3 ロット				
加速試験	28 吸入用	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	120 吸入用	実生産 3 ロット				

使用時を想定した未包装品の安定性が検討されている。28 吸入用製剤は長期保存条件下（XXXX 又は XXXX カ月）で保存した後に、120 吸入用製剤は長期保存条件下（XXXX 又は XXXX カ月）保存した後に、試験開始時にアルミニウム袋から取り出し、25℃/75%RH で保存した際の安定性を検討した結果、28 吸入用製剤は 3 週間、120 吸入用製剤は 3 カ月間、安定であることが確認された。

以上より、BD/GP/FF の有効期間は、乾燥剤とともにアルミニウム袋に包装し室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

GP/FF 及び BD/GP/FF には、いずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤である 1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）が多孔性粒子の構成成分として使用されている。

なお、審査の過程において、新添加剤は多孔性粒子から DSPC へ変更された。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

申請者は、多孔性粒子について、DSPC と塩化カルシウムが XXXX の XXXXXX で多孔質構造を構築することにより薬物結晶と会合し、GP/FF 及び BD/GP/FF の懸濁性が維持されると説明している。

機構は、多孔性粒子の物理化学的特性及び機能的性質を得るためには、DSPC 及び塩化カルシウムの XXXXXX XXXXXX 及びこれらの品質を担保する必要があると判断し、多孔性粒子を構成する DSPC 及び塩化カルシウムをそれぞれ添加剤とした上で、DSPC を新添加剤とし、別紙規格品として管理させた。その他、DSPC の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

DSPC について、GP のラット及びイヌを用いた 6 カ月間反復吸入毒性試験、ラット及びマウスの吸入経路におけるがん原性試験の溶媒の構成成分として、投与局所及び全身毒性が評価された（5.2 及び 5.4 参照）。また、遺伝毒性評価として、DSPC を用いた Ames 試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、及び腹腔内経路によるげっ歯類を用いる小核試験、生殖発生毒性評価として、腹腔内経路によるラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット・ウサギ胚・胎児発生に関する試験、及びラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（5.3 及び 5.5 参照）。

ラット反復吸入投与毒性試験、マウス及びラット吸入がん原性試験において、空気対照と比較して、鼻腔呼吸／嗅上皮ヒアリン変性、鼻咽頭部上皮扁平上皮化生頻度の上昇等が認められたが、GP/FF 及び BD/GP/FF は口腔からの吸入投与であることから、ヒトへの安全性上の懸念は低いと判断された。遺伝毒性は陰性、生殖発生に対する毒性所見は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

GP/FF 及び BD/GP/FF の非臨床試験成績から、DSPC を口腔からの吸入経路における添加物として使用することは可能である。ただし、吸入投与における呼吸器組織への沈着は、物質の粒子の大きさ・密度・形態に影響することが知られており（トキシコロジー 第 3 版、朝倉書店；2018. 229-32）、本検討では■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■が特定の範囲にある多孔性粒子を用いて安全性の評価が行われていることを踏まえると、GP/FF 及び BD/GP/FF に含まれる DSPC と同等な粒子の大きさ・密度・形態として吸入投与する場合に限って使用を認めることが適切である。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

BD、FF 及び BD/FF の「非臨床薬理試験に関する資料」は、「パルミコート 100 µg タービュヘイラー 112 吸入」他及び「シムビコートタービュヘイラー 30 吸入」他等の承認時に評価済みであるとされ、本申請においては、GP の効力を裏付ける試験として、ムスカリン受容体サブタイプに対する結合親和性、並びにメサコリン誘発細胞内カルシウム流入及びモルモット摘出気管におけるメサコリン誘発気管収縮に対する作用を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。安全性薬理試験は実施されていないが、BD、FF、GP、GP/FF 及び BD/GP/FF を用いたラット及びイヌ反復吸入毒性試験で中枢神経系、イヌ反復投与毒性試験で心血管系及び呼吸器系に対する影響が検討された。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 GP のムスカリン受容体サブタイプに対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1～7）

ヒトムスカリン M₁～M₅ 受容体又はモルモットムスカリン M₃ 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞より調製した細胞膜標品を用いて、各受容体に対する GP の結合親和性が検討された。 [³H] N-メチルスコポラミン（各試験における濃度は、ヒト M₁、ヒト M₄ 及びモルモット M₃ : 0.1 nmol/L、ヒト M₂ 及びヒト M₃ : 0.2 nmol/L、ヒト M₅ : 0.25 nmol/L）に対する GP 又はアトロピンの pIC₅₀ は表 5 のとおりであった。

表5 ムスカリン受容体に対する GP の阻害活性 (pIC₅₀)

化合物	ヒト					モルモット
	M ₁ 受容体	M ₂ 受容体	M ₃ 受容体	M ₄ 受容体	M ₅ 受容体	M ₃ 受容体
GP	9.9 (2)	9.3 (3)	9.5 (8)	9.8 (3)	9.7 (3)	9.3 (4)
アトロピン	9.1 (2)	9.0 (3)	8.7 (8)	9.0 (3)	8.9 (3)	8.9 (4)

平均値 (試験回数)

また、ヒトムスカリン M₂ 受容体を発現させた同様の細胞膜標品を用いて、メサコリン (1 µmol/L) により誘発される [³⁵S] GTPγS (0.5 nmol/L) の細胞膜への結合が検討され、GP 及びアトロピンはメサコリン誘発 GTPγS 結合を阻害し、その pIC₅₀ は GP で 8.6、アトロピンで 8.0 であった。

3.1.2 GP のメサコリン誘発細胞内カルシウム流入に対する作用 (CTD 4.2.1.1.8)

ヒトムスカリン M₃ 受容体を発現させた細胞膜標品 (3.1.1 参照) を用いて、メサコリン (0.1 nmol/L～30 µmol/L) により誘発される細胞内へのカルシウム流入が検討され、GP 及びアトロピンはメサコリン誘発細胞内カルシウム流入を阻害し、その pA₂ は GP で 10.3、アトロピンで 9.2 であった。

3.1.3 GP のモルモット摘出気管におけるメサコリン誘発収縮に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

モルモット摘出気管を用いて、メサコリン (3 nmol/L～1 mmol/L) により誘発される収縮が GP (3 nmol/L) の存在下又は非存在下で検討され、GP はメサコリン誘発気管収縮を阻害し、その pA₂ は 10.2 であった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていない。BD、FF、GP、GP/FF 及び BD/GP/FF の MDI 製剤を用いた吸入経路におけるラット及びイヌ反復毒性試験で中枢神経系、イヌ反復毒性試験で、呼吸器系及び心血管系に対する検査が実施され、FF を吸入投与した群において、心臓に対する影響が認められた (5.2 参照)。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、FF 又は BD/FF と GP を併用する薬理学的な意義について、以下のように説明している。

LABA である FF と LAMA である GP は作用機序の異なる気管支拡張薬であり、これらを配合することにより、各成分を単独で使用した場合と比較して、肺機能に対する相加的な有効性が得られる可能性があるとされている (Pulm Pharmacol Ther 2010; 23: 257-67)。これまでに報告されている非臨床試験において、GP と LABA であるインダカテロールの併用により相加的効果より強い気管支拡張作用が示されていること (Respir Res 2016; 17: 1-15)、FF と LAMA であるアクリジニウム臭化物の併用によりヒト気道平滑筋の弛緩に対して相加的効果より強い効果が得られたこと (Eur J Pharmacol 2014; 745: 135-43) を踏まえると、LABA と LAMA の併用は COPD 患者の治療において気道平滑筋弛緩に対するベネフィットを得る上で有用であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

提出された薬理試験成績及び申請者の説明から、FF 又は BD/FF と GP を併用することの薬理学的意義は示唆されている。また、毒性試験における以下の成績を踏まえ、GP/FF 及び BD/GP/FF の中枢神経並びに心血管系及び呼吸器系へ影響する可能性は低い。

(中枢神経系)

- MDI 製剤を用いた BD、FF 及び GP のラット及びイヌ反復吸入毒性試験において、中枢神経性への影響を示唆する所見は認められていない (5.2 参照)。
- MDI 製剤を用いた GP/FF 及び BD/GP/FF のラット及びイヌ反復吸入毒性試験において、個々の有効成分を反復吸入投与した毒性所見と比較して新たな中枢神経系へ影響を示唆する異常所見は認められていない (5.2 参照)。

(心血管系及び呼吸器系)

- MDI 製剤を用いた GP のイヌ反復吸入毒性試験において、呼吸器系及び心血管系へ影響を示唆する所見は認められていない (5.2 参照)。
- MDI 製剤を用いた FF 又は GP/FF のイヌ反復吸入毒性試験において、一回換気量及び心拍数増加、心臓乳頭筋線維化が認められたが (5.2 参照)、 β 受容体刺激に対する感受性の高いイヌにおける FF の薬理作用に関連した変化と考えられ、ヒトに対する安全性上の懸念は低いと考えられる。
- MDI 製剤を用いた GP/FF 及び BD/GP/FF のイヌ反復吸入毒性試験から、FF による心臓に対する異常所見に対して、BD と GP が影響する可能性は低いと考えられる (5.2 参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

BD 及び FF の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、それぞれ「パルミコート 100 μ g タービューヘイラー112 吸入」他及び「シムビコートタービューヘイラー30 吸入」他の承認時に評価済みであるとされ、本申請においては、GP の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物間相互作用に関する資料として、ラット、イヌを用いた吸入、経口及び静脈内投与時の試験成績、イヌを用いた GP/FF 併用吸入投与時の試験成績、並びにラット、イヌを用いた BD/GP/FF 併用吸入投与時の試験成績が提出された。GP の薬物動態の検討には GP 及び GP の ^{14}C 標識体が用いられ、血漿中 GP 濃度は HPLC-MS/MS (定量下限: 10.0 pg/mL) 又は UHPLC-MS/MS (定量下限: 10.0 pg/mL 又は 50.0 pg/mL) により測定された。また、血漿中 BD 濃度は HPLC-MS/MS (定量下限: 50.0 pg/mL) 又は UHPLC-MS/MS (定量下限: 5000 pg/mL)、血漿中 FF 濃度は UHPLC-MS/MS (定量下限: 10.0 pg/mL 又は 50.0 pg/mL) により測定された。なお、特に記載のない限り、GP、FF 及び BD の投与量は、それぞれグリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニドとしての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与試験 (トキシコキネティクス)

4.1.1.1 GP 単剤投与 (CTD 4.2.3.2.4 申請品目①、4.2.3.2.6 申請品目②、4.2.3.2.5 申請品目①、4.2.3.2.7 申請品目②、4.2.3.2.10 申請品目①、4.2.3.2.18 申請品目②)

ラット 14 日間、イヌ 14 日間、イヌ 6 カ月間反復投与毒性試験において (5.2 参照)、GP を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中 GP の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表6 GP 反復吸入投与時の血漿中 GP の薬物動態パラメータ

種	投与期間	投与量 (µg/kg/日)		測定時点 (日)	C _{max} (pg/mL)		AUC _{last} (pg・h/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	14 日間 ^{a)}	46	49	1	330	540	-	-	0.5	0.5	-	-
				14	410	680	-	-	24	3	-	-
		254	276	1	1,460	2,660	-	-	3	3	-	-
				14	7,290	3,640	-	-	0.5	0.5	-	-
		514	555	1	6,310	6,240	-	-	0.5	0.5	-	-
				14	5,390	3,890	-	-	0.5	0.5	-	-
イヌ	14 日間 ^{b)}	16	17	1	106	105	91.8	147	0.1	0.1	1.0	1.6
				14	86.5	62.0	215	235	0.2	0.1	6.1	13.5
		29	31	1	283	272	298	401	0.1	0.1	2.1	2.4
				14	70.3	227	86.8	833	0.2	1.1	2.1	21.1
		77	83	1	387	1050	623	1,710	0.1	0.1	2.6	1.9
				14	340	593	1,670	3,360	0.4	0.1	12.4	20.7
	6 カ月間 ^{c)}	18	19	1	1,090	1,320	2,050	1,610	0.1	0.1	8.7	7.3
				180	743	1,410	1,990	2,480	0.1	0.3	11.3	10.7
		59	57	1	3,760	2,940	6,060	6,490	0.1	0.1	9.4	10.9
				180	6,540	3,780	10,100	8,840	0.1	0.2	8.6	7.5
		77	73	1	3,110	1,820	6,170	3,930	0.1	0.1	8.4	6.9
				180	22,100	10,600	30,700	21,500	0.2	0.1	6.1	12.5

平均値

a) 1 例、b) 3～4 例、c) 4 例

4.1.1.2 GP/FF 併用投与 (CTD 4.2.3.2.6 申請品目①、4.2.3.2.11 申請品目②、4.2.3.2.7 申請品目①、4.2.3.2.12 申請品目②、4.2.3.2.8 申請品目①、4.2.3.2.15 申請品目②)

ラット 14 日間、イヌ 14 日間、イヌ 3 カ月間反復投与毒性試験において (5.2 参照)、GP/FF を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中 GP 及び FF の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表7 GP/FF 反復吸入投与時の血漿中 GP 及び FF の薬物動態パラメータ

種	投与期間	GP/FF 投与量 (μg/kg/日)		測定 時点 (日)	GP				FF			
		C _{max} (pg/mL)			AUC _{last} (pg・h/mL)		C _{max} (pg/mL)		AUC _{last} (pg・h/mL)			
		雄	雌		雄	雌	雄	雌	雄	雌		
ラット	14 日間 ^{a)}	72/14	77/15	1	660	1,390	-	-	503	531	-	-
				14	2,030	1,440	-	-	445	375	-	-
		226/42	241/45	1	4,390	5,160	-	-	3,850	3,320	-	-
				14	3,560	5,140	-	-	1,630	2,430	-	-
		368/69	394/73	1	4,530	3,770	-	-	2,060	2,700	-	-
				14	7,690	7,100	-	-	2,440	4,510	-	-
イヌ	14 日間 ^{b)}	17/3	17/3	1	788	533	1,400	940	191	95.0	768	496
				14	1,120	634	3,380	1,720	215	144	1,430	782
		51/9	52/9	1	1,500	4,690	4,340	6,440	374	746	1,600	2,120
				14	4,030	5,850	9,030	8,660	646	708	2,210	2,480
		74/13	75/13	1	5,990	3,890	5,810	5,850	915	677	2,310	2,410
				14	11,600	11,100	17,000	13,400	1,040	1,140	3,630	4,160
	3 カ月間 ^{c)}	17/4	18/5	1	289	373	589	673	116	137	443	527
				90	1,910	1,080	3,780	2,340	434	253	1,650	1,020
		43/10	44/11	1	1,020	2,680	2,530	3,710	433	800	1,300	2,160
				90	4,020	11,000	12,200	9,430	765	1,130	3,440	2,670
		59/14	62/15	1	399	3,440	1,440	4,690	257	553	1,300	2,060
				90	3,670	8,330	10,300	20,200	747	2,000	4,610	4,490

平均値

a) 1 例、b) 4 例、c) 4 例

4.1.1.2 BD/GP/FF 併用投与 (CTD 4.2.3.2.13 申請品目②、4.2.3.2.9 申請品目②、4.2.3.2.16 申請品目②)

ラット 14 日間、イヌ 14 日間、イヌ 3 カ月間反復投与毒性試験において (5.2 参照)、BD/GP/FF を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中 BD、GP 及び FF の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 BD/GP/FF 反復吸入投与時の血漿中 BD、GP 及び FF の薬物動態パラメータ

種	投与期間	BD/GP/FF 投与量 (µg/kg/日)		測定時点 (日)	BD				GP				FF			
					C _{max} (pg/mL)		AUC _{last} (pg·h/mL)		C _{max} (pg/mL)		AUC _{last} (pg·h/mL)		C _{max} (pg/mL)		AUC _{last} (pg·h/mL)	
		雄	雌		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	14 日間 ^{a)}	1,820/96/56	1,950/103/60	1	19,900	49,700	-	-	269	729	-	-	371	646	-	-
				14	19,000	128,000	-	-	295	625	-	-	870	486	-	-
		3,680/197/114	3,940/211/122	1	191,000	155,000	-	-	780	1,170	-	-	902	1,400	-	-
				14	114,000	98,900	-	-	1,560	4,830	-	-	2,630	3,040	-	-
		7,660/407/236	8,160/434/251	1	113,000	208,000	-	-	904	2,460	-	-	2,300	2,600	-	-
				14	128,000	814,000	-	-	5,260	3,310	-	-	3,960	3,700	-	-
イヌ	14 日間 ^{b)}	131/7/4	132/7/4	1	8,990	12,200	12,000	11,900	224	257	309	562	205	278	628	747
				14	10,700	17,600	16,700	18,700	513	385	979	839	290	329	838	753
		257/13/8	263/14/9	1	13,300	20,700	13,300	22,800	360	305	634	1,060	311	495	999	992
				14	29,400	46,400	39,600	48,200	1,330	937	2,180	3,250	648	774	1,730	4,780
		424/22/14	431/22/14	1	51,900	46,400	48,300	53,300	957	1,020	2,260	2,680	1,090	946	2,670	2,860
				14	55,100	61,600	81,800	93,800	1,970	4,970	2,910	7,880	985	1,750	3,150	4,140
	3 カ月間 ^{c)}	3/0.2/0.1	3/0.2/0.1	1	497	436	297	233	-	-	-	-	-	-	-	-
				90	822	446	426	285	-	-	-	-	-	-	-	-
		17/1/0.6	18/1/0.6	1	1,640	2,270	1,190	1,400	29.4	40.1	19.0	24.7	23.4	20.4	13.5	27.3
				90	1,900	4,990	1,960	3,120	33.6	51.4	38.8	29.1	29.8	44.0	34.7	50.6
		58/3/2	61/4/2	1	7,080	8,670	5,260	6,120	66.8	90.4	119	87.3	78.7	107	164	169
				90	22,900	18,600	13,800	13,100	324	380	634	688	346	219	370	324

平均値

a) 1 例、b) 3～4 例、c) 1～4 例

4.2 分布

4.2.1 血漿蛋白結合 (CTD 5.3.2.1.1)

マウス、ラット、ウサギ²⁾、イヌ及びヒト血漿に GP 2～500 nmol/L³⁾を添加した時の血漿蛋白非結合率は、マウスで 60.6～64.9%、ラットで 68.9～78.5%、ウサギで 77.7～82.2%、イヌで 61.5～66.0%及びヒトで 45.8～56.8%であり、濃度によらずほぼ一定であった。

4.2.2 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

雌雄アルビノラット及び雄性有色ラット (各 1 例/時点)⁴⁾に GP の ¹⁴C 標識体 4 mg/kg を静脈内投与又は 30 mg/kg を経口投与したときの組織中放射能濃度が検討された。静脈内投与では投与 15 分後、経口投与では投与 1 時間後に大部分の組織で最高放射能濃度を示し、静脈内投与では肝臓、腎臓及び小腸、経口投与では胃、小腸、肝臓、食道、腎臓及び盲腸でそれぞれ投与 24 時間後までに高い放射能が検出された。各組織中放射能濃度は経時的に減少し、静脈内投与では投与 168 時間後、経口投与では投与 72 時間後には肝臓等を除く大部分の組織で放射能は定量下限値未満となった。眼球の放射能濃度は静脈内投与時及び経口投与時ともに有色ラットでアルビノラットより高値を示した。

²⁾ ウサギ血漿中で GP は安定でなく、平行透析法での回収率は相対的に低かったため、限外ろ過法での検討結果を示す。

³⁾ GP 0.2 nmol/L について、平行透析法での検討は実施したものの、3 回測定の中で定量下限 (0.1 nmol/L) 未満であり、ウサギの限外ろ過法での検討はされなかった。

⁴⁾ 雌雄アルビノラットでは 24 及び 168 時間、雄性有色ラットでは 0.25、1、4、24、72、168 時間で測定された。

また、有色ラットにおけるブドウ膜及び有色皮膚の放射能濃度は、経口投与時には検出されず、静脈内投与時には投与 15 分後で最高値を示した後、それぞれ 168 時間後及び 72 時間後まで検出可能であった。以上から、GP はメラニン親和性を有することが示唆されたが、ブドウ膜及び有色皮膚に放射能が検出されたのは静脈内投与時のみであり、放射能濃度は経時的に低下したことから、GP のメラニンへの結合は可逆的と考えられた。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 5.3.2.2.1、5.3.2.2.2)

ヒト、ラット及びイヌの肺ミクロソーム、並びにヒト、ラット、イヌ、マウス及びウサギの肝細胞に GP の ^{14}C 標識体を添加しインキュベーションしたとき、GP はいずれの動物種の肺ミクロソームでも代謝されなかった。一方、肝細胞ではインキュベーション 4 時間後、未変化体分画は、ヒト 94.3%、イヌ 94.6%、ラット 6.1%、マウス 49.8%及びウサギ 9.7%であり、多くの動物種で GP の主代謝物は一水酸化体 (M1～M3)、二水酸化体 (M4、M6) 及び不飽和化を伴う一水酸化体 (M13) であった。

ヒト CYP 発現系を用い、GP の代謝に関与する CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) が検討され、GP は主に CYP2D6 で代謝され、CYP2A6、2C9、2E1、3A4 及び 3A5 も僅かに関与していた。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4.1)

ラット (雌雄各 6 例) に GP の ^{14}C 標識体 4 mg/kg を静脈内投与又は 30 mg/kg 経口投与した時、主な血漿中放射能として静脈内投与では未変化体が、経口投与では加水分解で生じた GP のカルボン酸体 (M15) が認められた。投与 24 時間後までの主な尿中放射能としては静脈内投与では未変化体が、経口投与では M15 のグルクロン酸抱合体 (M21 及び 22) が認められた。

以上の検討より、GP の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

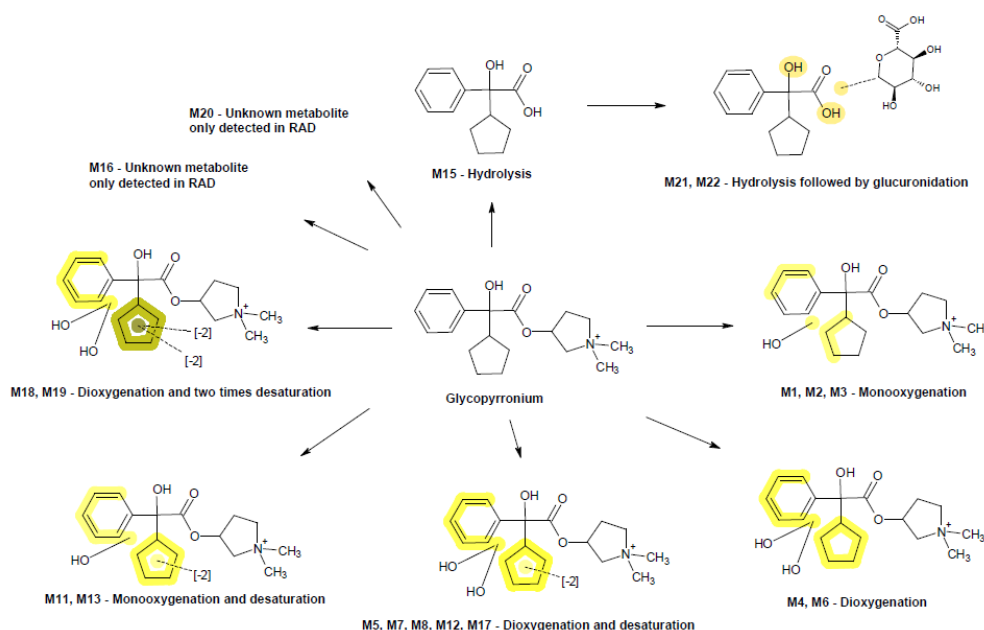


図 1 GP の推定代謝経路 (ラット血漿及び尿中代謝物より推定)

4.4 排泄

4.4.1 尿中排泄 (CTD 4.2.2.3.1)

ラット（雌雄各2例）に GP の ^{14}C 標識体 4 mg/kg を静脈内投与又は 30 mg/kg を経口投与した時、投与 48 時間後までの尿中排泄率（投与量に対する放射能の割合）は、静脈内投与及び経口投与でそれぞれ 60% 及び 7.5%であった。

4.4.1 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3.1)

授乳 4 日目のラット母動物に GP を 0.1、1 及び 10 mg/kg の用量で皮下投与したときの母動物及び新生児における血漿中 GP 濃度が検討された。血漿中 GP 濃度は母動物では投与 30 分後で最高値（それぞれ 11.3、158 及び 1,610 ng/mL）を示し、新生児では投与 30 分～1 時間後で最高値（それぞれ 2.5、12.1 及び 96.0 ng/mL）を示した。新生児に認められた GP の低い曝露量は、母動物から乳汁を介して曝露したものと考えられた。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 5.3.2.2.3、5.3.2.2.4、5.3.2.2.5、5.3.2.2.6、5.3.2.3.1、5.3.2.3.2、5.3.2.3.3、5.3.2.3.4、5.3.2.3.5)

ヒト肝ミクロソームを用いて GP 0.1～30 $\mu\text{mol/L}$ の各 CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）に対する阻害作用が検討され、いずれの分子種についても GP による阻害作用は認められなかった。また、GP 0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ の各 CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）に対する時間依存的阻害が検討され、GP はいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト肝細胞を用いて GP 0.206～50 $\mu\text{mol/L}$ による各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、3A4）の酵素活性及び mRNA 発現量に対する誘導作用が検討され、いずれの CYP 分子種についても GP による誘導作用は認められなかった。

4.5.2 トランスポーターの阻害作用 (CTD 5.3.2.3.1、5.3.2.3.3、5.3.2.3.4、5.3.2.3.5)

OATP1B1、OATP1B3、OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて各トランスポーターを介した各基質輸送に対する GP 0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討された。OATP1B3 に対する GP の阻害作用は認められなかった。OATP1B1 及び OCT1 に対する GP の IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、 $[\text{I}]_{\text{inlet,max}}$ (3 nmol/L) と比較して十分高いことから、臨床使用時に GP が OATP1B1 および OCT1 を阻害する可能性は低いことが示唆された。

OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて各トランスポーターを介した各基質輸送に対する GP 0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討された。OAT1 及び OAT3 に対する GP の阻害作用は認められなかった。GP は 100 $\mu\text{mol/L}$ において OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質輸送をはそれぞれ 56.3%、59.9%及び 33.5%阻害したが、BD/GP/FF の臨床用量投与時の GP の非結合型 C_{max} (0.15 nmol/L) と比較し検討用量が十分高いことから、臨床使用時に GP が OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性は低いことが示唆された。

MDCK II 細胞又は Caco-2 細胞を用いて P-gp 及び BCRP を介した基質輸送に対する GP 1~300 µmol/L の阻害作用が検討され、GP は P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を示さなかった。

4.5.3 GP の輸送に関与するトランスポーターの同定 (CTD 5.3.2.3.1、5.3.2.3.2)

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、GP 0.1~100 µmol/L の各トランスポーターによる輸送が検討された。GP は OAT1 及び OAT3 の基質とならないことが示唆された。また、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた細胞では非発現細胞と比較し GP の細胞内取り込み比がいずれも 2.0 倍以上であったことから、GP は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された。

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて、GP 0.1~100 µmol/L の P-gp 又は BCRP による輸送が検討され、GP は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

ヒト肝細胞を用い、GP の OATP1B1/1B3 による肝細胞への取り込みが検討された。GP のヒト肝細胞への取り込みは OATP1B1/1B3 阻害剤であるリファマイシン SV により 26%低下したことから、GP は OATP1B1/1B3 の弱い基質であることが示唆された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、GP の生体内挙動について一定の把握は可能であると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

BD 及び FF について、単回投与毒性及び反復投与毒性試験の成績が提出され、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験については、「パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入」他及び「シムビコートタービュヘイラー30 吸入」他等の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。GP について、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。また、BD/FF、BD/GP、GP/FF、BD/GP/FF を同時吸入投与した単回投与毒性及び反復投与毒性試験の成績が提出された。

吸入経路における溶媒として、1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC) 及び塩化カルシウムを含む 1,1,1,2-テトラフルオロエタン (HFA-134a) が用いられた。なお、特に記載のない限り、GP、FF 及び BD の投与量は、それぞれグリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニドとしての用量を示す。

5.1 単回投与毒性試験

BD、FF、GP、BD/FF、BD/GP、GP/FF 及び BD/GP/FF について、MDI 製剤を用いた吸入経路における単回投与毒性試験が実施された (表 9)。BD について、死亡例及び急性症状は認められなかった。FF について、急性症状としてイヌで呼吸数及び心拍数増加が認められ、β 受容体刺激に関する変化と考えられた。GP について、死亡例及び急性症状は認められなかった。BD/FF について死亡例及び急性症状は認められなかった。BD/GP について死亡例及び急性症状は認められなかった。GP/FF について死亡例は認められなかった。急性症状として、イヌで呼吸数及び心拍数の増加が認められた。BD/GP/FF について死亡例は認められなかった。急性症状として、イヌで心拍数増加が認められた。

