
第2部 CTDの概要

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

版番号 

2.5 臨床に関する概括評価

PT003

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

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	7
本概括評価内での取り決め	9
2.5.1 製品開発の根拠	10
2.5.1.1 薬理学的分類	10
2.5.1.2 薬物送達システム	10
2.5.1.3 申請効能・効果及び用法・用量	11
2.5.1.4 科学的背景	11
2.5.1.4.1 中等症から最重症の COPD 及び医療上のアンメットニーズ	11
2.5.1.4.1.1 対象疾患について	11
2.5.1.4.1.2 COPD による負担	11
2.5.1.4.1.3 既存の治療法及び医療上のアンメットニーズ	12
2.5.1.5 作用機序	12
2.5.1.6 臨床開発プログラム	13
2.5.1.6.1 臨床データパッケージ	13
2.5.1.6.1.1 COPD 患者を対象とした第 III 相試験	14
2.5.1.6.1.2 GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の用量設定のための COPD 患者を 対象とした第 I/II 相試験	16
2.5.1.6.1.3 健康被験者を対象とした第 I 相試験	16
2.5.1.6.2 臨床データパッケージには含まれないが進行中の試験	17
2.5.1.7 規制当局からのガイダンス及び助言	17
2.5.1.7.1 規制当局からのガイダンス	17
2.5.1.7.2 規制当局からの助言	18
2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守	19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.2.1 製剤処方概観	19
2.5.2.2 生物薬剤学試験の概括評価	19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	20
2.5.3.1 薬物動態	20
2.5.3.1.1 吸収・分布・代謝・排泄	21
2.5.3.1.2 肺沈着率	22
2.5.3.1.3 薬物相互作用	22
2.5.3.1.4 薬物動態に及ぼす病態の影響	22
2.5.3.1.4.1 肝機能障害	22
2.5.3.1.4.2 腎機能障害	22

2.5 臨床に関する概括評価

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

2.5.3.1.5	特別な患者集団	23
2.5.3.1.5.1	年齢、性別、人種／民族、及び体重	23
2.5.3.2	薬力学	24
2.5.3.2.1	用量選択試験－肺機能	24
2.5.3.2.1.1	ホルモテロール	24
2.5.3.2.1.2	グリコピロニウム	24
2.5.3.2.2	心臓への影響	25
2.5.3.2.3	呼吸機能画像検査（PT003018 試験）	25
2.5.4	有効性の概括評価	25
2.5.4.1	中等症から最重症の成人の COPD 患者を対象とした主要な第 III 相試験及び長期継続投与試験の試験デザイン	26
2.5.4.2	その他の有効性評価試験の試験デザイン	27
2.5.4.2.1	PT003011 試験及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験）のデザイン	27
2.5.4.2.2	PT003013 試験（スプレー試験）のデザイン	27
2.5.4.2.3	PT010006 試験及び PT010007 試験のデザイン	27
2.5.4.3	統計解析方法	28
2.5.4.3.1	主要な第 III 相試験の有効性の解析	28
2.5.4.3.1.1	副次的及び関連する有効性の解析	29
2.5.4.3.1.2	その他の有効性の解析	30
2.5.4.3.1.3	サブグループ解析	30
2.5.4.3.2	PT003011 試験及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験）	30
2.5.4.3.3	PT003013 試験（スプレー試験）	30
2.5.4.4	実薬対照の選択	30
2.5.4.5	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした主要な試験の結果	31
2.5.4.5.1	対象患者集団	31
2.5.4.5.2	主要な評価項目の比較結果	32
2.5.4.5.3	肺機能	40
2.5.4.5.3.1	朝の投与前トラフ FEV ₁ （主要評価項目）	40
2.5.4.5.3.2	投与後 2 時間以内のピーク FEV ₁ （副次的評価項目）	40
2.5.4.5.3.3	第 1 日目における効果発現までの時間（副次的評価項目）	41
2.5.4.5.4	症状コントロール	41
2.5.4.5.4.1	TDI focal スコア	41
2.5.4.5.4.2	全 24 週間におけるレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化（副次的評価項目）	43
2.5.4.5.5	QOL－SGRQ 総スコア（副次的評価項目）	44
2.5.4.5.6	COPD 増悪	45
2.5.4.5.7	最初の臨床的に重要な悪化までの期間	46
2.5.4.5.8	12 時間肺機能検査サブスタディ	46
2.5.4.5.9	サブグループ解析の主な結果	46
2.5.4.5.10	効果の持続	47
2.5.4.6	その他の有効性評価試験の結果	47

2.5 臨床に関する概括評価

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

2.5.4.6.1	PT003011 試験及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験） 並びに PT003013 試験（スパーサー試験）	47
2.5.4.7	日本人集団における有効性の概要	48
2.5.4.7.1	日本人集団における主要な第 III 相試験（PT003014 試験）の有効性 の結果	48
2.5.4.7.2	日本人集団における長期継続投与試験（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）の有効性の結果	51
2.5.5	安全性の概括評価	51
2.5.5.1	安全性データの収集及び解析	51
2.5.5.2	臨床安全性データベース：曝露の程度及び対象集団の特徴	52
2.5.5.3	有害事象の評価	53
2.5.5.3.1	全ての有害事象の評価	53
2.5.5.3.2	重篤な有害事象の評価	53
2.5.5.3.3	クラスエフェクトの有害事象の評価	54
2.5.5.3.3.1	典型的及び潜在的な LABA のクラスエフェクトに関連する有害事象	54
2.5.5.3.3.2	典型的及び潜在的な LAMA のクラスエフェクトに関連する有害事象	54
2.5.5.3.3.3	心血管イベント	55
2.5.5.4	投与中止に至った有害事象の評価	55
2.5.5.5	死亡に至った事象の評価	55
2.5.5.6	臨床検査値の評価	56
2.5.5.7	サブグループ別の有害事象の評価	56
2.5.5.8	他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用	56
2.5.5.9	特別な集団での安全性	57
2.5.5.9.1	受胎能、妊娠及び授乳	57
2.5.5.9.2	自動車運転及び機械操作に及ぼす影響	57
2.5.5.9.3	過量投与	57
2.5.5.10	市販後安全性報告	57
2.5.5.11	日本人集団における安全性の概要	58
2.5.5.11.1	主要な第 III 相試験（PT003014 試験）の日本人集団における安全性 の結果	58
2.5.5.11.1.1	有害事象（PT003014 試験）	58
2.5.5.11.1.2	死亡例（PT003014 試験）	59
2.5.5.11.1.3	重篤な有害事象（PT003014 試験）	59
2.5.5.11.1.4	治験薬の投与中止に至った有害事象（PT003014 試験）	59
2.5.5.11.1.5	その他の重要な有害事象（PT003014 試験）	59
2.5.5.11.2	日本人集団における長期継続投与試験（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）の安全性の結果	59
2.5.5.11.2.1	有害事象（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）	60
2.5.5.11.2.2	死亡例（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）	60
2.5.5.11.2.3	重篤な有害事象（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）	60

2.5 臨床に関する概括評価

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

2.5.5.11.2.4	治験薬の投与中止に至った有害事象（PT010007 試験〔PT010006 試験からの継続試験〕）	60
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	60
2.5.6.1	GFF MDI による治療の背景	60
2.5.6.1.1	疾患又は病態	60
2.5.6.1.2	現時点での治療法	61
2.5.6.2	GFF MDI のベネフィット	61
2.5.6.3	GFF MDI のリスク	63
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	65
2.5.7	参考文献	66

表目次

表 1	GP MDI 及び GFF MDI におけるグリコピロニウム臭化物及びグリコピロニウムで示した用量の比較.....	9
表 2	GFF MDI のグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量.....	11
表 3	本申請において評価資料とした GFF MDI の有効性及び安全性を裏付ける主要な第 III 相試験.....	14
表 4	日本アプローチでの日本人集団及び全体集団における有効性の主要及び副次的評価項目の治療間差の結果の概要（ITT）集団（PT003014 試験）.....	49
表 5	GFF MDI の特定された副作用とその情報源及び発現頻度.....	64

図目次

図 1	臨床データパッケージ.....	13
図 2	GFF MDI をプラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI と比較した有効性の主要な結果のフォレストプロット（LS 平均の治療間差及び 95%信頼区間）：第 24 週（パネル A）、全 24 週間（パネル B）及び第 12～24 週（パネル C）（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験及び PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データにおける ITT 集団）.....	34
図 3	FF MDI 及び GP MDI をプラセボ MDI と比較した有効性の主要な結果のフォレストプロット（LS 平均の治療間差及び 95%信頼区間）：第 24 週（パネル A）、全 24 週間（パネル B）及び第 12～24 週（パネル C）（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験及び PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データにおける ITT 集団）.....	37
図 4	全 52 週間における朝の投与前のトラフ FEV ₁ のベースラインからの調整済み平均変化量（L）± SE（PT003008 試験、ITT 集団）.....	47
図 5	全 52 週間における朝の投与前のトラフ FEV ₁ のベースラインからの調整済み平均変化量（L）± SE（PT010007 試験、日本人 mITT 集団）.....	51

2.5 臨床に関する概括評価

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

略語及び専門用語一覧表

本概括評価で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（薬物濃度）、又は曲線下面積（有効性）
AUC ₀₋₁₂	投与後 0 から 12 時間までの AUC
AUC ₀₋₂₄	投与後 0 から 24 時間までの AUC
AUC ₁₂₋₂₄	投与後 12 から 24 時間までの AUC
AUC _{0-inf}	最終測定可能時点以降の外挿部分を含む AUC
AUC _{0-12,ss}	定常状態における投与後 0 から 12 時間までの AUC
BA	バイオアベイラビリティ
BGF MDI	ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
BMI	Body mass index
CAT	COPD アセスメントテスト
CHMP	欧州医薬品評価委員会
CID	最初の臨床的に重要な悪化
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CYP	シトクロム P-450
DALY	障害調整生命年
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine
eGFR	推算糸球体濾過量
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
FEV ₁	1 秒量
FF MDI	ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
FRI	Functional respiratory imaging
GFF MDI	グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GP MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤
HFA	ハイドロフルオロアルカン
ICH	医薬品規制調和国際会議
ICS	吸入ステロイド
ITT	Intent-to-Treat
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
LS	最小二乗
MCID	臨床的に意義のある最小変化量

2.5 臨床に関する概括評価

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

略語及び専門用語	用語の説明
MDI	定量噴霧式吸入剤
mITT	修正 ITT
QOL	生活の質
QTc	補正 QT 間隔
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔
RVU	レスキュー薬としての Ventolin 使用者
SAC	自己記入式コンピュータ化
SAP	統計解析計画書
SGRQ	聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
SMQ	MedDRA 標準検索式
TDI	Transition Dyspnea Index
Vc/F	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
VHC	Valved holding chamber
Vp1/F	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積

本概括評価内での取り決め

治験依頼者

Pearl Therapeutics, Inc. (以下、Pearl という) は、アストラゼネカ社のグループ会社である。本概括評価における「治験依頼者」とは、アストラゼネカ社及びそのグループ会社である Pearl である。

製品名及び用量表示

本コモン・テクニカル・ドキュメントは、グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物の固定用量配合剤の定量噴霧式吸入剤 (GFF MDI) に関するものである。承認申請する用量は、グリコピロニウム 7.2 µg (グリコピロニウム臭化物として 9 µg) 及びホルモテロールフマル酸塩 4.8 µg (ホルモテロールフマル酸塩水和物として 5.0 µg) の 2 吸入投与である (以下の説明を参照)。承認申請する用量の表示方法は地域によって異なり、用量表示方法については第 1 部に記載した。

GFF MDI に関連する単剤製品は、グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤 (GP MDI)、ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤 (FF MDI) であり、これらの製品を成分単剤と表記する。

化合物名

米国ではグリコピロニウムの表記法が国際的な規約と異なっている。そのため、治験総括報告書におけるグリコピロニウムの用量の表記は、試験により異なっている (表 1)。2012 年 12 月よりも前に実施した試験では、グリコピロニウムの用量を活性物質の臭化物塩であるグリコピロニウム臭化物の質量に基づき表記した。2012 年 12 月以降に実施した試験では、医薬品国際一般名に準拠するため、グリコピロニウムの用量を臭化物塩を除いたグリコピロニウムとして表記した。この変更は用量の表示に関するものであり、製剤処方の変更を示すものではない。

各試験の治験総括報告書と一致させるため、本概括評価における GP MDI 及び GFF MDI の用量の表示は、特に記載のない限り各試験の実施時点で用いていた表示法に基づき記載した。そのため、2012 年 12 月以降に実施した試験における GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 µg の用量 (すなわち、グリコピロニウム 14.4 µg) は、それより前に実施した試験における GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg (すなわち、グリコピロニウム臭化物 18 µg) と等しい (表 1)。また、GFF MDI 及び FF MDI のホルモテロールフマル酸塩水和物は、いずれの試験においてもホルモテロールフマル酸塩の用量として表記した (ホルモテロールフマル酸塩 9.6 µg は、ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 µg と等量である)。

表 1 GP MDI 及び GFF MDI におけるグリコピロニウム臭化物及びグリコピロニウムで示した用量の比較

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

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

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

本概括評価は、成人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する気管支拡張維持療法として使用する固定用量のグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤（GFF MDI 又は PT003）の承認申請を目的として作成された。

GFF MDI は、2 種類の気管支拡張薬、すなわち、グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物の固定用量配合剤である。配合剤である GFF MDI との適切な比較のため、個々の有効成分のみを含有する MDI 製剤（GP MDI 及び FF MDI）についても本概括評価に記載した。

GFF MDI の各成分は、種々の適応症において使用されている。長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウムは、COPD の治療を含む様々な適応症に対して複数の製剤が日本を含む多くの国で承認されている。また、選択的長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩は、COPD に対する単剤療法、喘息及び COPD に対する吸入ステロイド（ICS）との併用療法、あるいは COPD に対する LAMA との併用療法として日本を含む多くの国で承認されている。

なお、本概括評価内では、グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物をそれぞれグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩と記載する。

2.5.1.2 薬物送達システム

固定用量配合剤である GFF MDI 及び単剤の製剤は、加圧式 MDI により送達される。これらの MDI 製剤は、した活性薬理成分を共懸濁技術により懸濁したものである。この共懸濁技術では、リン脂質、1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine（DSPC）及び塩化カルシウムから成る した多孔性粒子を噴射剤であるハイドロフルオロアルカン（HFA）に懸濁する。この粒子は活性薬理成分と強力に非特異的会合を形成し、懸濁液中で薬物が相互作用するのを防ぎ、再現性のある薬物送達を可能とし、また、長期的に安定である。これらの製剤は、表面をコーティングしたアルミニウム缶に充填され、定量バルブを圧着後、投与量インジケータ及びプラスチック製アクチュエーターを組立て、乾燥剤と共にアルミホイル包装する。

MDI がコンパクトで使いやすく、また、立証された送達システムであることは、患者、医師及び規制当局によく理解されている。50 年以上前に MDI がはじめて使用されて以来、COPD 及び喘息をはじめとする肺疾患の治療に広く利用されている（Stein et al 2014）。

ドライパウダー吸入器に比べて MDI では内部抵抗が顕著には認められず、吸気流量が低い場合でも薬剤が放出される。MDI は MDI 製剤に含まれる噴射剤の推進力によって薬物及び添加剤を含む液滴を噴霧することから（Myrdal et al 2014）、MDI による治療は、吸気流量が低い患者から高い患者まで幅広く適していると考えている。薬剤の放出が吸入速度に依存しないため、閉塞の重症度が高い患者にとって MDI は重要な治療の選択肢になる。現時点で承認されている LABA/LAMA 配合剤は、いずれも MDI 以外の製剤である。

2.5.1.3 申請効能・効果及び用法・用量

GFF MDI は、LABA/LAMA の併用療法が必要とされる成人の COPD 患者の治療を適応とする定量噴霧式吸入剤である。推奨用法・用量は GFF MDI 7.2/4.8 µg 1 回 2 吸入を 1 日 2 回（朝 2 吸入及び夕 2 吸入）吸入投与である。

GFF MDI のグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量を表 2 に示す。なお、効能・効果及び用法・用量の詳細については、第 1 部 8 項の添付文書（案）を参照されたい。

表 2 GFF MDI のグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量

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

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

2.5.1.4 科学的背景

2.5.1.4.1 中等症から最重症の COPD 及び医療上のアンメットニーズ

2.5.1.4.1.1 対象疾患について

COPD は、比較的良好とみられる予防及び治療可能な疾患であり、通常は有害な粒子又はガスに著しく曝露されることで生じる気道及び肺胞の異常に起因する持続的な呼吸器症状及び気流閉塞を特徴とする。COPD の特徴である慢性的な気流閉塞は、末梢気道疾患（閉塞性細気管支炎）と肺実質の破壊（肺気腫）の合併により出現し、それぞれの関与の程度には個人差がある（GOLD 2018）。これらの変化は常に同時に生じるわけではないが、いずれも時間の経過に伴い異なる速度で進行する。慢性的な炎症は構造的な変化、末梢気道の狭窄、肺実質の破壊をもたらし、その結果として末梢気道への肺胞接着の消失を招き、肺の弾性収縮力は低下する。こうした変化の結果、呼息中の気道開存能が低下する。また、末梢気道の虚脱は、気道制限及び粘液線毛機能障害にも関与している（GOLD 2018）。

2.5.1.4.1.2 COPD による負担

COPD は世界的に罹病数及び死亡数の多い疾患であり、その経済的及び社会的負担は大きく、かつ増大している（GOLD 2018）。Halbert らによる概説及びメタアナリシスでは、40 歳以上の成人において生理学的に定義された COPD の有病率は 9～10%であった（Halbert et al 2003, Halbert et al 2006）。日本で行われた住民調査による大規模な COPD 疫学調査（NICE study）によると、40 歳以上における COPD の有病率は 8.6%と推定されている（Fukuchi et al 2004）。また、2015 年度の調査によると COPD は日本における死因第 10 位と報告されている（平成 27 年（2015）人口動態統計（確定数）の概況）。このように、COPD は日本においても罹病数及び死亡数が多い疾患であり、その社会的負担は大きい。COPD の主要な危険因子は喫煙であるが、COPD の原因には多数の要因が関係しており、例えば受動喫煙、大気汚染、職業上の危険物質等の環境刺激物の曝露、さらには家族性の危険因子や小児期の呼吸器感染歴などが挙げられる（ALA 2013,

GOLD 2018)。また、COPD は家族歴のある喫煙者だけの疾患ではなく、早期成人期における 1 秒量 (FEV₁) の低さ (未熟肺) も重要な発症原因となる疾患である (Lange et al 2015)。

COPD は経時的に徐々に悪化し、患者の日常生活遂行能力や日常活動を大きく制限する。さらに COPD の増悪は、死亡に至ることもある。

Global Burden of Disease 研究の報告者らは (Murray and Lopez 1997)、主要疾病及び傷害に起因する死亡や障害の影響を総合的に推定する方法として障害調整生命年 (DALY) を考案した (GOLD 2018)。DALY は早期死亡により失われた年数及び障害のある状態で生存した年数を合計し、障害の重症度で調整した値である (GOLD 2018)。Global Burden of Disease 研究の結果における COPD の疾病負荷の順位は、2005 年の 8 位から 2013 年では 5 位に上昇しており、COPD の障害及び死亡に対する関与度は全世界で増加しつつある (GOLD 2018)。

2.5.1.4.1.3 既存の治療法及び医療上のアンメットニーズ

COPD に対する薬物療法は、症状の緩和、増悪の頻度及び重症度の低下、並びに健康状態及び運動耐容能の改善を目的として使用される (GOLD 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 4 版 [JRS 2013])。長時間作用性気管支拡張薬は COPD の薬物療法の主体であり、いずれの治療ステップでもその使用が推奨されている (GOLD 2018、JRS 2013)。作用機序及び作用持続期間の異なる気管支拡張薬を併用すると、単一の気管支拡張薬の用量を増量した場合に比べて気管支拡張の程度が大きく、副作用のリスクが低減する場合がある (GOLD 2018、JRS 2013)。LAMA と LABA の同時吸入では、プラセボ投与と比較して FEV₁ を改善することが確認されており、個々の治療効果の和から予想される相加作用よりは小さいものの、それぞれの単剤療法と比較しても一貫して改善効果は大きかった。更に、特定の集団では、単剤療法と比べて併用療法で患者報告アウトカムスコア及び COPD の増悪に対してより大きな効果が認められた (GOLD 2018)。

JRS 2013 での安定期の COPD 管理では、閉塞性障害の程度による病期の進行度だけでなく、症状の程度や増悪の頻度を加味した重症度を総合的に判断したうえで治療法を段階的に増強していくことを推奨している。具体的には、軽症の COPD では、短時間作用性気管支拡張薬の頓用使用、中等症の COPD では長時間作用性気管支拡張薬の定期的な使用、重症の COPD では複数の長時間作用性気管支拡張薬の併用を主要な治療法として使用する (JRS 2013)。

2018 年版 GOLD 報告書では、吸入器の選択にあたっては、患者の能力及び選好が重要な点であるとされている (GOLD 2018)。したがって、患者の器用さや慣れに応じて選択できる様々な吸入器の選択肢があることも、COPD 治療にとって重要なニーズである。

2.5.1.5 作用機序

GFF MDI は 2 種類の気管支拡張薬、すなわち LAMA (又はムスカリン受容体拮抗薬とも称される) であるグリコピロニウム及び効果発現が速やかな LABA であるホルモテロールを含有している。

グリコピロニウムは、ムスカリン受容体サブタイプの M1～M5 に親和性を示すが、M3 受容体に対しては M1 及び M2 受容体に比べ 3～5 倍の親和性を示す。気道に存在する M3 受容体を阻害することにより、平滑筋の収縮を惹起するアセチルコリンの取り込みを抑制し、その薬理作用を発揮する。ホルモテロールは、アデニル酸シクラーゼを活性化させて環状アデノシンリン酸を増加させることにより気道平滑筋への直接弛緩作用、並びに気道の拡張及び開口をもたらす。この作用機序が異なる 2 つの薬物を組み合わせることで、各成分単独の場合よりも有効性が高まることが期待される。

2.5 臨床に関する概括評価

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

肺の中気道及び末梢気道では、ムスカリン受容体及び β_2 アドレナリン受容体の発現密度が異なるため (Dale et al 2014)、抗コリン薬は中気道をより効果的に弛緩させるのに対し、 β_2 刺激薬は末梢気道をより効果的に弛緩させる。したがって、これら 2 つを併用することにより、中気道と末梢気道の双方の弛緩が可能となるため、肺機能改善に有益であると考えられる。

2.5.1.6 臨床開発プログラム

GFF MDI の臨床開発プログラムでは、COPD 治療薬の開発に関する海外規制当局のガイダンス (CHMP COPD 2012, FDA 2007) 並びに欧州連合 (EU)、米国、日本及びカナダの規制当局からの助言 (2.5.1.7項) に従って、配合剤である GFF MDI 並びに成分単剤である GP MDI 及び FF MDI の安全性及び有効性を評価した。

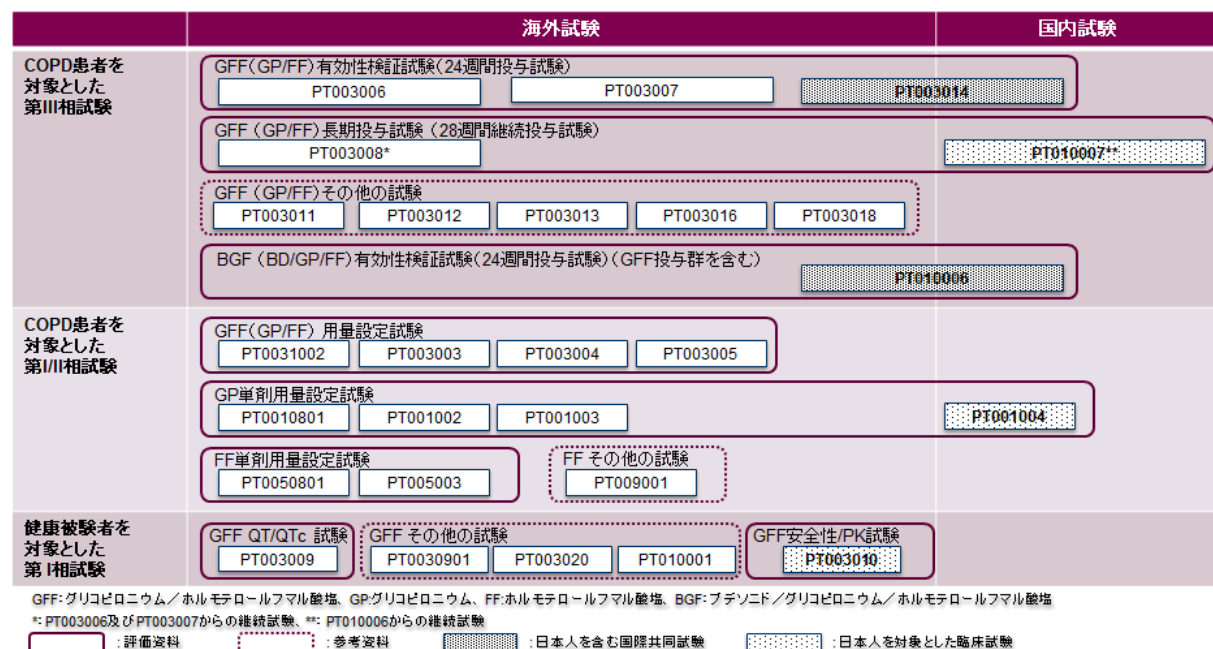
2.5.1.6.1 臨床データパッケージ

本申請で用いる臨床データパッケージを図 1 に示した。臨床開発プログラムでは、27 の臨床試験 (COPD 患者を対象とした 22 試験及び健康被験者を対象とした 5 試験) で GFF MDI 並びに成分単剤の GP MDI 及び FF MDI の有効性及び安全性を評価した。これらのうち、評価資料として提出する試験は 18 試験、参考資料として提出する試験は 9 試験である。臨床開発プログラム全体での安全性評価例数は 9219 例 (うち COPD 患者は 9016 例) であり、これらのうち GFF MDI の投与を受けた被験者は COPD 患者 2687 例及び健康被験者 177 例であった (臨床的安全性 2.7.4.1.2.1 項参照)。

