2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤処方の概観 6
2.7.1.1.1.1 製剤開発の概観 6
2.7.1.1.1.2 生物薬剤学試験に用いた製剤処方の要約 8
2.7.1.1.2 分析法の概観 10
2.7.1.1.2.1 *In vitro* での製剤評価に用いた試験方法 10
2.7.1.1.2.1.1 送達量均一性 10
2.7.1.1.2.1.2 空気力学的粒度分布 10
2.7.1.1.2.2 薬物濃度測定法の概観 10
2.7.1.1.2.2.1 UPLC-MS/MS 法による血漿中ホルモテロール濃度測定法（[redacted]社） 11
2.7.1.1.2.2.2 UPLC-MS/MS 法による血漿中ホルモテロール及びグリコピロニウム濃度測定法（[redacted]社） 11
2.7.1.1.2.2.3 UPLC-MS/MS 法による血漿中ホルモテロール及びグリコピロニウム濃度測定法（[redacted]社） 12
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概観 14
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.1.2.1 相対的バイオアベイラビリティ評価試験 17
2.7.1.2.1.1 PT0030901 試験 17
2.7.1.2.1.2 PT003010 試験 18
2.7.1.2.1.3 PT003006 試験 19
2.7.1.2.1.4 PT003013 試験 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.3.1 製剤処方の影響 21
2.7.1.3.2 相対的バイオアベイラビリティ 21
2.7.1.3.2.1 GP MDI に対する GFF MDI の相対的 BA 21
2.7.1.3.2.2 FF MDI に対する GFF MDI の相対的 BA 23
2.7.1.3.2.3 単剤併用時に対する GFF MDI の相対的 BA 24
2.7.1.3.2.4 Foradil Aerolizer に対する FF MDI の相対的 BA 25
2.7.1.3.2.5 GFF MDI 投与時の全身曝露量に及ぼすスペーサーの影響 26
2.7.1.3.3 食事の影響 28
2.7.1.4 付録 28

表目次

表 1　GP MDI（[redacted]）及び GFF MDI（[redacted]）におけるグリコピロニウム臭化物の送達量の比較（平均値±標準偏差）……7
表 2　生物薬剤学試験で用いた GFF MDI の製剤組成……9
表 3　GFF MDI 製剤の開発過程における製造ロットの要約……9
表 4　ヒト血漿中薬物濃度測定法のバリデーション結果の要約……13
表 5　安定性データの要約……14
表 6　生物薬剤学データの考察に使用した臨床試験一覧……16
表 7　健康被験者及び COPD 患者における GFF MDI 及び GP MDI 投与時のグリコピロニウムの相対的 BA 比較……22
表 8　健康被験者及び COPD 患者を対象に FF MDI 投与時に対する GFF MDI 投与時のホルモテロールの相対的 BA を評価した結果の要約……23
表 9　健康被験者を対象に GP MDI＋FF MDI の併用投与（単剤併用）に対する GFF MDI（配合剤）のグリコピロニウムの相対的 BA を評価した結果の要約……24
表 10　健康被験者を対象に GP MDI＋FF MDI の併用投与（単剤併用）に対する GFF MDI（配合剤）のホルモテロールの相対的 BA を評価した結果の要約……25
表 11　COPD 患者を対象に Foradil Aerolizer に対する FF MDI のホルモテロールの相対的 BA を評価した結果の要約……25
表 12　GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回反復投与後 8 日目におけるグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に基づいて比較した Aerochamber Plus VHC 非使用時に対する使用時の相対的 BA（薬物動態評価対象集団）……26
表 13　GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回反復投与後 8 日目におけるホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に基づいて比較した Aerochamber Plus VHC 非使用時に対する使用時の相対的 BA（薬物動態評価対象集団）……27
表 14　生体試料中薬物濃度測定法の要約……28
表 15　バイオアベイラビリティ評価試験で得られた薬物動態パラメータの要約……29

図目次

図 1　GP MDI（0.6, 1.2, 2.3, 4.5 及び 9.0 μg／噴霧）及び GFF MDI（0.6/4.8, 1.2/4.8, 2.3/4.8, 4.5/4.8 及び 9.0/4.8 μg／噴霧）におけるグリコピロニウム臭化物の空気力学的粒度分布（平均値）の比較……8

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
BA	バイオアベイラビリティ
C_{max}	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
DPI	吸入粉末剤
FDA	米国食品医薬品局
FF	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FF MDI	ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT005）
FPF	微粒子画分
FPM	微粒子質量
GFF MDI	グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT003）
GP	グリコピロニウム臭化物
GP MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（PT001）
HFA	ハイドロフルオロアルカン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
INN	国際一般的名称
IS	内標準物質
K_3EDTA	エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩
LABA	長時間作用性 β_2 受容体刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
LSM	最小二乗平均
MDI	定量噴霧式吸入剤
MMAD	空気力学的質量中位径
NGI	ネクストジェネレーションインパクター
PK	薬物動態
SOP	標準操作手順書
SPE	固相抽出法
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UPLC-MS/MS	超高速液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレー陽イオン化タンデム質量分析法
USP	米国薬局方
UV	紫外線
VHC	Valved holding chamber

2.7.1.1 背景及び概観

本承認申請の対象となる製品は、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（GP）と選択的長時間作用性 β_2 受容体刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（FF）を有効成分として配合した定量噴霧式吸入剤（MDI）である（以下、GFF MDI 又は PT003）。GFF MDI に含まれる個々の有効成分（GP 及び FF）については、それぞれを単一の有効成分とする MDI 製剤が単剤としても開発中であり（それぞれ GP MDI 又は PT001、及び、FF MDI 又は PT005）、配合剤である GFF MDI との適切な比較が可能である。

新規 LAMA/LABA 配合剤である GFF MDI は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する気管支拡張維持療法に使用する目的で開発しており、本申請時点では、Bevespi Aerosphere®として米国食品医薬品局（FDA）による承認を取得している。

GP MDI 及び GFF MDI に含まれる GP の用量表記は、臨床開発プログラムの過程で変更されている。2012 年 12 月より前に実施されたすべての臨床試験では、現行の米国薬局方（USP）に従って、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく用量表記が用いられていた。2012 年 12 月以降に実施されたすべての臨床試験では、国際一般的名称（INN）に準拠して、臭化物の代わりに活性本体であるグリコピロニウム（フリー体）の質量に基づく用量表記へと変更された。ただし、いずれの場合も GP の用量表記が変更されたのみであり、GP MDI 又は GFF MDI の処方が変更されたわけではない。なお、GFF MDI 及び FF MDI に含まれる FF の用量表記は、すべての臨床試験でホルモテロールフマル酸塩の質量に基づく表記が用いられている（9.6 µg のホルモテロールフマル酸塩は、10 µg のホルモテロールフマル酸塩水和物に相当）。

2.7.1.1.1項「製剤処方の概観」では、GP MDI 及び GFF MDI における GP の力価がいずれもグリコピロニウムの質量に基づく表記であることに留意すること。

2.7.1.1.2.2項「薬物濃度測定法の概観」では、薬物濃度の測定にかかるすべての報告書で“glycopyrrolate”が用いられているが、当該項を通じてグリコピロニウムと表記している。また、[redacted] 社のバリデーション報告書（TSLR 13059 及び TSLR 14053）では“glycopyrronium”と“glycopyrrolate”が同義語として用いられていることに留意すること。

2.7.1.2項及び2.7.1.3項では、個々の試験の治験総括報告書との一貫性を保持するため、特に断らない限り、本文書内の GP MDI 及び GFF MDI の用量を個々の試験の実施時に用いた表記に基づいて記述している。したがって、2012 年 12 月以降に実施した試験で GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 µg（すなわち、グリコピロニウムとして 14.4 µg）と表記された用量は、それより早期に実施した試験で 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として 18 µg）と表記された用量と同等である。さらに、本概要を通じて、血漿中の測定対象を示す場合は“グリコピロニウム”及び“ホルモテロール”を用いることとし、“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”は、製剤処方又は投与量を説明する場合にのみ用いることとする。

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

2.7.1.1.1　製剤処方の概観

GFF MDI は GP 及び FF を含有する固定用量配合剤である。力価（1 回噴霧量）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 力価の製剤のみである。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、[redacted]した GP 及び[redacted]した FF のいずれか又は両方を、多孔性粒子とともにハイドロフルオロアルカン（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、1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine、及び塩化カルシウムで構成される。

噴霧量 7.2 μg のグリコピロニウム（フリー体）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。

2.7.1.1.1.1　製剤開発の概観

GP と FF の配合剤を単一の加圧式 MDI として開発することを目的に種々の検討を行った。また、市販予定製剤及び臨床試験製剤の両方について、配合による影響がない製剤を開発することにより、GP MDI 及び FF MDI の各単剤を用いて実施した臨床試験の結果を GFF MDI 配合剤と比較することが可能であった。

加圧式 MDI は、薬物粒子のエアロゾル化に必要なエネルギーを供給するため、噴射剤を必要とする。初期の GFF MDI 処方の検討に際し、噴射剤として[redacted]種類の HFA（HFA-134a 及び[redacted]）を評価した。HFA-134a の[redacted]は、[redacted]と比較して多孔性粒子共懸濁剤の[redacted]により類似しており、HFA-134a で処方された懸濁液は、[redacted]で処方された懸濁液と比較して物理的により安定であった（懸濁液の分離速度がより遅い）。したがって、その後の開発検討では HFA-134a を選択し、すべての臨床試験で評価した処方に用いた。

[redacted]があるため、溶液処方ではなく、懸濁液処方を選択した。懸濁液処方で一般的に懸念される問題（配合による影響、懸濁液の不安定性、結晶成長等）を解決するため、処方に共懸濁剤（多孔性粒子）を加えた。最初の第 I 相臨床試験（PT0030901 試験）では、原薬を含有する多孔性粒子（ホルモテロールフマル酸塩[redacted]%含有）を[redacted]したグリコピロニウム臭化物とともに共懸濁した 製剤を用いた。以降の開発検討及び臨床試験ではいずれも、製剤中でのホルモテロールフマル酸塩の化学的安定性をさらに向上させるため、[redacted]したグリコピロニウム臭化物及び[redacted]したホルモテロールフマル酸塩水和物を[redacted]多孔性粒子と共懸濁した製剤を用いた。また、この変更に際し、製剤の *in vitro* での製剤性能への影響はなかったことから、正式な生物学的同等性試験は実施しなかった。

GP MDI 及び GFF MDI の両方について、グリコピロニウム臭化物の用量範囲[redacted]～[redacted] μg／噴霧における送達量を表 1に示す。単剤及び配合剤のいずれのデバイスからの噴霧かに関わらず、送達量について用量比例性が認められたことから、後期第 II 相試験で使用された製剤力価の範囲において配合による影響はないことが示された。

表 1　　GP MDI（[redacted]）及び GFF MDI（[redacted]）におけるグリコピロニウム臭化物の送達量の比較（平均値±標準偏差）

グリコピロニウム臭化物の力価	GP MDI 送達量（μg／噴霧）	GFF MDI 送達量（μg／噴霧）
[redacted]	[redacted]	[redacted]

GP＝グリコピロニウム臭化物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤
製剤力価はグリコピロニウム臭化物の質量として表示

GP MDI 及び GFF MDI の両方について、グリコピロニウム臭化物の用量範囲[redacted]～[redacted]μg／噴霧におけるカスケードインパクションプロファイル（空気力学的粒度分布）を図 1に示す。当該データは、GFF MDI の後期第 II 相用量設定試験（PT003005 試験）で用いた臨床試験用製剤ロットに関する測定データである。単剤及び配合剤のいずれについても、デバイスから噴霧された薬剤の微粒子画分（FPF）及び空気力学的質量中位径（MMAD）の一貫性、並びに、微粒子質量（FPM）の用量比例性が認められたことから、配合による影響がないこと、並びに、検討された用量範囲における用量比例性が確認された。



図 1　　GP MDI（[redacted]）及び GFF MDI（[redacted]）におけるグリコピロニウム臭化物の空気力学的粒度分布（平均値）の比較

GPBr＝グリコピロニウム臭化物、FPM＝微粒子質量、MMAD＝空気力学的質量中位径、FPF＝微粒子画分、GP＝グリコピロニウム臭化物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤

2.7.1.1.1.2　　生物薬剤学試験に用いた製剤処方の要約

生物薬剤学試験で使用した GFF MDI の製剤処方を表 2に要約する。

GFF MDI 製剤の開発過程では、計 [redacted] ロットが後期第 II 相試験及び第 III 相試験に用いられた。これらすべての製剤ロットの製造に際しては、基本的に同じ製造工程が用いられ、開発プログラムを通じて本質的に同じ処方及び一次容器の密封方式が採用されている。これらロットの一覧を表 3に示す。特に断らない限り、いずれのロットとも販売力価（7.2/4.8 μg／噴霧）で製造されている。

表 2　　生物薬剤学試験で用いた GFF MDI の製剤組成

試験の相	製剤力価 [a]	試験番号	成分構成比（% w/w）			
			GPBr	FF	多孔性粒子	HFA-134a
I	[redacted]	PT0030901	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	PT003009 PT003010	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	PT003010	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	PT003009	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	PT0031002	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	PT0031002	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	PT003006	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

GPBr＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩、HFA＝ハイドロフルオロアルカン
a　　グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩（μg）

表 3　　GFF MDI 製剤の開発過程における製造ロットの要約

製造ロット	製造月	製造元	製造スケール	ロット用途
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 III 相試験：PT003014、PT003018
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 III 相試験：PT003014、PT003018
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 III 相試験：PT003014
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 I 相試験：PT003010
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 I 相試験：PT003010
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 III 相試験：PT003008
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 III 相試験：PT003007
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 III 相試験：PT003006
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]	第 II 相用量設定試験（[redacted]μg／噴霧）

[redacted]: [redacted], [redacted], UK (t/a [redacted])
[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], USA

2.7.1.1.2 分析法の概観

本項では、*in vitro* での製剤評価方法、並びに、臨床プログラムの遂行に関係する生体試料中薬物濃度測定法について要約する。2 つの重要な *in vitro* 評価法（すなわち、送達量均一性及び空気力学的粒度分布）について以下のとおり要約する。送達量均一性 は、吸入デバイスから噴霧される各有効成分の質量について、吸入デバイス間及びその使用期間を通じた一貫性を保証するものである。空気力学的粒度分布の評価は、噴霧薬物量に占める吸入可能画分（すなわち、微粒子質量）の割合についても一貫性を保証するものである。

2.7.1.1.2.1 *In vitro* での製剤評価に用いた試験方法

2.7.1.1.2.1.1 送達量均一性

送達量均一性は、USP “Product Performance Tests - Nasal and Inhalation Aerosols, Sprays, and Powder”及び 1998 年 10 月発行 FDA ガイダンス案“Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products”に従って評価した。USP 装置 [redacted] として、[redacted] mm [redacted]及び[redacted]、[redacted]でコーティングされた[redacted]、並びに、アクチュエーター・マウスピースアダプターで構成される送達薬物補修装置を[redacted]真空ポンプに装着し、吸入流量を [redacted] L/min に設定した。検体抽出物を、[redacted]で分析した。

試験方法に関するより詳細な要約については、第 3 部 3.2.P.5.2 項を参照すること。分析法バリデーションの結果の要約については、第 3 部 3.2.P.5.3 項を参照すること。製剤の *in vitro* 評価試験の結果については、第 3 部 3.2.P.2.2.3 項を参照すること。

2.7.1.1.2.1.2 空気力学的粒度分布

空気力学的粒度試験は、USP “Performance Quality Tests - Inhalation and Nasal Drug Products: Aerosols, Sprays and Powders”及び 1998 年 10 月発行 FDA ガイダンス案“Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products”に従って実施した。USP 装置 [redacted] として、[redacted]を外して[redacted]を塗布した捕集カップを装着したネクストジェネレーションインパクター（NGI）をインライン流量計付きの真空ポンプに装着し、吸気流量 [redacted] L/min にて [redacted] 回吸入分のエアロゾルを捕集した。MDI デバイス、アクチュエーター、[redacted]、及び、NGI の [redacted] から[redacted]に至る各コンポーネントについて溶媒抽出を行い、[redacted] で分析した。コンポーネントごとに回収した薬物質量に基づく計算により、噴霧薬物の全体的な空気力学的粒度を測定した。

試験方法に関するより詳細な要約については、第 3 部 3.2.P.5.2 項を参照すること。分析法バリデーションの結果の要約については、第 3 部 3.2.P.5.3 項を参照すること。製剤の *in vitro* 評価試験の結果については、第 3 部 3.2.P.2.2.3 項を参照すること。

2.7.1.1.2.2 薬物濃度測定法の概観

ヒト血漿中のホルモテロール及びグリコピロニウム濃度は、超高速液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレー陽イオン化タンデム質量分析法（UPLC-MS/MS）で測定した。本測定法は、

当初、[redacted]社（[redacted], [redacted], USA）にて開発及びバリデートされた。その後、業務委託に関する標準操作手順書（SOP）及び FDA ガイダンス“Bioanalytical Methods Validation（2001 年 5 月）”に従って、[redacted]社（[redacted], [redacted], USA）に技術移転された。すべての臨床試験における薬物動態評価用の検体測定は、受託研究機関で実施した。血漿検体は、抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸三カリウム塩（K_3EDTA）を添加した採血管に採取した血液から調製した。血漿検体の調製、内標準物質（IS）の添加及び逆相系 UPLC-MS/MS による分析までの工程はオフラインで行った。IS に対する測定対象のピーク面積比、及び、重みつき最小二乗線形回帰分析により求めた検量線を用い、定量値を算出した。臨床薬物動態試験及び関連する分析法の概要表を付録の表 14に示す。

2.7.1.1.2.2.1 UPLC-MS/MS 法による血漿中ホルモテロール濃度測定法（[redacted]社）

ヒト血漿中ホルモテロール濃度の測定には、バリデートされた定量法（CTS-CHROM-SOP-200 Rev 1）を用いた。血漿検体（K_3EDTA 添加）を蛋白質沈殿により抽出したのち、抽出物を乾固及び再溶解後、遠心分離した上清を UPLC-MS/MS による分析に供した。IS には d_6-ホルモテロールを用いた。ホルモテロール及びグリコピロニウムの同時定量法の開発が進行中であったが、ホルモテロール標準品の分析のため、ホルモテロールのみを測定対象とする定量法をバリデートした（PT0050801 試験計画書）。バリデーションの結果、真度及び精度について定量下限（1.0 pg/mL）及び定量範囲（1.0～50.0 pg/mL）における定量値の信頼性が示された。短期安定性では、4°C で最大 4 時間までのベンチトップでの安定性、4°C で 3 回までの凍結融解サイクルにおける安定性、及び、10°C で 8 日間までの検体調製後の安定性が確認された。なお、短期安定性試験において、室温下、血漿中のホルモテロールは不安定であった。長期保存安定性では、-20°C 及び-80°C でそれぞれ 56 日間及び 231 日間までの安定性が確認された。PT0050801 試験で得られた検体は、安定性が確認された上記の条件及び期間の範囲内で分析された。

真度及び精度を含むバリデーションパラメータを表 4に要約する。本定量法は、ホルモテロールに対する十分な感度及び特異性を有しており、直線性、真度、精度、感度及び特異性に関するすべての要求事項及び推奨事項を満足するものであった。

2.7.1.1.2.2.2 UPLC-MS/MS 法による血漿中ホルモテロール及びグリコピロニウム濃度測定法（[redacted]社）

ヒト血漿中ホルモテロール及びグリコピロニウム濃度の同時測定には、バリデートされた定量法を用いた（CTS-CHROM-SOP-267 Rev 0）。血漿検体（K_3EDTA 添加）を自動化された固相抽出法（SPE）により抽出したのち、抽出物を乾固及び再溶解後、遠心分離した上清を UPLC-MS/MS による分析に供した。IS には d_6-ホルモテロール及び d_3-グリコピロニウムを用いた。バリデーションの結果、定量下限（ホルモテロール：1.0 pg/mL、グリコピロニウム：2.0 pg/mL）及び定量範囲（ホルモテロール：1.0～50.0 pg/mL、グリコピロニウム：2.0～100.0 pg/mL）における定量値の信頼性が示された。短期安定性では、室温下（ホルモテロール及びグリコピロニウムについてそれぞれ 2 時間及び 6 時間まで）及び 4°C（ホルモテロール及びグリコピロニウムについてそれぞれ 4 時間及び 6 時間まで）における血漿中の安定性、4°C で 3 回までの凍結融解サイクルにおける安定性、並びに、10°C で 24 時間までの検体調製後の安定性が確認された。長期保存安定性では、両測定対象とも-20°C 及び-80°C でそれぞれ 12 日間及び 280 日間までの安定性が確認された。溶血血漿又は併用薬に由来する測定可能なレベルの妨害ピークは認められなかった。

本定量法による測定に供された検体は、安定性が確認された上記の条件及び期間の範囲内で分析された。

上記定量法（CTS-CHROM-SOP-267 Rev 0）では、少数の被験者で得られた血漿中にホルモテロールと同時に溶出される妨害ピークが検出されたため、改良を行った。新しく改良した定量法（CTS-CHROM-SOP-267 Rev 1）における主な変更点は、クロマトグラフィー条件及び機器の設定である。これらの変更により、妨害ピークが定量下限の 20%未満まで低下（又は消失）した。改良後の定量法は、再度バリデートされ（VAL-RPT-1252）、定量下限及び定量範囲における定量値の信頼性が示された。検体処理後の安定性は、10°C で 48 時間まで延長されたが、定量法の変更が主に検体処理後に対するものであったことから、マトリックス中での測定対象の安定性については、再評価しなかった。溶血血漿、高脂質血漿又は併用薬に由来する測定可能なレベルの妨害ピークは認められなかった。改良後の定量法による測定に供された検体は、安定性が確認された上記の条件及び期間の範囲内で分析された。

真度及び精度を含むバリデーションパラメータを表 4に要約する。これら定量法は、両測定対象に対する十分な感度及び特異性を有しており、直線性、真度、精度、感度及び特異性に関するすべての要求事項及び推奨事項を満足するものであった。

ホルモテロール及びグリコピロニウムの標準溶液中での安定性について検討した結果、Working Standard Solution は、室温下 24 時間まで（VAL-RPT-1008、VAL-RPT-1116 及び VAL-RPT-1252）及び 4°C で 90 日間まで（MT-SP-STAB-RPT-104）安定であった。Stock Standard Solution は、4°C で 186 日間まで安定であった（ホルモテロール：STAB-RPT-100、グリコピロニウム：STAB-RPT-099）。

2.7.1.1.2.2.3　UPLC-MS/MS 法による血漿中ホルモテロール及びグリコピロニウム濃度測定法（[redacted] 社）

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

上記定量法（TSLM13059）については、グリコピロニウムの定量下限を引き下げるとともに、ホルモテロール及びグリコピロニウムの定量上限を引き上げるため、改良を行った。改良された定量法（TSLM14053）では、品質管理検体を 4 濃度（低濃度と中濃度の間に 15 pg/mL を追加）とし、機器の設定条件を変更した。改良後の定量法は、再度バリデートするとともに、前法（TSLR13059）とのクロスバリデーションを実施した。バリデーションの結果、両測定対象につ

いて、定量下限（1.0 pg/mL）及び定量範囲（1.0～200.0 pg/mL）における定量値の信頼性が示された。短期安定性については、室温下及び 5°C で 6 時間までの血漿中での安定性、5°C で 4 回までの凍結融解サイクルにおける安定性、5°C で 67 時間までの検体調製後の安定性及び 5°C で 167 時間までの再注入時再現性を確認した。長期保存安定性については、両測定対象とも-20°C 及び-80°C におけるそれぞれ 42 日間及び 103 日間までの安定性を確認した。その後、グリコピロニウムについては、5°C での凍結融解サイクルが 6 回まで、-70°C での長期保存安定性が 407 日間まで、それぞれ延長された。また、ホルモテロールについても 5°C での凍結融解サイクルが 6 回まで延長され、さらに、両測定対象とも-70°C での長期保存安定性が 1138 日間まで延長された。溶血血漿、高脂肪血漿又は併用薬に由来する測定可能なレベルの妨害ピークは認められなかった。本定量法による測定に供された検体は、安定性が確認された上記の条件及び期間の範囲内で分析された。

真度及び精度を含むバリデーションパラメータを表 4に要約し、安定性データを表 5に要約する。本定量法は、両測定対象に対する十分な感度及び特異性を有しており、直線性、真度、精度、感度及び特異性に関するすべての要求事項及び推奨事項を満足するものであった。

ホルモテロール及びグリコピロニウムの標準品、並びに、それぞれ対応する IS の溶液中での安定性について検討した結果、Working Standard Solution については、室温下 3 時間まで及び 5°C で 43 日間までの安定性がそれぞれ確認された（TSLR14053）。Stock Standard Solution については、ホルモテロール及びグリコピロニウムについて 5°C でそれぞれ 90 日間及び 168 日間までの安定性が確認された（TSLR13059）。

表 4　　ヒト血漿中薬物濃度測定法のバリデーション結果の要約

報告書番号 定量法番号	測定対象	マトリックス（抗凝固剤）	定量法	回帰モデル 重み	定量範囲 (pg/mL)	精度（%CV）		真度（%bias）	
						測定間	測定内	測定間	測定内
VAL-RPT-1008/ CTS-CHROM-SOP-200 REV1	FOR	ヒト血漿 (K_3EDTA)	UPLC-MS/MS	Linear $1/(Conc)^2$	1.0-50.0	≤6.5%	≤7.0%	±7.7%	±5.3%
VAL-RPT-1116/ CTS-CHROM-SOP-267 REV0	FOR	ヒト血漿 (K_3EDTA)	UPLC-MS/MS	Linear $1/(Conc)^2$	1.0-50.0	≤10.9%	≤6.2%	±8.5%	±8.7%
	GLY			Linear 1/(Conc)	2.0-100.0	≤8.8%	≤2.1%	±10.3%	±13.7%
VAL-RPT-1252/ CTS-CHROM-SOP-267 REV1	FOR	ヒト血漿 (K_3EDTA)	UPLC-MS/MS	Linear 1/(Conc)	1.0-50.0	≤6.9%	≤5.4%	±2.4%	±7.7%
	GLY				2.0-100.0	≤3.9%	≤3.6%	±2.9%	±5.2%
TSLR13-059/ TSLM13059	FOR	ヒト血漿 (K_3EDTA)	UPLC-MS/MS	Linear 1/(Conc)	1.0-50.0	NA	≤2.6%	NA	±8.0%
	GLY				2.0-100.0	NA	≤3.5%	NA	±4.3%
TSLR14-053/ TSLM14053	FOR	ヒト血漿 (K_3EDTA)	UPLC-MS/MS	Linear 1/(Conc)	1.0-200.0	≤2.7%	≤4.3%	±2.3%	±4.7%
	GLY					≤2.0%	≤5.0%	±4.7%	±7.3%

FOR＝ホルモテロール、GLY＝グリコピロニウム、K_3EDTA＝エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩、CV＝変動係数、UPLC-MS/MS＝超高速液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレー陽イオン化タンデム質量分析法、NA＝適用せず

表 5　　安定性データの要約

報告書番号 定量法番号	測定対象	全血	血漿				抽出液	
		室温 5℃	非凍結	凍結保存		凍結融解 サイクル	前処理後	再注入時 再現性
				-20℃	-80℃			
VAL-RPT-1008/ CTS-CHROM- SOP-200 REV1	FOR	NA	0 時間／室温 4 時間／4℃	56 日	231 日	3 回／4℃	8 日／10℃	NA
VAL-RPT-1116/ CTS-CHROM- SOP-267 REV0	FOR	NA	2 時間／室温 4 時間／4℃	12 日	280 日	3 回／4℃	24 時間／10℃	NA
	GLY	NA	6 時間／室温 6 時間／4℃	12 日	280 日	3 回／4℃	24 時間／10℃	NA
VAL-RPT-1252/ CTS-CHROM- SOP-267 REV1	FOR	NA	2 時間／室温 4 時間／4℃	12 日	280 日	3 回／4℃	48 時間／10℃	NA
	GLY	NA	6 時間／室温 6 時間／4℃	12 日	280 日	3 回／4℃	48 時間／10℃	NA
TSLR13-059/ TSLM13059	FOR	2 時間	2 時間／室温 4 時間／4℃ 12 時間／5℃ 間接光	217 日	280 日	6 回／5℃	48 時間／10℃ 73 時間／5℃	140 時間／10℃ 193 時間／5℃
	GLY	2 時間	2 時間／室温 4 時間／4℃ 12 時間／5℃ 間接光	217 日	280 日	6 回／5℃	48 時間／10℃ 73 時間／5℃	140 時間／10℃ 193 時間／5℃
TSLR14-053/ TSLM14053	FOR	2 時間	6 時間／室温 6 時間／5℃	42 日	1138 日 [a]	6 回／5℃	67 時間／5℃	167 時間／5℃
	GLY	2 時間	6 時間／室温 6 時間／5℃	42 日	1138 日 [a]	6 回／5℃	67 時間／5℃	167 時間／5℃

FOR：ホルモテロール、GLY：グリコピロニウム、NA：適用せず
a　-70°C

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の概観

GFF MDI の生物薬剤学試験には、以下の試験が含まれる：

- GFF MDI と各単剤との間で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（PT0030901 試験、PT003009 試験、PT003010 試験、PT0031002 試験、及び PT003006 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（PT0050801 試験、PT005003 試験、及び PT0031002 試験）
- GFF MDI を単体又はスペ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（PT003013 試験）

GFF MDI の生物薬剤学試験では、絶対的 BA を評価していない。また、吸入剤であることから、BA に及ぼす食事の影響も評価しなかった。

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 の変更前の製剤は、PT0030901 試験及び PT0050801 試験においてのみ使用された。それ以降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。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

GFF MDI の開発プログラムで実施した生物薬剤学試験には、GFF MDI を各単剤又は単剤併用と比較した相対的 BA 試験が含まれる。

本概要中で生物薬剤学データの考察に使用したすべての臨床試験を表 6に要約する。2.7.2 臨床薬理及び 2.7.3 臨床的有効性に含まれる幾つかの試験の要約については、表 6に注釈を記載した。本概要に収載した試験で得られた薬物動態パラメータの一覧を表 15に示す。

表 6　　生物薬剤学データの考察に使用した臨床試験一覧

試験番号（実施国）	試験デザイン	試験目的	投与方法（回数）	治験薬	被験者		記述的要約記載箇所
					背景 平均年齢（範囲）	例数 (男／女)	
PT0030901[a] (AUS)	無作為化 二重盲検 4 期 4 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI + GFF MDI 72/9.6 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI + GP MDI 72 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI + FF MDI 9.6 µg GP MDI 72 µg + FF MDI 9.6 µg	健康成人 27.4 歳 (19-47 歳)	16 (5/11)	2.7.1.2.1.1
PT003009 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 5 期 5 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	Thorough QT/QTc	経口吸入（単回）	GFF MDI 115.2/38.4 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg GP MDI 115.2 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI ﾓｷｼﾌﾛｷｻｼﾝ 400 mg（経口／非盲検）	健康成人 31.0 歳 (19-45 歳)	69 (44/25)	2.7.2.2.2.5.1
PT003010 (USA)	無作為化 二重盲検 4 期 4 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	日本人での安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	GFF MDI 28.8/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg GP MDI 28.8 µg GP MDI 14.4 µg	日本人 健康成人 29.8 歳 (18-40 歳)	24 (13/11)	2.7.1.2.1.2
PT0031002[a] (USA) (AUS) (NZL)	無作為化 多施設 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 二重盲検 4 期 8 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（7 日間）	GFF MDI 72/9.6 µg BID GFF MDI 36/9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID FF MDI 9.6 µg BID FF MDI 7.2 µg BID FA 12 µg BID SH 18 µg QD ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI BID	COPD 患者[b] 63.4 歳 (40-80 歳)	122 (69/53)	2.7.2.2.2.9.1
PT003006 [PK sub-study] (USA) (AUS) (NZL)	無作為化 多施設 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 二重盲検 並行群間	薬物動態（蓄積性の評価）	経口吸入（24 週）	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID FF MDI 9.6 µg BID ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI BID SH 18 µg QD	COPD 患者[b] 60.7 歳 (41-79 歳)	292 (168/124)	2.7.1.2.1.3
PT003013 (USA)	無作為化 非盲検 2 期 2 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	ｽﾍﾟｰｻｰ使用による影響	経口吸入（7 日間）	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID w/ or w/o Aerochamber Plus spacer	COPD 患者[b] 62 歳 (44-79 歳)	79 (40/39)	2.7.1.2.1.4
PT0050801 (AUS) (NZL)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 5 期 5 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	FF MDI 9.6 µg FF MDI 4.8 µg FF MDI 2.4 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI FA 12 µg（非盲検）	COPD 患者[c] 65 歳 (41-79 歳)	34 (18/16)	2.7.2.2.2.6.1
PT005003 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 6 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	FF MDI 19.2 µg FF MDI 9.6 µg FF MDI 7.2 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI FA 12 µg（非盲検） FA 24 µg（非盲検）	COPD 患者[c] 63 歳 (46-77 歳)	50 (26/24)	2.7.2.2.2.6.2

AUS：オーストラリア、USA：米国、NZL：ニュージーランド、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP：グリコピロニウム臭化物、FF：ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI：定量噴霧式吸入剤、QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回、SH＝Spiriva Handihaler、FA＝Foradil Aerolizer

a　2012 年 12 月より前に実施された臨床試験（PT0030901 試験及び PT0031002 試験）では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記が用いられた（グリコピロニウム臭化物の 36 µg 及び 72 µg はそれぞれグリコピロニウムの 28.8 µg 及び 57.6 µg に相当）

b　中等症～最重症の COPD 患者

c　中等症～重症の COPD 患者（サルブタモールによる治療が可能な症例）

2.7.1.2.1 相対的バイオアベイラビリティ評価試験

GFF MDI で相対的 BA を評価した試験は 8 試験あり、3 試験は健康被験者、5 試験は COPD 患者を対象とした。また、8 試験中 5 試験では、GFF MDI と単剤との相対的 BA を評価した。PT0030901 試験では、GP MDI 及び FF MDI の各単剤併用投与時に対する GFF MDI（配合剤）の相対的 BA についても評価した。PT0050801 試験、PT005003 試験及び PT0031002 試験では、FF MDI 又は GFF MDI と Foradil Aerolizer との相対的 BA についても評価した。本項では、PT0030901 試験、PT003010 試験及び PT003006 試験について記述する。PT0050801 試験、PT005003 試験、PT003009 試験及び PT0031002 試験については、これら試験の主要目的が薬力学に関連するものであったことから、2.7.2 臨床薬理に記載する。PT003013 試験については、当該試験の主要目的が肺機能の評価であったことから、2.7.3 臨床的有効性に記載する。

2.7.1.2.1.1 PT0030901 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、健康被験者を対象とする無作為化二重盲験単回投与 4 期 4 群クロスオーバー試験であり、GFF MDI を単回投与した際の安全性及び薬物動態を、GP MDI 又は FF MDI の単独投与、若しくは、GP MDI と FF MDI をそれぞれ独立した吸入器の併用により単回投与した場合と比較するために実施した。11 名の女性及び 5 名の男性（平均年齢：27.4 歳、範囲：19～47 歳）が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。無作為化された 4 シークエンスに対し、下記 4 種類の処置が単回吸入投与により実施された：

- プラセボ MDI＋GP MDI 72 µg（PT001）
- プラセボ MDI＋FF MDI 9.6 µg（PT005）
- プラセボ MDI＋GFF MDI 72/9.6 µg（PT003）
- GP MDI 72 µg（PT001）＋FF MDI 9.6 µg（PT005）

なお、本試験で用いた GFF MDI 及び FF MDI は初期製剤であり（2.7.1.1.1.1項参照）、1 回の投与につき 4 回の吸入が必要であった（すなわち、各被験者は上記の各処置につき合計 8 回の吸入が必要）。グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度は、投与後 12 時間まで測定した。

結果：グリコピロニウムについて比較した場合、GFF MDI 72/9.6 µg 投与時の投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-12}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、単剤併用（GP MDI 72 µg＋FF MDI 9.6 µg）又は GP MDI 72 µg の単独投与と比較して低値を示し、BA の低下が示唆された。単剤併用（GP MDI 72 µg＋FF MDI 9.6 µg）に対する配合剤（GFF MDI 72/9.6 µg）の幾何最小二乗平均（LSM）比及び 90%信頼区間は、AUC_{0-12} 及び C_{max} についてそれぞれ 0.79（0.57～1.10）及び 0.67（0.49～0.92）であり、GP MDI 72 µg 単独投与に対する配合剤（GFF MDI 72/9.6 µg）の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間は、AUC_{0-12} 及び C_{max} についてそれぞれ 0.51（0.36～0.72）及び 0.76（0.51～1.14）であった。

一方、ホルモテロールの AUC_{0-12} は、GFF MDI 72/9.6 µg 投与時と単剤併用（GP MDI 72 µg＋FF MDI 9.6 µg）の間で類似していた。ホルモテロールの AUC_{0-12} について算出した単剤併用（GP MDI 72 µg＋FF MDI 9.6 µg）に対する配合剤（GFF MDI 72/9.6 µg）の幾何 LSM 比は 0.94 であり、90%信頼区間は 0.85～1.05 と生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。ホルモテロ

ールの C_{max} について算出した単剤併用（GP MDI 72 μg＋FF MDI 9.6 μg）に対する配合剤（GFF MDI 72/9.6 μg）の幾何 LSM 比は 0.91 であったが、90%信頼区間は 0.75～1.10 であり、下限値は 0.80 を下回った。FF MDI 単独投与時との比較では、グリコピロニウム臭化物と併用した際のホルモテロールの BA の上昇が示唆された。FF MDI 9.6 μg 単独投与に対する配合剤（GFF MDI 72/9.6 μg）の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} についてそれぞれ 1.19（1.13～1.26）及び 1.15（0.97～1.37）であった。

本試験において GFF MDI の忍容性は良好であった。また、GFF MDI 投与時の安全性プロファイルは、FF MDI 又は GP MDI の単独投与、若しくは、GP MDI 及び FF MDI をそれぞれ独立した吸入器を用いて併用投与した場合と同様であった。有害事象、血清カリウム又は他の臨床検査値、バイタルサイン、心電図、若しくは、スパイロメトリーのいずれにおいても、GFF MDI について重要な安全上の傾向又は兆候は認められなかった。

2.7.1.2.1.2　PT003010 試験

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

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

GFF MDI 14.4/9.6 μg と GP MDI 14.4 μg の比較では、グリコピロニウムの AUC について 2 剤配合時のわずかな低下が認められ、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}12}$ について算出した GP MDI 14.4 μg に対する GFF MDI 14.4/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 0.8948（0.688～1.1639）及び 0.8801（0.7383～1.0492）であった。一方、グリコピロニウムの C_{max} については、ホルモテロールフマル酸塩水和物との併用に伴う上昇が認められ、GP MDI 14.4 μg に対する GFF MDI 14.4/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間は 1.2276（0.9703～1.5531）であった。

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

ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について算出した GFF MDI 14.4/9.6 μg に対する GFF MDI 28.8/9.6 μg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.0115（0.8687～1.1778）、

1.0442（0.8690～1.2548）及び 0.9873（0.7826～1.2454）であった。これらの結果から、ホルモテロールの曝露量が 2 つの処方間で類似していることが示唆された。

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

2.7.1.2.1.3 PT003006 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とする多施設無作為化二重盲験並行群間比較反復投与（24 週間）プラセボ及び実薬対照試験であり、GFF MDI（14.4/9.6 µg 1 日 2 回）、GP MDI（14.4 µg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）について、それぞれプラセボ MDI 及び実薬対照として Spiriva Handihaler（チオトロピウム臭化物吸入粉末剤 18 µg 1 日 1 回、非盲験）と比較することにより、有効性及び安全性を評価するために実施した。薬物動態評価を目的とするサブスタディでは、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI について Day 1（Visit 4）から Week 12（Visit 8）における全身曝露の蓄積性を評価した。PK サブスタディには、合計 292 名の被験者（平均年齢：60.7 歳、範囲：41～79 歳）が割り付けられた。これらの被験者は、GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg、FF MDI 9.6 µg 又はプラセボ MDI のいずれかの群に無作為に割り付けられ、これらの薬剤を経口吸入にて 1 日 2 回反復投与された。薬物動態解析のための採血は、Day 1（Visit 4）及び Week 12（Visit 8）のそれぞれ投与後 12 時間まで実施した。有効性に関するデータは 2.7.3 臨床的有効性に示す。

結果：Day 1 におけるグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した GP MDI 14.4 µg に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 0.9425（0.7852～1.1314）及び 1.0092（0.8300～1.2272）であり、Week 12 において対応する幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.0060（0.8423～1.2014）及び 1.0910（0.8887～1.3392）であった。以上の結果から、Day 1 及び Week 12 のいずれにおいても、評価した製剤間でグリコピロニウムの BA が類似していることが示唆された。グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について同一処方内で Week 12 と Day 1 を比較した結果、反復投与に伴うグリコピロニウムの蓄積性が示唆された。GFF MDI 14.4/9.6 µg 反復投与時のグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に基づく累積係数（Week 12/Day 1）はそれぞれ 2.2985 及び 1.3952 であり、GP MDI 14.4 µg 反復投与時の対応する値（それぞれ 1.9948 及び 1.2610）と類似していた。

Day 1 におけるホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出した FF MDI 9.6 µg に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.1211（0.9933～1.2652）及び 1.1876（1.0487～1.3450）であり、Week 12 において対応する幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.0091（0.8837～1.1524）及び 1.0133（0.8860～1.1589）であった。以上の結果から、Day 1 及び Week 12 のいずれにおいても、評価した製剤間でホルモテロールの BA が類似していることが示唆された。ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について同一処方内で Week 12 と Day 1 を比較した結果、反復投与に伴うホルモテロールの軽度の蓄積性が示唆された。GFF MDI 14.4/9.6 µg 反復投与時のホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に基づく累積係数（Week 12/Day 1）はそれぞれ 1.5182 及び 1.3164 であり、FF MDI 9.6 µg 反復投与時の対応する値（それぞれ 1.6179 及び 1.5110）と類似していた。

2.7.1.2.1.4 PT003013 試験

PT003013 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に米国で実施した無作為化 2 期非盲験反復投与（7 日間）多施設クロスオーバー法による第 III 相試験であり、GFF MDI（14.4/9.6 µg 1 日 2 回）の有効性、安全性及び薬物動態に及ぼすスペーサー（Aerochamber Plus Valved Holding Chamber (VHC)）使用の有無による影響を評価するために実施した。本試験の主要目的は、GFF MDI 反復投与時の有効性に及ぼすスペーサー使用の有無による影響を、投与開始後 7 日における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づいて比較評価することであった。本試験の副次目的は、GFF MDI 反復投与時の全身曝露に及ぼすスペーサー使用の有無による影響を、投与開始後 7 日におけるグリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度に基づいて評価することであった。