表9 単回投与毒性試験成績の概略

被験物質	試験系	投与経路	用量 ^{a)} (µg/kg)	主な所見	概略致死量 (µg/kg)	添付資料 CTD
BD	雌雄ラット (SD)	吸入	雄：1,950/0/0、 2,186/0/0、 3,328/0/0 雌：2,083/0/0、 2,412/0/0、 3,586/0/0	なし	>3,460 ^{b)}	4.2.3.1.1 ^{g)}
	雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	雄：361/0/0 雌：364/0/0	なし	>363 ^{b)}	4.2.3.1.2 ^{g)}
FF	雌雄ラット (SD)	吸入	雄：0/0/20、 0/0/16 ^{c)} 、 0/0/25、0/0/50 雌：0/0/22、 0/0/17 ^{c)} 、 0/0/27、0/0/53	≥25 (雄) / 27 (雌)：血管うっ血、肺 白色又は赤色化	>52 ^{b)}	4.2.3.1.1 ^{f)} 4.2.3.1.3 ^{g)}
	雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	雄：0/0/5、 0/0/9、0/0/14 雌：0/0/5、 0/0/14	≥14：体温上昇、呼吸数増加及び心拍数 増加 (雌雄)	>14	4.2.3.1.2 ^{f)} 4.2.3.1.4 ^{g)}
GP	雌雄ラット (SD)	吸入	0/480/0、 0/1,010/0	なし	>1,010 ^{b)}	4.2.3.1.3 ^{f)} 4.2.3.1.5 ^{g)}
	雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	雄：0/155/0 雌：0/161/0	なし	>160 ^{b)}	4.2.3.1.4 ^{f)} 4.2.3.1.6 ^{g)}
BD/FF	雌雄ラット (SD)	吸入	雄：1,817/0/65、 1,889/0/145、 4,082/0/124 雌：1,949/0/70、 2,034/0/157、 4,405/0/134	なし	BD/FF： >4,240/129 ^{b)}	4.2.3.1.1 ^{g)}
	雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	雄：389/0/11.3 雌：392/0/11.4	389/11.3 (雄)、392/11.4 (雌)：心拍数 増加	BD/FF： >391/11 ^{b)}	4.2.3.1.2 ^{g)}
BD/GP	雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	雄：454/22.2/0 雌：456/22.3/0	なし	BD/GP： >455/22 ^{b)}	4.2.3.1.2 ^{g)}
GP/FF	雌雄ラット (SD)	吸入	雄：0/120/24、 0/195/39、 0/327/66 雌：0/132/26、 0/214/42、 0/354/72	327/66 (雄)、354/72 (雌)：肺赤色化 327/66 (雄)：努力性呼吸	GP/FF： >341/69 ^{b)}	4.2.3.1.5 ^{f)} 4.2.3.1.7 ^{g)}
	雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	雄：0/14/3、 0/78/15、 雌：0/14/3、 0/79/15、 0/129/17 ^{d)}	78/15 (雄)、79/15 (雌)：紅斑、呼吸 数増加及び心拍数増加	GP/FF： >79/15 ^{b)}	4.2.3.1.6 ^{f)} 4.2.3.1.8 ^{g)}
BD/GP/ FF	雌雄ラット (SD)	吸入	雄： 2,643/283/162、 1,944/362/192 雌： 2,817/302/172、 2,083/388/206	2,643/2,817/283/302/162/172 ^{e)} ：呼吸困難 (雌雄) 2,817/302/172：頻呼吸、肺線状陥凹 (雌)	BD/GP/FF： >2,010/375/199 ^{b)}	4.2.3.1.1 ^{g)}
	雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	雄：218/14/8、 472/26/14 雌：222/14/8、 476/26/14	≥218/222/14/14/8/8 ^{e)} ：心拍数増加 (雌 雄)	BD/GP/FF： >474/26/14 ^{b)}	4.2.3.1.2 ^{g)}

a) BD/GP/FF

b) 雌雄平均値

c) 中用量1匹の投与量

d) 再実施。概略の致死量の判断に用いなかった

e) BD (雄) / BD (雌) / GP (雄) / GP (雌) / FF (雄) / FF (雌)

f) 申請品目①

g) 申請品目②

5.2 反復投与毒性試験

BD、FF、GP、BD/FF、BD/GP、GP/FF 及び BD/GP/FF について、MDI 製剤を用いた吸入経路における反復投与毒性試験が実施された。

BD について、ラット及びイヌ（14 日及び 3 カ月間）の反復投与毒性試験が実施された（表 10）。いずれの試験も無毒性量は求められなかった。主な全身毒性所見として、ラット又はイヌで血中又はリンパ系組織中のリンパ球減少、骨髓増殖抑制（ラットのみ）、副腎萎縮、脂質代謝及び肝機能異常、胃粘膜変性（びらん含）／潰瘍（ラットのみ）及び細菌感染に関連する変化等が認められた。薬物代謝酵素誘導に関連する変化として、肝臓門脈域の肝細胞変化がラット及びイヌに認められた。

表 10 BD の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (雄/雌 µg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (µg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 691/734 2,200/2,340 4,420/4,680	≥691/734：リンパ球数低値、白血球数低値*、血中アルブミン*・グルコース高値*、血中トリグリセリド高値、副腎・脾臓・胸腺重量低値、副腎束状・網状帯萎縮、肺泡マクロファージ集簇、腺胃粘膜上皮変性（びらん含）／潰瘍、胸腺皮質リンパ球減少（雌雄） ≥691：ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球数高値、網状赤血球比率低値、A/G 比高値（雄） ≥734：好塩基球数・好酸球数低値、好中球数高値、血中 ALT・AST・ビリルビン高値、血中無機リン低値、肝細胞リポドーシス、気管・気管支リンパ節リンパ球減少、脾臓動脈周囲鞘・濾胞リンパ球減少（雌） ≥2,200/2,340：単球高値（雌雄） ≥2,200：好中球数高値、血中ビリルビン・総タンパク高値、肺・精巣重量低値（雄） ≥2,340：肝細胞の変化（肝臓門脈域）（雌） 4,420/4,680：血小板数低値、胸骨骨髓細胞数減少、腸間膜リンパ節リンパ球減少（雌雄） 4,420：好酸球数低値、血中 ALT・コレステロール高値、血中無機リン低値、肝臓門脈域肝細胞質変化、肝細胞リポドーシス、気管・気管支リンパ節リンパ球減少、脾臓動脈周囲鞘・濾胞リンパ球減少（雄） 4,680：血中総タンパク高値（雌） 回復性：あり	691 未満 (雄) 734 未満 (雌)	4.2.3.2.1 [○]
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 138/144 280/291 354/366	≥138/144：GGT 高値、トリグリセリド高値、副腎重量低値、肝臓重量高値、肺重量低値、胸腺重量低値、副腎束状・網状帯萎縮、肝細胞の変化（肝臓門脈域）、胸腺皮質リンパ球減少（雌雄） ≥138：血中アルブミン高値（雄） ≥144：卵巣重量低値（雌） ≥280/291：血中総タンパク高値（雌雄） ≥280：気管・気管支リンパ節リンパ球減少（雄） ≥291：好中球数高値、血中クロール低値、血中クレアチニン低値、血中グロブリン高値、血中グルコース低値（雌） 354：血中 ALP 高値、血中クロール低値、クレアチニン低値（雄） 366：血小板数高値、平均赤血球容積高値、気管・気管支リンパ節リンパ球減少（雌） 回復性：あり	138 未満 (雄) 144 未満 (雌)	4.2.3.2.2 [○]
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	3 カ月間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 3/3	≥3/3：副腎重量低値、肝臓重量高値、胸腺重量低値、肝細胞の変化（肝臓門脈域）（雌雄） ≥3：胸腺皮質リンパ球減少（雄）	3 未満 (雄) 3 未満	4.2.3.2.14 [○]

試験系	投与経路	投与期間	用量 (雄/雌 μg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD
			31/32 103/106	≥ 31/32 : 副腎束状・網状帯萎縮 (雌雄) ≥ 32 : 血中トリグリセリド高値、胸腺皮質リンパ球減少 (雌) 103 : 血中トリグリセリド高値 (雄)	(雌)	

- a) 空気対照
b) 溶媒
c) 申請品目②
*2,340 群 (雌) 除く

FF について、ラット (14 日) 及びイヌ (14 日及び 3 カ月間) の反復投与毒性試験が実施された (表 11)。FF のイヌ (3 カ月間) の無毒性量は、雄で 10.18 μg/kg/日、雌で 10.46 μg/kg/日と判断された。このときの FF の AUC_{last} は、雄で 2,480 pg・h/mL、雌で 3,510 pg・h/mL であり、BD/GP/FF 640/36/20 μg を COPD 患者へ投与したときの FF の推定 AUC_{0-24hr} (110 pg・h/mL) と比較して、雄で約 23 倍、雌で約 32 倍、GP/FF 36/19.2 μg を同患者へ投与したときの FF の推定 AUC_{0-24hr} (152 pg・h/mL) と比較して、雄で約 16 倍、雌で約 23 倍であった。主な全身毒性又は異常所見として、イヌで心筋の線維化及び肺胞上皮過形成／線維化、心拍数増加、及び肝細胞に空胞化又は細胞質の腫脹が認められた。肝臓における異常所見は、薬物代謝酵素の誘導に伴う変化、心拍数増加は、FF の β 受容体刺激による変化と考えられ、毒性と判断しなかった。

表 11 FF の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 35/38 88/94 153/163	なし	153 (雄) 163 (雌)	4.2.3.2.1 ^{d)} 4.2.3.2.3 ^{e)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 9/9 13/13 27/21	≥ 9.02/9.38 : 肝臓肝細胞空胞化、心拍数増加 (雌雄) ≥ 12.89/13.26 : 心臓心筋線維化 (雌雄) 9.38 : 心筋乳頭筋に紡錘状細胞 ^{c)} (雌) 回復性 : あり	9.02 (雄) 9.38 (雌)	4.2.3.2.2 ^{d)} 4.2.3.2.4 ^{e)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	3 カ月間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 4/5 10/10 14/14	≥ 4.36/4.53 : 心拍数増加 (雌雄) ≥ 10.46 : 体重高値 (雌) 14.05 : 肝細胞質腫脹、肺胞上皮過形成／線維化 (雄) 10.46 : 肝細胞質腫脹 (雌)	10.18 (雄) 10.46 (雌)	4.2.3.2.8 ^{d)} 4.2.3.2.15 ^{e)}

- a) 空気対照
b) 溶媒
c) 個体特有 (FF 血中半減期の延長) の異常と判断し、無毒性量の判断基準としなかった
d) 申請品目①
e) 申請品目②

GP について、ラット (14 日及び 6 カ月間) 及びイヌ (14 日及び 6 カ月間) の反復投与毒性試験が実施された (表 12)。GP のイヌ (6 カ月間) の無毒性量は、雄で 77 μg/kg/日、雌で 73 μg/kg/日と判断された。このときの GP の AUC_{last} は、雄で 30,650 pg・h/mL、雌で 21,483 pg・h/mL であり、BD/GP/FF 640/36/20 μg を COPD 患者へ投与したときの GP の推定 AUC_{0-24hr} (148 pg・h/mL) と比較して、雄で約 207 倍、雌で約 145 倍、GP/FF 36/19.2 μg を同患者へ投与したときの GP の推定 AUC_{0-24hr} (186 pg・h/mL) と比較して、雄で約 165 倍、雌で約 116 倍であった。主な異常所見として、ラットの鼻腔呼吸／嗅上皮にヒアリン変性、

喉頭部に扁平上皮化生が認められた。扁平上皮化生については、呼吸粘膜への障害性に対して感受性の高いラット特有の変化（Toxicol Pathol 1991; 19: 352-7、Fundam Appl Toxicol 1997; 38: 143-7）、鼻腔呼吸／嗅上皮のヒアリン変性については、げっ歯類に生体内異物を吸入投与した場合の適応反応であり（Toxicol Sci 1998; 45: 58-65、Toxicol Pathol 2006; 34: 252-69、Ind Health 2000; 38: 309-18）、ヒトでは口腔吸入であることから、ヒトへの安全性上の懸念は低いと判断された。また、ラットで血球系のパラメータの変動、イヌで心臓重量の低値が認められたが、病理組織学的変化等を伴わないことから毒性学的意義は低いと判断された。

表 12 GP の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (雄／雌 μg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 46/49 254/279 514/555	≥254：網状赤血球比率（雄） 514：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、 平均赤血球ヘモグロビン濃度高値（雄） 555：好中球数低値（雌）	514 (雄) 555 (雌)	4.2.3.2.4 ^{c)} 4.2.3.2.6 ^{d)}
雌雄ラット (SD)	吸入	6 カ月間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 65/70 264/286 523/572	≥264/286：鼻腔呼吸／嗅上皮ヒアリン変性、喉頭 上皮扁平上皮化生（雌雄） 回復期間：なし	523 (雄) 572 (雌)	4.2.3.2.9 ^{c)} 4.2.3.2.17 ^{d)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 16/17 29/31 77/83	なし	77 (雄) 83 (雌)	4.2.3.2.5 ^{c)} 4.2.3.2.7 ^{d)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	6 カ月間 (1 回/ 日)	0/0 ^{a)} 0/0 ^{b)} 18/19 59/57 77/73	77：心臓重量低値（雄） 回復期間：なし	77 (雄) 73 (雌)	4.2.3.2.10 ^{c)} 4.2.3.2.18 ^{d)}

- a) 空気対照
b) 溶媒
c) 申請品目①
d) 申請品目②

BD/FF について、ラット（14 日間）及びイヌ（14 日及び 3 カ月間）の反復投与毒性試験が実施された（表 13）。主な全身毒性所見として、BD 投与の影響と考える血中又はリンパ系組織中のリンパ球減少、副腎萎縮、脂質代謝及び肝機能異常、胃粘膜変性（びらん含）／潰瘍・骨髄増殖抑制（ラットのみ）、及び細菌感染に関連する変化等がラット又はイヌで認められた。薬物代謝酵素誘導に関連する変化として、肝臓門脈域の肝細胞変化がラット及びイヌに認められた。投与局所の毒性所見として、ラットで喉頭に扁平上皮化生、肺胞にマクロファージ集簇が認められた。扁平上皮化生については、呼吸粘膜への障害性に対して感受性の高いラット特有と変化（Toxicol Pathol 1991; 19: 352-7、Fundam Appl Toxicol 1997; 38: 143-7）、肺胞マクロファージの集簇については、外来物質に対する生理的な適応反応（J Appl Toxicol 2014; 34: 319-31）と考えられ、ヒトに対する安全性上の懸念は低いと判断された。

表 13 BD/FF の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 450/480/13	3,260/95：死亡 ^{d)} （雌 2/15）	450/13 未満 (雄)	4.2.3.2.8 ^{e)}

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD
			/14 1,500/1,580 /44/46 3,060/3,260 /90/95	≥450/480/13/14：体重増加量低値、副腎・脾臓・胸腺重量低値、：副腎束状・網状帯萎縮、胸腺皮質リンパ球減少（雌雄） ≥480/14：皮膚病変（脱毛等）、肝細胞リピドーシス、脾臓動脈周囲鞘・濾胞リンパ球減少（雌） ≥1,500/1,800/44/46：腺胃粘膜上皮変性（びらん含）／潰瘍（雌雄） ≥1,500/44：皮膚病変（脱毛等）、肝細胞の変化（肝臓門脈域）、肝細胞リピドーシス、脾臓動脈周囲鞘・濾胞リンパ球減少（雄） ≥1,580/46：肺泡マクロファージ集簇（雌） 3,060/3,260/90/95：大腿骨・胸骨・骨髓細胞数減少、喉頭上皮扁平上皮化生、下顎・気管・気管支・腸間膜リンパ節リンパ球減少（雌雄） 3,060/90：肺泡マクロファージ集簇（雌） 回復性：あり	480//14 未満 (雌)	
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 88/89/3/3 174/176/6/6 304/308/10 /10	≥88/89/3/3：水様／軟便、血中総タンパク高値*、肝臓重量高値、副腎・胸腺重量低値、副腎束状・網状帯萎縮、肝細胞の変化（肝臓門脈域）、気管・気管支リンパ節・胸腺皮質リンパ球減少（雌雄） ≥88/3：肺重量低値（雄） ≥89/3：好酸球数低値、（雌） ≥174/176/6/6：単球数・好中球数高値**（雌雄） ≥176/6：血中グロブリン高値（雌） 304/10：血中 ALP・グロブリン・トリグリセリド高値（雄） 回復性：あり	88/3 未満 (雄) 89/3 未満 (雌)	4.2.3.2.9 ^{e)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	3 カ月間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 3/3/0.1/0.1 13/14/0.5/0.5 68/71/2/2	≥3/3/0.1/0.1：副腎重量低値、胸腺皮質リンパ球減少（雌雄） ≥3/0.1：体重増加量低値（雄） ≥3/0.1：胸腺重量低値、肝細胞の変化（肝臓門脈域）（雌） ≥13/14/0.5/0.5：副腎束状・網状帯萎縮（雌雄） ≥13/0.5：血中アルブミン高値、肝細胞の変化（肝臓門脈域）（雄） ≥14/0.5：体重増加量低値、血中トリグリセリド高値（雌） 68/71/2/2：血中 ALP 高値、肝臓重量高値（雌雄） 71/2：血中アルブミン高値（雌）	3/0.1 未満 (雄) 3/0.1 未満 (雌)	4.2.3.2.16 ^{e)}

a) BD（雄）／BD（雌）／FF（雄）／FF（雌）

b) 空気対照

c) 溶媒

d) 免疫抑制に伴う細菌感染に起因すると判断

e) 申請品目②

*174/6 群（雄）除く、**304/10 群（雄）除く

BD/GP について、ラット（14 日間）及びイヌ（14 日及び 3 カ月間）の反復投与毒性試験が実施された（表 14）。無毒性量は求められなかった。主な全身毒性所見として、BD 投与の影響と考える血中又はリンパ系組織中のリンパ球減少、副腎萎縮、脂質代謝及び肝機能異常、胃粘膜変性（びらん含）／潰瘍・骨髓増殖抑制（ラットのみ）、及び細菌感染に関連する変化等がラット又はイヌで認められた。薬物代謝酵素誘導に関連する変化として、肝臓門脈域の肝細胞変化がラット及びイヌに認められた。投与局所の毒性所見としてラットで喉頭に扁平上皮化生、肺泡にマクロファージ集簇が認められた。

表 14 BD/GP の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 621/660/33 /36 2,110/2,260 /144/122 4,350/4,650 /235/251	2,260/122 : 死亡例 ^{d)} (雌 1/15) 4,350/4,650/235/251 : 死亡例 ^{d)} (雄 1/15、雌 3/15) ≥621/660/33/36 : 皮膚病変 (脱毛、擦過)、体重・ 体重増加量低値、単球数・好中球数高値、血中総 タンパク・トリグリセリド高値、副腎・脾臓・胸 腺重量低値、副腎束状・網状帯萎縮、肝細胞の変 化 (肝臓門脈域)、肝細胞リビドーシス、肺泡マ クロファージ集簇***、脾臓動脈周囲鞘・濾胞・胸 腺皮質リンパ球減少 (雌雄) ≥621/33 : ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血 球数高値*、血中アルブミン・A/G 比高値、気管・ 気管支リンパ節リンパ球減少 (雄) ≥660/36 : リンパ球数・血小板数低値、血中 ALT・ AST 高値**、血中尿素窒素高値、血中グルコース 高値***、子宮重量低値、腺胃粘膜上皮変性 (びら ん含) / 潰瘍 (雌) ≥2,110/2,260/144/122 : リンパ球数低値、喉頭上皮 扁平上皮化生 (雌雄) ≥2,110/144 : 腺胃粘膜上皮変性 (びらん含) / 潰 瘍 (雄) ≥2,260/122 : 好酸球数低値、血中無機リン低値、 肝臓重量高値、気管・気管支リンパ節リンパ球減 少 (雌) 4,350/4,650/235/251 : 胸骨骨髓細胞数減少、腸間膜 リンパ節リンパ球減少 (雌雄) 4,350/235 : 網状赤血球数低値、血中 ALT・AST・ 尿素窒素高値、血中無機リン低値 (雄) 4,650/251 : 血中ビリルビン高値 (雌) 回復性 : あり	621/33 未満 (雄) 660/36 未満 (雌)	4.2.3.2.10 ^{e)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 166/172/9 /10 382/396/21 /22 524/544/29 /30	≥160/172/9/10 : 血小板数高値、尿素窒素 / クレア チニン比・総タンパク高値、副腎重量・胸腺重量 低値、肝臓重量高値、副腎束状・網状帯萎縮、肝 細胞の変化 (肝臓門脈域)、気管・気管支リンパ 節リンパ球・胸腺皮質リンパ球減少 (雌雄) ≥166/9 : 血中アルブミン高値 (雄) ≥172/10 : 血中クレアチニン低値 (雌) ≥382/396/21/22 : 単球数・好中球高値、GGT 高値 (雌雄) ≥382/22 : 血中クレアチニン低値 (雄) 524/544/29/30 : 血中クロール低値 (雌雄) 524/29 : 血中 A/G 比高値 (雄) 回復性 : あり	166/9 未満 (雄) 172/10 未満 (雌)	4.2.3.2.2 ^{e)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	3 カ月間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 4/4/0.2/0.2 31/31/2/2 97/100/5/6	≥4/4/0.2/0.2 : 副腎重量低値、胸腺重量低値、肝細 胞の変化 (肝臓門脈域) †、胸腺皮質リンパ球減少 (雌雄) ≥4/0.2 : 血中トリグリセリド高値 (雌) ≥31/31/2/2 : 副腎束状・網状帯萎縮 (雌雄) ≥31/2 : 肝臓重量高値 (雌) 97/5 : 血中トリグリセリド高値、肝臓重量高値 (雄)	4/0.2 未満 (雄) 4/0.2 未満 (雌)	4.2.3.2.14 ^{e)}

a) BD (雄) / BD (雌) / GP (雄) / GP (雌)

b) 空気対照

c) 溶媒

d) 免疫抑制に伴う感染性変化 (全身諸器官に好中球性・組織球性炎症、細菌感染) が認められた

e) 申請品目②

*2,110/144 群 (雄) を除く、**2,260/122 (雌) を除く、***4,650/251 (雌) を除く

†4/0.2 群 (雌) を除く

GP/FF について、ラット (14 日間) 及びイヌ (14 日及び 3 カ月間) の反復投与毒性試験が実施された (表 15)。GP/FF のイヌ (3 カ月間) の GP/FF 無毒性量は、雄で 43/10 μg/kg/日、雌で 44/11 μg/kg/日と判

断された。このときの GP/FF の AUC_{last} は、雄で 12,200/3,440 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 9,430/2,670 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であり、BD/GP/FF 640/36/20 μg を COPD 患者へ投与したときの GP/FF の推定 $AUC_{0-24\text{hr}}$ (148/110 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$) と比較して、雄で約 82/31 倍、雌で約 64/24 倍、GP/FF 36/19.2 μg を同患者へ投与したときの GP/FF の推定 $AUC_{0-24\text{hr}}$ (186/154 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$) と比較して、雄で約 66/22 倍、雌で約 61/17 倍であった。主な毒性所見として、イヌで FF 投与の影響と考える心乳頭筋の線維化、肺胞上皮腫大・過形成、肺胞間質線維化等が認められた。また肝細胞腫大については薬物代謝酵素の誘導、心拍数高値及び一回換気量高値等については β 受容体刺激に関する変化と考えられ毒性と判断しなかった。

表 15 GP/FF の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} ($\mu\text{g/kg}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 72/77/14 /15 226/241/42 /45 368/394/69 /73	試験期間：なし 回復期間：なし	368/69 (雄) 394/73 (雌)	4.2.3.2.6 ^{d)} 4.2.3.2.11 ^{e)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 17/17/3/3 51/52/9/9、 74/75/13/13	$\geq 17/17/3/3$ ：皮膚紅斑、肝細胞質腫大、心拍数高値、毎分心拍出量高値 (雌雄) $\geq 17/3$ ：一回換気量高値 (雄) $\geq 51/9$ ：心乳頭筋線維化 (雄) 75/13：心乳頭筋線維化 (雌) 回復性：あり	17/3 (雄) 17/3 (雌)	4.2.3.2.7 ^{d)} 4.2.3.2.12 ^{e)}
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	3 カ月間 (1 回/ 日)	0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0 ^{c)} 17/18/4/5 43/44/10/11 59/62/14/15	$\geq 17/18/4/5$ ：肝細胞腫大*、心拍数高値 (高値) $\geq 44/11$ ：一回換気量高値 (雌) 59/14：肺胞マクロファージの集簇、毎分心拍出量高値 (雄) 62/15：肺胞上皮腫大・過形成、肺胞間質線維化 (雌)	43/10 (雄) 44/11 (雌)	4.2.3.2.8 ^{d)} 4.2.3.2.15 ^{e)}

a) GP (雄) / GP (雌) / FF (雄) / FF (雌)

b) 空気対照

c) 溶媒

d) 申請品目①

e) 申請品目②

*43/10 群 (雄) を除く

BD/GP/FF について、ラット (14 日間) 及びイヌ (14 日及び 3 カ月間) の反復投与毒性試験が実施された (表 16)。無毒性量は求められなかった。BD 投与の影響と考えられる血中又はリンパ系組織中のリンパ球減少、副腎萎縮、脂質代謝及び肝機能異常、胃粘膜変性 (びらん含) / 潰瘍・骨髄増殖抑制 (ラットのみ)、及び細菌感染に関連する変化等がラット又はイヌで認められた。薬物代謝酵素誘導に関連する変化として、肝臓門脈域の肝細胞変化がラット及びイヌに認められた。投与局所の毒性所見としてラットの喉頭に扁平上皮化生、肺胞にマクロファージ集簇が認められた。

表 16 BD/GP/FF の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} ($\mu\text{g/kg}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	14 日間 (1 回/ 日)	0/0/0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0/0/0 ^{c)} 1,820/1,950 /96/103/56/63 3,680/3,940	1,820/96/56：死亡例 ^{d)} (雄 1/15) 3,940/211/112：死亡例 ^{d)} (雌 2/15) 8,160/434/251：死亡例 ^{d)} (雌 4/15) $\geq 1,820/1,950/96/103/56/63$ ：体重増加量低値、皮膚病変 (脱毛、擦過、裂傷等)、好酸球数・リンパ球数・単球数・好中球数低値、血中総ビリルビン	1,820/96/56 未満 (雄) 1,950/103/63 未満 (雌)	4.2.3.2.13 ^{e)}

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD
			/197/211/114/ 112 7,660/8,160 /407/434/236/ 251	＊・トリグリセリド高値、副腎重量高値、脾臓・胸腺重量低値、副腎束状・網状帯萎縮、気管・気管支リンパ節・胸腺皮質リンパ球減少、腺胃粘膜上皮変性（びらん含）／潰瘍（雌雄） ≥1,820/96/56：喉頭部上皮扁平上皮化生、肺泡マクロファージ集簇*（雄） ≥1,950/103/63：血中 AST・ALT 高値、肝細胞リピドーシス、脾臓動脈周囲鞘・濾胞リンパ球減少（雌） ≥3,680/197/114：血中 AST 高値、肝臓門脈域肝細胞質変化、肝細胞リピドーシス、肺泡マクロファージ集簇、脾臓動脈周囲鞘・濾胞リンパ球減少（雄） 7,660/8,160/407/434/236/251：胸骨・大腿骨骨髓細胞数減少、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節リンパ球減少（雌雄） 7,660/407/236：血中 ALP 低値、血中 AST 高値（雄） 回復性：あり		
雌雄イヌ （ビーグル）	吸入	14 日間 （1 回/ 日）	0/0/0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0/0/0 ^{c)} 131/132/7/7 /4/4 257/263/13 /14/8/9 424/431/22 /22/14/14	≥131/132/7/7/4/4：水様・軟便、白血球数高値、血中 ALP・GGT・総タンパク高値 [#] 、副腎・肺重量低値、心臓重量低値 ^{##} 、肝臓重量高値、胸腺重量低値、副腎束状・網状帯萎縮、肝細胞の変化（肝臓門脈域）、気管・気管支リンパ節リンパ球減少 ^{###} 、胸腺皮質リンパ球減少（雌雄） ≥131/7/4：血中グロブリン高値、単球数高値（雄） ≥132/7/4：好酸球数低値、単球数高値 ^{####} （雌） ≥257/263/13/14/8/9：好中球数高値（雌雄） ≥257/13/8：血中コレステロール低値（雄） 424/22/14：好塩基球・リンパ球数低値（雄） 回復性：あり	131/7/4 未満 （雄） 132/7/4 未満 （雌）	4.2.3.2.9 ^{e)}
雌雄イヌ （ビーグル）	吸入	3 カ月間 （1 回/ 日）	0/0/0/0/0/0 ^{b)} 0/0/0/0/0/0 ^{c)} 3/3/0.2/0.2/0. 1/0.1 17/18/1/1/0.6/ 0.6 58/61/3/4/2/2	≥3/3/0.2/0.2/0.1/0.1：血中アルブミン高値 [§] 、副腎重量低値、肝細胞の変化（肝臓門脈域）、胸腺皮質リンパ球減少（雌雄） ≥3/0.2/0.1：体重増加量低値、胸腺重量低値（雌） ≥17/18/1/1/0.6/0.6：副腎束状・網状帯萎縮（雌雄） ≥17/1/0.6：血中トリグリセリド高値（雄） 58/61/3/4/2/2：血中 ALP 高値（雌雄） 61/4/2：血中トリグリセリド高値（雌）	3/0.2/0.1 未満 （雄） 3/0.2/0.1 未満 （雌）	4.2.3.2.16 ^{e)}

a) BD（雄）／BD（雌）／GP（雄）／GP（雌）／FF（雄）／FF（雌）

b) 空気対照

c) 溶媒

d) 免疫抑制に伴う感染性変化（全身諸器官に好中球性・組織球性炎症、細菌感染）が認められた

e) 申請品目②

*8,160/434/251 群（雌）を除く

[#]263/14/9 群（雌）を除く、^{##}257/13/8（雄）を除く、^{###}132/7/4（雌）を除く、^{####}424/22/14 群（雄）を除く

[§]3/0.2/0.1（雄）を除く

5.3 遺伝毒性試験（GP）

GP について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及びマウスリンフォーマ TK 細胞を用いる *in vitro* 小核試験（ほ乳類細胞小核試験）、*in vivo* 試験としてラットを用いる骨髓小核誘発性試験（げっ歯類小核試験）が実施された（表 17）。いずれにおいても GP の遺伝毒性は示されなかった。

表 17 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9－／＋	0 ^{a)} 、100、333、1,000、3,333、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		大腸菌：WP2uvrA				
in vitro	ほ乳類細胞小核試験	マウスリンフォー マ TK6 細胞	S9－ (27 時間)	0 ^{a)} 、100、200、398 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9＋ (4 時間)			
in vivo	げっ歯類小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0 ^{b)} 、500、1,000、2,000 mg/kg (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 溶媒：滅菌水

b) 溶媒：脱イオン水

5.4 がん原性試験 (GP)

GP について、マウス及びラット (104 週間) を用いた吸入経路によるがん原性試験が実施された (表 18)。いずれにおいても GP の発がん性を示唆する所見は認められなかった。主な非腫瘍性病変として、GP 投与群において、マウスの鼻腔上皮にヒアリン変性、鼻腔に好酸性物質の発生頻度高値、ラットの鼻腔に好中球浸潤、鼻腔上皮にヒアリン変性及び扁平上皮化生の発生頻度高値が認められた。また溶媒投与群において、マウスで空気対照と比較して鼻腔上皮のヒアリン変性及び腺胃の過形成の発生頻度高値が認められた。腺胃の過形成は、マウスへの長期投与時に認められる自然性発生病変 (Toxicol Pathol 2016; 29: 1S-124S、A color Atlas Saunders Elsevier pp.45-72) であり、発生頻度の上昇は溶媒の中咽頭へ沈着を介した胃への暴露が原因である可能性が高い。臨床使用において、経口摂取量は極めて少ないと判断されることから、ヒトへの安全性上の懸念は低いと判断された。