有効性及び安全性を評価した全ての試験の詳細については、第 5 部 2 項を参照のこと。

なお、第 5 部に添付する報告書又は情報がない項目及びその理由については、本概括評価の添付資料 1 に示した。

図 1 臨床データパッケージ



2.5.1.6.1.1 COPD 患者を対象とした第 III 相試験

本申請において COPD 患者を対象とした GFF MDI の有効性及び安全性を裏付ける主要な評価資料は、3 つの無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間 24 週間投与第 III 相試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）、並びに PT003006 試験及び PT003007 試験からの 28 週間継続投与第 III 相試験（PT003008 試験）及び PT010006 試験からの 28 週間継続投与第 III 相試験（PT010007 試験）である（表 3）。なお、PT003014 試験は日本を含む国際共同第 III 相試験であるが、PT003014 試験からの継続投与試験は実施しなかった。そのため、日本人患者を対象とした 52 週間長期投与データは、24 週間投与における BGF（ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩）MDI の有効性及び安全性を評価した PT010006 試験及び同試験の 28 週間投与継続試験である PT010007 試験から得ることとした（表 3）。PT010007 試験は日本人患者を対象とした GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与を含む長期継続投与試験である。

本概括評価では、24 週間投与における有効性及び安全性を検討した主要な第 III 相試験の各試験の結果並びにそれらを併合した結果に重点をおいて記載した。なお、PT003006 試験では実薬対照として非盲検下での Spiriva®（チオトロピウム）Handihaler（18 µg）の投与群も加えられた。また、長期継続投与試験（PT003008 試験及び PT010007 試験）では、GFF MDI の安全性評価に加え、肺機能、症状コントロール及び QOL を指標とした有効性を評価した（ただし、QOL を指標とした有効性の評価は、PT003008 試験のみで実施した）。

表 3 本申請において評価資料とした GFF MDI の有効性及び安全性を裏付ける主要な第 III 相試験

試験番号 実施国	試験の相 提出目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	割付け例数
PT003006 米国、オーストラリア 及びニュージーランド	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID Spiriva 18 µg QD	24 週間	GFF MDI : 527 例 FF MDI : 452 例 GP MDI : 451 例 プラセボ MDI : 220 例 Spiriva : 453 例
PT003007 米国	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID	24 週間	GFF MDI : 512 例 FF MDI : 439 例 GP MDI : 440 例 プラセボ MDI : 224 例
PT003014 日本を含む 計 11 カ国	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID	24 週間	GFF MDI : 555 例 FF MDI : 483 例 GP MDI : 480 例 プラセボ MDI : 238 例 (日本人被験者数 GFF MDI : 49 例 FF MDI : 44 例 GP MDI : 42 例 プラセボ MDI : 15 例)

表 3 本申請において評価資料とした GFF MDI の有効性及び安全性を裏付ける主要な第 III 相試験

試験番号 実施国	試験の相 提出目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	割付け例数
PT003008 米国、オーストラリア 及びニュージーランド	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID Spiriva 18 µg QD	28 週間 (PT003006 試験及び PT003007 試験の投与期間を含めて 52 週間)	GFF MDI : 290 例 FF MDI : 213 例 GP MDI : 219 例 Spiriva : 171 例
PT010006 日本を含む 計 4 カ国	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID Symbicort TBH 400/12 µg ^a BID	24 週間	BGF MDI : 640 例 GFF MDI : 627 例 BFF MDI : 316 例 Symbicort TBH : 319 例 (日本人被験者数 BGF MDI : 139 例 GFF MDI : 138 例 BFF MDI : 70 例 Symbicort TBH : 69 例)
PT010007 日本	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID Symbicort TBH 400/12 µg ^a BID	28 週間 (PT010006 試験の投与期間を含めて 52 週間)	BGF MDI : 139 例 ^b GFF MDI : 138 例 ^b BFF MDI : 70 例 ^b Symbicort TBH : 69 例 ^b

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

a Delivered dose の 160/4.5 µg に相当する

b 日本人 mITT 集団及び日本人安全性解析対象集団の被験者数

また、以下の 5 つの海外第 III/IIIb 相試験を参考資料として提出する。これらの試験については、有効性及び安全性の評価において、表 2 で示した主要な第 III 相試験及び長期継続投与試験と併合しなかった。これらの試験については、有効性及び安全性データを試験毎に要約して臨床的有効性 2.7.3.2.3 項及び臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.4 項に示す。

- PT003011 試験 (GFF MDI の肺機能プロファイルを評価する 24 時間肺機能検査海外試験 [4 週間投与、第 IIIb 相])
- PT003012 試験 (GFF MDI の肺機能プロファイルを評価する 24 時間肺機能検査海外試験 [4 週間投与、第 IIIb 相])
- PT003013 試験 (GFF MDI の有効性、安全性及び薬物動態を評価する吸入スプレー海外試験 [7 日間投与、第 III 相])

- PT003016 試験（GFF MDI の投与量インジケータの性能を評価する海外試験 [28 日間投与、第 IIIb 相] ）
- PT003018 試験（画像に基づく特異的気道容積及び特異的気道抵抗に対する GFF MDI の効果の評価する海外試験 [14 日間投与、第 IIIb 相] ）

2.5.1.6.1.2 GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の用量設定のための COPD 患者を対象とした第 I/II 相試験

GFF MDI に関する用量設定試験

GFF MDI に関する用量設定試験として以下の 4 試験を評価資料として提出する。

- PT0031002 試験（GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [7 日間投与、第 IIb 相] ）
- PT003003 試験（GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及び Foradil Aerolizer の安全性をホルター心電図により評価した海外試験 [14 日間投与、第 IIb 相] ）
- PT003004 試験（GFF MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [7 日間投与、第 IIb 相] ）
- PT003005 試験（GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [7 日間投与、第 IIb 相] ）

GP MDI に関する用量設定試験

GP MDI に関する用量設定試験として以下の 4 試験を評価資料として提出する。

- PT0010801 試験（GP MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [単回投与、第 I/IIa 相] ）
- PT001002 試験（GP MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [7 日間投与、第 IIb 相] ）
- PT001003 試験（GP MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [14 日間投与、第 IIb 相] ）
- PT001004 試験（日本人 COPD 患者を対象として GP MDI の有効性及び安全性を検討した国内試験 [7 日間投与、第 IIb 相] ）

FF MDI に関する用量設定試験

FF MDI に関する用量設定試験として以下の 2 試験を評価資料として提出する。

- PT0050801 試験（FF MDI の有効性及び安全性を評価した海外試験 [単回投与、第 I/IIa 相] ）
- PT005003 試験（FF MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [単回投与、第 IIb 相] ）

FF MDI に関する用量設定試験として以下の 1 試験を参考資料として提出する。

- PT009001 試験（ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩 [BFF] MDI、BD MDI 及び FF MDI の有効性及び安全性を検討した海外試験 [28 日間投与、第 IIb 相] ）

なお、第 I/II 相試験のうち第 III 相の用量を選択するための情報を得た試験の結果は、本概括評価の 2.5.3.2.1 項、臨床的有效性 2.7.3.4.1 項及び臨床薬理 2.7.2.3.9 項に記載した。

2.5.1.6.1.3 健康被験者を対象とした第 I 相試験

健康被験者を対象とした以下の 2 つの第 I 相試験を評価資料として提出する。

- PT003009 試験（GFF MDI 及び GP MDI の心血管系に対する安全性を評価した QT/（補正 QT 間隔）QTc 評価海外試験 [単回投与、第 I 相] ）

2.5 臨床に関する概括評価

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

- PT003010 試験（日本人健康被験者を対象として GFF MDI の安全性及び薬物動態を評価した海外試験〔単回投与、第 I 相〕）

また、健康被験者を対象とした以下の 3 つの第 I 相試験を参考資料として提出する。

- PT0030901 試験（GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及び FF MDI と GP MDI を別々の吸入器からほぼ同時に噴霧したときの安全性及び薬物動態を評価した海外試験〔単回投与、第 I 相〕）
- PT003020 試験（放射能標識した GFF MDI の肺への沈着を評価した γ 線シンチグラフィ海外試験〔単回投与、第 I 相〕）
- PT010001 試験（ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤〔BGF MDI〕、GFF MDI 及び Symbicort MDI の安全性及び薬物動態を評価した海外試験〔単回投与、第 I 相〕）

2.5.1.6.2 臨床データパッケージには含まれないが進行中の試験

本申請の時点で、臨床データパッケージには含まれないが GFF MDI を含む以下の 4 試験が進行中である。

- PT003017 試験（心血管系の血行動態を評価する海外第 III 相試験）
- PT003019 試験（画像検査の海外第 IIIb 相試験）
- PT010005 試験（日本を含む BGF MDI の 52 週間投与国際共同第 III 相試験）
- D5970C00002 試験（中等症から最重症の COPD 患者を対象に GFF MDI をウメクリジニウム臭化物／ビランテロールと比較する 24 週間の海外第 III 相試験）

2.5.1.7 規制当局からのガイダンス及び助言

2.5.1.7.1 規制当局からのガイダンス

GFF MDI の開発にあたっては、海外規制当局から発出された下記の既存ガイドラインを考慮した。

- The European Medicines Agency (EMA) 2012 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (EMA/CHMP/483572/2012) (CHMP COPD 2012)
- The EMA Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1/2009) (CHMP 2009)
- The EMA Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/05 Rev.1) (CHMP FDC 2012).
- US Food and Drug Administration (FDA) (Draft) Guidance for Industry: Chronic obstructive pulmonary disease: developing drugs for treatment. November 2007 (FDA 2007)

弊社は、GFF MDI の開発プログラムに関して 2 回にわたり医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との相談を行った。実施した相談は、[] 相談（20[] 年 [] 月 [] 日）及び [] 相談（20[] 年 [] 月 [] 日）である。

[redacted] 相談では、弊社が提案した [redacted]
 [redacted]、[redacted]、[redacted]、
 [redacted]、及び [redacted] について協議し
 た。

- [redacted] : [redacted] 及び [redacted]
[redacted] を中心に議論した。機構は、 [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] 受け入れ可能であると述べた。
また、 [redacted] 適切に検討するため、 [redacted]
[redacted] と述べた。
- [redacted] : 機構は、 [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] との
見解を示したが、 [redacted] [redacted] であった場合は [redacted] [redacted]
[redacted] もあると述べた。
- [redacted] : 機構は、 [redacted]
[redacted] [redacted]
[redacted]
[redacted] を踏まえて、 [redacted] [redacted] [redacted] とすることは
受け入れ可能との見解を示した。
- [redacted] : 機構は、 [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] することを推奨
した。

相談では、
及び について協議した。

- [redacted] :機構は、[redacted]及び[redacted]を
[redacted]することは受け入れ可能と述べた。また、[redacted]
することについて[redacted]考慮し受け入れ可能と考えられるとの見解を示した。
- [redacted] :機構は、
[redacted]
あると述べた。また、[redacted]
することは可能との見解を示した。

18

2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤処方概観

GFF MDI は、グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物を含有する配合剤である。力価の異なる数種類の製剤が開発され、臨床試験で評価されているが、承認取得を予定しているのは 1 噴霧あたり 7.2/4.8 µg の製剤のみである。配合剤である GFF MDI に加え、2 種類の単剤（GP MDI 及び FF MDI）も開発され、臨床試験での評価が実施されている。これら単剤の製剤処方は、それぞれ 2 つ目の有効成分を含まないという点においてのみ、配合剤と異なる。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、XXXXXXXXXXしたグリコピロニウム臭化物及びXXXXXXXXXXしたホルモテロールフマル酸塩水和物のいずれか又は両方を、多孔性粒子（添加剤）とともに HFA（噴射剤）に共懸濁させた懸濁剤として処方される。多孔性粒子は、リン脂質、DSPC 及び塩化カルシウムで構成される。

なお、噴霧量 7.2 µg のグリコピロニウム塩基は、噴霧量 9.0 µg のグリコピロニウム臭化物に相当する。また、噴霧量 4.8 µg のホルモテロールフマル酸塩は、噴霧量 5.0 µg のホルモテロールフマル酸塩水和物に相当する。

攪拌均質化による噴霧性能への影響について検討した *in vitro* 試験の結果から、キャニスターをほとんど振とうしない場合も含め、使用者の振とう技術にばらつきがあっても GFF MDI の噴霧性能は一定であることが示された。キャニスターの振とうから噴霧までの時間が最長 60 秒と遅くなっても、薬物送達量は一定に保持された。

2.5.2.2 生物薬剤学試験の概括評価

GFF MDI の生物薬剤学試験プログラムには、以下が含まれる：

- GFF MDI と各単剤との間でのホルモテロール及びグリコピロニウムの相対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価した試験
- FF MDI と市販の Foradil Aerolizer（日本では未承認）との間でホルモテロールの相対的 BA を評価した試験
- GFF MDI を単体又はスプレーサーを使用して投与した際のホルモテロール及びグリコピロニウムの相対的 BA を評価した試験

本剤は、全身吸収を介さずに薬物の気道局所への直接送達を目的とする経口吸入製剤である。したがって、GFF MDI の生物薬剤学試験プログラムでは、絶対的 BA 及び BA に及ぼす食事の影響は評価しなかった。

生物学的同等性試験は、その必要がなかったことから実施していない。FF MDI 及び GFF MDI の初期の製剤は、PT0030901 試験及び PT0050801 試験においてのみ使用された。それ以後に実施したすべての臨床薬物動態試験、第 II 相試験、及び第 III 相試験では、GFF MDI の市販予定製剤が用いられた。

生物薬剤学試験の結果から、

- GFF MDI 投与時のグリコピロニウムの全身曝露量は GP MDI 投与時と同程度であり、また、GFF MDI 投与時のホルモテロールの全身曝露量は FF MDI 投与時と同程度であることが明らかになった。
- PT005003 試験及び PT0031002 試験の結果から、FF MDI 投与後のホルモテロールの全身曝露量について Foradil Aerolizer（日本では未承認）との生物学的同等性が示された。
- スペーサー（Aerochamber Plus Valved holding chamber [VHC]）を使用して GFF MDI を反復投与した場合、スペーサーを使用しなかった場合と比較して、グリコピロニウムの投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC₀₋₁₂）及び最高血漿中濃度（C_{max}）がそれぞれ 16%及び 25%上昇したが、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。ホルモテロールの全身曝露量は、スペーサーの使用時と非使用時との間で同程度であった。

GFF MDI の生物薬剤学プログラムについては、2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法に詳述する。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験プログラムで実施した薬物動態試験の目的は、健康被験者及び COPD 患者を対象として、GFF MDI を単回投与後又は反復投与した際の定常状態におけるグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態を評価することであった。薬物動態に関する具体的な評価項目を以下に示す：

- 用量比例性及び時間依存性
- グリコピロニウム及びホルモテロールの累積係数
- 内因性及び外因性要因の影響
- グリコピロニウムとホルモテロールの間の薬物間相互作用の有無

臨床薬理試験プログラムで実施した薬力学試験の目的は、GFF MDI の心臓への影響を評価すること、並びに、第 III 相試験におけるグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量選択をサポートすることであった。更に、1 試験では、中等症から重症の COPD 患者に GFF MDI 又はプラセボ MDI を投与した際の画像に基づく特異的気道容積及び特異的気道抵抗を測定した。

2.5.3.1 薬物動態

グリコピロニウム又はホルモテロールの薬物動態評価が試験デザインの一環として含まれる合計 12 の臨床試験を実施した。その内訳は、健康被験者を対象とした第 I 相試験が 5 試験、軽症から最重症の COPD 患者を対象とした試験が 7 試験であった。GFF MDI の用量範囲として 14.4/9.6 µg から 115.2/38.4 µg を評価した（すなわち、グリコピロニウムとして 14.4～115.2 µg 及びホルモテロールフマル酸塩として 9.6～38.4 µg）。

薬物動態試験に加え、 γ 線シンチグラフィによる GFF MDI の肺内分布評価を実施した (PT003020 試験)。この試験は薬物動態試験ではなかったが、吸入時の製剤の体内動態に関するデータを評価していることから、本項に含めることとした。

GFF MDI の薬物動態を評価した試験の概観は、臨床薬理 2.7.2.1.3 項に詳述する。

2.5.3.1.1 吸収・分布・代謝・排泄

グリコピロニウム

COPD 患者に GFF MDI の臨床推奨用量 (14.4/9.6 μg) を吸入投与した場合、血漿中グリコピロニウム濃度は投与後約 5 分に最高値を示した。グリコピロニウムを 14.4~115.2 μg の用量範囲で単回投与した際、グリコピロニウムの全身曝露量を表すパラメータ (AUC_{0-12} 及び C_{max}) については、概して、用量比例性が確認されている。ただし、最終測定可能時点以降の外挿部分を含む AUC ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) については、用量比例性を上回る曝露量の上昇が認められていることに注意する必要があると考えられた。このことは、高用量では、低用量と比較して、投与後のより遅い測定時点まで定量下限値を上回る血漿中濃度が観測される場合が多く、その結果、消失相をより正確に推定することが可能であったことに起因している可能性がある。GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回 12 週間反復投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度の AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した累積係数 (Week 12 / Day 1) はそれぞれ 2.3 及び 1.4 であった。母集団薬物動態モデルで推定された終末相消失半減期に基づくと、グリコピロニウムを 1 日 2 回反復投与した際の定常状態への到達時間は、投与開始後約 3 日以内と推定された。

中央コンパートメントにおける見かけの分布容積 (Vc/F) 及び末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積 (Vp1/F) の母集団平均値はそれぞれ 710 L 及び 1900 L であった。ヒト血漿に 2~500 nmol/L の濃度で添加した際のグリコピロニウムの *in vitro* での非結合率 (平均値) は 51.6% (範囲: 45.8%~56.8%) であり、検討した濃度範囲において濃度に依存した変化は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、グリコピロニウムの全クリアランスに占める代謝の寄与は小さいことが示唆された。グリコピロニウムの代謝に関与する主要なシトクロム P-450 (CYP) 分子種は CYP2D6 であった。トリチウム (^3H) 標識したグリコピロニウムを静脈内投与した際、投与放射能の 85% が 48 時間以内に尿中に排泄されたとの報告がある (Kaltiala et al 1974)。母集団薬物動態モデルに基づくと、見かけの全身クリアランス (CL/F) の母集団平均値は 140 L/h と推定された。母集団薬物動態モデルに基づく終末相消失半減期の母集団平均値は、約 15 時間であった。

ホルモテロール

COPD 患者に GFF MDI の臨床推奨用量 (14.4/9.6 μg) を吸入投与した場合、血漿中ホルモテロール濃度は投与後 20~60 分以内に最高値を示した。ホルモテロールフマル酸塩を FF MDI 及び GFF MDI として 2.4~38.4 μg の用量範囲で投与した際、ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} については、概して、用量比例性が確認された。GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回 12 週間反復投与した際の血漿中ホルモテロール濃度の AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した累積係数 (Week 12 / Day 1) はそれぞれ 1.5 及び 1.3 であり、ホルモテロールフマル酸塩を反復投与した際の緩やかな蓄積性が示唆された。母集団薬物動態モデルで推定された終末相消失半減期に基づくと、ホルモテロールフマル酸塩を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態への到達時間は、投与開始後約 3 日以内と推定された。

Vc/F 及び Vp1/F の母集団平均値はそれぞれ 970 L 及び 480 L であった。ヒト血漿に 10～500 nmol/L の濃度で添加した際のホルモテロールの *in vitro* での非結合率は、RR 体及び SS 体の各エナンチオマーについてそれぞれ 54.1±3.4%及び 41.9±2.7%であった（シムビコートタービューヘイラーの申請資料）。

ホルモテロールの主要代謝経路は、直接的なグルクロン酸抱合、及び、O-脱メチル化とそれに続く抱合反応による非活性代謝物の生成である。副次的代謝経路として、脱ホルミル化及び硫酸抱合も関与している。O-脱メチル化に関わる責任酵素としてシトクロム P-450 (CYP) 2D6 及び CYP2C が同定されている。ホルモテロールの排泄については、4 例の健康被験者を対象に、放射性標識体を経口及び静脈内に同時投与した試験で検討されている。その結果、放射性標識したホルモテロールの投与に由来する放射能の尿及び糞中への排泄率はそれぞれ 62%及び 24%であった。

母集団薬物動態モデルに基づく、CL/F の母集団平均値は 98 L/h と推定された。母集団薬物動態モデルに基づく終末相消失半減期の母集団平均値は、約 13 時間であった。

2.5.3.1.2 肺沈着率

PT003020 試験では、放射性標識した GFF MDI の肺内分布を γ 線シンチグラフィにより評価した。同試験の結果から、GFF MDI による懸濁液の肺沈着率（平均値）は 38%であり、肺内への効率的な薬物送達を示された。気道部位別分布比に関する解析から、GFF MDI で発生させたエアロゾル粒子について、肺のすべての部位への分布が示された。肺の中心部分への分布は、肺の末梢側への分布より高かったが、いずれの部位にもエアロゾルの分布が確認された。本試験の詳細は、臨床薬理 2.7.2.3.2.5 項に記載する。

2.5.3.1.3 薬物相互作用

概して、ノンコンパートメント解析（NCA）法で得られた薬物動態パラメータに基づく評価では、グリコピロニウムとホルモテロールフマル酸塩の併用による薬物動態学的相互作用は検出されなかった。*In vitro* 試験の結果から、グリコピロニウムについては、CYP 又はトランスポーターが関与する薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。同様に、臨床での治療域で予想されるホルモテロールの曝露量においても、薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。薬物相互作用試験の詳細は、臨床薬理 2.7.2.3.7.2 項に記載する。

2.5.3.1.4 薬物動態に及ぼす病態の影響

2.5.3.1.4.1 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした GFF MDI の薬物動態試験は実施していない。グリコピロニウムは、主に腎排泄によって全身循環から消失する。ホルモテロールは、主に肝代謝によって体内から消失するため、重度の肝機能障害患者では、曝露量の増加が予想される。

2.5.3.1.4.2 腎機能障害

グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を直接評価する臨床試験は実施していない。グリコピロニウム及びホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能の影響については、COPD 患者を対象とする母集団薬物動態モデルに基づいて評価した。推算糸球体濾過量（eGFR）を 34～128 mL/min/1.73 m² の範囲（中等度腎機能障害から正常腎機能に相当）で変

化させたところ、中等度腎機能障害（ $\text{eGFR} = 34 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）を有する COPD 患者では、定常状態におけるグリコピロニウムの全身曝露量（ AUC_{0-12} ）が、腎機能がほぼ正常域（ $\text{eGFR} = 83 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）にある COPD 患者と比較して約 50%高かった。ホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能の影響は認められなかった。

腎機能障害を有する COPD 患者におけるグリコピロニウムの全身曝露量を外挿するため、母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションを実施した。このシミュレーションの結果から、軽度、中等度及び重度の腎機能障害（それぞれ eGFR が 60、30 及び $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）を有する COPD 患者では、定常状態における AUC（定常状態における投与後 0 から 12 時間までの AUC [$\text{AUC}_{0-12,ss}$]）の平均値がそれぞれ約 20%、70%及び 130%上昇することが示唆された。さらに、を用いた生理学的薬物動態モデリングを実施したところ、重度腎機能障害を有する患者（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）では、腎機能が正常な患者（ $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）と比較して曝露量が 1.53 倍に増加すると予測された。