合計 80 名の被験者が割り付けられ、70 例（87.5%）が両治療期を完了した。Modified intent-to-treat 評価集団における被験者の平均年齢は 62.5 歳（範囲：44～79 歳）であり、男女比は均等（各 50%）となるように割り付けられた。被験者の 82.4%は白人であり、平均 BMI は 28.0 kg/m^2（範囲：17.2～45.7 kg/m^2）であった。

グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.1599（0.9974～1.3489）及び 1.2501（1.0387～1.5044）であった。ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について算出したスペーサー非使用時に対するスペーサー使用時の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間はそれぞれ 0.9666（0.8669～1.0778）及び 1.0326（0.8922～1.1952）であり、いずれの 90%信頼区間も生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

GFF MDI の吸入に際しスペーサーを使用した場合、スペーサー非使用時と比較して Day 8 におけるグリコピロニウムの曝露量はわずかに増加（16%～25%）したが、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は類似していた。Day 8 におけるホルモテロールの曝露量は 2 つの処置間で同等であり、t_{max}（中央値）は類似していた。Day 8 におけるグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} 並びにホルモテロールの C_{max} については、いずれも大きな被験者内変動（> 30%）が認められた。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤処方の影響

GP MDI 製剤について臨床試験間での処方変更はなかった。GP MDI は、[redacted]したグリコピロニウム臭化物結晶を、[redacted]した多孔性粒子とともに HFA-134a を用いて共懸濁させることにより調製した。

FF MDI の初期の製剤は、ホルモテロールフマル酸塩を含有する多孔性粒子を[redacted]したのち HFA-134a に懸濁させた処方であった。この製剤は、PT0030901 試験及び PT0050801 試験に用いられた。開発プログラムの途中で、FF MDI 製剤は、[redacted]したホルモテロールフマル酸塩水和物結晶を、[redacted]した多孔性粒子とともに HFA-134a を用いて共懸濁した処方へ変更した。この変更は、製剤中でのホルモテロールフマル酸塩の化学的安定性を向上させるために行われた。この変更に際し、*in vitro* での製剤性能への影響はなかったことから、正式な生物学的同等性試験は実施しなかった。

GFF MDI の初期の製剤は、ホルモテロールフマル酸塩を含有する多孔性粒子を[redacted]したのち、[redacted]したグリコピロニウム臭化物とともに HFA-134a を用いて共懸濁させることにより調製した処方であった。この製剤は、PT0030901 試験に用いられた。開発プログラムの途中で、GFF MDI 製剤は、[redacted]したグリコピロニウム臭化物及び[redacted]したホルモテロールフマル酸塩水和物を、[redacted]した多孔性粒子とともに HFA-134a を用いて共懸濁した処方に変更した。

2.7.1.3.2 相対的バイオアベイラビリティ

グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態は、第 II 相及び第 III 相試験において、GFF MDI（配合剤）、並びに、GP MDI 又は FF MDI のいずれかを投与することにより評価した。各製剤投与時の全身曝露量の関係を理解するため、GP MDI 又は FF MDI に対する GFF MDI の相対的 BA を評価した。

2.7.1.3.2.1 GP MDI に対する GFF MDI の相対的 BA

健康被験者を対象とする相対的 BA 試験が 3 試験実施された（PT0030901 試験、PT003009 試験及び PT003010 試験）。これらの試験では、GP 単剤として GP MDI が用いられた。中等症から最重症の COPD 患者を対象とする後期第 II 相試験（PT0031002 試験）及び第 III 相試験（PT003006 試験）では、GP MDI に対する GFF MDI の相対的 BA が評価された。健康被験者及び COPD 患者を対象として GFF MDI 及び GP MDI を投与した際のグリコピロニウムの相対的 BA を評価した結果を表 7に要約する。

表 7　　健康被験者及び COPD 患者における GFF MDI 及び GP MDI 投与時のグリコピロニウムの相対的 BA 比較

試験番号	被験者	比較の形式	投与回数（評価時点）	AUC_{0-12}		C_{max}	
				比 [a]	90% CI	比 [a]	90% CI
PT0030901	健康成人	GFF MDI 72[c]/9.6 μg vs. GP MDI 72[c] μg	単回	0.51	0.36～0.72[b]	0.76	0.51～1.14[b]
PT003009	健康成人	GFF MDI 115.2/38.4 μg vs. GP MDI 115.2 μg	単回	0.85	0.72～0.99	0.97	0.82～1.16
PT003010	日本人健康成人	GFF MDI 28.8/9.6 μg vs. GP MDI 28.8 μg	単回	0.91	0.77～1.08	1.00	0.80～1.25
		GFF MDI 14.4/9.6 μg vs. GP MDI 14.4 μg	単回	0.88	0.74～1.05	1.23	0.97～1.55
PT0031002	COPD 患者	GFF MDI 36[d]/9.6 μg BID vs. GP MDI 36[d] μg BID	定常状態 (Day 7)	0.91	0.80～1.05	0.86	0.74～0.99
PT003006	COPD 患者	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID vs. GP MDI 14.4 μg BID	単回 (Day 1)	0.94	0.79～1.13	1.01	0.83～1.23
			定常状態 (Week 12)	1.01	0.84～1.20	1.09	0.89～1.34

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP＝グリコピロニウム臭化物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、BID＝1 日 2 回

a 幾何最小二乗平均の比（GFF MDI/GP MDI）、b 95%信頼区間、c グリコピロニウムとして 57.6 μg、d グリコピロニウムとして 28.8 μg

出典：治験総括報告書（PT0030901 試験）の表 7-4、治験総括報告書（PT003009 試験）の表 26、治験総括報告書（PT003010 試験）の表 12、治験総括報告書（PT0031002 試験）の付録 12.1.12（PK report）表 6、治験総括報告書（PT003006 試験）の表 9-3

グリコピロニウムの相対的 BA 評価の結果を以下に要約する：

- PT0030901 試験（健康被験者）では、GFF MDI を投与した際のグリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM が、GP MDI を投与した場合と比較してそれぞれ 49%及び 24%低値を示した。しかしながら、この試験では GFF MDI の初期の製剤が用いられており（2.7.1.1.1項参照）、1 投与あたり 4 回の吸入が必要であった。したがって、この試験の結果は、GFF MDI の市販予定製剤に反映されるものではない。また、本試験における症例数（16 例）は、以降の試験と比べて少なかった。
- PT003009 試験及び PT003010 試験（健康被験者）において、グリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM を GFF MDI 投与時と GP MDI 投与時の間で比較した際の違いはそれぞれ 15%及び 23%以内であった。
- PT0031002 試験（COPD 患者）において、グリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM を GFF MDI 反復投与時と GP MDI 反復投与時の間で比較した際の違いはそれぞれ 9%及び 14%以内であった。
- PT003006 試験（COPD 患者）において、反復投与後の定常状態におけるグリコピロニウムの AUC_{0-12} について算出した GP MDI に対する GFF MDI の幾何 LSM 比は 1.01 であり、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。一方、反復投与後の定常状態におけるグリコピロニウムの C_{max} について算出した GP MDI に対する GFF

MDI の幾何 LSM 比は 1.09 であったが、90%信頼区間の上限値（1.34）は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）を上回った。

- 総じて、GFF MDI 投与時のグリコピロニウムの全身曝露量は、GP MDI 投与時と類似していた。

2.7.1.3.2.2 FF MDI に対する GFF MDI の相対的 BA

健康被験者を対象とする相対的 BA 試験を 1 試験実施した（PT0030901 試験）。この試験では、FF 単剤として FF MDI が用いられた。中等症から最重症の COPD 患者を対象とする後期第 II 相試験（PT0031002 試験）及び第 III 相試験（PT003006 試験）では、FF MDI に対する GFF MDI の相対的 BA を評価した。健康被験者及び COPD 患者を対象として GFF MDI 及び FF MDI を投与した際のホルモテロールの相対的 BA を評価した結果を表 8に要約する。

表 8 健康被験者及び COPD 患者を対象に FF MDI 投与時に対する GFF MDI 投与時のホルモテロールの相対的 BA を評価した結果の要約

試験番号	被験者	比較の形式	投与回数（評価時点）	AUC_{0-12}		C_{max}	
				比 [a]	90% CI	比 [a]	90% CI
PT0030901	健康成人	GFF MDI 72[b]/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg	単回	1.19	1.13～1.26	1.15	0.97～1.37
PT0031002	COPD 患者	GFF MDI 36[c]/9.6 µg BID vs. FF MDI 9.6 µg BID	定常状態 (Day 7)	0.93	0.82～1.06	0.86	0.74～1.00
PT003006	COPD 患者	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID vs. FF MDI 9.6 µg BID	単回 (Day 1)	1.12	0.99～1.27	1.19	1.05～1.35
			定常状態 (Week 12)	1.01	0.88～1.15	1.01	0.89～1.16

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、BID＝1 日 2 回

a 幾何最小二乗平均の比（GFF MDI/FF MDI）、b グリコピロニウムとして 57.6 µg、c グリコピロニウムとして 28.8 µg

出典：治験総括報告書（PT0030901 試験）の表 7-6、治験総括報告書（PT0031002 試験）の付録 12.1.12（PK report）表 7、治験総括報告書（PT003006 試験）の表 9-6

ホルモテロールの相対的 BA 評価の結果を以下に要約する：

- PT0030901 試験（健康被験者）では、GFF MDI を投与した際のホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM が、FF MDI を投与した場合と比較してそれぞれ 19%及び 15%高値を示した。しかしながら、この試験では GFF MDI の初期の製剤が用いられており（2.7.1.1.1項参照）、1 投与あたり 4 回の吸入が必要であった（すなわち、各被験者は 1 回の処置につき、実薬 4 回及びプラセボ 4 回の計 8 回吸入することになる）。したがって、この試験の結果は、GFF MDI の市販予定製剤に反映されるものではない。また、本試験における症例数（16 例）は、以降の試験と比べて少なかった。

- PT0031002 試験（COPD 患者）において、ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM を GFF MDI 反復投与時と FF MDI 反復投与時の間で比較した際の違いはそれぞれ 7%及び 14%以内であった。
- PT003006 試験（COPD 患者）において、反復投与後の定常状態におけるホルモテロールの AUC_{0-12} について算出した FF MDI に対する GFF MDI の幾何 LSM 比は 1.01 であり、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。同様に、反復投与後の定常状態におけるホルモテロールの C_{max} について算出した FF MDI に対する GFF MDI の幾何 LSM 比は 1.01 であり、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。
- 総じて、GFF MDI 投与時のホルモテロールの全身曝露量は、FF MDI 投与時と類似していた。

2.7.1.3.2.3 単剤併用時に対する GFF MDI の相対的 BA

前述した相対的 BA 評価に加え、GFF MDI 開発プログラムの最初に実施した PT0030901 試験では、健康被験者を対象に、GFF MDI（配合剤）、又は、GP MDI 及び FF MDI を同時投与（単剤併用）した際の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している。ただし、この試験では、GFF MDI 及び FF MDI について初期の製剤処方が用いられており、各被験者は 1 投与につき 4 回の吸入が必要であった。したがって、この試験の結果は GFF MDI の市販予定製剤に反映されるものではない。

本試験で得られたグリコピロニウム及びホルモテロールに関する結果をそれぞれ表 9及び表 10に要約する。

表 9 健康被験者を対象に GP MDI＋FF MDI の併用投与（単剤併用）に対する GFF MDI（配合剤）のグリコピロニウムの相対的 BA を評価した結果の要約

試験番号	被験者	比較の形式	投与回数	AUC_{0-12}		C_{max}	
				比 [a]	95% CI	比 [a]	95% CI
PT0030901	健康成人	GFF MDI 72[b]/9.6 µg vs. GP MDI 72[b] µg + FF MDI 9.6 µg	単回	0.79	0.57～1.10	0.67	0.49～0.92

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤
a 幾何最小二乗平均の比（GFF MDI / GP MDI + FF MDI）、b グリコピロニウムとして 57.6 µg
出典：治験総括報告書（PT0030901 試験）の表 7-4

グリコピロニウムの相対的 BA 評価の結果を以下に要約する：

- グリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM を配合剤（GFF MDI）と単剤併用（GP MDI＋FF MDI）の間で比較した際の違いはそれぞれ 21%及び 33%以内であった。

表 10　健康被験者を対象に GP MDI＋FF MDI の併用投与（単剤併用）に対する GFF MDI（配合剤）のホルモテロールの相対的 BA を評価した結果の要約

試験番号	被験者	比較の形式	投与回数	AUC_{0-12}		C_{max}	
				比 [a]	95% CI	比 [a]	95% CI
PT0030901	健康成人	GFF MDI 72[b]/9.6 µg vs. GP MDI 72[b] µg + FF MDI 9.6 µg	単回	0.94	0.85～1.05	0.91	0.75～1.10

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤
a 幾何最小二乗平均の比（GFF MDI / GP MDI + FF MDI）、b グリコピロニウムとして 57.6 µg
出典：治験総括報告書（PT0030901 試験）の表 7-6

ホルモテロールの相対的 BA 評価の結果を以下に要約する：

- ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM を配合剤（GFF MDI）と単剤併用（GP MDI＋FF MDI）の間で比較した際の違いはそれぞれ 6%及び 9%以内であった。

要約すると、配合剤（GFF MDI）投与時のグリコピロニウムの曝露量は、単剤併用（GP MDI＋FF MDI）と比較して低下したが、ホルモテロールの曝露量は概して類似していた。ただし、この比較結果を GFF MDI の市販予定製剤に外挿することはできない。

2.7.1.3.2.4　Foradil Aerolizer に対する FF MDI の相対的 BA

ホルモテロールについて Foradil Aerolizer（定量値：12 µg、噴霧量：約 10 µg）に対する FF MDI（噴霧量：9.6 µg）の相対的 BA を評価する試験を 3 試験実施した。結果を表 11に要約する。

表 11　COPD 患者を対象に Foradil Aerolizer に対する FF MDI のホルモテロールの相対的 BA を評価した結果の要約

試験番号	被験者	比較の形式	投与回数（評価時点）	AUC_{0-12}		C_{max}	
				比 [a]	90% CI	比 [a]	90% CI
PT0050801	COPD 患者	FF MDI 9.6 µg vs. Foradil Aerolizer 12 µg	単回	0.86	0.74～0.99	1.01	0.84～1.22
PT005003	COPD 患者	FF MDI 9.6 µg vs. Foradil Aerolizer 12 µg	単回	0.95	0.87～1.04	0.96	0.86～1.06
PT0031002	COPD 患者	FF MDI 9.6 µg BID vs. Foradil Aerolizer 12 µg BID	定常状態 (Day 7)	0.95	0.86～1.05	0.94	0.83～1.06

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、BID＝1 日 2 回
a 幾何最小二乗平均の比（FF MDI/Foradil Aerolizer）
出典：治験総括報告書（PT0050801 試験）の表 7-5、治験総括報告書（PT005003 試験）の表 28、治験総括報告書（PT0031002 試験）の付録 12.1.2（PK report）表 17

- PT005003 試験及び PT0031002 試験において、ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した Foradil Aerolizer に対する FF MDI の幾何 LSM 比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。
- PT0050801 試験において生物学的同等性を示すことはできなかった。ホルモテロールの AUC_{0-12} の幾何 LSM について FF MDI と Foradil Aerolizer の間で比較した際の違いは 15%以内であったが、90%信頼区間の下限値は 0.80 を下回った。ホルモテロールの C_{max} について算出した 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

2.7.1.3.2.5 GFF MDI 投与時の全身曝露量に及ぼすスペーサーの影響

エアロゾルの噴霧を吸気タイミングと同期させることが困難な患者では、吸入薬の使用に際しスペーサーを使用することがある。このスペーサーの影響を検討するため、PT003013 試験では、中等症から最重症の COPD 患者を対象とする GFF MDI の 7 日間反復投与に際し、スペーサー（Aerochamber Plus VHC）使用時と非使用時の間で、有効性、薬物動態及び安全性を比較評価した。本試験の結果、GFF MDI の使用に際し、Aerochamber Plus VHC 使用時と非使用時の間で、肺機能の改善効果は類似しており、臨床的に意味のある薬効の違いは認められなかったことから、治療効果の同等性が示された（詳細は、臨床的有効性 2.7.3.2.3.3 項を参照）。本試験で得られた相対的 BA に関する知見の詳細は、本項に記載する。

GFF MDI の反復投与 8 日目におけるグリコピロニウムの AUC_{0-12}（算術平均値）及び C_{max}（算術平均値）は、Aerochamber Plus VHC 使用時ではそれぞれ 128.00 pg･h/mL 及び 34.03 pg/mL、Aerochamber Plus VHC 非使用時ではそれぞれ 111.39 pg･h/mL 及び 26.55 pg/mL であり、Aerochamber Plus VHC 使用時では非使用時と比較してより高いグリコピロニウムの全身曝露量が認められた。Aerochamber Plus VHC 使用時及び非使用時における投与 8 日目のグリコピロニウムの t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.10 及び 0.12 時間であり、2 つの用法間で類似していた。

GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回反復投与後 8 日目におけるグリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} に基づいて比較した Aerochamber Plus VHC 使用時及び非使用時の相対的 BA の評価結果を表 12に示す。

表 12 GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回反復投与後 8 日目におけるグリコピロニウムの AUC_{0-12} 及び C_{max} に基づいて比較した Aerochamber Plus VHC 非使用時に対する使用時の相対的 BA（薬物動態評価対象集団）

グリコピロニウムの曝露量	例数	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 [c]	90% CI	被験者内変動係数
		w/ Spacer [a]	w/o Spacer [b]			
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	47	109.26	94.20	1.1599	0.9974～1.3489	45.4%
C_{max} (pg/mL)	57	27.34	21.87	1.2501	1.0387～1.5044	64.6%

AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間
a スペーサー使用時、b スペーサー非使用時、c 使用時／非使用時
出典：治験総括報告書（PT003013 試験）の表 8-2

GFF MDI の反復投与 8 日目におけるホルモテロールの AUC_{0-12}（算術平均値）及び C_{max}（算術平均値）は、Aerochamber Plus VHC 使用時ではそれぞれ 75.46 pg･h/mL 及び 12.53 pg/mL、

Aerochamber Plus VHC 非使用時ではそれぞれ 78.49 pg･h/mL 及び 13.07 pg/mL であった。また、Aerochamber Plus VHC 使用時及び非使用時における投与 8 日目のホルモテロールの t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.33 及び 0.37 時間であり、2 つの用法間で類似していた。

GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回反復投与後 8 日目におけるホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に基づいて比較した Aerochamber Plus VHC 使用時及び非使用時の相対的 BA の評価結果を表 13 に示す。

表 13　GFF MDI 14.4/9.6 μg を 1 日 2 回反復投与後 8 日目におけるホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に基づいて比較した Aerochamber Plus VHC 非使用時に対する使用時の相対的 BA（薬物動態評価対象集団）

ホルモテロールの曝露量	例数	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 [c]	90% CI	被験者内変動係数
		w/ Spacer [a]	w/o Spacer [b]			
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	36	63.78	65.99	0.9666	0.8669～1.0778	27.4%
C_{max} (pg/mL)	57	11.10	10.75	1.0326	0.8922～1.1952	49.2%

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CI＝信頼区間
a スペーサー使用時、b スペーサー非使用時、c 使用時／非使用時
出典：治験総括報告書（PT003013 試験）の表 8-4

グリコピロニウムとホルモテロールの間でスペーサーによる効果に違いが生じた原因として、スペーサーを使用した際の吸入薬物による全身曝露量が肺内分布及び消化管吸収の両方に影響された可能性が示唆された。スペーサーによる吸入同期の効率化によって、（吸入手技に習熟した被験者であっても）肺内分布のある程度の増加が予想され、全身曝露量に相応の上昇が生じることが推察される。同時に、スペーサーによってより大きな薬物粒子が捕捉されるため、口腔内に分布し消化管から吸収される薬物量は減少するが、それによる全身曝露量への影響の大きさは、その薬物の経口 BA に依存する。すなわち、グリコピロニウムのような経口 BA が低い（約 3%）薬物が受ける全身曝露量への影響はそれほど大きなものではないことが予想されるが、ホルモテロールのように経口 BA が比較的高い（約 24%）薬物では、消化管吸収に由来する全身曝露量への影響が測定可能な程度に大きいことが予想される。

スペーサーによる全身的な総曝露量への影響については、肺内分布の増加と消化管分布の減少のバランスで説明される。スペーサーによって GFF MDI 投与時の肺内分布に軽度の増加が生じた場合、グリコピロニウムについては、消化管吸収に由来する全身曝露量への寄与が殆どないことから、肺内分布の増加にのみ対応した総曝露量の上昇が予想される。この予測は、本試験で観測されたグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} の増加が 16%～25%であったことと一貫する。一方、スペーサーによって GFF MDI 投与時の肺内分布が軽度に増加すると同時に消化管分布が減少した場合、ホルモテロールの総曝露量は、不変であることが予想され、本試験で観測された結果と一貫する。さらに、ホルモテロールの血漿中濃度－時間プロファイルについて視覚的に評価した結果、スペーサー使用時と比較してスペーサー非使用時では、血漿中濃度のピーク幅が広く、投与後 1～2 時間付近の濃度がより高値を示した。この結果から、スペーサー使用時と比較してスペーサー非使用時では、ホルモテロールの消化管吸収がより高いことが示唆された。

結論として、GFF MDI の使用に際し Aerochamber Plus VHC を使用した場合、使用しなかった場合と比較して、投与 8 日目のグリコピロニウムの相対的 BA がわずかに（16%～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。投与 8 日目のホルモテロールの相対的 BA は、Aerochamber Plus VHC の使用時と非使用時との間で類似していた。

2.7.1.3.3 食事の影響

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI はいずれも経口吸入剤であることから、BA に及ぼす食事の影響は評価していない。

2.7.1.4 付録

表 14 生体試料中薬物濃度測定法の要約

治験総括報告書番号	測定機関（試験番号）	マトリックス（抗凝固剤）	定量下限（測定対象）	定量法番号	バリデーション報告書番号	測定結果報告書番号
PT0050801	[redacted] (M2008-64)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR)	CTS-CHROM-SOP-200 REV1	VAL-RPT-1008	NA
PT0030901	[redacted] (M2004-18)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 2.0 pg/mL (GLY)	CTS-CHROM-SOP-267 REV0	VAL-RPT-1116	NA
PT0010801	[redacted] (M2008-99)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 2.0 pg/mL (GLY)	CTS-CHROM-SOP-267 REV0	VAL-RPT-1116	NA
PT005003	[redacted] (M2011-31)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 2.0 pg/mL (GLY)	CTS-CHROM-SOP-267 REV1&2	VAL-RPT-1116 VAL-RPT-1252	BR1131
PT0031002	[redacted] (M2010-02)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 2.0 pg/mL (GLY)	CTS-CHROM-SOP-267 REV1	VAL-RPT-1116 VAL-RPT-1252	BR1002
PT003009	[redacted] (TSLS13-147)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 2.0 pg/mL (GLY)	TSLM13059	TSLR13-059	TSLR13-147
PT003006	[redacted] (TSLS13-045)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 2.0 pg/mL (GLY)	TSLM13059	TSLR13-059	TSLR13-045
PT003010	[redacted] (TSLS14-158)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 1.0 pg/mL (GLY)	TSLM14053	TSLR14-053	TSLR14-158
PT010001	[redacted] (TSLS13-226)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 2.0 pg/mL (GLY)	TSLM13059	TSLR13-059	TSLR13-226
PT009001	[redacted] (TSLS14-176)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 1.0 pg/mL (GLY)	TSLM14053	TSLR14-053	TSLR14-176
PT003013	[redacted] (TSLS15-069)	血漿 (K_3EDTA)	1.0 pg/mL (FOR) 1.0 pg/mL (GLY)	TSLM14053	TSLR14-053	TSLR15-069

K_3EDTA＝エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩、FOR＝ホルモテロール、GLY＝グリコピロニウム、NA＝該当なし

表 15　バイオアベイラビリティ評価試験で得られた薬物動態パラメータの要約

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤（用法用量）［評価時点］	グリコピロニウム（算術平均値及び標準偏差）					ホルモテロール（算術平均値及び標準偏差）				
			C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
PT0030901[a] (AUS)	健康成人 (16) [19-47]	GP MDI (72 µg SD)	61.3 (40.9)	0.08	5.34 (1.78)	157 (76.5)	NA	---	---	---	---	---
		FF MDI (9.6 µg SD)	---	---	---	---	---	10.4 (3.8)	0.08	5.12 (1.10)	48.1 (12.2)	NA
		GFF MDI (72/9.6 µg SD)	44.4 (18.3)	0.06	5.12 (2.07)	80.1 (34.9)	NA	11.9 (4.0)	0.10	5.80 (1.32)	57.8 (16.2)	NA
		GP MDI (72 µg SD) + FF MDI (9.6 µg SD)	77.8 (72.0)	0.07	5.12 (1.61)	101 (42.4)	NA	13.2 (4.5)	0.08	5.28 (1.02)	61.2 (16.6)	NA
PT003009 (USA)	健康成人 (69) [19-45]	GFF MDI (14.4/9.6 µg SD)	15.8 (11.6)	0.100 [0.03-8.00]	3.24 (1.85)	29.9 (23.4)	569 (301)	11.6 (6.68)	0.167 [0.10-3.00]	6.57 (3.79)	40.7 (17.6)	191 (90.3)
		GFF MDI (115.2/38.4µg SD)	105 (156)	0.100 [0.03-8.00]	10.8 (10.1)	179 (102)	668 (583)	39.4 (21.8)	0.167 [0.03-5.00]	8.57 (2.71)	148 (59.0)	209 (115)
		GP MDI (115.2 µg SD)	97.4 (103)	0.167 [0.03-5.00]	15.9 (11.3)	220 (122)	409 (379)	---	---	---	---	---
PT003010 (USA)	日本人健康成人 (24) [18-40]	GFF MDI (28.8/9.6 µg SD)	15.2 (7.69)	0.10 [0.03-4.02]	9.49 (12.0)	45.4 (19.4)	658 (178)	10.7 (3.46)	0.10 [0.10-1.00]	5.45 (2.39)	44.2 (15.3)	169 (45.3)
		GFF MDI (14.4/9.6 µg SD)	9.09 (6.50)	0.10 [0.03-0.10]	4.14 (1.40)	21.8 (9.00)	449 (38.4)	12.0 (7.07)	0.10 [0.10-2.00]	5.25 (2.32)	42.5 (12.0)	162 (30.2)
		GP MDI (28.8 µg SD)	16.9 (12.9)	0.10 [0.03-2.00]	24.9 (30.3)	50.6 (22.5)	786 (148)	---	---	---	---	---
		GP MDI (14.4 µg SD)	7.26 (4.26)	0.10 [0.03-4.10]	19.1 (51.8)	24.7 (10.8)	423 (6.45)	---	---	---	---	---
PT0031002[a] (USA) (AUS) (NZL)	COPD 患者[c] (122) [40-80]	GFF MDI (36/9.6 µg BID) [Day 7]	64.4 (44.9)	0.100 [0.033-3.93]	7.52 (1.95)	237 (146)	218 (154)	16.4 (9.77)	1.01 [0.03-9.95]	6.32 (1.14)	112 (52.9)	107 (45.0)
		GFF MDI (72/9.6 µg BID) [Day 7]	179 (161)	0.100 [0-7.93]	7.44 (2.15)	605 (345)	168 (99.2)	18.2 (10.2)	0.483 [0.10-9.97]	7.80 (5.03)	115 (58.3)	116 (127)
		FF MDI (7.2 µg BID) [Day 7]	---	---	---	---	---	14.0 (6.39)	0.917 [0.03-9.92]	7.25 (2.95)	95.5 (32.9)	82.4 (26.0)
		FF MDI (9.6 µg BID) [Day 7]	---	---	---	---	---	21.5 (11.2)	0.983 [0.10-2.17]	6.16 (1.25)	137 (63.6)	85.4 (43.0)
		GP MDI (36 µg BID) [Day 7]	98.2 (67.0)	0.100 [0-0.433]	9.42 (6.30)	357 (205)	159 (204)	---	---	---	---	---

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤（用法用量）［評価時点］	グリコピロニウム（算術平均値及び標準偏差）					ホルモテロール（算術平均値及び標準偏差）				
			C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
PT003006 [PK substudy] (USA) (AUS) (NZL)	COPD 患者 [c] (292) [41-79]	GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [Day 1]	20.0 (14.7)	0.083 [0.03-7.98]	2.79 (1.47)	42.0 (21.8)	266 (132)	9.85 (4.97)	0.408 [0.03-4.03]	4.28 (1.02)	49.2 (20.1)	165 (61.5)
		GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [Week 12]	28.7 (20.4)	0.083 [0.03-4.45]	4.61 (1.22)	93.4 (58.3)	141 (7.92)	13.2 (6.17)	0.367 [0.03-8.00]	4.21 (0.745)	77.4 (32.5)	118 (55.7)
		GP MDI (14.4 µg BID) [Day 1]	19.6 (14.7)	0.083 [0.03-1.05]	3.12 (1.14)	47.3 (28.0)	252 (160)	---	---	---	---	---
		GP MDI (14.4 µg BID) [Week 12]	23.5 (16.6)	0.083 [0.03-12.0]	5.17 (NC)	89.3 (43.9)	129 (NC)	---	---	---	---	---
		FF MDI (9.6 µg BID) [Day 1]	---	---	---	---	---	8.33 (3.94)	1.00 [0.03-12.0]	4.30 (0.817)	44.3 (14.3)	189 (76.9)
		FF MDI (9.6 µg BID) [Week 12]	---	---	---	---	---	12.3 (6.12)	0.967 [0.08-7.97]	4.64 (0.644)	75.7 (44.4)	130 (50.0)
PT003013 (USA)	COPD 患者 [c] (79) [44-79]	GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [w/Spacer]	34.0 (21.9)	0.10 [0.03-10.0]	7.98 (3.02)	128 (85.6)	NC	12.5 (5.88)	0.33 [0-10.0]	7.04 (2.59)	75.5 (43.3)	NC
		GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [w/o Spacer]	26.5 (15.1)	0.12 [0.03-8.00]	8.03 (3.45)	111 (63.5)	NC	13.1 (7.50)	0.37 [0.03-10.2]	6.89 (2.78)	78.5 (39.2)	NC
PT0050801 (AUS) (NZL)	COPD 患者 [d] (34) [41-79]	FF MDI (2.4 µg SD)	---	---	---	---	---	2.84 (2.5)	1.42 [0.03-11.9]	NC (NC)	9.40 (6.1)	NC (NC)
		FF MDI (4.8 µg SD)	---	---	---	---	---	3.49 (2.4)	0.917 [0.00-4.00]	6.18 (2.2)	20.3 (11.8)	132 (47.0)
		FF MDI (9.6 µg SD)	---	---	---	---	---	6.36 (2.8)	0.933 [0.08-11.8]	6.79 (3.2)	45.8 (24.0)	187 (101)
PT005003 (USA)	COPD 患者 [d] (50) [46-77]	FF MDI (7.2 µg SD)	---	---	---	---	---	8.55 (4.02)	0.942 [0.10-2.03]	4.26 (0.478)	44.6 (18.3)	114 (29.4)
		FF MDI (9.6 µg SD)	---	---	---	---	---	11.3 (6.43)	0.983 [0.10-2.13]	4.39 (0.533)	57.2 (21.7)	148 (43.0)
		FF MDI (19.2 µg SD)	---	---	---	---	---	21.2 (10.1)	0.967 [0.10-9.83]	4.73 (0.458)	107 (40.6)	140 (42.7)

C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F＝見かけの全身クリアランス、AUS＝オーストラリア、USA＝米国、NZL＝ニュージーランド、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、SD＝単回、BID＝1 日 2 回、NA＝適用せず、NC＝算出せず、---＝該当なし

a 2012 年 12 月より前に実施された臨床試験（PT0030901 試験及び PT0031002 試験）では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記が用いられた（グリコピロニウム臭化物の 36 µg 及び 72 µg はそれぞれグリコピロニウムの 28.8 µg 及び 57.6 µg に相当）

b 中央値及び範囲

c 中等症～最重症の COPD 患者

d 中等症～重症の COPD 患者

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：[redacted]

2.7.2　臨床薬理試験

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 8
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.1.1 緒言 10
2.7.2.1.1.1 グリコピロニウム 11
2.7.2.1.1.2 ホルモテロール 12
2.7.2.1.1.3 GFF MDI 12
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 13
2.7.2.1.2.1 グリコピロニウム 13
2.7.2.1.2.1.1 *In vitro* での血漿蛋白結合 13
2.7.2.1.2.1.2 *In vitro* での代謝、薬物相互作用、及びトランスポーター試験 13
2.7.2.1.2.2 ホルモテロール 14
2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観 14
2.7.2.1.3.1 GFF MDI を評価した薬物動態試験の概観 14
2.7.2.1.3.1.1 薬物動態試験における薬物投与 15
2.7.2.1.3.1.2 薬物動態評価／解析 15
2.7.2.1.3.2 GFF MDI を評価した薬力学試験の概観 16
2.7.2.1.3.2.1 肺機能を指標とする薬力学試験 16
2.7.2.1.3.2.2 Functional Respiratory Imaging (FRI) 18
2.7.2.1.3.2.3 心血管系に対する安全性 19
2.7.2.1.4 母集団薬物動態解析 19
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.2.2.1 概要表 20
2.7.2.2.2 試験の記述的要約 22
2.7.2.2.2.1 健康被験者における薬物動態 22
2.7.2.2.2.1.1 生物薬剤学試験で得られた薬物動態データ 22
2.7.2.2.2.1.2 PT010001 試験 23
2.7.2.2.2.1.3 PT003020 試験 23
2.7.2.2.2.2 COPD 患者における薬物動態 24
2.7.2.2.2.2.1 他項に記載した COPD 患者での薬物動態試験 24
2.7.2.2.2.2.2 PT009001 試験 24
2.7.2.2.2.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 25
2.7.2.2.2.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 25
2.7.2.2.2.5 薬力学的安全性評価試験 25
2.7.2.2.2.5.1 PT003009 試験 25
2.7.2.2.2.5.2 PT003003 試験 26
2.7.2.2.2.6 単回投与による肺機能評価試験（FF MDI） 27
2.7.2.2.2.6.1 PT0050801 試験 27

2.7.2.2.2.6.2 PT005003 試験....29
2.7.2.2.2.7 単回投与による肺機能評価試験（GP MDI）....30
2.7.2.2.2.7.1 PT0010801 試験....30
2.7.2.2.2.8 反復投与による肺機能評価試験（GP MDI）....31
2.7.2.2.2.8.1 PT001002 試験....31
2.7.2.2.2.8.2 PT001003 試験....31
2.7.2.2.2.8.3 PT001004 試験....32
2.7.2.2.2.9 反復投与による肺機能評価試験（GFF MDI）....33
2.7.2.2.2.9.1 PT0031002 試験....33
2.7.2.2.2.9.2 PT003004 試験....34
2.7.2.2.2.9.3 PT003005 試験....34
2.7.2.2.2.10 FRI 試験....35
2.7.2.2.2.10.1 PT003018 試験....35

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....37

2.7.2.3.1 GFF MDI の薬物動態学的評価....37
2.7.2.3.1.1 グリコピロニウム....37
2.7.2.3.1.2 ホルモテロール....37

2.7.2.3.2 基本的な薬物動態プロファイル....38
2.7.2.3.2.1 血漿中薬物濃度プロファイル....38
2.7.2.3.2.2 吸収....40
2.7.2.3.2.3 分布（血漿蛋白結合を含む）....41
2.7.2.3.2.4 消失（代謝及び排泄）....41
2.7.2.3.2.5 肺内分布....43

2.7.2.3.3 薬物動態パラメータと投与量の関係....44

2.7.2.3.4 単回及び反復投与時の薬物動態....45

2.7.2.3.5 薬物動態パラメータの変動....46

2.7.2.3.6 内因性要因による影響....46
2.7.2.3.6.1 年齢....47
2.7.2.3.6.2 性別....47
2.7.2.3.6.3 人種....47
2.7.2.3.6.4 グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に関する日本人と外国人の比較....48
2.7.2.3.6.4.1 グリコピロニウム....49
2.7.2.3.6.4.2 ホルモテロール....54
2.7.2.3.6.5 薬物動態に及ぼす病態の影響....58

2.7.2.3.7 外因性要因による影響....58
2.7.2.3.7.1 母集団薬物動態解析....58
2.7.2.3.7.2 薬物動態学的相互作用試験....59
2.7.2.3.7.2.1 薬物相互作用を評価した *in vitro* 試験....59
2.7.2.3.7.2.2 グリコピロニウムとホルモテロールとの相互作用....60
2.7.2.3.7.2.3 グリコピロニウムとシメチジンとの相互作用....60
2.7.2.3.7.3 スペーサー使用による影響....60

2.7.2.3.8 COPD 患者における母集団薬物動態 61
2.7.2.3.8.1 目的 61
2.7.2.3.8.2 方法 61
2.7.2.3.8.3 結果 61
2.7.2.3.9 薬力学的用量設定及び用量反応試験 66
2.7.2.3.9.1 FF MDI 66
2.7.2.3.9.1.1 PT0050801 試験 66
2.7.2.3.9.1.2 PT0031002 試験 69
2.7.2.3.9.1.3 PT005003 試験 71
2.7.2.3.9.1.4 FF MDI の非劣性に関する追加解析 74
2.7.2.3.9.1.5 FF MDI の用量選択に関する結論 79
2.7.2.3.9.2 GP MDI 及び GFF MDI 80
2.7.2.3.9.2.1 PT0010801 試験 80
2.7.2.3.9.2.2 PT0031002 試験 82
2.7.2.3.9.2.3 PT001002 試験 83
2.7.2.3.9.2.4 PT003003 試験 85
2.7.2.3.9.2.5 PT003004 試験 86
2.7.2.3.9.2.6 PT001003 試験 88
2.7.2.3.9.2.7 PT003005 試験 90
2.7.2.3.9.2.8 後期第 II 相試験の併合解析 93
2.7.2.3.9.2.9 グリコピロニウムの用量選択に関する結論 93
2.7.2.3.10 主たる治療目的以外の薬理学的特長 94
2.7.2.4 特別な試験 95
2.7.2.4.1 FRI 試験 95
2.7.2.4.1.1 画像に基づく特異的気道容積（複合主要評価項目） 95
2.7.2.4.1.2 画像に基づく特異的気道抵抗（複合主要評価項目） 96
2.7.2.4.1.3 副次的評価項目 97
2.7.2.5 付録 99

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とグリコピロニウムの用量表記の比較 11
表 2 GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の用量選択のための第 II 相併合解析に用いた薬力学的評価項目 18
表 3 本概要に記述又は引用した薬物動態試験及び薬力学試験の要約 20
表 4 健康被験者に GFF MDI 14.4/9.6 µg を単回投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータ 23
表 5 中等症から重症の COPD 患者に FF MDI 9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態におけるホルモテロールの薬物動態パラメータ 25

表 6　投与量で基準化したホルモテロールの C_{max} 及び AUC_{0-12} に基づく相対的バイオアベイラビリティの比較（FF MDI vs. Foradil Aerolizer 12 μg）.....28
表 7　Foradil Aerolizer に対する FF MDI の相対的曝露量（PT005003 試験、単回投与クロスオーバー試験）.....29
表 8　肺内分布データの要約（安全性／PP 評価集団）.....44
表 9　グリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露パラメータについて実施した用量比例性評価の要約.....45
表 10　日本人と外国人の薬物動態比較に使用した GFF MDI 14.4/9.6 μg 投与群における被験者背景の要約.....48
表 11　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータの要約.....50
表 12　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータの要約.....55
表 13　最終モデルに基づくグリコピロニウムの母集団薬物動態パラメータ.....63
表 14　最終モデルに基づくホルモテロールの母集団薬物動態パラメータ.....65
表 15　FF MDI 9.6 μg を Foradil Aerolizer 12 μg と比較した臨床試験の要約.....66
表 16　有効性の主要評価項目：FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の平均変化量のプラセボ MDI に対する差（PT0050801 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....68
表 17　有効性の主要評価項目：プラセボ MDI と比較した際の投与 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の平均変化量（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....71
表 18　有効性の主要評価項目：FEV_1 AUC_{0-12}（mL）（PT005003 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....73
表 19　PT005003 試験及び PT0050801 試験における FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の対比較（MITT 有効性評価対象集団）.....75
表 20　PT005003 試験及び PT0050801 試験における FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の対比較（PP 有効性評価対象集団）.....75
表 21　PT0031002 試験及び PT003004 試験における投与 1 週目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の対比較（MITT 有効性評価対象集団）.....76
表 22　PT0031002 試験及び PT003004 試験における投与 1 週目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の対比較（PP 有効性評価対象集団）.....77
表 23　FEV_1 AUC_{0-12}（mL）に関する Foradil Aerolizer 12 μg とプラセボとの比較（MITT 有効性評価対象集団）.....78
表 24　FEV_1 AUC_{0-12}（mL）に関する FF MDI 9.6 μg と Foradil Aerolizer 12 μg との比較（MITT 有効性評価対象集団）.....79
表 25　投与群ごとにプラセボ MDI と比較したピーク FEV_1（L）のベースラインからの平均 変化量（PT0010801 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....81
表 26　有効性の主要評価項目：投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）におけるプラセボ MDI との比較（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....83
表 27　有効性の主要評価項目：投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）（PT001002 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....85

表 28　投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）における投与群間の対比較（PT003004 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....87
表 29　有効性の主要評価項目：投与 14 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）（PT001003 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....90
表 30　有効性の主要評価項目：投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）（PT003005 試験における MITT 有効性評価対象集団）.....92
表 31　投与 15 日目の全肺気量における肺葉全体の ${}_{si}V_{aw}$（mL/L）（ITT 有効性評価対象集団）.....96
表 32　投与 15 日目の全肺気量における肺葉全体の ${}_{si}R_{aw}$（kPa･s）（ITT 有効性評価対象集団）.....97
表 33　臨床薬理試験の要約：健康被験者における単回投与時の薬物動態.....99
表 34　臨床薬理試験の要約：COPD 患者における単回投与時の薬物動態 100
表 35　臨床薬理試験の要約：COPD 患者における反復投与時の薬物動態 101

図目次

図 1　グリコピロニウムの血漿中濃度－時間プロファイル（幾何平均値±標準誤差）（正規軸表示）.....39
図 2　ホルモテロールの血漿中濃度－時間プロファイル（幾何平均値±標準誤差）（正規軸表示）.....39
図 3　日本人及び外国人の健康成人に臨床推奨用量の GFF MDI（14.4/9.6 μg）を単回投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイル：正規軸表示（左図：投与後 0～2 時間）及び対数軸表示（右図：投与後 0～12 時間）（PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験）.....49
図 4　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際のグリコピロニウムの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）と投与量との関係 ― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ―.....52
図 5　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際の投与量で基準化したグリコピロニウムの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）と投与量との関係 ― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ―.....52
図 6　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際の投与量で基準化したグリコピロニウムの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係 ― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ―.....53
図 7　日本人及び外国人の健康成人に臨床推奨用量の GFF MDI（14.4/9.6 μg）を単回投与した際の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイル：正規軸表示（左図：投与後 0～2 時間）及び対数軸表示（右図：投与後 0～12 時間）（PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験）.....54