表 18 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量（雄／雌 μg/kg/日）					非発がん量 （μg/kg/日）	添付資料 CTD
					0/0 ^{a)}	0/0 ^{b)}	347/ 335	705/ 700	1,460/ 1,420		
				匹	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60		
雌雄 マウス (B6C3F 1)	吸入	104 週間 (1 日/回)	腫瘍性病変					1,460 (雄) 1,420 (雌)	4.2.3.4.1.1		
			ハーダー腺／腺癌	雄	0	3	1			2	5
				雌	1	1	1			0	2
			全身性組織球肉腫	雄	2	0	2			3	0
				雌	3	1	3			0	1
			甲状腺／濾胞細胞腺腫	雄	8	19	11			14	9
				雌	12	27	17			14	12
			十二指腸／腺腫	雄	1	0	0			1	2
				雌	0	0	3			0	0
			肺／細気管支腺腫	雄	8	9	9			5	2
				雌	3	2	8			1	8
			肺／細気管支腺癌	雄	4	9	9			4	5
				雌	3	2	1			2	3
			乳腺／腺癌	雄	—	—	—			—	—
				雌	0	0	0			0	2
			皮膚／線維肉腫	雄	1	0	0			0	0
				雌	1	1	5			2	1
			非腫瘍性病変							—	
			≥347/335：体重増加低値、鼻腔嗅上皮にヒアリン変性・鼻腔に急性炎症*・腺胃過形成の発生頻度高値（雌雄）、鼻腔好酸性物の発生頻度高値（雄）								
≥700：鼻腔好酸性物質の発生頻度高値（雌） 溶媒群：鼻腔呼吸上皮のヒアリン変性の発生頻度高値（雌雄）											

雌雄 ラット (SD)	吸入	104 週 (1 日/回)	主な病変	性	用量 (雄/雌 μg/kg/日)					非発がん量 (μg/kg/日)	添付資料 CTD	
					0/0 ^{a)}	0/0 ^{b)}	152/ 166	303/ 331	620/ 684			
				匹	雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70			
腫瘍性病変											620 (雄) 684 (雌)	4.2.3.4.1.2
副腎／腺腫／腺癌	雄	0	0	1	0	0						
	雌	0	2	3	0	0						
副腎／褐色細胞腫 (良性／悪性)	雄	8	9	5	7	8						
	雌	1	0	1	1	1						
乳腺／腺腫／腺癌	雄	0	0	0	0	0						
	雌	11	17	20	8	8						
乳腺／線維腺腫	雄	0	0	0	0	0						
	雌	11	14	20	17	14						
甲状腺／C-細胞腫／癌	雄	2	3	1	3	1						
	雌	5	2	2	6	4						
非腫瘍性病変											—	
≥152/166：鼻腔好中球浸潤の発生頻度高値、鼻腔嗅上皮のヒアリン変性**・鼻咽頭部上皮の扁平上皮化生の発生頻度高値**（雌雄） ≥151：体重低値（雄） 684：体重低値（雌） 溶媒群***：鼻腔の好中球浸潤・鼻咽頭部上皮の扁平上皮化生の発生頻度高値（雌雄）、鼻腔嗅上皮のヒアリン変性（雌）												

—: 未検討

a) 空気対照

b) 溶媒

*: 700 及び 1,420 群 (雌) を除く、**166 群 (雌) を除く、***空気対照との比較

5.5 生殖発生毒性試験 (GP)

GP について、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 19)。主な毒性所見として、ラット胚・胎児試験で胎児重量の低値、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で新生児体重の低値が認められた。ウサギを用いた胚・胎児試験で生存胎児数の減少が認められたが、GP 群に用いた個体の偶発的な排卵数低値によるものと判断され、GP 投与の影響と判断しなかった。

表 19 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	皮下	雄: 交配 4 週間前～交配期間～剖検日 (1 回/日) 雌: 交配 2 週間前～妊娠 6 日目 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.1、1、10	親動物: ≥0.1: 体重低値 (雄) ≥1: 体重低値 (雌) 生殖能: なし	親動物 (一般毒性): 1 未満 親動物 (生殖能): 10	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6～17 日目 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 21 日	0 ^{a)} 、0.1、1、10	母動物: 10: 摂餌量・体重・体重増加量低値 胚・胎児: 胎児重量低値	母動物 (一般毒性): 1 胚・胎児発生: 1	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (New Zealand White)	皮下	妊娠 6～18 日目 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	0 ^{a)} 、0.1、1、10	母動物: ≥1: 糞便量・摂餌量・体重・体重増加量低値 胎児: ≥0.1 生存胎児数低値 10: 体重低値	母動物 (一般毒性): 0.1 胚・胎児発生: 1	4.2.3.5.2.4

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	皮下	母動物：妊娠 6 日～出生後 21 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.1、1、10	母動物： ≥1：努力呼吸、摂餌量・体重・体重増加量低値 F1 出生児： 10：体重低値	親動物（一般毒性）：0.1 母動物（生殖能）：10 F1 出生児の発育：1 F1：生殖能：10	4.2.3.5.3.1
-----------------------	-----------	----	-----------------------------	---------------------------	--	--	-------------

a) 生理食塩液

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 GP/FF

申請者は、MDI 製剤を用いて GP 及び FF を同時投与した場合の全身毒性について、FF の薬理作用である β 受容体刺激作用に関連した変化が認められたが、FF 及び GP を単独投与した反復投与毒性試験と比較して、個々の有効性成分の毒性所見の増強や、新たな毒性所見の発現する可能性は低いと説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 BD/GP/FF

申請者は、MDI 製剤を用いて BD、GP 及び FF を同時投与した場合の全身毒性について、BD の薬理作用である糖質コルチコイドの作用に関連した変化が認められたが、BD、FF 及び GP を単独投与した反復投与毒性試験と比較して、個々の有効性成分の毒性所見の増強や、新たな毒性所見の発現する可能性は低いと説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（PT003010 試験、PT010001 試験、PT010002 試験）等の成績が提出された。

GP、FF 及び BD の血漿中濃度は LC-MS/MS（定量下限：それぞれ 1.00、1.00 及び 3.00 pg/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、GP、FF 及び BD の投与量は、それぞれグリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニドとしての用量を送達量として記載し、測定値及び薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 GP/FF 相対的 BA 試験（CTD 5.3.3.1.2 申請品目①、参考 CTD 5.3.3.1.4 申請品目②：PT003010 試験〔2014 年 7 月～2014 年 9 月〕）

日本人健康成人を対象とした無作為化二重盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験（海外試験）において、GP/FF 14.4/4.8 μg 若しくは 7.2/4.8 μg 又は GP 14.4 μg 若しくは 7.2 μg を 1 回 2 吸入、単回吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。GP の AUC_{0-12hr} 及び C_{max} について、GP 28.8 μg に対する GP/FF 28.8/9.6 μg の最小二乗幾何平均比〔90%信頼区間〕は、それぞれ 0.91〔0.77, 1.08〕及び 1.00〔0.80, 1.25〕であり、GP 14.4 μg に対する GP/FF 14.4/9.6 μg の最小二乗幾何平均比〔90%信頼区間〕は、それぞれ 0.88〔0.74, 1.05〕及び 1.23〔0.97, 1.55〕であり、概ね同程度であった。

表 20 GP/FF 又は GP 単回投与時の血漿中 GP 及び FF の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	製剤	GP/FF 投与量 (μg)	例数	AUC _{0-12hr} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
GP	GP/FF	28.8/9.6	24	45.4 ± 19.4	15.2 ± 7.7	0.1 [0.0, 4.0]	9.5 ± 12.0 ^{a)}
		14.4/9.6	22	21.8 ± 9.0	9.09 ± 6.50	0.1 [0.0, 0.1]	4.1 ± 1.4 ^{a)}
	GP	28.8	24	50.6 ± 22.5	16.9 ± 12.9	0.1 [0.0, 2.0]	24.9 ± 30.3 ^{b)}
		14.4	23	24.7 ± 10.8	7.26 ± 4.26	0.1 [0.0, 4.1]	19.1 ± 51.8 ^{c)}
FF	GP/FF	28.8/9.6	24	44.2 ± 15.3	10.7 ± 3.5	0.1 [0.1, 1.0]	5.5 ± 2.4 ^{d)}
		14.4/9.6	23	42.5 ± 12.0	12.0 ± 7.1	0.1 [0.1, 2.0]	5.3 ± 2.3 ^{e)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 14 例、b) 10 例、c) 13 例、d) 21 例、e) 20 例

6.1.2 BD/GP/FF 相対的 BA 試験 (参考 CTD 5.3.3.1.4 申請品目①、5.3.3.1.1 申請品目② : PT010001 試験 [2013 年 11 月～2013 年 12 月]、参考 CTD 5.3.3.1.2 申請品目② : PT010002 試験 [2014 年 6 月～2014 年 9 月])

健康成人を対象とした無作為化二重盲検 6 処置 4 期クロスオーバー試験 (海外試験) において、BD/GP/FF 40/7.2/4.8 μg、80/7.2/4.8 μg 若しくは 160/7.2/4.8 μg、GP/FF 7.2/4.8 μg 又は海外既承認製剤である BD/FF の MDI 製剤 (BD/FF MDI) 80/4.5 μg 若しくは 160/4.5 μg を 1 回 2 吸入、単回吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 BD/GP/FF、GP/FF 又は BD/FF MDI 単回投与時の血漿中 BD、GP 及び FF の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	製剤	BD/GP/FF 投与量 (μg)	例数	AUC ₀₋₁₂ (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
BD	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	79	1,800 ± 678	574 ± 343	0.4 [0.0, 4.0]	2.9 ± 0.5 ^{a)}
		160/14.4/9.6	26	958 ± 358	283 ± 138	0.3 [0.1, 4.0]	2.9 ± 0.6
		80/14.4/9.6	27	474 ± 184	145 ± 82	0.4 [0.0, 2.0]	3.0 ± 0.5
	BD/FF MDI	320/0/9	77	1,560 ± 623	603 ± 453	0.3 [0.0, 4.0]	3.0 ± 0.6 ^{b)}
		160/0/9	28	905 ± 348	307 ± 164	0.3 [0.0, 2.0]	3.0 ± 0.4 ^{c)}
GP	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	73	33.9 ± 25.1 ^{d)}	14.1 ± 12.8	0.1 [0.0, 2.1]	3.2 ± 1.8 ^{d)}
		160/14.4/9.6	23	26.7 ± 15.6 ^{e)}	13.4 ± 10.2	0.1 [0.0, 1.0]	3.1 ± 1.7 ^{e)}
		80/14.4/9.6	24	31.4 ± 27.3 ^{f)}	14.3 ± 15.4	0.1 [0.0, 0.6]	3.1 ± 1.8 ^{f)}
	GP/FF	0/14.4/9.6	67	31.8 ± 17.5 ^{g)}	13.3 ± 13.4	0.1 [0.0, 4.0]	3.2 ± 1.7 ^{g)}
FF	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	79	61.1 ± 18.8 ^{h)}	12.0 ± 5.5	0.3 [0.0, 4.0]	4.9 ± 1.7 ⁱ⁾
		160/14.4/9.6	26	57.9 ± 15.6 ^{j)}	11.0 ± 5.1	0.6 [0.0, 2.0]	5.8 ± 2.2 ^{k)}
		80/14.4/9.6	27	62.6 ± 20.2 ^{l)}	11.8 ± 5.8	0.6 [0.0, 4.0]	4.9 ± 2.3 ^{l)}
	GP/FF	0/14.4/9.6	77	58.2 ± 21.9 ^{m)}	11.0 ± 7.1	0.6 [0.1, 8.0]	5.1 ± 2.0 ⁿ⁾
		320/0/9	77	51.4 ± 17.1 ^{o)}	10.4 ± 5.8	0.1 [0.0, 8.0]	5.2 ± 1.6 ^{p)}
	BD/FF MDI	320/0/9	77	51.4 ± 17.1 ^{o)}	10.4 ± 5.8	0.1 [0.0, 8.0]	5.2 ± 1.6 ^{p)}
		160/0/9	28	47.2 ± 19.2 ^{l)}	9.4 ± 5.4	0.5 [0.0, 4.0]	5.6 ± 1.6 ^{q)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 75 例、b) 71 例、c) 27 例、d) 35 例、e) 14 例、f) 15 例、g) 37 例、h) 76 例、i) 48 例、j) 25 例、k) 13 例、l) 24 例、m) 72 例、n) 51 例、o) 66 例、p) 39 例、q) 16 例

健康成人を対象とした無作為化二重盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験 (海外試験) において、BD/GP/FF 160/7.2/4.8 μg、BD/FF 160/4.8 μg、又は既承認製剤である BD/FF の DPI 製剤 (BD/FF DPI) 160/4.5 μg を 1 回 2 吸入、単回吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。AUC_{0-12hr} 及び C_{max} について、BD/FF DPI に対する BD/GP/FF 320/14.4/9.6 μg の最小二乗幾何平均比 [90% 信頼区間] は、BD でそれぞれ 1.25 [1.07, 1.47] 及び 1.02 [0.81, 1.30]、FF でそれぞれ 1.65 [1.41, 1.93] 及び 1.25 [1.02, 1.54] であり、BD/FF DPI と比較し BD/GP/FF 320/14.4/9.6 μg で高値を示した。

表 22 BD/GP/FF、BD/FF 又は BD/FF DPI 単回投与時の血漿中 BD、GP 及び FF の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	製剤	BD/GP/FF 投与量 (µg)	例数	AUC ₀₋₁₂ (pg・h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
BD	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	64	1,760 ± 754	529 ± 348	0.3 [0.1, 4.0]	3.1 ± 0.4
	BD/FF	320/0/9.6	65	1,830 ± 739	505 ± 265	0.7 [0.0, 4.0]	3.1 ± 0.6
	BD/FF DPI	320/0/9	65	1,520 ± 826	595 ± 512	0.3 [0.0, 2.0]	3.0 ± 0.5 ^{a)}
GP	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	53	21.6 ± 8.6	9.73 ± 7.62	0.1 [0.0, 10.0]	3.9 ± 2.5 ^{b)}
FF	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	60	42.9 ± 18.2	9.36 ± 4.98	0.7 [0.1, 12.0]	5.1 ± 2.2 ^{c)}
	BD/FF	320/0/9.6	62	42.3 ± 14.9	8.34 ± 3.61	0.7 [0.1, 8.0]	5.2 ± 2.5 ^{d)}
	BD/FF DPI	320/0/9	58	26.7 ± 14.3	8.39 ± 5.42	0.1 [0.0, 2.0]	5.2 ± 1.8 ^{e)}

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 64 例、b) 29 例、c) 40 例、d) 47 例、e) 28 例

6.2 臨床薬理試験

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (PT010003 試験)、COPD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (PT010018 試験)、海外第 III 相試験 (PT003006 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (PT010006 試験) 並びに母集団薬物動態解析等の成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.3 申請品目② : PT010003 試験 [2014 年 9 月～2014 年 10 月])

日本人健康成人を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 3 処置 2 期クロスオーバー試験において、BD/GP/FF 80/7.2/4.8 µg 又は 160/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、単回及び 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 BD/GP/FF 単回及び反復投与時の血漿中 BD、GP 及び FF の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	BD/GP/FF 投与量 (µg)	測定時点 (日)	例数	AUC ₀₋₁₂ (pg・h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
BD	160/14.4/9.6	1	16	1,080 ± 293	314 ± 92	0.3 [0.1, 2.0]	3.9 ± 0.9
		8	16	1,540 ± 441	380 ± 107	0.3 [0.0, 1.0]	NC
	320/14.4/9.6	1	15	2,260 ± 746	671 ± 205	0.3 [0.0, 1.0]	4.6 ± 0.6
		8	15	3,280 ± 780	854 ± 189	0.3 [0.1, 1.0]	NC
GP	160/14.4/9.6	1	16	23.1 ± 10.3 ^{a)}	8.76 ± 6.82	0.1 [0.0, 1.0]	6.7 ± 6.7 ^{b)}
		8	16	82.0 ± 28.5	19.8 ± 8.3	0.1 [0.0, 0.3]	NC
	320/14.4/9.6	1	11	30.5 ± 7.6 ^{c)}	12.3 ± 6.4	0.1 [0.0, 0.1]	13.1 ± 17.4 ^{d)}
		8	11	90.8 ± 28.3	24.6 ± 11.4	0.1 [0.0, 0.3]	NC
FF	160/14.4/9.6	1	16	64.1 ± 16.1	11.5 ± 3.3	1.0 [0.1, 4.0]	7.4 ± 3.0 ^{e)}
		8	16	92.7 ± 25.0	24.3 ± 8.6	0.1 [0.1, 0.3]	NC
	320/14.4/9.6	1	15	58.0 ± 14.9	13.7 ± 3.8	0.1 [0.1, 0.7]	4.9 ± 2.1 ^{a)}
		8	15	102 ± 28	27.5 ± 7.8	0.1 [0.1, 0.7]	NC

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

NC : 算出せず

a) 9 例、b) 8 例、c) 10 例、d) 6 例、e) 11 例

6.2.2 COPD 患者における検討

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.2.1 申請品目② : PT010018 試験 [2017 年 8 月～2017 年 12 月])

COPD 患者を対象とした非盲検非対照試験において、BD/GP/FF 160/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入、単回及び 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 BD/GP/FF 320/14.4/9.6 µg 単回及び反復投与時の血漿中 BD、GP 及び FF の薬物動態パラメータ (COPD 患者)

測定対象	測定時点 (日)	例数	AUC ₀₋₁₂ (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
BD	1	29	2,600 ± 904	796 ± 350	0.3 [0.1, 1.0]	6.3 ± 1.6 ^{a)}
	8	27	3,380 ± 1510	766 ± 365	0.7 [0.1, 2.0]	NC
GP	1	27	46.5 ± 20.1 ^{b)}	21.2 ± 12.5	0.0 [0.0, 4.0]	13.8 ± 17.2 ^{c)}
	8	25	81.9 ± 33.3 ^{d)}	21.7 ± 13.2	0.1 [0.0, 1.0]	NC
FF	1	29	33.9 ± 10.1 ^{e)}	6.9 ± 2.6	0.3 [0.1, 10.0]	6.3 ± 2.7 ^{f)}
	8	27	49.3 ± 13.5 ^{e)}	7.9 ± 2.6	0.7 [0.0, 12.0]	NC

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

NC : 算出せず

a) 24 例、b) 22 例、c) 12 例、d) 23 例、e) 25 例、f) 16 例

6.2.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.12 申請品目①、参考 CTD 5.3.5.1.13 申請品目② : PT003006 試験 [2013 年 6 月～2015 年 2 月])

COPD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁵⁾において、GP/FF 7.2/4.8 µg、GP 7.2 µg 又は FF 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 GP/FF、GP 又は FF 反復投与時の血漿中 GP 及び FF の薬物動態パラメータ (COPD 患者)

測定対象	製剤	GP/FF 投与量 (µg)	測定時点	例数	AUC ₀₋₁₂ (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
GP	GP/FF	14.4/9.6	1 日目	73	42.0 ± 21.8 ^{a)}	20.0 ± 14.7	0.1 [0.0, 8.0]	2.8 ± 1.5 ^{b)}
			12 週目	60	93.4 ± 58.3 ^{a)}	28.7 ± 20.4	0.1 [0.0, 4.5]	4.6 ± 1.2 ^{c)}
	GP	14.4/0	1 日目	58	47.3 ± 28.0 ^{d)}	19.6 ± 14.7	0.1 [0.0, 1.1]	3.1 ± 1.1 ^{e)}
			12 週目	52	89.3 ± 43.9 ^{f)}	23.5 ± 16.6	0.1 [0.0, 12.0]	5.2 ^{g)}
FF	GP/FF	14.4/9.6	1 日目	74	49.2 ± 20.1 ^{b)}	9.85 ± 4.97	0.4 [0.0, 4.0]	4.3 ± 1.0 ⁱ⁾
			12 週目	60	77.4 ± 32.5 ^{j)}	13.2 ± 6.2	0.4 [0.0, 8.0]	4.2 ± 0.7 ^{k)}
	FF	0/9.6	1 日目	62	44.3 ± 14.3 ^{l)}	8.33 ± 3.94	1.0 [0.0, 12.0]	4.3 ± 0.8 ^{l)}
			12 週目	52	75.7 ± 44.4 ^{m)}	12.3 ± 6.1	1.0 [0.1, 8.0] ⁿ⁾	4.6 ± 0.6 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 48 例、b) 10 例、c) 2 例、d) 36 例、e) 7 例、f) 39 例、g) 1 例、h) 60 例、i) 18 例、j) 49 例、k) 9 例、l) 16 例、m) 40 例、n) 51 例

6.2.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.16 : PT010006 試験 [2015 年 8 月～2018 年 1 月])

COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (7.2.2 参照)において、BD/GP/FF 160/7.2/4.8 µg、GP/FF 7.2/4.8 µg、BD/FF 160/4.8 µg 又は BD/FF DPI 160/4.5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回 24 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 BD/GP/FF、GP/FF、BD/FF 又は BD/FF DPI 反復投与時の血漿中 BD、GP 及び FF の薬物動態パラメータ (COPD 患者)

測定対象	製剤	BD/GP/FF 投与量 (µg)	例数	AUC ₀₋₁₂ (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
BD	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	75	2,970 ± 1430 ^{a)}	760 ± 394	0.4 [0.0, 12.1] ^{b)}	4.6 ± 1.7 ^{c)}
	BD/FF	320/0/9.6	39	2,890 ± 1290 ^{d)}	744 ± 354	1.0 [0.0, 4.2]	4.7 ± 1.7 ^{e)}
	BD/FF DPI	320/0/9	27	2,520 ± 1130 ^{f)}	716 ± 371	0.3 [0.0, 1.0]	4.6 ± 1.3 ^{g)}
GP	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	74	88.3 ± 56.9 ^{b)}	22.9 ± 15.7	0.1 [0.0, 12.1]	8.0 ± 3.0 ⁱ⁾
	GP/FF	0/14.4/9.6	61	102 ± 77.1 ^{j)}	28.0 ± 31.3	0.1 [0.0, 12.0] ^{k)}	7.4 ± 2.7 ^{l)}
FF	BD/GP/FF	320/14.4/9.6	74	64.5 ± 46.0 ^{b)}	10.1 ± 6.8	1.0 [0.0, 12.1]	5.8 ± 2.3 ^{j)}
	GP/FF	0/14.4/9.6	61	63.8 ± 35.4 ^{m)}	13.9 ± 13.9	0.9 [0.0, 12.1] ⁿ⁾	7.5 ± 5.8 ^{o)}
	BD/FF	320/0/9.6	39	51.1 ± 18.9 ^{p)}	8.50 ± 4.29	1.0 [0.1, 10.0] ⁱ⁾	7.7 ± 5.2 ^{q)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 65 例、b) 73 例、c) 51 例、d) 35 例、e) 29 例、f) 24 例、g) 21 例、h) 53 例、i) 38 例、j) 54 例、k) 60 例、l) 41 例、m) 49 例、n) 59 例、o) 36 例、p) 27 例、q) 18 例

⁵⁾ GP/FF の有効性及び安全性を検討した、プラセボ、GP 及び FF を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験

6.2.3 母集団薬物動態解析

6.2.3.1 GP/FF 母集団薬物動態解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1 申請品目①)

COPD 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (PT0010801、PT0050801 試験)、海外第 II 相試験 (PT0031002、PT005003、PT009001 試験) 及び海外第 III 相試験 (PT003006、PT003013 試験) から得られた血漿中 GP 濃度データ (計 311 例、6,025 測定点) 及び血漿中 FF 濃度データ (計 437 例、7,783 測定点) を用いて、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析が実施された ()。

最終モデルは、GP 及び FF とともに 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルとされ、GP では CL/F 及び Q/F に対してベースラインにおける体重及び eGFR、中央コンパートメントにおける見かけの分布容積に対してベースラインにおける体重、Ka に対して喫煙状況、並びに F_{rel} に対して喫煙状況、スプレーの使用及び薬物相互作用が、FF では CL/F に対して体重及び喫煙状況、中央コンパートメントにおける見かけの分布容積に対してベースラインにおける体重、並びに Ka に対して喫煙状況及び COPD 重症度がそれぞれ共変量として組み込まれた。

最終モデルから推定された CL/F 及び Vc/F [相対標準誤差] は、GP で 143 L/h [4.85%] 及び 712 L [6.49%]、FF で 97.9 L/h [2.93%] 及び 971 L [3.23%] であった。

6.2.3.2 BD/GP/FF 母集団薬物動態解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1 申請品目②)

COPD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (PT010018 試験)、海外第 I / II 相試験 (PT0010801、PT0050801 試験)、海外第 II 相試験 (PT0031002、PT005003、PT009001 試験)、海外第 III 相試験 (PT003006、PT003013 試験)、国際共同第 III 相試験 (PT010006 試験) から得られた血漿中 BD 濃度データ (計 220 例、3,930 測定点)、血漿中 GP 濃度データ (計 481 例、7,612 測定点) 及び血漿中 FF 濃度データ (計 652 例、10,277 測定点) を用いて、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析が実施された ()。

最終モデルは、BD では 1 次吸収を伴う 3-コンパートメントモデル、GP 及び FF では 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルとされ、BD では見かけのコンパートメント間クリアランス [Q_{p1}/F 及び Q_{p2}/F] に対して体重並びに CL/F に対して年齢が、GP では CL/F に対して eGFR、中央及び抹消コンパートメントにおける見かけの分布容積 [V_c/F 及び V_p/F] 並びに Q/F に対して体重、Ka に対して喫煙状況、並びに F_{rel} に対して喫煙状況、スプレーの使用及び試験間差が、FF では CL/F に対して体重及び喫煙状況、Vc/F に対して体重、Ka に対して喫煙状況及び COPD 重症度、並びに F_{rel} に対して製剤の違いと試験間差がそれぞれ共変量として組み込まれた。

最終モデルから推定された CL/F 及び Vc/F [相対標準誤差] は、BD で 122 L/h [0.753%] 及び 357 L [1.08%]、GP で 166 L/h [0.944%] 及び 1,120 L [0.829%]、FF で 124 L/h [0.891%] 及び 1,240 L [0.721%] であった。

6.2.4 薬力学試験

6.2.4.1 QT/QTc 間隔への影響 (CTD 5.3.4.1.1 申請品目①、参考 CTD 5.3.4.1.1 申請品目② : PT003009 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

健康成人を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 5 処置 4 期クロスオーバー試験 (海外試験) において、GP 投与による QTc 間隔への影響が検討された。GP 57.6 µg、GP/FF 7.2/4.8、57.6/19.2 µg 若しくはプラセボを 1 回 2 吸入、単回吸入投与、又はモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) を単回経口投与したとき、QTc 間隔 (QTcI) のベースラインからの変化量について、GP 115.2 µg、GP/FF 14.4/9.6、

115.2/38.4 µg 投与時とプラセボ投与時との差（調整済み平均値 [90%信頼区間]）は最大でそれぞれ 0.8 [−1.3, 3.0]、3.1 [1.4, 4.7] 及び 7.6 [6.0, 9.2] msec であり、いずれの 90%信頼区間の上限値も 10 msec 未満であった。一方、モキシフロキサシン群とプラセボ群との差の平均値 [90%信頼区間] は最大で 9.3 [7.7, 10.9] msec であり、90%信頼区間の下限が 5 msec 以上であった。なお、血漿中 GP 及び FF の薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであった。

表 27 GP/FF 又は GP 反復投与時の血漿中 GP 及び FF の薬物動態パラメータ（健康成人）

製剤	用量 (µg)	GP		FF	
		C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-12hr} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-12hr} (pg·h/mL)
GP/FF	14.4/9.6	15.8 ± 11.6 ^{a)}	29.9 ± 23.4 ^{a)}	11.6 ± 6.7	40.7 ± 17.6
	115.2/38.4	105 ± 156	179 ± 102	39.4 ± 21.8	148 ± 59
GP	115.2	97.4 ± 102.8	220 ± 122	—	—

平均値 ± 標準偏差 (66 例)

a) 55 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 民族差について

6.R.1.1 GP/FF

申請者は、GP/FF 投与時の GP 及び FF の薬物動態の民族差を以下のように説明している。

日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（PT003010 試験）及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（PT010001 試験）の成績等から、GP/FF 投与時の GP 及び FF のいずれの薬物動態パラメータについても、日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった（表 20 及び表 21）。

6.R.1.2 BD/GP/FF

申請者は、BD/GP/FF 投与時の BD、GP 及び FF の薬物動態の民族差を以下のように説明している。

日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（PT010003 試験）及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（PT010001 試験、PT010002 試験）の成績等における以下の点を踏まえ、BD/GP/FF 投与時の BD、GP 及び FF の薬物動態について、日本人と外国人で明らかな差異はないと考える。

- BD/GP/FF 投与時の BD の曝露量について、外国人と比較し日本人で高い傾向が認められたが（表 21～表 23）、日本人で観測された C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の分布範囲は、概ね外国人で観測された分布の範囲内であった（BD/GP/FF 320/14.4/9.6 µg 単回投与時の BD の C_{max} の範囲：PT010003 試験 [291, 984] pg/mL、PT010001 試験及び PT010002 試験 [48.4, 1,690] pg/mL、BD/GP/FF 320/14.4/9.6 µg 単回投与時の BD の AUC_{0-12hr} の範囲：PT010003 試験 [1,371, 4,436] pg·h/mL、PT010001 試験及び PT010002 試験 [281, 4,209] pg·h/mL）。
- BD/GP/FF 投与時の GP 及び FF の薬物動態パラメータについては、日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった（表 21～表 23）。

以上、6.R.1.1 及び 6.R.1.2 における検討について、機構は、申請者の説明を了承し、日本人 COPD 患者が参加した国際共同試験成績を GP/FF 及び BD/GP/FF の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。ただし、日本人における BD/GP/FF 投与時の BD の曝露量は外国人と比較して高い傾向が認められていること、GP/FF 及び BD/GP/FF と同一の吸入器で FF を含む製剤を投与した時の FF の曝露量は既承認製剤投与時と比較して高い傾向が認めら

れていること（表 22）等を踏まえ、日本人 COPD 患者における GP/FF 及び BD/GP/FF の用法・用量については、臨床試験成績も踏まえ慎重に判断したい。