これらの結果より、軽度から中等度までの腎機能障害を有する患者では、臨床推奨用量の GFF MDI を使用することが可能であると判断した。一方、重度の腎機能障害を有する患者では、GFF MDI による治療の有益性が潜在的危険性を上回ることが期待される場合のみ使用されるべきである。

2.5.3.1.5 特別な患者集団

グリコピロニウム及びホルモテロールの母集団薬物動態解析により、年齢、性別、人種及び腎機能の影響、GFF MDI に配合されたグリコピロニウムとホルモテロールの相互作用の可能性、喫煙の影響、スパーサー（Aerochamber Plus Flow-Vu）使用による影響、並びに、ベースライン時の ICS 使用の影響について探索した。グリコピロニウム及びホルモテロールに関する最終モデルから、グリコピロニウムは、ホルモテロールの薬物動態に有意な影響を及ぼさず、また、ベースラインにおける ICS の使用は、グリコピロニウム又はホルモテロールの薬物動態パラメータの変動を説明する有意な共変量ではないことが明らかとなった。なお、ホルモテロールについては、母集団薬物動態モデルの構築に際しスパーサー使用時の薬物濃度データを組入れることによって数値的不安定性が生じることから、これらのデータを除外し、共変量として評価しなかった。母集団薬物動態解析の詳細は、臨床薬理 2.7.2.3.8 項に記載する。

2.5.3.1.5.1 年齢、性別、人種／民族、及び体重

年齢、性別、及び体重について、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。したがって、少なくとも薬物動態の観点では、これらの患者背景に応じた用量調節は不要である。

COPD 患者を対象とした GFF MDI の検証試験には、65 歳以上の患者が 2348 例（47.0%）含まれており、そのうち 412 例（8.2%）は 75 歳以上であった。これらの高齢患者と 65 歳未満の若年患者の間で、安全性及び有効性について比較した結果、全体として相違は認められなかった。したがって、これまでに得られているデータに基づく、高齢患者で GFF MDI の投与量を調節する必要はないと考えられる。

PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験で得られた NCA 法による薬物動態パラメータの比較解析の結果から、グリコピロニウム及びホルモテロールのいずれについても日本人と外国人の間で明らかな薬物動態プロファイルの違いは認められなかった（臨床薬理 2.7.2.3.6.4 項にて考察）。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 用量選択試験－肺機能

用量選択試験については、臨床的有効性 2.7.3.4 項、並びに、臨床薬理 2.7.2.1.3.2.1 項及び 2.7.2.3.9 項に詳述する。

2.5.3.2.1.1 ホルモテロール

FF MDI の用量は既承認（海外）のホルモテロール吸入薬である Foradil Aerolizer 12 µg との有効性の比較において設定した。得られたデータに基づき総合的に判断すると、以下に述べる通り、FF MDI 9.6 µg は Foradil Aerolizer 12 µg に対して非劣性を示すと考えられた。なお、FF MDI の Foradil Aerolizer に対する非劣性についての検討では、FEV₁における非劣性マージンを 100 mL に設定した。

PT005003 試験では分析感度が確認され、主要評価項目である FEV₁ AUC₀₋₁₂ における FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の差の 95%信頼区間に基づいて群間で 75 mL 以上の差はないと考えられた。PT0050801 試験では、検討した FF MDI の用量範囲全体で用量反応性が認められ、FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の FEV₁ AUC₀₋₁₂ の差の推定値及び 95%信頼区間は、それぞれ -8 mL 及び -45～29 mL であった。2 つの単回投与クロスオーバー試験（PT005003 試験及び PT0050801 試験）の併合解析では、主要評価項目である FEV₁ AUC₀₋₁₂ の差の推定値は約 25 mL で、95%信頼区間の下限値は -50 mL をやや下回っていた。

反復投与試験（PT0031002 試験及び PT003004 試験）の結果も非劣性を支持するものであった。PT0031002 試験及び併合解析（PT0031002 試験及び PT003004 試験）で得られた修正 Intent-to-Treat 集団（mITT）及び Per-Protocol 集団に基づく FEV₁ AUC₀₋₁₂ に関する群間差の 95%信頼区間下限値から、群間差は最大 56 mL であることが示された。

非劣性を検討するための別のアプローチでは、個々の試験及び併合解析のすべての結果から、FEV₁ AUC₀₋₁₂ に関する Foradil Aerolizer 12 µg の効果の少なくとも 50%を FF MDI 9.6 µg が保持していることが示された。単回投与試験で得られた mITT 集団を対象とする併合解析の結果から、実際に、FF MDI 9.6 µg が FEV₁ AUC₀₋₁₂ に関する Foradil Aerolizer 12 µg の効果の少なくとも 66.7%を保持していることが示された。

2.5.3.2.1.2 グリコピロニウム

GP MDI 及び GFF MDI については、第 I/II 相プログラムの 7 試験でグリコピロニウムとして 0.48 µg から、その 240 倍の 115.2 µg までの用量範囲で検討した。GFF MDI の 4 試験（PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）における GP MDI の結果は、個々の GP MDI 用量設定試験から得られた結果を裏付けるものとなっていた。さらに、GP MDI（及び GFF MDI）の反復投与試験 6 試験（PT0031002 試験、PT001002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験、PT001003 試験、PT003005 試験）のデータを併合することで、GP MDI の用量選択の妥当性がさらに裏付けられた。

PT001003 試験及び PT003005 試験の結果を総合し、GP MDI 単独（PT001003 試験）及び FF MDI と併用（PT003005 試験）の場合の GP MDI の無効用量を特定した。いずれの試験でも明確な用量反応性が認められ、GP MDI 14.4 µg は単独でも FF MDI 9.6 µg との併用でも、それより低い用量に比べ高い有効性が認められた。

PT001002 試験、PT001003 試験及び GP MDI について検討したそれ以前の試験のデータ、さらには反復投与試験の併合解析の結果を総合すると、GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回投与は、Spiriva Handihaler（国内ではスピリーバ®吸入用カプセルとして既承認）及び Atrovent MDI（国内ではアトロベント®エロゾルとして既承認）と同程度の肺機能改善をもたらしたことから、第 III 相試験で検討するのに最も適切な用量と考えられた。同様に、PT001002 試験、PT001003 試験、PT003004 試験、PT003005 試験並びに GP MDI 及び GFF MDI について検討したそれ以前の試験のデータ、さらには反復投与試験の併合解析の結果を総合すると、GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与が第 III 相試験で検討するのに最も適切な用量と考えられた。

中等症から重症の日本人 COPD 患者を対象とした PT001004 試験のデータも、グリコピロニウム 14.4 µg 1 日 2 回投与が選択する用量として適切であることを裏付けている。

2.5.3.2.2 心臓への影響

健康被験者 69 例を対象としたプラセボ／実薬（モキシフロキサシン）対照 QT 評価試験（PT003009 試験）で、QT 間隔に対し臨床的に意味のある影響は認められなかった。ベースライン及び被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）の平均値におけるプラセボとの最大の差（90%信頼区間の上限値）は、GFF MDI 14.4/9.6 µg で 3.1（4.7）ms、治療量を超える GFF MDI 115.2/38.4 µg（8 倍／4 倍過量）で 7.6（9.2）ms であり、臨床的に意味のある閾値 10 ms に達しなかった。

心拍数に用量依存的な増加が認められた。ベースラインに対して補正した心拍数の平均値におけるプラセボとの最大の差（90%信頼区間上限値）は、投与後 10 分時に GFF MDI 14.4/9.6 µg で 3.3（4.9）拍/分、治療量を超える GFF MDI 115.2/38.4 µg（8 倍／4 倍過量）で 7.6（9.5）拍/分であった。

さらに、GFF MDI を 1 日 2 回投与した患者 229 例で 24 時間ホルター心電図を実施したところ、心調律に対する臨床的に重大な影響は認められなかった（PT003003 試験 [GFF MDI 28.8/9.6 µg 1 日 2 回投与 58 例] 及び PT003007 試験 [GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与 171 例]）。

2.5.3.2.3 呼吸機能画像検査（PT003018 試験）

PT003018 試験では、FRI を実施した。中等症から重症の COPD 患者に GFF MDI 又はプラセボ MDI を反復投与後、画像に基づく特異的気道容積及び特異的気道抵抗を算出した結果、プラセボ MDI 投与時と比較して GFF MDI 投与時では、気道容積及び気道抵抗等の画像診断パラメータについて統計学的に有意な改善が認められた。また、それに伴って気道閉塞（FEV₁）及び過膨張（最大吸気量）についても臨床的に意味のある改善が認められた。

2.5.4 有効性の概括評価

GFF MDI の本承認申請資料では、24 週間投与における有効性及び安全性を評価した主要な 3 つの第 III 相試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）及び 28 週間長期継続投与試験（PT003008 試験 [PT003006 試験及び PT003007 試験からの継続試験]）で得られた、肺機能、症状コントロール、QOL、中等度又は重度の COPD 増悪のリスク軽減に関する結果から、成人の COPD 患者における GFF MDI 1 日 2 回投与の有効性を確認した。また、日本人 COPD 患者を対象とした 28 週間長期継続投与試験（PT010007 試験 [24 週間投与の PT010006 試験からの継

続投与試験]) で探索的目的とした有効性の結果から、日本人 COPD 患者における GFF MDI 1 日 2 回長期投与時の有効性を支持する結果が得られている。更に、2 つの 24 時間肺機能検査試験 (PT003011 試験及び PT003012 試験) 及びスパーサー試験 (PT003013 試験) から GFF MDI の有効性を支持する結果が得られている。

2.5.4.1 中等症から最重症の成人の COPD 患者を対象とした主要な第 III 相試験及び長期継続投与試験の試験デザイン

有効性に関する 3 つの主要な第 III 相試験 (PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験) は、いずれも中等症から最重症の成人の COPD 患者を対象とし、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg (いずれも 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較し、GFF MDI をその成分単剤と比較した多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間第 III 相試験である。PT003006 試験では、実薬対照として非盲検の Spiriva Handihaler (チオトロピウム 18 µg 1 日 1 回) との比較も実施した。

上記の試験の組入れ基準は、治療対象とする COPD 患者を代表するものであった。組入れ対象は、スクリーニング時点の年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、米国胸部学会／欧州呼吸器学会が定義する (Celli et al 2004) 完全に回復することがない気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ 10 pack-years 以上の喫煙歴のある現喫煙者又は元喫煙者である中等症から最重症の COPD 患者とした。COPD 重症度 (中等症から最重症) は、それぞれの試験開始時における Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドラインに基づき定義した (すなわち、PT003006 試験及び PT003007 試験は GOLD 2013、PT003014 試験は GOLD 2014 に基づき定義した)。

上記の試験における主要な差異は、試験実施地域の違いであった。すなわち、PT003006 試験及び PT003007 試験は、主として米国で実施されたが (PT003006 試験ではオーストラリア及びニュージーランドの少数例の患者 [7%] を含む)、PT003014 試験は、アジア、欧州及び米国を含む国々で実施された。

PT003006 試験又は PT003007 試験を完了した患者 (プラセボ投与例を除く) は PT003008 試験への移行が可能であり、PT003008 試験では PT003006 試験又は PT003007 試験で割付けられた治療を継続した。PT003008 試験の主要目的は、中等症から最重症の COPD 患者を対象として、GFF MDI、成分単剤である GP MDI 及び FF MDI、並びに Spiriva の 52 週間長期投与時の安全性及び忍容性を評価することであった。本試験ではさらに、GFF MDI、成分単剤である GP MDI 及び FF MDI、並びに Spiriva の 52 週間投与における効果の持続についても評価した。

有効性に関する主要な第 III 相試験のデザインは、医薬品規制調和国際会議 (ICH) の「臨床試験のための統計的原則」 (ICH E9) に準拠しており、COPD 治療薬開発に関する規制当局のガイドライン (2.5.1.7.1 項参照) に従って設定された。投与期間は、COPD 治療薬の臨床評価に関する欧州医薬品評価委員会 (CHMP) ガイドライン草案に基づき 24 週間としたが、この投与期間は GFF MDI の気管支拡張作用を評価するのに十分な期間であった (CHMP COPD 2012)。これらの試験は多施設共同試験であり、いずれの実施医療機関においても同一の治療実施計画書を用い、かつ治療実施計画書を遵守して実施するための標準手順書 (実施医療機関の試験担当者のトレーニングを含む) に基づき実施された。

試験デザインの詳細は、臨床的有效性 2.7.3.1.3 項、並びに第 5 部 3.5.1 項の PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験及び PT003008 試験の治療総括報告書 5.1 項を参照のこと。

2.5.4.2 その他の有効性評価試験の試験デザイン

2.5.4.2.1 PT003011 試験及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験）のデザイン

PT003011 試験及び PT003012 試験の 24 時間スパイロメトリーから、プラセボ MDI 及び非盲検の Spiriva Respimat 1 日 1 回（PT003011 試験のみ）との比較で、GFF MDI 1 日 2 回投与における 24 時間にわたる肺機能プロファイルが確認された。

PT003011 試験及び PT003012 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI 1 日 2 回投与の有効性及び安全性をプラセボ MDI（両試験）及び非盲検の Spiriva Respimat 5 µg（PT003011 試験のみ）と比較する多施設共同 4 週間投与無作為化二重盲検（GFF MDI 及びプラセボ MDI に関し）クロスオーバー第 IIIb 相試験である。

治験薬の投与期間は 28 日間とし、各投与期の間に 7 日以上（21 日以内）の休薬期間を設けた。試験デザインの詳細は第 5 部 3.5.1 項の PT003011 試験及び PT003012 試験の治験総括報告書 5.1 項を参照のこと。

2.5.4.2.2 PT003013 試験（スパーサー試験）のデザイン

PT003013 試験（スパーサー試験）は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、吸入スパーサー使用時と非使用時の GFF MDI の有効性、安全性及び薬物動態を評価する多施設共同 7 日間投与無作為化非盲検 2 期クロスオーバー第 III 相試験であった。患者を 2 種類の投与順序のいずれかに無作為割付けし、吸入スパーサー使用時と非使用時の 2 つの投与期を設け、それぞれ GFF MDI を 7 日間投与した。なお、次の投与期までに 7 日以上（14 日以内）の休薬期間を設けた。試験デザインの詳細は第 5 部 3.5.2 項の PT003013 試験の治験総括報告書 5.1 項を参照のこと。

2.5.4.2.3 PT010006 試験及び PT010007 試験のデザイン

PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI、GFF MDI、及び BFF MDI を投与したときの有効性及び安全性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler と比較検討する多施設共同 24 週間投与無作為化二重盲検並行群間比較試験である。PT010006 試験では、年齢が 40 歳以上 80 歳以下であり、米国胸部学会／欧州呼吸器学会が定義する主に喫煙に起因する有害な粒子又はガスに対する肺の異常な炎症反応に関連した気流閉塞を有する COPD と臨床的に診断され、かつ 10 pack-years 以上の喫煙歴のある現喫煙者又は元喫煙者であって、2 剤以上の吸入維持療法で引き続き症状がみられる（COPD アセスメントテスト [CAT] ≥ 10 ）中等症から最重症の COPD 患者を対象とした。被験者は BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 又は Symbicort TBH の投与群に、それぞれ 2:2:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。無作為化は Ventolin HFA 投与時の気道可逆性、国、疾患重症度によって層別化された。なお、日本において本試験で 24 週間の投与を終了した被験者は、PT010006 試験の期間を含めて最長 1 年間投与の安全性継続試験（PT010007 試験）に参加することができた。

PT010007 試験は、PT010006 試験を終了した中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象に、同試験の継続試験として BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、及び非盲検実薬対照の Symbicort TBH（いずれも 1 日 2 回投与）の安全性を検討する多施設共同 28 週間投与無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較継続試験である。PT010007 試験では、有効性の評価も実施した。

PT010006 試験及び PT010007 試験のデザインの詳細は、第 5 部 3.5.1 項の PT010006 試験の治験総括報告書 5.1 項及び PT010007 試験の治験総括報告書 5.1 項を参照のこと。

2.5.4.3 統計解析方法

個々の試験の詳細な統計解析方法は、各試験の統計解析計画書（SAP）に記載した。併合解析の詳細は、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の有効性及び安全性の併合解析のための SAP（以下、併合 SAP と表記）に記載した。データ処理、統計学的スクリーニング、記述統計量の算出及び有効性データの解析には、Statistical Analysis System（Version 9.2 以降）を使用した。

2.5.4.3.1 主要な第 III 相試験の有効性の解析

本臨床開発プログラムでは、各地域の規制当局で求められる評価項目の評価時期（単一の評価時点での評価、投与期間の平均値による評価など）に基づいた 3 種類の申請アプローチ、すなわち、PT003006 試験及び PT003007 試験では「米国アプローチ、EU アプローチ及びハイブリッド・アプローチ」の 3 種類、並びに PT003014 試験では「米国/中国アプローチ、EU/韓国/台湾アプローチ及び日本アプローチ」の 3 種類を用いた（詳細については臨床の有効性 2.7.3.1.3.1.3 項を参照のこと）。異なるアプローチに応じて、有効性評価項目は 3 つの評価時期、すなわち「第 24 週」、「全 24 週間」及び「第 12～24 週」について解析した（臨床の有効性 2.7.3.1.3.1.3 項及び表 3 参照）。本概括評価では、各地域の規制当局の要件に対応するため、3 つの評価時期の結果を示した。主要評価項目は、いずれの試験並びに申請アプローチにおいても、投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量とした。また、PT003006 試験及び PT003007 試験の EU アプローチでは、自己記入式コンピュータ化（SAC）Transition Dyspnea Index（TDI）focal スコアを共主要評価項目とした。

各評価項目に関する結果は個々の試験別（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）に提示した。3 つの主要な第 III 相試験では、解析方法及び対象とした患者集団が同様であったことから、選択した一部の評価項目については、併合解析（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の併合データ）の結果も提示した。

個々の治験総括報告書には、主要評価項目及び副次的評価項目に関する多重性の調整方法の概要がアプローチ毎に記載されている。併合解析で用いた各評価項目の解析方法は、試験の効果を考慮した点を除き、主要な第 III 相試験の SAP に規定されている方法と概ね同様である。なお、併合データの解析では多重性の調整は行わなかった。

併合解析の目的は、個々の主要な第 III 相試験よりも大規模なデータベースを用いて、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の治療効果の大きさをより精密に推定し、治験薬の有効性に対する様々な内因性及び外因性要因の影響を評価することであった。さらに、COPD 増悪及び聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票（SGRQ）などの個々の試験では検出力が不十分な評価項目についても評価した。併合解析では、より多数の患者を対象とした GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性についても評価した。

個々の主要な第 III 相試験では Intent-To-Treat（ITT）集団を主要解析集団とした。ITT 集団の定義は個々の試験と併合解析で類似しており、PT003006 試験/PT003007 試験/PT003014 試験の ITT 集団は、PT003006 試験、PT003007 試験又は PT003014 試験で無作為割付けされて治験薬の投与

を少なくとも 1 回受けた患者と定義した。なお、解析は無作為割付けされた投与群に基づいて実施した。

3 つの主要な第 III 相試験で対象とした患者の症状は多様であり、COPD 症状を有する患者も有しない患者も含まれている。そのため、肺機能及び症状に関する評価項目については、ベースライン時における症状の程度が、推定される治療間差の大きさに及ぼす影響についても検討した。すなわち、CAT スコアに基づく部分集団として、ベースラインの CAT スコアが 10 以上、15 以上、20 以上の 3 種類の部分集団を設定した。PT003006 試験及び PT003007 試験では、CAT スコアが 10 以上の患者を「症状を呈する被験者集団」として事前に規定し、サブグループ解析に用いた。PT003014 試験では、CAT スコアが 15 以上の患者を「症状を呈する被験者集団」として事前に規定し、事前に規定した多重性の調整手順の一環として副次的評価項目の解析に使用した。本概括評価では、主として PT003014 試験における CAT スコアが 15 以上の患者の結果を示した。症状を呈する被験者集団に関する CAT スコアの閾値設定の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.4.1 項を参照のこと。

全試験を通して評価方法及び対象集団が類似している全ての主要評価項目、副次的評価項目及びそれらに関連する解釈の助けとなる補助的な解析を併合解析に含めた。TDI のデータは、試験によって使用した測定尺度のバージョンが異なるため併合しなかった。具体的には PT003006 試験及び PT003007 試験では SAC バージョンを使用し、PT003014 試験では面接記入式バージョンを使用した。さらに、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数に関連する評価項目のデータも、PT003014 試験ではレスキュー薬としての Ventolin 使用者 (RVU) 集団を対象としたが、PT003006 試験及び PT003007 試験では ITT 集団を対象としており、解析対象集団が異なるため併合しなかった。

第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量（併合解析及び個々の主要な第 III 相試験での主要評価項目）の解析方法については、個々の試験に関しては PT003006 試験の SAP (6.4.1 項)、PT003007 試験の SAP (6.4.1 項)、PT003014 試験の SAP (6.4.1 項) 及び併合 SAP (3.5.1.1 項) に関連する評価項目とともに記載した。PT003006 試験及び PT003007 試験の EU アプローチで共主要評価項目とした SAC TDI focal スコアの解析方法についても、それぞれ PT003006 試験の SAP (6.4.1 項) 及び PT003007 試験の SAP (6.4.1 項) に記載した。なお、併合解析で解析対象とした全ての評価項目を臨床的有効性 2.7.3 の表 3 に示した。

2.5.4.3.1.1 副次的及び関連する有効性の解析

主要な第 III 相試験における副次的評価項目は、TDI focal スコア、投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量、プラセボ MDI と比較した第 1 日目における効果発現までの時間、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量、全 24 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数などであり、各アプローチによって評価時点が異なるものも含まれる。これらの副次的及び関連する評価項目の解析方法については、PT003006 試験の SAP (6.4.2 項)、PT003007 試験の SAP (6.4.2 項)、PT003014 試験の SAP (6.4.2 項) 及び併合 SAP (3.5.2 項) に記載した。

PT003006 試験及び PT003007 試験では、第 1 日目及び第 12 週目に投与後 12 時間にわたる気管支拡張プロファイルを明らかにするため、12 時間肺機能検査サブスタディを実施した。これらのサブスタディの主要評価項目は、第 12 週時の FEV₁ AUC₀₋₁₂であった。12 時間肺機能検査サブスタディの解析方法については、PT003006 試験の SAP (6.4.3 項) 及び PT003007 試験の SAP (6.4.3 項) に記載した。

2.5.4.3.1.2 その他の有効性の解析

COPD 増悪は、重大な転帰をもたらし、回復に時間を要し、死亡率も増加することから（GOLD 2017）、患者にとって重要な事象であるため、これについても評価した。有効性評価のための 3 つの主要な第 III 相試験では幅広い症状レベルの患者を組入れたが、試験前の 1 年間に全身（経口又は静脈内投与）ステロイド又は抗生剤の投与を必要とした COPD 増悪が発現していた患者は 25%のみであった。これらの試験では、COPD 増悪のあった患者を対象とするといった患者選択や COPD 増悪に対する治療効果を評価することを目的とした症例数設定は行っていないことから、データを併合して解析した。COPD 増悪とは、ベースライン時に認めた呼吸困難、咳嗽又は喀痰（量の増加又は膿性化による色の変化）に、日常的にみられる範囲を上回る変化が急性発現し、かつ 3 日以上持続して、現在の薬物治療の変更が必要となる場合と定義した。COPD 増悪の解析方法については、併合 SAP の 3.5.2.3 項に示した。

2.5.4.3.1.3 サブグループ解析

併合した有効性データのサブグループ解析の方法の詳細については、併合 SAP の 3.5.3 項に記載した。

人口統計学的特性のデータ、曝露量及び服薬遵守率、トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量（第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週）について、年齢区分、性別、人種、喫煙歴、Ventolin HFA 投与時の気道可逆性、Atrovent HFA 投与時の気道可逆性、ベースライン時の ICS 使用の有無、気流閉塞の程度に基づく GOLD 重症度（GOLD 2 [中等症]、3 [重症]、4 [最重症]）、GOLD 2017 分類（A、B、C 及び D）によるサブグループ別解析を実施した。

第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週におけるピーク FEV₁ のベースラインからの変化量については、COPD の GOLD 分類、GOLD 2017 分類及びベースライン時の ICS 使用の有無によるサブグループ別解析を実施した。

2.5.4.3.2 PT003011 試験及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験）

24 時間スパイロメトリー試験で検討した有効性の評価項目は、PT003011 試験と PT003012 試験で同一であり、その詳細は第 5 部 3.5.1 項の PT003011 試験及び PT003012 試験の治験総括報告書 5.5.3 項に記載した。有効性の主要評価項目は、第 29 日目における FEV₁ AUC₀₋₂₄ であった。