図 8　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際のホルモテロールの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）と投与量との関係 ― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ― 56
図 9　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したホルモテロールの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）と投与量との関係 ― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ― 56
図 10　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したホルモテロールの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係 ― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ― 57
図 11　FEV_1（L）のベースラインからの平均変化量の経時推移（PT0050801 試験における MITT 有効性評価対象集団） 67
図 12　FEV_1（L）のベースラインからの平均変化量（± 標準誤差）の経時推移における Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI の非劣性（PT0050801 試験における MITT 有効性評価対象集団） 69
図 13　FF MDI 7.2 µg、FF MDI 9.6 µg、Foradil Aerolizer 12 µg 及びプラセボ MDI を反復投与した際の投与 7 日目における FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量（± 95%信頼区間）の経時推移（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団） 70
図 14　FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量（± 95%信頼区間）の経時推移（PT005003 試験における MITT 有効性評価対象集団） 72
図 15　FEV_1（L）のベースラインからの平均変化量の経時推移（PT0010801 試験における MITT 有効性評価対象集団） 81
図 16　すべての投与群における投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団） 82
図 17　投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT001002 試験における MITT 有効性評価対象集団） 84
図 18　投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT003004 試験における MITT 有効性評価対象集団） 87
図 19　投与 14 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT001003 試験における MITT 有効性評価対象集団） 89
図 20　投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT003005 試験における MITT 有効性評価対象集団） 91

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
^{14}C	炭素 14
^{99m}Tc	テクネチウム 99m
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
$AUC_{0-12,SS}$	定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	乳がん耐性蛋白質
BD	ブデソニド
BD MDI	ブデソニド定量噴霧式吸入剤（PT008）
BFF MDI	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT009）
BGF MDI	ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT010）
BID	1 日 2 回
CFD	Computational fluid dynamics
CL/F	見かけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine
eGFR	推算糸球体濾過量
eGFR0	ベースラインにおける eGFR
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
FEV_1	1 秒量
FEV_1 AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積
FF	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FF MDI	ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT005）
F_{rel}	相対的バイオアベイラビリティ
FRC	機能的残気量
FRI	Functional respiratory imaging
FVC	努力肺活量
GFF MDI	グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（PT003）

略語及び専門用語	用語の説明
GP	グリコピロニウム臭化物
GP MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（PT001）
HFA	ハイドロフルオロアルカン
HRCT	High resolution computed tomography
ICS	吸入ステロイド薬
$_{i}R_{aw}$	画像に基づく気道抵抗
$_{i}V_{aw}$	画像に基づく気道容積
ITT	Intent-to-treat
ka	1 次吸収速度定数
LABA	長時間作用性 β_2 受容体刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
LLOQ	定量下限
LSM	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MBq	メガベクレル
MCID	臨床的に意義のある最小変化量
MDI	定量噴霧式吸入剤
MITT	Modified intent-to-treat
NCA	ノンコンパートメント解析
[redacted]	[redacted]
nO/I	基準化した外側対内側比
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
P-gp	P 糖蛋白質
PP	Per protocol
QD	1 日 1 回
QID	1 日 4 回
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔
RV	残気量
SABA	短時間作用性 β_2 受容体刺激薬
SAEM	[redacted] での確率近似による尤度関数の最大化
sC/P	標準化した中枢対末梢比
$_{si}R_{aw}$	画像に基づく特異的気道抵抗
$_{si}V_{aw}$	画像に基づく特異的気道容積
$t_{½}$	終末相消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TQT	綿密な QT/QTc
Vp1/F	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積
Vc/F	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
VPC	Visual predictive check
WT0	ベースラインにおける体重

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

本承認申請の対象となる製品は、グリコピロニウム臭化物（GP）及びホルモテロールフマル酸塩水和物（FF）を有効成分として配合した定量噴霧式吸入剤（MDI）であり（以下、GFF MDI 又は PT003）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する気管支拡張維持療法に使用する目的で開発された。本概要には、GFF MDI の承認申請に際し、各有効成分を併用又は単独投与することにより取得した薬物動態及び薬力学データの要約を記載する。同時に、配合剤である GFF MDI との適切な比較のため、個々の有効成分をそれぞれ単一の有効成分とする MDI 製剤（それぞれ GP MDI 又は PT001、及び、FF MDI 又は PT005）についても記載している。

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 GP 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 受容体刺激薬（LABA）である FF 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 ICS 又は 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。

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、[redacted]した有効成分を共懸濁技術により懸濁したものである。この共懸濁技術では、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[redacted]した多孔性粒子を噴射剤であるハイドロフルオロアルカン（HFA）に懸濁する。この粒子は有効成分と強力に非特異的会合を形成し、懸濁液中で薬物が相互作用するのを防ぎ、再現性のある薬物送達を可能とし、また、長期的に安定である。これらの製剤は、表面をコーティングしたアルミニウム缶に充填され、定量バルブを圧着後、投与量インジケータ及びプラスチック製アクチュエーターを組立て、乾燥剤と共にアルミホイル包装する。

GP MDI 及び GFF MDI に含まれる GP の用量表記は、臨床開発プログラムの過程で変更されている。2012 年 12 月より前に実施されたすべての臨床試験では、現行の米国薬局方に従って、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記が用いられていた。2012 年 12 月以降に実施されたすべての臨床試験では、国際一般的名称に準拠して、臭化物の代わりに活性本体であるグリコピロニウム（フリー体）の質量に基づく力価／用量表記へと変更された。ただし、いずれの場合も GP の力価／用量の表記方法が変更されたのみであり、GP MDI 又は GFF MDI の処方が変更されたわけではない。なお、GFF MDI 及び FF MDI に含まれる FF の用量表記は、すべての臨床試験でホルモテロールフマル酸塩の質量に基づく表記が用いられている（9.6 µg のホルモテロールフマル酸塩は、10 µg のホルモテロールフマル酸塩水和物に相当）。

本概要では、個々の試験の治験総括報告書との一貫性を保持するため、特に断らない限り、本文書内の GP MDI 及び GFF MDI の用量を個々の試験の実施時に用いた表記に基づいて記述している。したがって、2012 年 12 月以降に実施した試験で GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 µg（すなわち、グリコピロニウムとして 14.4 µg）と表記された用量は、それより早期に実施した試験で 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として 18 µg）と表記された用量と等価である。さらに、本概要を通じて、血漿中の測定対象を示す場合は“グリコピロニウム”及び“ホルモテロール”を用いることとし、“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”は、特定の試験において用量を説明する場合にのみ用いることとする。グリコピロニウム臭化物として表記された用量に相当するグリコピロニウムの用量を表 1 に示す。

表 1　GP MDI 及び GFF MDI におけるグリコピロニウム臭化物とグリコピロニウムの用量表記の比較

グリコピロニウム臭化物（μg）	グリコピロニウム（μg）
0.6	0.48
1.2	0.96
2.4	1.92
4.6	3.68
9	7.2
18	14.4
36	28.8
72	57.6
144	115.2

本概要を通じて、MDI 製剤（例、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI）の用量は、特に断らない限り、アクチュエーター（すなわち、マウスピース）から放出された薬物量（噴霧薬物量）を示している。

本概要に示した臨床薬理試験プログラムの目的は、健康被験者及び COPD 患者を対象として、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。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
- グリコピロニウム及び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 GP 及び FF の用量選択をサポートすることであった。

GFF MDI の承認申請にかかる今回の提出資料では、グリコピロニウムの薬物動態に関する公表論文を部分的に参照している。さらに、今回の提出資料では、アストラゼネカに帰属するホルモテロールフマル酸塩水和物（シムビコート®タービュヘイラー®）の臨床薬理データを参照している。

2.7.2.1.1.1　グリコピロニウム

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

GP は、複数の投与剤形が日本を含む複数の国で承認されており、COPD を含む複数の適応を有する。EU では、GP の注射溶液が、抗コリンエステラーゼによる末梢でのムスカリン様作用に対する拮抗、筋弛緩薬投与後の残存筋弛緩からの回復、及び、手術前又は手術中の抗ムスカリン様作用薬としての適応を取得しており、麻酔の前処置として 400 μg までの用量が成人及び高齢者に静脈内又は筋肉内投与されている。成人の COPD 患者に対する症状緩和を目的とする維持気管支拡張薬療法については、GP の単剤（シーブリ®ブリーズヘラー®）及び GP と LABA（インダカテロール）との配合剤（ウルティブロ®ブリーズヘラー®）が本邦及び EU で承認されている。シーブリブリーズヘラー（単剤）及びウルティブロブリーズヘラー（配合剤）に含まれる GP の推奨用量はそれぞれ 44 及び 43 μg（グリコピロニウム臭化物としてそれぞれ 55 及び 54 μg に相当）を 1 日 1 回（QD）である。

2.7.2.1.1.2 ホルモテロール

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

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

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

2.7.2.1.1.3 GFF MDI

前述したとおり、抗コリン薬及び β_2 作用薬は、それぞれ異なる機序により気管支収縮を抑制する。したがって、それらを併用した場合には、それぞれ単独の気管支拡張薬を増量して用いるより、有効性が向上し、副作用によるリスクが低減する[GOLD 2008]。

GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI を用いた用量設定試験の結果から、FF MDI 及び GP MDI の至適用量としてそれぞれ 9.6 μg 1 日 2 回（BID）及び 14.4 μg BID が選択された。なお、ホルモテロールフマル酸塩の 9.6 μg は、ホルモテロールフマル酸塩水和物の 10 μg に、グリコピロニウムの 14.4 μg は、グリコピロニウム臭化物の 18 μg に相当する。GFF MDI は、一噴霧あたり力価として 7.2/4.8 μg（噴霧薬物量）で使用される（すなわち、グリコピロニウム臭化物として 9 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg に相当）。GFF MDI の推奨臨床用法用量は、14.4/9.6 μg BID であることから、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI は、1 投与あたり 2 吸入で使用される（旧製剤で実施した PT0030901 試験、PT0050801 試験及び PT0010801 試験を除く）。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

グリコピロニウムについては、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により、血漿蛋白結合、代謝酵素及びそれらを介した薬物間相互作用の可能性、トランスポーターによる輸送及び生体膜透過性について検討した。なお、ホルモテロールについては、シムビコートタービュヘイラーの申請時にヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果を提出済みである。

2.7.2.1.2.1 グリコピロニウム

2.7.2.1.2.1.1 *In vitro* での血漿蛋白結合

ヒト血漿におけるグリコピロニウムの蛋白結合率を、平衡透析法により、検討濃度 0.2～500 nmol/L で測定した（BS001265-58 試験）。濃度 0.2 nmol/L では、透析外液中濃度が定量下限（LLOQ）未満（< 0.1 nmol/L）であった。グリコピロニウムの非結合率（平均値）は 51.6%（範囲：45.8%～56.8%）であり、評価可能であった 2～500 nmol/L の濃度範囲で濃度依存的な変化は認められなかった。

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

炭素 14 で標識したグリコピロニウム（^{14}C-グリコピロニウム）をヒト及び非臨床試験に用いた動物種から調製した肝細胞及び肺ミクロソームとインキュベートすることにより、グリコピロニウムの *in vitro* 代謝について検討した（BE001294-70 試験）。肝細胞とインキュベート後 240 分における未変化体残存率は、ヒト、イヌ、ラット、マウス及びウサギでそれぞれ 94.3%、94.6%、6.1%、49.8%及び 9.7%であった。*In vitro* で認められたグリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった。ヒト肝細胞で認められたすべての代謝物は、検討した動物種の少なくとも 1 種類で認められた。ヒト、ラット及びイヌの肺ミクロソームによる ^{14}C-グリコピロニウムの代謝は認められなかった。

グリコピロニウムの代謝に関与するシトクロム P450（CYP）分子種についてヒト CYP 発現系を用いて検討した。グリコピロニウムは、主に CYP2D6 で代謝され、僅かに CYP2A6、2C9、2E1、3A4 及び 3A5 による代謝も認められた。CYP1A2、2B6、2C8 及び 2C19 によるグリコピロニウムの代謝は認められなかった（BS001884-09 試験）。

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

各種トランスポーター発現細胞を用い、グリコピロニウムのトランスポーター阻害作用及び基質である可能性を検討した。グリコピロニウムは、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K を阻害したが、これらトランスポーターに対する 50%阻害濃度（IC_{50}）と臨床用量における血漿中濃度の比較から、これらのトランスポーターを介した薬物相互作用は生じないと考えられた。P 糖蛋白質（P-gp）、乳がん耐性蛋白質（BCRP）、有機アニオントランスポータ

一（OAT）1、OAT3 及び OATP1B3 に対するグリコピロニウムの阻害作用は認められなかった。また、グリコピロニウムは、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であったが、OAT1、OAT3、P-gp 及び BCRP の基質ではなかった（16AZTrP2R2 試験、BS001265-54 試験、BS001265-56 試験、BS001265-55 試験及び BS000901-62 試験）。

2.7.2.1.2.2 ホルモテロール

ヒト生体試料を用い、ホルモテロールの肝薬物代謝酵素及び血漿蛋白結合について検討するための試験を実施した。なお、本概要に記載したすべての試験結果は、シムビコートタービュヘイラーの申請時に提出済みである。

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

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

ヒト血漿蛋白に対するホルモテロールの非結合率は、RR 体及び SS 体の各エナンチオマーについてそれぞれ 54.1±3.4%及び 41.9±2.7%であった。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観

2.7.2.1.3.1 GFF MDI を評価した薬物動態試験の概観

試験デザインの一部としてグリコピロニウム又はホルモテロールの薬物動態評価を含む合計 12 の臨床試験を実施した。GFF MDI の用量範囲として 14.4/9.6 µg から 115.2/38.4 µg が評価された。

健康被験者を対象に GFF MDI 又は各単剤を投与した合計 4 つの第 I 相試験（PT003009 試験、PT003010 試験、PT0030901 試験及び PT010001 試験）を実施した。これらの試験の内訳は：

- 2 試験（PT003009 試験及び PT003010 試験）では、配合剤として GFF MDI、並びに、GP 単剤として GP MDI を投与した。
- PT0030901 試験では、配合剤として GFF MDI、並びに、各単剤として GP MDI 及び FF MDI を投与した。
- 3 有効成分（ブデソニド、GP 及び FF）の配合 MDI 製剤の開発を目的として実施した PT010001 試験では、実薬投与群の 1 つとして GFF MDI 投与群を設定した。本概要の考察には、この試験で得られたグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に関する評価データが含まれる。

- 上記の 4 試験に加え、健康被験者を対象とした PT003020 試験では、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。この試験は、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、本概要に含めることにした。

軽症から最重症の COPD 患者を対象に 7 試験を実施した：

- 2 つの第 I 相／前期第 II 相試験（PT0010801 試験及び PT0050801 試験）を実施した；PT0010801 試験では GP MDI の薬物動態のみを評価し、PT0050801 試験では FF MDI の薬物動態のみを評価した。
- 3 つの後期第 II 相試験（PT005003 試験、PT009001 試験及び PT0031002 試験）を実施した；PT005003 試験及び PT009001 試験では FF MDI の薬物動態のみを評価し、PT0031002 試験では GFF MDI と GP MDI 又は FF MDI との比較を実施した。
- 2 つの第 III 相試験（PT003006 試験及び PT003013 試験）を実施した；PT003006 試験の薬物動態評価サブグループでは GFF MDI と GP MDI 又は FF MDI との比較を実施し、PT003013 試験では GFF MDI 吸入時のスペーサー使用の有無の影響を評価した。

実施した試験について、試験の種類、対象被験者、試験番号、及び、個々の試験結果の要約の記載箇所を表 3に要約する。幾つかの試験は、その主要目的が有効性又はバイオアベイラビリティ（BA）の評価であったことから、それら試験の個々の試験結果の要約については、それぞれの関連項に記載するが、得られた薬物動態に関する結果については、本概要（2.7.2.3項）にて考察する。

2.7.2.1.3.1.1 薬物動態試験における薬物投与

薬物動態試験に用いた GFF MDI に含まれる GP の用量範囲は、単回投与試験では 14.4～115.2 µg、反復投与試験では 14.4～57.2 µg BID であった。薬物動態試験に用いた FF の用量範囲は、単回投与試験では 2.4～38.4 µg、反復投与試験では 7.2～9.6 µg BID であった。

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

なお、活性炭服用下（消化管吸収を阻害するため）での薬物動態は評価しなかった。したがって、本概要に記載したすべての薬物動態データは、GFF MDI、GP MDI 又は FF MDI 吸入時のホルモテロール及びグリコピロニウムに対する全身的総曝露量（経肺的曝露量＋消化管経由での曝露量）を反映したものである。

2.7.2.1.3.1.2 薬物動態評価／解析

薬物動態プロファイルの評価には、ノンコンパートメント解析（NCA）法で算出した標準的な薬物動態パラメータを用いた。血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）については、単回投与後 12 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}12}$）及び無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）、反復投与後の定常状態における投与後 12 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}12,SS}$）、並びに、最終測定可能時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$）を算出した。さらに、見かけの全身クリアランス（CL/F）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、並びに、終末相消失半減期（$t_{½}$）を算出した。同一試験内

で得られたデータについて投与群間で比較する際は、通常、対数変換したデータを用い、90%信頼区間とともに比を示した。

血漿中濃度データについて、[redacted] を用いた非線形混合効果モデルに基づく母集団薬物動態解析を実施し、尤度関数の最大化には SAEM アルゴリズムを選択した。モデルの頑健性を確認するために、最適化アルゴリズムにおいて無作為に選択したパラメータ初期値を用いてベースモデルのパラメータ推定を行った。ブートストラップ法により最終モデルにおけるパラメータの信頼区間を計算するとともに、visual predictive check（VPC）により最終モデルの予測性の評価を行った。関心のある定常状態における曝露量（C_{max}、AUC 及び最低血漿中濃度［C_{min}］）に対する特定された共変量の影響を評価するために最終モデルを用いてシミュレーションを行った。

2.7.2.1.3.2 GFF MDI を評価した薬力学試験の概観

有効性又は安全性の検討を目的とする薬力学的評価を 12 試験で実施した。

2.7.2.1.3.2.1 肺機能を指標とする薬力学試験

肺機能パラメータに及ぼす GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の影響を評価するため、単回投与試験及び反復投与試験（7～14 日間）を実施した。

- 2 試験（PT0050801 試験及び PT005003 試験）では、FF MDI として投与した際の FF による薬力学的効果（肺機能）を評価した。
- 4 試験（PT0010801 試験、PT001002 試験、PT001003 試験及び PT001004 試験）では、GP MDI として投与した際の GP による薬力学的効果（肺機能）を評価した。
- 3 試験（PT0031002 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）では、GFF MDI 配合剤として投与した際の FF 及び GP による薬力学的効果（肺機能）を評価したが、FF MDI 又は GP MDI も投与群として設定した。PT003003 試験の主要目的は、心血管系の安全性への影響を評価することであったが、トラフ FEV_1 値も併せて評価した。

選択・除外基準

FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の用量選択に用いた 9 試験（表 2参照）では、被験者年齢を 40 歳以上とし、スクリーニング時点（Visit 1）で 80 歳を超える被験者は除外した。ただし、PT0010801 試験では、被験者年齢を 40～75 歳とした。また、各被験者は、ATS/ERS 定義[Celli and MacNee 2004]に基づき COPD と診断され、現時点又は過去において 10 pack-years 以上の喫煙歴を有することとした。

重要な除外基準として、現時点で喘息の診断を受けている被験者、及び、呼吸器系の合併症（肺がん、α-1 抗トリプシン欠損症、又は、リスクを増大させる可能性のあるその他の病状）を有する被験者を除外した。被験者の安全を確保するため、治験実施計画書ごとに中止基準を設定した。

選択・除外基準の詳細は、個々の治験総括報告書に記載する。

薬力学的評価項目

FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の用量選択に用いた 9 試験については、薬力学的評価項目の一覧を個々の治験総括報告書に記載する。

PT0010801 試験及び PT003003 試験を除くすべての試験で用いられた主要な薬力学的評価項目は、投与後 0 から 12 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積（FEV_1 AUC_{0-12}）であり、各試験で得られた結果は、用量選択に用いた個々の試験ごとに本概要に記載する（2.7.2.3.9項）。なお、PT003003 試験については、安全性に関する重要な薬力学的評価の結果を記載する。個々の試験におけるすべての副次的、探索的、及びその他の薬力学的評価項目は、各治験総括報告書の 5.5.3 項又は 5.5.4 項に記載する。

2.7.2.3.9.2.8項に記載したとおり、6 つの第 II 相反復投与試験で得られたデータについて、表 2 にリストした 5 種類の薬力学的評価項目ごとに併合解析を実施した。これらの併合解析の結果は、GP MDI 及び GFF MDI の用量選択の根拠とするため、臨床的有効性 2.7.3.2.4.1 項に示す。

表 2　GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の用量選択のための第 II 相併合解析に用いた薬力学的評価項目

試験番号	評価日	薬力学的評価項目				
		FEV_1 AUC_{0-12} [a]	Peak change from baseline in FEV_1 [b]	Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 [c]	Change from baseline in 12-hour post-dose trough FEV_1 [d]	FEV_1 AUC_{0-2} [e]
単回投与試験（併合解析の対象外）						
PT0050801 (FF MDI)	1	主要	副次	副次	副次	
PT005003 (FF MDI)	1	主要	副次		副次	
PT0010801 (GP MDI)	1	副次	主要	副次	副次	
併合解析に用いた反復投与試験[f]（GP MDI 又は GFF MDI）						
PT0031002	7	主要	副次	副次	副次	
PT001002	7	主要	副次	副次	副次	
PT003003	14			主要[g]		
PT003004	7	主要	副次	副次	副次	
PT001003	14	主要	副次[h]	副次[h]	副次[h]	探索
PT003005	7	主要	副次	副次	副次	探索
併合解析	EoT	実施	実施	実施	実施	実施

FEV_1 AUC_{0-2}＝投与後 0 時間から 2 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積；FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積；EoT＝治療終了時点；FEV_1＝1 秒量；FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物；GFF＝グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物；GP＝グリコピロニウム臭化物；MDI＝定量噴霧式吸入剤

a　FEV_1 AUC_{0-12} は、計画された測定時間に基づく値であり、全評価期間（12 時間）で正規化されている；単位は L（リットル）

b　ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量は、反復投与試験（PT0031002 試験、PT001002 試験、PT003004 試験、PT001003 試験、PT003005 試験）及び併合解析における投与後 6 時間までの値に基づいて解析した

c　投与前トラフ FEV_1（又は、PT0031002 試験、PT001002 試験及び PT003004 試験における投与前 FEV_1）は、各投与日の投与前 60 分及び投与前 30 分に測定した FEV_1 の平均値と定義する

d　投与後 12 時間におけるトラフ FEV_1 は、投与後 11.5 時間及び 12 時間に測定した FEV_1 の平均値と定義する

e　大半の試験では、FEV_1 AUC_{0-2} を評価項目として特定しなかったが、FEV_1 AUC_{0-2} を算出するためのデータは、PT003003 試験を除くすべての反復投与試験で得られていたため、第 II 相併合解析に組み入れた

f　GP MDI 及び GFF MDI の用量選択に用いたすべての反復投与試験；FF MDI の用量選択には、PT0031002 試験も用いた

g　安全性を評価した PT003003 試験では、朝の投与前 FEV_1 におけるベースラインからの変化量について Day 7 及び Day 14 で平均した値を主要又は重要な薬力学的評価項目とした

h　PT001003 試験では、Day 7 及び Day 14 における朝の投与前及び投与後 12 時間におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量を評価した；Day 7（2 時間まで）及び Day 14（6 時間まで）におけるピーク FEV1 も併せて評価した

出典：治験総括報告書（PT0010801 試験）の 5.5.3 項、治験総括報告書（PT001002 試験）の 5.5.4 項、治験総括報告書（PT001003 試験）の 5.5.4 項、治験総括報告書（PT0050801 試験）の 5.5.3 項、治験総括報告書（PT005003 試験）の 5.5.3 項、治験総括報告書（PT0031002 試験）の 5.5.4 項、治験総括報告書（PT003003 試験）の 5.5.4 項、治験総括報告書（PT003004 試験）の 5.5.4 項、治験総括報告書（PT003005 試験）の 5.5.4 項、併合第 II 相 SAP 2.2 項

2.7.2.1.3.2.2　Functional Respiratory Imaging (FRI)

FRI は、本質的には画像分割及び computational fluid dynamics（CFD）の応用による後処理技術であり、主に、肺葉セグメンテーション及び気道構造で補完される high resolution computed tomography（HRCT）画像診断、並びに、正常時及び疾患における肺構造及び気道内部の流れを記述する計算法を基盤とする。FRI ワークフローでは、まず、CT スキャンで得られた被験者固有

の解剖学的画像を、CFD で計算した機能情報と重ね合わせる。それにより、吸入された気体及び粒子の気道及び肺における挙動を被験者ごとに評価することが可能となる。また、この画像診断法により、長期作用性気管支拡張薬を併用した際に見られる気道変化の程度を評価することができる。

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 PT003018 試験では、FRI を用い、複合主要評価項目として画像に基づく特異的気道容積（$_{si}V_{aw}$）及び特異的気道抵抗（$_{si}R_{aw}$）を算出した。さらに、気流制限及び肺の過膨張の有無について詳細な検討を行うため、スパイロメトリー及び体プレチスモグラフィーの測定項目により FRI による評価項目を補完した。また、CT 画像から求めたパラメータと肺機能パラメータの相関についても検討した。

2.7.2.1.3.2.3 心血管系に対する安全性

PT003009 試験は、第 I 相薬物動態及び薬力学試験であり、2 用量の GFF MDI 及び臨床用量より高用量の GP MDI をそれぞれ健康被験者に単回投与することにより、心拍数で調整した QT 間隔（QTc）への影響を評価するために実施した。この TQT 試験では、GFF MDI の 14.4/9.6 µg 及び 115.2/38.4 µg、並びに、GP MDI の 115.2 µg が評価された。

さらに、心血管系に対する安全性評価に特化した PT003003 試験では、ホルター心電図による評価を実施した。また、第 III 相試験の一つである PT003007 試験では、ホルター心電図を用いたサブスタディを設定した。心臓に対する安全性評価の結果は、2.7.4 臨床的安全性に記載する。

2.7.2.1.4 母集団薬物動態解析

グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態学的特徴を明らかにするため、非線形混合効果モデルに基づく母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.3.8項を参照）。軽症、中等症、重症、及び最重症の COPD 患者に GFF MDI 又は各単剤を投与した 7 試験（第 I 相／前期第 II 相試験 2 試験［PT0010801 試験及び PT0050801 試験］、後期第 II 相試験 3 試験［PT005003 試験、PT0031002 試験及び PT009001 試験］、並びに第 III 相試験 2 試験［PT003006 試験の薬物動態サブスタディ及び PT003013 試験］で得られたデータを母集団薬物動態解析に用いた。グリコピロニウムの解析では、PT0010801 試験、PT0031002 試験、PT003006 試験及び PT003013 試験の患者 311 例から得られた血漿中グリコピロニウム濃度データを用いた。ホルモテロールの解析では、PT0050801 試験、PT005003 試験、PT0031002 試験、PT003006 試験、PT003013 試験及び PT009001 試験の患者 437 例から得られた血漿中ホルモテロール濃度データを用いた。

グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性のある共変量候補として以下の項目について検討を行った：年齢、体重、性別、人種、推定糸球体濾過量（eGFR）、喫煙歴、ICS 使用の有無、COPD の重症度、単剤に対する併用効果（薬物相互作用評価のため）、FF 製剤の剤形（ホルモテロールフマル酸塩を含有する多孔性粒子を[redacted]後に懸濁させた旧製剤、及び、[redacted]したホルモテロールフマル酸塩水和物結晶を[redacted]多孔性粒子とともに共懸濁させた現行製剤の比較）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 概要表

本項には、GFF MDI（PT003）、FF MDI（PT005）及び GP MDI（PT001）を用いた試験で得られた薬物動態又は薬力学に関する試験結果を要約又は引用する。薬物動態試験及び薬力学試験の概要、並びに、記述的要約の記載箇所を表 3に示す。

治験総括報告書を第 5 部に添付する。本概要に記載した試験、並びに、2.7.3 臨床的有効性及び 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に含まれる臨床試験で得られた薬物動態パラメータは、本概要の2.7.2.5付録、表 33～表 35に示す。

表 3　本概要に記述又は引用した薬物動態試験及び薬力学試験の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	試験目的	投与方法（回数）	治験薬 [a,b]	被験者		記述的要約記載箇所
					背景 平均年齢（範囲）	例数 (男／女)	
PT0010801 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 4 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	GP MDI 18 µg GP MDI 36 µg GP MDI 72 µg GP MDI 144 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI SH 18 µg（非盲検）	COPD 患者 [f] 59 歳 (44-71 歳)	33 (19/14)	2.7.2.2.2.7.1
PT001002 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 3 期不完全 ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性	経口吸入 (7 days)	GP MDI 4.6 µg BID GP MDI 9 µg BID GP MDI 18 µg BID GP MDI 36 µg BID Atrovent HFA 34 µg QID（非盲検） ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI BID	COPD 患者 [g] 61.3 歳 (40-76 歳)	103 (55/48)	2.7.2.2.2.8.1
PT001003 (USA)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 4 期不完全 ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性	経口吸入 (14 days)	GP MDI 0.6 µg BID GP MDI 1.2 µg BID GP MDI 2.4 µg BID GP MDI 4.6 µg BID GP MDI 9 µg BID GP MDI 18 µg BID SH 18 µg（非盲検） ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI	COPD 患者 [g] 61.3 歳 (43-78 歳)	140 (75/65)	2.7.2.2.2.8.2
PT001004 (JPN)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 4 期 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	日本人での有効性	経口吸入 (7 days)	GP MDI 7.2 µg BID GP MDI 14.4 µg BID GP MDI 28.8 µg BID ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI	日本人 COPD 患者 [g] 68 歳 (47-79 歳)	62 (59/3)	2.7.2.2.2.8.3
PT0031002 (USA) (AUS) (NZL)	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 4 期不完全 ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入 (7 days)	GFF MDI 36/9.6 µg BID GFF MDI 72/9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID FF MDI 7.2 µg BID FF MDI 9.6 µg BID FA 12 µg BID（非盲検） SH 18 µg QD（非盲検） ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI BID	COPD 患者 [h] 63.3 歳 (40-80 歳)	118 (67/51)	2.7.2.2.2.9.1

試験番号 （実施国）	試験 デザイン	試験目的	投与方法 （回数）	治験薬 [a,b]	被験者		記述的要約 記載箇所
					背景 平均年齢 （範囲）	例数 (男／女)	
PT0030901 （AUS）	無作為化 二重盲検 4 期 4 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	安全性 薬物動態	経口吸入 （単回）	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI + GFF MDI 72/9.6 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI + GP MDI 72 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI + FF MDI 9.6 µg GP MDI 72 µg + FF MDI 9.6 µg	健康成人 27 歳 (19-47 歳)	16 [c] (5/11)	2.7.1.2.1.1
PT003003 (USA) (AUS) (NZL)	無作為化 二重盲検 並行群間	有効性 安全性 （心拍数）	経口吸入 (14 days)	GFF MDI 36/9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID FF MDI 9.6 µg BID FA 12 µg BID	COPD 患者 [g] 64.0 歳 (41-80 歳)	237 (115/122)	2.7.2.2.2.5.2
PT003004 (USA)	無作為化 二重盲検 2 期不完全 ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性	経口吸入 (7 days)	GFF MDI 9/9.6 µg BID GFF MDI 18/9.6 µg BID GFF MDI 36/7.2 µg BID GFF MDI 36/9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID FF MDI 9.6 µg BID	COPD 患者 [g] 62.1 歳 (40-80 歳)	185 (107/78)	2.7.2.2.2.9.2
PT003005 (USA)	無作為化 二重盲検 実薬対照 4 期不完全 ﾌﾞﾛｯｸ ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性	経口吸入 (7 days)	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID GFF MDI 2.4/9.6 µg BID GFF MDI 4.6/9.6 µg BID GFF MDI 9/9.6 µg BID GFF MDI 18/9.6 µg BID GP MDI 18 µg BID FF MDI 9.6 µg BID SH 18 µg QD（非盲検）	COPD 患者 [g] 62.9 歳 (43-80 歳)	159 (83/76)	2.7.2.2.2.9.3
PT003006 [PK sub-study] （USA） （AUS） （NZL）	無作為化 多施設 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 二重盲検 並行群間	薬物動態 （蓄積性の評価）	経口吸入 (24 weeks)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID FF MDI 9.6 µg BID ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI BID SH 18 µg QD（非盲検）	COPD 患者 [h] 60.7 歳 (41-79 歳)	292 (168/124)	2.7.1.2.1.3
PT003009 （USA）	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 5 期 5 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	Thorough QT/QTc	経口吸入 （単回）	GFF MDI 14.4/9.6 µg GFF MDI 115.2/38.4 µg GP MDI 115.2 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI ﾓｷｼﾌﾛｷｻｼﾝ 400 mg（経口／非盲検）	健康成人 31.0 歳 (19-45 歳)	69 (44/25)	2.7.2.2.2.5.1
PT003010 （USA）	無作為化 二重盲検 4 期 4 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	日本人での安全性 薬物動態	経口吸入 （単回）	GFF MDI 14.4/9.6 µg GFF MDI 28.8/9.6 µg GP MDI 14.4 µg GP MDI 28.8 µg	日本人 健康成人 29.8 歳 (18-40 歳)	24 (13/11)	2.7.1.2.1.2
PT003013 （USA）	無作為化 非盲検 2 期 2 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	ｽﾍﾟｰｻｰ使用による影響	経口吸入 (7 days)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID w/ or w/o Aerochamber Plus spacer	COPD 患者 [h] 62 歳 (44-79 歳)	79 (40/39)	2.7.1.2.1.4
PT003018 (BEL)	無作為化 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 二重盲検 2 期 2 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	画像診断による気道容積及び気道抵抗の評価	経口吸入 (2 weeks)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI BID	COPD 患者 [g] 65 歳 (46-78 歳)	20 (15/5)	2.7.2.2.2.10.1
PT003020 (GBR)	無作為化 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 単盲検 2 期 2 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	肺内沈着	経口吸入 （単回）	GFF MDI 14.4/9.6 µg（^{99m}Tc 標識） ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI（^{99m}Tc 標識）	健康成人 36 歳 (28-47 歳)	10 (10/0)	2.7.2.2.2.1.3
PT0050801 （AUS） （NZL）	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 5 期 5 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入 （単回）	FF MDI 2.4 µg FF MDI 4.8 µg FF MDI 9.6 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI FA 12 µg（非盲検）	COPD 患者 [g] 65 歳 (41-79 歳)	34[c] (18/16)	2.7.2.2.2.6.1

試験番号（実施国）	試験デザイン	試験目的	投与方法（回数）	治験薬 [a,b]	被験者		記述的要約記載箇所
					背景 平均年齢（範囲）	例数 (男／女)	
PT005003（USA）	無作為化 二重盲検 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照 実薬対照 6 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	有効性 安全性 薬物動態	経口吸入（単回）	FF MDI 7.2 µg FF MDI 9.6 µg FF MDI 19.2 µg ﾌﾟﾗｾﾎﾞ MDI FA 12 µg（非盲検） FA 24 µg（非盲検）	COPD 患者 [g] 63 歳 (46-77 歳)	50 (26/24)	2.7.2.2.2.6.2
PT009001 [d] (USA)	無作為化 二重盲検 4 期 5 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	薬物動態	経口吸入 (28 days)	BFF MDI 80/9.6 µg BID BFF MDI 160/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID BD MDI 320 µg BID FF MDI 9.6 µg BID	COPD 患者 [g] 62.2 歳 (44-80 歳)	180 (84/96)	2.7.2.2.2.2.2
PT010001 [e] (USA)	無作為化 二重盲検 4 期 6 群 ｸﾛｽｵｰﾊﾞｰ	薬物 相互作用	経口吸入（単回）	BGF MDI 80/14.4/9.6 µg BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg Symbicort MDI 320/9 µg Symbicort MDI 160/9 µg	健康成人 30 歳 (18-45 歳)	84 (50/34)	2.7.2.2.2.1.2

USA＝米国、JPN＝日本、AUS＝オーストラリア、NZL＝ニュージーランド、BEL＝ベルギー、GBR＝イギリス、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、BD＝ブデソニド、BFF＝ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、BGF＝ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、PK＝薬物動態、HFA＝ハイドロフルオロアルカン、FA＝Foradil Aerolizer、SH＝Spiriva Handihaler、^{99m}Tc＝テクネチウム 99m

a 本文書内では、GFF MDI、GP MDI 及び BGF MDI の用量を個々の試験の実施時に用いた表記に基づいて記述している。すなわち、2012 年 12 月以降に実施した試験（PT010001 試験、PT003009 試験、PT003006 試験、PT003007 試験、PT003008 試験、及び PT003010 試験）では、GFF MDI、GP MDI 及び BGF MDI に含まれる GP の用量をグリコピロニウムの質量に基づいて表記しており、たとえば、GFF MDI 14.4/9.6 µg はグリコピロニウム 14.4 µg 及びホルモテロールフマル酸塩 9.6 µg を含有し、また、GP MDI 14.4 µg はグリコピロニウム 14.4 µg を含有する。一方、2012 年 12 月より前に実施した試験では、グリコピロニウムの用量をグリコピロニウム臭化物の質量に基づいて表記しており、たとえば、GFF MDI 及び GP MDI に含まれるグリコピロニウム 14.4 µg は、グリコピロニウム臭化物 18 µg に相当する。

b すべての MDI 製剤の用量は、噴霧薬物量（すなわち、吸入器に装着されたアクチュエーターから放出された薬物量）として表記している。

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

d PT009001 試験は、FF MDI の薬物動態データを含むため、本申請資料に含める。同試験で FF MDI 以外の製剤で得られたデータは、本概要において考慮しない（治験総括報告書に記載）。

e PT010001 試験は、GFF MDI の薬物動態データを含むため、本申請資料に含める。同試験で GFF MDI 以外の製剤で得られたデータは、本概要において考慮しない（治験総括報告書に記載）。

f 軽症～中等症の COPD 患者

g 中等症～重症の COPD 患者

h 中等症～最重症の COPD 患者

2.7.2.2.2 試験の記述的要約

薬物動態パラメータの一覧表を2.7.2.5付録、表 33～表 35に示す。

2.7.2.2.2.1 健康被験者における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 生物薬剤学試験で得られた薬物動態データ

PT0030901 試験及び PT003010 試験（外国人及び日本人の健康被験者で得られた薬物動態データを含む）の記述的要約については、2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法を参照すること。

2.7.2.2.2.1.2 PT010001 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、健康被験者を対象とする無作為化二重盲検 4 期 6 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、BGF MDI に配合されるブデソニドの用量選択（ブデソニドの薬物動態が Symbicort MDI 320/9 µg と類似するように）、ブデソニド配合による薬物間相互作用の有無（BGF MDI と GFF MDI との薬物動態の比較による）、並びに、健康被験者における安全性評価を目的として実施した。本項では、GFF MDI 群で得られた結果のみを要約する（本試験で得られたすべての結果は治験総括報告書に記載する）。

結果：84 例の健康被験者（平均年齢：30 歳、範囲：18～45 歳）が少なくとも 1 回、治験薬を投与され、78 例が GFF MDI の経口吸入投与を受けた。GFF MDI 単回投与時のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータを表 4に要約する。

なお、PT010001 試験で最初に実施した NCA 法による薬物動態解析（治験総括報告書に記載）では、LLOQ 未満の取扱いが以降に実施した他の薬物動態試験と異なっていた。そこで、PT010001 試験については、以降に実施した試験と同様の方法で再解析を実施し、治験総括報告書とは別途、再解析報告書を作成した。表 4には再解析の結果を記載する。

表 4　健康被験者に GFF MDI 14.4/9.6 µg を単回投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	グリコピロニウム（N=78）			ホルモテロール（N=78）		
	幾何平均	幾何変動係数（%）	n	幾何平均	幾何変動係数（%）	n
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	27.1	67.3	37	54.3	39.2	72
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg･h/mL)	10.8	150	67	49.5	59.6	77
C_{max} (pg/mL)	9.33	97.9	67	9.20	69.0	77
t_{max} (h) [a]	0.100	0.03-4.00	67	0.583	0.10-8.00	77
$t_{½}$ (h)	2.74	66.3	37	4.76	36.5	51

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$＝投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、N＝症例数、n＝データ数

a　中央値及び範囲

出典：PT010001 試験の再解析報告書の表 2.4 及び表 2.6

結論：本試験で得られた GFF MDI 14.4/9.6 µg 単回投与時のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータは、他の試験で観測されている値と類似していた。本試験で検討した 6 種類の治験薬投与における忍容性は、すべて良好であった。

2.7.2.2.2.1.3 PT003020 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、無作為化単盲検単施設単回投与 2 群クロスオーバー法による γ 線シンチグラフィ試験であり、健康男性被験者に ^{99m}Tc 標識した GFF MDI 及びプラセボ MDI を投与した際の肺内分布を評価するために実施した。すべての被験者に対し、以下の処置を交互に 1 回ずつ実施した：

放射能標識 GFF MDI：	^{99m}Tc で放射能標識した GFF MDI（7.2/4.8 μg）を 2 吸入（1 噴霧あたり 5 MBq を超えない）
放射能標識プラセボ MDI：	^{99m}Tc で放射能標識したプラセボ MDI を 2 吸入（1 噴霧あたり 5 MBq を超えない）

結果：10 例の健康男性被験者（平均年齢：36.0 歳）が参加し、試験を完了した。GFF MDI 及びプラセボ MDI の噴霧薬物量に対する肺内到達率（平均±標準偏差）は、それぞれ 38.40±10.01%及び 32.83±10.17%であり、噴霧薬物量に対する中咽頭への分布率（うがい液及び胃内に検出された放射能を含む）は、それぞれ 61.35±9.84%及び 66.93±10.09%であった。また、GFF MDI 及びプラセボ MDI のバルブ外放出量に対するアクチュエーター内残存率（平均±標準偏差）は、それぞれ 10.13±1.56%及び 8.88±1.49%であり、噴霧薬物量に対する呼気フィルター回収率は、それぞれ 0.25±0.26%及び 0.24±0.13%であった。

結論：投与放射能の気道局所への分布パターンは 2 つの処置間で類似しており、GFF MDI 及びプラセボ MDI のいずれについても肺内への効率的な分布が確認された。

2.7.2.2.2.2 COPD 患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 他項に記載した COPD 患者での薬物動態試験

薬力学的評価を主要目的として実施した PT0050801 試験、PT005003 試験及び PT0010801 試験については、薬物動態に関する記述的要約を2.7.2.2.2.5項に記載する。また、PT003006 試験、PT003013 試験及び PT003002 試験で得られた薬物動態データは、2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に示す。