6.R.2 腎機能の影響について

6.R.2.1 GP/FF

申請者は、GP/FF 投与時の GP 及び FF の曝露量に及ぼす腎機能の影響を以下のように説明している。

GP に関し、母集団薬物動態解析の対象となった患者よりも低い eGFR 値を有する COPD 患者を想定し、母集団薬物動態解析モデルに基づき GP の曝露量を推定したところ、軽度、中等度及び重度腎機能障害（eGFR として、それぞれ 60、30 及び 15 mL/min/1.73m²を想定）により定常状態における AUC_{0-12hr} がそれぞれ約 20%、70%及び 130%上昇することが示唆された。なお、腎機能は FF の曝露量に対し影響を及ぼさなかった。以上より、腎機能低下に伴う GP の曝露量の増加について、添付文書において情報提供を行う予定である。

6.R.2.2 BD/GP/FF

申請者は、BD/GP/FF 投与時の BD、GP 及び FF の曝露量に及ぼす腎機能の影響を以下のように説明している。

GP に関し、eGFR が 45.0 mL/min の患者を想定し、母集団薬物動態解析モデルに基づき GP の曝露量を推定したところ、C_{min} が 95%、C_{max} が 28%、AUC_{0-12hr} が 68%上昇することが示唆された。なお、腎機能は BD、FF の曝露量に対し影響を及ぼさなかった。以上より、腎機能低下に伴う GP の曝露量の増加について、添付文書において情報提供を行う予定である。

以上、6.R.2.1 及び 6.R.2.2 における検討について、機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す 7 試験が提出された。なお、特に記載のない限り、GP、FF 及び BD の投与量は、それぞれグリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニドとしての用量を、送達量として記載する。

表 28 主な有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	PT001004 試験	II	COPD 患者	66	GP 7.2 µg、14.4 µg、28.8 µg 又はプラセボを 1 日 2 回吸入投与	有効性 安全性
海外	PT005003 試験	II	COPD 患者	50	FF 7.2 µg、9.6 µg、19.2 µg、FF DPI 10 µg、20 µg 又はプラセボを単回吸入投与	有効性 安全性 PK
海外	PT003005 試験	II	COPD 患者	159	GP/FF 0.96/9.6 µg、1.9/9.6 µg、3.7/9.6 µg、7.2/9.6 µg、14.4/9.6 µg、FF 9.6 µg 若しくは GP 14.4 µg を 1 日 2 回又はチオトロピウム臭化物 18 µg を 1 日 1 回吸入投与	有効性 安全性
海外	PT009001 試験 ^{a)}	II	COPD 患者	180	BD/FF 80/9.6 µg、160/9.6 µg、320/9.6 µg、BD 320 µg 又は FF 9.6 µg を 1 日 2 回吸入投与	有効性 安全性 PK
国際共同	PT003014 試験 ^{b)}	III	COPD 患者	①555 ②483 ③480 ④238	1 日 2 回吸入投与 ① GP/FF 14.4/9.6 µg ② FF 9.6 µg ③ GP 14.4 µg ④ プラセボ	有効性 安全性
国際共同	PT010006 試験	III	COPD 患者	①640 ②627 ③316 ④319	1 日 2 回吸入投与 ① BD/GP/FF 320/14.4/9.6 µg ② GP/FF 14.4/9.6 µg ③ BD/FF 320/9.6 µg ④ BD/FF DPI 320/9 µg	有効性 安全性 PK
国内	PT010007 試験	III	PT010006 試験に参加した日本人 COPD 患者	347	1 日 2 回吸入投与 ① BD/GP/FF 320/14.4/9.6 µg ② GP/FF 14.4/9.6 µg ③ BD/FF 320/9.6 µg ④ BD/FF DPI 320/9 µg	有効性 安全性

a) 申請品目①の臨床データパッケージでは、参考資料

b) 申請品目②の臨床データパッケージでは、参考資料

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 GP 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.4 : PT001004 試験〔2015 年 1 月～2015 年 9 月〕）

COPD 患者⁶⁾（目標例数 60 例）を対象に、GP の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、GP 3.6 µg、7.2 µg、14.4 µg 又はプラセボを 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与することと設定され（それぞれ GP 7.2 µg 投与期、GP 14.4 µg 投与期、GP 28.8 µg 投与期及びプラセボ投与期）、投与期間は 7 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 5～21 日と設定された。

66 例が 1 期目に GP 7.2 µg、14.4 µg、28.8 µg 又はプラセボの各処置に無作為化された。4 期目終了時点で GP 7.2 µg 投与期 62 例、GP 14.4 µg 投与期 63 例、GP 28.8 µg 投与期 61 例、プラセボ投与期 65 例に治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。このうち少なくとも 2 つの投与期で治験薬投与後の呼吸機能のデータが得られた GP 7.2 µg 投与期 62 例、GP 14.4 µg 投与期 61 例、GP 28.8 µg 投与期 61 例、プラセボ投与期 62 例が mITT 集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 7.6% (5/66 例) に認められ、主な中止理由は患者希望（2 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 8 日後における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 29 のとおりであった。

⁶⁾ 喫煙歴が 10 pack-years 以上、気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満、気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 30% 以上 80%未満の COPD 患者

表 29 投与 8 日後における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与期	GP 7.2 µg 投与期	GP 14.4 µg 投与期	GP 28.8 µg 投与期	プラセボ投与期
ベースライン ^{a)}	1,569 ± 552 (62)	1,582 ± 547 (61)	1,582 ± 547 (61)	1,582 ± 547 (61)
投与 8 日後	1,648 ± 548 (62)	1,679 ± 527 (61)	1,682 ± 524 (61)	1,549 ± 555 (61)
ベースラインからの変化量	79 ± 130 (62)	97 ± 121 (61)	101 ± 151 (61)	-32 ± 126 (61)
プラセボ投与期との差 ^{b)} [95%信頼区間]	108 [72, 144]	129 [93, 165]	131 [95, 168]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 各用量の初回投与前値 (投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値) の平均値

b) 治療、ベースライン値、投与期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデル

有害事象は、GP 7.2 µg 投与期 11.3% (7/62 例)、GP 14.4 µg 投与期 9.5% (6/63 例)、GP 28.8 µg 投与期 8.2% (5/61 例)、プラセボ投与期 9.2% (6/65 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (GP 7.2 µg 投与期 1 例、GP 14.4 µg 投与期 2 例、プラセボ投与期 1 例)、発疹 (GP 28.8 µg 投与期 2 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (肺炎／慢性閉塞性肺疾患) に認められた。

副作用は、GP 7.2 µg 投与期 1.6% (1/62 例)、GP 14.4 µg 投与期 1.6% (1/63 例)、プラセボ投与期 1.5% (1/65 例) に認められた。

7.1.2 FF 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.6 : PT005003 試験 [2011 年 5 月～2011 年 7 月])

COPD 患者⁷⁾ (目標例数 48 例) を対象に、FF の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検⁸⁾ 6 処置 6 期クロスオーバー試験が米国で実施された。

用法・用量は、FF 3.6 µg、4.8 µg、9.6 µg 若しくはプラセボを 1 回 2 吸入又は海外既承認製剤である FF の DPI 製剤 (FF DPI) 10 µg を 1 回 1 吸入若しくは 2 吸入、単回吸入投与することと設定され (それぞれ FF 7.2 µg 投与期、FF 9.6 µg 投与期、FF 19.2 µg 投与期、プラセボ投与期、FF DPI 10 µg 投与期及び FF DPI 20 µg 投与期)、各投与の間の休薬期間は 3～10 日と設定された。

50 例が 1 期目に FF 7.2 µg、9.6 µg、19.2 µg、プラセボ、FF DPI 10 µg、FF DPI 20 µg 投与期に無作為化され、6 期目終了時点で FF 7.2 µg 投与期 47 例、FF 9.6 µg 投与期 47 例、FF 19.2 µg 投与期 46 例、プラセボ投与期 48 例、FF DPI 10 µg 投与期 46 例、FF DPI 20 µg 投与期 48 例に治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。このうち少なくとも 3 つの投与期で 12 時間の経時的な呼吸機能のデータが得られた FF 7.2 µg 群 47 例、FF 9.6 µg 群 46 例、FF 19.2 µg 群 45 例、プラセボ群 43 例、FF DPI 10 µg 群 45 例、FF DPI 20 µg 群 46 例が mITT 集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 10.0% (5/50 例) に認められ、主な中止理由は患者希望、中止基準抵触 (各 2 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ (定義は 10 項参照) は表 30 のとおりであり、FF 及び FF DPI の各用量投与期とプラセボ投与期との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

⁷⁾ 喫煙歴が 10 pack-years 以上、気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満、気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 30% 以上 80% 未満であり、気道可逆性 (サルブタモール 4 吸入後の FEV₁ が 12% 超かつ 150 mL 超増加、又はサルブタモール 2 吸入後の FEV₁ が 200 mL 以上増加) が認められる COPD 患者

⁸⁾ FF DPI 群は非盲検とされた

表 30 単回投与後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ (mL) (mITT 集団)

投与期	FF 7.2 µg 投与期	FF 9.6 µg 投与期	FF 19.2 µg 投与期	FF DPI 10 µg 投与期	FF DPI 20 µg 投与期	プラセボ 投与期
ベースラインの FEV ₁ ^{a)}	1,213 ± 436 (47)	1,222 ± 462 (46)	1,223 ± 465 (45)	1,220 ± 484 (45)	1,229 ± 484 (46)	1,226 ± 491 (43)
標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	1,437 ± 452 (46)	1,440 ± 465 (45)	1,482 ± 487 (44)	1,469 ± 497 (44)	1,523 ± 478 (46)	1,279 ± 481 (41)
標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂ ^{b)} [95%信頼区間]	1,445 [1,382, 1,508]	1,450 [1,387, 1,513]	1,492 [1,430, 1,555]	1,489 [1,426, 1,552]	1,541 [1,478, 1,603]	1,281 [1,218, 1,344]
プラセボ投与期との差 ^{b)} [95%信頼区間]	164 [130, 198]	169 [135, 203]	211 [177, 245]	208 [174, 242]	260 [226, 293]	
p 値 ^{b)c)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 60 分前及び 30 分前の FEV₁ の平均値b) 治療、ベースラインの FEV₁、投与期及び投与順序を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

c) 有意水準両側 5%、階層的検定により多重性を調整

有害事象は、FF 7.2 µg 投与期 6.4% (3/47 例 [高血圧/変形性関節症、角膜擦過傷、発熱各 1 例])、FF 9.6 µg 投与期 4.3% (2/47 例 [歯の完全脱臼、尿路閉塞各 1 例])、FF 19.2 µg 投与期 6.5% (3/46 例 [振戦、椎間板変性症、2 型糖尿病各 1 例])、FF DPI 10 µg 投与期 8.7% (4/46 例 [振戦 2 例、血中ビリルビン増加、血中カリウム減少各 1 例])、FF DPI 20 µg 投与期 10.4% (5/48 例 [鼻咽頭炎、鼻咽頭炎/肝酵素上昇、上気道感染、筋肉痛、四肢痛各 1 例])、プラセボ投与期 4.2% (2/48 例 [呼吸困難、下痢各 1 例]) に認められた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、FF DPI 20 µg 投与期 1 例に認められた。

副作用は、FF DPI 10 µg 投与期 4.3% (2/46 例) に認められた。

7.1.3 GP/FF 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.11 申請品目①、5.3.5.1.12 申請品目② : PT003005 試験 [2012 年 5 月～2012 年 9 月])

COPD 患者⁹⁾ (目標例数 160 例) を対象に、GP/FF の有効性及び安全性を検討するため、GP 及び FF を対照とした無作為化二重盲検¹⁰⁾ 8 処置 4 期クロスオーバー試験が米国で実施された。

用法・用量は、GP/FF 0.48/4.8 µg、0.96/4.8 µg、1.8/4.8 µg、3.6/4.8 µg、7.2/4.8 µg、GP 7.2 µg 若しくは FF 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与又は既承認製剤であるチオトロピウム臭化物の DPI 製剤 (Tiotropium) 18 µg を 1 回 1 吸入、1 日 1 回吸入投与することと設定され (それぞれ GP/FF 0.96/9.6 µg 投与期、GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期、GP/FF 3.7/9.6 µg 投与期、GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期、GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期、GP 14.4 µg 投与期、FF 9.6 µg 投与期及び Tiotropium 投与期)、投与期間は 7 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 7～21 日と設定された。

各被験者の投与期の数は 4 期とされ、8 つの処置のうち 4 つの処置が無作為に割り付けられた。159 例が無作為化¹¹⁾され、4 期目終了時点で GP/FF 0.96/9.6 µg 投与期 68 例、GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期 71 例、GP/FF 3.7/9.6 µg 投与期 67 例、GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期 70 例、GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期 71 例、GP 14.4 µg 投与期 66 例、FF 9.6 µg 投与期 73 例、Tiotropium 投与期 71 例に治験薬が投与された。また当該集団からベースライン時及び治験薬投与後の有効性データが得られた集団が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、

⁹⁾ 喫煙歴が 10 pack-years 以上、気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満、気管支拡張薬投与後の FEV₁ が 750 mL 以上かつ予測値の 30%以上 80%未満の COPD 患者

¹⁰⁾ Tiotropium 投与期は非盲検とされた

¹¹⁾ 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 80%未満の患者が無作為化された

このうち少なくとも 2 つの投与期で治験薬投与初日及び 7 日後における投与前の有効性データ及び治験薬投与 7 日後における投与 2 時間後の有効性データが得られた GP/FF 0.96/9.6µg 投与期 65 例、GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期 61 例、GP/FF 3.7/9.6 µg 投与期 61 例、GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期 56 例、GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期 63 例、GP 14.4 µg 投与期 60 例、FF 9.6 µg 投与期 62 例、Tiotropium 投与期 63 例が mITT 集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 24.5% (39/159 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (14 例)、中止基準抵触 (9 例)、患者希望 (7 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 7 日後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ (定義は 10 項参照) は表 31 のとおりであった。

表 31 投与 7 日後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ (mL) (mITT 集団)

投与期	GP/FF 0.96/9.6µg 投与期	GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期	GP/FF 3.7/9.6 µg 投与期	GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期	GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期	GP 14.4 µg 投与期	FF 9.6 µg 投与期	Tiotropium 投与期
ベースラインの FEV ₁ ^{a)}	1,245 ± 514 (65)	1,369 ± 572 (61)	1,274 ± 463 (61)	1,359 ± 477 (56)	1,300 ± 482 (63)	1,299 ± 583 (60)	1,368 ± 587 (62)	1,260 ± 534 (63)
投与 7 日後の 標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	1,466 ± 566 (60)	1,646 ± 555 (57)	1,511 ± 458 (57)	1,606 ± 477 (52)	1,583 ± 526 (59)	1,461 ± 580 (57)	1,536 ± 588 (57)	1,441 ± 533 (60)
投与 7 日後の 標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂ ^{b)} [95%信頼区間]	1,508 [1,472, 1,545]	1,538 [1,502, 1,575]	1,539 [1,502, 1,575]	1,547 [1,509, 1,585]	1,591 [1,554, 1,628]	1,452 [1,415, 1,489]	1,467 [1,430, 1,505]	1,489 [1,453, 1,525]
GP 14.4 µg 投与期との差 ^{b)} [95%信頼区間]	57 [15, 99]	87 [44, 130]	87 [44, 130]	95 [51, 139]	139 [97, 182]			
FF 9.6 µg 投与期との差 ^{b)} [95%信頼区間]	41 [-1, 83]	71 [29, 114]	71 [29, 114]	79 [35, 124]	124 [81, 166]			

平均値±標準偏差 (例数)

a) 各用量の初回投与前値 (投与 60 分前及び 30 分前の FEV₁ の平均値) の平均値

b) 治療、ベースラインの FEV₁、可逆性の割合、投与順序及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

有害事象は、GP/FF 0.96/9.6 µg 投与期 14.7% (10/68 例)、GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期 28.2% (20/71 例)、GP/FF 3.7/9.6 µg 投与期 28.4% (19/67 例)、GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期 27.1% (19/70 例)、GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期 23.9% (17/71 例)、GP 14.4 µg 投与期 36.4% (24/66 例)、FF 9.6 µg 投与期 28.8% (21/73 例)、Tiotropium 投与期 26.8% (19/71 例) に認められ、主な事象は表 32 のとおりであった。

死亡は GP/FF 0.96/9.6µg 投与期 1 例 (心肺停止) 及び FF 9.6 µg 投与期 1 例 (突然死) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、GP/FF 0.96/9.6 µg 投与期 2 例 (心肺停止、頻脈各 1 例)、GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期 1 例 (脊椎圧迫骨折)、GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期 1 例 (一過性脳虚血発作)、GP 14.4 µg 投与期 1 例 (気胸)、FF 9.6 µg 投与期 1 例 (突然死) に認められた。中止に至った有害事象は、GP/FF 0.96/9.6 µg 投与期 2 例、GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期 1 例、GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期 2 例、GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期 3 例、GP 14.4 µg 投与期 1 例、FF 9.6 µg 投与期 2 例、Tiotropium 投与期 2 例に認められた。

副作用は、GP/FF 0.96/9.6µg 投与期 7.4% (5/68 例)、GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期 14.1% (10/71 例)、GP/FF 3.7/9.6 µg 投与期 10.4% (7/67 例)、GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期 18.6% (13/70 例)、GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期 11.3% (8/71 例)、GP 14.4 µg 投与期 16.7% (11/66 例)、FF 9.6 µg 投与期 9.6% (7/73 例)、Tiotropium 投与期 9.9% (7/71 例) に認められた。

表 32 いずれかの投与期で 2.0%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	GP/FF 0.96/9.6µg 投与期 (68 例)	GP/FF 1.9/9.6 µg 投与期 (71 例)	GP/FF 3.7/9.6 µg 投与期 (67 例)	GP/FF 7.2/9.6 µg 投与期 (70 例)	GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期 (71 例)	GP 14.4 µg 投与期 (66 例)	FF 9.6 µg 投与期 (73 例)	Tiotropium 投与期 (71 例)
口内乾燥	1 (1.5)	5 (7.0)	3 (4.5)	3 (4.3)	2 (2.8)	8 (12.1)	6 (8.2)	6 (8.5)
振戦	1 (1.5)	4 (5.6)	2 (3.0)	5 (7.1)	0	0	2 (2.7)	0
頭痛	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (2.7)	0
心房細動	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	2 (2.8)
鼻咽頭炎	0	2 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
転落	0	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	0	0	1 (1.4)	0
筋骨格痛	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (3.0)	0	2 (2.8)
上気道感染	0	0	2 (3.0)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	2 (3.0)	0	0
咳嗽	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.8)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (1.4)	3 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
嘔吐	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.5)	0	1 (1.4)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.8)

例数 (%)

7.1.4 BD/FF 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.7 申請品目①、5.3.5.1.8 申請品目②：PT009001 試験〔2014 年 8 月～2015 年 3 月〕）

COPD 患者¹²⁾（目標例数 160 例）を対象に、BD/FF の有効性及び安全性を検討するため、BD 及び FF を対照とした無作為化二重盲検 5 処置 4 期クロスオーバー試験が米国で実施された。

用法・用量は、BD/FF 40/4.8 µg、80/4.8 µg、160/4.8 µg、BD 160 µg 又は FF 4.8 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与することと設定され（それぞれ BD/FF 80/9.6 µg 投与期、BD/FF 160/9.6 µg 投与期、BD/FF 320/9.6 µg 投与期、BD 320 µg 投与期及び FF 9.6 µg 投与期）、投与期間は 29 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 14～21 日間と設定された。

各被験者の投与期の数は 4 期とされ、5 つの処置のうち 4 つの処置の実施が定められた 12 通りの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。180 例が無作為化¹³⁾ ¹⁴⁾され、BD/FF 80/9.6 µg 投与期 103 例、BD/FF 160/9.6 µg 投与期 106 例、BD/FF 320/9.6 µg 投与期 155 例、BD 320 µg 投与期 108 例及び FF 9.6 µg 投与期 157 例に治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。このうち少なくとも 2 つの投与期で治験薬投与後の有効性データが得られた BD/FF 80/9.6 µg 投与期 98 例、BD/FF 160/9.6 µg 投与期 100 例、BD/FF 320/9.6 µg 投与期 152 例、BD 320 µg 投与期 104 例及び FF 9.6 µg 投与期 148 例が mITT 集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 26.1%（47/180 例）に認められ、主な中止理由は中止基準抵触（24 例）、患者希望（14 例）等であった。

有効性の主要評価項目である、投与 29 日後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂（定義は 10 項参照）は表 33 のとおりであり、BD/FF の各用量投与期と BD 320 µg 投与期との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

¹²⁾ 喫煙歴が 10 pack-years 以上、FEV₁/FVC 比が 0.70 未満、気管支拡張薬投与後の FEV₁が予測値の 30%以上 80%未満の COPD 患者

¹³⁾ 気管支拡張薬投与前の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満、治験薬投与 60 分前及び 30 分前の FEV₁の平均値が予測値の 80%未満の患者が無作為化された

¹⁴⁾ 薬物動態試験への参加の有無が層別因子とされた

表 33 投与 29 日後の標準化 FEV₁ AUC₀₋₁₂ (mL) (mITT 集団)

投与期	BD/FF 80/9.6 µg 投与期	BD/FF 160/9.6 µg 投与期	BD/FF 320/9.6 µg 投与期	BD 320 µg 投与期	FF 9.6 µg 投与期
ベースラインの FEV ₁ ^{a)}	1,247 ± 433 (98)	1,236 ± 499 (100)	1,238 ± 466 (152)	1,225 ± 454 (104)	1,225 ± 458 (148)
投与 29 日後の 標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	209 ± 249 (96)	202 ± 241 (98)	240 ± 232 (148)	19 ± 170 (99)	188 ± 217 (142)
投与 29 日後の 標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂ ^{b)} [95%信頼区間]	205 [165, 244]	197 [158, 236]	231 [197, 266]	11 [−28, 50]	176 [141, 210]
BD 320 µg 投与期との差 ^{b)} [95%信頼区間] p 値 ^{b)c)}	194 [150, 237] <0.0001	186 [143, 230] <0.0001	221 [182, 259] <0.0001		
FF 9.6 µg 投与期との差 ^{b)} [95%信頼区間]	29 [−10, 68]	21 [−18, 60]	56 [22, 90]		

平均値±標準偏差（例数）

a) 各用量の初回投与前値（投与 60 分前及び 30 分前の FEV₁ の平均値）の平均値

b) 治療、ベースラインの FEV₁、可逆性の割合及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

c) 有意水準は両側 5%。検定の多重性は、高用量からの逐次検定手順により調整された

有害事象は、BD/FF 80/9.6 µg 投与期 29.1% (30/103 例)、BD/FF 160/9.6 µg 投与期 28.3% (30/106 例)、BD/FF 320/9.6 µg 投与期 31.0% (48/155 例)、BD 320 µg 投与期 27.8% (30/108 例) 及び FF 9.6 µg 投与期 26.1% (41/157 例) に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、BD/FF 80/9.6 µg 投与期 3 例（脳血管発作、急性心筋梗塞、狭心症／慢性閉塞性肺疾患各 1 例）、BD/FF 160/9.6 µg 投与期 2 例（背部痛、小腸閉塞）、BD/FF 320/9.6 µg 投与期 4 例（慢性閉塞性肺疾患、喉頭浮腫、冠動脈疾患、胃腸炎各 1 例）、BD 320 µg 投与期 4 例（変形性関節症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎／慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、前立腺癌各 1 例）、及び FF 9.6 µg 投与期 2 例（虫垂炎、不安）に認められた。中止に至った有害事象は、BD/FF 80/9.6 µg 投与期 3 例、BD/FF 320/9.6 µg 投与期 1 例、BD 320 µg 投与期 2 例に認められた。

副作用は、BD/FF 80/9.6 µg 投与期 3.9% (4/103 例)、BD/FF 160/9.6 µg 投与期 2.8% (3/106 例)、BD/FF 320/9.6 µg 投与期 3.2% (5/155 例)、BD 320 µg 投与期 5.6% (6/108 例) 及び FF 9.6 µg 投与期 1.9% (3/157 例) に認められた。

表 34 いずれかの投与期で 2.0%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	BD/FF 80/9.6 µg 投与期 (103 例)	BD/FF 160/9.6 µg 投与期 (106 例)	BD/FF 320/9.6 µg 投与期 (155 例)	BD 320 µg 投与期 (108 例)	FF 9.6 µg 投与期 (157 例)
鼻咽頭炎	2 (1.9)	1 (0.9)	5 (3.2)	2 (1.9)	5 (3.2)
高血圧	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (1.3)	3 (2.8)	2 (1.3)
上気道感染	1 (1.0)	0	4 (2.6)	0	0
咳嗽	1 (1.0)	0	1 (0.6)	3 (2.8)	1 (0.6)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 GP/FF 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.14 申請品目①、5.3.5.1.15 申請品目② : PT003014 試験 [2015 年 4 月～2017 年 8 月])

COPD 患者¹⁵⁾ (目標例数 1,614 例 [GP/FF 群 514 例、GP 群 440 例、FF 群 440 例、プラセボ群 220 例]) を対象に、GP/FF の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ、GP 及び FF を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、中国等の 11 の国又は地域で実施された。

¹⁵⁾ 喫煙歴が 10pack-years 以上、気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満、気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV₁ が予測値の 80%未満かつ予測値の 30%未満の場合は 750 mL 以上である COPD 患者。

用法・用量は、GP/FF 7.2/4.8 µg、GP 7.2 µg、FF 4.8 µg 又はプラセボを 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

無作為化¹⁶⁾された 1,756 例（GP/FF 群 555 例、GP 群 480 例、FF 群 483 例、プラセボ群 238 例）全例に治験薬が投与され、このうち原資料の信頼性の問題が認められた医療機関の 14 例（GP/FF 群 3 例、GP 群 6 例、FF 群 2 例、プラセボ群 3 例）及び 2 つの医療機関で重複して登録された 1 例（GP/FF 群及び FF 群）を除いた 1,740 例（GP/FF 群 551 例、GP 群 474 例、FF 群 480 例、プラセボ群 235 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、GP/FF 群 10.9%（60/551 例）、GP 群 13.3%（63/474 例）、FF 群 13.5%（65/480 例）、プラセボ群 16.2%（38/235 例）に認められ、主な中止理由は患者希望（GP/FF 群 18 例、GP 群 23 例、FF 群 17 例、プラセボ群 14 例）、中止基準抵触（GP/FF 群 17 例、GP 群 14 例、FF 群 13 例、プラセボ群 8 例）、有害事象（GP/FF 群 15 例、GP 群 15 例、FF 群 14 例、プラセボ群 3 例）等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 150 例（GP/FF 群 49 例、GP 群 42 例、FF 群 44 例、プラセボ群 15 例）であった。日本人部分集団における中止例は、GP/FF 群 8.2%（4/49 例）、GP 群 14.3%（6/42 例）、FF 群 6.8%（3/44 例）、プラセボ群 26.7%（4/15 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（GP/FF 群 2 例、GP 群 1 例、FF 群 1 例、プラセボ群 1 例）、中止基準抵触（GP/FF 群 2 例、GP 群 3 例）等であった。

有効性の主要評価項目¹⁷⁾である投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 35 のとおりであり、GP/FF 群、GP 群及び FF 群とプラセボ群との各対比較並びに GP/FF 群と GP 群及び FF 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 36 のとおりであった。

表 35 投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

投与群	GP/FF 群	GP 群	FF 群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	1,278 ± 452 (550)	1,316 ± 477 (474)	1,279 ± 437 (480)	1,302 ± 485 (235)
12～24 週 ^{b)}	1,413 ± 481 (517)	1,403 ± 488 (437)	1,345 ± 456 (436)	1,312 ± 484 (205)
ベースラインからの変化量	131 ± 186 (517)	75 ± 176 (437)	55 ± 173 (436)	−17 ± 220 (205)
プラセボ群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	153 [125, 181]	99 [70, 128]	80 [50, 109]	
p 値 ^{d)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
GP 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	54 [31, 76]			
p 値 ^{d)}	<0.0001			
FF 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	73 [51, 96]			
p 値 ^{d)}	<0.0001			

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 初回投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b) 投与 12、16、20 及び 24 週後の平均値

c) 投与群、ベースライン値、可逆性の割合、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

d) 有意水準は両側 5%。GP/FF 群とプラセボ群、GP 群とプラセボ群、FF 群とプラセボ群、GP/FF 群と GP 群、GP/FF 群と FF 群の 5 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合にのみ、GP/FF の有効性が示されたと判断する計画により、検定の多重性が調整された

¹⁶⁾ サルブタモール投与時の気道可逆性の有無及び COPD の重症度（中等度、重度又は最重症）が層別因子とされた

¹⁷⁾ 米国及び中国では、主要評価項目は投与 24 週間における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量と設定され、プラセボ群との差 [95%信頼区間] は、GP/FF 群 165 [132, 198]、GP 群 105 [71, 140]、FF 群 92 [58, 126] であった。欧州、韓国及び台湾では、主要評価項目は投与 24 週間における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量と設定され、プラセボ群との差 [95%信頼区間] は、GP/FF 群 155 [129, 180]、GP 群 99 [73, 125]、FF 群 83 [57, 109] であった。

表 36 投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、日本人部分集団)

投与群	GP/FF 群	GP 群	FF 群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	1,349 ± 462 (49)	1,349 ± 520 (42)	1,357 ± 384 (44)	1,357 ± 384 (15)
12～24 週 ^{b)}	1,501 ± 481 (45)	1,469 ± 506 (39)	1,438 ± 427 (42)	1,377 ± 388 (11)
ベースラインからの変化量	133 ± 150 (45)	65 ± 141 (39)	69 ± 139 (42)	-136 ± 156 (11)
プラセボ群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	275 [180, 370]	206 [110, 302]	215 [120, 310]	
GP 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	69 [8, 131]			
FF 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]	60 [-1, 121]			

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 初回投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b) 投与 12、16、20 及び 24 週後の平均値

c) 投与群、ベースライン値、可逆性の割合、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

有害事象は、GP/FF 群 55.5% (306/551 例)、GP 群 52.7% (250/474 例)、FF 群 53.3% (256/480 例)、プラセボ群 55.7% (131/235 例) に認められ、主な事象は表 37 のとおりであった。