2.5.4.3.3 PT003013 試験（スパーサー試験）

スパーサー試験で検討した有効性の主要評価項目は第 8 日目における FEV₁ AUC₀₋₁₂ であり、この評価項目の結果は臨床的有効性 2.7.3 の表 28 に示した。副次的評価項目は薬物動態評価項目であり、この結果については生物薬剤学及び関連する分析法 2.7.1.2.1.4 項及び 2.7.1.3.2.5 項に示した。スパーサー試験で検討した有効性の評価項目の詳細は、第 5 部 3.5.2 項の PT003013 試験の治験総括報告書 5.5.3 項を参照のこと。

2.5.4.4 実薬対照の選択

GFF MDI の有効性がその成分単剤である FF MDI 及び GP MDI より優れていることを確認するため、主要な第 III 相試験では FF MDI 及び GP MDI を投与群として含めた。また、PT003006 試験及び PT003008 試験では、非盲検の実薬対照として Spiriva Handihaler の投与群も含めた。なお、

試験参加前から ICS 又はホスホジエステラーゼ阻害薬を一定用量で使用していた場合、無作為割付けされた治療に加え、これらの治療薬を継続投与可能とし、さらにレスキュー薬として Ventolin HFA が提供された。したがって、プラセボ MDI に割付けられた患者においても、COPD 症状に対する一定の治療は実施されていた。

Foradil Aerolizer（ホルモテロールフマル酸塩）、Spiriva Handihale 又は Respimat（チオトロピウム臭化物）及び Atrovent HFA（イプラトロピウム臭化物）は、いずれも COPD の諸症状の緩解を効能・効果として承認されていることから、本開発プログラムでの実薬対照として選択した。Foradil の有効成分は GFF MDI に含まれているため、FF MDI の比較対照として適切である。Spiriva は本臨床開発プログラム開始時点で COPD に対し承認されていた唯一の LAMA であり、成分単剤の GP MDI の比較対照として利用しうる最適な製剤であった。なお、実薬対照とした Spiriva は、PT003011 試験で Spiriva Respimat を使用した以外、他の試験ではいずれも Spiriva Handihaler を使用した。Atrovent HFA は、1 日 4 回投与におけるプロファイルが十分確立していることから、GP MDI の用量設定試験である PT001002 試験で実薬対照として使用した。

本開発プログラムで使用した実薬対照は、ダブルダミーとすることが容易でないことから、いずれも非盲検投与とした。

2.5.4.5 中等症から最重症の COPD 患者を対象とした主要な試験の結果

本項では、主要評価項目、副次的評価項目及びその他の選択した評価項目に関する有効性の結果を示した。なお、3 つの主要な第 III 相試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の評価項目については臨床的有效性 2.7.3 の表 3、長期継続投与試験（PT003008 試験）の評価項目については臨床的有效性 2.7.3.1.3.2 項、その他の有効性評価試験の評価項目については臨床的有效性 2.7.3.1.3.3 項を参照のこと。

個々の試験のより詳細な結果の要約は、臨床的有效性 2.7.3.2 項及び各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.4.5.1 対象患者集団

試験に組入れられた患者の人口統計学的及び他の基準値の特性は、中等症から最重症の COPD 患者集団を代表するものであった。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データにおける ITT 集団

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データにおける ITT 集団の人口統計学的及びその他の基準値の特性は、投与群間でほぼ同様であった（臨床的有效性 2.7.3.3.1.4 項参照）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データにおける ITT 集団では、半数以上が男性（61.9%）及び白人（79.1%）であり、アジア人の割合は 14.3%であった。平均年齢は 63.3 歳であり、半数を超える被験者（53.1%）が 65 歳未満であった。65 歳以上の被験者は 2339 例（46.9%）であり、それらのうち 65～74 歳は 1928 例（38.7%）、75 歳以上は 411 例（8.2%）であった。Body mass index（BMI）の平均値は 27.6 kg/m²であった（臨床的有效性 2.7.3 の表 34 参照）。

ベースライン時に ICS を使用していなかった被験者は半数以上（65.4%）であった。喫煙歴の平均値は 49.3 pack-years であり、現喫煙者の割合は 50.7%であった。多くの被験者ではベースラ

イン時の CAT スコアが 10 以上 (83.6%) 又は 15 以上 (61.9%) であり、Modified Medical Research Council (MMRC) グレードが 2 以上の被験者は 56.6%であった (臨床的有効性 2.7.3 の表 36 参照)。

疾患の重症度は、中等症が 55.5%、重症が 39.6%及び最重症が 4.4%であり、大多数が GOLD 分類 B (74.1%) であった。COPD の罹病期間の平均値は 7.2 年であった (臨床的有効性 2.7.3 の表 37 参照)。

スクリーニング時の FEV₁ の平均値は、気管支拡張薬投与前で 1.310 L (予測値の 45.08%)、気管支拡張薬投与後で 1.522 L (予測値の 52.47%) であった (臨床的有効性 2.7.3 の表 38 参照)。気管支拡張薬 (Ventolin HFA) 投与後の FEV₁ 可逆性の平均値は 18.8% (気管支拡張薬投与前との差の平均値 213.2 mL) であり、Ventolin HFA 投与に対する気道可逆性を示した被験者 (気管支拡張薬投与後の FEV₁ 改善が 12%以上かつ 200 mL 以上と定義) の割合は 47.9%であった (臨床的有効性 2.7.3 の表 39 参照)。

組入れ前 12 カ月間に、中等度又は重度の COPD 増悪により全身 (経口又は静脈内投与) ステロイド又は抗生剤の投与を受けた被験者の割合は 25.0%であり、COPD 増悪により入院又は救急治療室を受診した被験者の割合は 6.1%であった (臨床的有効性 2.7.3 の表 40 参照)。

試験間での一貫性

PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の ITT 集団における人口統計学的及び他の基準値の特性は、性別、人種、喫煙歴、BMI、CAT スコアに基づく症状の程度を除いて概ね同様であった (臨床的有効性 2.7.3 の表 33 及び表 35 参照)。

人種の構成には試験間で相違がみられ、PT003014 試験におけるアジア人患者の割合 (40.2%) は、PT003006 試験 (0.2%) 及び PT003007 試験 (0.5%) に比較して高かった。この結果は PT003014 試験における実施地域の分布から予測されるものであった。また、PT003014 試験における男性患者の割合 (74.1%) は、PT003006 試験 (56.4%) 及び PT003007 試験 (55.1%) に比較して高かったが、この結果は PT003014 試験に組入れられたアジア人患者のほとんどが男性患者であったためである。試験の実施地域の分布の相違から、PT003014 試験における BMI の平均値 (26.4 kg/m²) は、PT003006 試験 (28.2 kg/m²) 及び PT003007 試験 (28.3 kg/m²) に比較して低かった。CAT スコアの分布にも試験間で相違が見られた。PT003014 試験における CAT スコア 15 以上及び 20 以上の患者の割合 (それぞれ 48.3%及び 26.2%) は、PT003006 試験 (それぞれ 68.2%及び 42.7%) 及び PT003007 試験 (それぞれ 69.5%及び 44.9%) に比較して低かった。この結果は、PT003014 試験のアジア人患者では同試験の他の地域の患者に比較してベースライン時における CAT スコアが低かったことを反映している。

2.5.4.5.2 主要な評価項目の比較結果

肺機能、SGRQ、TDI focal スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数及び COPD 増悪に関する主要な比較結果 (すなわち、GFF MDI とプラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI) を図 2に示した。また、FF MDI 及び GP MDI とプラセボ MDI との比較結果を図 3に示した。これらの図では、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目について、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験で採用された申請アプローチでの評価時期別に 1 つのパネルにまとめて提示した。併合解析に含めなかった項目 (SAC TDI/TDI focal スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数等) については、一部の試験についての結果のみを示した。

主要な有効性評価項目の第 24 週、全 24 週間及び第 12~24 週の評価時期における GFF MDI の有効性は、いずれの評価項目及び評価時期においてもプラセボ MDI に比較して優れていた。

2.5 臨床に関する概括評価

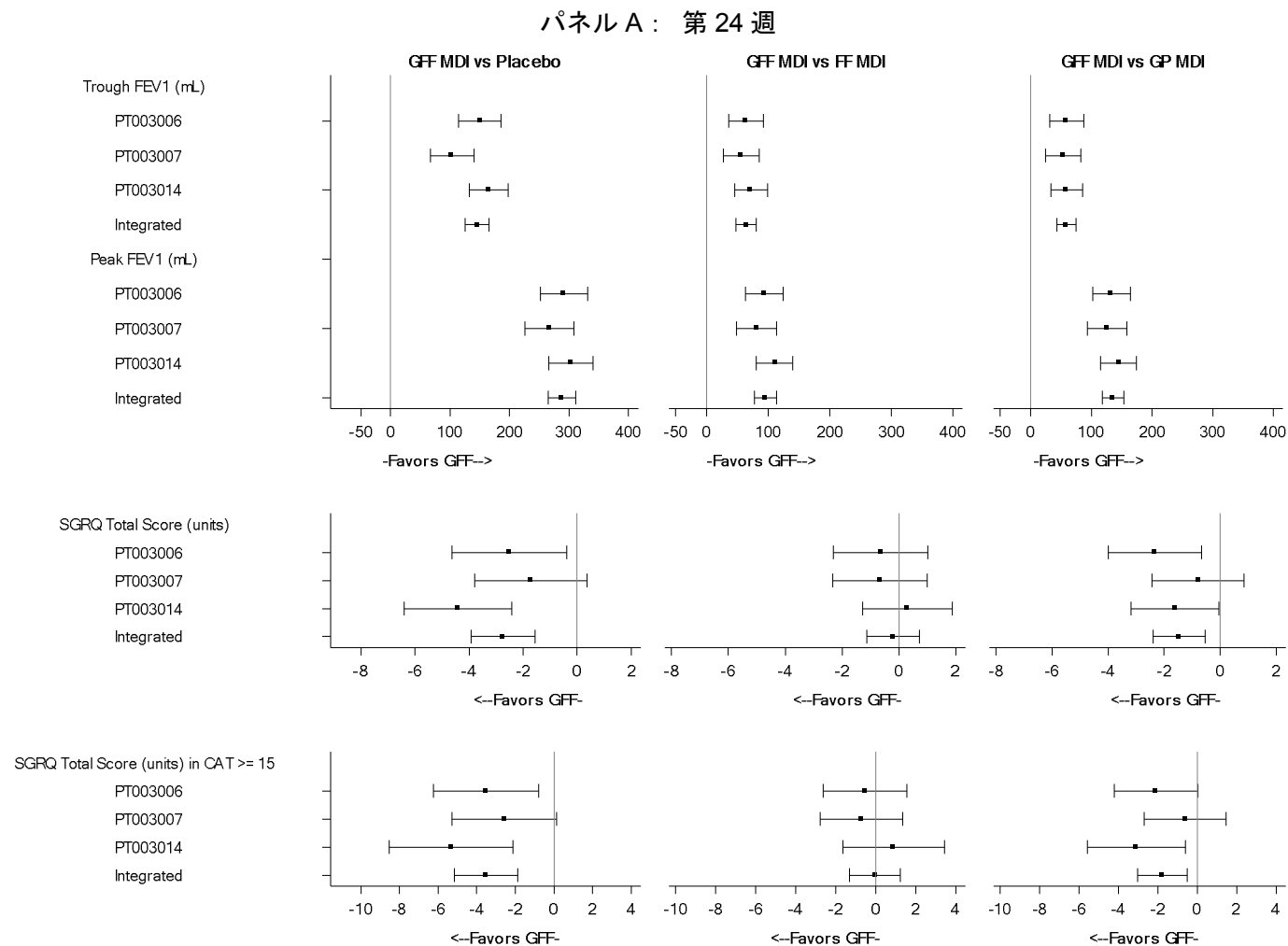
一般名：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の結果から、プラセボ MDI、GP MDI 及び FF MDI と比較した GFF MDI の肺機能（朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、及び第 1 日目における効果発現までの時間）に対する頑健かつ一貫した有効性が確認された。GFF MDI ではプラセボ MDI、GP MDI 及び FF MDI と比較し、症状コントロール（SAC TDI/TDI focal スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数）、QOL（SGRQ）及び COPD 増悪の改善も認められた。すべての評価項目に関する群間比較結果の詳細を以下に記載した。

2.5 臨床に関する概括評価

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

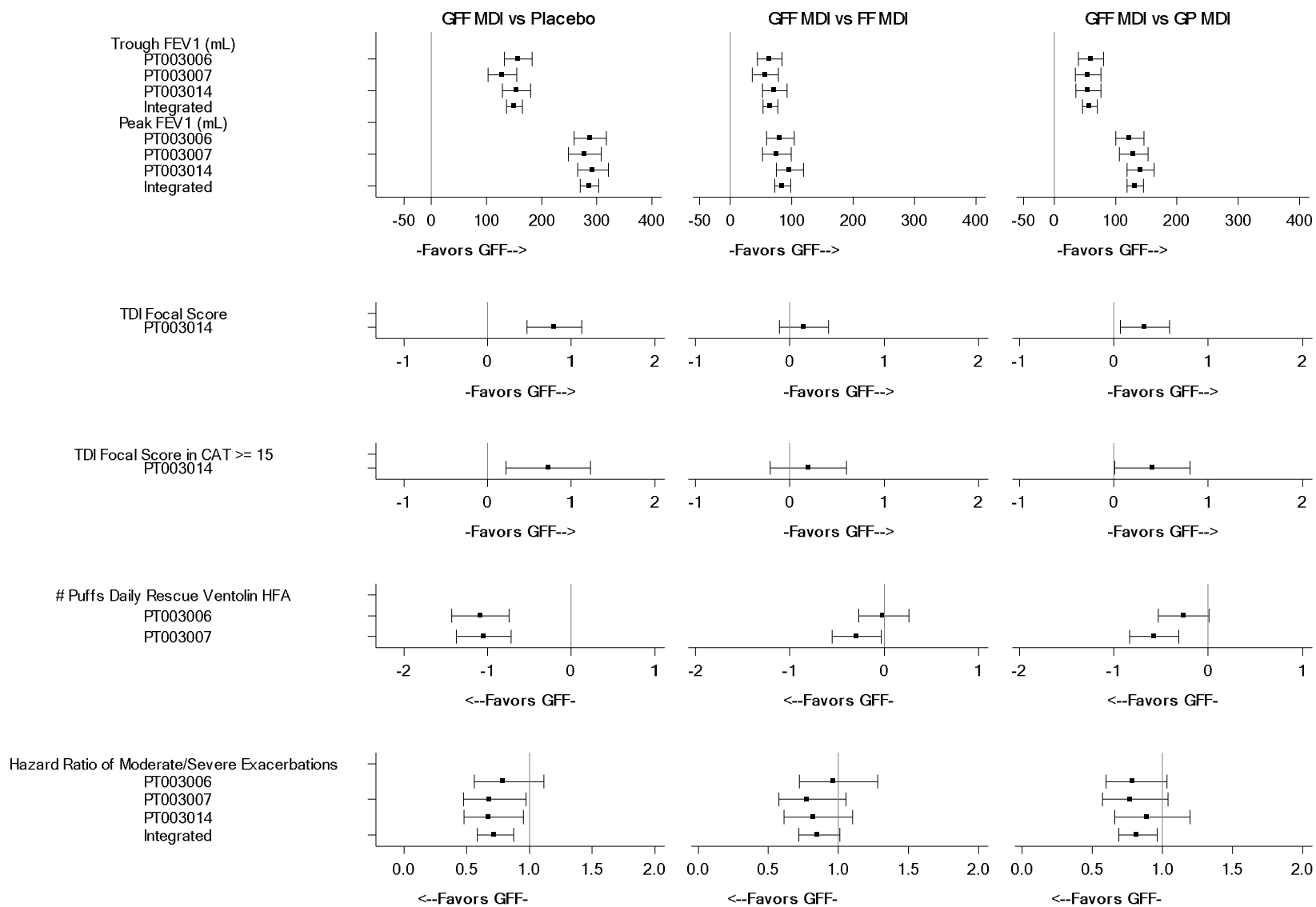
図 2 GFF MDI をプラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI と比較した有効性の主要な結果のフォレストプロット（LS 平均の治療間差及び 95%信頼区間）：第 24 週（パネル A）、全 24 週間（パネル B）及び第 12～24 週（パネル C）（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験及び PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データにおける ITT 集団）



2.5 臨床に関する概括評価

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

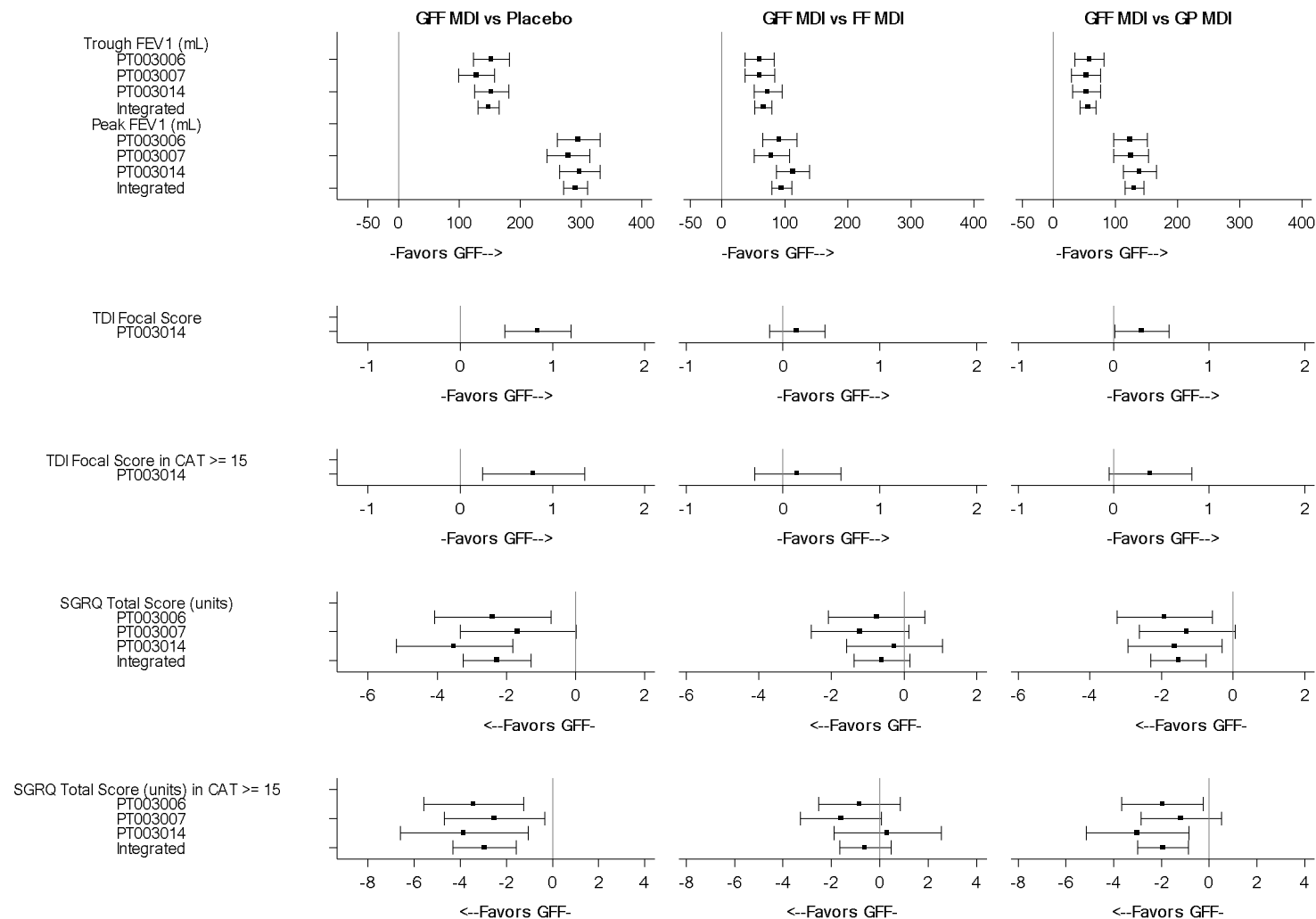
パネル B：全 24 週間



2.5 臨床に関する概括評価

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

パネル C : 第 12~24 週



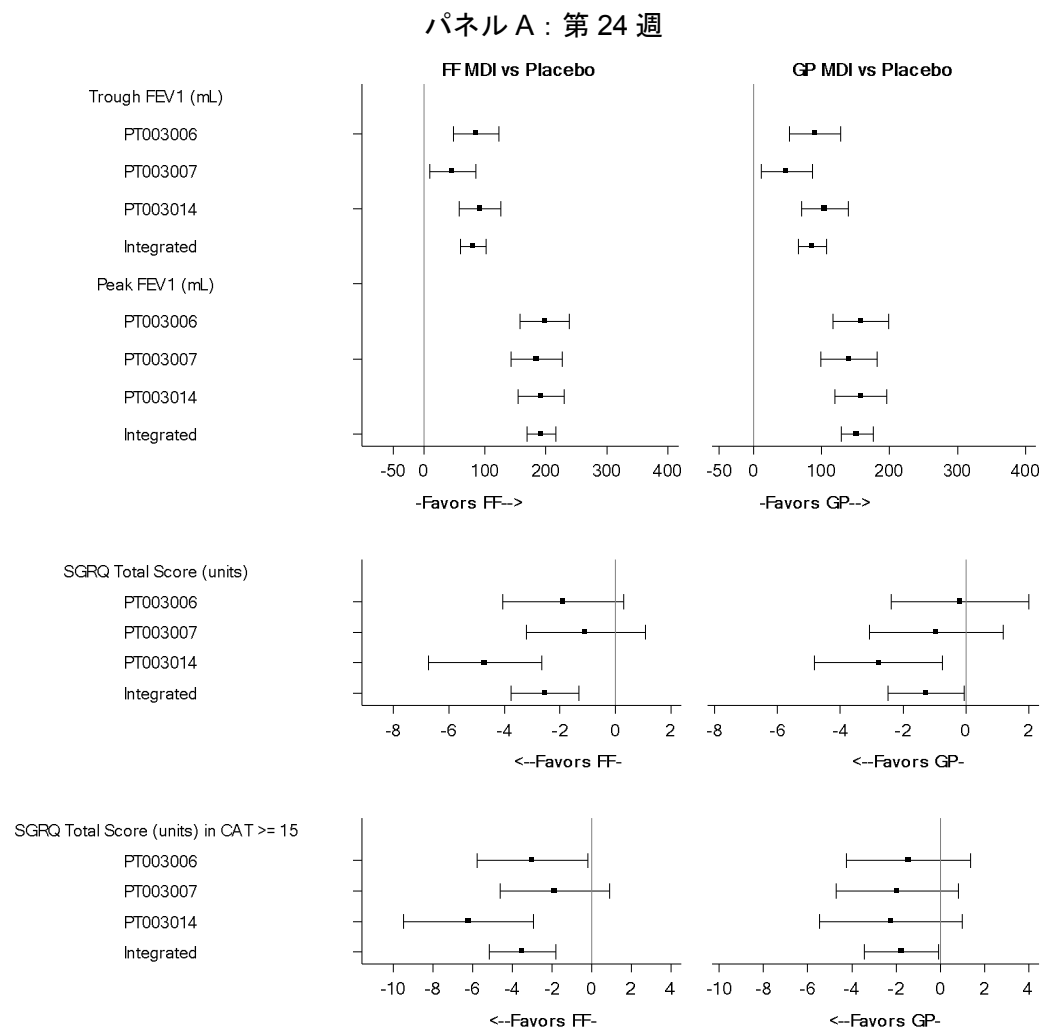
CAT : COPD アセスメントテスト、CI : 信頼区間、FEV₁ : 1 秒量、FF MDI : ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤、GFF MDI : グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤、GP MDI : グリコピロニウム定量噴霧式吸入剤、HFA : ハイドロフルオロアルカン、LS : 最小二乗、SGRQ : 聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI : Transition Dyspnea Index

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 及び表 2.5.1、第 III 相併合解析 表 2.1、表 2.2、表 2.3、表 2.4.1 及び表 2.4.3 から引用