2.7.2.2.2.2.2 PT009001 試験

試験目的及び試験デザイン：PT009001 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同 28 日間反復投与 4 期 5 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、BFF MDI、BD MDI 及び FF MDI の有効性及び安全性を評価するために実施した。本試験では、初回から最終まで 28 日間の反復投与で構成される投与期が 4 期設定され、各期の間には 14～21 日間の休薬期間が設定された。すべての被験者は、BFF MDI 320/9.6 μg 及び FF MDI 9.6 μg、並びに、残りの 3 つの処置（BFF MDI 160/9.6 μg、BFF MDI 80/9.6 μg 及び BD MDI 320 μg）のうちの 2 つを受けた。本試験の主要目的は、中等症から重症の COPD 患者で、ブデソニド 320 μg とホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg との併用（BFF MDI 320/9.6 μg）による肺機能の改善効果が BD MDI 320 μg 単独投与と比較して優れていることを示すことであった。しかしながら、本試験で得られた FF MDI 投与群における薬物動態データは、母集団薬物動態解析に組み込まれていることから、本試験の概要は、本概要に要約することとした。したがって、本項には FF MDI 投与群で得られた薬物動態パラメータの要約のみを記載しているが、本試験で得られたすべての結果は治験総括報告書に記載されている。また、本項では、有効性のパラメータは要約しない。

結果：合計 180 例の被験者（平均年齢：62.2 歳、範囲：44～80 歳）が割り付けられた。男性 46.7%、女性 53.3%で、全体の 90.0%は白人であった。FF MDI を投与した際の定常状態におけるホルモテロールの薬物動態パラメータを表 5に示す。

表 5　中等症から重症の COPD 患者に FF MDI 9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した際の定常状態におけるホルモテロールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	データ数	幾何平均値	幾何変動係数（%）
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg･h/mL)	51	78.37	45.5
C_{max} (pg/mL)	58	12.16	51.0
t_{max} (h)	58	0.68 [a]	
λz (h^{-1})	44	0.11	33.5
$t_{½}$ (h)	44	6.60	33.5

$AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、λz＝終末相消失速度定数、$t_{½}$＝終末相消失半減期
a　中央値
出典：治験総括報告書（PT009001 試験）の表 35

結論：本試験で得られた FF MDI 9.6 µg 反復投与時のホルモテロールの薬物動態パラメータは、他の試験で観測されている値と類似していた。本試験で検討した治験薬投与における忍容性は、すべて良好であった。

2.7.2.2.2.3　薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

GFF MDI として投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす内因性要因（年齢、性別、人種、腎機能又は肝機能）の影響を評価する第 I 相試験は実施していない。内因性要因の影響は、成人 COPD 患者を対象とする 7 試験で得られた GFF MDI 又は各単剤投与時のデータに基づく母集団薬物動態解析により評価した（2.7.2.3.8項を参照）。

2.7.2.2.2.4　薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

GFF MDI として投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を評価する第 I 相試験は実施していない。喫煙歴及び吸入ステロイド使用の有無による影響については、成人 COPD 患者を対象とする 7 試験で得られた GFF MDI 又は各単剤投与時のデータに基づく母集団薬物動態解析により評価した（2.7.2.3.8項を参照）。グリコピロニウム及びホルモテロール間の薬物相互作用を評価する試験は実施していない。なお、PT003013 試験において、GFF MDI の有効性、安全性及び薬物動態に及ぼすスペーサー使用の有無による影響を検討した。

2.7.2.2.2.5　薬力学的安全性評価試験

2.7.2.2.2.5.1　PT003009 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、健康被験者を対象とする無作為化 5 群二重盲検（被験薬及びプラセボ）単回投与試験であり、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に対する GFF MDI 及び GP MDI の影響を評価するために実施した。2 用量の GFF MDI（14.4/9.6 µg 及び 115.2/38.4 µg）、臨床用量より高用量の GP MDI（115.2 µg）、並びに、プラセボ MDI がそれぞれ 2 回吸入により単回投与され、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg が単回経口投与された。

グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態評価に用いる血漿検体は、各投与期の投与後 24 時間まで採取した。

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

グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータを表 33に総括する。

グリコピロニウムの AUC について GP MDI 115.2 µg に対する GFF MDI 115.2/38.4 µg の割合を比較評価した結果、配合剤として投与した際のグリコピロニウムの BA についてわずかな低下が示唆された。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}12}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について算出した GP MDI 115.2 µg に対する GFF MDI 115.2/38.4 µg の幾何最小二乗平均（LSM）比及び 90%信頼区間は、それぞれ 0.7857（0.6563～0.9406）、0.8471（0.7249～0.9897）及び 0.7993（0.5710～1.1189）であった。グリコピロニウムの C_{max} について、GP MDI 115.2 µg と GFF MDI 115.2/38.4 µg の間に有意差は認められず、幾何 LSM 比（0.9727）及び 90%信頼区間（0.8163～1.1591）のいずれも標準的な生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

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

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

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

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

2.7.2.2.2.5.2 PT003003 試験

試験目的及び試験デザイン：PT003003 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較反復投与（14 日間）試験であり、心血管系に対する安全性（24 時間ホルター心電図による評価）について、GFF MDI（36/9.6 µg）、GP MDI（36 µg）及び FF MDI（9.6 µg）の各 1 日 2 回投与を Foradil Aerolizer（12 µg）1 日 2 回投与と比較するため、米国、オーストラリア及びニュージーランドで実施された。本試験の安全性に関する主要目的は、1 日 2 回 14 日間反復投与した際の投与後 24 時間までの平均心拍数を評価することであった。有効性に関する重要な目的は、朝の投与前トラフ FEV_1 について、Day 7 から Day 14 までの平均値

を、ベースライン（Day 1）における投与前の平均値と比較したときの変化量を評価することであった。

結果：合計 237 例の被験者が割り付けられ、230 例（97.0%）が試験を完了した。MITT 評価集団では、平均年齢 64.2 歳（範囲：41～80 歳）、男女構成は 49.5%（男性）及び 50.5%（女性）であり、被験者の 91.1%が白人、平均 BMI は 28.40 kg/m^2（範囲：13.9～50.5 kg/m^2）であった。スクリーニング時点での COPD の重症度は、中等症が 66.4%、重症が 33.6%であり、スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.439 L（50.3%予測値）及び 1.619 L（56.5%予測値）であった。

主要な安全性評価項目（ホルター心電図評価集団）について見た場合、いずれの投与群とも、ホルター心電図で測定した 24 時間心拍数の平均変化量について Day 14 とベースラインとの間に臨床的に重要な差は認められなかった。投与後 24 時間の平均心拍数におけるベースラインとの差は、Day 1 及び Day 14 ともに 2 拍／分以内であった。

主要な有効性評価項目（MITT 評価集団）について見た場合、朝の投与前トラフ FEV_1 の Day 7 から Day 14 までの平均変化量（対数変換していないデータに基づく）について、GP MDI 36 µg、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg に対する GFF MDI 36/9.6 µg の優越性が確認された（p≤0.0001）。対数変換していないデータに基づく LSM の差は、GFF MDI 36/9.6 µg と GP MDI 36 µg、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg との比較においてそれぞれ 125 mL、160 mL 及び 127 mL であった（p≤0.0001）。

結論：検討したいずれの投与群についても、ホルター心電図で測定した 24 時間心拍数の平均変化量について Day 14 とベースラインとの間に臨床的に重要な差は認められなかった。朝の投与前トラフ FEV_1 の Day 7 及び Day 14 における平均変化量は、GFF MDI 36/9.6 µg では、GP MDI 36 µg、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg と比較して有意に大きかった（p≤0.0012）。

2.7.2.2.2.6 単回投与による肺機能評価試験（FF MDI）

2.7.2.2.2.6.1 PT0050801 試験

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

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

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

ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 34に示す。また、投与量で基準化した AUC_{0-12} 及び C_{max} について、FF MDI の各用量を Foradil Aerolizer 12 µg と比較した際の幾何 LSM 比及び 90%信頼区間を表 6に示す。

表 6　投与量で基準化したホルモテロールの C_{max} 及び AUC_{0-12} に基づく相対的バイオアベイラビリティの比較（FF MDI vs. Foradil Aerolizer 12 µg）

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

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

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

出典：治験総括報告書（PT0050801 試験）の表 7-5

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

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

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

2.7.2.2.2.6.2 PT005003 試験

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

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

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

ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 34に示す。

ホルモテロールの C_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ について、対数変換したのち、混合効果モデルを用いて FF MDI と Foradil Aerolizer の間で比較した結果を表 7に示す。Foradil Aerolizer 12 μg 又は Foradil Aerolizer 24 μg に対する FF MDI の各力価の幾何 LSM 比及び対応する 90%信頼区間について報告する。

表 7　Foradil Aerolizer に対する FF MDI の相対的曝露量（PT005003 試験、単回投与クロスオーバー試験）

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

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

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

出典：治験総括報告書（PT005003 試験）の表 28

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

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

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

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

2.7.2.2.2.7 単回投与による肺機能評価試験（GP MDI）

2.7.2.2.2.7.1 PT0010801 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、軽症から中等症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同 4 期 6 群バランス型不完全ブロッククロスオーバー単回漸増投与試験であり、実薬群として GP MDI（18、36、72 及び 144 μg）及び Spiriva Handihaler 18 μg、並びに、プラセボ MDI が経口吸入により投与された。本試験の主要目的は、プラセボ MDI に対する GP MDI の有効性を示すことであった。薬物動態に関する目的は、GP MDI 投与後の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイルを評価し、グリコピロニウムについて公表された吸入及び静脈内投与後の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイルと比較すること、並びに、用量比例性について評価することであった。

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

主要評価項目であるピーク FEV_1 の変化量について見た場合、GP MDI の 4 用量（18、36、72 及び 144 μg）における値はそれぞれ 146、158、180 及び 248 mL であり、明らかな用量反応性が認められ、いずれもプラセボ MDI より優れていた（いずれの比較も $p<0.0001$、表 25参照）。

グリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 34に示す。グリコピロニウムの全身曝露量は、投与量の増加に応じて上昇した。18、36、72 及び 144 μg の各用量における CL/F はそれぞれ 416、494、510 及び 422 L/h であり、検討した用量間での一貫性が認められた。C_{max} への到達は速やかであり（投与後 6 分以内）、消失半減期は約 10 時間と推定された。本試験における薬物動態の

結果から、グリコピロニウムの全身曝露量のパラメータについて、検討した 18～144 μg の用量間における用量比例性が示唆された。

結論：主要評価項目であるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の結果から、GP MDI の 4 用量（18、36、72 及び 144 μg）について、プラセボ MDI に対する優越性（$p<0.001$）及び明らかな用量反応性が示された。本試験における薬物動態の結果から、グリコピロニウムの全身曝露量のパラメータについて、検討した 18～144 μg の用量間における用量比例性が示唆された。

2.7.2.2.2.8 反復投与による肺機能評価試験（GP MDI）

2.7.2.2.2.8.1 PT001002 試験

試験目的及び試験デザイン：PT001002 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同プラセボ及び実薬対照 3 期 6 群不完全ブロッククロスオーバー反復投与（7 日間）試験であり、GP MDI の 4 用量（4.6、9、18 及び 36 μg BID）を非盲検の Atrovent HFA®（34 μg QID）と比較した際の有効性及び安全性を評価するために実施した。本試験の主要目的は、プラセボ MDI と比較した際の GP MDI の有効性を示すことであった。

結果：合計 103 例の被験者が割り付けられ、89 例（86.4%）が試験を完了した。MITT 評価集団の平均年齢は 61.3 歳（範囲：40～76 歳）、平均 BMI は 28.80 kg/m^2（範囲：16.1～56.9 kg/m^2）であり、男性が 53.8%、女性が 46.2%、白人が 87.9%であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.440 L（48.2%予測値）及び 1.680 L（56.3%予測値）であった。

主要評価項目である Day 7 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について見た場合、GP MDI の 4 用量（4.6、9、18 及び 36 μg BID）における値はそれぞれ 191、121、174 及び 155 mL であり、いずれの用量についてもプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれの比較も $p<0.0001$、表 27参照）。しかしながら、GP MDI の用量反応性は平坦であり、各用量で観測された薬効は GP MDI 4.6 μg と同程度に低かった。GP MDI 投与時に観測された 1 日 2 回投与時の FEV_1 反応－時間曲線は、Atrovent HFA のプロファイルとして報告されている結果と一貫するものであった。

結論：検討した GP MDI の用量間で、明らかな用量反応性は認められなかった。36、18 及び 4.6 μg の各用量については、同レベルの反応性を示す傾向が認められたが、9 μg では、他の用量と同じ反応レベルには達しなかった。

2.7.2.2.2.8.2 PT001003 試験

試験目的及び試験デザイン：PT001003 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同プラセボ及び実薬対照 4 期 8 群不完全ブロッククロスオーバー反復投与（14 日間）試験であり、GP MDI の 6 用量（0.6、1.2、2.4、4.6、9 及び 18 μg BID）をプラセボ MDI 及び非盲検の Spiriva Handihaler®（18 μg QD）と比較した際の有効性及び安全性を評価するために実施した。本試験の主要目的は、プラセボ MDI と比較した際の GP MDI の有効性を評価することであった。

結果：合計 140 例の被験者が割り付けられ、110 例（78.6%）が試験を完了した。MITT 評価集団の平均年齢は 60.8 歳（範囲：43～78 歳）、平均 BMI は 28.55 kg/m^2（範囲：17.5～45.7 kg/m^2）であり、男性が 52.5%、女性が 47.5%、白人が 90.8%であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.377 L（45.9%予測値）及び 1.607 L（53.6%予測値）であった。

主要評価項目である Day 14 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について見た場合、GP MDI の全 6 用量（0.6、1.2、2.4、4.6、9 及び 18 µg BID）における値はそれぞれ 63、95、126、141、126 及び 158 mL であり、いずれの用量についてもプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善が認められ（いずれの比較も $p<0.0160$）、また、9 µg 以外の用量では、FEV_1 のプラセボからの平均変化量について用量反応性が認められた。GP MDI 18 µg では、Day 1 及び Day 7 におけるピーク FEV_1 の変化量、並びに、Day 7 及び Day 14 における朝の投与前トラフ FEV_1 変化量について、Spiriva Handihaler に対する非劣性が示された。

結論：本試験の結果から、GP MDI を 2.4～18 µg BID の用量で中等症から重症の COPD 患者に反復投与した際の有効性及び安全性が示された。これらの結果から、有効かつ忍容性が良好な用量として、GP MDI 18 µg BID が支持された。

2.7.2.2.2.8.3 PT001004 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症の日本人 COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同プラセボ対照 4 期 4 群クロスオーバー反復投与（7 日間）試験であり、GP MDI の 3 用量（噴霧薬物量として 28.8、14.4 及び 7.2 µg BID）について有効性及び安全性を評価するために実施した。本試験の主要目的は、肺機能評価に基づいて、GP MDI をプラセボと比較した際の有効性を評価することであった。

結果：合計 66 例の被験者が割り付けられ、61 例（92.4%）が試験を完了した。MITT 評価集団の平均年齢は 67.5 歳（範囲：47～79 歳）、平均 BMI は 22.7 kg/m^2（範囲：15.8～28.5 kg/m^2）であり、男性が 95.2%、女性が 4.8%であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.677 L（58.4%予測値）及び 1.799 L（62.7%予測値）であった。

Day 8 では、投与前トラフ FEV_1 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$ について GP MDI の全 3 用量で改善が認められ、投与後 2 時間までの FEV_1 については、一貫して、プラセボ MDI より優れた改善が認められた。GP MDI の 3 用量すべてにおいて、投与後 15 分には確実な FEV_1 反応が観測され、その効果は投与後 2 時間まで持続した。GP MDI 7.2 µg と比較して GP MDI 28.8 µg 及び 14.4 µg では、投与前トラフ FEV_1 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、並びに、投与後 2 時間までの FEV_1 のいずれについても、数値的に優れた改善が認められた。

主要評価項目である Day 8 の朝の投与前トラフ FEV_1 の LSM については、GP MDI の 3 用量（28.8、14.4 及び 7.2 µg）すべてにおいて、プラセボで観測された値（範囲：108～131 mL）に比べて統計学的に有意な改善が認められた（いずれの比較も $p<0.0001$）。GP MDI 14.4 µg 及び 28.8 µg で観測された朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量は、GP MDI 7.2 µg で観測された結果と比較して、数値的には優れていたが、検討した GP MDI の用量間で統計学的有意差はなかった。

GP MDI は概して安全であり、中等症から重症の日本人 COPD 患者への GP MDI の投与に際し、安全上の新たなリスクは特定されなかった。

結論：本試験の結果から、中等症から重症の日本人 COPD 患者で、GP MDI の 3 用量（28.8、14.4 及び 7.2 µg BID）をプラセボ MDI と比較した際の、肺機能評価に基づく有効性が示された。肺機能の評価項目について GP MDI 28.8 µg 及び 14.4 µg で得られた結果は、GP MDI 7.2 µg で得られた結果と比較して、数値的には優れていた。

2.7.2.2.2.9 反復投与による肺機能評価試験（GFF MDI）

2.7.2.2.2.9.1 PT0031002 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症又は最重症の COPD 患者を対象とする後期第 II 相無作為化二重盲検多施設共同プラセボ対照 4 期 8 群不完全ブロッククロスオーバーデザイン反復投与（7 日間）試験であり、2 つのパートで実施された。本試験の目的は、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の有効性及び安全性について、非盲検の実薬対照である Foradil Aerolizer 及び Spiriva Handihaler と比較評価することであった。以下の薬剤が経口吸入により反復投与された：GFF MDI（36/9.6 µg 及び 72/9.6 µg BID）、FF MDI（7.2 µg 及び 9.6 µg BID）、GP MDI（36 µg BID）、Foradil Aerolizer（12 µg BID）及び Spiriva Handihaler（18 µg QD）。

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

主要評価項目である Day 7 の FEV_1 AUC_{0-12} について見た場合、検討した 7 つの治療群（GP MDI 36 µg BID、GFF MDI 36/9.6 µg BID、GFF MDI 72/9.6 µg BID、FF MDI 7.2 µg BID、FF MDI 9.6 µg BID、Spiriva Handihaler 18 µg QD 及び Foradil Aerolizer 12 µg BID）とプラセボ群の差はそれぞれ 189、290、298、174、181、195 及び 197 mL であり、いずれの用量についてもプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれの比較も $p<0.0001$）。また、Day 7 の FEV_1 AUC_{0-12} について、GP MDI 36 µg BID 及び FF MDI 9.6 µg BID に対する GFF MDI 72/9.6 µg BID の優越性（$p<0.0001$）、並びに、GFF MDI 72/9.6 µg BID に対する GFF MDI 36/9.6 µg BID の非劣性が示された。同主要評価項目では、FF MDI の 2 用量（9.6 µg 及び 7.2 µg BID）及び GP MDI 36 µg BID についてそれぞれ Foradil Aerolizer 12 µg BID 及び Spiriva Handihaler 18 µg QD に対する非劣性が示された。

Day 7 における血漿中グリコピロニウム濃度の AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した GP MDI 36 µg BID に対する GFF MDI 36/9.6 µg BID の幾何 LSM 比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.9127（0.7950～1.0478）及び 0.8562（0.7392～0.9916）であった。Day 7 における血漿中ホルモテロール濃度の AUC_{0-12} 及び C_{max} について算出した FF MDI 9.6 µg BID に対する GFF MDI 36/9.6 µg BID の幾何 LSM 比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.9319（0.8226～1.0557）及び 0.8569（0.7380～0.9950）であった。

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

結論：本試験の結果から、GFF MDI 36/9.6 µg BID に対する GFF MDI 72/9.6 µg BID の優越性は示されなかった。また、GFF MDI 36/9.6 µg BID について対応する用量の単剤に対する優越性が示された。主要評価項目において、Spiriva Handihaler 18 µg QD に対する GP MDI 36 µg BID の非劣性が検証された。同様に、Foradil Aerolizer 12 µg BID に対する FF MDI 9.6 µg BID 及び 7.2 µg BID の非劣性が検証された。薬物動態の結果から、配合剤（GFF MDI）として投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露量は、GP 又は FF をそれぞれ単剤（GP MDI 又は FF MDI）として投与した場合と比較してわずかに低下することが示唆された。

2.7.2.2.2.9.2 PT003004 試験

試験目的及び試験デザイン：PT003004 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同 2 期 6 群バランス型不完全ブロッククロスオーバー反復投与（7 日間）試験であり、4 用量の GFF MDI（9/9.6、18/9.6、36/7.2 及び 36/9.6 µg BID）について個別の有効成分である GP MDI（36 µg BID）及び FF MDI（9.6 µg BID）と比較した際の有効性及び安全性に関する評価を目的として実施した。本試験の主要目的は、個別の有効成分（GP MDI 及び FF MDI）と比較した際の GFF MDI の有効性を示すことであった。

結果：合計 185 例の被験者が割り付けられ、155 例（83.8%）が試験を完了した。MITT 評価集団の平均年齢は 62.1 歳（範囲：40～80 歳）、平均 BMI は 28.73 kg/m^2（範囲：18.2～50.9 kg/m^2）であり、男性が 57.5%、女性が 42.5%、白人が 92.5%であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.398 L（46.0%予測値）及び 1.617 L（53.2%予測値）であった。

有効性の主要評価項目のデータが正規分布していなかったことから、予定していた有効性の主要評価項目に対する解析は対数変換したデータを用いて実施した。MITT 評価集団における Day 7 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（対数変換データ）について見た場合、検討した GFF MDI のすべての用量（9/9.6、18/9.6、36/7.2 及び 36/9.6 µg BID）は GP MDI 36 µg BID と比較して統計学的に有意な改善を示した（$p \leq 0.0137$）。一方、GFF MDI のすべての用量における Day 7 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ は、対数変換の有無に関わらず、FF MDI 9.6 µg BID と類似又は数値的には大きかったものの、統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、FF MDI 9.6 µg BID で観測された FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 反応は、他の複数の試験で得られた結果と比較して大きかった。なお、GFF MDI 36/9.6 µg BID 及び GP MDI 36 µg BID で観測された FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 反応は、既存の複数の試験で得られた結果と類似していた。

結論：GFF MDI について検討した用量での用量反応は、概して平坦であり、GFF MDI 9/9.6 µg BID で得られた反応は、それより高用量の GFF MDI で得られた反応と類似していた。

2.7.2.2.2.9.3 PT003005 試験

試験目的及び試験デザイン：PT003005 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする無作為化二重盲検多施設共同 4 期 8 群不完全ブロッククロスオーバー反復投与（7 日間）試験であ

り、5 用量の GFF MDI（1.2/9.6、2.4/9.6、4.6/9.6、9/9.6 及び 18/9.6 µg BID）、1 用量の FF MDI（9.6 µg BID）並びに 1 用量の GP MDI（18 µg BID）について、非盲検の実薬対照である Spiriva Handihaler（18 µg QD）と比較した際の有効性及び安全性に関する評価を目的として米国で実施した。本試験の主要目的は、個別の有効成分（GP MDI 及び FF MDI）と比較した際の GFF MDI の有効性を示すことであった。

結果：合計 159 例の被験者が割り付けられ、120 例（75.5%）が試験を完了した。MITT 評価集団の平均年齢は 62.9 歳（範囲：43～80 歳）、平均 BMI は 28.59 kg/m^2（範囲：17.0～51.9 kg/m^2）であり、男性が 53.0%、女性が 47.0%、白人が 95.5%であった。スクリーニング時の平均 FEV_1 は、気管支拡張薬の使用前後でそれぞれ 1.446 L（49.6%予測値）及び 1.602 L（54.9%予測値）であった。

Day 7 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（主要評価項目）について見た場合、MITT 評価集団では、GFF MDI 1.2/9.6 µg BID を除くすべての GFF MDI の用量（2.4/9.6、4.6/9.6、9/9.6 及び 18/9.6 µg BID）で、FF MDI（$p \leq 0.011$）及び GP MDI（$p \leq 0.009$）と比較した際の統計学的有意差が示された（表 30）。GFF MDI 18/9.6 µg BID では GFF MDI 9/9.6 µg BID と比較してより高い反応が認められたが、GFF MDI の用量範囲 9/9.6～2.4/9.6 µg BID における用量反応は、比較的平坦であった。また、GFF MDI の用量範囲 2.4/9.6～1.2/9.6 µg BID の間では、用量反応が数値的にはさらに低下した。

結論：本試験の結果から、GFF MDI の 18/9.6、9/9.6、4.6/9.6 及び 2.4/9.6 µg BID について、各有効成分の単剤（GP MDI 又は FF MDI）及び Spiriva Handihaler と比較した際の、反復投与における有効性及び安全性が示された。中でも、GFF MDI 18/9.6 µg BID による効果は優れており、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすことが確認され、この結果は、第 III 相試験で検討する用量として GFF MDI 18/9.6 µg BID を選択することを支持するものであった。

2.7.2.2.2.10 FRI 試験

2.7.2.2.2.10.1 PT003018 試験

試験目的及び試験デザイン：本試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする単施設二重盲検 2 期 2 群クロスオーバー反復投与（2 週間）試験であり、$_{si}V_{aw}$ 及び $_{si}R_{aw}$ に及ぼす GFF MDI（14.4/9.6 µg BID）の効果をプラセボ MDI と比較するために実施した。被験者に対し、治験期間内の複数時点で、スパイロメトリー、プレチスモグラフィー、及び HRCT を実施した。主要な評価変数は、FRI に基づく $_{si}V_{aw}$ 及び $_{si}R_{aw}$ であった。

結果：ベルギーの 1 施設にて合計 20 例の被験者が割り付けられ、すべての被験者（20 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。19 例（95%）が 2 つの治療期を完了し、1 例（5%）は有害事象のため、治験を中止した。

2 つの主要評価項目である $_{si}V_{aw}$ 及び $_{si}R_{aw}$ については、GFF MDI による 2 週間の投与により、プラセボ MDI と比較して統計的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.0001$）。肺葉間の平均値でみると、治療間における $_{si}V_{aw}$ の肺葉全体の LSM の比は 1.75 となり、GFF MDI の投与により、プラセボ投与時と比較して気道容積が約 75%増大した。また、$_{si}R_{aw}$ については治療間における肺葉全体の LSM の比は 0.29 となり、GFF MDI の投与により、プラセボ投与時と比較して気

道抵抗が約 71%低下した。個々の肺葉についても、両複合主要評価項目とも、プラセボ MDI と比較して GFF MDI で改善が認められた。

副次的評価項目について見た場合、投与後 FEV_1 のベースラインからの変化量については、投与群間の LSM の差（GFF MDIープラセボ）が 443 mL であり、GFF MDI が臨床的に重要かつ有意に優れていた（$p<0.0001$）。同様に、最大吸気量（IC）についても投与群間の LSM の差（GFF MDIープラセボ）が 454 mL であり、GFF MDI ではプラセボに比較して臨床的に意義のある増加がみられた（$p=0.0006$）。有効性の副次的評価項目である機能的残気量（FRC）については、プラセボに比して GFF MDI で 13%の低下がみられた（$p<0.0001$）。同様に、プラセボに比して GFF MDI では、残気量（RV）について約 22%の低下、気道抵抗（R_{aw}）及び特異的気道抵抗（$_sR_{aw}$）について 50%を超える低下、並びに、特異的気道コンダクタンス（$_sG_{aw}$）について 100%以上の増加がみられた（それぞれ $p<0.001$）。

結論：本試験の結果から、中等症から重症の COPD 患者で GFF MDI による気道容量の増加及び気道抵抗の低下が認められ、GFF MDI の有効性が示された。$_{si}V_{aw}$ 及び $_{si}R_{aw}$ については、GFF MDI による 2 週間の治療により、プラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善が認められた。これらの結果は、FEV_1 及び IC の改善、並びに、FRC 及び RV の有意な減少とも整合している。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、2.7.2.2項に記載した結果について、NCA 法及び母集団薬物動態解析（2.7.2.3.8項）に基づく比較解析の結果を記載する。複数の試験で得られた薬物動態パラメータについて検討するため、データは製剤ごとに分割している（すなわち、配合剤である GFF MDI と単剤である GP MDI 及び FF MDI）。NCA 法に基づく薬物動態パラメータの一覧は、2.7.2.5付録の表 33～表 35に示す。

複数の試験を横断的に解析するため、母集団薬物動態モデルを構築した（2.7.2.3.8項を参照）。

FF 及び GP の用量選択の根拠とした個々の第 II 相用量設定試験の結果については、2.7.2.3.9項にて詳細に考察する。用量選択のための併合解析については、臨床的有効性 2.7.3.2.4.1 項に記載する。

2.7.2.3.1 GFF MDI の薬物動態学的評価

前述したとおり、GP の用量表記には、臨床試験の実施時期に応じて 2 種類（グリコピロニウム又はグリコピロニウム臭化物）が存在するが、複数の試験間で薬物動態の結果を比較した本考察では、用量表記としてグリコピロニウムを基準とする用量（すなわち、14.4 μg の倍数）を使用している。

健康被験者又は COPD 患者を対象とする相対的 BA 試験、薬物動態試験及び第 II／III 相有効性／安全性試験を実施し、GFF MDI、GP MDI 又は FF MDI を投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータが得られている。複数の試験間でこれらの薬物動態パラメータを評価するため、データは製剤ごとに分割している。薬物動態試験で得られたグリコピロニウムに関する結果を本概要の2.7.2.5付録、表 33～表 35に要約する。

2.7.2.3.1.1 グリコピロニウム

健康被験者及び COPD 患者に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した試験はそれぞれ 4 試験及び 2 試験であり、これら試験で得られたグリコピロニウムの薬物動態パラメータをそれぞれ表 33及び表 34に示す。また、COPD 患者に GFF MDI 又は GP MDI を反復投与した試験は 3 試験であり、これら試験で得られたグリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 35に示す。

母集団薬物動態解析で得られた結果については、本概要の表 13に要約する（2.7.2.3.8項を参照）。

2.7.2.3.1.2 ホルモテロール

健康被験者及び COPD 患者に GFF MDI 又は FF MDI を単回投与した試験はそれぞれ 4 試験及び 3 試験であり、これら試験で得られたホルモテロールの薬物動態パラメータをそれぞれ表 33及び表 34に示す。また、COPD 患者に GFF MDI 又は FF MDI を反復投与した試験は 4 試験であり、これら試験で得られたホルモテロールの薬物動態パラメータを表 35に示す。

母集団薬物動態解析で得られた結果については、本概要の表 14に要約する（2.7.2.3.8項を参照）。

2.7.2.3.2 基本的な薬物動態プロファイル

グリコピロニウム

- MDI として吸入投与後、グリコピロニウムは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。
- 臨床推奨用量（GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg）を単回及び反復投与した際の NCA 法に基づくグリコピロニウムの見かけの消失半減期は、複数の試験間で類似していた（GFF MDI：2.3～6.2 時間、GP MDI：3.1～5.2 時間）。母集団薬物動態モデルから推定した消失半減期の母集団平均は、約 15 時間（95%信頼区間：13.2～17.2 時間）であった。NCA 法に基づくグリコピロニウムの見かけの消失半減期は、母集団薬物動態解析による推定値より小さかったが、このことは、低用量域では終末相が定量下限未満となる場合が多く、消失半減期を実際より短く見積もったことに起因すると考えられた。

ホルモテロール

- MDI として吸入投与後、ホルモテロールは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。
- 臨床推奨用量（GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び FF MDI 9.6 µg）を単回及び反復投与した際のホルモテロールの消失半減期は、複数の試験間で類似していた（GFF MDI：4.2～6.6 時間、FF MDI：4.3～6.8 時間）。母集団薬物動態モデルから推定した終末相消失半減期の母集団平均は、約 13 時間（95%信頼区間：12～13.9 時間）であった。

2.7.2.3.2.1 血漿中薬物濃度プロファイル

COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 又は FF MDI 9.6 µg を単回及び反復投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度－時間プロファイルを図 1及び図 2に示す（PT003006 試験）。

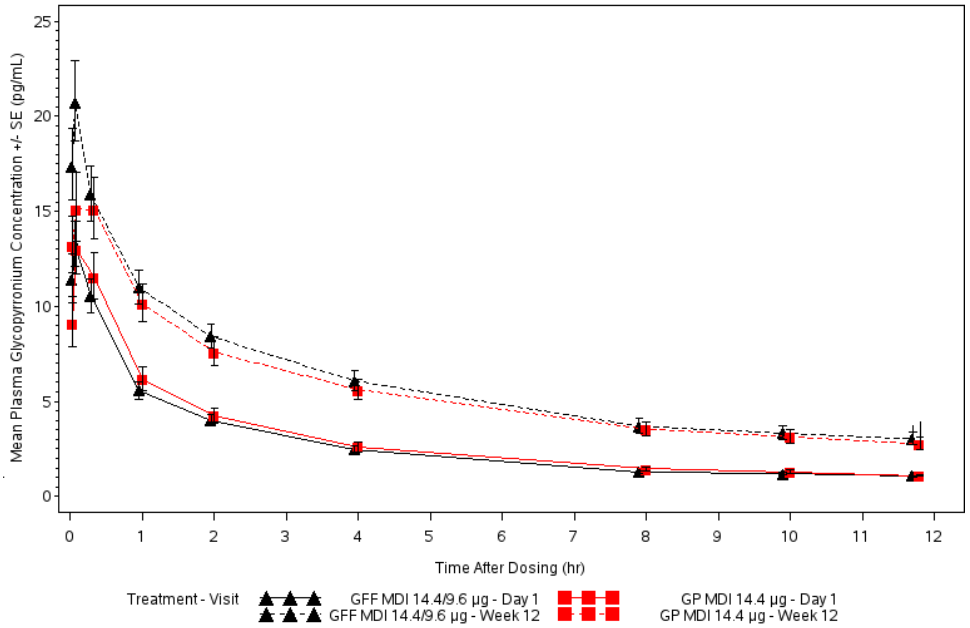


図 1　　グリコピロニウムの血漿中濃度－時間プロファイル（幾何平均値±標準誤差）（正規軸表示）

出典：治験総括報告書（PT003006 試験）の図 9-1

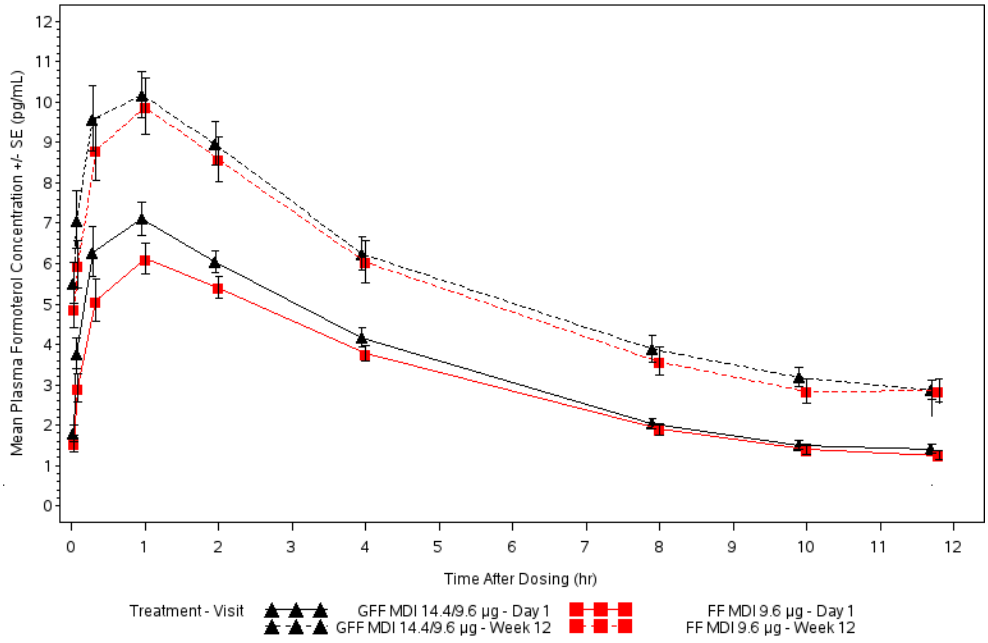


図 2　　ホルモテロールの血漿中濃度－時間プロファイル（幾何平均値±標準誤差）（正規軸表示）

出典：治験総括報告書（PT003006 試験）の図 9-2

2.7.2.3.2.2 吸収

グリコピロニウム

- COPD 患者に GFF MDI の臨床推奨用量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 5 分に最高値を示す。

健康被験者又は COPD 患者で検討した用量範囲において：

- GFF MDI：GFF MDI の 14.4/9.6 µg～115.2/38.4 µg を単回投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は 0.06～0.10 時間（最小値：0.03 時間、最大値：8.00 時間）であり、GFF MDI の 14.4/9.6 µg～57.6/9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は 0.08～0.10 時間（最小値：0.00 時間、最大値：7.93 時間）であった。
- GP MDI：GP MDI の 14.4～115.2 µg を単回投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は 0.07～0.33 時間（最小値：0.03 時間、最大値：5.00 時間）であり、GP MDI の 14.4～28.8 µg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は 0.08～0.10 時間（最小値：0.00 時間、最大値：12.00 時間）であった。
- 母集団薬物動態モデルに基づくと、グリコピロニウムの全身循環への吸収は極めて速く（非喫煙者で $ka = 42.3\ h^{-1}$）、吸収相の半減期（= ln2/ka）は約 1 分であった。これらのパラメータに基づくと、投与後 5 分（吸収半減期の 5 倍）までには吸収が完了すると推定された。喫煙歴は、吸収速度定数（ka）に影響する共変量として特定されており、非喫煙者と比較して喫煙者では ka が約 90%増加する。また、非喫煙者と比較して喫煙者では、グリコピロニウムの相対的 BA が約 30%低下する。

ホルモテロール

- COPD 患者に GFF MDI の臨床推奨用量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す。

健康被験者又は COPD 患者で検討した用量範囲において：

- GFF MDI：GFF MDI の 14.4/9.6 µg～115.2/38.4 µg を単回投与した際の血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は 0.10～0.58 時間（最小値：0.03 時間、最大値：8.00 時間）であり、GFF MDI の 14.4/9.6 µg～57.6/9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は 0.37～1.01 時間（最小値：0.03 時間、最大値：9.97 時間）であった。
- FF MDI：FF MDI の 2.4～19.2 µg を単回投与した際の血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は 0.08～1.42 時間（最小値：0.03 時間、最大値：12.00 時間）であり、FF MDI の 7.2～9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は 0.92～0.98 時間（最小値：0.03 時間、最大値：9.92 時間）であった。
- FF MDI 9.6 µg の薬物動態プロファイルは、Foradil Aerolizer 12 µg と類似していた。FF MDI 19.2 µg と Foradil Aerolizer 24 µg の間では、類似した全身曝露が確認された（2.7.1.3.2.4 項を参照）。

- 母集団薬物動態モデルに基づくと、ホルモテロールの全身循環への吸収は速く（非喫煙者かつ軽症から中等症の COPD 患者で ka = 13.6 h^{-1}）、吸収相の半減期（= ln2/ka）は約 3 分であった。これらのパラメータに基づくと、投与後 15 分（吸収半減期の 5 倍）までには吸収が完了すると推定された。喫煙歴及び COPD 重症度は、吸収速度定数（ka）に影響する重要な共変量として特定されており、軽症又は中等症の COPD 患者同士で比較した場合、非喫煙者と比較して喫煙者では、ka が約 25%低下する。また、非喫煙者同士で比較した場合、軽症又は中等症の COPD 患者と比較して重症又は最重症の COPD 患者では、ka が約 30%低下する。

2.7.2.3.2.3 分布（血漿蛋白結合を含む）

全身循環へ吸収されたグリコピロニウム及びホルモテロールは、いずれも短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントに分布する。GFF MDI 又は各単剤を投与した 7 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析により、グリコピロニウム及びホルモテロールについてそれぞれ中央コンパートメント及び末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積を推定した（2.7.2.3.8項を参照）。

グリコピロニウム

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）の母集団平均はそれぞれ 712 及び 1890 L であった。構築した母集団薬物動態モデルから、Vc/F は体重増加に伴って増加することが示唆される。すなわち、体重 80 kg を基準とした場合、55 kg 及び 105 kg の被験者ではそれぞれ Vc/F が 25%減少及び 25%増加する。体重 55～105 kg の範囲には、母集団薬物動態解析データセット中の被験者の 80%が含まれる。

ヒト血漿蛋白に対するグリコピロニウムの非結合率（平均値）は 51.6%（範囲：45.8%～56.8%）であり、2～500 nmol/L の濃度範囲で濃度依存的な変化は認められなかった。

ホルモテロール

Vc/F 及び Vp1/F の母集団平均はそれぞれ 971 及び 482 L であった。構築した母集団薬物動態モデルから、Vc/F は体重増加に伴って増加することが示唆される。すなわち、体重 80 kg を基準とした場合、55 kg 及び 105 kg の被験者ではそれぞれ Vc/F が 20%減少及び 20%増加する。体重 55～105 kg の範囲には、母集団薬物動態解析データセット中の被験者の 80%が含まれる。

ヒトにおけるホルモテロールの血漿蛋白結合については、シムビコートタービュヘイラー承認申請時の提出資料で既に評価されている。ヒト血漿蛋白に対するホルモテロールの非結合率は、RR 体及び SS 体の各エナンチオマーについてそれぞれ 54.1±3.4%及び 41.9±2.7%であった。

2.7.2.3.2.4 消失（代謝及び排泄）

グリコピロニウム

^{14}C-グリコピロニウムをヒト及び非臨床試験に用いた動物種から調製した肝細胞及び肺ミクロソームとインキュベートすることにより、グリコピロニウムの *in vitro* 代謝について検討した

（BE001294-70 試験）。肝細胞とインキュベート後 240 分における未変化体残存率は、ヒト、イヌ、ラット、マウス及びウサギでそれぞれ 94.3%、94.6%、6.1%、49.8%及び 9.7%であった。*In vitro* で認められたグリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった。ヒト肝細胞で認められたすべての代謝物は、検討した動物種の少なくとも 1 種類で認められた。ヒト、ラット及びイヌの肺ミクロソームによる ^{14}C-グリコピロニウムの代謝は認められなかった。

グリコピロニウムの代謝に関与する CYP 分子種についてヒト CYP 発現系を用いて検討した。グリコピロニウムは、主に CYP2D6 で代謝され、僅かに CYP2A6、2C9、2E1、3A4 及び 3A5 による代謝も認められた。CYP1A2、2B6、2C8 及び 2C19 によるグリコピロニウムの代謝は認められなかった（BS001884-09 試験）。