死亡は GP/FF 群 1 例 (遠隔転移を伴う肺癌)、GP 群 1 例 (出血性卒中)、FF 群 1 例 (遠隔転移を伴う肺癌)、プラセボ群 1 例 (遠隔転移を伴う肺癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、GP/FF 群 9.6% (53/551 例)、GP 群 7.2% (34/474 例)、FF 群 8.3% (40/480 例)、プラセボ群 8.1% (19/235 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (GP/FF 群 16 例、GP 群 12 例、FF 群 13 例、プラセボ群 7 例)、肺炎 (GP/FF 群 7 例、GP 群 3 例、FF 群 2 例、プラセボ群 3 例) 等であった。中止に至った有害事象は、GP/FF 群 4.9% (27/551 例)、GP 群 5.3% (25/474 例)、FF 群 5.0% (24/480 例)、プラセボ群 4.3% (10/235 例) に認められた。

副作用は、GP/FF 群 10.0% (55/551 例)、GP 群 10.8% (51/474 例)、FF 群 9.6% (46/480 例)、プラセボ群 9.8% (23/235 例) に認められた。

表 37 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	GP/FF 群 (551 例)	GP 群 (474 例)	FF 群 (480 例)	プラセボ群 (235 例)
ウイルス性上気道感染	50 (9.1)	44 (9.3)	46 (9.6)	16 (6.8)
上気道感染	37 (6.7)	33 (7.0)	29 (6.0)	20 (8.5)
慢性閉塞性肺疾患	16 (2.9)	12 (2.5)	13 (2.7)	7 (3.0)
高血圧	16 (2.9)	6 (1.3)	3 (0.6)	8 (3.4)
頭痛	15 (2.7)	11 (2.3)	10 (2.1)	3 (1.3)
背部痛	15 (2.7)	7 (1.5)	5 (1.0)	1 (0.4)
咳嗽	13 (2.4)	10 (2.1)	8 (1.7)	2 (0.9)
呼吸困難	11 (2.0)	6 (1.3)	7 (1.5)	7 (3.0)
咽頭炎	11 (2.0)	3 (0.6)	4 (0.8)	0
肺炎	9 (1.6)	5 (1.1)	5 (1.0)	6 (2.6)
浮動性めまい	8 (1.5)	12 (2.5)	4 (0.8)	1 (0.4)
気管支炎	4 (0.7)	8 (1.7)	6 (1.3)	5 (2.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、GP/FF 群 55.1% (27/49 例)、GP 群 71.4% (30/42 例)、FF 群 54.5% (24/44 例)、プラセボ群 40.0% (6/15 例) に認められ、主な事象は表 38 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、GP/FF 群 12.2% (6/49 例)、GP 群 9.5% (4/42 例)、FF 群 6.8% (3/44 例)、プラセボ群 6.7% (1/15 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (GP/FF 群 2 例、GP 群 3 例)、肺炎 (GP 群 2 例、FF 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。中止に至った有害事象は、GP/FF 群 8.2% (4/49 例)、GP 群 9.5% (4/42 例)、FF 群 2.3% (1/44 例)、プラセボ群 6.7% (1/15 例) に認められた。

副作用は、GP/FF 群 2.0% (1/49 例)、GP 群 2.4% (1/42 例)、FF 群 4.5% (2/44 例) に認められた。

表 38 いずれかの群で 3 例以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	GP/FF 群 (49 例)	GP 群 (42 例)	FF 群 (44 例)	プラセボ群 (15 例)
ウイルス性上気道感染	6 (12.2)	12 (28.6)	8 (18.2)	2 (13.3)
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1)	3 (7.1)	0	0
インフルエンザ	1 (2.0)	4 (9.5)	1 (2.3)	0
気管支炎	1 (2.0)	4 (9.5)	3 (6.8)	2 (13.3)
肺炎	0	3 (7.1)	1 (2.3)	2 (13.3)

例数 (%)

7.2.2 BD/GP/FF 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.16 : PT010006 試験 [2015 年 8 月～2018 年 1 月])

COPD 患者¹⁸⁾ (目標例数 1,800 例) を対象に、BD/GP/FF の有効性及び安全性を検討するため、GP/FF、BD/FF 及び既承認製剤である BD/FF の DPI 製剤 (BD/FF DPI) を対照とした無作為化二重盲検¹⁹⁾ 並行群間比較試験が日本、米国、中国及びカナダで実施された。

用法・用量は、BD/GP/FF 160/7.2/4.8 µg、GP/FF 7.2/4.8 µg、BD/FF 160/4.8 µg 又は BD/FF DPI 160/4.5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

BD/GP/FF 群、GP/FF 群、BD/FF 群及び BD/FF DPI 群にそれぞれ 2 : 2 : 1 : 1 の割合で無作為化²⁰⁾された 1,902 例 (BD/GP/FF 群 640 例、GP/FF 群 627 例、BD/FF 群 316 例、BD/FF DPI 群 319 例) のうち治験薬未投与例 3 例及び複数の治験に参加していた 3 例を除く 1,896 例 (BD/GP/FF 群 639 例、GP/FF 群 625 例、BD/FF 群 314 例、BD/FF DPI 群 318 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされるとともに、mITT 集団及び有効性解析対象集団とされた。また、無作為化され重大なプロトコル逸脱がなかった 1,788 例 (BD/GP/FF 群 608 例、GP/FF 群 587 例、BD/FF 群 298 例、BD/FF DPI 群 295 例) が PPS 集団とされた。中止例は、BD/GP/FF 群 11.4% (73/639 例)、GP/FF 群 16.2% (101/625 例)、BD/FF 群 15.3% (48/314 例)、BD/FF DPI 群 12.6% (40/318 例) に認められ、主な中止理由は患者希望 (BD/GP/FF 群 14 例、GP/FF 群 37 例、BD/FF 群 19 例、BD/FF DPI 群 15 例)、有害事象 (BD/GP/FF 群 28 例、GP/FF 群 30 例、BD/FF 群 11 例、BD/FF DPI 群 11 例)、等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 416 例 (BD/GP/FF 群 139 例、GP/FF 群 138 例、BD/FF 群 70 例、BD/FF DPI 群 69 例) であった。日本人部分集団における中止例は、BD/GP/FF 群 6.5% (9/139 例)、GP/FF 群 14.5% (20/138 例)、BD/FF 群 8.6% (6/70 例)、BD/FF DPI 群 5.8% (4/69 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (BD/GP/FF 群 6 例、GP/FF 群 6 例、BD/FF 群 2 例、BD/FF DPI 群 2 例)、患者希望 (BD/GP/FF 群 1 例、GP/FF 群 6 例、BD/FF 群 2 例、BD/FF DPI 群 1 例) 等であった。

有効性の主要評価項目²¹⁾である投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 39 のとおりであり、BD/GP/FF 群と GP/FF 群及び BD/FF 群との各対比較において統計学的に有意

¹⁸⁾ 6 週間以上前から安定期の COPD 管理薬として吸入剤を 2 種類以上使用しており、喫煙歴が 10 pack-years 以上の、気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満、気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 25%以上 80%未満で、CAT スコア 10 点以上の COPD 患者

¹⁹⁾ BD/FF DPI 群は非盲検とされた

²⁰⁾ 気道可逆性の有無、国、重症度 (中等度又は重症～最重症) が層別因子とされた

²¹⁾ 欧州及びカナダでは、主要評価項目は投与 24 週間における標準化 FEV₁AUC₀₋₄ (mL) 及び投与 24 週間における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量と設定され、標準化 FEV₁AUC₀₋₄ (mL) に関する各群間差 [95%信頼区間] は、BD/GP/FF 群と BD/FF 群との差は 104 [77, 131]、BD/GP/FF 群と BD/FF DPI 群との差は 91 [64, 117] であり、朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量に関する各群間差 [95%信頼区間] は、BD/GP/FF 群と GP/FF 群との差は 22 [4, 39]、BD/FF 群と BD/FF DPI 群との差は－

な差が認められ、また、BD/GP/FF 群と BD/FF DPI 群との差の 95%信頼区間の下限が事前に定義された非劣性マージンの -50 mL を上回ったことから、BD/FF DPI 群に対する BD/FF 群の非劣性が示された。また、日本人部分集団の成績は表 40 のとおりであった。

表 39 投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与群	BD/GP/FF 群	GP/FF 群	BD/FF 群	BD/FF DPI 群 ^{e)}
ベースライン ^{a)}	1,183 ± 451 (638)	1,167 ± 434 (625)	1,174 ± 428 (314)	1,195 ± 454 (318)
投与 12～24 週 ^{b)}	1,319 ± 474 (593)	1,285 ± 455 (561)	1,226 ± 444 (278)	1,259 ± 456 (289)
ベースラインからの変化量	135 ± 175 (592)	113 ± 175 (561)	57 ± 174 (278)	72 ± 150 (289)
BD/GP/FF 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]		20 [1, 39]	77 [53, 100]	
p 値 ^{d)}		0.0424	<0.0001	
BD/FF 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]				-11 ^{e)} [-39, 17] ^{f)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) 初回投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b) 投与 12、16、20 及び 24 週後の平均値

c) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の好酸球数、気管支拡張薬投与後の FEV₁ 改善率を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

d) 有意水準は両側 5%、検定の多重性は逐次検定手順により調整された (BD/GP/FF 群と BD/FF 群の比較→BD/GP/FF 群と GP/FF 群の比較→BD/FF 群と BD/FF DPI 群の比較)

e) BD/FF DPI 群の結果及び BD/FF 群と BD/FF DPI 群の比較は PPS を対象に実施された

f) 非劣性マージンは -50 mL と設定された

表 40 投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団)

投与群	BD/GP/FF 群	GP/FF 群	BD/FF 群	BD/FF DPI 群 ^{d)}
ベースライン ^{a)}	1,188 ± 419 (139)	1,228 ± 434 (138)	1,230 ± 419 (70)	1,289 ± 434 (69)
投与 12～24 週 ^{b)}	1,318 ± 427 (134)	1,326 ± 459 (126)	1,313 ± 434 (65)	1,398 ± 437 (65)
ベースラインからの変化量	131 ± 149 (134)	92 ± 143 (126)	61 ± 150 (65)	85 ± 144 (65)
BD/GP/FF 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]		37 [3, 72]	67 [25, 109]	
BD/FF 群との差 ^{c)} [95%信頼区間]				
				-31 ^{d)} [-80, 17]

平均値±標準偏差 (例数)

a) 初回投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b) 投与 12、16、20 及び 24 週後の平均値

c) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の好酸球数、気管支拡張薬投与後の FEV₁ 改善率を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

d) BD/FF DPI 群の結果及び BD/FF 群と BD/FF DPI 群の比較は PPS を対象に実施された

有害事象は、BD/GP/FF 群 60.7% (388/639 例)、GP/FF 群 61.4% (384/625 例)、BD/FF 群 55.7% (175/314 例)、BD/FF DPI 群 57.5% (183/318 例) に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。

死亡は BD/GP/FF 群 6 例 (脳梗塞、急性骨髄性白血病、急性心筋梗塞、フェーム吸引性呼吸障害、敗血症、遠隔転移を伴う小細胞肺癌各 1 例)、GP/FF 群 3 例 (肺炎、心肺停止、死亡各 1 例)、BD/FF 群 2 例 (遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍/中枢神経系病変、肺扁平上皮癌各 1 例)、BD/FF DPI 群 1 例 (脊椎転移) に認められ、このうち GP/FF 群の肺炎及び死亡は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、BD/GP/FF 群 8.6% (55/639 例)、GP/FF 群 10.9% (68/625 例)、BD/FF 群 6.7% (21/314 例)、BD/FF DPI 群 9.1% (29/318 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (BD/GP/FF 群 17 例、GP/FF 群 32 例、BD/FF 群 8 例、BD/FF DPI 群 13 例)、肺炎 (BD/GP/FF 群 8 例、GP/FF 群 6 例、BD/FF 群 1 例)、急性呼吸不全 (BD/GP/FF 群 4 例、GP/FF 群 1 例、BD/FF DPI 群 1 例) 等であった。中止に至った有害事

10 [-36, 16] であった。米国では、主要評価項目は投与 24 週後における標準化 FEV₁AUC₀₋₄ (mL) 及び投与 24 週後における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量と設定され、標準化 FEV₁AUC₀₋₄ (mL) に関する BD/GP/FF 群と BD/FF 群との差 [95% 信頼区間] は 116 [80, 152] であり、朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量に関する BD/GP/FF 群と GP/FF 群との差 [95% 信頼区間] は 13 [-9, 36] であった。

象は、BD/GP/FF 群 4.7% (30/639 例)、GP/FF 群 4.8% (30/625 例)、BD/FF 群 3.5% (11/314 例)、BD/FF DPI 群 3.5% (11/318 例) に認められた。

副作用は、BD/GP/FF 群 17.5% (112/639 例)、GP/FF 群 14.6% (91/625 例)、BD/FF 群 15.3% (48/314 例)、BD/FF DPI 群 12.6% (40/318 例) に認められた。

表 41 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	BD/GP/FF 群 (639 例)	GP/FF 群 (625 例)	BD/FF 群 (314 例)	BD/FF DPI 群 (318 例)
上気道感染	65 (10.2)	38 (6.1)	18 (5.7)	22 (6.9)
上咽頭炎	49 (7.7)	41 (6.6)	26 (8.3)	30 (9.4)
筋痙縮	21 (3.3)	8 (1.3)	17 (5.4)	6 (1.9)
気管支炎	20 (3.1)	15 (2.4)	12 (3.8)	9 (2.8)
発声障害	20 (3.1)	5 (0.8)	15 (4.8)	6 (1.9)
慢性閉塞性肺疾患	17 (2.7)	32 (5.1)	8 (2.5)	13 (4.1)
高血圧	13 (2.0)	10 (1.6)	8 (2.5)	4 (1.3)
呼吸困難	9 (1.4)	9 (1.4)	8 (2.5)	8 (2.5)
背部痛	8 (1.3)	12 (1.9)	4 (1.3)	8 (2.5)
悪心	7 (1.1)	3 (0.5)	4 (1.3)	7 (2.2)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、BD/GP/FF 群 66.9% (93/139 例)、GP/FF 群 66.7% (92/138 例)、BD/FF 群 72.9% (51/70 例)、BD/FF DPI 群 59.4% (41/69 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。

死亡は GP/FF 群 1 例 (心肺停止)、BD/FF 群 1 例 (肺扁平上皮癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、BD/GP/FF 群 7.9% (11/139 例)、GP/FF 群 10.1% (14/138 例)、BD/FF 群 10.0% (7/70 例)、BD/FF DPI 群 8.7% (6/69 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (BD/GP/FF 群 4 例、GP/FF 群 5 例、BD/FF 群 2 例、BD/FF DPI 群 1 例)、肺炎 (BD/GP/FF 群 4 例) 等であった。中止に至った有害事象は、BD/GP/FF 群 4.3% (6/139 例)、GP/FF 群 4.3% (6/138 例)、BD/FF 群 2.9% (2/70 例)、BD/FF DPI 群 2.9% (2/69 例) に認められた。

副作用は、BD/GP/FF 群 20.9% (29/139 例)、GP/FF 群 8.0% (11/138 例)、BD/FF 群 17.1% (12/70 例)、BD/FF DPI 群 5.8% (4/69 例) に認められた。

表 42 いずれかの群で 2.0%以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	BD/GP/FF 群 (139 例)	GP/FF 群 (138 例)	BD/FF 群 (70 例)	BD/FF DPI 群 (69 例)
上咽頭炎	29 (20.9)	23 (16.7)	14 (20.0)	16 (23.2)
筋痙縮	12 (8.6)	2 (1.4)	5 (7.1)	2 (2.9)
発声障害	9 (6.5)	1 (0.7)	8 (11.4)	3 (4.3)
上気道感染	7 (5.0)	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.4)
気管支炎	6 (4.3)	6 (4.3)	7 (10.0)	3 (4.3)
肺炎	6 (4.3)	1 (0.7)	1 (1.4)	0
上気道の炎症	4 (2.9)	6 (4.3)	3 (4.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	4 (2.9)	5 (3.6)	2 (2.9)	1 (1.4)
便秘	4 (2.9)	3 (2.2)	2 (2.9)	0
口腔咽頭痛	4 (2.9)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
鼻炎	4 (2.9)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
挫傷	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
回転性めまい	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0
口腔カンジダ症	3 (2.2)	0	2 (2.9)	2 (2.9)
食道カンジダ症	3 (2.2)	0	0	0
咽頭炎	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (2.9)	2 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	2 (2.9)	0
インフルエンザ	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (1.4)	4 (5.8)
背部痛	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	1 (1.4)
白内障	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0
湿疹	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (2.9)	3 (4.3)
大腸ポリープ	1 (0.7)	0	2 (2.9)	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.9)	0
筋肉痛	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)

例数 (%)

7.2.3 国内継続投与試験（CTD 5.3.5.1.20 申請品目①、5.3.5.1.17 申請品目②：PT010007 試験〔2016 年 8 月～2018 年 6 月〕）

PT010006 試験に参加した日本人 COPD 患者（目標例数 324 例〔BD/GP/FF 群 108 例、GP/FF 群 108 例、BD/FF 群 54 例、BD/FF DPI 群 54 例〕）を対象に、BD/GP/FF 及び GP/FF の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、GP/FF、BD/FF 及び BD/FF DPI を対照とした継続投与試験が実施された。

PT010006 試験で割り付けられた治験薬を継続使用、即ち、用法・用量は BD/GP/FF 160/7.2/4.8 µg、GP/FF 7.2/4.8 µg、BD/FF 160/4.8 µg 又は BD/FF DPI 160/4.5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与することと設定され、投与期間は 28 週間（PT010006 試験における投与期間と合計して 52 週間）と設定された。

PT010007 試験への参加の有無にかかわらず PT010006 試験の mITT 集団における日本人部分集団（日本の治験実施施設で組み入れられた被験者）である 416 例（BD/GP/FF 群 139 例、GP/FF 群 138 例、BD/FF 群 70 例、BD/FF DPI 群 69 例）が日本人 mITT 集団及び日本人安全性解析対象集団とされ、このうち PT010006 試験における中止例 39 例及び PT010007 試験に移行しなかった 30 例を除く 347 例（BD/GP/FF 群 116 例、GP/FF 群 111 例、BD/FF 群 58 例、BD/FF DPI 群 62 例）が PT010007 試験安全性解析集団とされた。全期間²²⁾における中止例は、BD/GP/FF 群 19.4% (27/139 例)、GP/FF 群 26.1% (36/138 例)、BD/FF 群 20.0% (14/70 例)、BD/FF DPI 群 21.7% (15/69 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（BD/GP/FF 群 10 例、GP/FF 群 12 例、BD/FF 群 4 例、BD/FF DPI 群 6 例）、患者希望（BD/GP/FF 群 15 例、GP/FF 群 13 例、BD/FF 群 8 例、BD/FF DPI 群 7 例）等であった。

全期間²²⁾における有害事象は、BD/GP/FF 群 82.7% (115/139 例)、GP/FF 群 82.6% (114/138 例)、BD/FF 群 82.9% (58/70 例)、BD/FF DPI 群 82.6% (57/69 例) に認められ、主な事象は表 43 のとおりであった。

²²⁾ PT010006 試験の試験期間を含む、計 52 週間

死亡は、BD/GP/FF 群 3 例（交通事故、不整脈、播種性血管内凝固／肺炎各 1 例）、GP/FF 群 1 例（心肺停止）、BD/FF 群 1 例（肺扁平上皮癌）、BD/FF DPI 群 1 例（肺腺癌）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、BD/GP/FF 群 15.1% (21/139 例)、GP/FF 群 21.7% (30/138 例)、BD/FF 群 15.7% (11/70 例)、BD/FF DPI 群 20.3% (14/69 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患（BD/GP/FF 群 7 例、GP/FF 群 11 例、BD/FF 群 2 例、BD/FF DPI 群 2 例）、肺炎（BD/GP/FF 群 8 例、GP/FF 群 3 例、BD/FF 群 1 例、BD/FF DPI 群 2 例）等であった。中止に至った有害事象は、BD/GP/FF 群 7.2% (10/139 例)、GP/FF 群 8.7% (12/138 例)、BD/FF 群 5.7% (4/70 例)、BD/FF DPI 群 8.7% (6/69 例) に認められた。

副作用は、BD/GP/FF 群 24.5% (34/139 例)、GP/FF 群 11.6% (16/138 例)、BD/FF 群 22.9% (16/70 例)、BD/FF DPI 群 13.0% (9/69 例) に認められた。

表 43 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象（日本人安全性解析対象集団）

事象名	BD/GP/FF 群 (139 例)	GP/FF 群 (138 例)	BD/FF 群 (70 例)	BD/FF DPI 群 (69 例)
上咽頭炎	45 (32.4)	43 (31.2)	22 (31.4)	24 (34.8)
筋痙攣	16 (11.5)	6 (4.3)	6 (8.6)	3 (4.3)
気管支炎	15 (10.8)	11 (8.0)	8 (11.4)	7 (10.1)
肺炎	14 (10.1)	5 (3.6)	4 (5.7)	4 (5.8)
上気道感染	10 (7.2)	8 (5.8)	1 (1.4)	2 (2.9)
発声障害	10 (7.2)	1 (0.7)	9 (12.9)	3 (4.3)
慢性閉塞性肺疾患	7 (5.0)	11 (8.0)	2 (2.9)	2 (2.9)
便秘	6 (4.3)	5 (3.6)	4 (5.7)	2 (2.9)
上気道の炎症	5 (3.6)	7 (5.1)	5 (7.1)	0
インフルエンザ	5 (3.6)	7 (5.1)	3 (4.3)	6 (8.7)
口腔咽頭痛	5 (3.6)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.4)
挫傷	5 (3.6)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
口腔カンジダ症	5 (3.6)	0	3 (4.3)	3 (4.3)
鼻炎	4 (2.9)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
発熱	3 (2.2)	6 (4.3)	0	0
咽頭炎	3 (2.2)	5 (3.6)	3 (4.3)	2 (2.9)
下痢	3 (2.2)	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
不眠症	3 (2.2)	2 (1.4)	0	1 (1.4)
細菌性肺炎	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
慢性胃炎	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0
回転性めまい	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0
食道カンジダ症	3 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
高血圧	3 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
背部痛	2 (1.4)	4 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.4)
白内障	2 (1.4)	4 (2.9)	1 (1.4)	0
頭痛	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (1.4)	0
季節性アレルギー	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (1.4)	0
悪心	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (2.9)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (2.9)	0
帯状疱疹	2 (1.4)	0	2 (2.9)	1 (1.4)
足部白癬	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (1.4)	0
湿疹	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (5.7)	4 (5.8)
胃腸炎	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0
糖尿病	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (1.4)	0
胃炎	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (1.4)
尿路感染	1 (0.7)	3 (2.2)	0	0
大腸ポリープ	1 (0.7)	0	2 (2.9)	2 (2.9)
齲歯	0	4 (2.9)	1 (1.4)	0
肋骨骨折	0	1 (0.7)	2 (2.9)	0
筋肉痛	0	1 (0.7)	1 (1.4)	2 (2.9)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	2 (2.9)
中咽頭カンジダ症	0	0	2 (2.9)	0
脱水	0	0	2 (2.9)	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.9)	0
脂質異常症	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)
眼乾燥	0	0	0	2 (2.9)
急性心筋梗塞	0	0	0	2 (2.9)

例数 (%)

有効性の評価項目である、全期間²²⁾における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、BD/GP/FF 群 126 ± 139 mL（137 例）、GP/FF 群 93 ± 136 mL（134 例）、BD/FF 群 57 ± 143 mL（68 例）、BD/FF DPI 群 85 ± 140 mL（68 例）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験における GP/FF 及び BD/GP/FF の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

FF の配合用量は、以下の臨床試験成績等を踏まえ、9.6 µg (4.8 µg を 1 回 2 吸入) を選択することとした。

- COPD 患者を対象に FF 単剤 (2.4～9.6 µg、単回投与) の用量反応性を検討した海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (PT0050801 試験) において、主要評価項目である単回投与後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ [95%信頼区間] は、FF 2.4 µg 投与期 31.2 [−13.6, 76.0] mL、FF 4.8 µg 投与期 53.2 [7.5, 98.8] mL、FF 9.6 µg 投与期 125.7 [78.5, 172.8] mL、プラセボ投与期 −50.3 [−97.4, −3.1] mL であり、FF 9.6 µg 投与で最も大きな値が認められた。
- COPD 患者を対象に FF 単剤 (7.2～19.2 µg、単回投与) の用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 (PT005003 試験) において、主要評価項目である単回投与後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ は、プラセボ投与期と比較して FF 7.2 µg、9.6 µg 及び 19.2 µg の各用量投与期で統計学的に有意な差が認められた。また、安全性について各用量で相違は認められなかった (7.1.2 参照)。
- COPD に係る効能・効果で本邦既承認の、FF を含有する吸入剤である「シムビコートタービューヘイラー30 吸入」他及び「オーキシス 9 µg タービューヘイラー28 吸入」他において、FF の用量はいずれの薬剤においても、FF 9 µg の 1 日 2 回吸入投与である。

GP の配合用量は、以下の臨床試験成績等を踏まえ、14.4 µg (7.2 µg を 1 回 2 吸入) を選択することとした。

- COPD 患者を対象に GP 単剤 (7.2～28.8 µg、1 日 2 回投与) の用量反応性を検討した国内第Ⅱ相試験 (PT001004 試験) において、主要評価項目である投与 8 日後における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は、GP 7.2 µg 投与期と比較して 14.4 µg 投与期で変化量が大きく、GP 14.4 µg 投与期と 28.8 µg 投与期の変化量に大きな差は認められなかった。また、安全性について各用量で大きな差は認められなかった。 (7.1.1 参照)
- COPD 患者を対象に GP/FF (0.96～14.4/9.6 µg、1 日 2 回投与) の用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 (PT003005 試験) において、主要評価項目である投与 7 日後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ は、他の投与期と比較して GP/FF 14.4/9.6 µg 投与期で高い値が認められた。また、安全性について各成分の単剤投与時と大きな差は認められなかった (7.1.3 参照)。

BD の配合用量は、以下の臨床試験成績等を踏まえ、320 µg (160 µg を 1 回 2 吸入) を選択することとした。

- 喘息患者 (ICS に対する呼吸機能の用量反応が現れやすいとされる) を対象に BD 単剤 (40～320 µg、1 日 2 回投与) の用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 (PT008001 試験) において、主要評価項目である投与 29 日後における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、BD 40 µg 投与期 −34±172 mL、BD 80 µg 投与期 −27±179 mL、BD 160 µg 投与期 0±146 mL、BD 320 µg 投与期 −2±132 mL 及びプラセボ投与期 −116±250 mL であり、BD 40 µg～160 µg で用量

に依存した変化量の増大が認められ、BD 160 µg と 320 µg では同程度であった。また、安全性について各用量で大きな差は認められなかった。

- COPD 患者を対象に BD/FF (80～320 µg/9.6 µg) の用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 (PT009001 試験) において、主要評価項目である投与 29 日後の標準化 FEV₁AUC₀₋₁₂ は、他の投与期と比較して BD/FF 320/9.6 µg 投与期で最も大きな値が認められた。また、安全性について各成分の単剤投与時と大きな差は認められなかった。(7.1.4 参照)

以上より、第Ⅲ相試験における用法・用量として、GP/FF 14.4/9.6 µg (GP/FF 7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入) を 1 日 2 回吸入投与及び BD/GP/FF 320/14.4/9.6 µg (BD/GP/FF 160/7.2/4.8 µg を 1 回 2 吸入) を 1 日 2 回吸入投与することと設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 GP/FF

申請者は、GP/FF の有効性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (PT003014 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (PT003006 試験及び PT003007 試験) における以下の成績等から、COPD 患者における GP/FF 14.4/9.6 µg、GP 14.4 µg 及び FF 9.6 µg の有効性並びに GP 14.4 µg に対する FF 9.6 µg の上乗せ効果及び FF 9.6 µg に対する GP 14.4 µg の上乗せ効果は示されていると考える。

- PT003014 試験において、主要評価項目である投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 35 のとおりであり、プラセボ群と GP/FF 群、GP 群及び FF 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する GP/FF 14.4/9.6 µg、GP 14.4 µg 及び FF 9.6 µg の優越性が検証された。更に、GP/FF 群と GP 群及び FF 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、GP 14.4 µg 及び FF 9.6 µg に対する GP/FF 14.4/9.6 µg の優越性が検証された。(7.2.1 参照)
- PT003006 試験及び PT003007 試験において、主要評価項目である投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 44 のとおりであり、PT003014 試験と同様の結果であった。

表 44 投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

投与群	GP/FF 群	GP 群	FF 群	プラセボ群
PT003006 試験				
ベースライン ^{a)}	1,273 ± 507 (526)	1,247 ± 491 (451)	1,277 ± 516 (448)	1,276 ± 489 (219)
投与 12～24 週	1,400 ± 524 (474)	1,338 ± 500 (388)	1,363 ± 518 (395)	1,313 ± 455 (175)
ベースラインからの変化量	145 ± 165 (474)	89 ± 189 (388)	90 ± 173 (395)	-9 ± 206 (175)
プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	153 [123, 182]	95 [65, 125]	93 [63, 123]	
GP 群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	58 [35, 81]			
FF 群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	60 [37, 83]			
PT003007 試験				
ベースライン ^{a)}	1,287 ± 507 (510)	1,265 ± 491 (439)	1,318 ± 522 (437)	1,247 ± 483 (223)
投与 12～24 週	1,425 ± 537 (470)	1,371 ± 496 (394)	1,403 ± 544 (384)	1,251 ± 462 (189)
ベースラインからの変化量	137 ± 184 (470)	84 ± 169 (394)	74 ± 197 (384)	0 ± 163 (189)
プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	129 [99, 158]	76 [46, 106]	68 [38, 98]	
GP 群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	53 [29, 76]			
FF 群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	61 [37, 84]			

平均値±標準偏差 (例数)

a) 初回投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b) 投与群、ベースライン値、可逆性の割合、喫煙歴 (前喫煙者・現在喫煙者)、ICS 使用の有無、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした反復測定線形モデル

- PT003014 試験、PT003006 試験及び PT003007 試験の併合解析 (3 試験併合データ)²³⁾における初回の中等度又は重度の COPD 増悪 (定義は 10 項参照) 発現までの期間に関する解析結果は表 45 及び図 2 のとおりであり、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間は、プラセボ群と比較して GP/FF 群、FF 群及び GP 群でハザードが低い傾向が認められ、また FF 群及び GP 群と比較して GP/FF 群でハザードが低い傾向が認められた。

表 45 中等度又は重度の COPD 増悪の発現状況 (3 試験併合データ、ITT 集団)