2.5 臨床に関する概括評価

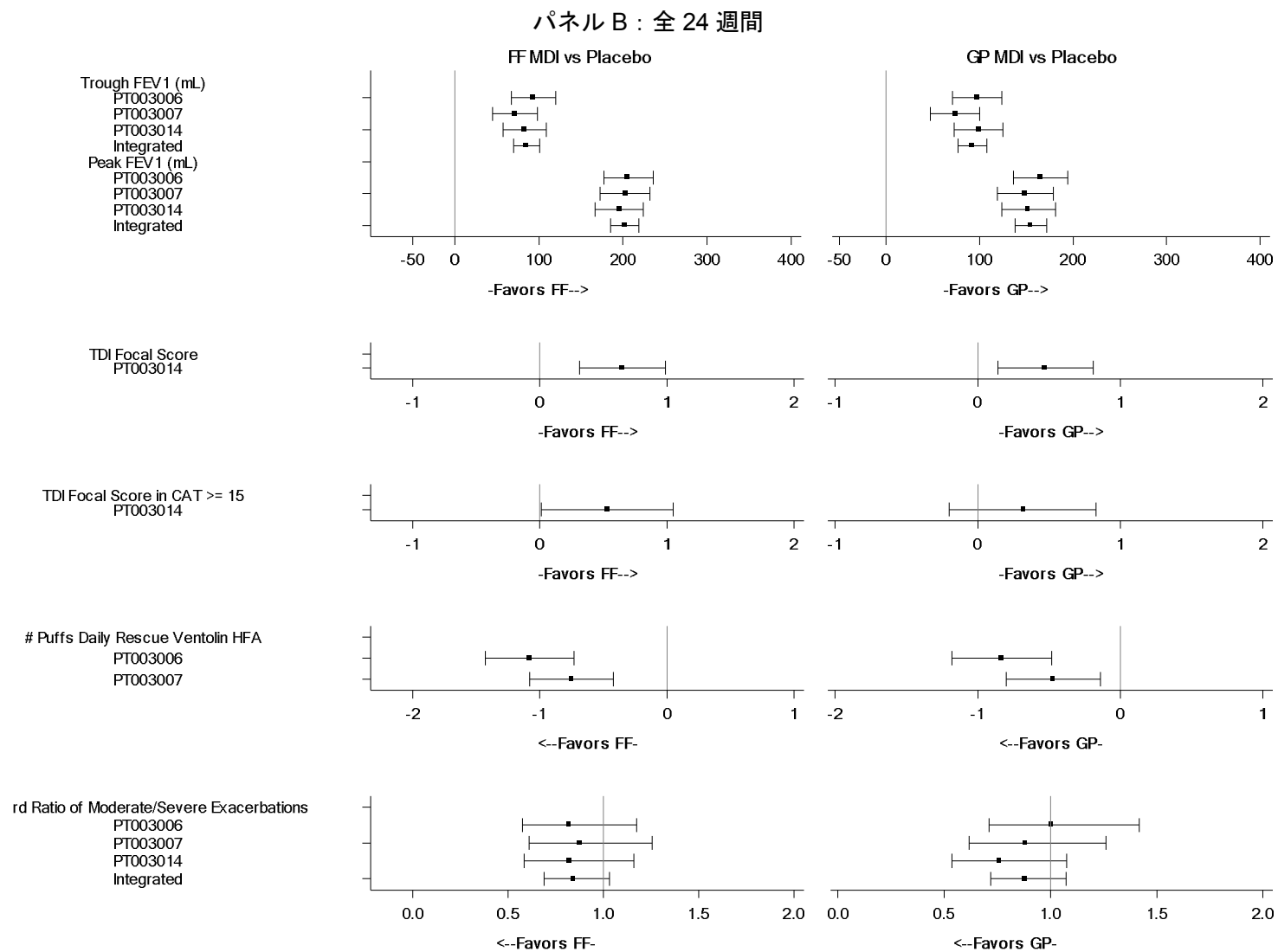
一般名：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

図 3 FF MDI 及び GP MDI をプラセボ MDI と比較した有効性の主要な結果のフォレストプロット（LS 平均の治療間差及び 95%信頼区間）：第 24 週（パネル A）、全 24 週間（パネル B）及び第 12～24 週（パネル C）（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験及び PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データにおける ITT 集団）



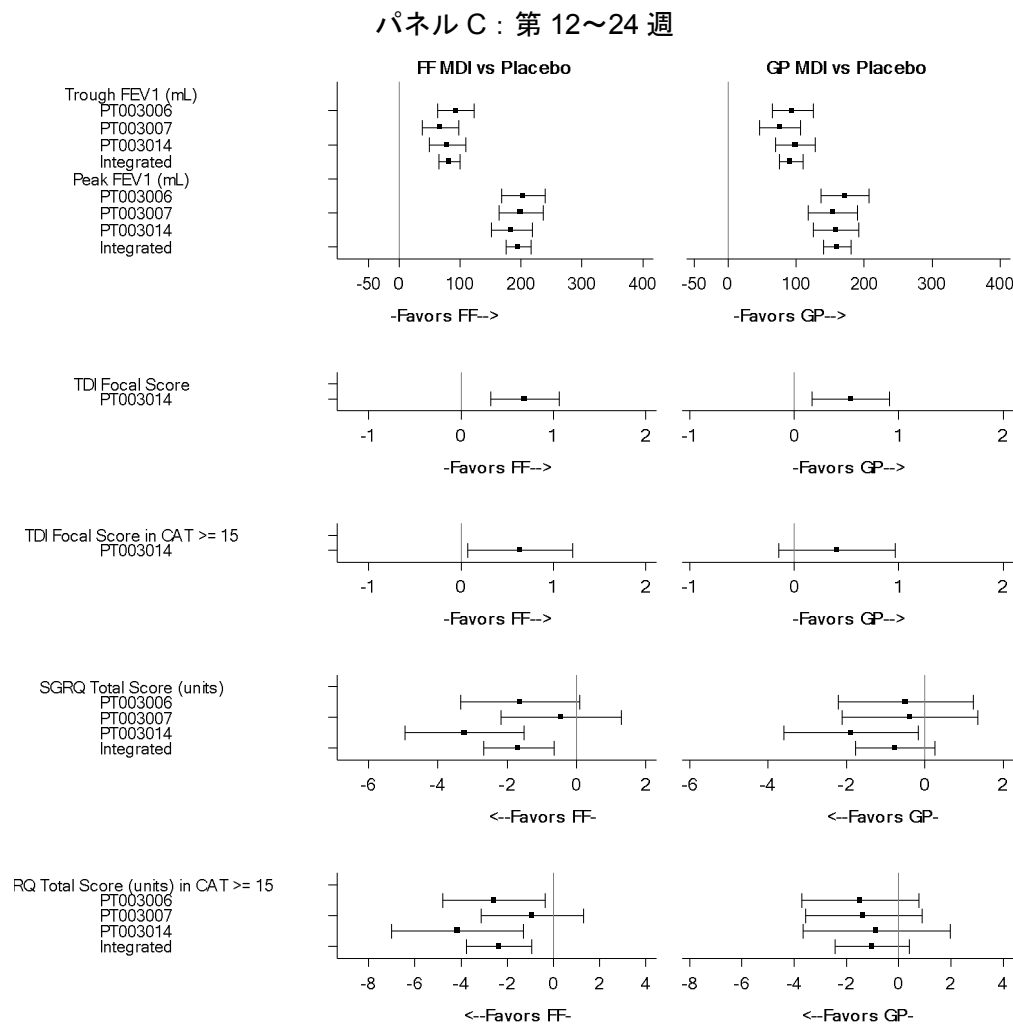
2.5 臨床に関する概括評価

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



2.5 臨床に関する概括評価

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



CAT : COPD アセスメントテスト、CI : 信頼区間、FEV₁ : 1 秒量、FF MDI : ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤、GFF MDI : グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤、GP MDI : グリコピロニウム定量噴霧式吸入剤、HFA : ハイドロフルオロアルカン、LS : 最小二乗、SGRQ : 聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI : Transition Dyspnea Index

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 及び表 2.5.1、第 III 相併合解析 表 2.1、表 2.2、表 2.3.1、表 2.4.1 及び表 2.4.3 から引用

2.5.4.5.3 肺機能

3 つの主要な第 III 相試験では、各実薬投与群はプラセボ MDI との比較において、また、GFF MDI は成分単剤である GP MDI 及び FF MDI との比較において、いずれも朝の投与前トラフ FEV₁ 及び投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある改善を示した。その結果は、すべての評価時期（第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週）で同様であった。また、いずれの試験においても GFF MDI の効果発現までの時間は 5 分以内であった。これらの結果の詳細については 2.5.4.5.3.1 項、2.5.4.5.3.2 項及び 2.5.4.5.3.3 項に示した。

2.5.4.5.3.1 朝の投与前トラフ FEV₁（主要評価項目）

3 つの主要な第 III 相試験において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI と比較して、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの最小二乗（LS）平均変化量に統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある改善が認められた（ $p \leq 0.0138$ ）（図 2、図 3）。3 つの試験の併合データにおける GFF MDI とプラセボ MDI の LS 平均差は、第 24 週で 146 mL（95%信頼区間：125～166 mL、 $p < 0.0001$ ）、全 24 週間で 150 mL（95%信頼区間：136～165 mL、 $p < 0.0001$ ）、第 12～24 週で 148 mL（95%信頼区間：131～165 mL、 $p < 0.0001$ ）であった（臨床的有効性 2.7.3 の図 8 参照）。

3 つの試験及びそれらの併合データにおいて、GFF MDI では成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV₁ の統計学的に有意な改善が認められ（いずれの試験においても $p \leq 0.0003$ ）、この GFF MDI のトラフ時における気管支拡張作用の改善には両成分が寄与していることが確認された（図 2、臨床的有効性 2.7.3 の図 8 参照）。また、PT003006 試験の結果から、GFF MDI における全 24 週間での朝の投与前トラフ FEV₁ の改善は、非盲検の Spiriva に比較して統計学的に有意に優れていた（29 mL、 $p = 0.0052$ ）（臨床的有効性 2.7.3 の表 8 参照）。

個々の試験の ITT 集団及び併合データの ITT 集団における群間比較での LS 平均差、95%信頼区間及び p 値は臨床的有効性 2.7.3 の図 8 に示した。朝の投与前トラフ FEV₁ に関する結果は、いずれの試験においても、また、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週のいずれの評価時期においても一貫していた。

2.5.4.5.3.2 投与後 2 時間以内のピーク FEV₁（副次的評価項目）

3 つの主要な第 III 相試験において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI と比較して、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週における投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量に改善が認められた（ $p < 0.0001$ ）（図 2、図 3）。3 つの試験の併合データにおける GFF MDI とプラセボ MDI の LS 平均差は、第 24 週で 288 mL（95%信頼区間：265～311 mL、 $p < 0.0001$ ）、全 24 週間で 287 mL（95%信頼区間：270～303 mL、 $p < 0.0001$ ）、第 12～24 週で 291 mL（95%信頼区間：271～311 mL、 $p < 0.0001$ ）であった（臨床的有効性 2.7.3 の図 12 参照）。

3 つの試験及びそれらの併合データにおいて、GFF MDI では成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週における投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ の改善が認められ（いずれの試験においても $p < 0.0001$ ）、この GFF MDI のピーク時における気管支拡張作用の改善には両成分が寄与していることが確認された（図 2、臨床的有効性 2.7.3 の図 12 参照）。PT003006 試験の結果から、GFF MDI における全 24 週間での投与後 2 時間以内の

ピーク FEV₁ の改善は、非盲検の Spiriva に比較して統計学的に名目上有意に優れていた（97 mL、 $p<0.0001$ ）（臨床的有効性 2.7.3 の表 8 参照）。

個々の試験の ITT 集団及び併合データの ITT 集団における群間比較での LS 平均差、95%信頼区間及び p 値は臨床的有効性 2.7.3 の図 12 に示した。

2.5.4.5.3.3 第 1 日目における効果発現までの時間（副次的評価項目）

3 つの主要な第 III 相試験において、各実薬投与群の第 1 日目における効果発現までの時間はいずれも 5 分であった。PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験における 5 分時点における FEV₁ のプラセボ MDI との差は、GFF MDI ではそれぞれ 187 mL、186 mL 及び 179 mL、GP MDI ではそれぞれ 44 mL、46 mL 及び 37 mL、FF MDI ではそれぞれ 184 mL、169 mL 及び 164 mL であった（いずれも $p<0.0002$ 、臨床的有効性 2.7.3 の表 45 参照）。

2.5.4.5.4 症状コントロール

症状コントロールについては、TDI（2.5.4.5.4.1 項）及びレスキュー薬の 1 日平均使用回数（2.5.4.5.4.2 項）を指標として評価した。PT003014 試験で用いた面接記入式 TDI では改善が認められ、SAC TDI を用いた PT003006 試験及び PT003007 試験でも同じ方向性の改善が認められた。いずれの実薬投与群においても、プラセボ MDI との比較においてレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数に改善が認められた。

2.5.4.5.4.1 TDI focal スコア

呼吸困難に及ぼす効果は TDI を用いて検討したが、本プログラムでは 2 種類の TDI 尺度バージョンが使用された。PT003006 試験及び PT003007 試験では SAC バージョンの TDI を使用し、PT003014 試験を含む他の試験では従来型の面接記入式による紙の調査票を用いた（詳細については臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.3 項を参照のこと）。PT003006 試験及び PT003007 試験の結果では、いずれの実薬投与群においても肺機能に意義のある効果が認められたが、SAC TDI の改善の程度は小さなものであった。なお、SAC TDI と面接記入式 TDI は相関することが報告されているが（Mahler et al 2014）、この報告で SAC TDI を用いた臨床試験の試験期間は最長で約 6 週間であった。また、65 例の患者を対象に SAC TDI のバリデーションを実施した試験では対照群が設定されていなかった（Mahler et al 2007）。他の試験は 247 例を対象とした 6 週間投与クロスオーバー試験であり、この試験では SAC TDI ではほぼ期待される大きさの改善が示された（Mahler et al 2014）。PT003006 試験及び PT003007 試験では、SAC TDI focal スコアの治療間差がいずれの実薬投与群でも第 4 週時に最大となったが、この時点以降は治療効果が減弱したことから、この評価尺度では想起バイアスがあることが示唆された。

本臨床開発プログラムでの TDI focal スコアを他の試験の結果と同じ条件で比較するため、PT003014 試験では面接記入式 TDI を用いて TDI focal スコアを算出した。面接記入式 TDI と SAC TDI の顕著な相違点は、面接記入式 TDI では視覚的評価スケールの代わりに 7 段階のリッカート尺度を用いたこと、また面接者が患者を補助した点である。面接記入式の TDI はより綿密なバリデーションが行われており、より広く使用されている評価手段であることから、PT003014 試験の結果は公表されているデータと比較しやすい。以上のことから、TDI focal スコアの結果については、PT003014 試験と PT003006 試験及び PT003007 試験に分けて提示した。

面接記入式 TDI focal スコア（PT003014 試験）

PT003014 試験の ITT 集団において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI と比較して全 24 週間及び第 12～24 週における TDI focal スコアの LS 平均値に改善が認められた（ $p \leq 0.0060$ ）（図 2、図 3）。GFF MDI とプラセボ MDI の LS 平均差は、全 24 週間で 0.80 点（95%信頼区間：0.47～1.13 点、 $p < 0.0001$ ）、第 12～24 週で 0.84 点（95%信頼区間：0.48～1.20 点、 $p < 0.0001$ ）であった。また、GFF MDI では GP MDI と比較して TDI focal スコアの改善が認められ、FF MDI との比較でも数値上改善する傾向が認められた（図 2）。群間比較での LS 平均差、95%信頼区間及び p 値は臨床的有効性 2.7.3 の表 42 に示した。PT003014 試験における GFF MDI とプラセボ MDI の第 24 週における治療間差は 0.90 点であり、面接記入式 TDI を用いた他の LAMA/LABA 配合剤の試験で報告されている第 24 週における治療間差（すなわち 1.09～1.29 点）と近似した値であった（Donohue et al 2013、Bateman et al 2013、Singh et al 2014）。試験期間を通して、TDI focal スコアの平均値はいずれの実薬投与群（GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI）でも 1.0 点を超えていたが、プラセボ MDI では 1.0 点未満であった。

全 24 週間における TDI focal スコアの平均値が臨床的に意義のある最小変化量（MCID）の閾値 1 点以上を達成した患者（レスポnder）の割合は、GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI でそれぞれ 57%、54%、47%及び 37%であり、第 12～24 週間におけるレスポnderの割合はそれぞれ 52%、49%、45%及び 35%であった（臨床的有効性 2.7.3 の表 43 参照）。ITT 集団における全 24 週間及び第 12～24 週に TDI レスポnderとなるオッズは、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI に比較し高く、GFF MDI では GP MDI に比較し高かった。GFF MDI と FF MDI では、全 24 週間及び第 12～24 週に TDI レスポnderとなるオッズは同程度であった（臨床的有効性 2.7.3 の表 43 参照）。以上のデータは、既承認の LAMA/LABA 配合剤であるウメクリジニウム/ビランテロールに関する公表データ（レスポnderの割合がウメクリジニウム/ビランテロールで 58%に対しプラセボで 41%）（Donohue et al 2013）と類似していた。なお、MCID の閾値 1.0 点は、面接記入式 TDI を使用した試験のデータに基づき設定されたものである（Mahler and Witek 2005）。

ベースライン時での症状がより重度の患者における治療効果を評価するために CAT スコア 15 以上の部分集団における TDI focal スコアの解析を実施した。その結果、症状がより重度の患者におけるプラセボ MDI と比較した実薬投与群での全 24 週間及び第 12～24 週の治療効果は、いずれの実薬投与群でも ITT 集団と概ね同程度であったが、GFF MDI の治療効果は、GP MDI 及び FF MDI と比較して同程度又はやや大きかった（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.3 項参照）。

SAC TDI focal スコア（PT003006 試験及び PT003007 試験における共主要評価項目）

GFF MDI ではプラセボ MDI と比較して PT003006 試験及び PT003007 試験ともに全 24 週間における SAC TDI focal スコアの LS 平均値に改善が認められた（ $p \leq 0.0041$ ）。FF MDI ではプラセボ MDI と比較して PT003006 試験では全 24 週間における SAC TDI focal スコアの LS 平均値に改善が認められたが（ $p = 0.0219$ ）、PT003007 試験で改善は認められなかった（ $p = 0.6409$ ）（それぞれ臨床的有効性 2.7.3 の表 8 及び表 10 参照）。GP MDI ではプラセボ MDI と比較して PT003006 試験及び PT003007 試験ともに全 24 週間における SAC TDI focal スコアに一貫した改善傾向が認められた（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 参照）。なお、PT003006 試験及び PT003007 試験における治療効果はいずれも 1.0 点には達していなかった。

PT003006 試験及び PT003007 試験では、いずれの実薬投与群においても肺機能に意義のある効果が認められたが、SAC TDI の改善の程度は Spiriva を含めたすべての実薬対照群において小さかった。この 2 試験で用いた SAC TDI で認められた治療間差は、面接記入式 TDI を用いた試験を根拠として設定された MCID の閾値 1.0 点より小さかった。Spiriva（チオトロピウム）とプラ

セボを比較した公表されている複数の試験では、範囲 0.6～1.1 点、平均で約 0.9 点の治療効果が認められたと報告されている（Bateman et al 2013、Casaburi et al 2002、Donohue et al 2002、Donohue et al 2010）。一方、PT003006 試験における Spiriva とプラセボ MDI の LS 平均差は 0.39 点であった（ $p=0.0030$ ）。更に、前項で記載したとおり、面接記入式 TDI を用いた PT003014 試験では、他の試験と同様の 1.0 点に近い効果が認められている。効果の程度の差は、SAC TDI と面接記入式 TDI の相違によると考えられ、SAC TDI では想起バイアスが生じた可能性も考えられる。

PT003006 試験及び PT003007 試験では治療間差は小さかったものの、相対的な傾向は PT003014 試験での結果と一致していた。

2.5.4.5.4.2 全 24 週間におけるレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化（副次的評価項目）

PT003006 試験及び PT003007 試験では ITT 集団を対象としてレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数を評価した（臨床的有効性 2.7.3.2.1.1 項及び 2.7.3.2.1.2 項参照）。しかしながら、患者の嗜好や地域的な相違によって、一部の患者ではレスキュー薬として Ventolin HFA を使用しない傾向にあることが明らかとなっている。例えば日本では、レスキュー吸入剤の使用は相対的に少ない。そのため PT003014 試験では、ITT 集団のうちベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数が 1 噴霧/日以上である患者を RVU 集団と定義し、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数の解析対象とした（臨床的有効性 2.7.3.2.1.3 項参照）。そのため、レスキュー薬の 1 日平均使用回数の結果については、PT003006 試験及び PT003007 試験と PT003014 試験に分けて提示した。

PT003006 試験及び PT003007 試験において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI と比較して全 24 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの LS 平均変化量に改善が認められた（PT003006 試験ではそれぞれ-1.08、-0.83 及び-1.08 噴霧/日 [いずれも $p<0.0001$]、PT003007 試験ではそれぞれ-1.04、-0.47 及び-0.75 噴霧/日 [$p\leq 0.0053$]）（図 2、図 3、臨床的有効性 2.7.3 の図 20 参照）。申請者は 1.0 噴霧/日の減少を臨床的に意義のある変化と考えたが、GFF MDI とプラセボ MDI の比較では PT003006 試験及び PT003007 試験で、FF MDI とプラセボ MDI の比較では PT003006 試験でこの臨床的に意義のある変化が確認された。この改善の程度は、レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日使用回数が約 1/3 減少すること、すなわち 3 噴霧/日の使用回数が 2 噴霧/日に減少することを示している。

PT003014 試験の RVU 集団において、GFF MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI と比較して全 24 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの LS 平均変化量に改善が認められた（それぞれ-0.98 噴霧/日 [$p<0.0001$] 及び-0.57 噴霧/日 [$p=0.0257$]）。GP MDI ではプラセボ MDI と比較して数値上改善する傾向が認められた（-0.21 噴霧/日 [$p=0.4127$]）。GFF MDI では成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して改善が認められた（いずれも $p\leq 0.0345$ ）（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.5.1）。

以上の結果から、試験又は解析対象集団に関わらず、GFF MDI ではプラセボ MDI と比較してレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの LS 平均変化量に改善が認められた。その改善の程度は PT003006 試験及び PT003007 試験では 1.0 噴霧/日以上の減少、また、PT003014 試験ではほぼ 1.0 噴霧/日の減少であった。

2.5.4.5.5 QOL－SGRQ 総スコア（副次的評価項目）

3 つの主要な第 III 相試験では、QOL の改善度を SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を指標として評価した。

PT003014 試験において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI と比較して SGRQ 総スコアのベースラインからの LS 平均変化量に第 24 週（それぞれ-4.400 点、-4.700 点及び -2.780 点、いずれも $p \leq 0.0077$ ）及び第 12～24 週（それぞれ-3.500 点、-3.230 点及び-1.880 点、いずれも $p \leq 0.0320$ ）で改善が認められた（図 2、図 3）。第 24 週における GFF MDI 及び FF MDI のプラセボ MDI と比較では、MCID（ベースラインから 4 点以上の改善）を超える改善が認められた。PT003006 試験及び PT003007 試験の第 24 週及び第 12～24 週で認められた治療効果は PT003014 試験と同様の傾向であったものの、効果の程度は比較的小さなものであった。3 つの主要な第 III 相試験においては、いずれの実薬投与群もプラセボ MDI に比較して優れた効果を有することが示唆されており、併合データからはそれらを裏付ける結果が得られた（図 2、図 3）。

プラセボ MDI との比較における GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の第 24 週及び第 12～24 週における効果の程度は、PT003006 試験及び PT003007 試験に比べて PT003014 試験で大きかった。治験デザイン、選択基準及び評価手段はいずれの試験でも同様であったことから、この差は各試験の実施地域の相違によると考えられた。PT003014 試験の対象は地理的にも社会経済的にも多様であり、アジア（40.7%）、欧州（27.1%）、ロシア（4.0%）及び米国（28.2%）の患者を含んでいたのに対し、PT003006 試験はほとんどが米国の患者であり（93%、残りはオーストラリア及びニュージーランド）、PT003007 試験の対象は全てが米国の患者であった。PT003014 試験の地域別の SGRQ 総スコアの結果から、アジア及び欧州の患者サブグループでは米国の患者サブグループに比べ効果が大きいことが確認された（PT003014 試験の治験総括報告書 7.14.2.4 項参照）。この試験間の相違は、医療の利用しやすさ、診療行為、社会経済的状態（Jones et al 2017）又は文化の違いに起因する可能性があると考えられる。