グリコピロニウムの体内からの消失過程全体に占める代謝の寄与は小さいと考えられている[Kentala et al 1990]。グリコピロニウムの代謝経路を評価するため、胆石の手術を受けた成人被験者を対象として放射能標識したグリコピロニウムの 0.2 mg を単回静脈内投与した結果、投与放射能の 80%超が未変化体として尿及び胆汁中に排泄され、5%～15%がアルカリ性の加水分解物として回収された。また、総放射能の 85%が投与後 48 時間までに尿中に排泄された[Kaltiala et al 1974]。献腎移植を受けた 11 例の尿毒症患者、及び、一般外科手術を受けた 7 例の健康な対照被験者でグリコピロニウムの薬物動態を検討した結果、投与後 24 時間におけるグリコピロニウムの腎排泄率は、尿毒症患者及び対照被験者でそれぞれ 7%（範囲：0%～25%）及び 65%（範囲：30%～99%）であった（P<0.001）[Kirvelä et al 1993]。さらに、帝王切開を受けた被験者でグリコピロニウムを筋肉内投与した際の薬物動態を検討した結果、投与薬物の約半分（48.3%）が投与後 3 時間以内に尿中に排泄された[Ali-Melkkilä et al 1990]。これらの文献情報は、全身循環へ移行したグリコピロニウムの 48%～65%が投与後 24 時間以内に尿中に排泄されることを示唆している。グリコピロニウムの母集団薬物動態解析では、グリコピロニウムの薬物動態における被験者間変動を説明する重要な因子として腎機能（eGFR）が特定された（2.7.2.3.8項を参照）。

臨床推奨用量の GFF MDI（14.4/9.6 µg）及び GP MDI（14.4 µg）を単回及び反復投与した際の NCA 法に基づくグリコピロニウムの CL/F（平均値）は、実施した複数の試験間で類似していた（GFF MDI：141～708 L/h、GP MDI：129～423 L/h）。

母集団薬物動態解析により、CL/F の母集団平均は 143 L/h と推定された。CL/F は体重増加に伴って上昇する。すなわち、体重 80 kg を基準とした場合、55 kg 及び 105 kg の被験者ではそれぞれ CL/F が 25%低下及び 25%上昇する。体重 55～105 kg の範囲には、母集団薬物動態解析データセット中の被験者の 80%が含まれる。また、CL/F は、eGFR の低下に伴って低下する。たとえば、腎機能が正常な被験者（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2）を基準とした場合、中等度の腎機能障害を有する被験者（eGFR：45 mL/min/1.73 m^2）では、CL/F が約 30%低下する。

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は、約 15 時間（95%信頼区間：13.2～17.2 時間）であった。

ホルモテロール

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

由来する放射能の尿及び糞中への排泄率はそれぞれ 62%及び 24%であった（シムビコートタービュヘイラーの申請時に提出済み）。

臨床推奨用量の GFF MDI（14.4/9.6 µg）及び FF MDI（9.6 µg）を単回及び反復投与した際の NCA 法に基づくホルモテロールの CL/F（算術平均値）は、実施した複数の試験間で類似していた（GFF MDI：118～191 L/h、FF MDI：85～189 L/h）。

母集団薬物動態解析により、CL/F の母集団平均は 97.9 L/h と推定された。CL/F は体重増加に伴って上昇する。すなわち、体重 80 kg を基準とした場合、55 kg 及び 105 kg の被験者ではそれぞれ CL/F が 20%低下及び 20%上昇する。体重 55～105 kg の範囲には、母集団薬物動態解析データセット中の被験者の 80%が含まれる。喫煙歴もまた、CL/F に影響する重要な共変量であることが特定されている。すなわち、非喫煙者と比較して喫煙者では、CL/F が約 20%高くなることが予想される。

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は、約 13 時間（95%信頼区間：12～13.9 時間）であった。

なお、母集団薬物動態解析により推定されたグリコピロニウム及びホルモテロールの CL/F は、いずれも NCA 法で報告された値と比較してわずかに低かった。このことは、恐らく、臨床推奨用量では、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血漿中濃度－時間プロファイルの終末相において消失速度定数を確実に評価するために必要なデータが十分得られず、NCA 法による評価に限界があったことに起因すると考えられた。

2.7.2.3.2.5 肺内分布

PT003020 試験では、放射能標識した GFF MDI の肺内分布をγ線シンチグラフィにより評価した。本試験の主要評価項目は、放射能標識した GFF MDI の肺内送達率（%噴霧薬物量）を測定することであった。本試験の副次的評価項目は、放射能標識した GFF MDI の気道各所への分布を以下の指標に基づいて評価することであった：

- 肺における基準化した外側対内側比（nO/I）及び標準化した中枢対末梢比（sC/P）
- 口腔咽頭及び胃部への分布画分比率（%噴霧薬物量）
- アクチュエーターへの残留画分比率（%バルブ外放出量）
- 呼気フィルターへの回収画分比率（%噴霧薬物量）

本試験の結果を表 8に示す。GFF MDI の肺内送達率は 38%であり、肺内への効率的な送達が示された。気道部位別分布比（nO/I 及び sC/P）に関する分析から、GFF MDI による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。

表 8　肺内分布データの要約（安全性／PP 評価集団）

投与群	変数	データ数	算術平均	標準偏差	中央値	最小	最大
放射能標識 GFF MDI (N=10)	肺内送達率（%噴霧薬物量）	10	38.40	10.01	38.97	22.12	51.80
	口腔咽頭及び胃部への分布画分比率（%噴霧薬物量）	10	61.35	9.84	60.83	47.97	76.94
	呼気フィルターへの回収画分比率（%噴霧薬物量）	10	0.25	0.26	0.18	0.05	0.94
	アクチュエーターへの残留画分比率 [a]（%バルブ外放出量）	10	10.13	1.56	9.59	8.68	13.12
	基準化した外側対内側比（nO/I）	10	0.57	0.13	0.58	0.36	0.84
	標準化した中央対末梢比（sC/P）	10	1.85	0.72	1.75	0.88	3.28

a　放射性標識体のアクチュエーターへの残留画分比率は、バルブ外放出量に対するパーセントで表示した（バルブ外放出量＝アクチュエーター＋肺＋口腔咽頭＋呼気）。噴霧薬物量＝肺＋口腔咽頭＋呼気。
GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、PP＝per protocol
出典：治験総括報告書（PT003020 試験）の表 7-1

2.7.2.3.3　薬物動態パラメータと投与量の関係

グリコピロニウム

GP を 14.4～115.2 μg の用量範囲で単回投与した場合、グリコピロニウムの全身曝露量を表すパラメータ（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）については、概して、用量比例性が確認されている。ただし、グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については、GFF MDI 14.4/9.6 μg と GFF MDI 115.2/38.4 μg の比較において用量比を上回る曝露量の上昇が認められている。このことは、高用量では、投与後のより遅い測定時点まで LLOQ を上回る血漿中濃度が観測される場合が多く、その結果、低用量と比較して、消失相をより正確に算出することが可能であったことに起因している可能性がある。同様の理由から、日本人被験者に GFF MDI 及び GP MDI として GP の 14.4～28.8 μg を単回投与した際も、グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}t}$ について用量比を上回る上昇が認められたと考えられる（表 9）。

ホルモテロール

FF を FF MDI 及び GFF MDI として 2.4～38.4 μg の用量範囲で投与した際、ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} については、概して、用量比例性が確認されている（表 9）。

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

試験番号	用法用量	被験者	グリコピロニウム	ホルモテロール
PT0010801 [a]	GP MDI 18, 36, 72, 144 µg SD	COPD 患者（軽症～中等症）	検討した用量範囲で C_{max} 及び AUC_{0-12} について用量比例性が確認された。	未評価（投与していないため）
PT003009 [b]	GFF MDI 14.4/9.6 µg SD GFF MDI 115.2/38.4 µg SD GP MDI 115.2 µg SD	健康成人	AUC_{0-12} について用量比に応じた増加が確認された。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} については用量比を上回る増加が認められた。C_{max} については用量比を下回った。	GFF MDI 115.2/38.4 µg と GFF MDI 14.4/9.6 µg の比較に際し、AUC については用量比に応じた増加が確認されたが、C_{max} については用量比をわずかに下回った。
PT003010 [b]	GFF MDI 14.4/9.6 µg SD GFF MDI 28.8/9.6 µg SD GP MDI 14.4 µg SD GP MDI 28.8 µg SD	健康成人（日本人）	GP MDI 又は GFF MDI として投与したとき、14.4 及び 28.8 µg の用量間で AUC_{0-12} 及び C_{max} については概して用量比に応じた増加が認められたが、AUC_{0-t} については用量比を上回る増加が認められた。	未評価（単一用量のため）
PT0050801	FF MDI 2.4, 4.8, 9.6 µg SD	COPD 患者（中等症～重症）	未評価（投与していないため）	検討した 2.4～9.6 µg の用量範囲で AUC_{0-12} 及び C_{max} について線形性が示された。
PT005003	FF MDI 7.2, 9.6, 19.2 µg SD	COPD 患者（中等症～重症）	未評価（投与していないため）	AUC_{0-12} 及び C_{max} について、9.6 及び 19.2 µg の用量間では約 2 倍、7.2 及び 9.6 µg の用量間では約 1.3 倍となる増加が認められた。
PT0031002	FF MDI 7.2, 9.6 µg BID	COPD 患者（中等症～最重症）	未評価（投与していないため）	7.2 及び 9.6 µg BID の用量間で AUC_{0-12} について用量比に応じた増加が認められた。

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

a　2012 年 12 月より前に完了した試験では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記を使用している。

b　2012 年 12 月以降に完了した試験では、グリコピロニウムの質量に基づく力価／用量表記を使用している。

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

2.7.2.3.4　単回及び反復投与時の薬物動態

グリコピロニウム

GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg を単回（Day 1）及び 1 日 2 回反復（Week 12）投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は 0.083～0.100 時間であり、$t_{½}$（平均値）は 2.32～5.17 時間であった。

第 III 相試験（PT003006 試験の薬物動態サブスタディ）で 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。

母集団薬物動態解析により推定された終末相消失半減期に基づくと、GP 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（半減期の 5 倍）と推定された。

ホルモテロール

GFF MDI 14.4/9.6 µg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は 0.10～0.583 時間であり、Day 1 と Week 12（Visit 8）の間で類似していた。検討した製剤間で比較した場合、FF MDI 9.6 µg で観測された t_{max}（中央値）は、Day 1 及び Week 12 ともに GFF MDI 14.4/9.6 µg で報告された値と比較してわずかに遅延した。FF MDI 9.6 µg を単回（Day 1）及び 1 日 2 回反復（Week 12）投与した際の $t_{½}$（平均値）は 4.3～6.8 時間であった。

第 III 相試験（PT003006 試験の薬物動態サブスタディ）で 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 $AUC_{0\text{-}12}$ 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 であった。この結果から、FF を反復投与した際の緩やかな蓄積性（平均値で 1.5 倍以内）が示唆された。

母集団薬物動態解析により推定された終末相消失半減期に基づくと、FF 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（半減期の 5 倍）と推定された。

2.7.2.3.5 薬物動態パラメータの変動

PT003006 試験で COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg を投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータについて、測定日（Day 1、Week 12）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、被験者内の幾何変動係数（CV）を推定した。グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について推定された被験者内変動は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与時でそれぞれ 30.1%及び 43.5%、GP MDI 14.4 µg 投与時でそれぞれ 48.3%及び 54.9%であった。ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について推定された被験者内変動は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与時でそれぞれ 30.3%及び 26.4%、FF MDI 9.6 µg 投与時でそれぞれ 36.7%及び 38.1%であった。

PT003006 試験では、被験者間の幾何 CV も推定している。グリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について推定された被験者間変動はそれぞれ 52.4%～64.9%及び 79.3%～86.9%であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg と GP MDI 14.4 µg の間、並びに、Day 1 と Week 12 の間では、概して類似していた。ホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} について推定された被験者間変動はそれぞれ 35.4%～52.7%及び約 50%（47.9%～51.8%）であり、GFF MDI 14.4/9.6 µg と FF MDI 9.6 µg の間、並びに、Day 1 と Week 12 の間では、概して類似していた。

2.7.2.3.6 内因性要因による影響

データのばらつきが大きく、また、症例数が限られていたものの、グリコピロニウムの全身曝露量は、概して、健康被験者より COPD 患者で高かった（表 33及び表 34）。

- 健康被験者におけるグリコピロニウムの $AUC_{0\text{-}12}$（平均値）は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 単回投与時で 18.2～29.9 pg･h/mL、GFF MDI 115.2/38.4 µg 及び GP MDI 115.2 µg の各単回投与時でそれぞれ 179 及び 220 pg･h/mL であった。

- COPD 患者におけるグリコピロニウムの AUC_{0-12}（平均値）は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg の各単回投与時で 31.6～47.3 pg･h/mL、GP MDI 115.2 µg 単回投与時で 398 pg･h/mL であった。

一方、ホルモテロールの全身曝露量は、概して、健康被験者と COPD 患者の間で類似していた（表 33及び表 34）。健康被験者におけるホルモテロールの AUC_{0-12}（平均値）は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び FF MDI 9.6 µg の各単回投与時で 40.7～55.6 pg･h/mL であり、COPD 患者におけるホルモテロールの AUC_{0-12}（平均値）は、45.8～57.2 pg･h/mL であった。

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 COPD の重症度の影響について母集団薬物動態解析により検討した（2.7.2.3.8項を参照）。その結果、COPD の重症度は、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見かけの全身クリアランス又は分布容積の変動を説明する有意な共変量ではないことが確認された。

2.7.2.3.6.1 年齢

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は COPD への適応を目的として開発しており、大部分の患者の年齢は 40 歳以上である。したがって、グリコピロニウム及びホルモテロールの臨床薬理試験では、若年者を対象とする試験を実施しなかった。

グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に及ぼす年齢の影響については、母集団薬物動態解析により検討した（2.7.2.3.8項を参照）。その結果、年齢は、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確認された。

2.7.2.3.6.2 性別

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性別の影響については、母集団薬物動態解析により検討した（2.7.2.3.8項を参照）。その結果、性別は、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確認された。したがって、グリコピロニウム及びホルモテロールの全身曝露量は、概して、男女間で類似していると結論された。

2.7.2.3.6.3 人種

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人種の影響については、母集団薬物動態解析により検討した（2.7.2.3.8項を参照）。その結果、人種又は民族は、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確認された。しかしながら、母集団薬物動態解析に組み入れられた被験者の大半は白人であったことから、結果の解釈には留意が必要である。

2.7.2.3.6.4 グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に関する日本人と外国人の比較

日本人（PT003010 試験）及び外国人（PT003009 試験及び PT010001 試験）の健康成人に臨床推奨用量である GFF MDI 14.4/9.6 µg を単回投与した際のグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態を比較した。なお、比較に用いた試験間では同じ製剤が使用され、投与量及び採血時点は類似していたことから、これらの試験間で得られた結果を直接比較することは妥当である。また、被験者の年齢、男女比及び喫煙歴は両試験間で類似していたが、身長及び体重については日本人と外国人の間で差が認められていることから、薬物動態の民族差を評価する際は注意が必要である（表 10）。

表 10 日本人と外国人の薬物動態比較に使用した GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与群における被験者背景の要約

	日本人	外国人	
	PT003010 試験 (GFF MDI 14.4/9.6 µg)	PT003009 試験 (GFF MDI 14.4/9.6 µg)	PT010001 試験 (GFF MDI 14.4/9.6 µg)
薬物動態評価集団の例数	N=23	N=66	N=77[a]
年齢（歳）			
平均±標準偏差	29.4±6.5	31.4±8.0	30.2±6.6
中央値［最小ー最大］	29 [18-40]	29 [19-45]	28 [18-45]
性別			
男性	12 (52%)	44 (67%)	46 (60%)
女性	11 (48%)	22 (33%)	31 (40%)
民族			
日本人	23 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
外国人	0 (0%)	66 (100%)	77 (100%)
人種			
アジア人	23 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
白人	0 (0%)	10 (15%)	8 (10%)
黒人（アフリカ系アメリカ人）	0 (0%)	53 (80%)	66 (86%)
その他	0 (0%)	3 (5%)	3 (4%)
喫煙経験			
なし	19 (83%)	55 (83%)	63 (82%)
あり	4 (17%)	11 (17%)	14 (18%)
身長（cm）			
平均±標準偏差	164.1±7.3	175.8±9.6	173.4±10.3
中央値［最小ー最大］	162.5 [152.0-178.0]	175.5 [151.0-196.0]	173.0 [146.0-198.0]
体重（kg）			
平均±標準偏差	60.5±8.6	77.0±13.5	75.9±13.1
中央値［最小ー最大］	59.9 [51.2-88.7]	76.0 [53.0-106.0]	76.7 [50.8-112.1]
BMI (kg/m^2)			
平均±標準偏差	22.4±2.0	24.9±3.5	25.2±3.0
中央値［最小ー最大］	22.2 [19.2-28.3]	24.6 [18.7-30.8]	24.8 [18.7-31.4]

a PT010001 試験における薬物動態評価集団の 78 例中 1 例は、治験薬投与時のコンプライアンス違反のため、薬物動態解析から除外した。

2.7.2.3.6.4.1　　グリコピロニウム

日本人（PT003010 試験）及び外国人（PT003009 試験及び PT010001 試験）の健康成人に臨床推奨用量である GFF MDI 14.4/9.6 µg を単回投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイルを図 3に示す。また、日本人健康成人（PT003010 試験）に GFF MDI（14.4/9.6 µg 又は 28.8/9.6 µg）及び GP MDI（14.4 µg 又は 28.8 µg）を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータを表 11に要約し、外国人健康成人（PT003009 試験及び PT010001 試験）に GFF MDI（14.4/9.6 µg 又は 115.2/38.4 µg）及び GP MDI（115.2 µg）を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータを併記する。

日本人及び外国人のいずれの集団とも、グリコピロニウムの吸収は概して速く、血漿中グリコピロニウム濃度の t_{max}（中央値）は投与後 0.1～0.167 時間（範囲：0.03～8 時間）であり、以後二相性を示しながら低下した。TQT 試験（PT003009 試験）で用いた臨床用量より高用量となる最高 115.2 µg までの検討用量の範囲でグリコピロニウムの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）について用量比例性が認められ、投与量で基準化した曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）は、検討した用量範囲でほぼ一定の値を示したことから、グリコピロニウムの薬物動態について線形性が示唆された。さらに、グリコピロニウムに対するホルモテロールの薬物動態学的相互作用は認められなかった。グリコピロニウムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ について算出した個体間変動の幾何 CV はそれぞれ 61.3%～147%及び 50.2%～122%であった（表 11）。

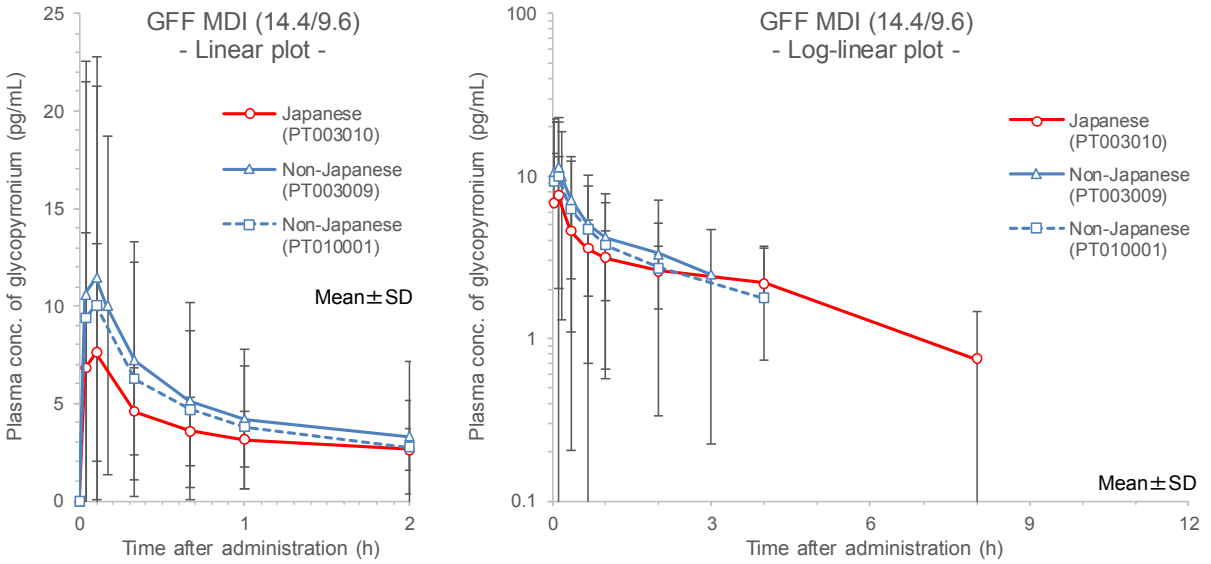


図 3　　日本人及び外国人の健康成人に臨床推奨用量の GFF MDI（14.4/9.6 µg）を単回投与した際の血漿中グリコピロニウム濃度－時間プロファイル：正規軸表示（左図：投与後 0～2 時間）及び対数軸表示（右図：投与後 0～12 時間）（PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験）

表 11　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際のグリコピロニウムの薬物動態パラメータの要約

グリコピロニウムの薬物動態パラメータ	用量 (μg)		日本人			外国人					
			PT003010 試験			PT003009 試験			PT010001 試験		
	GP	FF	GM	%CV	N	GM	%CV	N	GM	%CV	N
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	14.4	9.6	19.4	58.9	22	20.8	122	55	27.1	67.3	37
	14.4	0	22.3	50.9	23	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	41.2	50.2	24	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	45.3	54.5	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	152	65.0	66	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	183	74.3	66	---	---	---
C_{max} (pg/mL)	14.4	9.6	7.47	69.2	22	12.3	85.4	55	9.33	97.9	67
	14.4	0	6.22	61.3	23	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	13.2	64.4	24	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	13.3	80.4	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	60.3	147	66	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	64.0	122	66	---	---	---
t_{max} [a] (h)	14.4	9.6	0.100	0.03-0.10	22	0.100	0.03-8.00	55	0.100	0.03-4.00	67
	14.4	0	0.100	0.03-4.10	23	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	0.100	0.03-4.02	24	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	0.100	0.03-2.00	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	0.100	0.03-8.00	66	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	0.167	0.03-5.00	66	---	---	---
$t_{½}$ (h)	14.4	9.6	3.86	44.2	14	2.81	57.4	20	2.74	66.3	37
	14.4	0	5.82	162	13	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	5.88	109	14	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	12.5	219	10	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	7.73	97.3	26	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	12.3	92.4	28	---	---	---
CL/F (L/h)	14.4	9.6	448	8.57	2	496	59.2	20	389	NC	1
	14.4	0	423	1.53	3	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	639	25.8	7	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	779	19.1	2	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	494	91.5	26	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	302	87.0	28	---	---	---
Vz/F (L)	14.4	9.6	2580	5.64	2	2010	30.0	20	407	NC	1
	14.4	0	2100	7.26	3	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	3400	28.9	7	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	3560	1.84	2	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	5510	59.0	26	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	5340	59.6	28	---	---	---
AUC_{0-12}/dose	14.4	9.6	1.35	58.9	22	1.44	122	55	1.88	67.3	37
	14.4	0	1.55	50.9	23	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	1.43	50.2	24	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	1.57	54.5	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	1.32	65.0	66	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	1.59	74.3	66	---	---	---
C_{max}/dose	14.4	9.6	0.519	69.2	22	0.851	85.4	55	0.648	97.9	67
	14.4	0	0.432	61.3	23	---	---	---	---	---	---
	28.8	9.6	0.460	64.4	24	---	---	---	---	---	---
	28.8	0	0.460	80.4	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	0.523	147	66	---	---	---
	115.2	0	---	---	---	0.556	122	66	---	---	---

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

a　中央値及び範囲（最小－最大）

出典：治験総括報告書（PT003010 試験）、治験総括報告書（PT003009 試験）、治験総括報告書（PT010001 試験）

数値上の比較では、日本人被験者の C_{max} が外国人被験者と比較して約 20%～39%低値を示した。しかし、この違いについて解釈する際は、これらの試験における薬物動態データのばらつき、及び、日本人被験者が少ないことに留意する必要がある。図 4及び図 5に示すとおり、データの全体的な分布を踏まえて評価する方が、より頑健な比較を行うことができると考えられ、また、日本人と外国人の間の類似性についてより適切な評価が可能と考えられる。図 4に示すとおり、日本人被験者で観測された投与量に対する $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} の個別値の分布範囲は、外国人被験者で観測された個別値の分布の範囲内であった。また、投与量で基準化した $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）の分布の範囲は、検討した用量範囲でほぼ同様であった（図 5）。さらに、同様の傾向は、被験者背景（体重、身長、及び年齢）で層別化した $AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose についても観察されており（図 6）、日本人被験者及び外国人被験者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。また、検討したこれらの被験者背景と $AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose との明らかな関連性は認められなかった。

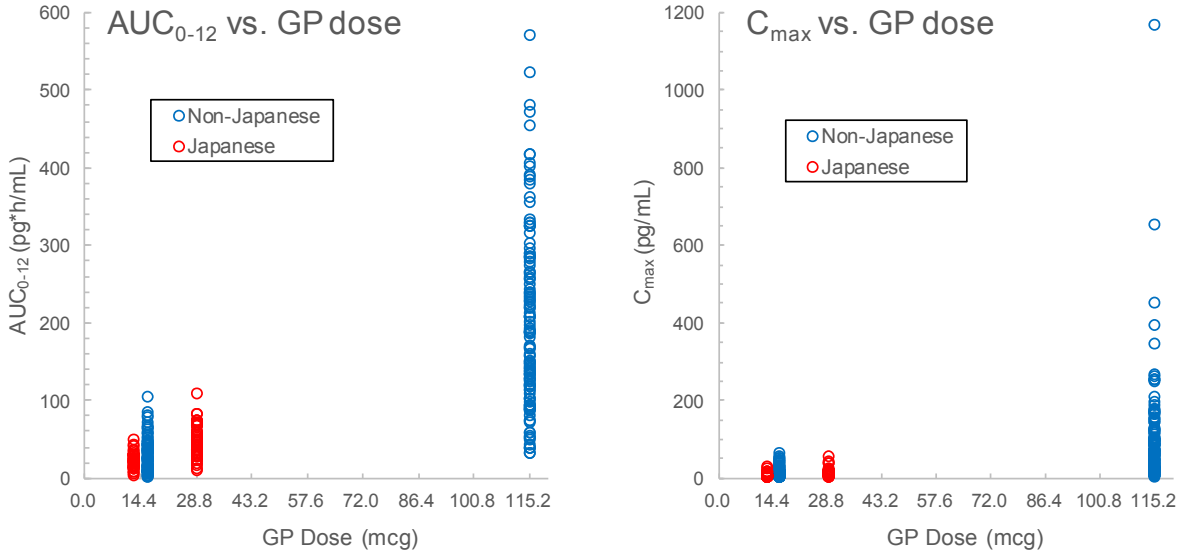


図 4　　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際のグリコピロニウムの曝露量（AUC_{0-12} 及び C_{max}）と投与量との関係
— PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 —

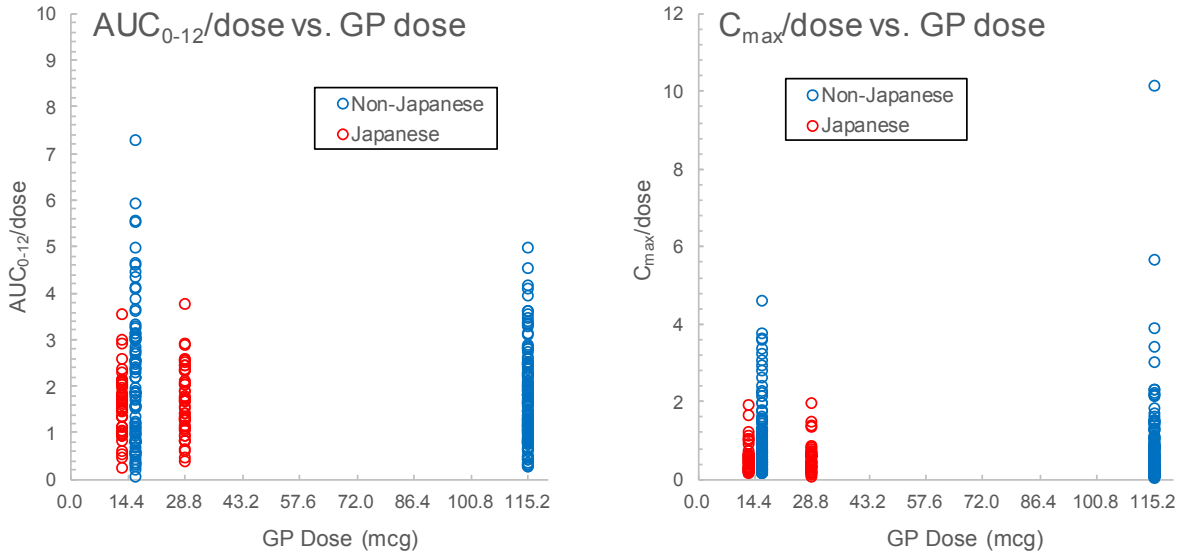


図 5　　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際の投与量で基準化したグリコピロニウムの曝露量（AUC_{0-12}/dose 及び C_{max}/dose）と投与量との関係
— PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 —

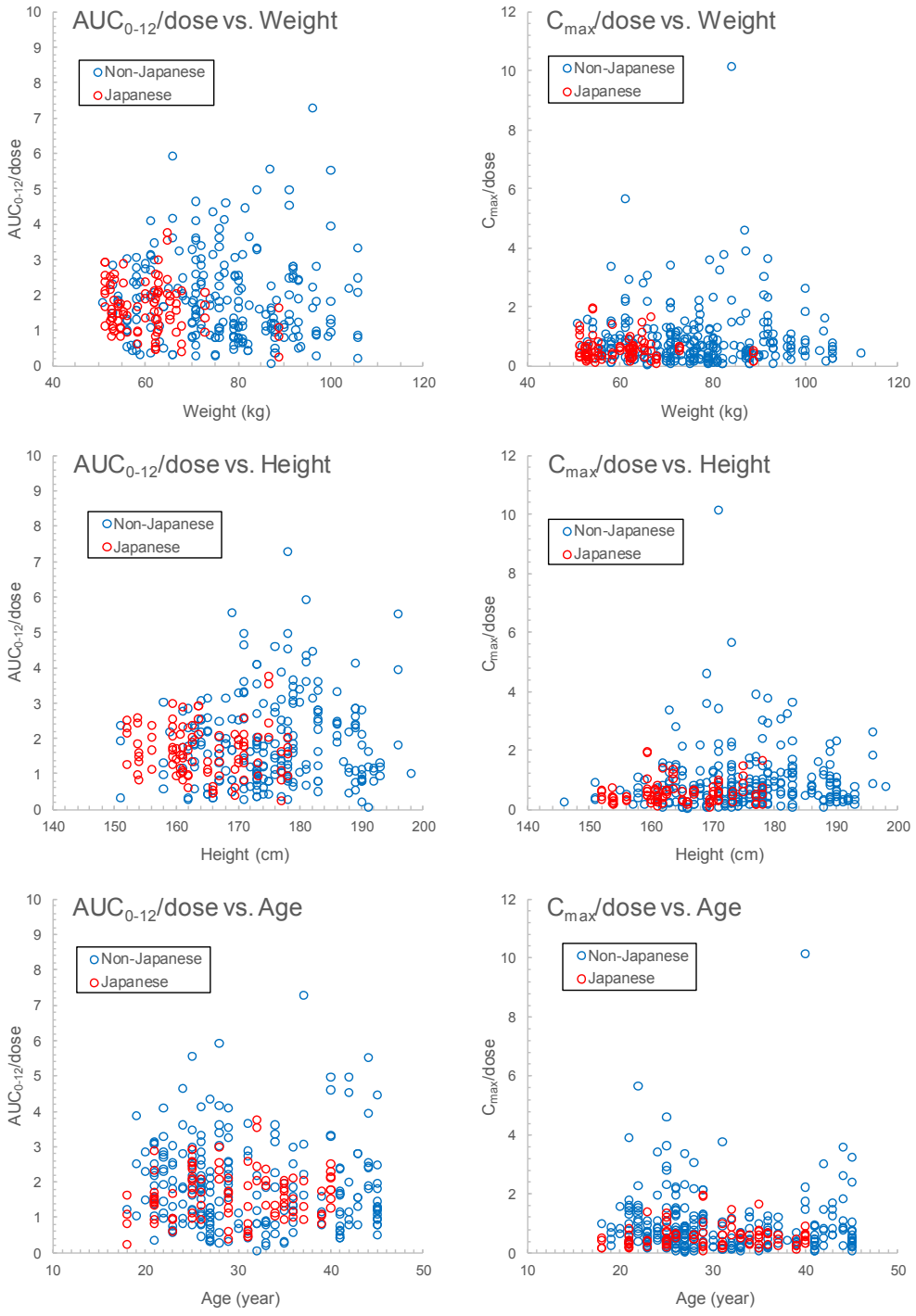


図 6　　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI 又は GP MDI を単回投与した際の投与量で基準化したグリコピロニウムの曝露量（AUC_{0-12}/dose 及び C_{max}/dose）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係
― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ―

2.7.2.3.6.4.2　　ホルモテロール

日本人（PT003010 試験）及び外国人（PT003009 試験及び PT010001 試験）の健康成人に臨床推奨用量である GFF MDI 14.4/9.6 µg を単回投与した際の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイルを図 7に示す。また、日本人健康成人（PT003010 試験）に GFF MDI（14.4/9.6 µg 又は 28.8/9.6 µg）を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータを表 12に要約し、外国人健康成人（PT003009 試験及び PT010001 試験）に GFF MDI（14.4/9.6 µg 又は 115.2/38.4 µg）を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータを併記する。

日本人及び外国人のいずれの集団とも、ホルモテロールの吸収は概して速く、血漿中ホルモテロール濃度の t_{max}（中央値）は投与後 0.1～0.583 時間（範囲：0.03～8 時間）であり、以後二相性を示しながら低下した。TQT 試験（PT003009 試験）で用いた臨床用量より高用量となる最高 38.4 µg までの検討用量の範囲でホルモテロールの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）について用量比例性が認められ、検討した用量範囲で $AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose がほぼ一定の値を示したことから、ホルモテロールの薬物動態について線形性が示唆された。さらに、ホルモテロール（9.6 µg 投与時）の薬物動態パラメータについて、併用されるグリコピロニウムの用量の違い（14.4 及び 28.8 µg）による明らかな影響は認められなかった。ホルモテロールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ について算出した個体間変動の幾何 CV はそれぞれ 40.9%～71.1%及び 33.7%～55.5%であった。

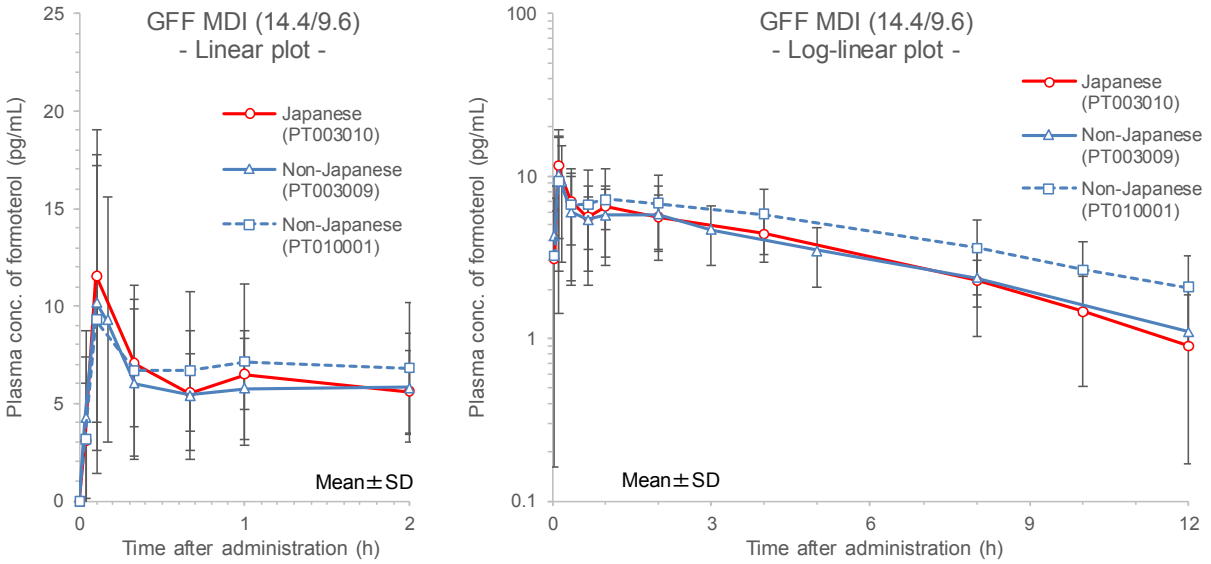


図 7　　日本人及び外国人の健康成人に臨床推奨用量の GFF MDI（14.4/9.6 µg）を単回投与した際の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイル：正規軸表示（左図：投与後 0～2 時間）及び対数軸表示（右図：投与後 0～12 時間）（PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験）

表 12　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際のホルモテロールの薬物動態パラメータの要約

ホルモテロールの薬物動態パラメータ	用量 (μg)		日本人			外国人					
			PT003010 試験			PT003009 試験			PT010001 試験		
	GP	FF	GM	%CV	N	GM	%CV	N	GM	%CV	N
AUC_{0-12} (pg･h/mL)	14.4	9.6	40.6	33.7	23	36.3	55.5	66	54.3	39.2	72
	28.8	9.6	41.3	41.8	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	136	45.2	66	---	---	---
C_{max} (pg/mL)	14.4	9.6	10.2	63.8	23	9.68	71.1	66	9.20	69.0	77
	28.8	9.6	10.1	40.9	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	33.6	65.2	66	---	---	---
t_{max} [a] (h)	14.4	9.6	0.100	0.10-2.00	23	0.167	0.10-3.00	66	0.583	0.10-8.00	77
	28.8	9.6	0.100	0.10-1.00	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	0.167	0.03-5.00	66	---	---	---
$t_{½}$ (h)	14.4	9.6	4.94	34.4	20	5.84	48.9	48	4.76	36.5	51
	28.8	9.6	5.13	33.6	21	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	8.17	32.5	55	---	---	---
CL/F (L/h)	14.4	9.6	159	19.3	11	173	46.0	48	125	36.8	28
	28.8	9.6	162	30.8	16	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	186	49.0	55	---	---	---
Vz/F (L)	14.4	9.6	1040	19.5	11	1460	38.0	48	672	42.0	28
	28.8	9.6	1140	30.5	16	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	2200	46.9	55	---	---	---
AUC_{0-12}/dose	14.4	9.6	4.23	33.7	23	3.78	55.5	66	5.66	39.2	72
	28.8	9.6	4.30	41.8	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	3.53	45.2	66	---	---	---
C_{max}/dose	14.4	9.6	1.06	63.8	23	1.01	71.1	66	0.959	69.0	77
	28.8	9.6	1.05	40.9	24	---	---	---	---	---	---
	115.2	38.4	---	---	---	0.876	65.2	66	---	---	---

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

a　中央値及び範囲（最小－最大）

出典：治験総括報告書（PT003010 試験）、治験総括報告書（PT003009 試験）、治験総括報告書（PT010001 試験）

数値上の比較では、ホルモテロールのいずれの薬物動態パラメータについても、日本人被験者と外国人被験者の間に明らかな違いは認められなかった。加えて、図 8に示すとおり、日本人被験者で観測された投与量に対する AUC_{0-12} 及び C_{max} の個別値の分布範囲は、外国人被験者で観測された個別値の分布の範囲内であった。また、AUC_{0-12}/dose 及び C_{max}/dose の分布の範囲は、検討した用量範囲でほぼ同様であった（図 9）。さらに、同様の傾向は、被験者背景（体重、身長、及び年齢）で層別化した AUC_{0-12}/dose 及び C_{max}/dose についても観察されており（図 10）、日本人被験者及び外国人被験者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。また、検討したこれらの被験者背景と AUC_{0-12}/dose 及び C_{max}/dose との明らかな関連性は認められなかった。

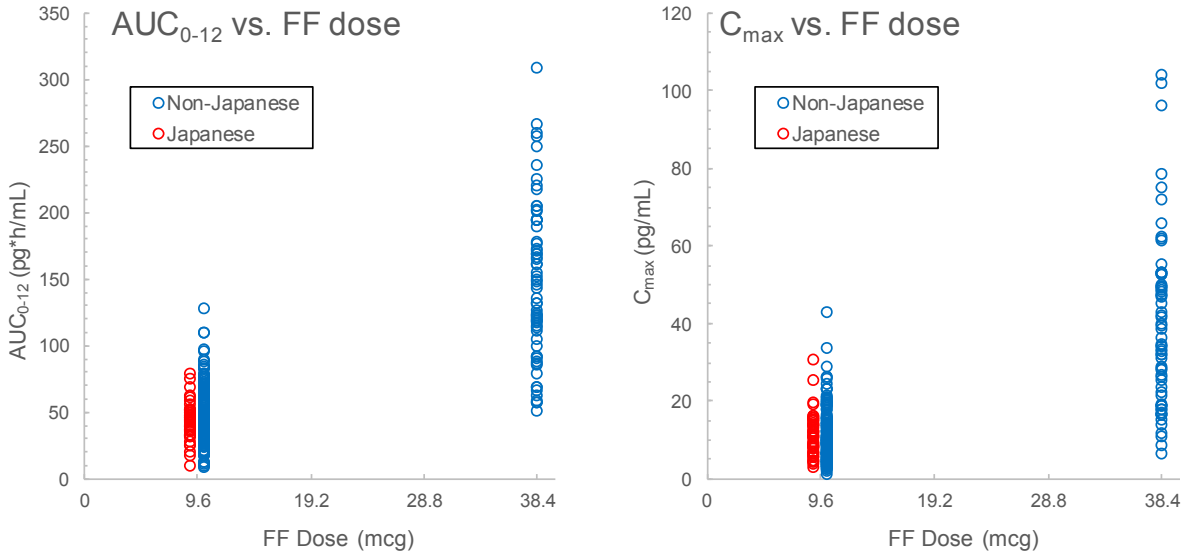


図 8　　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際のホルモテロールの曝露量（AUC_{0-12} 及び C_{max}）と投与量との関係
— PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 —