投与群	GP/FF 群 (1,585 例)	GP 群 (1,362 例)	FF 群 (1,360 例)	プラセボ群 (676 例)
増悪例数 (%)	281 (17.7)	275 (20.2)	260 (19.1)	146 (21.6)
プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間]	0.72 [0.59, 0.88]	0.88 [0.72, 1.07]	0.84 [0.69, 1.03]	
GP 群に対するハザード比 [95%信頼区間]	0.82 [0.69, 0.96]			
FF 群に対するハザード比 [95%信頼区間]	0.85 [0.72, 1.01]			

²³⁾ 各第Ⅲ相試験は COPD 増悪に対する治療効果の差を示すには症例数が不足していたため、COPD 増悪の事前に規定した解析には 3 試験併合データ (PT003014 試験/PT003006 試験/PT003007 試験) を用いた。

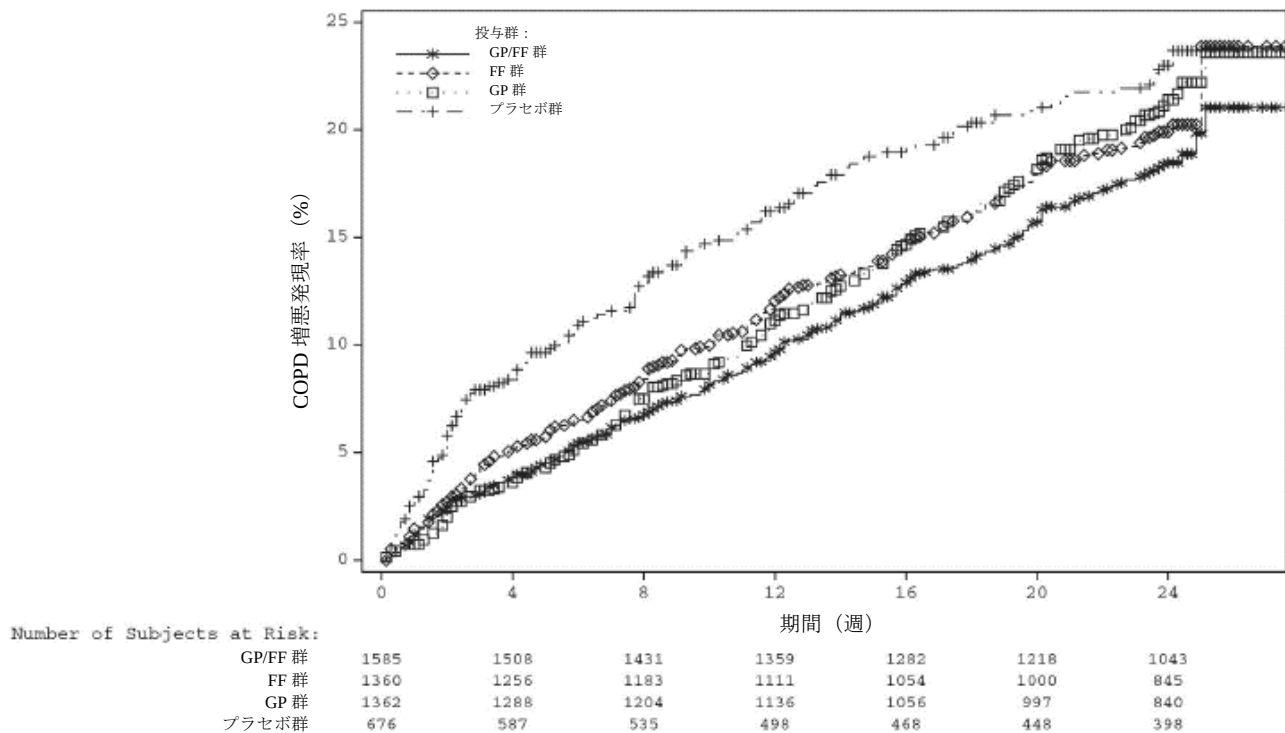


図2 中等度又は重度の初回 COPD 増悪をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (3 試験併合データ、ITT 集団)

- 3 試験併合データにおける投与 24 週までの中等度又は重度の COPD 増悪率²⁴⁾ は表 46 のとおりであり、GP/FF 群、GP 群及び FF 群はいずれもプラセボ群と比較して増悪率が低い傾向が認められ、GP/FF 群は GP 群及び FF 群と比較して増悪率が低い傾向が認められた。

表 46 投与 24 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の発現率 (3 試験併合データ、ITT 集団)

投与群	GP/FF 群 (1,585 例)	GP 群 (1,362 例)	FF 群 (1,360 例)	プラセボ群 (676 例)
総観察期間 ^{a)} (人・年)	666.37	558.54	557.62	260.06
増悪例数	281	275	260	146
増悪発現件数 ^{b)} (回)	343	317	311	175
増悪率 ^{c)} (回/人・年)	0.51	0.57	0.56	0.67
増悪率 ^{d)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.48 [0.43, 0.55]	0.55 [0.48, 0.63]	0.54 [0.47, 0.62]	0.66 [0.55, 0.79]
プラセボ群に対する比 ^{d)} [95%信頼区間]	0.74 [0.59, 0.92]	0.84 [0.68, 1.05]	0.83 [0.66, 1.03]	
GP 群に対する比 ^{d)} [95%信頼区間]	0.88 [0.73, 1.05]			
FF 群に対する比 ^{d)} [95%信頼区間]	0.89 [0.75, 1.07]			

a) 増悪発現中の期間及び増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に含めなかった

b) 先の増悪の消失日から 7 日以上経過してから次の増悪が発現した場合、両事象を別事象とみなした

c) 増悪の総発現回数/当該治療を受けた全患者での合計曝露年数。増悪発現中の期間及び増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に含めなかった

d) FEV₁ の予測値に対する割合、CAT スコア、COPD 増悪歴の有無、喫煙歴 (前喫煙者・現在喫煙者)、好酸球数、ICS 使用の有無及び試験 (PT003006・PT003007・PT003014) を共変量とし、曝露期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

²⁴⁾ PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験では、重度の COPD 増悪が発現した患者又は中等度の COPD 増悪が 3 回以上発現した患者は試験を中止された。

また、GP/FF の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

PT003006 試験又は PT003007 試験に参加した COPD 患者を対象に、GP/FF の長期投与時における安全性及び有効性を検討した海外継続投与試験 (PT003008 試験) において、有効性の評価項目である朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間] は、投与 24 週後で GP/FF 群 121 [108, 135] mL、GP 群 64 [49, 79] mL、FF 群 61 [46, 76] mL、Tiotropium 群 99 [77, 120] mL、投与 52 週後で GP/FF 群 103 [82, 124] mL、GP 群 45 [21, 69] mL、FF 群 29 [5, 53] mL、Tiotropium 群 96 [67, 125] mL であり、GP/FF の投与 24 週後における呼吸機能の改善は 52 週後まで概ね持続していた。

さらに、日本人 COPD 患者における有効性について、以下のように説明している。

- PT003014 試験において、日本人部分集団における投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、全体集団 (表 35) と比較し GP/FF 群、GP 群及び FF 群とプラセボ群との差が大きい傾向が認められたが (7.2.1 参照)、各実薬群のベースラインからの変化量は日本人部分集団と全体集団で明らかな差異はなく、日本人部分集団におけるプラセボ群の FEV₁ の低下が大きかったことが原因と考えられた。また、GP/FF 群と GP 群及び FF 群との各対比較に関しては、日本人部分集団における成績は全体集団と同様の傾向が認められた (表 35 及び表 36)。
 - 日本人 COPD 患者における GP/FF の長期投与時の有効性に関して、国内継続投与試験 (PT010007 試験) において、有効性の評価項目である朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間] は、GP/FF 群で投与 24 週後 76 [47, 105] mL、投与 52 週後 GP/FF 群 53 [19, 86] mL であり、GP/FF の投与 24 週後における呼吸機能の改善は 52 週後まで概ね持続していた。
- 以上を踏まえ、日本人 COPD 患者における GP/FF の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

PT003014 試験における主要評価項目である投与 12～24 週の朝のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量について、プラセボ群と GP/FF 群、GP 群及び FF 群との各対比較並びに GP/FF 群と GP 群及び FF 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、副次評価項目についても、プラセボ群と比較し GP/FF 群、GP 群及び FF 群で有効性が上回り、GP 群及び FF 群と比較し GP/FF 群で有効性が上回る傾向が認められていること等から、COPD に対する GP/FF 14.4/9.6 µg、GP 14.4 µg 及び FF 9.6 µg の有効性並びに GP 14.4 µg に対する FF 9.6 µg の上乗せ効果及び FF 9.6 µg に対する GP 14.4 µg の上乗せ効果は示されている。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の成績が得られていること等から、日本人 COPD 患者における GP/FF の有効性は期待できる。

7.R.2.2 BD/GP/FF

申請者は、BD/GP/FF の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (PT010006 試験) における以下の成績等から、BD/FF 320/9.6 µg に対する GP 14.4 µg の上乗せ効果及び GP/FF 14.4/9.6 µg に対する BD 320 µg の上乗せ効果は示されていると考える。

- PT010006 試験において、主要評価項目である投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、BD/FF 群及び GP/FF 群と BD/GP/FF 群の各対比較において統計学的に有意な

差が認められ、BD/FF 320/9.6 µg 及び GP/FF 14.4/9.6 µg に対する BD/GP/FF 320/14.4/9.6 µg の優越性が検証された。

- PT010006 試験における対照薬の 1 つである BD/FF 320/9.6 µg の COPD に対する有効性については、COPD に係る効能・効果で本邦既承認の BD/FF の DPI 製剤（「シムビコートタービューヘイラー30 吸入」他）に対する非劣性を確認することとし、主要評価項目である投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、BD/FF 群と BD/FF DPI 群との差の 95%信頼区間の下限が事前に定義された非劣性マージンを上回ったことから、BD/FF 320/9.6 µg の BD/FF DPI 製剤に対する非劣性が示された（7.2.2 参照）。なお、PT010006 試験における対照薬の 1 つである GP/FF 14.4/9.6 µg の COPD に対する有効性については、PT003014 試験等の成績から確認している（7.R.2.1 参照）。
- GP/FF に対する BD の上乗せ効果について、GP/FF 群と BD/GP/FF 群の差（20 mL）は計画段階で想定した群間差（35 mL）よりも小さかった。ステロイドによる呼吸機能に対する改善効果は気道の炎症抑制を介した間接的な作用であり、気管支拡張薬よりも緩徐で穏やかな作用であること等が要因と考えられたが、国内外で既承認である BD/FF 配合剤にかかる COPD 患者を対象とした臨床試験（D5899C00001 試験、D5899C00002 試験、D589CC00003 試験、D589UC00001 試験 D7820C00001 試験、いずれも試験期間は 6 カ月間）における FF に対する BD の上乗せ効果は概ね 20～40 mL であったことから、BD/GP/FF において認められた GP/FF に対する BD の上乗せ効果は、既承認の BD/FF 配合剤における FF に対する BD の上乗せ効果と同程度であり、臨床的意義があるものとする。
- PT010006 試験における初回の中等度又は重度の COPD 増悪（定義は 10 項参照）発現までの期間に関する解析結果は表 47 及び図 3 のとおりであり、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、GP/FF 群、BD/FF 群及び BD/FF DPI 群と比較して BD/GP/FF 群でハザードが低い傾向が認められた。

表 47 中等度又は重度の COPD 増悪の発現状況（PT010006 試験、mITT 集団）

投与群	BD/GP/FF 群 (639 例)	GP/FF 群 (625 例)	BD/FF 群 (314 例)	BD/FF DPI 群 (318 例)
増悪例数 (%)	108 (16.9)	157 (25.1)	65 (20.7)	61 (19.2)
BD/GP/FF 群の各 2 剤配合剤群に対するハザード比 [95%信頼区間]		0.59 [0.46, 0.76]	0.75 [0.55, 1.02]	0.85 [0.62, 1.17]

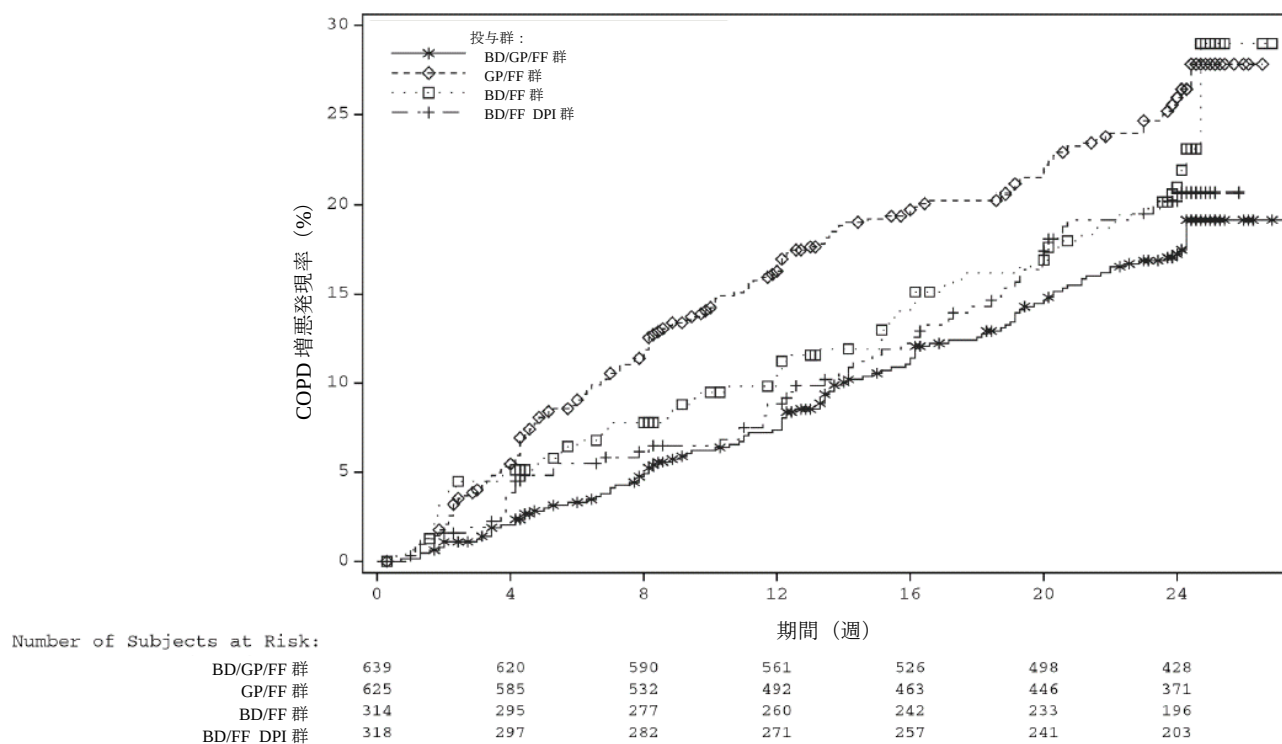


図3 中等度又は重度の初回 COPD 増悪をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (PT010006 試験、mITT 集団)

- PT010006 試験における投与 24 週までの中等度から重度の COPD 増悪の発現割合は表 48 のとおりであり、BD/GP/FF 群は GP/FF 群、BD/FF 群及び BD/FF DPI 群と比較して増悪率が低い傾向が認められた。

表 48 投与 24 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の発現率 (PT010006 試験、mITT 集団)

投与群	BD/GP/FF 群 (639 例)	GP/FF 群 (625 例)	BD/FF 群 (314 例)	BD/FF DPI 群 (318 例)
総観察期間 ^{a)} (人・年)	272.16	256.08	129.45	133.57
増悪例数	108	157	65	61
増悪発現件数 ^{b)} (回)	132	228	74	77
増悪率 ^{c)} (回/人・年)	0.49	0.89	0.57	0.58
増悪率 ^{d)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.46 [0.37, 0.57]	0.95 [0.79, 1.14]	0.56 [0.42, 0.74]	0.55 [0.41, 0.73]
BD/GP/FF 群の各 2 剤配合剤群に対する比 ^{d)} [95%信頼区間]		0.48 [0.37, 0.64]	0.82 [0.58, 1.17]	0.83 [0.59, 1.18]

a) 増悪発現中の期間及び増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に含めなかった

b) 先の増悪の消失日から 7 日以上経過してから次の増悪が発現した場合、両事象を別事象とみなした

c) 増悪の総発現回数/当該治療を受けた全患者での合計曝露年数。増悪発現中の期間及び増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に含めなかった

d) 気管支拡張薬吸入後の FEV₁ の予測値に対する割合、好酸球数、COPD 増悪歴 (0 回・1 回・2 回以上)、国及び ICS 使用の有無を共変量とし、観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

さらに、日本人 COPD 患者における有効性について、以下のように説明している。

- PT010006 試験の日本人部分集団における投与 12~24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、全体集団と同様の傾向が認められた (7.2.2 参照)。
- BD/GP/FF の長期投与時の有効性に関して、国内継続投与試験 (PT010007 試験) において、有効性の評価項目である朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]

は、投与 24 週後で BD/GP/FF 群 114 [86, 142] mL、投与 52 週後で BD/GP/FF 群 82 [49, 115] mL、であり、BD/GP/FF の投与 24 週後における呼吸機能の改善は 52 週後まで概ね持続していた。以上を踏まえ、日本人 COPD 患者における BD/GP/FF の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える

PT010006 試験の主要評価項目である投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、BD/GP/FF 群と BD/FF 群及び GP/FF 群の各対比較において統計学的に有意な差が認められ、副次評価項目についても BD/GP/FF 群で GP/FF 群及び BD/FF 群と比較し有効性が上回る傾向が認められていること等から、GP/FF 14.4/9.6 µg に対する BD 320 µg の上乗せ効果及び BD/FF 320/9.6 µg に対する GP 14.4 µg の上乗せ効果は示されている。さらに、投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量に関して、BD/GP/FF 群と GP/FF 群との対比較で認められた群間差は、既承認の BD/FF 配合剤の臨床試験で認められた BD の上乗せ効果と同程度であったことを踏まえると、一定の臨床的意義は期待できる。また、COPD 増悪を指標とした有効性の評価（中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間、中等度から重度の COPD 増悪率等）では BD/GP/FF の有効性が GP/FF を上回る傾向が認められたことは、GP/FF 14.4/9.6 µg に対する BD 320 µg の上乗せ効果を補足する結果であったと考える。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の成績が得られていること等から、日本人 COPD 患者における BD/GP/FF の有効性は期待できる。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 GP/FF

申請者は、COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PT003014 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (PT003006 試験、PT003007 試験) のデータを併合した安全性の成績 (3 試験併合データ)、PT003006 試験又は PT003007 試験に参加した COPD 患者を対象に実施された海外継続投与試験 (PT003008 試験)、PT003014 試験の日本人部分集団、並びに国内継続投与試験 (PT010007 試験) の安全性の成績等に基づき、GP/FF の安全性について、以下のように説明している。

3 試験併合データ及び PT003008 試験における有害事象の概略は表 49 のとおりであり、投与群間で発現率は同様であった。また、PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験における有害事象の概要は表 50 のとおりであり、有害事象の発現状況は全体集団と同様であった。

表 49 有害事象の概略（3 試験併合データ及び PT003008 試験、安全性解析対象集団）

試験	3 試験併合データ（投与 24 週後まで）					PT003008 試験（投与 24 週後～52 週後）			
投与群	GP/FF 群 (1,588 例)	GP 群 (1,364 例)	FF 群 (1,370 例)	プラセボ群 (678 例)	Tiotropium 群 (451 例)	GP/FF 群 (290 例)	GP 群 (219 例)	FF 群 (213 例)	Tiotropium 群 (171 例)
総曝露期間 (人・年)	680.31	570.29	571.46	267.18	195.44	146.27	110.64	107.17	85.87
全有害事象	923 (58.1) 340.6	750 (55.0) 341.2	762 (55.6) 326.5	386 (56.9) 344.7	283 (62.7) 385.8	163 (56.2) 348.0	112 (51.1) 273.0	98 (46.0) 236.1	98 (57.3) 259.7
重篤な 有害事象	133 (8.4) 25.1	107 (7.8) 27.2	106 (7.7) 22.6	50 (7.4) 24.3	36 (8.0) 21.5	36 (12.4) 34.9	17 (7.8) 19.9	15 (7.0) 14.0	13 (7.6) 16.3
死亡	6 (0.4) 1.0	2 (0.1) 0.4	2 (0.1) 2.6	2 (0.3) 0.8	4 (0.9) 2.1	0	0	1 (0.5) 0.9	1 (0.6) 1.2
中止に至った 有害事象	91 (5.7) 18.4	80 (5.9) 23.3	71 (5.2) 21.0	43 (6.3) 21.0	22 (4.9) 11.8	17 (5.9) 17.8	9 (4.1) 9.0	6 (2.8) 9.3	6 (3.5) 7.0
副作用	172 (10.8) 40.6	150 (11.0) 44.9	144 (10.5) 39.9	69 (10.2) 43.0	46 (10.2) 42.0	19 (6.6) 17.8	15 (6.8) 23.5	9 (4.2) 8.4	15 (8.8) 25.6

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

表 50 有害事象の概略（PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験、安全性解析対象集団）

試験	PT003014 試験の日本人部分集団 (投与 24 週後まで)				PT010007 試験 (投与 24 週後～52 週後)	
投与群	GP/FF 群 (49 例)	GP 群 (42 例)	FF 群 (44 例)	プラセボ群 (15 例)	GP/FF 群 (111 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間（人・年）	21.13	18.45	19.63	5.24	57.04	31.04
全有害事象	27 (55.1) 246.1	30 (71.4) 379.5	24 (54.5) 234.4	6 (40.0) 228.9	77 (69.4) 336.6	42 (67.7) 248.1
重篤な有害事象	6 (12.2) 42.6	4 (9.5) 27.1	3 (6.8) 15.3	1 (6.7) 19.1	19 (17.1) 43.8	8 (12.9) 35.4
死亡	0	0	0	0	0	1 (1.6) 3.2
中止に至った有害事象	4 (8.2) 28.4	4 (9.5) 21.7	1 (2.3) 10.2	1 (6.7) 19.1	6 (5.4) 10.5	4 (6.5) 12.9
副作用	1 (2.0) 4.7	1 (2.4) 5.4	2 (4.5) 10.2	0	5 (4.5) 8.8	6 (9.7) 19.3

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

7.R.3.1.1 心血管系事象

申請者は、LABA 又は LAMA の投与に伴って発現する可能性のある心血管系事象の発現状況について、以下のよう説明している。

3 試験併合データ及び PT003008 試験における心血管系事象の発現状況は表 51 のとおりであり、プラセボ群と比較して GP/FF 群及び FF 群の心不全の発現率で高い傾向が認められた。GP/FF 群における心不全の発現状況は、投与 24 週後までと比較し投与 24 週後～52 週後の発現率で高い傾向が認められたが、投与 24 週以降に認められた心不全はいずれも治験薬との因果関係が否定されている。基本語別では、注目すべき心血管系事象のうち最も高頻度に発現した事象は心房細動（3 試験併合データ：GP/FF 群 0.6% [9/1,588 例]、GP 群 0.7% [9/1,364 例]、FF 群 0.5% [7/1,370 例]、プラセボ群 0.3% [2/678 例]、Tiotropium 群 0.4% [2/451 例]、PT003008 試験：GP/FF 群 0 例、Tiotropium 群 0.6% [1/171 例]）であり、プラセボ群と比較し GP/FF 群で発現割合が高い傾向が認められた。

PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験における心血管系事象の発現状況は表 52 のとおりであり、全体集団における発現状況と明らかな差異は認められなかった。

表 51 心血管系事象の発現状況（3 試験併合データ及び PT003008 試験、安全性解析対象集団）

試験	3 試験併合データ（投与 24 週後まで）					PT003008 試験（投与 24 週後～52 週後）			
投与群	GP/FF 群 (1,588 例)	GP 群 (1,364 例)	FF 群 (1,370 例)	プラセボ群 (678 例)	Tiotropium 群 (451 例)	GP/FF 群 (290 例)	GP 群 (219 例)	FF 群 (213 例)	Tiotropium 群 (171 例)
総曝露期間 (人・年)	680.31	570.29	571.46	267.18	195.44	146.27	110.64	107.17	85.87
不整脈	30 (1.9) 4.6	20 (1.5) 4.4	23 (1.7) 4.4	9 (1.3) 3.4	3 (0.7) 2.1	5 (1.7) 3.4	3 (1.4) 3.6	2 (0.9) 2.8	2 (1.2) 2.3
トルサード ド ポアント／QT 延長	3 (0.2) 0.4	2 (0.1) 0.4	3 (0.2) 0.5	2 (0.3) 0.8	0	0	0	0	0
心不全	8 (0.5) 1.2	3 (0.2) 0.5	7 (0.5) 1.2	1 (0.1) 0.4	1 (0.2) 1.5	3 (1.0) 3.4	1 (0.5) 0.9	0	1 (0.6) 1.2
虚血性心疾患	14 (0.9) 2.5	11 (0.8) 2.8	12 (0.9) 2.8	7 (1.0) 3.4	3 (0.7) 3.1	2 (0.7) 1.4	0	0	2 (1.2) 2.3
中枢神経系 血管障害	4 (0.3) 0.7	5 (0.4) 0.9	4 (0.3) 0.7	2 (0.3) 0.8	1 (0.2) 0.5	2 (0.7) 1.4	0	0	1 (0.6) 1.2

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

表 52 心血管系事象の発現状況（PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験、安全性解析対象集団）

試験	PT003014 試験の日本人部分集団 (投与 24 週後まで)				PT010007 試験 (投与 24 週後～52 週後)	
投与群	GP/FF 群 (49 例)	GP 群 (42 例)	FF 群 (44 例)	プラセボ群 (15 例)	GP/FF 群 (111 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間（人・年）	21.13	18.45	19.63	5.24	57.04	31.04
不整脈	0	0	0	0	0	1 (1.6) 3.2
トルサード ド ポアント ／QT 延長	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0
虚血性心疾患	1 (2.0) 4.7	0	0	0	1 (0.9) 1.8	1 (1.6) 3.2
中枢神経系血管障害	0	0	0	0	1 (0.9) 1.8	1 (1.6) 3.2

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、プラセボ群と比較し GP/FF 群で心房細動等の発現割合が高い傾向が認められており、重篤な心房細動についてもプラセボ群と比較し GP/FF 群で発現割合が高い傾向が認められていること（3 試験併合データ：GP/FF 群 0.3% [5/1,588 例]、GP 群 0.1% [2/1,364 例]、FF 群 0.1% [1/1,370 例]、プラセボ群 0 例）、COPD 患者には心血管系疾患のリスクが高いと考えられる高齢者が多いこと等を踏まえ、GP/FF を COPD 患者に対して使用する場合、心血管系事象の発現に注意する必要がある。したがって、類薬と同様に、心房細動等の心血管系事象の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続き注視していくことが適切である。

7.R.3.1.2 LAMA に関連する有害事象

申請者は、心血管系事象以外の LAMA のクラスエフェクトとして想定される有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

3 試験併合データ及び PT003008 試験における LAMA に関連する有害事象の発現状況は表 53 のとおりであった。動悸を除いて、いずれの事象もプラセボ群と比較して GP/FF 群及び GP 群の発現率に高い傾向が認められたが、国内既承認薬である Tiotropium 投与時と同程度であった。

PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験における LAMA に関連する有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、投与 24 週後～52 週後で全体集団と比較して GP/FF 群で抗コリン作動性症候群の発現率に高い傾向が認められたが、日本人部分集団で認められた抗コリン作動性症候群はいずれも非重篤であった。

表 53 LAMA に関連する有害事象の発現状況（3 試験併合データ及び PT003008 試験、安全性解析対象集団）

試験	3 試験併合データ（投与 24 週後まで）					PT003008 試験（投与 24 週後～52 週後）			
投与群	GP/FF 群 (1,588 例)	GP 群 (1,364 例)	FF 群 (1,370 例)	プラセボ 群 (678 例)	Tiotropium 群 (451 例)	GP/FF 群 (290 例)	GP 群 (219 例)	FF 群 (213 例)	Tiotropium 群 (171 例)
総曝露期間 (人・年)	680.31	570.29	571.46	267.18	195.44	146.27	110.64	107.17	85.87
激越／不安	14 (0.9) 2.2	20 (1.5) 3.5	12 (0.9) 2.1	4 (0.6) 1.5	6 (1.3) 3.1	3 (1.0) 2.1	0	1 (0.5) 0.9	1 (0.6) 1.2
抗コリン作動 性症候群	70 (4.4) 12.1	55 (4.0) 11.8	45 (3.3) 8.4	18 (2.7) 8.2	24 (5.3) 14.3	11 (3.8) 8.9	3 (1.4) 2.7	1 (0.5) 0.9	5 (2.9) 5.8
緑内障	3 (0.2) 0.4	3 (0.2) 0.5	2 (0.1) 0.4	0	2 (0.4) 1.0	0	0	0	1 (0.6) 1.2
視覚障害	7 (0.4) 1.0	6 (0.4) 1.2	4 (0.3) 0.7	2 (0.3) 0.8	2 (0.4) 1.0	2 (0.7) 2.1	0	1 (0.5) 0.9	1 (0.6) 1.2
動悸	4 (0.3) 0.6	3 (0.2) 0.5	1 (0.1) 0.2	2 (0.3) 0.8	1 (0.2) 0.5	0	1 (0.5) 0.9	0	1 (0.6) 1.2
消化管の閉塞	1 (0.1) 0.2	2 (0.1) 0.4	4 (0.3) 0.7	0	2 (0.4) 1.0	1 (0.3) 0.7	1 (0.5) 0.9	0	0
尿閉	10 (0.6) 1.6	5 (0.4) 1.1	6 (0.4) 1.1	2 (0.3) 0.8	4 (0.9) 2.1	1 (0.3) 0.7	2 (0.9) 1.8	1 (0.5) 0.9	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

表 54 LAMA に関連する有害事象の発現状況（PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験、安全性解析対象集団）

試験	PT003014 試験の日本人部分集団 (投与 24 週後まで)				PT010007 試験 (投与 24 週後～52 週後)	
投与群	GP/FF 群 (49 例)	GP 群 (42 例)	FF 群 (44 例)	プラセボ群 (15 例)	GP/FF 群 (111 例)	GP/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	21.13	18.45	19.63	5.24	57.04	31.04
激越／不安	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	3 (6.1) 14.2	1 (2.4) 5.4	0	0	9 (8.1) 21.0	2 (3.2) 9.7
緑内障	0	0	0	0	0	0
視覚障害	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0
消化管の閉塞	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、LAMA のクラスエフェクトとして想定される有害事象が認められているものの、既承認の LAMA 単剤を上回るリスクは認められておらず、類薬で行われている内容と同様の安全対策を行い、引き続き注視していくことが適切である。