患者集団全体における平均効果が MCID に到達しているか否かに関わらず、治験薬の投与により十分な効果が得られる患者も存在する。したがって、SGRQ 総スコアの改善が一般的に認められた MCID に到達した患者の割合を評価するレスポnder解析がより重要な場合もある（Jones et al 2017）。PT003014 試験で、第 24 週に SGRQ 総スコアが MCID とした 4 点以上の改善に到達した患者（すなわちレスポnder）の割合は、GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI でそれぞれ 46.31%、46.19%、40.51%及び 33.06%であり、第 12～24 週におけるレスポnderの割合はそれぞれ 46.91%、45.08%、39.65%及び 33.82%であった（臨床的有効性 2.7.3 の表 44 参照）。GFF MDI ではプラセボと比較し SGRQ レスポnderとなるオッズが第 24 週（1.7469、 $p=0.0007$ ）及び第 12～24 週（1.7287、 $p=0.0010$ ）で高く、FF MDI でもプラセボ MDI と比較し第 24 週及び第 12～24 週で高かった（臨床的有効性 2.7.3 の表 44 参照）。GP MDI はプラセボと比較し SGRQ レスポnderとなるオッズが第 24 週及び第 12～24 週で数値上高かった（臨床的有効性 2.7.3 の表 44 参照）。これらの結果は、PT003006 試験及び PT003007 試験の結果と同様の傾向であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.4.3.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.4.3.1 参照）。PT003014 試験のデータは、既承認の LAMA/LABA 配合剤ウメクリジニウム/ビランテロールに関する公表データ（レスポnderの割合がウメクリジニウム/ビランテロールで 49%に対しプラセボで 34%）（Donohue et al 2013）、並びにグリコピロニウム/インダカテロール配合剤に関するデータ（レスポnderの割合がグリコピロニウム/インダカテロールで 63.7%に対しプラセボで 56.6%）（Bateman et al 2013）と類似していた。

以上のことから、いずれの実薬投与群もプラセボ MDI と比較して全 24 週間における QOL の改善が認められた。また、GFF MDI による QOL の改善には主として FF 成分が寄与していることが示唆された。

CAT スコア 15 以上の部分集団における SGRQ

COPD 関連症状（症状の重症度を含む）に関する組入れ基準は設定しなかったため、SGRQ 総スコアにおける治療効果の推定では、ベースラインにおける CAT スコアの影響を考慮する必要がある。そこで、CAT スコアに基づく部分集団（CAT スコア 10 以上、15 以上、20 以上）の解析を実施し、ベースライン時の症状の程度が SGRQ への効果の治療間差に及ぼす影響を評価した。PT003014 試験では、ITT 集団の CAT スコア 15 以上の部分集団で第 24 週及び第 12～24 週における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を副次的評価項目とした。なお、PT003006 試験及び PT003007 試験では、同様の解析を補足的な事後解析として実施した。ITT 集団の CAT スコア 15 以上の部分集団に関する 3 つの主要な試験結果及びそれらの併合解析結果をフォレストプロットとして臨床的有効性 2.7.3 の図 16 に示した。

CAT スコア 15 以上の部分集団における GFF MDI とプラセボ MDI の比較での SGRQ 総スコアのベースラインからの LS 平均変化量は、3 つの主要な試験のいずれにおいても、ITT 集団での第 24 週及び第 12～24 週に認められた効果と同程度又はそれ以上であった（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.4 項参照）。併合データにおいて、プラセボ MDI と比較した GFF MDI の第 24 週における SGRQ 総スコアに対する治療効果の程度は、CAT スコアが高いほど大きかった（CAT スコア 10 以上で-3.182 点、15 以上で-3.533 点、20 以上で-4.295 点）。GFF MDI のプラセボ MDI と比較した SGRQ レスポンダーとなるオッズ比は CAT スコアが高いほど高く、症状の程度が大きい患者ほど GFF MDI による大きなベネフィットを受ける可能性が示唆された。

2.5.4.5.6 COPD 増悪

3 つの主要な第 III 相試験それぞれでは、COPD 増悪発現に対する治療効果の差を実証するための対象集団の選択は行っておらず、この目的のために十分な検出力を確保する症例数設定も行っていないため、併合データを用いた COPD 増悪に関する事前に規定した解析を実施した。併合データを用いた COPD 増悪の評価は、GFF MDI の効果の特徴を明らかにする有益な解析になると考えられた。これらの解析では、それぞれの試験で実施された多重性の調整方法は適用しなかった。

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することとした。そのため、COPD 増悪に対する治療の効果の推定においては、中等度又は重度の COPD 増悪の発現率の評価より最初の COPD 増悪発現までの期間の評価がより適切であると考えられた。併合データにおける中等度又は重度 COPD 増悪の初回発現のハザード比の結果から、GFF MDI ではプラセボ MDI と比較し中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクが低く（ハザード比：0.717 [95%信頼区間：0.5870, 0.8766]、 $p=0.0012$ ）、FF MDI 及び GP MDI ではプラセボ MDI と比較し中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクが数値上低かった（臨床的有効性 2.7.3 の表 46 参照）。GFF MDI では中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクが GP MDI に比較し低く（ハザード比：0.816 [95%信頼区間：0.6906, 0.9640]、 $p=0.0168$ ）、FF MDI との比較では数値上低かった（ハザード比：0.852 [95%信頼区間：0.7189, 1.0086]、 $p=0.0628$ ）。

CAT スコア 15 以上の部分集団における生存時間解析により評価したリスク及び中等度又は重度への COPD 増悪リスク軽減の程度は、いずれも ITT 集団と比較して概して大きく、その傾向は

成分単剤である FF MDI 及び GP MDI に比べて GFF MDI で顕著であった（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.7 項参照）。

2.5.4.5.7 最初の臨床的に重要な悪化までの期間

GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI ではプラセボ MDI と比較して、また、GFF MDI では成分単剤である FF MDI 及び GP MDI と比較して、最初の臨床的に重要な悪化（CID）までの期間、最初の持続した CID までの期間、CID 又は持続的 CID のいずれかの最初の発現までの期間に改善が認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.9 項参照）。なお、CID はトラフ FEV₁ のベースラインからの 100 mL 以上の低下、SGRQ 総スコアのベースラインからの 4 点以上の増加、第 183 日以前の治験薬投与下での中等度又は重度の COPD 増悪発現のいずれかが認められた場合と定義した。

2.5.4.5.8 12 時間肺機能検査サブスタディ

投与後 12 時間にわたる肺機能に対するベネフィットを評価するため、主要な第 III 相試験である PT003006 試験及び PT003007 試験では 12 時間肺機能検査サブスタディを実施した。GFF MDI ではプラセボ MDI と比較して 12 時間肺機能検査サブスタディの主要評価項目とした第 12 週時における FEV₁ AUC₀₋₁₂ の LS 平均値に統計学的に有意であり、かつ、臨床的に意義のある改善が認められた（ $p \leq 0.0003$ ）（臨床的有効性 2.7.3 の図 25 参照）。いずれの試験でも、GFF MDI は成分単剤である FF MDI 及び GP MDI との比較において第 12 週時における FEV₁ AUC₀₋₁₂ の LS 平均値に統計学的に有意な改善が認められた（ $p \leq 0.0196$ ）（臨床的有効性 2.7.3 の図 25 参照）。第 12 週時における GFF MDI の効果の程度は両試験で同程度であり、GFF MDI の肺機能の改善には両成分が寄与していることが確認された。

これらの結果は、主要な第 III 相試験におけるスパイロメトリーの結果の臨床的意義を支持するものであった。さらに、投与 12 週時点の FEV₁ AUC₀₋₁₂ の結果からは GFF MDI の投与間隔の全期間にわたる臨床的に意義のある肺機能の改善が示された。また、この結果は、他の LAMA/LABA 配合剤で報告された投与 6 カ月後の値の範囲内であった（Bateman et al 2013、Buhl et al 2015、Donohue et al 2013、D'Urzo et al 2014、Kerwin et al 2015a、Kerwin et al 2015b、Singh et al 2014）。

2.5.4.5.9 サブグループ解析の主な結果

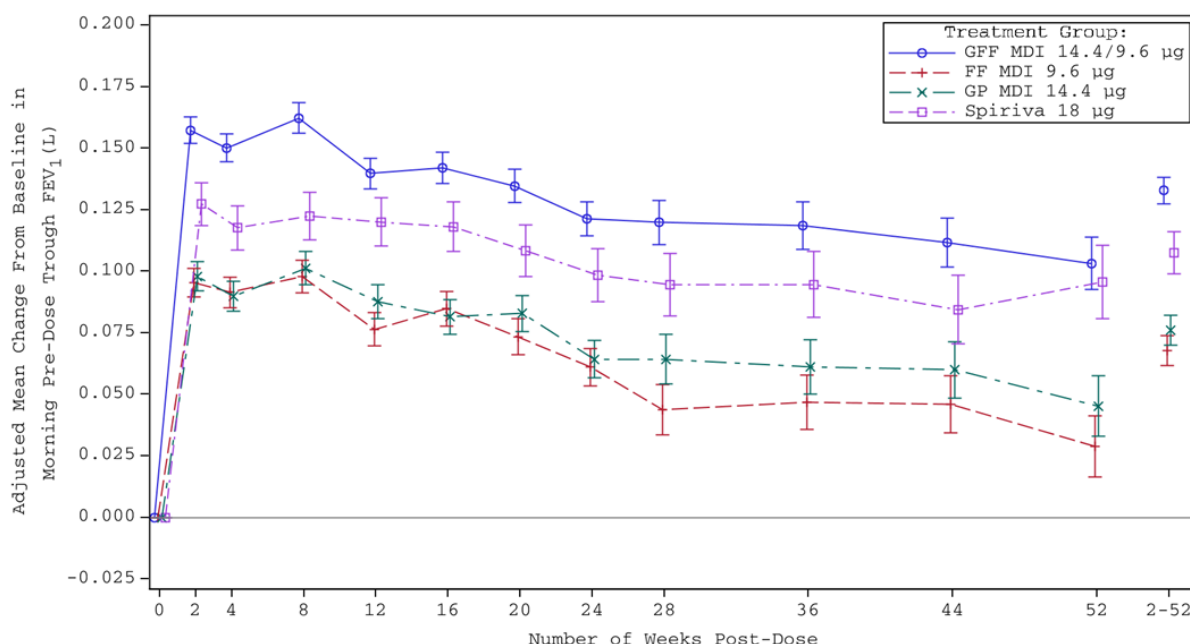
全 24 週間における朝の投与前トラフ FEV₁ 及び投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量の治療間差は、年齢、性別、人種、GOLD 重症度、喫煙歴、Ventolin 及び Atrovent 投与時の気道可逆性、ベースライン時の ICS 使用の有無、GOLD 2017 分類のサブグループにおけるすべての主要な治療比較において改善を示すことが示唆された。また、対象例数は限られているものの、75 歳以上の高齢者（8.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（6.1%）、最重症の COPD 患者（すなわち GOLD 4 : 4.4%）及び GOLD C（1.5%）又は D（9.5%）の患者においても、全 24 週間における治療効果の程度はほぼ同様の傾向であった（臨床的有効性 2.7.3.3.3.2 項参照）。

サブグループ解析の結果からは、年齢、性別、人種、ベースライン時の ICS 使用の有無、GOLD 重症度、GOLD 分類、その他のベースラインにおける疾患特性に基づく各患者集団では、GFF MDI 1 日 2 回の用法・用量投与について特段の制限を要しないことが確認された。

2.5.4.5.10 効果の持続

長期継続投与試験（PT003008 試験）の結果から、肺機能（52 週間における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの平均変化量、図 4）、症状コントロール（TDI focal スコアを除く）及び QOL に関する GFF MDI の有効性は、プラセボとの比較では 24 週間まで、FF MDI 及び GP MDI 及び非盲検の Spiriva との比較では 52 週間まで持続することが確認された。

図 4 全 52 週間における朝の投与前のトラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量 (L) ± SE (PT003008 試験、ITT 集団)



FEV₁ : 1 秒量、FF : ホルモテロールフマル酸塩、GFF : グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP : グリコピロニウム、ITT : Intent-to-treat、MDI : 定量噴霧式吸入剤、SE : 標準誤差

注：最終時点（第 2～52 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 52 週間のデータを表す。

PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.1.1.1、図 3.1.1.1 から引用

2.5.4.6 その他の有効性評価試験の結果

2.5.4.6.1 PT003011 試験及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験）並びに PT003013 試験（スパーサー試験）

24 時間スパイロメトリー試験（PT003011 試験及び PT003012 試験）（臨床の有効性 2.7.3.2.3.1 項参照）及びスパーサー試験（PT003013 試験）（臨床の有効性 2.7.3.2.3.2 項参照）の結果は、有効性の主要な第 III 相試験（PT003006 試験及び PT003007 試験）における 12 時間肺機能検査サブスタディの結果を裏付けるものであった。

24 時間スパイロメトリー試験では、プラセボ MDI に比較して GFF MDI で FEV₁ AUC₀₋₁₂ の統計学的に有意な改善が認められ（LS 平均値の治療間差：PT003011 試験 251 mL、PT003012 試験

255 mL)、GFF MDI の肺機能改善を裏付ける結果が得られた(臨床的有効性 2.7.3 の表 27 参照)。また、これらの試験では、朝の投与後と同様に夕方の投与後においてもプラセボ MDI に比較して GFF MDI で優れた効果を示すことが確認された。PT003011 試験における GFF MDI と Spiriva Respimat の FEV₁ AUC₀₋₁₂ 及び FEV₁ AUC₁₂₋₂₄ の治療間差は、それぞれ 48 mL 及び 120 mL であり、GFF MDI の有効性は Spiriva Respimat と比較して夕方の投与後でより顕著であった。

第 29 日目における朝及び夕方のピーク最大吸気量(IC)の改善は、プラセボ MDI に比較し GFF MDI で統計学的に有意に優れており(いずれの比較においても $p < 0.0001$)、朝及び夕方のピーク IC のベースラインからの変化量の LS 平均値の治療間差は、それぞれ 248 mL (PT003011 試験) 及び 335 mL (PT003012 試験)、並びに 312 mL (PT003011 試験) 及び 381 mL (PT003012 試験) であった(臨床的有効性 2.7.3 の表 27 参照)。PT003011 試験の 29 日目における朝及び夕方のピーク IC の改善は、Spiriva Respimat に比較し GFF MDI で統計学的に有意に優れており ($p \leq 0.0287$)、朝及び夕方のピーク IC のベースラインからの変化量の LS 平均値の治療間差は、それぞれ 80 mL 及び 124 mL であった。

PT003013 試験における 8 日目の GFF MDI 投与後の FEV₁ AUC₀₋₁₂ のベースラインからの変化量は、吸入スプレー使用時と非使用時でほぼ同様であり、吸入スプレー使用時と非使用時で GFF MDI の効果は同等であることが確認された(臨床的有効性 2.7.3.2.3.2 項参照)。スプレー試験の 12 時間にわたる肺機能検査の結果は、有効性の主要な 2 つの第 III 相試験の肺機能検査サブスタディにおける結果を支持するものであった(臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.10 項参照)。

以上のデータをから、GFF MDI はプラセボ MDI 及び Spiriva Respimat に比較して優れた肺機能改善を示すことが確認された。

2.5.4.7 日本人集団における有効性の概要

2.5.4.7.1 日本人集団における主要な第 III 相試験 (PT003014 試験) の有効性の結果

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する日本アプローチにおける日本人集団及び全体集団の結果の概要を表 4 に示した。なお、結果の詳細については臨床的有効性 2.7.3.2.1.3.4 項を参照のこと。

有効性の主要評価項目とした第 12~24 週における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の日本人集団での結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。日本人集団における GFF MDI での第 12~24 週における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、プラセボ MDI (治療間差 275 mL) 及び GP MDI (治療間差 69 mL) と比較して改善を示し、FF MDI (治療間差 60 mL) と比較して数値上の改善を示した。

有効性の副次的評価項目(第 12~24 週における TDI focal スコア、第 12~24 週における投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量、第 12~24 週における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量、及び第 1 日目における効果発現までの時間)の日本人集団でのプラセボ MDI との比較結果は、全体集団の結果と同様の傾向であった。日本人集団において、TDI focal スコアを除く副次的評価項目では、GP MDI 及び FF MDI と比較して GFF MDI で数値上改善が認められた。なお、日本人集団におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数は、対象例数が少なかったことから評価しなかった。

表 4 日本アプローチでの日本人集団及び全体集団における有効性の主要及び副次的評価項目の治療間差の結果の概要（ITT）集団（PT003014 試験）

比較対象	プラセボ MDI			成分単剤	
	GP MDI 14.4 µg BID vs プラセボ MDI BID	FF MDI 9.6 µg BID vs プラセボ MDI BID	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID vs プラセボ MDI BID	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID vs FF MDI 9.6 µg BID	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID vs GP MDI 14.4 µg BID
主要評価項目					
第 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量（mL）					
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	45, 11	45, 42	45, 39
LS 平均差	206	215	275	60	69
95% 信頼区間	(110, 302)	(120, 310)	(180, 370)	(-1, 121)	(8, 131)
p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0528	0.0278
全体集団					
n1, n2	437, 205	436, 205	517, 205	517, 436	517, 437
LS 平均差	99	80	153	73	54
95% 信頼区間	(70, 128)	(50, 109)	(125, 181)	(51, 96)	(31, 76)
p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
副次的評価項目					
第 12～24 週における投与後 2 時間以内のピーク FEV ₁ のベースラインからの変化量（mL）					
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	45, 11	45, 42	45, 39
LS 平均差	222	291	367	76	145
95% 信頼区間	(100, 344)	(170, 411)	(247, 487)	(-3, 155)	(64, 225)
p 値	0.0004	<0.0001	<0.0001	0.0581	0.0005
全体集団					
n1, n2	436, 205	436, 205	516, 205	516, 436	516, 436
LS 平均差	159	185	298	113	139
95% 信頼区間	(125, 192)	(151, 219)	(265, 331)	(87, 139)	(113, 166)
p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
第 12～24 週における TDI focal スコア					
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	45, 11	45, 42	45, 39
LS 平均差	0.31	0.62	0.19	-0.43	-0.11
95% 信頼区間	(-0.76, 1.37)	(-0.44, 1.68)	(-0.86, 1.25)	(-1.10, 0.24)	(-0.79, 0.57)
p 値	0.5707	0.2468	0.7153	0.2075	0.7452
全体集団					
n1, n2	436, 205	434, 205	515, 205	515, 434	515, 436
LS 平均差	0.54	0.69	0.84	0.14	0.30
95% 信頼区間	(0.17, 0.91)	(0.32, 1.06)	(0.48, 1.20)	(-0.14, 0.43)	(0.01, 0.58)
p 値	0.0041	0.0002	<0.0001	0.3203	0.0411

表 4 日本アプローチでの日本人集団及び全体集団における有効性の主要及び副次的評価項目の治療間差の結果の概要（ITT）集団（PT003014 試験）

比較対象	プラセボ MDI			成分単剤	
	GP MDI 14.4 µg BID vs プラセボ MDI BID	FF MDI 9.6 µg BID vs プラセボ MDI BID	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID vs プラセボ MDI BID	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID vs FF MDI 9.6 µg BID	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID vs GP MDI 14.4 µg BID
第 12～24 週における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量					
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	44, 11	44, 42	44, 39
LS 平均差	-3.42	-2.79	-3.78	-0.99	-0.36
95% 信頼区間	(-8.74, 1.91)	(-8.08, 2.51)	(-9.04, 1.49)	(-4.36, 2.38)	(-3.79, 3.07)
p 値	0.2069	0.2993	0.1586	0.5627	0.8358
全体集団					
n1, n2	436, 205	436, 205	516, 205	516, 436	516, 436
LS 平均差	-1.88	-3.23	-3.50	-0.27	-1.62
95% 信頼区間	(-3.60, -0.16)	(-4.95, -1.51)	(-5.18, -1.82)	(-1.59, 1.05)	(-2.94, -0.30)
p 値	0.0320	0.0002	<0.0001	0.6908	0.0165
第 1 日目における効果発現までの時間					
日本人集団					
投与 5 分後における FEV ₁ のベースラインからの変化量 (mL)					
n1, n2	33, 13	35, 13	42, 13	NA	NA
LS 平均差	6	125	109	NA	NA
95% 信頼区間	(-57, 69)	(62, 187)	(48, 170)	NA	NA
p 値	0.8427	0.0001	0.0005	NA	NA
投与 15 分後における FEV ₁ のベースラインからの変化量 (mL)					
n1, n2	40, 14	41, 14	44, 14	NA	NA
LS 平均差	14	125	127	NA	NA
95% 信頼区間	(-56, 83)	(56, 194)	(58, 195)	NA	NA
p 値	0.6993	0.0005	0.0004	NA	NA
全体集団					
投与 5 分後における FEV ₁ のベースラインからの変化量 (mL)					
n1, n2	403, 197	406, 197	464, 197	NA	NA
LS 平均差	37	164	179	NA	NA
95% 信頼区間	(18, 57)	(144, 183)	(160, 198)	NA	NA
p 値	0.0002	<0.0001	<0.0001	NA	NA
投与 15 分後における FEV ₁ のベースラインからの変化量 (mL)					
n1, n2	453, 229	458, 229	530, 229	NA	NA
LS 平均差	72	187	208	NA	NA
95% 信頼区間	(51, 92)	(166, 207)	(188, 228)	NA	NA
p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NA	NA

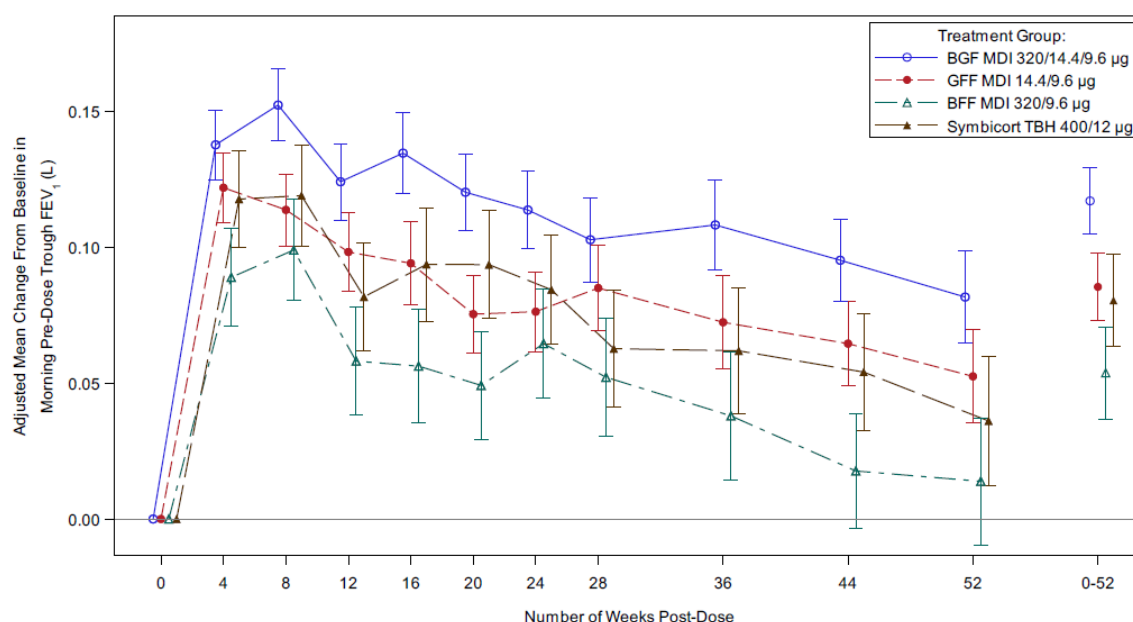
BID：1 日 2 回投与、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、LS：最小二乗、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における上段の治療の症例数、n2：比較における下段の治療の症例数、NA：該当なし

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.28.1.1、表 2.1.1、表 2.30.1.1、表 2.3.1、表 2.29.1、表 2.2.1、表 2.31.1.1、表 2.4.1、表 2.34.1、表 2.35.1、表 2.6.1 から引用

2.5.4.7.2 日本人集団における長期継続投与試験（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）の有効性の結果

日本人 COPD 患者を対象とした長期継続投与試験（PT010007 試験）の結果から、GFF MDI における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量を指標とした肺機能は、52 週間の治療期間を通して改善を示すことが確認された（図 5）。GFF MDI における全 52 週間の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量は 85 mL（95%信頼区間：61～110 mL）であった。

図 5 全 52 週間における朝の投与前のトラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量（L）±SE（PT010007 試験、日本人 mITT 集団）



FEV₁：1 秒量、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、mITT：修正 Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差
注：最終時点（第 0～52 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 52 週間のデータを表す。
PT010007 試験の治験総括報告書 図 2.1.3 から引用

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

本概括評価における安全性評価は、3 つの主要な無作為化二重盲検プラセボ/実薬対照並行群間比較 24 週間投与第 III 相試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データ並びに PT003006 試験及び PT003007 試験からの継続試験である二重盲検実薬対照 28 週間継続投与試験（PT003008 試験）の安全性データに基づき記載した。3 つの主要な第 III 相試験は、デ