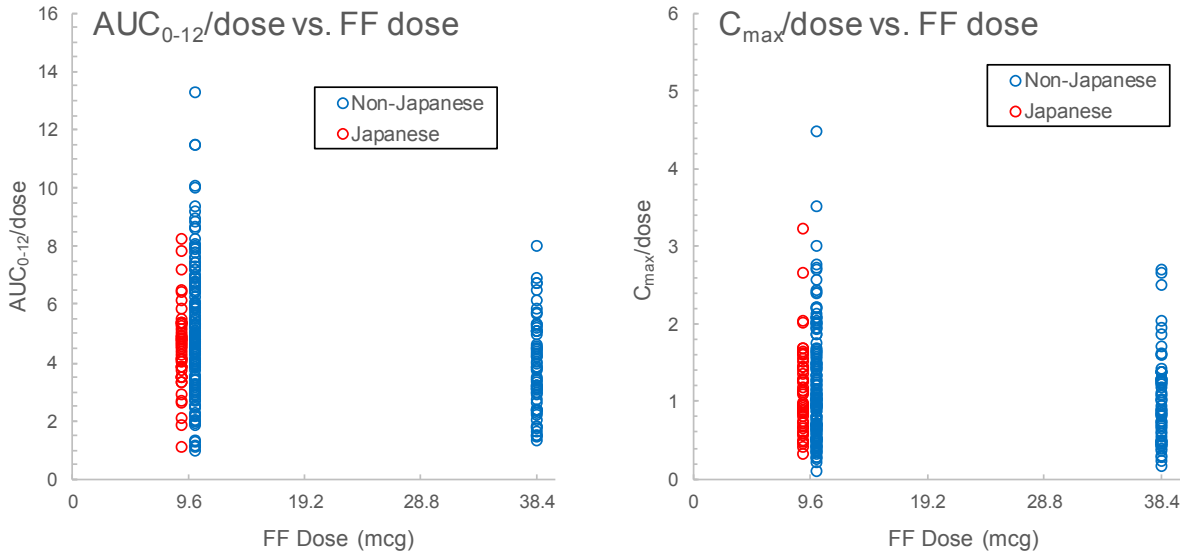


図 9　　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したホルモテロールの曝露量（AUC_{0-12}/dose 及び C_{max}/dose）と投与量との関係
— PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 —

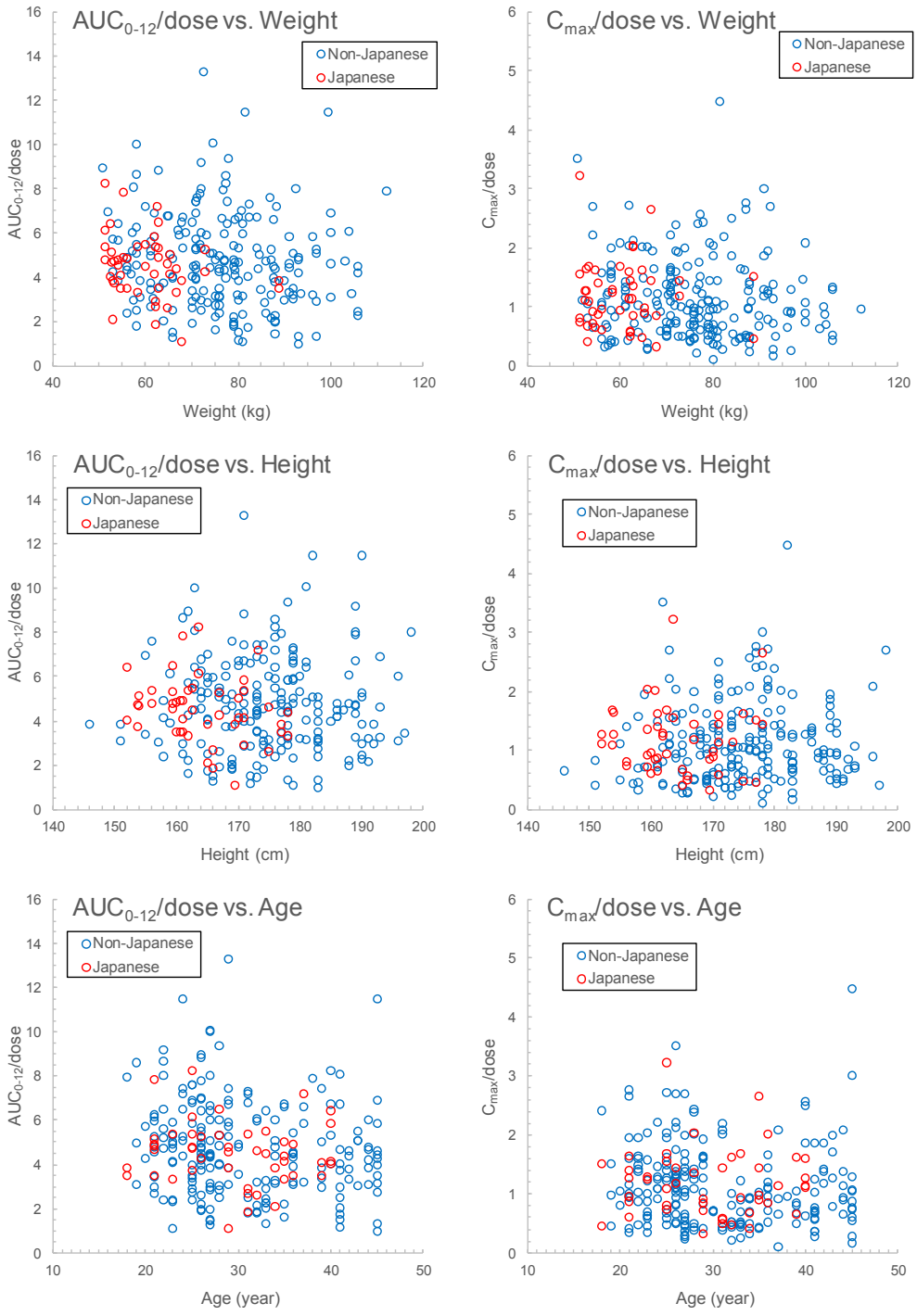


図 10　　日本人及び外国人の健康成人に GFF MDI を単回投与した際の投与量で基準化したホルモテロールの曝露量（$AUC_{0\text{-}12}$/dose 及び C_{max}/dose）と被験者背景（体重、身長及び年齢）との関係
― PT003010 試験、PT003009 試験及び PT010001 試験の結果を集計 ―

2.7.2.3.6.5 薬物動態に及ぼす病態の影響

肝機能障害患者における薬物動態に関する情報は得られていない。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。ホルモテロールに関する具体的なデータは得られていないが、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ことから、重度の肝機能障害患者では、曝露量の増加が予想される。

GFF MDI の 1 成分であるグリコピロニウムは、大半が腎臓経由で消失する。腎臓移植を受けた尿毒症患者にグリコピロニウムを静脈内投与した場合、グリコピロニウムの消失半減期（平均 46.8 分）は、腎機能が正常な患者（平均 18.6 分）と比較して有意に延長した。AUC、全身クリアランス及び投与後 3 時間までの尿中排泄率（それぞれ平均 10.6 μg·h/L、0.43 L/h/kg 及び 0.7%）についても腎機能が正常な患者（それぞれ平均 3.73 μg·h/L、1.14 L/h/kg 及び 50%）との間に有意差が認められた[Kirvelä et al 1993]。これらの結果から、腎不全患者ではグリコピロニウムの消失速度が大幅に低下する可能性が示唆される。

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、母集団薬物動態解析のなかで評価した（2.7.2.3.8項を参照）。体重 82 kg、eGFR 34 mL/min/1.73 m^2 の非喫煙者では、定常状態におけるグリコピロニウムの C_{min} が 8.2 pg/mL（90%予測区間 2.73～21.2）、$AUC_{0\text{-}12}$ が 152 pg·h/mL（同 64.5～363）、C_{max} が 28.4 pg/mL（同 11～79.9）となることが予測された。これらの値は、体重 82 kg、eGFR 83 mL/min/1.73 m^2 の非喫煙者で予測された値（C_{min} 5.1 pg/mL、$AUC_{0\text{-}12}$ 101 pg·h/mL、C_{max} 24.4 pg/mL）と比較してわずかに高かった。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。

また、母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションも実施し、母集団薬物動態解析の対象となった患者よりも低い eGFR 値を有する COPD 患者のグリコピロニウムの全身曝露量を予測した（第 5 部、5.3.3.5.2 項 Population Pharmacokinetic Simulation Report [redacted] 参照）。シミュレーションから、軽度、中等度及び重度腎機能障害（eGFR として、それぞれ 60、30 及び 15 mL/min/1.73m^2 を想定）により $AUC_{0\text{-}12,ss}$ がそれぞれ約 20%、70%及び 130%増加することが示唆された。[redacted]を用いた生理学的薬物動態（PBPK）モデル解析による予測も行っており、重度腎機能障害患者における曝露量は、正常な腎機能を有する患者と比べて 1.53 倍まで高くなることが予測された（第 5 部、5.3.3.3.1 項 Physiologically-Based Pharmacokinetic Analysis Report [redacted] 参照）。これらシミュレーションの結果は全般にわたり母集団薬物動態解析で得られた所見と概ね一致していた。

2.7.2.3.7 外因性要因による影響

2.7.2.3.7.1 母集団薬物動態解析

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おいて、GFF MDI に配合されたグリコピロニウムとホルモテロールとの薬物相互作用の可能性、喫煙の影響、スペーサー（Aerochamber Plus with Flow-Vu）使用による影響、及びベースラインにおける ICS 使用の影響について検討した（詳細は2.7.2.3.8項を参照）。

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、以下のような影響が予測された。

- 体重 82 kg、eGFR 83 mL/min/1.73 m^2 の現行喫煙者で予測された定常状態におけるグリコピロニウムの全身曝露量は、C_{min} が 3.4 pg/mL（90%予測区間 0.987～9.07）、$AUC_{0\text{-}12}$ が

67.6 pg·h/mL（同 28.6～155）、C_{max} が 16.7 pg/mL（同 6.08～48.5）であった。これらの値は、体重 82 kg、eGFR 83 mL/min/1.73 m^2 の非喫煙者で予測された値（C_{min} 5.1 pg/mL、AUC_{0-12} 101 pg·h/mL、C_{max} 24.4 pg/mL）と比較してわずかに低かった。

- 体重 81 kg の現行喫煙者で予測された定常状態におけるホルモテロールの全身曝露量は、C_{min} が 3 pg/mL（90%予測区間 1.12～7.16）、AUC_{0-12} が 69.5 pg·h/mL（同 34.4～142）、C_{max} が 10.8 pg/mL（同 5.09～23.6）であった。これらの値は、体重 81 kg の非喫煙者で予測された値（C_{min} 4.03 pg/mL、AUC_{0-12} 84.6 pg·h/mL、C_{max} 12.2 pg/mL）と比較してわずかに低かった。
- グリコピロニウムの相対的 BA（Frel）について評価した結果、グリコピロニウムの全身曝露量に及ぼすスペーサー使用による影響及び GFF MDI に配合されたホルモテロールによる影響は、いずれも極めて小さいことが予測された。グリコピロニウムの Frel は、スペーサー使用により 11%高くなることが予測され、GP MDI では GFF MDI と比較して 11%高くなることが予測された。
- ホルモテロールの薬物動態パラメータに及ぼすグリコピロニウムの有意な影響は認められなかった。ホルモテロールの基本モデル構築の際、スペーサー使用時の薬物濃度データを組み入れることによって解析が不安定となったため、これらのデータを除外し、共変量として評価しなかった。
- 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。

2.7.2.3.7.2 薬物動態学的相互作用試験

2.7.2.3.7.2.1 薬物相互作用を評価した *in vitro* 試験

ヒト肝ミクロソームを用い、グリコピロニウムの CYP 阻害作用を検討した *in vitro* 試験（BS001884-07 試験及び BS001884-08 試験）の結果、グリコピロニウムは、ヒト主要 CYP（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）を阻害しなかった。ヒト肝細胞を用い、グリコピロニウムの CYP 誘導作用を検討した *in vitro* 試験（CYP0750_R45 試験）の結果、グリコピロニウムは CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。したがって、グリコピロニウムにより、CYP が関与する薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

各種トランスポーター発現細胞を用い、グリコピロニウムのトランスポーター阻害作用及び基質である可能性を検討した *in vitro* 試験（16AZTrP2R2 試験）の結果、グリコピロニウムは OCT1、OCT2、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害したが、これらトランスポーターに対する 50%阻害濃度（IC_{50}）と臨床用量における血漿中濃度の比較から、相互作用は生じないと考えられた。グリコピロニウムの P-gp、BCRP、OAT1、OAT3 及び OATP1B3 に対する阻害作用は認められなかった。また、グリコピロニウムは OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であったが、OAT1、OAT3、P-gp 及び BCRP の基質ではなかった。

(R,R)-ホルモテロール及び(S,S)-ホルモテロールを用い（濃度 1～100 μmol/L）、各種 CYP に対する阻害作用を検討した *in vitro* の結果、ホルモテロールは、濃度 100 μmol/L で CYP2D6 の反応を 40%阻害した。他の CYP（CYP1A2、CYP2A6、CYP2E1 及び CYP3A）に対する阻害率は、25%未満と小さかった。しかしながら、ホルモテロールの臨床用量での血漿中濃度は低いことか

ら、他剤との薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられる（第 1 部 1.13 項 シムビコート 資料概要より引用）。

2.7.2.3.7.2.2 グリコピロニウムとホルモテロールとの相互作用

概して、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。

健康被験者（PT003009 試験及び PT003010 試験）並びに COPD 患者（PT0031002 試験及び PT003006 試験）を対象とする試験で得られたグリコピロニウム又はホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} に基づいて相対的 BA を評価した結果、GFF MDI と各単剤（GP MDI 又は FF MDI）投与後の全身曝露量は概して類似していた。

例外的に健康被験者を対象とする 1 試験（PT0030901 試験）では、GFF MDI と単剤（GP MDI）の間でグリコピロニウムの全身曝露量に類似性が認められなかった。この結果は、GFF MDI 及び FF MDI について初期の製剤処方（2.7.1.3.2.1 項及び 2.7.1.3.2.2 項を参照）が用いられていたこと、1 投与あたり 4 吸入が必要であったこと（すなわち、各被験者は投与期ごとに計 8 回〔実薬 4 回＋プラセボ 4 回〕の吸入を受けることになる）、並びに、以降の試験と比較して被験者数が少なかったこと（16 例）に起因するものと推察された。

2.7.2.3.7.2.3 グリコピロニウムとシメチジンとの相互作用

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

2.7.2.3.7.3 スペーサー使用による影響

GFF MDI の薬物動態に及ぼすスペーサー（Aerochamber Plus with Flow-Vu）使用による影響を検討した試験（PT003013 試験）の結果は 2.7.1 項に詳述する。さらに、同試験では COPD 患者を対象に GFF MDI を投与した際のスペーサー使用による有効性及び安全性への影響について検討している（2.7.3.2.3.2 項を参照）。結果として、当該試験では、GFF MDI による治療に際し、スペーサーを使用した場合と使用しなかった場合との間で類似した肺機能の改善効果が認められ、治療効果の同等性が示された。一方、スペーサーを使用した場合と使用しなかった場合との間で GFF MDI 投与後の全身曝露量について評価した場合、ホルモテロールについてはスペーサー使用の有無に関わらず同等となる曝露量が認められたが、グリコピロニウムについてはスペーサー使用時の曝露量が非使用時の曝露量に比べてわずかに高かった。しかしながら、グリコピロニウムについては、さらに高用量域での安全性プロファイルを確立していることから、スペーサー使用時に認められたグリコピロニウムの曝露量の上昇について臨床的な意味はないと考えられた。さらに、GFF MDI の安全性プロファイルは、スペーサーを使用した場合と使用しなかった場合との間で類似していた。また、それ以前に実施した試験で観測された安全性プロファイルと一致するものであり、臨床的に意味のある新たな安全上のリスクは同定されなかった。

2.7.2.3.8 COPD 患者における母集団薬物動態

本項では GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の承認申請を目的とした臨床試験成績を用いて実施した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結果の概略を記す（母集団薬物動態解析報告書は第 5 部、5.3.3.5 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] を参照）。

2.7.2.3.8.1 目的

COPD 患者における母集団薬物動態解析の目的は以下のとおりであった。

- 過去に構築された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モデルに用いていない 2 試験（PT003013 試験及び PT009001 試験）を追加したデータセットにより母集団薬物動態モデルを更新する。
- 本母集団薬物動態解析で特定されたグリコピロニウム及びホルモテロールの共変量について、シミュレーションによって曝露量（例えば、平均血漿中濃度、C_{max}、C_{min}）への影響を検討することで臨床的意義を評価する。

2.7.2.3.8.2 方法

詳細な母集団薬物動態解析計画は第 5 部、5.3.3.5 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] に記されている。本項では解析方法の概略について述べる。

PT0010801 試験、PT0031002 試験、PT003006 試験、PT0050801 試験、PT005003 試験、PT003013 試験及び PT009001 試験を対象に、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データセットを作成した。血漿中濃度データについて、[redacted] を用いた非線形混合効果モデルに基づき母集団薬物動態解析を実施し、尤度関数の最大化には SAEM アルゴリズムを選択した。モデルの頑健性を確認するために、最適化アルゴリズムにおいて無作為に選択したパラメータ初期値を用いてベースモデルのパラメータ推定を行った。ブートストラップ法により最終モデルにおけるパラメータの信頼区間を計算するとともに、VPC により最終モデルの予測性の評価を行った。関心のある定常状態における曝露量（C_{max}、AUC 及び C_{min}）に対する特定された共変量の影響を評価するために最終モデルを用いてシミュレーションを行った。

2.7.2.3.8.3 結果

グリコピロニウム

グリコピロニウムの母集団薬物動態解析データセットには、311 例の患者から採取した 6025 点のグリコピロニウム濃度（うち、1138 点は LLOQ 未満の濃度）を含めた。最終解析には 310 例から得られた 4783 点の濃度データを用いた。外れ値と判断した濃度データ及び LLOQ 未満の濃度データのすべてを除外した場合の影響を評価したところ、投与量－濃度の関係や関連する曝露量の特性へは影響しないことが確認できた。全解析集団の人口統計学的特性は、男性 176 例／女性 135 例、年齢が 42～79 歳、体重が 42.6～158 kg、推定糸球体濾過量（eGFR）が 34.2～126 mL/min/1.73m^2、非喫煙者（喫煙経験なし及び過去喫煙者）132 例／現行喫煙者 179 例、軽症から中等症の COPD 患者 192 例／重症から最重症の COPD 患者 119 例であった。

グリコピロニウムの母集団薬物動態解析における最終モデルは一次吸収を伴う線形 2-コンパートメントモデルが選択され、観測値をよく記述できた。分布相における半減期の母集団平均は約 0.7 時間であり、終末相における消失半減期は約 15 時間であった。

シミュレーションにより共変量の影響を検討した結果、最も影響の大きな共変量はベースラインにおける体重（WT0）であった。市販予定の製剤（GFF MDI 14.4/9.6 μg、スペーサーなし）を想定したとき、影響が最も大きく現れる（定常状態の曝露量が最も高くなる）共変量の組み合わせは、体重が軽く、eGFR が低値で、非喫煙者であると示唆された。解析対象集団で観測された WT0 が最小値（42.6 kg）で、かつ eGFR も最小値（EGFR0、34.2 mL/min/1.73m^2）の患者を想定すると、定常状態における C_{max} 及び AUC の中央値は典型的な患者と比べてそれぞれ 98%及び 160%高値であると予測された。

グリコピロニウムの最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 13に示す。

表 13　最終モデルに基づくグリコピロニウムの母集団薬物動態パラメータ

Parameter	Value (RSE%)	Inter-individual variability in CV% (RSE%)	Shrinkage (%)
Structural parameters			
CL/F (L/hour)	143 (4.85%*)	52.4 (4.38%)	4.8
Q1/F (L/hour)	420 (7.15%*)	72.9 (7.58%)	3.5
Vc/F (L)	712 (6.49%*)	77.3 (4.54%)	11
Vp1/F (L)	1.89e+03 (7.61%*)	76.2 (6.45%)	14
ka (1/hour)	42.3 (14.7%*)	82.0 (14.2%)	38
Correlation of random effects			
corr(CL/F,Q1/F)	0.665 (8.19%)		
corr(CL/F,Vc/F)	0.507 (9.95%)		
corr(CL/F,Vp1/F)	0.269 (27.8%)		
corr(Q1/F,Vp1/F)	0.622 (13.9%)		
corr(Vc/F,Q1/F)	0.577 (12.1%)		
corr(Vc/F,Vp1/F)	0.646 (8.93%)		
Covariate effects (covariate relationship; coefficient value; covariate – PK parameter model)			
WT0 on CL	0.853 (19.1%)	CL ~ (WT0/81.85)^0.853	
EGFR0 on CL	0.476 (30.4%)	CL ~ (EGFR0/82.66)^0.476	
WT0 on Q1	1.34 (17%)	Q1 ~ (WT0/81.85)^1.34	
EGFR0 on Q1	0.858 (29.4%)	Q1 ~ (EGFR0/82.66)^0.858	
WT0 on Vc	0.836 (21.5%)	Vc ~ (WT0/81.85)^0.836	
SMK0 on ka	0.628 (32%)	Reference group: Non/former smokers. For smokers ka increases by a factor of ~exp(0.628) = 1.874	
SMK0 on Frel	-0.391 (13.7%)	Reference group: Non/former smokers. For smokers Frel decreases by a factor of ~exp(-0.391) = 0.676	
AERO on Frel	0.105 (6.37%)	Reference group: No Aerochamber. With Aerochamber, Frel increases by a factor of ~exp(0.105) = 1.111	
DDI on Frel	0.104 (16.2%)	Reference group: GFF MDI. With GP MDI, Frel increases by a factor of ~exp(0.104)=1.110	
Residual variability			
error_PROP1	0.297 (0.673%)		

RSE%＝相対標準誤差（%）、CV%＝変動係数（%）、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Q1/F＝見かけのコンパートメント間クリアランス、Vc＝中央コンパートメントにおける見かけの分布容積、Vp1＝末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積、ka＝吸収速度定数、Frel＝相対的バイオアベイラビリティ、corr(X,Y)＝パラメータ X-Y 間の相関係数、WT0＝ベースラインにおける体重、EGFR0＝ベースラインにおける eGFR 値、SMK0＝ベースラインにおける喫煙状況、AERO＝スペーサー使用の有無、DDI＝薬物相互作用（単剤/併用）、error_PROP1＝比例誤差モデルに基づく残差変動

* Relative standard errors for the parameters were obtained by sampling (due to the use of MU referencing).

出展：第 5 部、5.3.3.5 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] の表 13

ホルモテロール

ホルモテロールの母集団薬物動態解析データセットには、437 例の患者から採取した 7783 点のホルモテロール濃度（うち、1014 点は LLOQ 未満の濃度）を含めた。最終解析には 433 例から得られた 6040 点の濃度データを用いた。外れ値と判断した濃度データ及び LLOQ 未満の濃度データのすべてを除外した場合の影響を評価したところ、投与量－濃度の関係や関連する曝露量の特性へは影響しないことが確認できた。全解析集団の人口統計学的特性は、男性 238 例／女性 199 例、年齢が 40～80 歳、体重が 36.3～167 kg、eGFR が 34.2～128 mL/min/1.73m^2、非喫煙者（喫煙経験なし及び過去喫煙者）207 例／現行喫煙者 230 例、軽症から中等症の COPD 患者 242 例／重症から最重症の COPD 患者 195 例であった。

ホルモテロールの母集団薬物動態解析における最終モデルは一次吸収を伴う線形 2-コンパートメントモデルが選択され、観測値をよく記述できた。分布相における半減期の母集団平均は約 3 時間であり、終末相における消失半減期は約 13 時間であった。

シミュレーションにより共変量の影響を検討した結果、最も影響の大きな共変量は WT0 であった。市販予定の製剤（GFF MDI 14.4/9.6 μg、スペーサーなし）を想定したとき、影響が最も大きく現れる（定常状態の曝露量が最も高くなる）共変量の組み合わせは、体重が軽く、非喫煙者であると示唆された。解析対象集団で観測された WT0 が最小値（36.3 kg）の患者を想定すると、定常状態における C_{max} 及び AUC の中央値は典型的な患者と比べてそれぞれ 60%及び 70%高値であると予測された。

ホルモテロールの最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 14に示す。

表 14　最終モデルに基づくホルモテロールの母集団薬物動態パラメータ

Parameter	Value (RSE%)	Inter-individual variability in CV% (RSE%)	Shrinkage (%)
Structural parameters			
CL/F (L/hour)	97.9 (2.93%*)	43.4 (3.96%)	3.8
Q1/F (L/hour)	59.9 (5.67%*)	-	
Vc/F (L)	971 (3.23%*)	54.9 (3.96%)	6.5
Vp1/F (L)	482 (4.23%*)	-	-
ka (1/hour)	13.6 (10.1%*)	101 (4.84%)	19
Correlation of random effects			
corr(CL/F,Vc/F)	0.71 (3.87%)		
Covariate effects (covariate relationship; coefficient value; covariate – PK parameter model)			
WT0 on CL	0.648 (15.6%)	CL ~ (WT0/80.7)^0.648	
SMK0 on CL	0.188 (18.1%)	Reference group: Non/former smokers. For smokers CL increases by a factor of ~exp(0.188) = 1.21	
WT0 on Vc	0.577 (22.3%)	Vc ~ (WT0/80.7)^0.577	
SMK0 on ka	-0.298 (39.6%)	Reference group: Non/former smokers. For smokers ka decreases by a factor of ~exp(-0.298) = 0.742	
COPDL on ka	-0.375 (32.6%)	Reference group: Mild and moderate COPD. In severe and very severe COPD ka decreases by a factor of ~exp(-0.375) = 0.687	
Residual variability			
error_ADD1	0.412 (2.48%)		
error_PROP1	0.282 (0.698%)		

RSE%＝相対標準誤差（%）、CV%＝変動係数（%）、CL/F＝見かけの全身クリアランス、Q1/F＝見かけのコンパートメント間クリアランス、Vc＝中央コンパートメントにおける見かけの分布容積、Vp1＝末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積、ka＝吸収速度定数、Frel＝相対的バイオアベイラビリティ、corr(X,Y)＝パラメータ X-Y 間の相関係数、WT0＝ベースラインにおける体重、EGFR0＝ベースラインにおける eGFR、SMK0＝ベースラインにおける喫煙状況、COPDL＝COPD の重症度、error_ADD1＝等差誤差モデルに基づく残差変動、error_PROP1＝比例誤差モデルに基づく残差変動

* Relative standard errors for the parameters were obtained by sampling (due to the use of MU referencing).

出展：第 5 部、5.3.3.5 項の Population Pharmacokinetic Report [redacted] の表 24

2.7.2.3.9 薬力学的用量設定及び用量反応試験

2.7.2.3.9.1 FF MDI

FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg を比較した臨床試験の要約を表 15に示す。3 つの臨床試験で FF MDI 及び Foradil Aerolizer の薬物動態及び薬力学的特性を評価した（PT0050801 試験、PT0031002 試験及び PT005003 試験）。その内、2 つの試験で FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の薬物動態に基づく生物学的同等性が示され（PT0031002 試験及び PT005003 試験）、3 つの試験で Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI 9.6 µg の薬力学的観点に基づく非劣性が示された（PT0050801 試験、PT0031002 試験及び PT005003 試験）。比較的新しい PT005003 試験では、Foradil Aerolizer 24 µg 投与時の FEV_1 AUC_{0-12} が Foradil Aerolizer 12 µg 投与時より有意に大きく、同様に、FF MDI 19.2 µg 投与時の FEV_1 AUC_{0-12} が FF MDI 9.6 µg 投与時より有意に大きかったことから、FEV_1 AUC_{0-12} を指標とする分析感度が示された。また、心血管系に対する安全性を検討した 14 日間反復投与試験（PT003003 試験）を含むすべての臨床試験で、Foradil Aerolizer に対する FF MDI の安全性プロファイルの類似性が示された。

表 15 FF MDI 9.6 µg を Foradil Aerolizer 12 µg と比較した臨床試験の要約

試験番号	デザイン	非劣性 [a]	分析感度	生物学的同等性	安全性
PT0050801	単回投与	✔	✔§	§§	✔
PT0031002	7 日間反復投与	✔	---	✔	✔
PT005003	単回投与	✔	✔	✔	✔
PT003003	14 日間反復投与	---	---	---	✔

a 95%信頼区間下限値が-100 mL を上回る場合を非劣性と定義した
§ 分析感度は、FF MDI 製剤内でのみ評価した（Foradil Aerolizer は 12 µg の 1 用量のみであったため評価せず）
§§ 生物学的同等性の評価に必要な検出力が確保されていなかったため、C_{max} 及び AUC_{0-12} の点推定値が 100±4%以内であることを基準として類似性を判断した

すべてのデータに基づくリスク／ベネフィット評価の結果から、FF 単独（FF MDI）又は GP との配合剤（GFF MDI）のいずれについても、第 III 相試験においては、FF の至適用量は 1 回 9.6 µg 1 日 2 回として検討することが妥当であると考えられた。

2.7.2.3.9.1.1 PT0050801 試験

PT0050801 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照用量漸増 5 期クロスオーバー試験であり、3 用量の FF MDI 単回投与と実薬対照とした Foradil Aerolizer（非盲検）の単回投与を比較するために実施した。本試験の主要目的は、中等症から重症の COPD 患者に FF MDI 2.4、4.8 及び 9.6 µg を単回投与した際の FEV_1 AUC_{0-12} をプラセボ MDI と比較することにより、気管支拡張作用を評価することであった。本試験では生物学的同等性の評価に十分な検出力が確保されていなかったが、将来的に用量選択の指針とするため、すべての被験者について薬物動態を評価した。ただし、本試験で用いた FF MDI には非晶質ホルモテロールが用いられており、また、9.6 µg 投与を FF MDI 2.4 µg の 4 回吸入で実施し

ていることに留意する必要がある。本試験より後に実施した試験では、市販予定製剤と同じ結晶質剤形が用いられている。

FEV_1 のベースラインからの平均変化量の経時推移を図 11に示す。FEV_1 のベースラインからの平均変化量の経時推移は、FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の間で概して一致しており、FEV_1 改善効果の類似性が示された。FF MDI 4.8 及び 2.4 µg で観測された効果は、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg で観測された効果と比較してかなり小さかった。

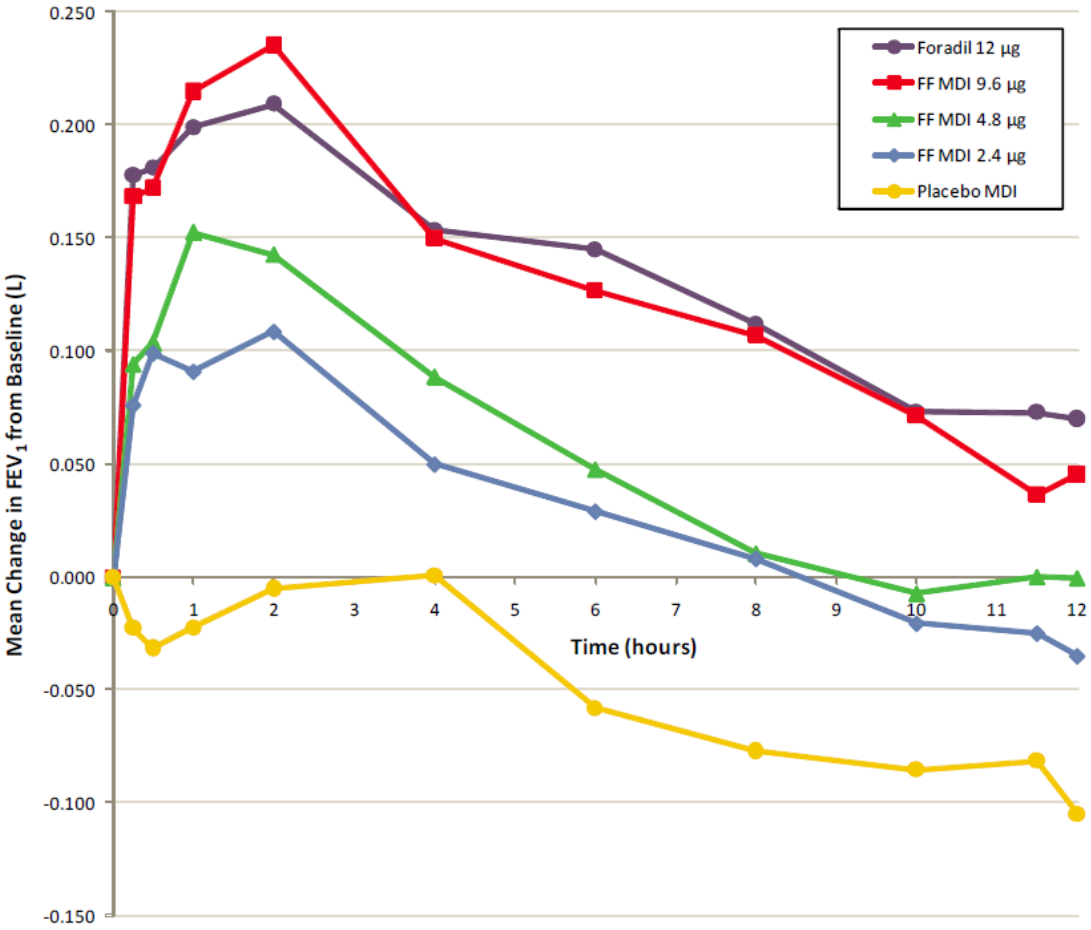


図 11　　FEV_1（L）のベースラインからの平均変化量の経時推移（PT0050801 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV_1＝1 秒量、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intent-to-treat
出典：治験総括報告書（PT0050801 試験）の表 7a 及び図 6

有効性の主要評価項目は、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの平均変化量であり、FF MDI について明らかな用量－反応関係が示されるとともに、各用量の FF MDI についてプラセボ MDI に対する統計学的に有意な優越性が示された（$p<0.001$）（表 16）。

表 16　有効性の主要評価項目：FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の平均変化量のプラセボ MDI に対する差（PT0050801 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	FEV_1 AUC_{0-12} の差 (mL)		p 値 [a]
	最小二乗平均	標準誤差	
FF MDI 2.4 μg	81	19	<0.001
FF MDI 4.8 μg	103	19	<0.001
FF MDI 9.6 μg	176	19	<0.001

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to treat

a　治療を固定効果とし、被験者内誤差に相関を仮定、被験者間誤差は独立であるとして反復測定分散分析で算出したプラセボ MDI に対する p 値（モデルには、共変量として年齢、性別、身長、及び評価日ベースラインが含まれる）

出典：治験総括報告書（PT0050801 試験）の表 7-3 及び表 8a

Foradil Aerolizer 12 μg に対する FF MDI（2.4、4.8 及び 9.6 μg）の非劣性について検討した結果を図 12に示す。FF MDI 9.6 μg については、検討したすべての測定時点で FEV_1 ベースラインからの改善効果が認められ、Foradil Aerolizer 12 μg との差の 95%信頼区間の下限値が-100 mL を上回ったことから、Foradil Aerolizer 12 μg に対する非劣性が示された。FF MDI 2.4 及び 4.8 μg については、検討したほぼすべての測定時点において、Foradil Aerolizer 12 μg に対する非劣性を示すことができなかった。

検討した用量範囲において、FF MDI の投与量と全身曝露量との間に明らかな線形性が認められた。FF MDI 9.6 μg 投与時の血漿中ホルモテロール濃度－時間プロファイルは、Foradil Aerolizer 12 μg 投与時と類似しており、FF MDI 9.6 μg 投与後の全身曝露量は、いずれの測定時点においても Foradil Aerolizer 12 μg 投与後の値を上回ることはなかった。

総括すると、FEV_1 AUC_{0-12} については、FF MDI のすべての用量でプラセボ MDI に対する優越性が示された。FF MDI 2.4 及び 4.8 μg の効果は、プラセボ MDI より優れていたが、FF MDI 9.6 μg 及び Foradil Aerolizer 12 μg よりかなり小さかった。FF MDI 9.6 μg については、すべての測定時点で Foradil Aerolizer 12 μg に対する非劣性が示された。薬物動態プロファイルを評価した結果、FF MDI 9.6 μg 投与後の全身曝露量は、いずれの測定時点においても Foradil Aerolizer 12 μg 投与後の値を上回ることはなかった。

以上の結果に基づくと、以降の臨床試験で検討すべき FF MDI の最高用量は 1 回用量として 9.6 μg と考えられた。FF MDI 4.8 μg については、プラセボ MDI に対するある程度の有益性は示されたものの、肺機能の改善効果は FF MDI 9.6 μg よりかなり小さく、Foradil Aerolizer 12 μg より劣るものであった。この結果を受け、次の試験（PT0031002 試験及び PT005003 試験）では、FF MDI 4.8 μg と FF MDI 9.6 μg の中間となる用量（FF MDI 7.2 μg）を検討した。

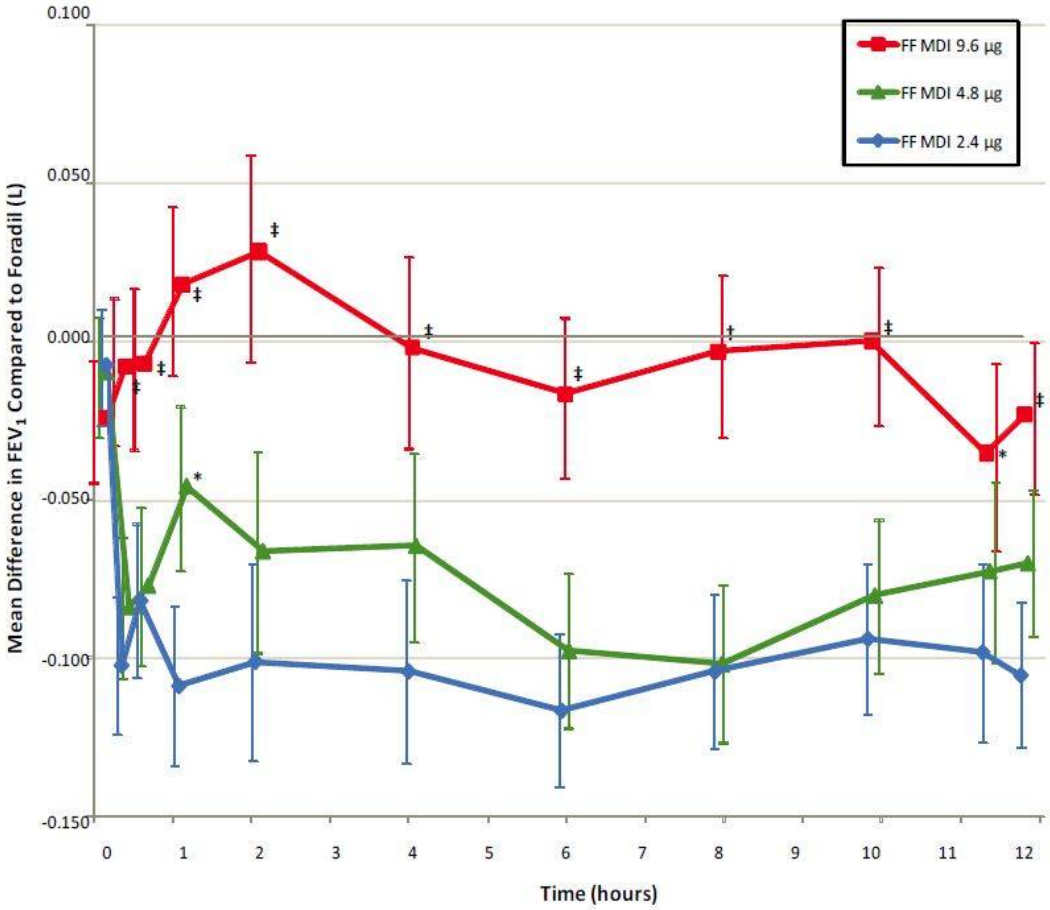


図 12　FEV$_1$（L）のベースラインからの平均変化量（± 標準誤差）の経時推移における Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI の非劣性（PT0050801 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV$_1$＝1 秒量、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat
Foradil Aerolizer 12 µg に対する非劣性を反復投与分散分析に基づいて判定（*: p≤0.05、**: p≤0.001）
出典：治験総括報告書（PT0050801 試験）の表 8a 及び図 7-3

2.7.2.3.9.1.2　PT0031002 試験

PT0050801 試験で得られた結果に基づき、FF MDI 4.8 µg と FF MDI 9.6 µg の中間となる用量について検討する必要が生じたことから、PT0031002 試験では、FF MDI 9.6 及び 7.2 µg 用量群を設定した。

PT0031002 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照反復投与（7 日間）4 期 8 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、2 つのパートで実施した。本試験では、FF MDI 9.6 及び 7.2 µg 並びに Foradil Aerolizer 12 µg をそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価することにより、Foradil Aerolizer 12 µg より低い薬物動態及び薬力学的効果が得られる FF MDI の用量を確認した。本試験では、被験者の組み入れに際し、サルブタモール MDI（Ventolin HFA）に対する気道可逆

性を適格性判定に用いなかった。本試験には、GFF MDI、GP MDI 及び Spiriva Handihaler（非盲検）が治療群として含まれるが、本項では、FF MDI、Foradil Aerolizer 及びプラセボ MDI で得られた結果のみを論述する。本試験で得られた、GFF MDI 配合剤の有効性に対する FF MDI の寄与を検討したデータ（すなわち、GP MDI と GFF MDI の比較）については、2.7.2.3.9.2.2項を参照すること。

FF MDI 9.6 及び 7.2 µg、Foradil Aerolizer 12 µg、並びにプラセボ MDI を反復投与した際の投与 7 日目における投与後 12 時間までの FEV_1 のベースラインからの平均変化量の経時推移を図 13 に示す。FEV_1 反応曲線は、FF MDI 9.6 µg、FF MDI 7.2 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg の間で類似していたが、Foradil Aerolizer 12 µg については、大半の測定時点でわずかに高値を示した。

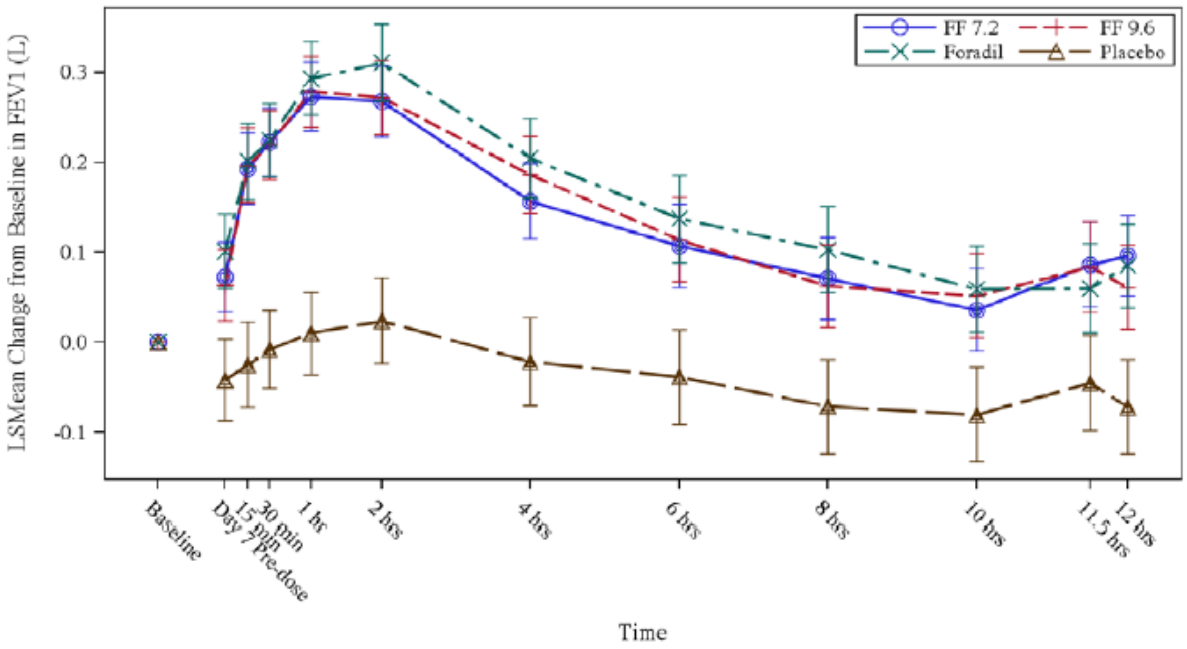


図 13　FF MDI 7.2 µg、FF MDI 9.6 µg、Foradil Aerolizer 12 µg 及びプラセボ MDI を反復投与した際の投与 7 日目における FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量（±95%信頼区間）の経時推移（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV_1＝1 秒量、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、LSMean＝最小二乗平均、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat

注：　ベースライン FEV_1 は、各治療サイクルの初日投与前値の平均値と定義した（すなわち、Visit 2、4、6 及び 8 で得られた投与前値の平均値）

出典：治験総括報告書（PT0031002 試験）の表 14.2.1.2.2B 及び図 5

主要評価項目である 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ については、FF MDI 9.6 µg、FF MDI 7.2 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg についてプラセボ MDI に対する優越性が示された（$p<0.0001$、表 17）。

表 17　有効性の主要評価項目：プラセボ MDI と比較した際の投与 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の平均変化量（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	n/N	FEV_1 AUC_{0-12} (mL)		プラセボ MDI との比較 [a]			
		最小二乗平均	標準誤差	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値
プラセボ MDI	42/45	1239	20	NA	NA	NA	NA
FF MDI 7.2 µg	58/63	1413	17	174	21	133-214	<0.0001
FF MDI 9.6 µg	55/60	1421	18	181	20	142-221	<0.0001
Foradil Aerolizer 12 µg	53/54	1437	18	197	21	157-238	<0.0001

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、N＝被験者数、n＝データ数、NA＝適用せず

a　プラセボ MDI との差の最小二乗平均、並びに、対応する標準誤差及び 95%信頼区間は、治療終了時の FEV_1 AUC_{0-12} を独立変数とし、ベースライン FEV_1 を共変量、投与順序、投与期、治療を固定効果、並びに被験者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルに基づいて算出した。

注：ベースライン FEV_1 は、各治療サイクルの初日投与前値の平均値と定義した（すなわち、Visit 2、4、6 及び 8 で得られた投与前値の平均値）

出典：治験総括報告書（PT0031002 試験）の表 14.2.1.1.2.1

投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} について、FF MDI のいずれの用量（9.6 及び 7.2 µg）についても Foradil Aerolizer 12 µg に対する非劣性が示された（Foradil Aerolizer 12 µg と FF MDI 9.6 µg 又は 7.2 µg との LSM の差はそれぞれ-16 mL 及び-24 mL、95%信頼区間はそれぞれ-54～+22 mL 及び-62～+15 mL）。非劣性比較は、事前に定義した閾値 100 mL に基づいて実施したが、FF MDI 9.6 µg における信頼区間の下限値は-54 mL であり、この結果から、さらに低い閾値であったとしても非劣性が示されていた可能性が示唆された。FEV_1 反応について、FF MDI 9.6 µg で観測された値は、11.5 時間を除くすべての測定時点で Foradil Aerolizer 12 µg で観測された値を超えておらず、また、FF MDI 7.2 µg で観測された値より数値的に大きかった。

薬物動態に関する評価から、FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg との生物学的同等性が示された。FF MDI 7.2 µg 投与時の全身曝露量は、Foradil Aerolizer 12 µg 投与時より低かった。

総括すると、FF MDI のいずれの用量とも、主要評価項目である 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} についてプラセボ MDI に対する優越性が示され、安全性プロファイルは Foradil Aerolizer 12 µg と類似していた。FEV_1 改善効果についてみると、FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg については、検討したすべての測定時点で Foradil Aerolizer 12 µg に対する非劣性が示された。しかしながら、薬物動態評価において Foradil Aerolizer 12 µg との生物学的同等性が示されたのは FF MDI 9.6 µg のみであった。

2.7.2.3.9.1.3　PT005003 試験

PT0031002 試験では、薬力学の観点から FF MDI 9.6 µg に対する FF MDI 7.2 µg の非劣性が示されたが、その反応性は FF MDI 7.2 µg で低く、薬物動態は異なっていた。この結果に基づき、PT005003 試験では、FF MDI 7.2 及び 9.6 µg の 2 用量に FF MDI 19.2 µg を追加することにより、選択した用量（9.6 µg）を上回る用量（19.2 µg）との間で FEV_1 反応曲線の乖離を確認することとした。さらに、PT005003 試験では、FF MDI の 3 用量における用量反応を Foradil Aerolizer（12 及び 24 µg）と比較することとした。

PT005003 試験は、サルブタモール MDI（Ventolin HFA）に対する気道可逆性が確認された中等症から重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照単回投与 6 期 6 群クロスオーバー試験であり、FF MDI 7.2、9.6 及び 19.2 µg の有効性、安全性及び薬物動態を非盲検の Foradil Aerolizer 12 及び 24 µg と比較するために実施した。本試験の主要目的は、プラセボ MDI に対する FF MDI の有効性を示すことであった。副次的目的は、FF MDI の用量－反応曲線の特性を明らかにすること、非盲検の Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI（7.2、9.6 及び 19.2 µg）の非劣性を評価すること、並びに、第 III 相試験への移行に際し FF MDI の至適用量を選択することであった。

検討したすべての投与群における投与後 12 時間までの FEV_1 のベースラインからの平均変化量の経時推移を図 14に示す。FF MDI 及び Foradil Aerolizer のすべての用量で FEV_1 反応曲線について投与後 2 時間までに最高値が観測され、Foradil Aerolizer 24 µg で最も高く、次いで FF MDI 19.2 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg の順に高かった。FEV_1 反応曲線は、FF MDI 9.6 µg 及び 7.2 µg の間では類似したが、最終測定時点を除くすべての測定時点において Foradil Aerolizer 12 µg を超えなかった。FF MDI のいずれの用量についても 12 時間の観察期間を通じて有効性が示された。

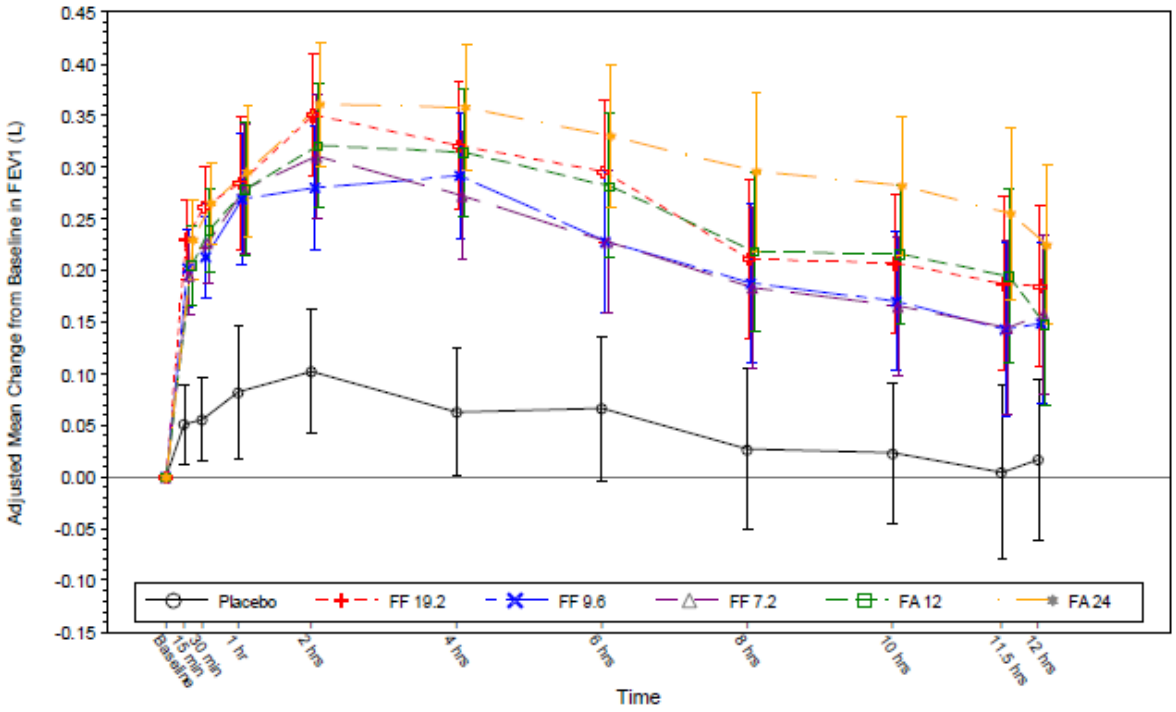


図 14　　FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量（± 95%信頼区間）の経時推移（PT005003 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FA＝Foradil Aerolizer、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、FEV_1＝1 秒量、MITT＝modified intend-to-treat
注：推定値のプロットはモデルによる調整値
ベースラインは、治験薬投与日における投与前 60 分値及び 30 分値の平均値と定義した（Visit 2/Rx 1、Visit 3/Rx 2、Visit 4/Rx 3、Visit 5/Rx 4、Visit 6/Rx 5、及び Visit 7/Rx 6）
出典：治験総括報告書（PT005003 試験）の表 14.2.2.1 及び図 3

主要評価項目である FEV_1 AUC_{0-12} については、FF MDI（7.2、9.6 及び 19.2 μg）及び Foradil Aerolizer（12 及び 24 μg）のすべての用量で、プラセボ MDI と比較して有意に大きな改善効果が認められた（すべての対比較について p<0.0001、表 18）。また、製剤内での比較では、用量に応じた効果が認められた。

表 18　有効性の主要評価項目：FEV_1 AUC_{0-12}（mL）（PT005003 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	n/N	FEV_1 AUC_{0-12} (mL)		プラセボ MDI との比較 [a]			
		最小二乗平均	標準誤差	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値
プラセボ MDI	41/43	1281	29	NA	NA	NA	NA
FF MDI 7.2 μg	46/47	1445	28	164	17	130-198	<0.0001
FF MDI 9.6 μg	45/46	1450	28	169	17	135-203	<0.0001
FF MDI 19.2 μg	44/45	1492	28	211	17	177-245	<0.0001
Foradil Aerolizer 12 μg	44/45	1489	28	208	17	174-242	<0.0001
Foradil Aerolizer 24 μg	46/46	1541	28	260	17	226-293	<0.0001

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、N＝被験者数、n＝データ数、NA＝適用せず

a　プラセボ MDI との差の最小二乗平均、並びに、対応する標準誤差及び 95%信頼区間は、治療終了時の FEV_1 AUC_{0-12} を独立変数とし、ベースライン FEV_1 を共変量、投与順序、投与期、治療を固定効果、並びに被験者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルに基づいて算出した。

出典：治験総括報告書（PT005003 試験）の表 14.2.1.1

正式な非劣性の検討は、治験実施計画書にて事前に定義した通り、非劣性マージンを 100 mL として、95%信頼区間の下限値に基づいて判断した。その結果、主要評価項目（FEV_1 AUC_{0-12}）について、FF MDI 7.2 μg の FF MDI 9.6 μg に対する非劣性が示され、また、FF MDI 7.2 及び 9.6 μg の Foradil Aerolizer 12 μg に対する非劣性が示された。FF MDI 9.6 μg と Foradil Aerolizer 12 μg の FEV_1 AUC_{0-12} の差は-39 mL（95%信頼区間：-72～-5 mL）であり、一方、FF MDI 7.2 μg と Foradil Aerolizer 12 μg の FEV_1 AUC_{0-12} の差は-44 mL（95%信頼区間：-77～-11 mL）であった。非劣性比較は、事前に定義した閾値 100 mL に基づいて実施したが、FF MDI 9.6 μg における信頼区間下限値は-72 mL であり、この結果から、さらに低い閾値であったとしても非劣性が示されていた可能性が示唆された。FEV_1 反応について、FF MDI 9.6 及び 7.2 μg で観測された値は、最終測定時点（12 時間）を除くすべての測定時点で Foradil Aerolizer 12 μg で観測された値と数値的に類似又はそれより低い値であったが、最終測定時点では、FF MDI のいずれの用量とも Foradil Aerolizer 12 μg より高かった。

以下の比較の結果より、FEV_1 AUC_{0-12} における本試験の分析感度が示された。Foradil Aerolizer 24 μg における反応は Foradil Aerolizer 12 μg より有意に大きく（差 52 mL、p=0.0022）、同様に、FF MDI 19.2 μg における反応は FF MDI 9.6 μg より有意に大きかった（差 42 mL、p<0.0129）。

薬物動態に関する評価から、FF MDI 9.6 μg と Foradil Aerolizer 12 μg との生物学的同等性が示されたが、FF MDI 7.2 μg と Foradil Aerolizer 12 μg との生物学的同等性は示されなかった。

総括すると、FF MDI のいずれの用量とも、主要評価項目である FEV_1 AUC_{0-12} についてプラセボ MDI に対する優越性が示された（p<0.0001）。主要評価項目について、FF MDI 7.2 μg の FF

MDI 9.6 μg に対する非劣性が示された。また、FF MDI 7.2 及び 9.6 μg の Foradil Aerolizer 12 μg に対する非劣性が示されたが、FF MDI 7.2 μg で観測された反応は、FF MDI 9.6 μg と比較して数値的に低かった。FEV_1 反応について、FF MDI 9.6 及び 7.2 μg で観測された値は、最終測定時点を除くすべての測定時点で Foradil Aerolizer 12 μg で観測された値を超えなかった。さらに、FEV_1 AUC_{0-12} について、Foradil Aerolizer 12 μg に対する Foradil Aerolizer 24 μg の優越性、及び、FF MDI 9.6 μg に対する FF MDI 19.2 μg の優越性がそれぞれ示されたことから、Foradil Aerolizer 及び FF MDI のいずれについても FEV_1 AUC_{0-12} に関する分析感度が示された。薬物動態に関する評価から、FF MDI 9.6 μg と Foradil Aerolizer 12 μg との生物学的同等性が示された。

2.7.2.3.9.1.4 FF MDI の非劣性に関する追加解析

COPD 患者を対象とする FEV_1 に基づく評価に際し、臨床的に意義のある最小変化量（MCID）の設定に関する一般的合意は存在しない。Donohue らの論文によれば、FEV_1 の MCID として 100 mL が提唱されている。Donohue は、患者自身が知覚可能かつ増悪後の再発抑制と相関している投与前 FEV_1 の変化量が約 100 mL であること、並びに、その値が COPD 治療薬として承認された気管支拡張薬によって通常達成される範囲内であることを、アンカリング技術を用いて評価した[Donohue 2005]。他の報告（[Enright et al 2004]及び[Wise et al 1995]）によれば、同一試験内及び短期間の複数試験にまたがる FEV_1 のばらつきを考慮すると、COPD 患者を対象とする 1 回の介入に応じた FEV_1 の経時変化にかかる最小検出差は 110～150 mL であることが示唆されている。気管支拡張薬を用いた最近の治験では、MCID を 120 mL と仮定している[Vogelmeier et al 2010]。

一般的に 100 mL 以上の肺機能（FEV_1）の改善によって臨床的有益性が得られると考えているが、それより小さな変化量について「臨床的に意味がない」と判断すべき基準は知られていない。したがって、Enright ら及び Wise らによって提唱された範囲（110～150 mL）より保守的な評価を実施するため、非劣性マージンを 100 mL と設定した。

非劣性評価を確立するための追加の考察が行われた。単回投与試験及び反復投与試験の併合解析から得られた結果を以下の項に示す。既承認用量である Foradil Aerolizer 12 μg は、用量反応において既にフラットな領域にあり、より低用量の製剤は入手できないことから、力価についての相対的な評価は行わなかった。非劣性評価 を補足するために、非劣性マージンについて異なるアプローチで検討が行われた。この検討では、比較対象の薬剤に対して、どの程度の有効性が得られるかを相対的に評価する方法を用いた。複数の評価方法から、95/95 法と呼ばれるより保守的な固定マージンアプローチが選択された。この評価により、FF MDI 9.6 μg が Foradil Aerolizer 12 μg に対し、少なくとも 50%の有効性を保持していることが示された。

単回投与試験で事前に規定された非劣性解析及び併合解析

PT0050801 試験及び PT005003 試験で実施した非劣性評価のための主要な解析については、それぞれ2.7.2.3.9.1.1項及び2.7.2.3.9.1.3項に記述した。加えて、これらの試験は互いにデザイン及び選択基準が類似していたことから、得られた結果を併合解析し、FF MDI 9.6 μg と Foradil Aerolizer 12 μg の差についてより精密な評価を実施した。ここで、PT0050801 試験では、FF MDI 及び Foradil Aerolizer のいずれについても高用量群が設定されていなかったが、併合解析に使用した 3 用量群（FF MDI 9.6 μg、Foradil Aerolizer 12 μg 及びプラセボ）のデザインは、PT005003 試験と共通であった。併合データの統計解析には、被験者及び被験者内検体を変量効果、並びに、治療及び試験を固定効果とする線形混合効果モデルを用いた。用量漸増で実施した PT0050801 試

験では、投与期と治療が殆ど交絡しているため、固定効果としての投与期は、一貫性を確保する目的から併合解析に含めなかった。投与期は、他の試験においてほぼ完全にバランスしており、重要なこととして 、個々の試験における投与期の間で系統的な違いは殆ど認められなかったことから、投与期を除外することによる大きな影響はないと考えられた。

個々の試験、及び、併合解析で実施した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関する対比較の結果を 95%信頼区間とともに表 19及び表 20に示す。MITT 有効性評価対象集団は、事前に規定した主要な評価対象集団であったことから、当該評価対象集団で得られた結果を表 19に示す。さらに、ITT 有効性評価対象集団では、帰無仮説の方向に群間差の推定が偏る可能性があるため、このような偏りが起きないと考えられる治験を完了した患者のみを含む PP 有効性評価対象集団における解析結果を表 20に示す。

表 19　PT005003 試験及び PT0050801 試験における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）の対比較（MITT 有効性評価対象集団）

比較の形式	差の推定値 (mL)	95%信頼区間		試験番号
		下限値 (mL)	上限値 (mL)	
試験ごとの比較				
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-39	-72	-5	PT005003
FA 24 µg － FA 12 µg	52	19	85	PT005003
FF MDI 19.2 µg － FF MDI 9.6 µg	42	9	76	PT005003
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-8	-45	29	PT0050801
併合解析				
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-29	-56	-2	併合

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、FA＝Foradil Aerolizer、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat
出典：治験総括報告書（PT005003 試験）の表 23、Emphron 統計解析報告書（2011.0035）の表 5

表 20　PT005003 試験及び PT0050801 試験における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）の対比較（PP 有効性評価対象集団）

比較の形式	差の推定値 (mL)	95%信頼区間		試験番号
		下限値 (mL)	上限値 (mL)	
試験ごとの比較				
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-30	-65	4	PT005003
FA 24 µg － FA 12 µg	57	23	91	PT005003
FF MDI 19.2 µg － FF MDI 9.6 µg	36	1	70	PT005003
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-19	-56	19	PT0050801
併合解析				
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-23	-50	5	併合

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、FA＝Foradil Aerolizer、MDI＝定量噴霧式吸入剤、PP＝per protocol
出典：治験総括報告書（PT005003 試験）の表 23、Emphron 統計解析報告書（2011.0035）の表 6

併合解析の結果と同様、PT005003 試験では、Foradil Aerolizer 24 μg 及び 12 μg の比較、並びに、FF MDI 19.2 μg 及び 9.6 μg の比較において、それぞれ 95%信頼区間が 0 を含まなかった（表 19）。この結果から分析感度が示され、非劣性に関する結論に言及することの妥当性が支持された。PT0050801 試験では、Foradil Aerolizer に関する分析感度の検討は行われていないが、FF MDI の用量間では用量反応性が認められていることから、試験内で Foradil Aerolizer に関する比較を実施することの妥当性が支持される。

閾値として事前に規定した 100 mL を用いると、個々の試験及び併合解析のいずれにおいても、Foradil Aerolizer 12 μg に対する FF MDI 9.6 μg の非劣性が示されていた。当該試験の実施時点で事前に規定されていた非劣性マージンは 100 mL であったが、95%信頼区間を用いて最大の製剤間差を推定することは適切と考えられた。統計学的には、このプロセスは閉検定手順であり、したがって第 1 種の過誤は制御されている。この検討では、個々の試験における Foradil Aerolizer 12 μg に対する FF MDI 9.6 μg の差の 95%信頼区間の下限値は 75 mL 及び 50 mL 未満であり、併合解析で得られた Foradil Aerolizer 12 μg に対する FF MDI 9.6 μg の差の点推定値及び 95%信頼区間の下限値は、それぞれ-29 mL 及び-56 mL であった。

PP 有効性評価対象集団における結果は、MITT 有効性評価対象集団における結果と一貫するものであり、Foradil Aerolizer 12 μg に対する FF MDI 9.6 μg の非劣性を支持するものであった（表 20）。併合解析で得られた製剤間差の 95%信頼区間下限値は-50 mL であり、その絶対値は、MITT 有効性評価対象集団における対応する値（-56 mL）より小さかった。

反復投与試験で事前に規定された非劣性解析及び併合解析

デザインが類似した 2 つの反復投与試験（PT0031002 試験及び PT003004 試験）で得られた FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ データについて併合解析を実施した。PT003004 試験では、実薬対照として Foradil Aerolizer が含まれていなかったが、反復投与後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量について、PT0031002 試験で実施した方法と同じ方法で評価した。PT0031002 試験及び併合解析で実施した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関する FF MDI 9.6 μg と Foradil Aerolizer 12 μg の対比較の結果を 95%信頼区間とともに表 21及び表 22に示す。

表 21　PT0031002 試験及び PT003004 試験における投与 1 週目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）の対比較（MITT 有効性評価対象集団）

比較の形式	差の推定値 (mL)	95%信頼区間		試験番号
		下限値 (mL)	上限値 (mL)	
FF MDI 9.6 μg － FA 12 μg	-16	-54	22	PT0031002
FF MDI 9.6 μg － FA 12 μg	-12	-50	25	併合

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、FA＝Foradil Aerolizer、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat
出典：Emphron 統計解析報告書 2011.0035 表 5

表 22　PT0031002 試験及び PT003004 試験における投与 1 週目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）の対比較（PP 有効性評価対象集団）

比較の形式	差の推定値 (mL)	95%信頼区間		試験番号
		下限値 (mL)	上限値 (mL)	
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-19	-56	19	PT0031002
FF MDI 9.6 µg － FA 12 µg	-14	-53	24	併合

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、FA＝Foradil Aerolizer、MDI＝定量噴霧式吸入剤、PP＝per protocol
出典：Emphron 統計解析報告書 2011.0035 表 6

閾値として事前に規定した 100 mL を用いると、PT0031002 試験及び併合解析のいずれにおいても、Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI 9.6 µg の非劣性が示された。その結果は、両製剤の差が事前に規定した非劣性マージンである 100 mL より小さいことを示すものであった。PT0031002 試験及び併合解析で得られた MITT 及び PP の両解析対象集団に基づく製剤間差の 95%信頼区間の下限値から、製剤間差は最大 56 mL であることが示された。

非劣性評価に関するその他のアプローチ

一般的に COPD 患者に対する治療に際し、100 mL 以上の FEV_1 の改善により臨床的有益性が得られると考えられているが、100 mL をどの程度下回ると臨床的に意味がない差であるのかについて、一般的に合意された値は存在しないと考えられる。この状況に照らして、以下を含む複数のガイドラインを参照して、追加の考察を行った。

- Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin (EMEA/CPMP/EWP/2158/99)
- 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)
- Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of COPD (EMA/CHMP/483572/2012)

上記 2 番目の EMA ガイドラインに詳述されているとおり、治療学的同等性の検証を目的とする 2 種類の独立したアプローチが存在する。1 つ目は、相対力価を算出し、相対力価の信頼区間が 0.67～1.50 の範囲内であることを示す方法である。別のアプローチは、前述したとおり、対比較及びそれに関連する信頼区間に関する論証に基づくものである。

PT005003 試験で得られた連続する FEV_1 データ及び併合解析における用量選択試験で得られたデータに基づいて相対力価を考察した。相対力価を示すためには、被験薬及び対照薬の両方について、用量反応曲線の急峻部分に相当する用量を用いる必要があるが、PT005003 試験及び Foradil Aerolizer について実施された複数の主要な試験（[Dahl et al 2001]及び[Rossi et al 2002]）で観測された用量反応曲線はいずれも浅く、Foradil Aerolizer の承認用量は用量反応曲線のフラットな部分に相当すると考えられた。また、Foradil Aerolizer については、12 µg を下回る用量が存在しないため、相対力価に基づく評価は困難であると考えられた[Evans et al 2012]。実際に、同じ用

量の製剤間で認められた小さな差異は、相対力価の計算に際し誇張されているが、その理由は、分母が用量反応曲線の傾き（線形又は対数－線形回帰を仮定）に相当し、有効性の同等を結論するには信頼区間が広すぎるためである。以上に従い、非劣性に関する検討は、対比較に基づいて行うことにした。

対比較アプローチを実施する場合、理想的には、製剤間差が用量間差を下回る必要がある。FF MDI 及び Foradil Aerolizer についてそれぞれ 2 倍となる用量を設定した 1 試験（PT005003 試験）では、用量間に統計学的有意差が認められたものの、FF MDI 及び Foradil Aerolizer における用量間差の推定値はそれぞれ 42 mL 及び 52 mL であり、FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg との差の 95%信頼区間は、同試験内で観測されたこの大きさの違いを超えるものであった。このことは、Foradil Aerolizer のより低用量が欠落していることにより、用量反応曲線の該当部分が評価不可能であることを示している。

そこで、適切なマージンを定義するための別の方法として、EMA ガイドライン（Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin, 2005）及び FDA ドラフトガイダンス（Draft Guidance for Industry on Non-inferiority Clinical Trials, 2010）で考察されている保守的な 95-95 固定マージンアプローチの利用を考慮した。95-95 固定マージンアプローチは、基準製剤の有効性に対する被験製剤の有効性保持率（% effect preserved）を保守的に示すために用いられ、具体的には、FF MDI 9.6 µg が Foradil Aerolizer 12 µg の 50%を上回る薬効を保持していることを示すために用いた。手順の詳細を以下に記載する。

EMA 及び FDA の非劣性ガイドラインに概要が示されているとおり、保守的な固定マージンアプローチでは、関連する複数試験のメタ解析で典型的に得られるプラセボ効果に対する基準薬の 95%信頼区間下限値を用いて、基準薬の薬効を示す。引き続き、その薬効に対する割合（%）に基づいてマージンを決定し、被験薬と基準薬の比較に用いる。一般的に薬効保持率として 50%がよく用いられる。次いで、被験薬と基準薬との比較解析によって得られた 95%信頼区間をこのマージンと比較することにより、被験薬が基準薬の薬効の 50%を保持しているかどうかを判定する。複数試験で得られた FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関する Foradil Aerolizer 12 µg とプラセボ MDI との差の推定値を表 23に要約し、より精密な推定値及び信頼区間を得るために類似したデザインの試験の併合解析から得られた結果を併記する。

表 23　FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）に関する Foradil Aerolizer 12 µg とプラセボとの比較（MITT 有効性評価対象集団）

試験番号	比較の形式：Foradil Aerolizer 12 µg－プラセボ MDI			
	差の推定値 (mL)	95%信頼区間		50% Effect Preserved の黙示的非劣性限界
		下限値 (mL)	上限値 (mL)	
単回投与				
PT0050801	184	146	221	73
PT005003	208	174	242	87
単回投与の併合解析	198	171	226	85
反復投与				
PT0031002	197	157	238	78
反復投与の併合解析（PT0031002 + PT003004）	193	151	235	76

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積
出典：Emphron 統計解析報告書 2011.0035 表 3

マージンとして 50% effect preserved を用いた場合、単回投与試験の併合解析で得られた 95%信頼区間下限値（171 mL）に 50%を乗ずることで得られる FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の非劣性マージンは 85 mL であった。同様に、反復投与試験で得られた 95%信頼区間下限値は、PT0031002 試験及び併合解析（Foradil Aerolizer 群を含まない PT003004 試験を含む）についてそれぞれ 157 及び 151 mL であり、50%を乗ずることで得られる FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の非劣性マージンはそれぞれ 78 及び 76 mL であった。

個々の試験及び併合解析で得られた FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関する FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg との差の推定値及び 95%信頼区間を表 24に再掲し、50% effect preserved に基づく判定結果を併記する。

表 24　FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（mL）に関する FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg との比較（MITT 有効性評価対象集団）

試験番号	比較の形式：FF MDI 9.6 µg－Foradil Aerolizer 12 µg			
	差の推定値 (mL)	95%信頼区間		50% Effect Preserved
		下限値 (mL)	上限値 (mL)	
単回投与				
PT0050801	-8	-45	29	Yes
PT005003	-39	-72	-5	Yes
単回投与の併合解析	-29	-56	-2	Yes
反復投与				
PT0031002	-16	-54	22	Yes
反復投与の併合解析（PT0031002 + PT003004）	-12	-50	25	Yes

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積
出典：Emphron 統計解析報告書 2011.0035 表 5

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関する閾値として 76 mL、78 mL 又は 85 mL を用いた場合、個々の試験結果及び併合解析のいずれにおいても、FF MDI 9.6 µg が Foradil Aerolizer 12 µg に対し少なくとも 50%の薬効を保持していることが示され、Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI 9.6 µg の非劣性が確認された。これらの結果は、PP 有効性評価対象集団で得られた結果（表 20及び表 22）でも同様に確認された。なお、MITT 有効性評価対象集団について算出した単回投与試験の併合解析に基づく有効性保持率は 66.7%（非劣性マージン＝57 mL）であった。

2.7.2.3.9.1.5　FF MDI の用量選択に関する結論

得られたデータに基づいて総合的に判断すると、FF MDI 9.6 µg は Foradil Aerolizer 12 µg に対して非劣性であると結論された。根拠を以下に示す。

- 両製剤を単回投与及び 7 日間反復投与した際の全身曝露量を指標とする生物学的同等性が示された
- Foradil Aerolizer の 2 用量を評価した試験（PT005003 試験）で分析感度が示され、主要評価項目である FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 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

- すべての FF MDI 群で FEV_1 AUC_{0-12} に関する用量反応が認められた PT0050801 試験において、FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の FEV_1 AUC_{0-12} の差は-8 mL と推定され、95%信頼区間は-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）に基づく併合解析の結果、主要評価項目である FEV_1 AUC_{0-12} に関する Foradil Aerolizer 12 µg との差の推定値は 25 mL 前後、95%信頼区間下限値は-50 mL をやや下回っていた
- PP 有効性評価対象集団における解析結果はこれらの知見を支持するものであった
- 反復投与試験の結果も非劣性を支持するものであった（PT0031002 試験で得られた FEV_1 AUC_{0-12} に関する差の 95%信頼区間下限値は、MITT 及び PP のいずれの有効性評価対象集団を対象とする併合解析においても、最大 56 mL であった）
- 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、FEV_1 AUC_{0-12} 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 有効性評価対象集団に関する併合解析の結果から、FEV_1 AUC_{0-12} について FF MDI 9.6 µg が 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）

2.7.2.3.9.2 GP MDI 及び GFF MDI

注：本項に記載する複数試験で得られた薬力学の結果に基づく考察では、特に断らない限り、グリコピロニウムの用量表記としてグリコピロニウム臭化物の質量（すなわち、18 µg の倍数）を用いている（すべての第 I 相及び第 II 相薬力学試験が当該用量表記を用いて完了しているため）。

グリコピロニウムの至適用量は、GP MDI 及び GFF MDI を評価した試験の結果に基づいて決定した。GP MDI 及び GFF MDI について用量反応を検討した試験は、同時並行で計画及び実施しているため、得られた結果を併せて記載する。

2.7.2.3.9.2.1 PT0010801 試験

PT0010801 試験は、軽症から中等症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照用量漸増単回投与 4 期 6 群バランス型不完全ブロッククロスオーバー試験であり、プラセボ MDI 及び Spiriva Handihaler（実薬、非盲検）を対照として実施した。本試験には、イプラトロピウム MDI（Atrovent HFA）に対する気道可逆性が確認され、治験責任医師によって病状が安定していると判断された被験者が割り付けられた。本試験の全体的な目的は、4 用量（18、36、72 及び 144 µg）の GP MDI を単回投与した際の有効性及び安全性を評価することであり、薬効が 12 時間又は 24 時間持続する用量を評価し、後期第 II 相試験又は第 III 相試験で検討すべき用量を決定するために実施した。本試験の主要目的は、プラセボ MDI に対する GP MDI の有効性を示すことであった。

FEV_1 のベースラインからの平均変化量の経時推移を図 15に示す。FEV_1 のベースラインからの平均変化量について、投与後 24 時間にわたる明らかな用量反応が認められた。

主要評価項目である FEV_1 のベースラインと比較したピーク FEV_1 の変化量については、GP MDI の全 4 用量（18、36、72 及び 144 µg）でプラセボ MDI に対する優越性（$p<0.001$）及び明らかな用量反応関係が認められた（表 25）。

総括すると、PT0010801 試験の結果から、後期第 II 相試験（PT0031002 試験）で検討すべきグリコピロニウムの用量を 1 日あたり 72 µg（GP MDI 36 µg BID）以下とすることの適切性が示唆された。

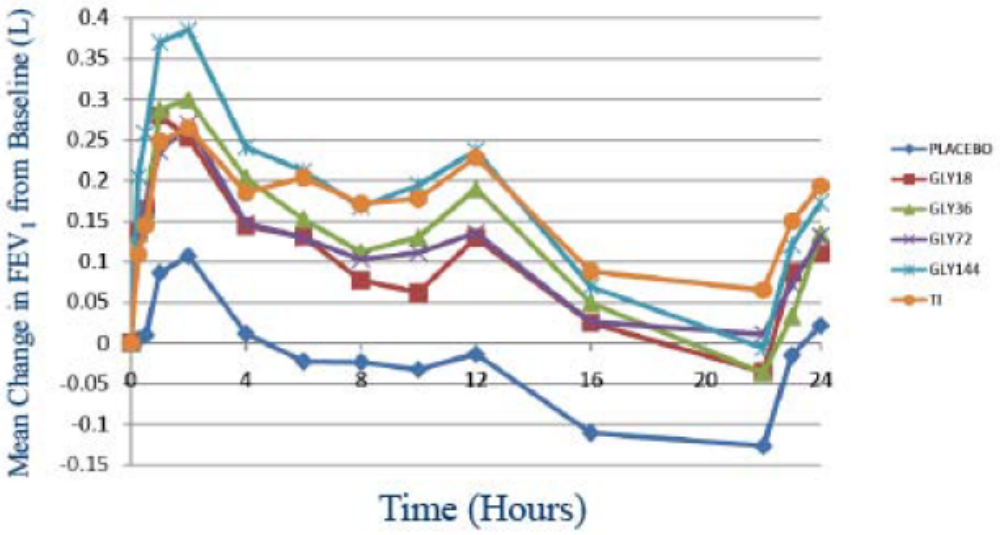


図 15　FEV$_1$（L）のベースラインからの平均変化量の経時推移（PT0010801 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV$_1$＝1 秒量、GLY＝グリコピロニウム臭化物、TI＝チオトロピウム（Spiriva Handilhaler）、MITT＝modified intend-to-treat
出典：治験総括報告書（PT0010801 試験）の表 EFF 1 及び図 2

表 25　投与群ごとにプラセボ MDI と比較したピーク FEV$_1$（L）のベースラインからの平均変化量（PT0010801 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	ピーク FEV$_1$ 変化量の最小二乗平均 (mL)	プラセボ MDI との比較			
		差の最小二乗平均	標準誤差	90%信頼区間	p 値 [a]
プラセボ MDI	182	NA	NA	NA	NA
GP MDI 18 µg	328	146	40	66-225	<0.001
GP MDI 36 µg	340	158	39	81-235	<0.001
GP MDI 72 µg	362	180	39	103-257	<0.001
GP MDI 144 µg	430	248	40	168-327	<0.001
Spiriva Handihaler 18 µg	380	198	40	119-278	<0.001

FEV$_1$＝1 秒量、GP＝グリコピロニウム臭化物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、NA＝適用せず
a　p 値は混合効果モデルに基づく
出典：治験総括報告書（PT0010801 試験）の表 8 及び表 EFF 1.1(2)

2.7.2.3.9.2.2　　PT0031002 試験

PT0031002 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照 7 日間反復投与 4 期 8 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、GP MDI（36 µg BID）、FF MDI（7.2 µg BID 及び 9.6 µg BID）並びに GFF MDI（36/9.6 µg BID 及び 72/9.6 µg BID）の有効性、安全性及び薬物動態をプラセボ MDI 並びに実薬対照である Foradil Aerolizer（12 µg BID、非盲検）及び Spiriva Handihaler（18 µg QD、非盲検）と比較するために実施した。本項では、GP MDI 及び GFF MDI の結果を考察する（FF MDI の結果は2.7.2.3.9.1.2項で考察する）。

各投与群における FEV_1 のベースラインからの平均変化量の経時推移を図 16に示す。各有効成分（GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg）が配合剤（GFF MDI 36/9.6 µg）としての有効性に寄与していること示された。具体的には、投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について比較した場合（表 26）、GFF MDI 36/9.6 µg による改善効果は、各有効成分（GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg）を個別に投与した場合より有意に大きく、GFF MDI 36/9.6 µg と GP MDI 36 µg 又は FF MDI 9.6 µg との LSM の差はそれぞれ 101 mL 及び 109 mL であった（いずれも $p<0.0001$）。同様に、GFF MDI 72/9.6 µg についても、投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ における改善効果は、GP MDI 36 µg 又は FF MDI 9.6 µg を個別に投与した場合より有意に大きいことが示され、LSM の差はそれぞれ 109 mL 及び 116 mL であった（いずれも $p<0.0001$）。また、GFF MDI のいずれの用量についても、Foradil Aerolizer 12 µg 及び Spiriva Handihaler 18 µg に対する優越性が示された（$p\leq0.0002$）。

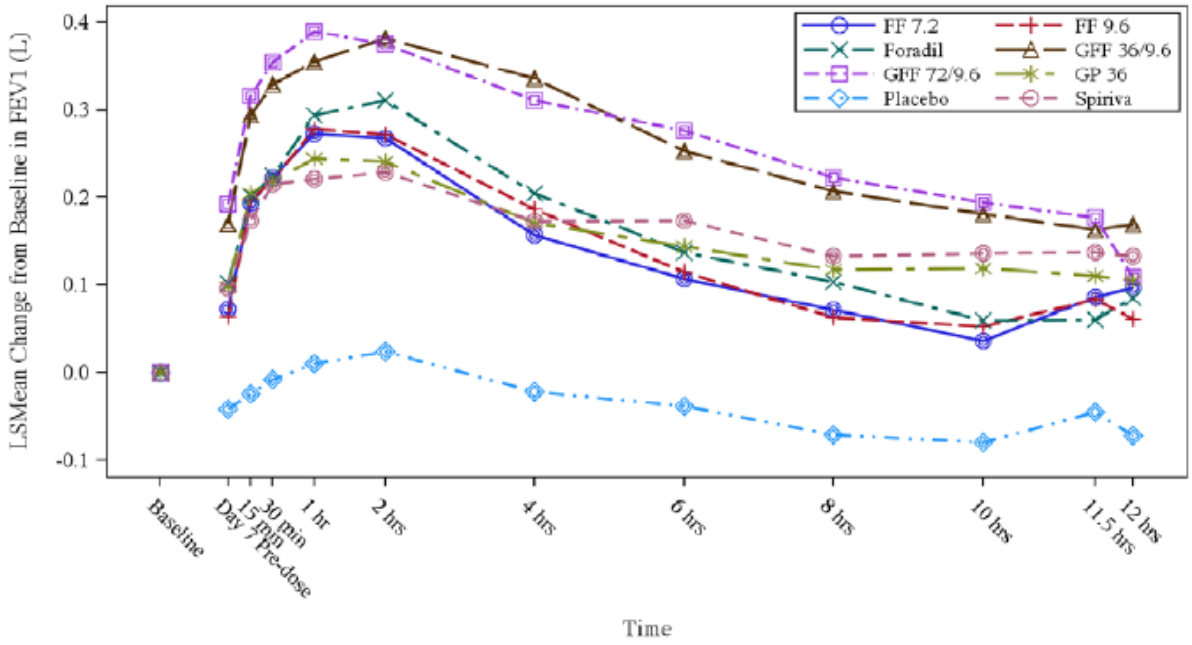


図 16　　すべての投与群における投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV_1＝1 秒量、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、LSMean＝最小二乗平均、MITT＝modified intend-to-treat
注：　ベースライン FEV_1 は、各治療サイクルの初日投与前値の平均値と定義した（すなわち、Visit 2、4、6 及び 8 で得られた投与前値の平均値）
出典：治験総括報告書（PT0031002 試験）の表 14.2.1.2.1B、表 14.2.1.2.2B 及び図 2

主要評価項目である投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}については、GP MDI 36 µg を含むすべての実薬群でプラセボ MDI に対する優越性が認められた（すべての対比較について p<0.0001）。

表 26　有効性の主要評価項目：投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）におけるプラセボ MDI との比較（PT0031002 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	n/N	FEV_1 AUC_{0-12} (mL)		プラセボ MDI との比較 [a]			
		最小二乗平均	標準誤差	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値
GP MDI 36 µg	35/38	1429	20	189	28	135-244	<0.0001
GFF MDI 36/9.6 µg	38/39	1529	19	290	26	239-342	<0.0001
GFF MDI 72/9.6 µg	37/38	1537	19	298	26	247-349	<0.0001
Spiriva Handihaler 18 µg	53/56	1434	17	195	25	147-244	<0.0001
FF MDI 7.2 µg	58/63	1413	17	174	21	133-214	<0.0001
FF MDI 9.6 µg	55/60	1421	18	181	20	142-221	<0.0001
Foradil Aerolizer 12 µg	53/54	1437	18	197	21	157-238	<0.0001

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、N＝被験者数、n＝データ数

a　プラセボ MDI との差の最小二乗平均、並びに、対応する標準誤差及び 95%信頼区間は、治療終了時の FEV_1 AUC_{0-12}を独立変数とし、ベースライン FEV_1を共変量、投与順序、投与期、治療を固定効果、並びに被験者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルに基づいて算出した。

注：ベースライン FEV_1は、各治療サイクルの初日投与前値の平均値と定義した（すなわち、Visit 2、4、6 及び 8 で得られた投与前値の平均値）

出典：治験総括報告書（PT0031002 試験）の表 14.2.1.1.2.1

事前に規定した非劣性評価の基準に照らし、GP MDI 36 µg の Spiriva Handihaler に対する非劣性が確認された（LSM の差＝-6 mL、95%信頼区間：-49～+38 mL）。同様に、GFF MDI 36/9.6 µg の GFF MDI 72/9.6 µg に対する非劣性が確認された（LSM の差＝-8 mL、95%信頼区間：-54～+39 mL）。