7.R.3.1.3 LABA に関連する有害事象

申請者は、心血管系事象以外の LABA のクラスエフェクトとして想定される有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

3 試験併合データ及び PT003008 試験における LABA に関連する有害事象の発現状況は表 55 のとおりであり、プラセボ群と比較して GP/FF 群及び FF 群で振戦及び頭痛の発現率に高い傾向が認められたが、多くが軽症又は中等症であった。PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験における LABA に関連する有害事象の発現状況は表 56 のとおりであり、投与 24 週後～52 週後で全体集団と比較して GP/FF 群で頭痛の発現率に高い傾向が認められたが、日本人部分集団で認められた頭痛はいずれも非重篤であり、治験薬との因果関係が否定されている。

表 55 LABA に関連する有害事象の発現状況（3 試験併合データ及び PT003008 試験、安全性解析対象集団）

試験 投与群	3 試験併合データ（投与 24 週後まで）					PT003008 試験（投与 24 週後～52 週後）			
	GP/FF 群 (1,588 例)	GP 群 (1,364 例)	FF 群 (1,370 例)	プラセボ 群 (678 例)	Tiotropium 群 (451 例)	GP/FF 群 (290 例)	GP 群 (219 例)	FF 群 (213 例)	Tiotropium 群 (171 例)
総曝露期間 (人・年)	680.31	570.29	571.46	267.18	195.44	146.27	110.64	107.17	85.87
高血糖／糖尿病 の発症	28 (1.8) 4.4	25 (1.8) 4.4	19 (1.4) 3.5	12 (1.8) 4.5	4 (0.9) 2.1	9 (3.1) 6.2	5 (2.3) 4.5	1 (0.5) 0.9	2 (1.2) 2.3
激越／不安	14 (0.9) 2.2	20 (1.5) 3.5	12 (0.9) 2.1	4 (0.6) 1.5	6 (1.3) 3.1	3 (1.0) 2.1	0	1 (0.5) 0.9	1 (0.6) 1.2
睡眠への影響	11 (0.7) 1.6	14 (1.0) 2.5	12 (0.9) 2.1	3 (0.4) 1.1	5 (1.1) 2.6	1 (0.3) 0.7	2 (0.9) 1.8	4 (1.9) 3.7	1 (0.6) 1.2
振戦（先天性振 戦を除く）	10 (0.6) 1.9	3 (0.2) 0.5	8 (0.6) 1.4	0	1 (0.2) 0.5	2 (0.7) 1.4	0	0	0
高血圧	36 (2.3) 5.7	29 (2.1) 5.3	29 (2.1) 5.1	27 (4.0) 10.9	12 (2.7) 7.2	6 (2.1) 4.8	4 (1.8) 5.4	2 (0.9) 1.9	2 (1.2) 2.3
動悸	4 (0.3) 0.6	3 (0.2) 0.5	1 (0.1) 0.2	2 (0.3) 0.8	1 (0.2) 0.5	0	1 (0.5) 0.9	0	1 (0.6) 1.2
喘息／気管支 痙攣	1 (0.1) 0.2	0	3 (0.2) 0.5	0	0	0	0	0	0
低カリウム血 症	6 (0.4) 0.9	12 (0.9) 2.1	7 (0.5) 1.2	3 (0.4) 1.1	1 (0.2) 0.5	3 (1.0) 2.1	3 (1.4) 2.7	0	0
頭痛	30 (1.9) 4.6	31 (2.3) 5.4	35 (2.6) 6.5	7 (1.0) 3.0	6 (1.3) 3.1	2 (0.7) 1.4	2 (0.9) 1.8	1 (0.5) 0.9	3 (1.8) 3.5

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

表 56 LABA に関連する有害事象の発現状況（PT003014 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験、安全性解析対象集団）

試験	PT003014 試験の日本人部分集団 (投与 24 週後まで)				PT010007 試験 (投与 24 週後～52 週後)	
	GP/FF 群 (49 例)	GP 群 (42 例)	FF 群 (44 例)	プラセボ群 (15 例)	GP/FF 群 (111 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	21.13	18.45	19.63	5.24	57.04	31.04
高血糖／糖尿病の発症	1 (2.0) 4.7	0	0	0	4 (3.6) 7.0	1 (1.6) 3.2
激越／不安	0	0	0	0	0	0
睡眠への影響	0	1 (2.4) 5.4	1 (2.3) 5.1	0	2 (1.8) 3.5	0
振戦(先天性振戦を除く)	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0
喘息／気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	3 (2.7) 5.3	0

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

血清カリウム値の変動に関して、3 試験併合データにおいて血清カリウム値の CTCAE Grade がベースラインの Grade 0 から試験期間中に Grade 3 に上昇した被験者数は、GP/FF 群 3/1556 例、GP 群 0/1331 例、FF 群 1/1344 例、プラセボ群 0/651 例であった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、GP/FF 群及び FF 群の低カリウム血症の発現率はプラセボ群を上回るものではなかったが、3 試験併合データにおいて血清カリウム値の CTCAE Grade がベースラインの Grade 0 から試験期間中に Grade 3 に上昇した被験者が GP/FF 群及び FF 群でのみ認められたこと、FF を含有する吸入剤の国内市販後の自発報告において重篤な血清カリウム値の低下が認められた症例が報告されていること等を踏まえると、GP/FF を COPD 患者に対して使用する場合、類薬と同様に、重篤な血清カリウム値の低下に関する注意喚起を行う必要がある。また、他の LABA のクラスエフェクトとして想定される有害事象について、現時点では特段の懸念は示唆されていないことから、類薬で行われている内容と同様の安全対策を行い、引き続き注視していくことが適切である。

7.R.3.1.4 高齢者における安全性について

申請者は、COPD 患者に比較的多い高齢者における GP/FF の安全性について、以下のように説明している。

3 試験併合データにおける、年齢区分別の注目すべき有害事象の発現状況は表 57 のとおりであり、不整脈の発現割合が加齢とともに増加する傾向が認められたが、同一の年齢区分では投与群間で概ね同様の発現状況であった。以上より、GP/FF を高齢者に投与する際に考慮すべき追加の安全性の懸念はないと考える。

表 57 年齢区分別の注目すべき有害事象の発現状況（3 試験併合データ、安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象	年齢区分	GP/FF 群 (1,588 例)	GP 群 (1,364 例)	FF 群 (1,370 例)	プラセボ群 (678 例)	Tiotropium 群 (451 例)
不整脈	64 歳以下	16/837 (1.9)	4/732 (0.5)	11/729 (1.5)	3/354 (0.8)	1/247 (0.4)
	65 歳以上 74 歳以下	13/630 (2.1)	12/502 (2.4)	7/543 (1.3)	5/261 (1.9)	0/162 (0)
	75 歳以上	1/121 (0.8)	4/130 (3.1)	5/98 (5.1)	1/63 (1.6)	2/42 (4.8)
トルサード ド ポアント ／QT 延長	64 歳以下	2/837 (0.2)	0/732 (0)	2/729 (0.3)	1/354 (0.3)	0/247 (0)
	65 歳以上 74 歳以下	1/630 (0.2)	2/502 (0.4)	1/543 (0.2)	1/261 (0.4)	0/162 (0)
	75 歳以上	0/121 (0)	0/130 (0)	0/98 (0)	0/63 (0)	0/42 (0)
心不全	64 歳以下	2/837 (0.2)	1/732 (0.1)	1/729 (0.1)	1/354 (0.3)	0/247 (0)
	65 歳以上 74 歳以下	6/630 (1.0)	1/502 (0.2)	3/543 (0.6)	0/261 (0)	0/162 (0)
	75 歳以上	0/121 (0)	1/130 (0.8)	3/98 (3.1)	0/63 (0)	1/42 (2.4)
虚血性心疾患	64 歳以下	7/837 (0.8)	6/732 (0.8)	4/729 (0.5)	3/354 (0.8)	2/247 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	4/630 (0.6)	4/502 (0.8)	5/543 (0.9)	3/261 (1.1)	0/162 (0)
	75 歳以上	3/121 (2.5)	1/130 (0.8)	3/98 (3.1)	1/63 (1.6)	1/42 (2.4)
中枢神経系 血管障害	64 歳以下	1/837 (0.1)	4/732 (0.5)	2/729 (0.3)	1/354 (0.3)	0/247 (0)
	65 歳以上 74 歳以下	3/630 (0.5)	0/502 (0)	1/543 (0.2)	0/261 (0)	0/162 (0)
	75 歳以上	0/121 (0)	1/130 (0.8)	1/98 (1.0)	1/63 (1.6)	1/42 (2.4)
激越／不安	64 歳以下	9/837 (1.1)	9/732 (1.2)	8/729 (1.1)	4/354 (1.1)	4/247 (1.6)
	65 歳以上 74 歳以下	5/630 (0.8)	9/502 (1.8)	4/543 (0.7)	0/261 (0)	1/162 (0.6)
	75 歳以上	0/121 (0)	2/130 (1.5)	0/98 (0)	0/63 (0)	1/42 (2.4)
抗コリン作 動性症候群	64 歳以下	36/837 (4.3)	21/732 (2.9)	22/729 (3.0)	10/354 (2.8)	8/247 (3.2)
	65 歳以上 74 歳以下	28/630 (4.4)	25/502 (5.0)	18/543 (3.3)	6/261 (2.3)	14/162 (8.6)
	75 歳以上	6/121 (5.0)	9/130 (6.9)	5/98 (5.1)	2/63 (3.2)	2/42 (4.8)
緑内障	64 歳以下	1/837 (0.1)	1/732 (0.1)	0/729 (0)	0/354 (0)	0/247 (0)
	65 歳以上 74 歳以下	2/630 (0.3)	1/502 (0.2)	2/543 (0.4)	0/261 (0)	1/162 (0.6)
	75 歳以上	0/121 (0)	1/130 (0.8)	0/98 (0)	0/63 (0)	1/42 (2.4)
視覚障害	64 歳以下	4/837 (0.5)	2/732 (0.3)	1/729 (0.1)	2/354 (0.6)	2/247 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	3/630 (0.5)	3/502 (0.6)	3/543 (0.6)	0/261 (0)	0/162 (0)
	75 歳以上	0/121 (0)	1/130 (0.8)	0/98 (0)	0/63 (0)	0/42 (0)
動悸	64 歳以下	4/837 (0.5)	1/732 (0.1)	1/729 (0.1)	2/354 (0.6)	0/247 (0)
	65 歳以上 74 歳以下	0/630 (0)	2/502 (0.4)	0/543 (0)	0/261 (0)	1/162 (0.6)
	75 歳以上	0/121 (0)	0/130 (0)	0/98 (0)	0/63 (0)	0/42 (0)
消化管の閉 塞	64 歳以下	0/837 (0)	0/732 (0)	4/729 (0.5)	0/354 (0)	1/247 (0.4)
	65 歳以上 74 歳以下	1/630 (0.2)	2/502 (0.4)	0/543 (0)	0/261 (0)	1/162 (0.6)
	75 歳以上	0/121 (0)	0/130 (0)	0/98 (0)	0/63 (0)	0/42 (0)
尿閉	64 歳以下	2/837 (0.2)	3/732 (0.4)	2/729 (0.3)	1/354 (0.3)	2/247 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	8/630 (1.3)	1/502 (0.2)	4/543 (0.7)	1/261 (0.4)	1/162 (0.6)
	75 歳以上	0/121 (0)	1/130 (0.8)	0/98 (0)	0/63 (0)	1/42 (2.4)
高血糖／糖 尿病の発症	64 歳以下	17/837 (2.0)	14/732 (1.9)	11/729 (1.5)	7/354 (2.0)	4/247 (1.6)
	65 歳以上 74 歳以下	11/630 (1.7)	9/502 (1.8)	5/543 (0.9)	5/261 (1.9)	0/162 (0)
	75 歳以上	0/121 (0)	2/130 (1.5)	3/98 (3.1)	0/63 (0)	0/42 (0)
睡眠への影 響	64 歳以下	9/837 (1.1)	8/732 (1.1)	8/729 (1.1)	2/354 (0.6)	4/247 (1.6)
	65 歳以上 74 歳以下	1/630 (0.2)	4/502 (0.8)	2/543 (0.4)	1/261 (0.4)	1/162 (0.6)
	75 歳以上	1/121 (0.8)	2/130 (1.5)	2/98 (2.0)	0/63 (0)	0/42 (0)
振戦（先天性 振戦を除く）	64 歳以下	4/837 (0.5)	1/732 (0.1)	4/729 (0.5)	0/354 (0)	1/247 (0.4)
	65 歳以上 74 歳以下	5/630 (0.8)	2/502 (0.4)	3/543 (0.6)	0/261 (0)	0/162 (0)
	75 歳以上	1/121 (0.8)	0/130 (0)	1/98 (1.0)	0/63 (0)	0/42 (0)
高血圧	64 歳以下	21/837 (2.5)	19/732 (2.6)	13/729 (1.8)	18/354 (5.1)	4/247 (1.6)
	65 歳以上 74 歳以下	13/630 (2.1)	9/502 (1.8)	11/543 (2.0)	6/261 (2.3)	6/162 (3.7)
	75 歳以上	2/121 (1.7)	1/130 (0.8)	5/98 (5.1)	3/63 (4.8)	2/42 (4.8)
喘息／気管 支痙攣	64 歳以下	0/837 (0)	0/732 (0)	2/729 (0.3)	0/354 (0)	0/247 (0)
	65 歳以上 74 歳以下	1/630 (0.2)	0/502 (0)	1/543 (0.2)	0/261 (0)	0/162 (0)
	75 歳以上	0/121 (0)	0/130 (0)	0/98 (0)	0/63 (0)	0/42 (0)
低カリウム 血症	64 歳以下	5/837 (0.6)	6/732 (0.8)	3/729 (0.4)	1/354 (0.3)	1/247 (0.4)
	65 歳以上 74 歳以下	1/630 (0.2)	2/502 (0.4)	2/543 (0.4)	2/261 (0.8)	0/162 (0)
	75 歳以上	0/121 (0)	4/130 (3.1)	2/98 (2.0)	0/63 (0)	0/42 (0)
頭痛	64 歳以下	22/837 (2.6)	19/732 (2.6)	16/729 (2.2)	5/354 (1.4)	4/247 (1.6)
	65 歳以上 74 歳以下	7/630 (1.1)	7/502 (1.4)	18/543 (3.3)	1/261 (0.4)	2/162 (1.2)
	75 歳以上	1/121 (0.8)	5/130 (3.8)	1/98 (1.0)	1/63 (1.6)	0/42 (0)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、高齢者における GP/FF の安全性について特段の懸念は認められていないものの、本邦の COPD 患者には高齢者が多く、また、高齢者では生理機能の低下等により GP/FF の全身曝露に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、高齢者においてリスクが高いと考えられる事象について引き続き注視していくことが適切である。

以上、7.R.3.1.1～7.R.3.1.4 における機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 BD/GP/FF

申請者は、COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試（PT010006 試験）、PT010006 試験に参加した COPD 患者を対象に実施された海外継続投与試験（PT010008 試験）及び国内継続投与試験（PT010007 試験）のデータを併合した安全性の成績（2 試験併合データ）、PT010006 試験の日本人部分集団、並びに PT010007 試験の安全性の成績等に基づき、BD/GP/FF の安全性について、以下のように説明している。

PT010006 試験及び 2 試験併合データにおける有害事象の概略は表 58 のとおりであり、投与群間で発現率は同様であった。また、PT010006 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験における有害事象の概要は表 59 のとおりであり、有害事象の発現状況は全体集団と概ね同様であった。投与 24 週後～52 週後で全体集団と比較して BD/GP/FF 群で死亡の発現率に高い傾向が認められたが、PT010007 試験における死亡例はいずれも治験薬との因果関係が否定されている（7.2.3 参照）。

表 58 有害事象の概略（PT010006 試験及び 2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

試験	PT010006 試験（投与 24 週後まで）				2 試験併合データ（投与 24 週後～52 週後）			
	BD/GP/FF 群 (639 例)	GP/FF 群 (625 例)	BD/FF 群 (314 例)	BD/FF DPI 群 (318 例)	BD/GP/FF 群 (276 例)	GP/FF 群 (259 例)	BD/FF 群 (128 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	277.25	264.46	132.23	136.55	140.85	131.46	66.63	31.04
全有害事象	388 (60.7) 339.0	384 (61.4) 339.6	175 (55.7) 301.7	183 (57.5) 353.0	166 (60.1) 279.0	163 (62.9) 299.7	69 (53.9) 216.1	42 (67.7) 248.1
重篤な 有害事象	55 (8.6) 26.3	68 (10.9) 37.4	21 (6.7) 20.4	29 (9.1) 30.0	30 (10.9) 29.8	30 (11.6) 32.0	7 (5.5) 16.5	8 (12.9) 35.4
死亡	6 (0.9) 2.2	3 (0.5) 1.1	2 (0.6) 2.3	1 (0.3) 0.7	3 (1.1) 2.8	1 (0.4) 0.8	0	1 (1.6) 3.2
中止に至った 有害事象	30 (4.7) 13.0	30 (4.8) 14.0	11 (3.5) 11.3	11 (3.5) 11.7	9 (3.3) 7.8	13 (5.0) 12.2	4 (3.1) 9.0	4 (6.5) 12.9
副作用	112 (17.5) 62.4	91 (14.6) 52.6	48 (15.3) 56.0	40 (12.6) 57.9	20 (7.2) 18.5	18 (6.9) 15.2	14 (10.9) 28.5	6 (9.7) 19.3

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

表 59 有害事象の概略 (PT010006 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験、安全性解析対象集団)

試験	PT010006 試験の日本人部分集団 (投与 24 週後まで)				PT010007 試験 (投与 24 週後～52 週後)			
投与群	BD/GP/FF 群 (139 例)	GP/FF 群 (138 例)	BD/FF 群 (70 例)	BD/FF DPI 群 (69 例)	BD/GP/FF 群 (116 例)	GP/FF 群 (111 例)	BD/FF 群 (58 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	61.96	59.38	30.51	30.67	61.17	57.04	30.92	31.04
全有害事象	93 (66.9) 343.8	92 (66.7) 288.0	51 (72.9) 370.4	41 (59.4) 273.9	78 (67.2) 287.7	77 (69.4) 336.6	33 (56.9) 255.5	42 (67.7) 248.1
重篤な 有害事象	11 (7.9) 22.6	14 (10.1) 35.4	7 (10.0) 23.0	6 (8.7) 22.8	12 (10.3) 31.1	19 (17.1) 43.8	4 (6.9) 19.4	8 (12.9) 35.4
死亡	0	1 (0.7) 1.7	1 (1.4) 3.3	0	3 (2.6) 6.5	0	0	1 (1.6) 3.2
中止に至った 有害事象	6 (4.3) 14.5	6 (4.3) 10.1	2 (2.9) 6.6	2 (2.9) 6.5	4 (3.4) 9.8	6 (5.4) 10.5	2 (3.4) 12.9	4 (6.5) 12.9
副作用	29 (20.9) 59.7	11 (8.0) 20.2	12 (17.1) 62.3	4 (5.8) 13.0	11 (9.5) 21.3	5 (4.5) 8.8	7 (12.1) 25.9	6 (9.7) 19.3

上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

7.R.3.2.1 ICS に関連する有害事象について

申請者は、ICS のクラスエフェクトとして想定される有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

PT010006 試験及び 2 試験併合データにおける ICS に関連する有害事象の発現状況は表 60 のとおりであり、カンジタ症、発声障害又は失声症等について、ICS を含まない GP/FF 群と比較し BD/GP/FF 群で発現率が高い傾向が認められたが、国内既承認薬である BD/FF DPI 投与時のリスクを明らかに上回るものではなかった。

PT010006 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験における ICS に関連する有害事象の発現状況は表 61 のとおりであり、各事象の発現状況は全体集団と概ね同様であったが、日本人集団では GP/FF 群と比較し BD/GP/FF 群で感染性肺炎の発現率が高い傾向が認められた。

表 60 ICS に関連する有害事象の発現状況 (PT010006 試験及び 2 試験併合データ、安全性解析対象集団)

試験	PT010006 試験 (投与 24 週後まで)				2 試験併合データ (投与 24 週後～52 週後)			
投与群	BD/GP/FF 群 (639 例)	GP/FF 群 (625 例)	BD/FF 群 (314 例)	BD/FF DPI 群 (318 例)	BD/GP/FF 群 (276 例)	GP/FF 群 (259 例)	BD/FF 群 (128 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	277.25	264.46	132.23	136.55	140.85	131.46	66.63	31.04
カンジダ症 ^{a)}	13 (2.0) 5.8	5 (0.8) 1.9	5 (1.6) 3.8	5 (1.6) 3.7	7 (2.5) 6.4	0	5 (3.9) 7.5	3 (4.8) 9.7
肺炎以外の 下気道感染	21 (3.3) 8.3	15 (2.4) 6.4	13 (4.1) 11.3	10 (3.1) 7.3	14 (5.1) 12.1	14 (5.4) 16.0	1 (0.8) 1.5	5 (8.1) 16.1
感染性肺炎	16 (2.5) 5.8	12 (1.9) 5.3	8 (2.5) 6.1	6 (1.9) 4.4	11 (4.0) 7.8	9 (3.5) 6.9	5 (3.9) 7.5	5 (8.1) 19.3
副腎抑制 ^{b)}	0	0	0	0	0	0	0	0
精神状態へ の影響 ^{c)}	3 (0.5) 1.1	2 (0.3) 0.8	2 (0.6) 1.5	2 (0.6) 1.5	0	1 (0.4) 0.8	1 (0.8) 1.5	1 (1.6) 3.2
白内障	5 (0.8) 2.2	4 (0.6) 1.5	3 (1.0) 3.8	0	10 (3.6) 8.5	1 (0.4) 0.8	3 (2.3) 6.0	0
発声障害又は失声症	20 (3.1) 7.2	5 (0.8) 2.3	15 (4.8) 11.3	6 (1.9) 4.4	3 (1.1) 2.1	0	2 (1.6) 3.0	0
咽喉刺激感	1 (0.2) 0.4	3 (0.5) 1.1	0	1 (0.3) 0.7	0	0	0	0
味覚異常／ 味覚消失	2 (0.3) 0.7	0	1 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.7	0	0	0	0
骨折	3 (0.5) 1.4	10 (1.6) 3.8	3 (1.0) 3.0	4 (1.3) 2.9	3 (1.1) 2.1	1 (0.4) 0.8	2 (1.6) 6.0	0
骨粗鬆症／ 骨減少症	2 (0.3) 0.7	1 (0.2) 0.4	1 (0.3) 0.8	3 (0.9) 2.2	1 (0.4) 0.7	4 (1.5) 3.0	4 (3.1) 6.0	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

a) 口腔カンジダ症、食道カンジダ症、中咽頭カンジダ症

b) 副腎皮質機能低下 (HLT)、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少

c) 抑うつ気分、うつ病、抑うつ症状、不快気分、多幸気分、精神病的障害

表 61 ICS に関連する有害事象の発現状況 (PT010006 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験、安全性解析対象集団)

試験	PT010006 試験の日本人部分集団 (投与 24 週後まで)				PT010007 試験 (投与 24 週後～52 週後)			
投与群	BD/GP/FF 群 (139 例)	GP/FF 群 (138 例)	BD/FF 群 (70 例)	BD/FF DPI 群 (69 例)	BD/GP/FF 群 (116 例)	GP/FF 群 (111 例)	BD/FF 群 (58 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	61.96	59.38	30.51	30.67	61.17	57.04	30.92	31.04
カンジダ症 ^{a)}	6 (4.3) 12.9	0	2 (2.9) 6.6	2 (2.9) 6.5	5 (4.3) 11.4	0	4 (6.9) 12.9	3 (4.8) 9.7
肺炎以外の 下気道感染	6 (4.3) 11.3	6 (4.3) 11.8	7 (10.0) 29.5	3 (4.3) 9.8	11 (9.5) 22.9	8 (7.2) 24.5	1 (1.7) 3.2	5 (8.1) 16.1
感染性肺炎	8 (5.8) 12.9	1 (0.7) 1.7	2 (2.9) 6.6	0	10 (8.6) 16.4	6 (5.4) 10.5	5 (8.6) 16.2	5 (8.1) 19.3
副腎抑制 ^{b)}	0	0	0	0	0	0	0	0
精神状態へ の影響 ^{c)}	0	0	1 (1.4) 3.3	0	0	0	0	1 (1.6) 3.2
白内障	1 (0.7) 1.6	3 (2.2) 5.1	1 (1.4) 3.3	0	1 (0.9) 1.6	1 (0.9) 1.8	0	0
発声障害又は失声症	9 (6.5) 14.5	1 (0.7) 1.7	8 (11.4) 26.2	3 (4.3) 9.8	1 (0.9) 1.6	0	1 (1.7) 3.2	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常／ 味覚消失	1 (0.7) 1.6	0	0	0	0	0	0	0
骨折	0	2 (1.4) 3.4	0	1 (1.4) 3.3	2 (1.7) 3.3	1 (0.9) 1.8	2 (3.4) 12.9	0
骨粗鬆症／ 骨減少症	0	1 (0.7) 1.7	0	0	0	0	1 (1.7) 3.2	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

a) 口腔カンジダ症、食道カンジダ症、中咽頭カンジダ症

b) 副腎皮質機能低下 (HLT)、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少

c) 抑うつ気分、うつ病、抑うつ症状、不快気分、多幸気分、精神病的障害

HPA系機能評価に関して、PT010006試験において血清コルチゾール濃度の経時的な測定を行った結果、0～24 時間加重平均血清コルチゾール濃度のベースライン値に対する比（平均値±標準偏差）は、BD/GP/FF 群 0.93 ± 0.46 、GP/FF 群 1.00 ± 0.35 、BD/FF 群 0.76 ± 0.20 、BD/FF DPI 群 0.98 ± 0.30 であり、BD/GP/FF 群における血清コルチゾール濃度の低下率は他の投与群を明らかに下回るものではなかった。

また、骨密度の評価に関して、PT010008 試験において腰椎骨密度の測定を行った結果、投与 52 週後の腰椎骨密度のベースラインからの変化率に関する群間差 [95%信頼区間] は、BD/GP/FF 群と GP/FF 群との差 -0.5% [$-1.4\%, 0.5\%$]、GP/FF 群と BD/FF 群との差 0.5% [$-0.7\%, 1.7\%$] であり、投与群間で大きな差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、ICS のクラスエフェクトとして想定される有害事象は認められているものの、既承認の BD/FF 配合剤を明らかに上回るリスクは認められておらず、類薬で行われている内容と同様の安全対策を行うことが適切である。ただし、日本人集団においては GP/FF 群と比較し BD/GP/FF 群で感染性肺炎の発現率が高い傾向が認められていることから、引き続き注視していくことが適切である。

7.R.3.2.2 LAMA 又は LABA に関連する有害事象について

申請者は、LAMA 又は LABA のクラスエフェクトとして想定される有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

PT010006 試験及び 2 試験併合データにおける LAMA 又は LABA に関連する有害事象の発現状況は表 62 のとおりであり、GP/FF 投与時又は国内既承認薬である BD/FF DPI 投与時のリスクを明らかに上回るものはなかった。PT010006 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験における LAMA 又は LABA に関連する有害事象の発現状況は表 63 のとおりであり、各事象の発現状況は全体集団を明らかに上回るものではなかった。

表 62 LAMA 又は LABA に関連する有害事象の発現状況（PT010006 試験及び 2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

試験	PT010006 試験（投与 24 週後まで）				2 試験併合データ（投与 24 週後～52 週後）			
投与群	BD/GP/FF 群 (639 例)	GP/FF 群 (625 例)	BD/FF 群 (314 例)	BD/FF DPI 群 (318 例)	BD/GP/FF 群 (276 例)	GP/FF 群 (259 例)	BD/FF 群 (128 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	277.25	264.46	132.23	136.55	140.85	131.46	66.63	31.04
不整脈	11 (1.7) 4.0	9 (1.4) 3.8	5 (1.6) 3.8	2 (0.6) 1.5	5 (1.8) 3.6	1 (0.4) 0.8	2 (1.6) 3.0	1 (1.6) 3.2
トルサード ド ポアント ／QT 延長	1 (0.2) 0.4	0	0	0	0	1 (0.4) 0.8	0	0
心不全	2 (0.3) 0.7	4 (0.6) 1.5	0	0	2 (0.7) 1.4	0	0	0
虚血性心疾 患	7 (1.1) 2.9	10 (1.6) 6.4	5 (1.6) 3.8	4 (1.3) 2.9	4 (1.4) 2.8	4 (1.5) 3.8	0	1 (1.6) 3.2
中枢神経系 血管障害	4 (0.6) 2.5	4 (0.6) 1.5	1 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.7	0	2 (0.8) 1.5	0	1 (1.6) 3.2
激越／不安	1 (0.2) 0.4	2 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.8	2 (0.6) 1.5	1 (0.4) 0.7	1 (0.4) 0.8	0	0
抗コリン作 動性症候群	11 (1.7) 4.0	18 (2.9) 7.6	3 (1.0) 2.3	9 (2.8) 7.3	11 (4.0) 8.5	14 (5.4) 12.9	2 (1.6) 6.0	2 (3.2) 9.7
緑内障	1 (0.2) 0.4	0	2 (0.6) 1.5	0	3 (1.1) 2.1	4 (1.5) 3.0	2 (1.6) 3.0	0
視覚障害	0	0	0	2 (0.6) 1.5	0	2 (0.8) 1.5	1 (0.8) 1.5	0
動悸	0	2 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.8	1 (0.3) 1.5	0	0	1 (0.8) 1.5	0
消化管の閉 塞	0	3 (0.5) 1.1	0	0	1 (0.4) 0.7	0	0	0
尿閉	2 (0.3) 0.7	2 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.7	1 (0.4) 0.7	1 (0.4) 0.8	0	0
高血糖／糖 尿病の発症	13 (2.0) 4.7	15 (2.4) 6.1	4 (1.3) 3.0	3 (0.9) 2.9	2 (0.7) 1.4	8 (3.1) 6.1	2 (1.6) 3.0	1 (1.6) 3.2
睡眠への影 響	4 (0.6) 1.4	5 (0.8) 1.9	0	3 (0.9) 2.2	4 (1.4) 2.8	3 (1.2) 2.3	0	0
振戦（先天性 振戦を除く）	5 (0.8) 1.8	1 (0.2) 0.4	1 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.7	1 (0.4) 0.7	0	0	0
高血圧	15 (2.3) 5.4	10 (1.6) 3.8	9 (2.9) 6.8	5 (1.6) 3.7	4 (1.4) 2.8	3 (1.2) 2.3	2 (1.6) 3.0	0
喘息／気管 支痙攣	0	2 (0.3) 0.8	0	1 (0.3) 0.7	0	0	1 (0.8) 1.5	0
低カリウム 血症	7 (1.1) 2.9	8 (1.3) 3.4	5 (1.6) 4.5	4 (1.3) 3.7	0	1 (0.4) 0.8	0	0
頭痛	5 (0.8) 1.8	6 (1.0) 2.3	3 (1.0) 2.3	4 (1.3) 2.9	2 (0.7) 1.4	4 (1.5) 3.0	1 (0.8) 1.5	0