ザインが類似しており、選択/除外基準、評価項目、有効性及び安全性の評価頻度も同様であることから、これら 24 週間投与の試験を併合することに問題はないと考えられた。なお、その他の試験の安全性データについては臨床的安全性 2.7.4 に記載したが、それらの試験のデータから安全性に関する新たな問題は特定されなかったことから、本概括評価には記載していない。

いずれの試験においても、安全性は有害事象（重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）に基づき評価した。治験薬に起因する可能性のある有害事象は、治験薬投与期間中又は追跡期間中に発現したものであると考えられることから、有害事象の集計結果は、治験薬初回投与日及びそれ以降に発現した有害事象（すなわち、治療下で発現した有害事象）を示した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図については、標準的な方法で評価した。安全性評価は安全性解析集団を対象として実施した。なお、第 III 相試験における安全性解析集団は、無作為割付け後に治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者と定義した。

主要な第 III 相試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データでは、内因性要因（年齢、性別、人種、COPD 重症度、糖尿病の有無及び腎機能）及び外因性要因（喫煙歴、ベースライン時の ICS 使用の有無、 β 遮断薬使用の有無及び利尿薬使用の有無）による有害事象並びに重篤な有害事象に関するサブグループ解析を実施した。なお、安全性解析集団では、無作為割付けされた治療ではなく、実際に投与された治療に基づいて解析した。

重要と考えられる LAMA（中枢神経系への影響、消化器事象、泌尿器系事象、発汗、眼事象及び心臓系事象など）及び LABA（激越、不安、高血糖、頭痛、筋痙攣、低カリウム血症、睡眠、振戦及び心臓系事象）の既知の薬理作用（クラスエフェクト）に基づく有害事象の解析を実施した。これらのグループに含めた有害事象（基本語）については、臨床的安全性 2.7.4 の表 5 に記載した。また、重要な心血管イベントについても、虚血性心疾患、トルサード ド ポアント/QT 延長及び不整脈等の MedDRA 標準検索式（SMQ）に該当する事象を対象として評価した。

安全性データの収集及び解析方法は、この患者集団におけるこのクラスの薬剤にとって適切なものであった。

2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露の程度及び対象集団の特徴

臨床開発プログラム全体での安全性評価例数は 9219 例であり、これらのうち 9016 例が COPD 患者であった（臨床的安全性 2.7.4 の図 1 参照）。また、これらのうち GFF MDI の投与を少なくとも 1 回受けた健康被験者及び COPD 患者は、それぞれ 177 例及び 2687 例であった（臨床的安全性 2.7.4.1.2.1 項参照）。3 つの主要な第 III 相試験では計 4322 例の COPD 患者が GFF MDI、GP MDI 又は FF MDI による 24 週間までの投与を受けており、その内訳は GFF MDI が 1588 例、GP MDI が 1364 例、FF MDI が 1370 例であった。さらに、プラセボ MDI の投与を受けた被験者は 678 例であった（第 5 部 3.5.3 項の第 III 相併合解析 表 1.1.2 参照）。また、長期継続投与と安全性試験である PT003008 試験では、PT003006 試験及び PT003007 試験でプラセボ MDI 以外の投与を受けた合計 722 例が 52 週間までの継続投与を受けており、その内訳は GFF MDI が 290 例、GP MDI が 219 例及び FF MDI が 213 例であった（PT003008 試験の治験総括報告書の図 6-1 参照）。GFF MDI 並びにその成分単剤である FF MDI 又は GP MDI の投与を 6 カ月から 1 年間受けた患者数は、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の長期投与時の安全性を評価するための安全性データベースとして十分な症例数を有するものであった（ICH E1）。

3 つの主要な第 III 相試験の併合データにおける平均投与日数は、いずれの実薬投与群でも概ね同程度であり（GFF MDI 156.5 日、FF MDI 152.4 日及び GP MDI 152.7 日）、プラセボ MDI（143.9 日）に比べてやや高かった（臨床的安全性 2.7.4 の表 8 参照）。また、PT003006 試験に

における Spiriva での平均投与日数は、158.3 日であった（PT003006 試験の治験総括報告書の 6 項参照）。人・年で示した総曝露量は、GFF MDI で最も高く（680.31 人・年）、次いで FF MDI 及び GP MDI で高く（それぞれ 571.46 人・年及び 570.29 人・年）、プラセボ MDI が最も低かった（267.18 人・年）。この結果は、主要な第 III 相試験での無作為割付けの比率が 7 : 6 : 6 : 3 であったことから想定される結果であった。また、PT003006 試験における Spiriva での人・年で示した総曝露量は 195.4 人・年であった（PT003006 試験の治験総括報告書の 6 項参照）。

重度の腎機能障害、肝機能障害及び心機能障害を有する被験者は、臨床試験の対象とせず、妊婦及び授乳婦も臨床試験には組入れなかった。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 全ての有害事象の評価

主要な第 III 相試験を併合した 24 週間投与のデータにおいて、有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった（GFF MDI 58.1%、FF MDI 55.6%、GP MDI 55.0%及びプラセボ MDI 56.9%）。曝露期間で調整した発現率が高い有害事象は比較的少なく（いずれかの投与群で 1000 人・年あたり 50 件以上であった有害事象〔基本語〕は 14 事象のみ）、それらの事象は、LABA 及び LAMA の既知のクラスエフェクト又は対象とした患者集団で予想される事象と概ね一致していた（臨床的安全性 2.7.4 の表 13 及び表 14）。

GFF MDI で比較的発現頻度が高かった有害事象は、プラセボ MDI 及び他の実薬投与群での発現割合と概ね同程度又は低かった。曝露期間で調整した発現率では、プラセボ MDI と比較して GFF MDI で咳嗽の発現率がやや高く（GFF MDI で 1000 人・年あたり 83.8 件、プラセボ MDI で 1000 人・年あたり 59.9 件）、呼吸困難（GFF MDI で 1000 人・年あたり 51.4 件、プラセボ MDI で 1000 人・年あたり 100.1 件）及び慢性閉塞性肺疾患（GFF MDI で 1000 人・年あたり 58.8 件、プラセボ MDI で 1000 人・年あたり 74.9 件）はやや低かった。心血管イベントで比較的発現頻度が高かった事象は高血圧であったが、その発現割合はプラセボ MDI に比較して GFF MDI で低かった。

GFF MDI における既知のクラスエフェクトの発現割合は概して低かったが（いずれの事象も 2%未満）、不安、口内乾燥、頭痛、筋痙攣、浮動性めまい、振戦、心房細動、不眠及び尿閉の発現割合はプラセボ MDI に比較してやや高かった（第 5 部 3.5.3 項 第 III 相併合解析 表 3.2.1.1 参照）。

主要な第 III 相試験及び長期継続投与試験の 52 週間のデータで、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

概して、比較的発現頻度の高い非重篤な有害事象からは、GFF MDI の副作用として企業中核データシートに記載した公知のクラスエフェクトを超える安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.3.2 重篤な有害事象の評価

主要な第 III 相試験を併合した 24 週間投与のデータにおいて、重篤な有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも同程度であった（GFF MDI 8.4%、FF MDI 7.7%、GP MDI 7.8%及びプラセボ MDI 7.4%）（臨床的安全性 2.7.4 の表 11 参照）。比較的発現頻度が高かった 3 つの重篤な有害事象（慢性閉塞性肺疾患、肺炎及び胸痛）に関する曝露期間で調整した発現率は、いずれもプラセボ MDI に比較して GFF MDI MDI で低かった（慢性閉塞性肺疾患〔GFF MDI で 1000 人・年あたり 57.3 件、プラセボ MDI で 1000 人・年あたり 67.4 件〕、肺炎〔GFF MDI で 1000 人年あたり

25.0 件、プラセボ MDI で 1000 人・年あたり 26.2 件] 及び胸痛 [GFF MDI で 1000 人・年あたり 2.9 件、プラセボ MDI で 1000 人・年あたり 11.2 件]) 臨床的安全性 2.7.4 の表 19 参照)。

GFF MDI で報告された LABA 又は LAMA の既知のクラスエフェクトに該当する事象は、ほとんどが非重篤であり、重篤な有害事象としての報告例は心房細動を除き概ね 1 例 (0.1%未満) 又は 2 例 (0.1%) であった。重篤な有害事象としての報告された心房細動は、GFF MDI の 5 例 (0.3%) であったが、プラセボ MDI での報告はなかった (第 5 部 3.5.3 項 第 III 相併合解析 表 3.9 参照)。

主要な第 III 相試験及び長期継続投与試験の 52 週間のデータで、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎を除きいずれかの投与群で 1000 人・年あたり 10 件以上であった重篤な有害事象はなかった。慢性閉塞性肺疾患は GFF MDI で 1000 人・年あたり 54.8 件であったのに対し、他の実薬投与群では 1000 人・年あたり 40.1～69.4 件であった。また、肺炎は GFF MDI で 1000 人・年あたり 25.7 件であったのに対し、他の実薬投与群では 1000 人・年あたり 3.6～29.4 件であった (PT003008 試験の治験総括報告書 表 7-26 参照)。

比較的発現頻度の高い重篤な有害事象の結果からは、新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、心房細動については GFF MDI の副作用として企業中核データシートに記載済である。

2.5.5.3.3 クラスエフェクトの有害事象の評価

2.5.5.3.3.1 典型的及び潜在的な LABA のクラスエフェクトに関連する有害事象

3 つの主要な第 III 相試験を併合した 24 週間投与のデータにおいて、LABA のクラスエフェクトと関連があると考えられる有害事象は 10.1%の患者で報告され、各投与群における発現割合はほぼ同程度 (投与群間の発現率の差はいずれも 1%未満) であった。LABA のクラスエフェクトに含まれる有害事象 (基本語) のうちの一部の事象 (たとえば、不安、頭痛、筋痙縮、振戦、心房細動及び不眠症) では、プラセボ MDI に比較して GFF MDI で発現割合がわずかに高かった (臨床的安全性 2.7.4 の表 21 参照)。

これらの結果から、COPD 患者を対象とした GFF MDI の治療において、LABA のクラスエフェクトのリスクは低いことが示唆された。

2.5.5.3.3.2 典型的及び潜在的な LAMA のクラスエフェクトに関連する有害事象

3 つの主要な第 III 相試験を併合した 24 週間のデータにおいて、LAMA のクラスエフェクトと関連があると考えられる有害事象は 8.4%の患者で報告され、その発現割合は LAMA を含まない製剤 (FF MDI 及びプラセボ MDI での発現率はそれぞれ 8.0%及び 5.9%) に比較して LAMA を含む製剤 (GFF MDI 及び GP MDI での発現率はそれぞれ 9.6%及び 8.8%) でやや高かった。LAMA のクラスエフェクトに含まれる有害事象 (基本語) のうちの一部の事象 (たとえば、口内乾燥及び浮動性めまい) では、プラセボ MDI に比較して GFF MDI で発現割合がわずかに高かった (臨床的安全性 2.7.4 の表 22 参照)。

これらの結果から、COPD 患者を対象とした GFF MDI の治療において、LAMA のクラスエフェクトのリスクは低いことが示唆された。

2.5.5.3.3.3 心血管イベント

ホルモテロール及びグリコピロニウムにおけるそれぞれの交感神経刺激作用と抗コリン作用のクラスエフェクトである心調律及び潜在的な催不整脈（上室性頻拍など）への影響を加味し、心血管イベントを注目すべき事象として設定した。

3 つの主要な第 III 相試験を併合した 24 週間のデータにおいて、注目すべき有害事象とした心血管イベント（脳血管の有害事象〔基本語〕を含む）の発現割合は概して低く（0.5%以下）、いずれの投与群においてもほぼ同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 の表 23 参照）。なお、発現割合が低いことからデータの解釈には注意を払う必要があるが、GFF MDI ではプラセボ MDI に比較して心房細動（9 例中 5 例が重篤な有害事象として報告された）及び頻脈の発現割合が高かった。

GFF MDI の臨床開発プログラムのデータ及びその成分、特にホルモテロール（すなわち、Oxis Turbuhaler）のこれまでの使用経験に基づき、治験依頼者は頻脈、動悸及び不整脈（心房細動、上室性頻脈及び期外収縮）を発現率 1%未満の副作用として、添付文書のその他の副作用の項に記載する。

2.5.5.4 投与中止に至った有害事象の評価

3 つの主要な第 III 相試験を併合した 24 週間のデータにおいて、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は概して低く、いずれの投与群でもほぼ同程度であった（GFF MDI 5.7%、FF MDI 5.2%、GP MDI 5.9%、プラセボ MDI 6.3%）（臨床的安全性 2.7.4 の表 20 参照）。また、PT003006 試験における Spiriva での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 4.9%であった（PT003006 試験の治験総括報告書の 12.2.3 項参照）。

比較的発現頻度が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は、慢性閉塞性肺疾患及び呼吸困難であったが、いずれも GFF MDI での発現割合はプラセボ MDI に比較して低かった（慢性閉塞性肺疾患：1.9% vs 2.2%、呼吸困難：0.2% vs 1.0%）。

PT003008 試験の 52 週間のデータにおいて、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は概して低く、いずれの投与群でもほぼ同程度であった（GFF MDI 7.8%、FF MDI 6.0%、GP MDI 7.2%、Spiriva 6.2%）（PT003008 試験の治験総括報告書の表 7-29 参照）。

PT003008 試験の 52 週間の投与期間及び 28 週間の継続投与期間において、比較的発現頻度が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は、慢性閉塞性肺疾患（各投与群での発現率は 0.9～2.7%）であった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は、いずれの投与群においても発現割合は低かった（いずれも 1.0%以下）（PT003008 試験の治験総括報告書の表 4.5.1 及び表 4.5.2 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が概して低かったことから、対象とした患者集団における GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回の忍容性は良好と考えられた。

2.5.5.5 死亡に至った事象の評価

GFF MDI の臨床開発プログラムにおいて、治験薬投与開始後の死亡が 20 例報告された。その内訳は、第 IIb 相試験である PT003005 試験で 2 例、主要な第 III 相試験（PT003006 試験、

PT003007 試験及び PT003014 試験) で 16 例、28 週間の長期継続投与試験である PT003008 試験で 2 例であった。

3 つの主要な第 III 相試験の GFF MDI、FF MDI、GP MDI 又はプラセボ MDI で報告された治験薬投与期間及びその後 14 日以内の死亡例は、12 例 (0.2%) であった。その内訳は、GFF MDI 6 例 (0.4%)、FF MDI 2 例 (0.1%)、GP MDI 2 例 (0.1%) 及びプラセボ MDI 2 例 (0.3%) であった (臨床的安全性 2.7.4 の表 17 参照)。また、PT003006 試験の Spiriva では 4 例 (0.9%) の死亡例が報告された (PT003006 試験の治験総括報告書の 12.2.1 項参照)。なお、これらのうち治験薬投与終了後 14 日以内に報告された死亡は 2 例 (GFF MDI 1 例及び GP MDI 1 例) であった。

独立した外部の判定委員会が死亡例における死因を確認した。その結果、呼吸器系の原因によると思われる死亡はなかった。誤嚥性肺炎で死亡した 1 例は、心血管系又は呼吸器系以外の理由による死亡と判定された (詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.3.1 項参照)。治験責任医師等は、いずれの死亡例も治験薬との因果関係なしと判断した。

GFF MDI における死亡例 6 例の死因は、急性心筋梗塞、心停止、死亡 (特定不能)、遠隔転移を伴う新生物/膀胱嚢胞、銃創及び転移性肺癌であった (詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.3.1 項参照)。

死亡例はいずれも対象とした患者集団から予測されるものであり、GFF MDI 投与との因果関係はないと考えられた。

2.5.5.6 臨床検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び腎機能検査値に臨床的に意義のある変化は認められず (臨床的安全性 2.7.4.3 項参照)、GFF MDI、FF MDI 又は GP MDI を投与後、バイタルサイン又は心電図所見に治験薬投与に関連する影響は認められなかった (臨床的安全性 2.7.4.4.1 項及び 2.7.4.4.2 項参照)。

2.5.5.7 サブグループ別の有害事象の評価

有害事象及び重篤な有害事象についてサブグループ (内因性要因 [年齢、性別、人種、COPD 重症度、糖尿病の有無及び腎機能]、外因性要因 [喫煙歴、ベースライン時の ICS 使用の有無、 β 遮断薬の使用の有無、利尿薬の使用の有無]) 別に解析したところ、いずれのサブグループにおいても GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の有害事象及び重篤な有害事象発現率はプラセボ MDI と同程度であり、また、臨床的に意義のある発現率の差も認められなかった (臨床的安全性 2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項参照)。これらのデータから、GFF MDI、GP MDI 又は FF MDI の投与量の調整が必要な患者集団はないと考えられた。

2.5.5.8 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

グリコピロニウム又はホルモテロールとの薬物相互作用試験は実施していない。ホルモテロール又はグリコピロニウムを含有する承認済みの医薬品並びに LAMA 及び LABA の薬効分類に属する医薬品の情報から、下記の事項が GFF MDI にも該当すると考えられる。

- COPD 治療薬 : GFF MDI と他の抗コリン薬又は LABA を含有する薬剤との併用に関する試験は実施していないため、これらの薬剤との併用は推奨しない。

- 薬物性低カリウム血症：カリウム非保持性利尿剤を含む薬剤との併用は、初期における低カリウム血症の発現を増加する可能性がある。
- β 遮断薬： β 遮断薬（点眼薬を含む）はホルモテロールの効果を減弱又は抑制する。
- その他の薬力学的相互作用：QTc 間隔を延長することが知られている薬剤を投与されている患者に対しては、GFF MDI は慎重に投与すること。

2.5.5.9 特別な集団での安全性

2.5.5.9.1 受胎能、妊娠及び授乳

GFF MDI、並びにグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩を妊婦に投与した十分なデータは得られていない。

ヒトでの単回投与試験で、ごく少量のグリコピロニウムが胎盤関門を通過することが確認された。動物試験では、ホルモテロールを極めて高い全身曝露量で投与した生殖試験で有害作用が認められている。

グリコピロニウム又はホルモテロールのヒト母乳への移行の有無は不明である。ラットでは、母乳中に少量のホルモテロールが検出された。授乳婦に対する GFF MDI 投与は、母体に対する治療上の有益性が乳児に及ぼしうる危険性を上回る場合にのみ投与する。

ラット及びイヌの試験では、グリコピロニウム及びホルモテロールをヒトでの最大曝露量を上回る用量で投与した場合に、受胎率の若干の低下が認められた。推奨用量で GFF MDI 投与がヒトの受胎能に影響を及ぼす可能性は低い。

グリコピロニウムの生殖試験では催奇形効果は認められなかったが、ラット及びウサギの胎児重量の減少がみられた。グリコピロニウムをヒトにおける最大曝露量を超える高用量で投与した場合に、離乳前のラット子孫の低体重もみられた。

妊婦への GFF MDI 投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

2.5.5.9.2 自動車運転及び機械操作に及ぼす影響

GFF MDI は自動車運転能及び機械操作能に対し、ほとんど又はまったく影響を及ぼさない。

2.5.5.9.3 過量投与

GFF MDI の過量投与により、抗コリン作用又は β_2 刺激作用の徴候・症状が増強されることがある。最もよくみられるのは、霧視、口内乾燥、悪心、筋痙縮、振戦、頭痛、動悸及び収縮期高血圧である。

過剰投与した場合には、対症療法を実施し、必要に応じて適切なモニタリングを行うこと。

2.5.5.10 市販後安全性報告

20 年 月 日時点で、GFF MDI が承認/市販されている国は米国のみである。市販後の GFF MDI の総曝露量は、12338 人・年未満と推定される。

20■年■月■日時点で、アストラゼネカのグローバル安全性データベースには、米国における GFF MDI の市販後使用経験に基づき 458 例の個別症例報告が収集されており、その内訳は、自発報告が 316 例、患者サポートプログラム又は非介入試験からの報告が 142 例であった（社内資料）。また、これらのうち重篤な事象に関する報告は 74 例（16.2%）であり、死亡に関する報告は 13 例（2.8%）であった。

これらの 458 例の個別症例報告において収集された有害事象（基本語）は、320 種類/1356 件であった。また、重篤な有害事象は、78 種類/133 件であった。比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（基本語）は、慢性閉塞性肺疾患（12 例）、死亡（9 例）、呼吸困難（8 例）、肺炎（8 例）、心筋梗塞（6 例）、悪性新生物（3 例）及び頻脈（3 例）であった。その他の重篤な事象（基本語）は、13 種類が各 2 件、及び 58 種類が各 1 件であった。

16 件の非重篤な尿閉が報告された。報告された尿閉に関する情報は限られたものであったが、これらの情報はアストラゼネカ社における潜在的な安全性シグナルとして検討され、その結果に基づき企業中核データシートの GFF MDI に関連する副作用として尿閉が追加された。

現時点では、これ以外に市販後データから特定された GFF MDI に関する安全性シグナルはない。

2.5.5.11 日本人集団における安全性の概要

2.5.5.11.1 主要な第 III 相試験（PT003014 試験）の日本人集団における安全性の結果

2.5.5.11.1.1 有害事象（PT003014 試験）

日本人集団において有害事象は、GFF MDI で 27 例（55.1%）、GP MDI で 30 例（71.4%）、FF MDI で 24 例（54.5%）及びプラセボ MDI で 6 例（40.0%）に報告された。GFF MDI での有害事象発現割合は、成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して高くはなかった。治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合には投与群間で顕著な差は認められなかった。日本人集団では、死亡及び治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の報告はなかった。

日本人集団で比較的発現頻度の高かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。投与群全体で比較的発現頻度の高かった有害事象の基本語はウイルス性上気道感染、気管支炎、インフルエンザ、肺炎、慢性閉塞性肺疾患及び上気道感染であった。日本人集団において新たな又は予測されない安全性の所見は認められなかった。

日本人集団で治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、GFF MDI で 1 例（2.0%、良性前立腺肥大症）、GP MDI で 1 例（2.4%、呼吸困難）、FF MDI で 2 例（4.5%、便秘及び舌苔）に報告された。プラセボ MDI で治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象の報告はなかった。

日本人集団で報告された有害事象の重症度は、いずれの投与群においてもほとんどが軽度～中等度であった。重度の有害事象は、GFF MDI で 4 例（8.2%）、GP MDI で 4 例（9.5%）、FF MDI で 3 例（6.8%）及びプラセボ MDI で 1 例（6.7%）に報告された。日本人集団及び全体集団ともに、比較的発現頻度の高かった重度の有害事象は、いずれの投与群においても慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。

2.5.5.11.1.2 死亡例（PT003014 試験）

日本人集団において、無作為割付けされた治験薬投与期間中及び投与終了後 14 日以内に死亡の報告はなかった。

2.5.5.11.1.3 重篤な有害事象（PT003014 試験）

日本人集団で報告された重篤な有害事象は、GFF MDI で 6 例（12.2%）、GP MDI で 4 例（9.5%）、FF MDI で 3 例（6.8%）及びプラセボ MDI で 1 例（6.7%）であった。比較的発現頻度が高かった重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の報告はなかった。

日本人集団のみで報告された重篤な有害事象は、大腸腺腫、胃癌、喉頭癌、小細胞肺癌、脊椎圧迫骨折、節足動物刺傷アレルギー、てんかん及び身体症状症であった。これらの有害事象は、いずれも治験責任医師等により治験薬との関連なしと判断された。

2.5.5.11.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（PT003014 試験）

日本人集団で報告された治験薬の投与に至った中止例は、GFF MDI で 4 例（8.2%）、GP MDI で 4 例（9.5%）、FF MDI で 1 例（2.3%）及びプラセボ MDI で 1 例（6.7%）であった。日本人集団において 2 例以上で認められた治験薬の投与に至った有害事象は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、GP MDI で報告された呼吸困難以外は、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

日本人集団のみで報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、上腕骨骨折、脊椎圧迫骨折、疲労、胃癌及びてんかんであった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

2.5.5.11.1.5 その他の重要な有害事象（PT003014 試験）

日本人集団で注目すべき有害事象の発現リスクが増大する兆候は認められなかった。報告された注目すべき有害事象は、心血管イベントである狭心症（GFF MDI の 1 例 [2.0%]）、泌尿器系事象である血尿（GP MDI の 1 例 [2.4%]）、抗コリン作用系事象である浮動性めまい（GFF MDI の 2 例 [4.1%] 及び GP MDI の 1 例 [2.4%]）並びに眼乾燥（GFF MDI の 1 例 [2.0%]）であった。

なお、結果の詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.2.1 項を参照のこと。

2.5.5.11.2 日本人集団における長期継続投与試験（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）の安全性の結果

PT010006 試験における日本人被験者は、24 週間の PT010006 試験終了後、PT010007 試験に移行し、最大 28 週間の継続投与（PT010006 試験の投与期間を含めて 52 週間）を受けることができた。本項には日本人安全性解析対象集団とされた GFF MDI（138 例）の 52 週間長期投与における安全性データを提示した。