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

表 63 LAMA 又は LABA に関連する有害事象の発現状況（PT010006 試験の日本人部分集団及び PT010007 試験、安全性解析対象集団）

試験	PT010006 試験の日本人部分集団（投与 24 週後まで）				PT010007 試験（投与 24 週後～52 週後）			
投与群	BD/GP/FF 群 (139 例)	GP/FF 群 (138 例)	BD/FF 群 (70 例)	BD/FF DPI 群 (69 例)	BD/GP/FF 群 (116 例)	GP/FF 群 (111 例)	BD/FF 群 (58 例)	BD/FF DPI 群 (62 例)
総曝露期間 (人・年)	61.96	59.38	30.51	30.67	61.17	57.04	30.92	31.04
不整脈	0	1 (0.7) 1.7	1 (1.4) 3.3	0	3 (2.6) 4.9	0	0	1 (1.6) 3.2
トルサード ド ポアント ／QT 延長	0	0	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	1 (0.9) 1.6	0	0	0
虚血性心疾 患	0	3 (2.2) 5.1	0	2 (2.9) 6.5	1 (0.9) 1.6	1 (0.9) 1.8	0	1 (1.6) 3.2
中枢神経系 血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.9) 1.8	0	1 (1.6) 3.2
激越／不安	0	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作 動性症候群	3 (2.2) 4.8	2 (1.4) 3.4	0	1 (1.4) 3.3	5 (4.3) 8.2	9 (8.1) 21.0	1 (1.7) 3.2	2 (3.2) 9.7
緑内障	1 (0.7) 1.6	0	0	0	0	0	0	0
視覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管の閉 塞	0	0	0	0	1 (0.9) 1.6	0	0	0
尿閉	0	1 (0.7) 1.7	1 (1.4) 3.3	1 (1.4) 3.3	0	0	0	0
高血糖／糖 尿病の発症	3 (2.2) 4.8	1 (0.7) 1.7	0	0	1 (0.9) 1.6	4 (3.6) 7.0	1 (1.7) 3.2	1 (1.6) 3.2
睡眠への影 響	0	0	0	1 (1.4) 3.3	3 (2.6) 4.9	2 (1.8) 3.5	0	0
振戦（先天性 振戦を除く）	0	0	1 (1.4) 3.3	0	1 (0.9) 1.6	0	0	0
高血圧	3 (2.2) 4.8	0	1 (1.4) 3.3	1 (1.4) 3.3	1 (0.9) 1.6	0	0	0
喘息／気管 支痙攣	0	2 (1.4) 3.4	0	0	0	0	1 (1.7) 3.2	0
低カリウム 血症	0	0	0	1 (1.4) 3.3	0	0	0	0
頭痛	1 (0.7) 1.6	0	1 (1.4) 3.3	0	2 (1.7) 3.3	3 (2.7) 5.3	0	0

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、LAMA 又は LABA のクラスエフェクトとして想定される有害事象が認められているものの、そのリスクは GP/FF 又は既承認の BD/FF 配合剤を上回るものではないと考えられることから、GP/FF と同様の安全対策を行うことが適切である（7.R.3.1.1～7.R.3.1.3 参照）。

7.R.3.2.3 高齢者における安全性について

申請者は、COPD 患者に比較的多い高齢者における BD/GP/FF の安全性について、以下のように説明している。

PT010006 試験における、年齢区分別の注目すべき有害事象の発生状況は表 64 のとおりであり、同一の年齢区分において投与群間で概ね同様の発現状況であった。以上より、BD/GP/FF を高齢者に投与する際に考慮すべき追加の安全性の懸念はないと考える。

表 64 年齢区分別の注目すべき有害事象の発現状況 (PT010006 試験、安全性解析対象集団)

注目すべき有害事象	年齢区分	BD/GP/FF (639 例)	GP/FF (625 例)	BD/FF (314 例)	BD/FF DPI (318 例)
カンジダ症 ^{a)}	64 歳以下	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.5)
	65 歳以上 74 歳以下	7 (2.6)	2 (0.7)	4 (2.9)	3 (2.2)
	75 歳以上	2 (2.6)	0	0	0
肺炎以外の下気道感染	64 歳以下	9 (3.0)	5 (1.8)	6 (4.1)	6 (4.5)
	65 歳以上 74 歳以下	9 (3.4)	7 (2.5)	4 (2.9)	3 (2.2)
	75 歳以上	3 (3.8)	3 (4.2)	3 (9.4)	1 (2.1)
感染性肺炎	64 歳以下	5 (1.7)	6 (2.2)	4 (2.7)	2 (1.5)
	65 歳以上 74 歳以下	8 (3.0)	5 (1.8)	3 (2.2)	3 (2.2)
	75 歳以上	3 (3.8)	1 (1.4)	1 (3.1)	1 (2.1)
副腎抑制 ^{b)}	64 歳以下	0	0	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	0	0	0	0
	75 歳以上	0	0	0	0
精神状態への影響 ^{c)}	64 歳以下	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)
	75 歳以上	0	0	1 (3.1)	0
白内障	64 歳以下	3 (1.0)	0	1 (0.7)	0
	65 歳以上 74 歳以下	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (1.5)	0
	75 歳以上	0	2 (2.8)	0	0
発声障害又は失声症	64 歳以下	6 (2.0)	3 (1.1)	4 (2.7)	4 (3.0)
	65 歳以上 74 歳以下	8 (3.0)	2 (0.7)	9 (6.6)	1 (0.7)
	75 歳以上	6 (7.7)	0	2 (6.3)	1 (2.1)
咽喉刺激感	64 歳以下	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	75 歳以上	0	1 (1.4)	0	0
味覚異常／味覚消失	64 歳以下	1 (0.3)	0	0	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
	75 歳以上	0	0	0	0
骨折	64 歳以下	2 (0.7)	4 (1.5)	3 (2.1)	3 (2.3)
	65 歳以上 74 歳以下	0	5 (1.8)	0	1 (0.7)
	75 歳以上	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
骨粗鬆症／骨減少症	64 歳以下	1 (0.3)	0	0	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
	75 歳以上	0	0	0	1 (2.1)
不整脈	64 歳以下	3 (1.0)	2 (0.7)	0	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	7 (2.6)	6 (2.1)	5 (3.7)	1 (0.7)
	75 歳以上	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
トルサード ド ポイント ／QT 延長	64 歳以下	0	0	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	0	0	0	0
	75 歳以上	1 (1.3)	0	0	0
心不全	64 歳以下	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
	75 歳以上	0	0	0	0
虚血性心疾患	64 歳以下	3 (1.0)	4 (1.5)	3 (2.1)	2 (1.5)
	65 歳以上 74 歳以下	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (1.5)	2 (1.4)
	75 歳以上	0	3 (4.2)	0	0
中枢神経系血管障害	64 歳以下	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.7)	0
	75 歳以上	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)
激越／不安	64 歳以下	1 (0.3)	0	0	2 (1.5)
	65 歳以上 74 歳以下	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0
	75 歳以上	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群	64 歳以下	5 (1.7)	4 (1.5)	1 (0.7)	4 (3.0)
	65 歳以上 74 歳以下	5 (1.9)	12 (4.3)	2 (1.5)	4 (2.9)
	75 歳以上	1 (1.3)	2 (2.8)	0	1 (2.1)
緑内障	64 歳以下	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0
	65 歳以上 74 歳以下	0	0	1 (0.7)	0
	75 歳以上	0	0	0	0
視覚障害	64 歳以下	0	0	0	2 (1.5)
	65 歳以上 74 歳以下	0	0	0	0
	75 歳以上	0	0	0	0

注目すべき有害事象	年齢区分	BD/GP/FF (639 例)	GP/FF (625 例)	BD/FF (314 例)	BD/FF DPI (318 例)
動悸	64 歳以下	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0
	75 歳以上	0	0	0	0
消化管の閉塞	64 歳以下	0	2 (0.7)	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	0	0	0	0
	75 歳以上	0	1 (1.4)	0	0
尿閉	64 歳以下	0	1 (0.4)	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.7)
	75 歳以上	1 (1.3)	0	1 (3.1)	0
高血糖／糖尿病の発症	64 歳以下	7 (2.4)	7 (2.6)	3 (2.1)	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	4 (1.5)	7 (2.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
	75 歳以上	2 (2.6)	1 (1.4)	0	1 (2.1)
睡眠への影響	64 歳以下	1 (0.3)	2 (0.7)	0	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	2 (0.8)	3 (1.1)	0	2 (1.4)
	75 歳以上	1 (1.3)	0	0	0
振戦（先天性振戦を除く）	64 歳以下	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
	65 歳以上 74 歳以下	2 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	75 歳以上	1 (1.3)	0	0	0
高血圧	64 歳以下	5 (1.7)	4 (1.5)	5 (3.4)	3 (2.3)
	65 歳以上 74 歳以下	9 (3.4)	4 (1.4)	4 (2.9)	2 (1.4)
	75 歳以上	1 (1.3)	2 (2.8)	0	0
喘息／気管支痙攣	64 歳以下	0	0	0	1 (0.8)
	65 歳以上 74 歳以下	0	1 (0.4)	0	0
	75 歳以上	0	1 (1.4)	0	0
低カリウム血症	64 歳以下	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.5)
	65 歳以上 74 歳以下	5 (1.9)	4 (1.4)	3 (2.2)	1 (0.7)
	75 歳以上	1 (1.3)	2 (2.8)	0	1 (2.1)
頭痛	64 歳以下	3 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.7)	3 (2.3)
	65 歳以上 74 歳以下	2 (0.8)	5 (1.8)	1 (0.7)	0
	75 歳以上	0	0	1 (3.1)	1 (2.1)

例数 (%)

a) 口腔カンジダ症、食道カンジダ症、中咽頭カンジダ症

b) 副腎皮質機能低下 (HLT) 、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少

c) 抑うつ気分、うつ病、抑うつ症状、不快気分、多幸気分、精神病性障害

機構は、以下のように考える。

臨床試験より、高齢者に対する BD/GP/FF に特有の安全性上の懸念は認められていないが、本邦の COPD 患者には高齢者が多いことも踏まえ、高齢者に高いと考えられるリスクについて引き続き注視していくことが適切である。

以上、7.R.3.2.1～7.R.3.2.3 における機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 GP/FF

機構は、GP/FF の使用方法については、患者の状態によっては初期治療として GP/FF の投与が必要となる場合もあると考えられるが、国内外の診療ガイドラインでは、基本的には患者の重症度を判断した上で段階的に治療を増強していくものとされ、気流閉塞が重度であり増悪を繰り返す COPD 患者に対して LAMA 及び LABA の併用が推奨されていることに加え（JRS 2018、GOLD 2019）、LAMA と LABA の長期併用による重篤な心血管系有害事象の発現リスク等が十分に明らかにされていないことも踏まえると、

GP/FF が一律に COPD 患者に使用されることは適切ではなく、既存の LAMA/LABA 配合剤と同様に、LAMA 及び LABA の併用投与が必要な場合に限り使用される薬剤として位置付けられるべきと考える。

7.R.4.2 BD/GP/FF

申請者は、BD/GP/FF の臨床的位置付けについて、国際共同第Ⅲ相試験（PT010006 試験）の成績及び国内外のガイドラインを踏まえ、以下のように説明している。

- PT010006 試験では、6 週間以上前から安定期の COPD 管理薬として吸入剤を 2 種類以上定期使用し、中等度以上の気流閉塞及び CAT スコア 10 点以上の COPD 症状が認められる COPD 患者を組み入れた。また、喘息の既往歴の有無を問わず組入れ可能としたが、喘息を合併している患者は除外した。上記 COPD 患者を対象として実施された PT010006 試験で、BD/GP/FF は GP/FF 及び BD/FF と比較し、呼吸機能、COPD 増悪の抑制及び健康関連 QOL 等で改善効果が高い傾向が認められた（7.2.2 参照）
- 最新の国内ガイドラインでは、安定期 COPD の重症度に応じた管理において、気管支拡張薬（LAMA 又は LABA）単剤で効果不十分な場合は 2 剤以上の気管支拡張薬を併用し、喘息病態の合併が考えられる場合に ICS を併用することとされている（JRS 2018）。COPD 患者に喘息病態が合併する（ACO）症例は、COPD 患者全体の 15～20%程度と見込まれており、喘息病態合併の診断には、喘息やアレルギー性鼻炎の既往の確認に加え、呼気一酸化窒素濃度（FeNO）測定、血中 IgE 及び、血中及び喀痰中の好酸球値、気道過敏性等の情報が有用であるとされている（JRS 2018）。PT010006 試験では、喘息合併症例は除外したが、スクリーニング時に収集されていたベースラインの血中好酸球数及び気道可逆性²⁵⁾を用いた部分集団解析の結果、喘息様の特徴を有する可能性が低いと考えられる血中好酸球数低値かつ気道可逆性のない部分集団においては、PT010006 試験の主要評価項目である投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量に関して GP/FF に対する BD の上乗せ効果が認められなかったものの（表 65）、COPD 増悪の抑制効果に関しては当該部分集団においても GP/FF に対する BD の上乗せ効果が認められた（表 66）。以上より、BD/GP/FF は、ACO に限定することなく COPD 患者に対して呼吸機能改善効果又は COPD 増悪抑制効果が期待できると考える。

²⁵⁾ 気管支拡張薬吸入後の FEV₁ が 12%以上かつ 200 mL 以上改善した場合、可逆性ありと定義した

表 65 血中好酸球数／気道可逆性の区分別の投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (PT010006 試験、mITT 集団)

血中好酸球数の区分 気道可逆性の有無		BD/GP/FF 群	GP/FF 群	BD/FF 群	BD/FF DPI 群
血中好酸球数 300/ μ L 以上 かつ気道可逆性あり	例数	38	37	15	12
	ベースラインからの変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	234 [149, 318]	57 [−30, 145]	205 [82, 329]	88 [−52, 228]
	BD/GP/FF 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		176 [65, 288]	28 [−117, 173]	145 [−13, 304]
血中好酸球数 300/ μ L 以上 かつ気道可逆性なし	例数	30	37	21	21
	ベースラインからの変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	100 [34, 165]	38 [−20, 96]	4 [−74, 83]	77 [2, 152]
	BD/GP/FF 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		62 [−23, 146]	95 [−4, 194]	23 [−76, 122]
血中好酸球数 300/ μ L 未満 かつ気道可逆性あり	例数	239	208	104	115
	ベースラインからの変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	182 [160, 204]	162 [140, 185]	92 [61, 124]	113 [83, 143]
	BD/GP/FF 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		20 [−10, 50]	90 [52, 127]	69 [33, 105]
血中好酸球数 300/ μ L 未満 かつ気道可逆性なし	例数	285	277	138	140
	ベースラインからの変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	97 [80, 115]	102 [84, 120]	28 [3, 53]	46 [21, 72]
	BD/GP/FF 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		−5 [−29, 20]	69 [39, 99]	51 [20, 81]

a) 投与群、ベースライン値、気管支拡張薬投与後の FEV₁ 改善率、ベースラインの好酸球数、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を共変量とした反復測定混合モデル

表 66 血中好酸球数／気道可逆性の区分別の投与 24 週までの中等度又は重度の COPD 増悪率 (PT010006 試験、mITT 集団)

血中好酸球数の区分 気道可逆性の有無		BD/GP/FF 群	GP/FF 群	BD/FF 群	BD/FF DPI 群
血中好酸球数 300/ μ L 以上 かつ気道可逆性あり	例数	38	43	17	14
	増悪率 (回/人・年) ^{a)}	0.47	2.35	0.41	0.35
	各 2 剤配合剤群に対する比 ^{b)} [95%信頼区間]		0.15 [0.05, 0.44]	1.10 [0.20, 5.99]	1.44 [0.21, 9.77]
血中好酸球数 300/ μ L 以上 かつ気道可逆性なし	例数	34	42	23	24
	増悪率 (回/人・年) ^{a)}	0.57	0.96	0.31	0.70
	各 2 剤配合剤群に対する比 ^{b)} [95%信頼区間]		0.34 [0.07, 1.82]	2.62 [0.33, 21.00]	1.19 [0.18, 7.74]
血中好酸球数 300/ μ L 未満 かつ気道可逆性あり	例数	248	223	113	126
	増悪率 (回/人・年) ^{a)}	0.48	0.61	0.57	0.34
	各 2 剤配合剤群に対する比 ^{c)} [95%信頼区間]		0.66 [0.42, 1.03]	0.73 [0.42, 1.27]	1.27 [0.69, 2.35]
血中好酸球数 300/ μ L 未満 かつ気道可逆性なし	例数	319	315	161	153
	増悪率 (回/人・年) ^{a)}	0.48	0.92	0.63	0.77
	各 2 剤配合剤群に対する比 ^{c)} [95%信頼区間]		0.53 [0.37, 0.76]	0.81 [0.51, 1.29]	0.67 [0.43, 1.04]

a) 増悪発現中の期間及び増悪発現後 7 日間は、曝露期間の計算に含めなかった

b) 他の共変量を含まず、観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

c) 気管支拡張薬吸入後の FEV₁ の予測値に対する割合、好酸球数、COPD 増悪歴 (0 回・1 回・2 回以上)、国及び ICS 使用の有無を共変量とし、観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

以上の結果を踏まえ、BD/GP/FF は、ACO 症例だけでなく、呼吸機能の低下及び COPD 症状が認められる、ICS、LAMA 及び LABA の併用が必要な COPD 患者全般において、呼吸機能改善効果又は COPD 増悪抑制効果が期待できる薬剤と考える。

機構は、以下のように考える。

PT010006 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、BD/GP/FF は、喘息合併の有無にかかわらず、呼吸機能の低下及び COPD 症状が認められ、ICS、LAMA 及び LABA の併用が必要な COPD 患者に対して

有効性が期待できるとの申請者の説明は理解できる。ただし、PT010006 試験は安定期の COPD 管理薬として吸入剤を 2 種類以上定期使用している患者を対象としていたことから、前治療として LAMA 等の単剤を使用している患者での GP/FF に対する BD の上乗せ効果及び BD/FF に対する GP の上乗せ効果は不明であること、BD/GP/FF 投与時には心血管系事象、重篤な血清カリウム値の低下等の有害事象の発現リスクに留意する必要があること（7.R.3 参照）等を考慮して、個々の COPD 患者の状態に応じて BD/GP/FF の使用を慎重に検討されることが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 GP/FF

機構は、提出された資料、7.R.2.1、7.R.3.1 及び 7.R.4.1 の項における検討より、GP/FF の効能・効果を申請のとおり、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作動性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 BD/GP/FF

機構は、提出された資料、7.R.2.2、7.R.3 及び 7.R.4.2 の項における検討より、BD/GP/FF の効能・効果を申請のとおり、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 GP/FF

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2.1 及び 7.R.3.1 の項における検討より、GP/FF の COPD に対する用法・用量を申請のとおり、GP/FF 7.2/4.8 μg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与と設定することは可能と判断した。

7.R.6.2 BD/GP/FF

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2.2 及び 7.R.3 の項における検討より、BD/GP/FF の COPD に対する用法・用量を申請のとおり、BD/GP/FF 160/7.2/4.8 μg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入投与と設定することは可能と判断した。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

7.R.7.1 GP/FF

機構は、以下のように考える。

心血管系事象、重篤な血清カリウム値の低下並びに喘息に関連した死亡、入院及び挿管について、適切 なリスク管理計画のもと、情報収集する必要があると考える。なお、情報収集の手法の詳細については、引き続き検討したい。

7.R.7.2 BD/GP/FF

機構は、以下のように考える。

心血管系事象、重篤な血清カリウム値の低下、肺炎、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）並びに喘息に関連した死亡、入院及び挿管について、適切なリスク管理計画のもと、情報収集する必要があると考える。なお、情報収集の手法の詳細については、引き続き検討したい。

また、最新の国内ガイドラインを踏まえると ACO 症例が BD/GP/FF の主たる使用対象となり得る可能性があること（JRS 2018、7.R.4.2 参照）、BD を含む既承認薬の喘息効能に係る用法・用量を踏まえると（表 67）一部の ACO 症例に BD/GP/FF を投与した場合 BD の用量が不十分となり喘息症状がコントロール不良となる可能性もあることから、ACO 症例に BD/GP/FF を適用する場合には喘息の管理が十分行われるよう注意喚起することが重要である。

表 67 BD を含む製剤の喘息効能に係る用法・用量（成人）

販売名	用法・用量
バルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入他	通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100～400 µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 800 µg までとする。
バルミコート吸入液 0.25 mg 他	通常、成人にはブデソニドとして 0.5 mg を 1 日 2 回または 1 mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 2 mg までとする。
シムビコートタービュヘイラー30 吸入他	通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 µg）までとする。 維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。 維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 µg）まで増量可能である。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（【トリベスピエアロスフィア】CTD 5.3.5.1.16、CTD 5.3.5.1.17、【ビベスピエアロスフィア】CTD 5.3.5.1.14、CTD 5.3.5.1.16、CTD 5.3.5.1.20）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えない

いものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）
- ・ 原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載）

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延
- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった
- ・ 原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで把握していなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、GP/FF 及び BD/GP/FF の COPD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。GP/FF 及び BD/GP/FF は、LAMA/LABA の吸入配合剤及び ICS/LAMA/LABA の吸入配合剤として、COPD の治療において新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。製造販売後調査等において、日本人 COPD 患者における GP/FF 及び BD/GP/FF の使用実態下での安全性について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
PT005003 試験、PT003005 試験、PT009001 試験	
標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	経時的に測定した FEV ₁ の曲線下面積を台形法により算出し、測定時間で除して正規化したもの
PT003014 試験、PT003006 試験、PT003007 試験	
COPD 増悪	呼吸困難、咳、又は喀痰（増量又は膿性痰〔色〕）の症状が 3 日以上連続で通常よりも悪化した場合
中等度の COPD 増悪	全身性ステロイド又は抗生物質の投与を要するが、入院又は死亡には至らない COPD 増悪
重度の COPD 増悪	入院又は死亡に至る COPD 増悪
PT010006 試験	
COPD 増悪	1 つ以上の主要症状（呼吸困難、喀痰の増量、膿性痰〔色〕）及びその他 1 つ以上の主要症状又はその他の症状（咳、喘鳴、咽頭痛、感冒〔鼻汁、鼻閉〕、他の原因を有さない発熱）が 2 日以上連続で通常よりも悪化した場合
中等度の COPD 増悪	全身性ステロイド又は抗生物質の 3 日以上投与を要する COPD 増悪
重度の COPD 増悪	入院又は死亡に至る COPD 増悪

以上

審査報告 (2)

令和元年 5 月 14 日

申請品目

- | | |
|-----------|-------------------------------------|
| ① [販 売 名] | ビベスピエアロスフィア 28 吸入、同エアロスフィア 120 吸入 |
| [一 般 名] | 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 |
| [申 請 者] | アストラゼネカ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 30 年 9 月 7 日 |
| | |
| ② [販 売 名] | ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入、同エアロスフィア 120 吸入 |
| [一 般 名] | ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物 |
| [申 請 者] | アストラゼネカ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 30 年 9 月 4 日 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

1.1.1 GP/FF

専門協議において、審査報告 (1) に記載した GP/FF の有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1.2 BD/GP/FF

専門協議において、審査報告 (1) に記載した BD/GP/FF の有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 最新の国内ガイドライン（JRS 2018）では、ICS は喘息の合併が考えられる場合に併用することとある一方で、喘息非合併の COPD 患者であっても末梢好酸球数の多い場合には ICS が有用となる可能性も言及されている。BD/GP/FF の PT010006 試験において、ベースラインの血中好酸球数が 300/ μ L 未満に比べ、300/ μ L 以上の部分集団では主要評価項目である投与 12～24 週の朝の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について GP/FF に対する BD の上乗せ効果を示唆する結果（表 68）が得られている点は、BD/GP/FF の適応対象を考慮する際の参考になるものとする。

- 最新の国内ガイドライン（JRS 2018）における ICS の適応対象に関する記載や、肺炎の発現リスクは一般に ICS を含む治療で増加すること等を踏まえ、BD/GP/FF は ICS、LAMA 及び LABA の併用が必要な場合に限り使用される薬剤であり、BD/GP/FF の使用は、個々の患者の状態に応じて慎重に判断されるべきと考える。安易に BD/GP/FF が使用されることのないよう、適正使用の順守を徹底していくことが重要である。

表 68 血中好酸球数区分別の投与 12～24 週における朝の FEV₁ トラフ値（mL）のベースラインからの変化量（PT010006 試験、mITT 集団）

ベースラインの 血中好酸球数		BD/GP/FF 群	GP/FF 群	BD/FF 群	BD/FF DPI 群
300/ μ L 以上	例数	68	74	36	33
	ベースラインからの変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	171 [118, 224]	48 [-3, 99]	103 [32, 173]	89 [17, 161]
	BD/GP/FF 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		123 [53, 193]	68 [-18, 154]	82 [-6, 170]
300/ μ L 未満	例数	524	458	242	255
	ベースラインからの変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	134 [120, 148]	129 [115, 144]	56 [36, 75]	75 [56, 94]
	BD/GP/FF 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		5 [-15, 24]	78 [55, 102]	59 [36, 82]

a) 投与群、ベースライン値、気管支拡張薬投与後の FEV₁ 改善率、ベースラインの好酸球数、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時の ICS 使用の有無を共変量とした反復測定混合モデル

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、心血管系事象、重篤な血清カリウム値の低下等の注意喚起に加え、医療関係者向けの情報提供資料等において以下の点等を情報提供することにより、BD/GP/FF の対象患者が適切に選択されるよう対応する旨指示し、申請者は対応する旨回答した。

- PT010006 試験における血中好酸球数や気道可逆性を用いた有効性に関する部分集団解析結果
- PT010006 試験は安定期の COPD 管理薬として 2 種類以上の吸入剤を定期使用していた患者が対象であったこと
- ICS 治療を受ける COPD 患者では、一般的に肺炎のリスクの増大が示唆されており、PT010006 試験の日本人部分集団では、GP/FF 群及び BD/FF DPI 群と比較して BD/GP/FF 群の肺炎の発現割合が高い傾向が示されていたこと

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した GP/FF 及び BD/GP/FF の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における GP/FF 及び BD/GP/FF の医薬品リスク管理計画（案）について、表 69（GP/FF）及び表 71（BD/GP/FF）に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 70（GP/FF）及び表 72（BD/GP/FF）に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 69 GP/FF の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・心血管系事象 ・重篤な血清カリウム値の低下	・喘息に関連した死亡、入院及び挿管	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 70 GP/FF の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・COPD 患者を対象とした製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕	・該当なし	・市販直後調査による情報提供

表 71 BD/GP/FF の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・心血管系事象 ・重篤な血清カリウム値の低下	・肺炎 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等） ・喘息に関連した死亡、入院及び挿管	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 72 BD/GP/FF の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・COPD 患者を対象とした製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕	・該当なし	・市販直後調査による情報提供

申請者は、COPD 患者において、GP/FF と GP/FF 以外の LAMA/LABA 投与時、及び BD/GP/FF と BD/GP/FF 以外の ICS/LAMA/LABA 投与時の心血管系事象の発現リスクをそれぞれ製造販売後データベース調査により比較検討する旨を説明した。

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。なお、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細を引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。GP/FF 及び BD/GP/FF は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であり、新有効成分の GP を含有する「シーブリ吸入用カプセル 50 µg」（2012 年 9 月承認）及び「ウルティプロ吸入用カプセル」（2013 年 9 月承認）が既に承認されており、本邦において COPD 患者に対する一定の使用経験を有することから、いずれの品目も再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

<ビベスピエアロスフィア 28 吸入、同エアロスフィア 120 吸入>

[効能・効果]

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

[用法・用量]

通常、成人には、1 回 2 吸入（グリコピロニウムとして 14.4 μg 、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入、同エアロスフィア 120 吸入>

[効能・効果]

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

[用法・用量]

通常、成人には、1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320 μg 、グリコピロニウムとして 14.4 μg 、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACO	Asthma and COPD overlap	喘息と COPD のオーバーラップ
A/G 比	—	アルブミン／グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last positive concentration	投与開始から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)	投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BD	Budesonide	ブデソニド
BD/FF	—	ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物を含有する吸入エアゾール剤
BD/GP/FF	—	トリベスピエアロスフィア（ビレーズトリエアロスフィア）
BMI	Body mass index	体格指数
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum concentration	最低血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DPI	Dry powder inhaler	吸入粉末剤
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FF	Formoterol fumarate dihydrate	ホルモテロールフマル酸塩水和物
F _{rel}	—	相対的バイオアベイラビリティ
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GOLD 2018	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2018 Report)	—
GOLD 2019	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 Report)	—
GP	Glycopyrronium bromide	グリコピロニウム臭化物
GP/FF	—	ビベスピエアロスフィア
HEK-293	—	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
[I] _{inlet,max}	—	門脈血漿中最高濃度
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル

略語	英語	日本語
JRS 2013	—	COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版2013 日本呼吸器学会 編
JRS 2018	—	COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第5版2018 日本呼吸器学会 編
Ka	—	吸収速度定数
LABA	Long-acting beta2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送体
MDCKII	—	Madin-Darby イヌ腎臓II細胞
MDI	Metered-dose inhalers	吸入エアゾール剤
MDR1	Multi drug resistance associated protein	多剤耐性蛋白質1（P-糖蛋白質 [P-gp]）
MF	Master file	原薬等登録原簿
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium	メチル-4-フェニルピリジニウム
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチナミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
pA ₂	—	誘発物質濃度－反応曲線を2倍高濃度側に移動させるのに必要な被験薬濃度の負の対数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
pIC ₅₀	—	50%阻害濃度の負の対数
Q/F	—	見かけのコンパートメント間クリアランス
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UHPLC-MS/MS	Ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
V _c /F	—	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
V _p /F	—	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構