2.5.5.11.2.1 有害事象（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI で報告された有害事象は、114 例（82.6%）であった。これらのうち比較的発現頻度の高かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、基本語では、上咽頭炎、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患であった。また、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された比較的発現頻度の高かった有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった。

2.5.5.11.2.2 死亡例（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI の 1 例で死亡に至った有害事象（心肺停止）が報告されたが、本事象は治験薬との関連なしと判断された。本事象の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.2.2.2.4 項を参照のこと。

2.5.5.11.2.3 重篤な有害事象（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI で報告された重篤な有害事象は、30 例（21.7%）であった。これらのうち比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患 11 例であった。また、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患 3 例、肺炎、細菌性肺炎、不安定狭心症及び冠動脈疾患各 1 例であった。

2.5.5.11.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（PT010007 試験 [PT010006 試験からの継続試験]）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI で報告された投与中止に至った有害事象は、12 例（8.7%）であった。これらのうち比較的発現頻度の高かった投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患 5 例であった。

なお、上記の有害事象の解析結果の詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.2.2 項を参照のこと。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 GFF MDI による治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は病態

COPD は、予防及び治療が可能な疾患であるが、公衆衛生上の重要な課題となっている。COPD は全世界において罹患数の多い慢性疾患であり、死亡の主要な原因となっている。COPD による負担は、COPD の危険因子への継続的な曝露及び社会構成員の高齢化のため、今後数十年間において世界中で増加すると予想されている（GOLD 2018）。日本においても COPD は罹患数及び死亡数ともに多い疾患であり、その社会的負担は今後も増大することが予想される。

この疾患が患者及び保健医療制度に及ぼす影響は大きいことから、肺機能及び患者の全般的な健康状態を速やかかつ確実に改善し、COPD 症状、特に呼吸困難と増悪をいっそう軽減するため

の有効な治療法が求められている。治療の指針を示すためには、疾患の重症度（すなわち気流制限の重症度）が患者の健康状態及び将来的な事象発現（増悪、入院等）のリスクに及ぼす影響を明らかにすることが重要である。

2.5.6.1.2 現時点での治療法

既存の COPD 治療薬が、長期的に肺機能の改善をもたらす、あるいは、長期的に肺機能低下を抑制する確実な証拠は得られておらず（GOLD 2018）、そのため、COPD の薬物療法は症状並びに増悪の程度や発現頻度の軽減、また運動耐容能や健康状態の改善を目的として行われている。既存の治療薬クラスの中で、COPD の維持療法には短時間作用性気管支拡張薬よりも長時間作用性気管支拡張薬が望ましいとされている。さらに、異なる作用機序を有する複数の気管支拡張薬を併用すると、単一の気管支拡張薬で用量を増量した場合よりも気管支拡張の程度が高まり、副作用の発現リスクが抑えられることが明らかとなっている（Cazzola and Molimard 2010）。気管支拡張薬の単剤療法又は併用療法は、COPD の主要な薬物療法となっている（GOLD 2018）。

2.5.6.2 GFF MDI のベネフィット

臨床開発プログラムからは全体として、GFF MDI 並びにその成分単剤である GP MDI 及び FF MDI の有効性を示す頑健なエビデンスが得られており、成人の COPD 患者を対象とする配合剤である GFF MDI の申請を裏付けるものとなっている。

主要な有効性データは、中等症から最重症の COPD 患者約 5000 例を対象に GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の 1 日 2 回投与をプラセボ MDI と比較した 3 つの主要な無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間 24 週間投与第 III 相試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）から得られている。さらに、PT003006 試験では実薬対照として非盲検下で Spiriva（チオトロピウム）18 µg（1 カプセル、1 日 1 回、Handihaler ドライパウダー吸入器を使用）を 451 例の患者に投与したデータも得られている。

肺機能

GFF MDI では、プラセボ MDI 並びに各成分単剤である FF MDI 及び GP MDI と比較して、朝の投与前トラフ FEV₁ 及び投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善が認められた（2.5.4.5.3.1 項及び 2.5.4.5.3.2 項参照）。主要な第 III 相試験で、GFF MDI 及び成分単剤である FF MDI 及び GP MDI の第 1 日目における効果発現までの時間は 5 分であった（2.5.4.5.3.3 項参照）。肺機能のすべての評価項目の結果は、いずれの試験及び評価時点においても一貫していた（図 2、図 3 参照）。

トラフ FEV₁ の改善には、年齢、性別、人種、ベースライン時の ICS 使用の有無、GOLD 重症度、GOLD 分類などのベースラインの基準値特性による影響は認められなかった。

症状コントロール

PT003014 試験では、いずれの実薬投与群でもプラセボ MDI と比較して、また、GFF MDI では GP MDI と比較して、TDI focal スコア（面接記入式 TDI を使用）の LS 平均値に改善が認められた（図 2、図 3）、TDI レスポンダーとなるオッズが高かった。PT003006 試験及び PT003007 試験の結果は、PT003014 試験の結果と概ね同様の傾向であったが、効果の程度は PT003014 試験に比べて小さかった（2.5.4.5.4.1 項参照）。この結果は、PT003006 試験及び PT003007 試験では SAC TDI を使用したことが原因と考えられる。

試験又は解析対象集団に関わらず、GFF MDI ではプラセボ MDI に比較してレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの LS 平均変化量に臨床的に意義のある改善が認められた。プラセボ MDI との比較における GFF MDI の改善の程度は、PT003006 試験及び PT003007 試験では 1 噴霧/日の減少を超えており、また、PT003014 試験ではほぼ 1 噴霧/日の減少が認められた（2.5.4.5.4.2項参照）。

QOL

PT003014 試験では、いずれの実薬投与群でもプラセボ MDI と比較して SGRQ 総スコアのベースラインからの LS 平均変化量に改善が認められた（図 2、図 3）。プラセボ MDI との比較における GFF MDI 及び FF MDI の改善の程度は、第 24 週時点において MCID としたベースラインからの 4 点以上の減少を超えていた。SGRQ レスポンダーとなるオッズは、GFF MDI 及び FF MDI ではプラセボ MDI に比較して高く、GP MDI ではプラセボ MDI より数値上高かった。PT003006 試験及び PT003007 試験で認められた治療効果は、PT003014 試験で認められた治療効果と同様の傾向であったが、その程度は小さかった。3 つの主要な第 III 相試験においては、いずれの実薬投与群もプラセボ MDI に比較して優れた効果を有することが示唆されており、併合データからはそれらを裏付ける結果が得られた（2.5.4.5.5項）。

COPD 増悪

併合データにおける GFF MDI での中等度又は重度 COPD 増悪の発現リスクは、プラセボ MDI 及び GP MDI に比較して低かった。FF MDI 及び GP MDI ではプラセボ MDI に比較して、また、GFF MDI は FF MDI に比較して中等度又は重度 COPD 増悪の発現リスクが数値上低かった（2.5.4.5.6項）。

CAT スコアに基づくサブグループ解析結果

3 つの主要な第 III 相試験ではさまざまな程度の COPD 症状を有する患者を対象としたため、症状コントロール、QOL 及び COPD 増悪の治療効果の推定では、CAT スコアで評価したベースライン時における症状の程度が及ぼす影響を考慮する必要がある。TDI の解析結果から、ベースライン時の CAT スコアで評価した症状の程度の大きい患者でも同様の治療効果が得られことが確認された。一方、SGRQ 及び COPD 増悪の解析結果では、ベースライン時の CAT スコアが高いほど改善の程度が大きく、ベースライン時に症状の程度が大きい患者では小さい患者に比較して QOL 及び COPD 増悪に関して GFF MDI により大きなベネフィットを受ける可能性が示唆された。

日本人集団における GFF MDI のベネフィット評価

GFF MDI では、プラセボ MDI、GP MDI 及び FF MDI と比較して、第 12～24 週の朝の投与前におけるトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量に数値上の改善が認められた（群間差：それぞれ 275 mL、69 mL 及び 60 mL）。また、GFF MDI では、プラセボ MDI、GP MDI 及び FF MDI と比較して、第 12～24 週における投与後 2 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量にも数値上の改善が認められた（群間差：それぞれ 367 mL、145 mL 及び 76 mL）。GFF MDI における第 1 日目における効果発現までの時間は 5 分であった。

GFF MDI では、プラセボ MDI と比較して、第 12～24 週における TDI focal スコアに数値上の改善が認められた（群間差：0.19 点）。

GFF MDI では、プラセボ MDI、GP MDI 及び FF MDI と比較して、第 12～24 週における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に数値上の改善が認められた（群間差：それぞれ -3.78 点、-0.36 点及び -0.99 点）。

日本人集団における有効性の主要評価項目の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。また、有効性の副次的評価項目においても、GFF MDI の結果は日本人集団と全体集団で同様の傾向であった。

2.5.6.3 GFF MDI のリスク

GFF MDI の有効成分であるホルモテロール及びグリコピロニウムは、それぞれ β_2 刺激薬及び抗コリン薬（ムスカリン拮抗薬）の薬効分類に属し、いずれも安全性プロファイルが十分確立されている。アストラゼネカ社の吸入ホルモテロール剤 Oxis Turbuhaler は、1996 年に喘息治療薬として承認され、2002 年より COPD 治療薬として EU の全加盟国で承認されている。ホルモテロールは Symbicort Turbuhaler の成分としても、喘息治療薬及び COPD 治療薬として広く利用されている。グリコピロニウムは 1960 年代初めに導入され、経口及び静脈内投与で唾液、気管気管支及び咽頭の分泌物抑制、胃酸の分泌抑制及び多汗症の治療に使用されてきた。最近では吸入薬が COPD の治療に承認され、2012 年に EU で Seebri Breezhaler が、2013 年には LABA であるインダカテロールとの配合剤 Ultibro Breezhaler が承認された。日本においてもホルモテロール及びグリコピロニウムの両薬剤は、COPD 吸入治療薬として承認されている。したがって、GFF MDI による治療に伴う潜在的リスクは、臨床試験及び臨床経験で十分に確認されており、GFF MDI の第 III 相臨床試験では、これらの薬剤のクラスエフェクトを注目すべき有害事象として評価の対象とした。更に、非臨床吸入毒性試験でも予想されるクラス関連作用が確認されたが、ヒトでの臨床試験で追加の安全性モニタリングを必要とする新たな又はこれまでにみられていない毒性所見は認められていない。

臨床開発プログラムの主要な第 III 相試験（すなわち PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験、PT003008 試験）では、中等症から最重症の COPD 患者における GFF MDI 投与の忍容性は概して良好であることが確認された。GFF MDI の安全性及び忍容性プロファイルは、各成分単剤（GP MDI 及び FF MDI）並びに非盲検下で投与した Spiriva（チオトロピウム）Handihaler で認められているプロファイルと同様であった。24 週間までの短期投与時と比較して、52 週間までの長期投与時で新たにみられた安全性所見はなかった。

アストラゼネカ社は、臨床試験データ、GFF MDI の市販後自発報告、吸入 β_2 刺激薬及び抗コリン薬投与時に生じる可能性のある既知のクラスエフェクト、並びに成分であるホルモテロールの使用経験（Oxis Turbuhaler の中核データシート）を精査して、GFF MDI の副作用を特定した（表 5）。この評価にあたっては、薬剤と副作用の間に少なくとも因果関係の合理的な可能性があるかを考慮した。

表 5 GFF MDI の特定された副作用とその情報源及び発現頻度

副作用名	プラセボと比較し高頻度	既知のクラスエフェクト	Oxis（ホルモテロール）の CDS	臨床データから求めた頻度
不安	+	+	-	高頻度（Common）
胸痛	-	-	-	高頻度（Common）
口内乾燥	+	+	-	高頻度（Common）
頭痛	+	+	+	高頻度（Common）
筋痙縮	+	+	+	高頻度（Common）
悪心	-	-	+	高頻度（Common）
浮動性めまい	+	-	+	高頻度（Common）
振戦	+	+	+	低頻度（Uncommon）
激越	-	+	+	低頻度（Uncommon）
不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮）	+ ^a	+	+	低頻度（Uncommon）
高血糖	-	+	+	低頻度（Uncommon）
過敏症	-	-	+	低頻度（Uncommon）
動悸	-	+	+	低頻度（Uncommon）
落ち着きのなさ	-	+	+	低頻度（Uncommon）
不眠	+	+	+	低頻度（Uncommon）
頻脈	-	+	+	低頻度（Uncommon）
尿閉	+	+	-	低頻度（Uncommon）

CDS：中核データシート、GFF MDI：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤

^a 心房細動について

Common：1%以上 10%未満、Uncommon：0.1%以上 1%未満

不安、口内乾燥、頭痛、筋痙縮、悪心及び振戦等の表 5に含まれている比較的発現頻度の高い副作用は、患者にとっては煩わしいものではあるが、多くは非重篤であり、添付文書（案）で注意喚起を行う以上の更なる対策は必要ではない。

発現頻度の低い副作用のうち、不整脈、動悸及び頻脈等の心血管イベントは、特に重度の心血管障害を有する患者にとっては重要なリスクになる可能性がある。これらの患者における心血管イベントのリスクを低減するため、添付文書で注意喚起を行う。これらの事象については、医薬品安全性監視活動を通じて今後も注意深く検討していく。

長期継続投与試験を含む主要な第 III 相試験で奇異性気管支痙攣の報告はなかったが、この事象はあらゆる吸入製剤の潜在的リスクであるため、発現した場合には GFF MDI の投与を中止して他の治療法を検討するよう、患者と処方医に対する適切な注意喚起を添付文書に記載する。

年齢、性別、人種、COPD の重症度、糖尿病の有無、腎機能、喫煙歴、ベースライン時の ICS 使用の有無、β 遮断薬の使用の有無、又は利尿薬の使用の有無といった要因別のサブグループで、安全性に臨床的に重要な差は認められなかった。これらのデータに基づき、GFF MDI の投与に関し特定のサブグループで注意喚起すべき事項はなかった。非選択的 β 遮断薬（点眼薬を含む）は、ホルモテロールの作用を減弱又は阻害する可能性がある。これは非選択的 β 遮断薬との間でよく知られている相互作用であり、添付文書に記載する。

更に、GFF MDI の開発プログラムでの臨床データの裏付けはないが、一部の患者においてリスクとなる可能性のある既知のクラスエフェクトがある。LABA 成分では低カリウム血症及び甲狀

腺機能亢進症患者での使用、LAMA 成分では症候性前立腺肥大症、尿閉又は狭隅角緑内障の患者での使用が挙げられる。これらのリスクについても添付文書に記載する。

重度腎機能障害患者、重度肝機能障害患者、妊婦及び授乳婦への GFF MDI 投与に関する臨床試験の安全性データは限られている。臨床薬理試験の結果から、グリコピロニウムは多くが腎排泄されるため、透析を必要とする末期腎不全の患者を含めた重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス <30 mL/min）を有する患者には、期待されるベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合に限って GFF MDI を投与すべきである。重度肝機能障害患者に対する GFF MDI の投与についてはデータがないため、このような患者では GFF MDI を慎重に投与する必要がある。腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与に関する注意喚起、並びに妊婦及び授乳婦への投与に関する情報も添付文書に記載する。

第 III 相試験プログラムで特定された GFF MDI のリスクは、その成分であるグリコピロニウム及びホルモテロール並びにこれらの薬効分類に属する他の薬剤で既に確認されている安全性プロファイルと一致するものであった。GFF MDI の投与による新たな又は予期しない安全性の問題は認められなかった。

日本人集団における GFF MDI のリスク評価

日本を含む国際共同第 III 相試験（PT003014 試験）及び日本人 COPD 患者を対象とした長期継続投与試験（PT010007 試験 [PT010006 試験の投与期間を含む]）の安全性の結果から、中等症から最重症の日本人 COPD 患者における GFF MDI の最長 52 週間投与は概して安全であり、忍容性も良好であった。

中等症から最重症の日本人 COPD 患者で、注目すべき有害事象（心血管イベント、振戦、尿閉、眼事象、消化器事象、抗コリン作用系事象）の発現リスクが増大する兆候は認められなかった。

日本人 COPD 患者においても GFF MDI のリスクは、その成分であるグリコピロニウム及びホルモテロール並びにこれらの薬効分類に属する他の薬剤で既に確認されている安全性プロファイルと一致するものであった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

現行ガイドライン（GOLD 2018）では、症状の軽減と増悪リスクの抑制を COPD 治療の主たる目標としている。GOLD ガイドラインでは LAMA/LABA の固定用量配合剤による治療を推奨しているが、この配合剤療法では単剤療法に比較し FEV_1 が増加し、症状及び増悪が減少することが確認されている。

GFF MDI は迅速かつ効果的に気管支拡張をもたらし、その気管支拡張効果はプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであり、成分単剤である FF MDI 及び GP MDI、並びに Spiriva（チオトロピウム）と比較しても大きかった。また、GFF MDI ではプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある症状改善、レスキュー薬使用の減少、健康関連の QOL の向上、中等度又は重度 COPD 増悪のリスク低下も認められた。

GFF MDI の安全性プロファイルは十分明らかになっており、かつ許容可能なものである。既知のリスクについては添付文書案に記載する。

本臨床開発プログラムで得られた有効性及び安全性データから、加圧式 MDI により 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する GFF MDI が、成人の COPD 患者で好ましいベネフィット・リスクプロファイルを示すことを裏付けている。

日本人集団における GFF MDI のベネフィット・リスク評価

日本を含む国際共同第 III 相試験において、GFF MDI 14.4/9.6 µg (7.2/4.8 µg 2 吸入) 1 日 2 回投与は、全体集団と同様に中等症から最重症の日本人 COPD 患者の肺機能、症状及び QOL を改善した。

日本を含む国際共同第 III 相試験において、中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象とした GFF MDI 14.4/9.6 µg (7.2/4.8 µg 2 吸入) 1 日 2 回投与は、全体集団と同様に概ね安全であり、忍容性も良好であった。

有効性及び安全性データから、中等症から最重症の日本人 COPD 患者における GFF MDI 14.4/9.6 µg (7.2/4.8 µg 2 吸入) 1 日 2 回投与は、全体集団と同様に良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.5.7 参考文献

ALA 2013

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

Bateman et al 2013

Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013;42:1484-94.

Buhl et al 2015

Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015;45:969-79.

Casaburi et al 2002

Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19:217-24.

Cazzola and Molimard 2010

Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):257-67.

Celli et al 2004

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

CHMP 2009

European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use Guidance, Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and COPD in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1/2009.

CHMP FDC 2012

European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use Guidance, Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. CPMP/EWP/240/05 Rev.1/2012.

CHMP COPD 2012

European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use Guidance, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012.

Dale et al 2014

Dale PR, Cernecka H, Schmidt M, Dowling MR, Charlton SJ, Pieper MP, Michel MC. The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor antagonists and β -adrenoceptor agonists in the treatment of airway and bladder disease. *Curr Opin Pharmacol* 2014;16(100):31–42.

Donohue et al 2002

Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122:47-55.

Donohue et al 2010

Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:155-62.

Donohue et al 2013

Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013 Oct;107:1538-46.

D'Urzo et al 2014

D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24 week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*. 2014;15:123.

FDA 2007

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

GOLD 2013

GOLD. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2013. Available from: URL: <http://www.goldcopd.org/>.

GOLD 2014

GOLD. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2014. Available from: URL: <http://www.goldcopd.org/>.

GOLD 2017

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

GOLD 2018

GOLD. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2018. Available from: URL: <http://www.goldcopd.org/>.

Halbert et al 2003

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

Halbert et al 2006

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

ICH E1

ICH. ICH Topic E1: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long term treatment of non-life-threatening conditions. 1994.

ICH E9

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

Jones et al 2017

Jones PW, Gelhorn H, Wilson H, Karlsson N, Menjoge S, Müllerova H, et al. Responder Analyses for Treatment Effects in COPD Using the St George's Respiratory Questionnaire. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2017;4(2):124-131.

Kaltiala et al 1974

Kaltiala E, Penttilä A, Vapaatalo H, Larimi T. The Fate of Intravenous [3H]glycopyrrolate in Man. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:352-354.

Kerwin et al 2015a

Kerwin EM, Ayers T, FowlerTaylor A, Larbig M, Thach C, Maitra S, et al. QVA149 provides superior improvement in lung function versus its monocomponents in patients with moderate-to-severe COPD: The FLIGHT2 study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015a;191:A5741.

Kerwin et al 2015b

Kerwin EM, FowlerTaylor A, Ayers T, Thach C, Maitra S, Patalano F, et al. QVA149 improves lung function to a greater extent than monocomponents in patients with moderate-to-severe COPD: The FLIGHT1 study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015b;191:A5743.

Lange et al 2015

Lange P, Celli B, Agustí A, Jensen GB, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22.

Mahler and Witek 2005

Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. COPD 2005;2(1):99-103.

Mahler et al 2007

Mahler DA, Waterman LA, Ward J, McCusker C, ZuWallack R, Baird JC. Validity and responsiveness of the self-administered computerized versions of the baseline and transition dyspnea indexes. Chest. 2007;132:1283-90.

Mahler et al 2014

Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. Eur Respir J. 2014;43:1599-609.

Murray and Lopez 1997

Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. The Lancet 1997;349:1498-504.

Myrdal et al 2014

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

Singh et al 2014

Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med. 2014;14:178.

Stein et al 2014

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

Fukuchi et al 2004

Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M. et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respiriology 2004; 9: 458-65.

JRS 2013

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2013 年版（第 4 版）、日本呼吸器学会.

平成 27 年（2015）人口動態統計（確定数）の概況

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

第2部 CTDの概要

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

版番号： 

2.5 臨床に関する概括評価 添付資料 1

PT003

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

目次	頁
目次.....	2
1. 第 5 部に添付する報告書又は情報がない項目及びその理由について	3

1. 第 5 部に添付する報告書又は情報がない項目及びその理由について

臨床に関する概括評価 2.5.1.6 項に記載したとおり、第 5 部に添付する報告書又は情報がない項目及びその理由を以下に記載した。

グリコピロニウム臭化物（すなわちグリコピロニウム）は強力な長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であり、COPD 治療のための気管支拡張薬として広く世界で承認されている。

ホルモテロールフマル酸塩水和物は、強力な選択的長時間作用性 β_2 受容体刺激薬（LABA）であり、COPD 治療のための 1 日 2 回投与の気管支拡張薬として広く世界で承認され、既に 15 年を超えて市販されている（Foradil[®] Aerolizer[®]、Oxis[®] Turbuhaler[®]、及び Symbicort[®] Turbuhaler[®] の成分として）。

グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の薬理、薬物動態（PK）、代謝及び毒性プロファイルは既に明らかにされ、学術文献で報告されており、関連する製品特性概要、添付文書、医薬品モノグラフ及び医薬品承認パッケージにも記載されている。

グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩を配合した噴霧式吸入剤（GFF MDI）の臨床プログラムは、健康被験者及び COPD 患者を対象とした第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験から構成されている。本申請資料は、GFF MDI の有効性及び安全性に関する総合的評価に加え、各成分の用量選択の裏付けとなった試験及び薬物動態特性を網羅的に評価したデータを含んでいる。

グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩は既に承認されている市販製品があるため、第 5 部の一部の項目では報告書又は情報を添付していない。報告書又は情報が添付されていない項目及びその理由は以下のとおりである。

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

GFF MDI に関し特に BA 試験（絶対的 BA 試験等）は実施しなかったが、肺への沈着を評価した試験を 5.3.3.1 項（健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書）に含めた。GFF MDI は吸入投与するため、食事の影響に関する試験は実施しなかった。

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

後期第 II 相試験及び第 III 相試験では GFF MDI の市販予定製剤を使用したため、BE 試験を実施する必要はなかった。GFF MDI とその成分単剤及び Foradil Aerolizer との BA の比較評価は、5.3.4 項（臨床薬力学（PD）試験報告書）など他の項に含めた。

5.3.1.3 *In vitro*—*In vivo* の関連を検討した試験報告書

後期第 II 相試験及び第 III 相試験では GFF MDI の市販予定製剤を使用したため、生物薬剤学試験プログラムを裏付けるための *in vitro*—*in vivo* の関連を検討する試験を実施する必要はなかった。

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

患者における PK 及び忍容性の初期評価については、5.3.4.2 項（患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書）に含めた。

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

ホルモテロール及びグリコピロニウムは、既にヒトで使用するために承認及び市販されている薬剤である。したがって、本申請のために PK に対する外因性要因の影響を検討する試験は実施していない。ポピュレーション PK 解析における外因性要因の解析結果については 5.3.3.5 項（ポピュレーション PK 試験報告書）を参照のこと。

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

すべての試験報告書は既に他の項に入れられているため、本項に含めるべき報告書はなかった。

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

本申請資料提出時点で、GFF MDI に関する市販後報告書は得られていない。

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

症例記録については、初回申請資料には含めないが、要請があった場合には提出することとする。