総括すると、GFF MDI 36/9.6 µg の有効性を FF MDI 9.6 µg と比較した結果から、配合剤の薬効に対する GP MDI 36 µg の寄与が確認された。しかしながら、GFF MDI 36/9.6 µg は GFF MDI 72/9.6 µg に対し非劣性であり、配合剤としてさらに高用量の GP MDI を用いることの意義は認められなかった。これらの結果から、GP MDI 36 µg BID について用量反応曲線のプラトーに位置する可能性が示唆された。したがって、さらなる検討では GP MDI 36 µg BID 又はそれ以下の用量を用いることの適切性が示された。

2.7.2.3.9.2.3　PT001002 試験

PT001002 試験は、GP MDI 36 µg BID とそれより低用量の GP MDI が類似した有益性を示すかどうかを確認するために実施した。なお、本試験は、PT003004 試験（2.7.2.3.9.2.5項参照）と同時並行で実施した。

PT001002 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照 7 日間反復投与 3 期 6 群不完全ブロッククロスオーバー試験であり、4 用量（4.6、9、18 及び 36 µg BID）の GP MDI の有効性及び安全性を実薬対照であるイプラトロピウ

ム MDI（Atrovent HFA 34 µg QID、非盲検）と比較するために実施した。本試験の全体的な目的は、次相以降のさらなる評価に用いる GP MDI の至適用法・用量を決定することであり、主要目的は、プラセボ MDI に対する GP MDI の有効性を示すことであった。

投与 7 日目における FEV_1 反応の経時推移を図 17に示す。GP MDI 群では、FEV_1 改善効果の経時推移において 4 用量間で同様のプロファイルが認められ、いずれの用量とも投与後 2 時間以内に最大効果が認められ、速やかな薬効発現が示された。FEV_1 反応は、以後 12 時間にかけて緩やかに減衰したことから、1 日 2 回投与の可能性が期待された。一方、イプラトロピウム MDI（Atrovent HFA）についても同様に、速やかな薬効発現が認められたが、投与後 5.5 時間（計画された測定時点）にはベースラインに復したことから、1 日 4 回投与の適切性が支持された。

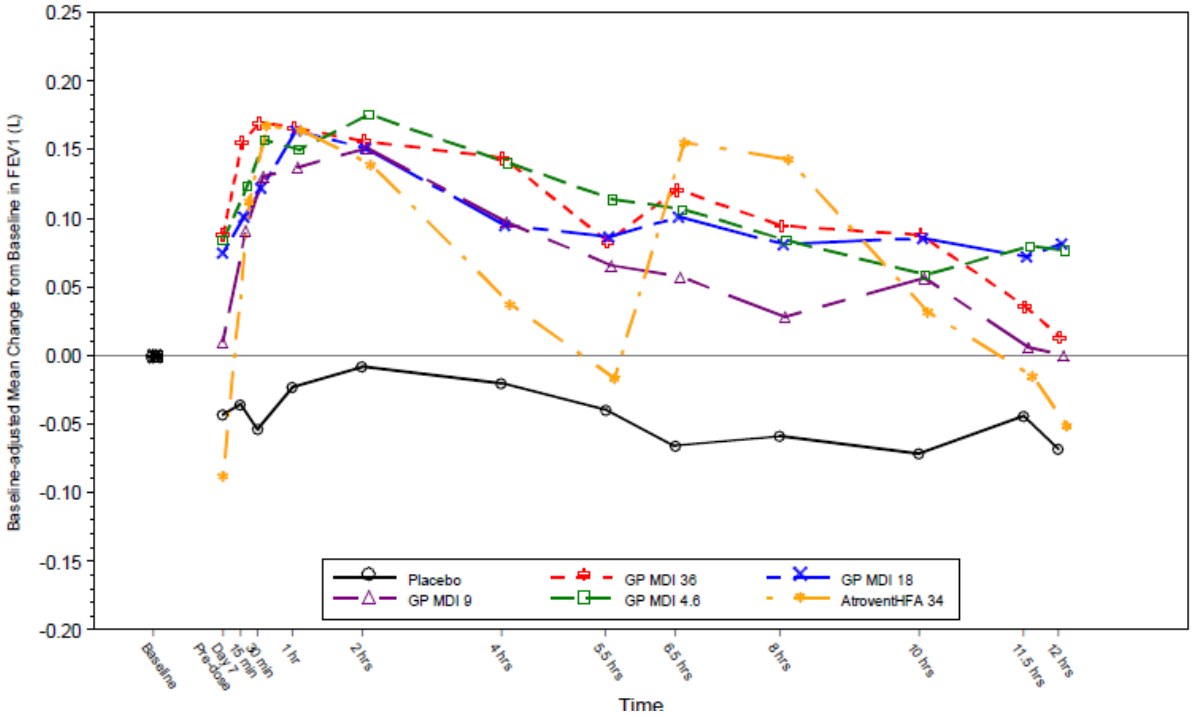


図 17　投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT001002 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV_1＝1 秒量、GP＝グリコピロニウム臭化物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、HFA＝ハイドロフルオロアルカン、MITT＝modified intend-to-treat
出典：治験総括報告書（PT001002 試験）の表 14.2.2.1 及び図 2.1

主要評価項目である投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ については、GP MDI のすべての用量でプラセボ MDI に対する統計学的に有意な改善効果が認められた（$p<0.0001$）（表 27）。しかしながら、GP MDI の用量反応はフラットで、最低用量（4.6 µg）で認められた効果は、それより高用量（18 及び 36 µg）で認められたものと類似していた。

表 27　有効性の主要評価項目：投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）（PT001002 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	n/N	FEV_1 AUC_{0-12} (mL)		プラセボ MDI との比較 [a]			
		最小二乗平均	標準誤差	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [b]
プラセボ MDI	40/46	1323	30	NA	NA	NA	NA
GP MDI 4.6 µg	39/41	1514	29	191	28	136-247	<0.0001
GP MDI 9 µg	41/44	1443	29	121	28	65-176	<0.0001
GP MDI 18 µg	41/46	1497	30	174	29	117-231	<0.0001
GP MDI 36 µg	40/45	1477	30	155	27	101-209	<0.0001
Atrovent HFA 34 µg	42/45	1465	30	142	30	83-201	<0.0001

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、GP＝グリコピロニウム臭化物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、HFA＝ハイドロフルオロアルカン、MITT＝modified intend-to-treat、N＝被験者数、n＝データ数、NA＝適用せず

a　プラセボ MDI との差の最小二乗平均、並びに、対応する標準誤差及び 95%信頼区間は、FEV_1 AUC_{0-12} を独立変数とし、ベースライン FEV_1 を共変量、投与順序、投与期、治療、前治療（持越効果）を固定効果、並びに被験者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルに基づいて算出した

b　階層的検定手順を用いた有効性に関する主要比較（優越性）：GP MDI の各用量において、その用量より高いすべての用量についてプラセボに対する統計学的に有意な優越性が確認されない限り、当該用量が有効であるとの主張には至らないこととした。

出典：治験総括報告書（PT001002 試験）の表 14.2.1.1

総括すると、主要評価項目である投与後 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} については、すべての実薬群でプラセボ MDI に対する優越性が示された（p<0.0001）。FEV_1 の経時推移について 1 日 4 回投与で使用されるイプラトロピウム（Atrovent HFA）のプロファイルと比較した場合、GP MDI のプロファイルは、1 日 2 回投与の妥当性を支持するものであった。主要及び副次的評価項目を踏まえて総合的に判断すると、GP MDI 36 µg と GP MDI 18 µg の間では薬効が類似していたことから、さらなる検討では GP MDI 18 µg を最高用量として用いることが妥当であると考えられた。最低用量である GP MDI 4.6 µg を含め、検討した用量範囲における用量反応は概してフラットであったことから、GP MDI についてより低用量側での用量反応を検討するための追加試験が必要であると考えられた。

2.7.2.3.9.2.4　PT003003 試験

PT003003 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検 14 日間反復投与並行群間比較試験であり、PT001002 試験と同時並行で実施した。本試験は、GFF MDI 36/9.6 µg、GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg の心血管系に対する安全性（24 時間ホルター心電図による）を Foradil Aerolizer 12 µg BID と比較するために実施した。本試験の主な目的は安全性評価であり、主要な安全性評価項目は、GFF MDI、FF MDI、GP MDI 又は Foradil Aerolizer を 1 日 2 回 14 日間反復投与後の 24 時間平均心拍数について、ベースラインからの変化量を比較することであった。本試験における重要な有効性の目的は、朝の投与前トラフ FEV_1 について、投与 7 日目と 14 日目の平均値をベースライン時（1 日目）の投与前平均値と比較することであった。

主要評価項目である投与 14 日目のホルター心電図による 24 時間心拍数の平均変化量については、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。投与 1 日目及び 14 日目における 24 時間平均心拍数のベースラインからの変化は 2 拍／分以内であった。臨床的に意味のある心拍数の変化を含め、心血管系に対する安全性に関する既知の潜在

的クラスエフェクトは、本試験における検討用量の範囲では認められず、安全性プロファイルは Foradil Aerolizer 12 µg と類似していた。

有効性の評価項目では、得られたデータが正規分布していなかったことから、対数変換データを用いた解析も実施した。重要な有効性の評価項目である朝の投与前トラフ FEV_1 の投与 7 日目と 14 日目の平均値について、GP MDI 36/9.6 µg で観測された改善効果は、対数変換の有無に関わらず、GP MDI 36 µg、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg と比較して有意に大きかった（$p \leq 0.0001$）。対数変換していないデータを用いて実施した比較解析の結果、GFF MDI 36/9.6 µg に対する GP MDI 36 µg、FF MDI 9.6 µg 及び Foradil Aerolizer 12 µg の LSM の差はそれぞれ 125 mL、160 mL 及び 127 mL であった（$p \leq 0.0001$）。

総括すると、朝の投与前トラフ FEV_1 については、GP MDI 36 µg の投与 7 日目及び 14 日目に 100 mL を上回るベースラインからの改善効果が示されたことから、投与後 7 日以降で効果が頭打ちになることが示唆された。これらの結果は、GFF MDI 36/9.6 µg でも確認された。

2.7.2.3.9.2.5 PT003004 試験

PT003004 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検 7 日間反復投与 2 期 6 群バランス型不完全ブロッククロスオーバー試験であり、PT001002 試験と同時並行で実施した。本試験は、4 用量の GFF MDI（9/9.6、18/9.6、36/7.2 及び 36/9.6 µg BID）の有効性及び安全性について、個々の有効成分（GP MDI 36 µg BID 及び FF MDI 9.6 µg BID）を実薬対照として単独投与した場合と比較するために実施した。本試験の主要目的は、個々の有効成分（GP MDI 及び FF MDI）に対する GFF MDI の有効性を示すことであった。本試験の副次的目的は、GFF MDI の用量反応曲線を評価することであった。

FEV_1 のベースラインからの平均変化量の経時推移を図 18に示す。GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI のいずれについても、FEV_1 改善効果の経時推移において同様のプロファイルが認められ、投与後 2 時間以内に最大となる速やかな薬効発現、並びに、以後 12 時間にかかる緩やかな減衰が示されたことから、1 日 2 回投与の可能性が期待された。

主要評価項目である投与 7 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について、GFF MDI のすべての用量を GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg と比較した解析の結果を表 28に示す。

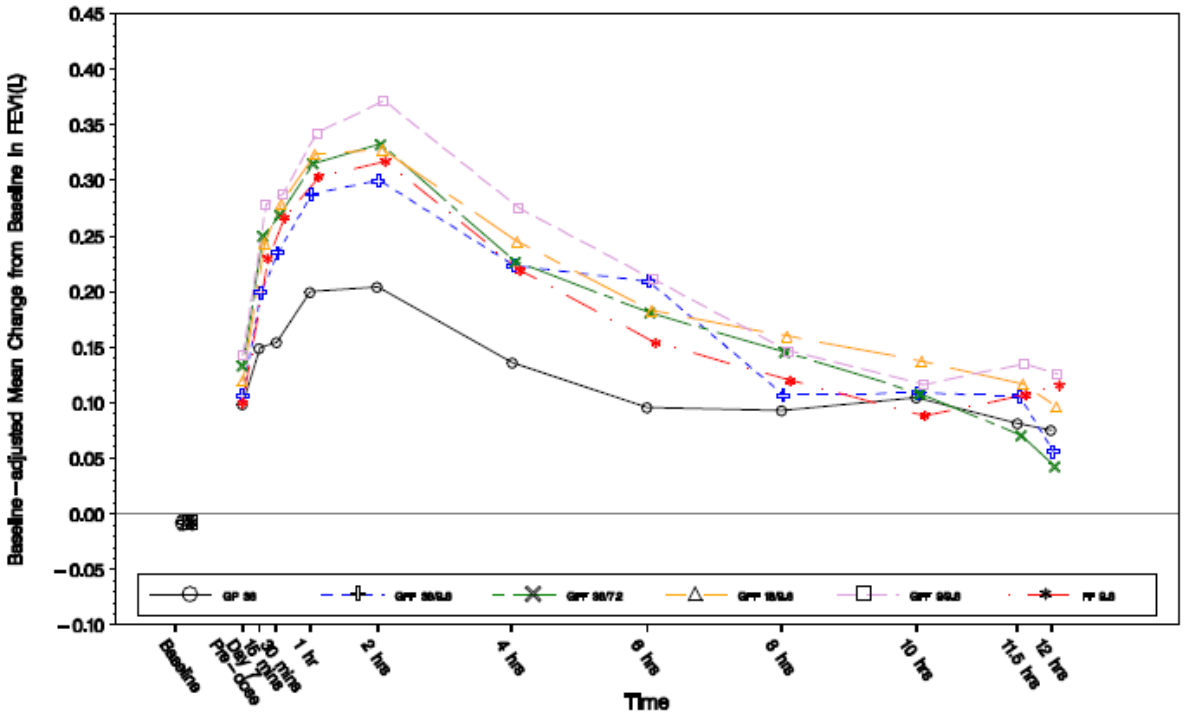


図 18　投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT003004 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV_1＝1 秒量、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat
出典：治験総括報告書（PT003004 試験）の表 14.2.2.1 及び図 1.1

表 28　投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）における投与群間の対比較（PT003004 試験における MITT 有効性評価対象集団）

投与群	n/N	FEV_1 AUC_{0-12} (mL)		GP MDI 36 µg との比較 [a]				FF MDI 9.6 µg との比較 [a]			
		LSM	SE	LSM	SE	95%CI	p 値	LSM	SE	95%CI	p 値
GP MDI 36 µg	49/51	1505	23	NA	NA	NA	NA	50 [b]	26 [b]	-1-101 [b]	0.0539 [b]
GFF MDI 9/9.6 µg	50/52	1591	23	86	26	34-138	0.0014	36	26	-17-88	0.1783
GFF MDI 18/9.6 µg	44/45	1582	24	77	27	25-130	0.0044	27	27	-26-81	0.3113
GFF MDI 36/9.6 µg	42/43	1556	24	51	27	-3-104	0.0623	1	28	-55-56	0.9737
GFF MDI 36/7.2 µg	49/50	1563	23	58	27	5-111	0.0324	8	26	-43-59	0.7564
FF MDI 9.6 µg	50/51	1555	23	-50 [b]	26 [b]	-101-1 [b]	0.0539 [b]	NA	NA	NA	NA

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、LSM＝最小二乗平均、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、N＝被験者数、n＝データ数、NA＝適用せず
a　最小二乗平均は、統計学的モデルに基づく（対数変換していない値）
b　重複記載（GP MDI 36 µg vs. FF MDI 9.6 µg）
出典：治験総括報告書（PT003004 試験）の表 14.2.1.1 及び表 14.2.1.1B

本試験では、FF MDI 9.6 µg 群で観測された FEV_1 AUC_{0-12} 反応（1555 mL）が、他の試験（PT0031002 試験及び PT005003 試験）で観測された値（それぞれ 1421 mL／表 26及び 1450 mL／表 18）より大きかった。一方、GFF MDI 36/9.6 µg 群及び GP MDI 36 µg 群で観測された値（それぞれ 1556 mL 及び 1505 mL）は、以前の試験で観測された値と同様であった （PT0031002 試験：1529 mL [GFF MDI]及び 1429 mL [GP MDI]／表 26、PT001002 試験：1477 mL [GP MDI]／表 27）。

GP MDI 36 µg と比較した場合、投与 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12} の差の LSM は、GFF MDI の 36/9.6、36/7.2、18/9.6 及び 9/9.6 µg についてそれぞれ 51 mL、58 mL、77 mL 及び 86 mL と推定された。

GFF MDI のすべての用量における投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} は、FF MDI 9.6 µg における値と同様又は数値的に大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（表 28）。FF MDI 9.6 µg と比較した場合、投与 7 日目における FEV_1 AUC_{0-12} の差の LSM は、GFF MDI の 36/9.6、36/7.2、18/9.6 及び 9/9.6 µg についてそれぞれ 1 mL、8 mL、27 mL 及び 36 mL と推定された。GFF MDI 群では、概して、フラットな用量反応が観測され、GFF MDI 9/9.6 µg における反応はそれより高用量の GFF MDI で観測された値と類似していた。

総括すると、主要評価項目（投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}）について見た場合、GFF MDI のすべての用量について GP MDI 36 µg に対する優越性が示された。FF MDI 9.6 µg との比較では、同様又は GFF MDI で数値的に大きかったが、統計学的有意差は認められなかった。PT001002 試験で得られた結果と同様、FF MDI 9.6 µg と組み合わせた場合の GP MDI の用量間（36、18 及び 9 µg）では類似した反応が認められ、フラットな用量反応が観測された。GFF MDI 36/7.2 µg と GFF MDI 36/9.6 µg の間では類似した薬効が認められたことから、前述した FF MDI 9.6 µg と FF MDI 7.2 µg との非劣性が支持された。本試験の後に実施した PT003005 試験では、より低用量の GP MDI について FF MDI 9.6 µg と組み合わせた際の薬効評価を実施している。

2.7.2.3.9.2.6 PT001003 試験

前述した PT001002 試験の結果から、GP MDI 4.6 µg BID を下回る用量での検討の必要性が示唆された。そこで、引き続き、4.6 µg を下回る用量の GP MDI を単独投与した試験（PT001003 試験）及び FF MDI 9.6 µg との配合剤を投与した試験（PT003005 試験、2.7.2.3.9.2.7項参照）を同時並行で実施した。PT001003 試験では、GP MDI の最小有効用量を明らかにするため、4.6 µg BID の約 1/8 に相当する用量（0.6 µg BID）を含む広範な用量範囲が検討された。

PT001003 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検 14 日間反復投与 4 期 8 群プラセボ及び実薬対照不完全ブロッククロスオーバー試験であり、6 用量の GP MDI（0.6、1.2、2.4、4.6、9 及び 18 µg BID）の有効性及び安全性をプラセボ MDI BID 及び Spiriva Handihaler 18 µg QD（非盲検）と比較するために実施した。本試験の主要目的は、GP MDI の有効性をプラセボ MDI と比較することであった。本試験の副次的目的は、GP MDI の用量反応曲線を評価すること、並びに、無効用量を特定することであった。

投与 14 日目における 12 時間までの FEV_1 のベースラインからの平均変化量を図 19に示す。GP MDI 群では、0.6 µg BID を除くすべての検討用量で、FEV_1 改善効果について類似した経時推移プロファイルが観測され、投与後 1～2 時間以内に最大となる速やかな薬効発現と、以後 12 時間にわたる緩やかな減衰が認められたことから、1 日 2 回投与の妥当性が示された。GP MDI の用量 0.6 µg BID における最大効果は、それより高用量の GP MDI と比べてかなり小さく、発現時期も遅かった（投与後 4 時間）。1 日 1 回投与から予期された通り、Spiriva Handihaler では、速

やかな薬効発現と 12 時間まで持続する治療効果が認められた。GP MDI 群における FEV_1 変化量は、検討したすべての用量及び測定時点で非盲検の Spiriva Handihaler を下回った。また、GP MDI 群において Spiriva Handihaler に対する非劣性が示された用量はなかった（信頼区間下限値が -100 mL を上回るかどうかに基づく判定）。

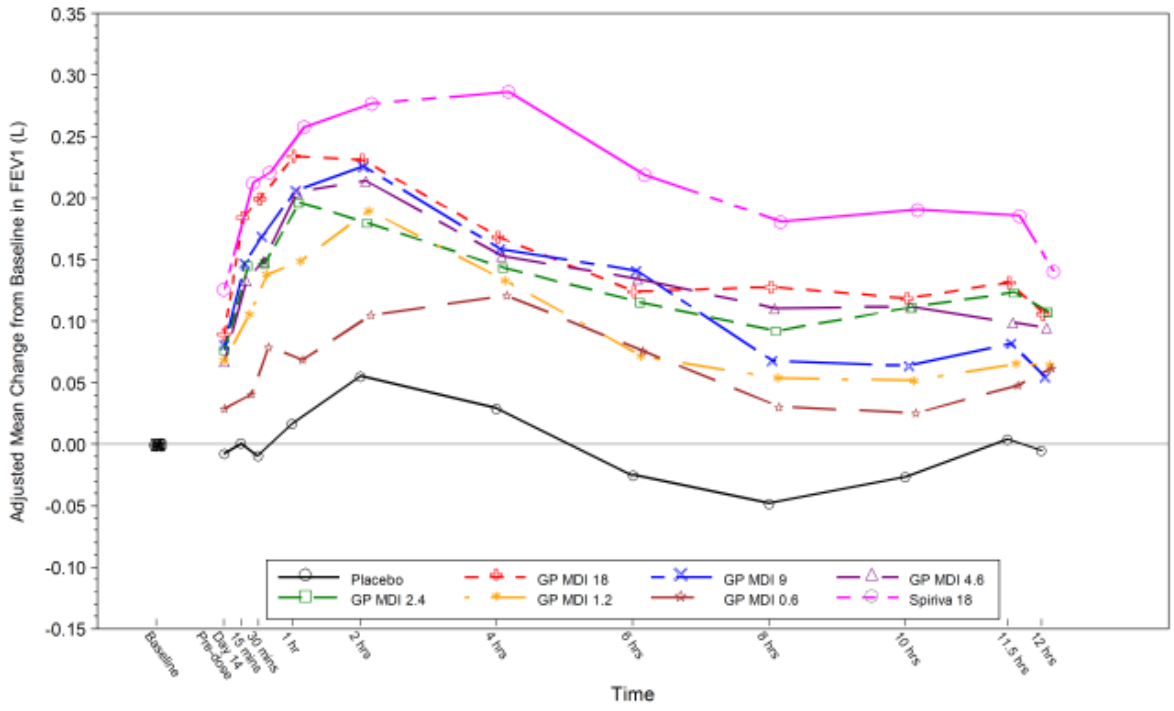


図 19　投与 14 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT001003 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV_1＝1 秒量、GP＝グリコピロニウム臭化物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat
注： 推定値のプロットは、ベースライン及びスクリーニング時の気道可逆性に基づく調整値
出典：治験総括報告書（PT001003 試験）の表 14.2.2.1 及び図 2.1

主要評価項目である投与 14 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ については、GP MDI について検討したすべての用量でプラセボ MDI に対する統計学的に有意な改善効果が示された（$p \leq 0.0160$、表 29）。GP MDI 群では、9 µg を除く検討用量の範囲で FEV_1 に関するプラセボ MDI との差の LSM について用量反応が認められたが、GP MDI の用量範囲 2.4～18 µg BID における用量反応は比較的フラットであった。

表 29　有効性の主要評価項目：投与 14 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）（PT001003 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	n/N	FEV_1 AUC_{0-12} (mL)		プラセボ MDI との比較 [a]			
		最小二乗平均	標準誤差	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [b]
プラセボ MDI	52/60	1290	23	NA	NA	NA	NA
GP MDI 0.6 µg	54/56	1353	22	63	26	12-114	0.0160
GP MDI 1.2 µg	53/55	1386	22	95	26	45-146	0.0003
GP MDI 2.4 µg	60/60	1416	21	126	25	76-176	<0.0001
GP MDI 4.6 µg	59/61	1432	22	141	25	91-191	<0.0001
GP MDI 9 µg	58/59	1416	22	126	26	75-177	<0.0001
GP MDI 18 µg	58/59	1448	22	158	26	107-208	<0.0001
Spiriva Handihaler 18 µg	55/57	1514	22	224	26	173-275	<0.0001

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、GP＝グリコピロニウム臭化物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat、N＝被験者数、n＝データ数、NA＝適用せず

a　プラセボ MDI との差の最小二乗平均、並びに、対応する標準誤差及び 95%信頼区間は、FEV_1 AUC_{0-12} を独立変数とし、ベースライン FEV_1 及びスクリーニング時の気道可逆性を共変量、投与順序、投与期、治療を固定効果、並びに被験者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルに基づいて算出した。

b　一次持越効果に関する検定の結果、統計学的有意性は認められなかった。

出典：治験総括報告書（PT001003 試験）の表 22 及び表 14.2.1.1

Spiriva Handihaler 群で投与 14 日目に観測された投与後 12 時間までのすべての測定時点における FEV_1 値は、他の試験で観測された値と比較して幾分高かった。本試験で観測された Spiriva Handihaler 群における FEV_1 AUC_{0-12} のプラセボ MDI 群に対する差の平均値は 224 mL であったが、本試験を含む第 II 相反復投与試験の併合解析で得られた治療期間終了時点における同値は 195 mL であった（2.7.3 臨床的有効性の 4 章及び別添 2）。Spiriva 投与後の FEV_1 AUC_{0-12} 値として公表されている値は一定ではなく、たとえば、GLOW2 試験[Kerwin et al 2012]では、Spiriva 群における FEV_1 AUC_{0-12} のプラセボ MDI 群に対する改善効果は、投与 1 日目及び 12 週目でそれぞれ 127 mL 及び 107 mL であった。また、他の試験[Fuhr et al 2012]では、Spiriva 群における FEV_1 AUC_{0-12} のプラセボ MDI 群に対する改善効果は、投与 1 日目及び 15 日目でそれぞれ 163 mL 及び 244 mL であった。

総括すると、PT001003 試験の結果から、GP MDI 0.6 µg BID についてもある程度の薬効を有していることが示された。また、9 µg BID を除く GP MDI の用量範囲 0.6～18 µg BID において用量増加に応じた薬効が認められた。GP MDI 18 µg BID については、主要評価項目及び大半の副次的評価項目について、数値上の優位性が認められた。以上の結果から、GP MDI 2.4 µg BID が最小有効用量である可能性が示唆され、GP MDI 18 µg BID が最大有効用量であることが示された。したがって、本試験の結果から、第 III 相試験で検討すべき GP MDI の至適用量として 18 µg BID の妥当性が支持された。

2.7.2.3.9.2.7　PT003005 試験

PT003004 試験では GP MDI についてフラットな用量反応が認められた。そこで、PT003005 試験は、GFF MDI 18/9.6 µg を下回る用量での有効性について個々の有効成分（GP MDI 18 µg 及び FF MDI 9.6 µg）を単独投与した場合と比較するために実施した。また、PT003005 試験は、本試

験に含まれる検討用量の範囲内で、配合剤の個々の有効成分が肺機能改善に寄与していることを再確認するために実施した。

PT003005 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象とする多施設共同無作為化二重盲検 7 日間反復投与 4 期 8 群実薬対照不完全ブロッククロスオーバー試験であり、5 用量の GFF MDI（1.2/9.6、2.4/9.6、4.6/9.6、9/9.6 及び 18/9.6 µg BID）、1 用量の FF MDI（9.6 µg BID）、並びに、1 用量の GP MDI（18 µg BID）の有効性及び安全性を実薬対照である Spiriva Handihaler（18 µg QD、非盲検）と比較するために実施した。本試験の主要目的は、個々の有効成分（GP MDI 及び FF MDI）に対する GFF MDI の有効性を示すことであった。本試験の副次的目的は、GFF MDI の用量反応曲線を評価することであった。

投与 7 日目における投与後 12 時間までの FEV_1 のベースラインからの平均変化量を図 20に示す。FEV_1 改善効果について、GP MDI 18 µg BID 及び FF MDI 9.6 µg BID 並びに検討したすべて用量の GFF MDI 群で類似した経時推移プロファイルが観測され、投与後 2 時間以内に最大となる速やかな薬効発現と、以後 12 時間にわたる緩やかな減衰が認められたことから、1 日 2 回投与の妥当性が裏付けられた。また、用量増加に応じた薬効が認められ、GFF MDI 18/9.6 µg BID における FEV_1 値は、他のすべての用量で観測されたいずれの測定時点における値より数値的に大きかった。

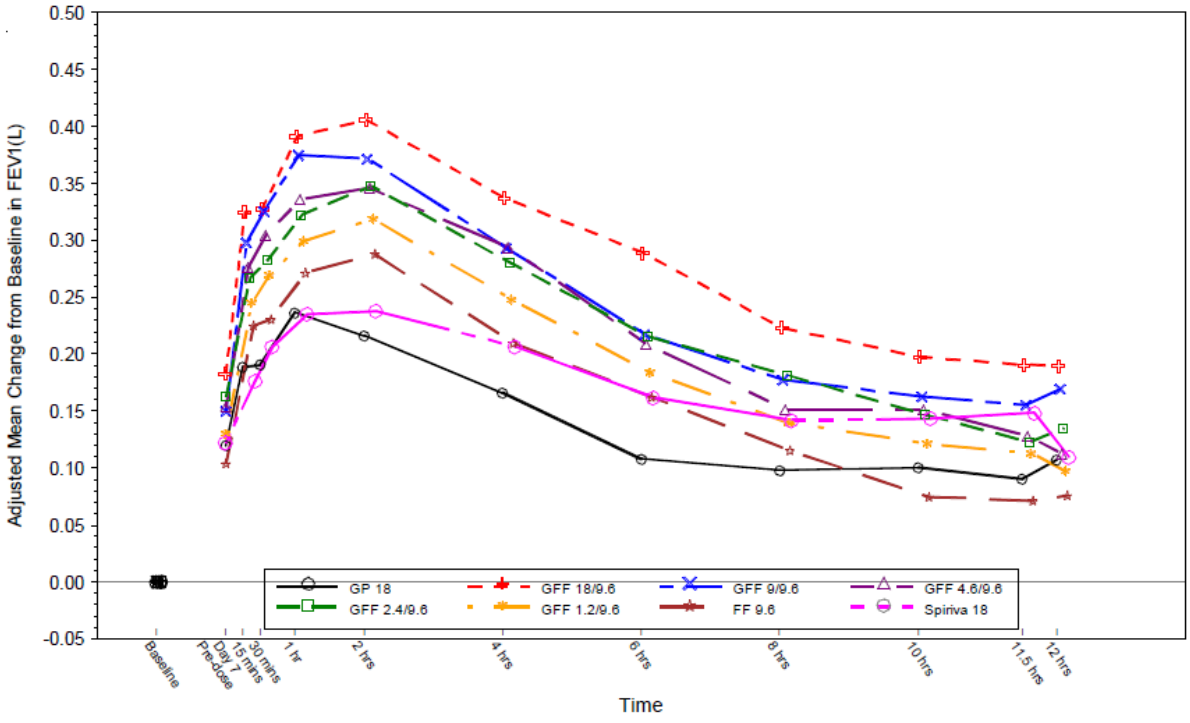


図 20　投与 7 日目の FEV_1（L）のベースラインからの調整平均変化量の経時推移（PT003005 試験における MITT 有効性評価対象集団）

FEV_1＝1 秒量、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、MITT＝modified intend-to-treat
注：　推定値のプロットは、ベースライン及びスクリーニング時の気道可逆性に基づく調整値
出典：治験総括報告書（PT003005 試験）の表 14.2.2.1 及び図 1.1

主要評価項目である投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} について各用量の GFF MDI を GP MDI 及び FF MDI と比較した結果を表 30に示す。投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} において、検討した最低用量（1.2/9.6 µg BID）を除く GFF MDI のすべての用量で、GP MDI 18 µg BID（p≤0.0085）及び FF MDI 9.6 µg BID（p≤0.011）に対する統計学的に有意な改善効果が示された（GFF MDI 1.2/9.6 µg BID と FF MDI 9.6 µg BID の比較では p=0.0565）。GFF MDI 9/9.6 µg BID と比較して GFF MDI 18/9.6 µg BID ではより高い改善効果が認められたが、GFF MDI 9/9.6 µg BID から GFF MDI 2.4/9.6 µg BID の用量範囲では、比較的フラットな用量反応が観測され、GFF MDI 2.4/9.6 µg BID と GFF MDI 1.2/9.6 µg BID の用量間では、さらなる数値上の低下が認められた。GFF MDI と非盲検の Spiriva Handihaler との差は、GP MDI 及び FF MDI との間で観測された差より小さかったが、経時推移のパターンは類似していた。

表 30　有効性の主要評価項目：投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（mL）（PT003005 試験における MITT 有効性評価対象集団）

治療	n/N	FEV_1 AUC_{0-12} (mL)		GP MDI 18 µg との比較 [a]				FF MDI 9.6 µg との比較 [a]				Spiriva 18 µg との比較 [a]			
		LSM	SE	LSM	SE	95%CI	p 値 [b]	LSM	SE	95%CI	p 値 [b]	LSM	SE	95%CI	p 値 [b]
GP MDI 18 µg	57/60	1452	19	NA	NA	NA	NA	-16 [c]	22 [c]	-59-27 [c]	0.4762 [c]	-37 [d]	22 [d]	-79-5 [d]	0.0859 [d]
GFF MDI 1.2/9.6 µg	60/65	1508	19	57	21	15-99	0.0085	41	21	-1-83	0.0565	20	21	-22-61	0.3544
GFF MDI 2.4/9.6 µg	57/61	1538	19	87	22	44-130	<0.0001	71	22	29-114	0.0011	50	21	8-92	0.0203
GFF MDI 4.6/9.6 µg	57/61	1539	19	87	22	44-130	<0.0001	71	22	29-114	0.0011	50	21	8-92	0.0202
GFF MDI 9/9.6 µg	52/56	1547	19	95	23	51-139	<0.0001	79	22	35-124	0.0005	58	22	15-101	0.0088
GFF MDI 18/9.6 µg	59/63	1591	19	139	22	97-182	<0.0001	124	22	81-166	<0.0001	102	21	60-144	<0.0001
FF MDI 9.6 µg	57/62	1467	19	16 [c]	22 [c]	-27-59 [c]	0.4762 [c]	NA	NA	NA	NA	-21 [e]	21 [e]	-63-20 [e]	0.3141 [e]
Spiriva 18 µg	60/63	1489	18	37 [d]	22 [d]	-5-79 [d]	0.0859 [d]	21 [e]	21 [e]	-20-63 [e]	0.3141 [e]	NA	NA	NA	NA

FEV_1 AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの 1 秒量について算出した時間曲線下面積、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF＝グリコピロニウム水和物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、Spiriva＝Spiriva Handihaler、MITT＝modified intend-to-treat、LSM＝最小二乗平均、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、N＝被験者数、n＝データ数、NA＝適用せず

a　最小二乗平均、最小二乗平均の差、並びに、対応する標準誤差及び信頼区間は、FEV_1 AUC_{0-12} を独立変数とし、ベースライン FEV_1 及びスクリーニング時の気道可逆性を共変量、投与順序、投与期、治療を固定効果、並びに被験者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルに基づいて算出した。

b　一次持越効果に関する検定の結果、統計学的有意性は認められなかった。

c　重複記載（GP MDI 18 µg vs. FF MDI 9.6 µg）

d　重複記載（GP MDI 18 µg vs. Spiriva 18 µg）

e　重複記載（FF MDI 9.6 µg vs. Spiriva 18 µg）

出典：治験総括報告書（PT003005 試験）の表 20 及び表 14.2.1.1

総括すると、投与 7 日目の FEV_1 AUC_{0-12} に基づく評価から、GFF MDI 18/9.6 µg BID について GP MDI 18 µg BID 及び FF MDI 9.6 µg BID より高い改善効果が示され、統計学的有意差が認められた。この結果から、本試験における有効性の主要評価項目について、両有効成分による配合剤

の薬効への寄与が示唆された。GFF MDI の用量範囲 9/9.6 µg～2.4/9.6 µg BID では、比較的フラットな用量反応が認められた。主要評価項目及び大半の副次的評価項目における結果から、GFF MDI 18/9.6 µg は、それより低用量の GFF MDI と比較して、より高い有益性を有していることが支持された。

2.7.2.3.9.2.8 後期第 II 相試験の併合解析

2.7.3 臨床的有効性の 4 章及び別添 2 に記載したとおり、6 つの後期第 II 相反復投与試験（PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験、PT001002 試験、PT001003 試験、及び PT003005 試験）に基づく併合解析が実施されている。第 II 相併合解析の目的は、GP MDI の単独投与及び FF MDI との併用投与における用量反応評価を補強することであった。併合解析の実施時点では、既に FF MDI の用量（9.6 µg）は選択済みであったことから、他の用量の FF を含有する GFF MDI 又は FF MDI で得られた結果は、併合解析に含めなかった。

複数の評価項目にわたる併合解析の結果から、GP MDI の至適用量として 18 µg（グリコピロニウムとして 14.4 µg）の適切性が支持された。GFF MDI の併合データを FF MDI 9.6 µg と比較することにより、FF MDI 9.6 µg に 2 倍量の GP MDI（36 µg）を上乗せすることで得られる効果について、比較評価が可能となった。この評価及び複数の GP 用量を含む GFF MDI と比較した結果に基づくと、GFF MDI 18/9.6 µg については合理的な GP の上乗せ効果が示唆されたが、GFF MDI 36/9.6 µg において GP の用量が 2 倍となっても追加の GP の上乗せ効果は見込めないと考えられた。

2.7.2.3.9.2.9 グリコピロニウムの用量選択に関する結論

GP MDI 及び GFF MDI については、第 I 相及び第 II 相臨床試験プログラムにおける 7 試験で評価された。全 7 試験では、GP MDI の用量として最高 144 µg から最低 0.6 µg までの 240 倍の用量範囲で安全性及び有効性が評価された。GFF MDI を評価した 4 試験で得られた GP MDI に関する知見は、GP MDI について実施した個々の用量選択試験で得られた結果と概して類似するものであった。さらに、GP MDI（及び GFF MDI）投与による 6 つの反復投与試験（PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験、PT001002 試験、PT001003 試験、及び PT003005 試験）に基づく併合解析の結果は、GP MDI の用量選択の妥当性をさらに裏付けるものであった。

GP MDI 36 µg BID 及び GFF MDI 36/9.6 µg BID の安全性及び有効性については、さらに、心血管系に対する安全性を評価した試験（PT003003 試験）でも支持された。24 時間ホルター心電図検査において臨床的に重要なベースラインからの変化は認められず、予測できない安全性の所見も認められなかった。

PT001003 試験及び PT003005 試験の結果を合わせて評価することにより、GP MDI の単独投与（PT001003 試験）及び FF MDI との併用投与（PT003005 試験）における GP MDI の無効用量を検討した。いずれの試験においても明瞭な用量反応が認められ、GP MDI 18 µg の単独投与及び FF MDI 9.6 µg との併用投与のいずれについても、それより低用量との比較において高い有効性を示すことが確認された。

PT001002 試験及び PT001003 試験、並びに、GP MDI を評価した初期の臨床試験に加え、反復投与試験で得られたデータの併合解析の結果から、第 III 相試験で検討すべき GP MDI の至適用量は 18 µg BID であると考えられた。同様に、PT001002 試験、PT001003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験、並びに、GP MDI 及び GFF MDI を評価した初期の臨床試験に加え、反復投与

試験で得られたデータの併合解析の結果から、第 III 相試験で検討すべき GFF MDI 至適用量は 18/9.6 µg BID であると考えられた。

さらに、中等症から重症の日本人 COPD 患者に GP MDI の 7.2、14.4 及び 28.8 µg BID を投与した PT001004 試験の結果からも、グリコピロニウムの至適用量として 14.4 µg（グリコピロニウム臭化物として 18 µg）の適切性が支持された。

2.7.2.3.10 主たる治療目的以外の薬理学的特長

In vitro 試験の結果から、β_2受容体に対するホルモテロールのアゴニスト活性は、β_1受容体に対するアゴニスト活性の 200 倍以上であることが示されている。β_2受容体及びβ_1受容体はそれぞれ気道平滑筋及び心臓における主要なアドレナリン受容体であるが、β_2 受容体はヒト心臓にも発現しており、その比率は全 β アドレナリン受容体の 10%～50%を占める。したがって、ホルモテロールは高度に選択的なβ_2アゴニスト活性を有するものの、心臓に対する薬理作用を有する可能性がある。

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

心血管系に対する安全性は、第 I 相及び第 II 相試験プログラムを通して評価している。36,000 を上回る心電図データに基づいて評価した結果、類薬及び患者集団の特性を考慮して予測不可能な所見は認められなかった。さらに、心血管系に対する安全性を詳細に評価するため、ホルター心電図を用いて心血管系への影響を評価する試験（PT003003 試験）を実施した。また、第 III 相試験として実施した 1 試験（PT003007 試験）でも、ホルター心電図によるサブスタディを設定した。

PT003003 試験では、GFF MDI 36/9.6 µg 並びに個別の有効成分である GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg を投与した際の心血管系に対する安全性について評価しているが、検討したすべての投与群において既知の潜在的クラスエフェクトは認められず、安全性プロファイルは Foradil Aerolizer 12 µg と類似していた。心拍数（平均、最高、最低、日中、夜間）のベースラインからの推定平均変化量を評価した結果、いくつかの心拍数パラメータについて投与群間に統計学的有意差が認められたものの、投与群ごとの変化は 2 拍／分未満の低下又は 1 拍／分未満の上昇であり、これらのわずかな変動については、いずれも臨床的に意味のあるものではないと考えられた。QTcF のベースラインに対する相対的変化量を含む心電図パラメータの評価において、明らかに有害な変化又は投与群間の差は認められなかった。

PT003007 試験では、24 時間ホルター心電図によるサブスタディを設定し、心臓に対する安全性を評価しているが、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg を反復投与後 4 週時の 24 時間心拍数（平均、最高、最低、日中、夜間）のベースラインからの推定平均変化量をプラセボ MDI と比較した結果、その差は小さく、臨床的に重要なものではないと考えられた。また、心室性又は上室性の異所性所見の頻度についても、投与群間の差の中央値は小さく、臨床的に重要なものではないと考えられた。検討したいずれのホルター心電図パラメータについても、治療に関係する明らかな所見は認められなかった。心臓に対する安全性評価の詳細は、2.7.4 臨床的安全性に記載する。

LAMA に関する既知の薬理作用（心血管系への影響、眼疾患、尿貯留、消化管疾患、及び抗コリン作用）並びに LABA に関する既知の薬理作用（心血管系への影響及び振戦）に関連する副作用は、主要な第 III 相試験及び長期投与試験における特に注目すべき有害事象の一部に含めた（2.7.4 臨床的安全性参照）。主要な第 III 相試験において、特に注目すべき有害事象の発現頻度は概して低く、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg の投与群間でほぼ同様であった。また、これらの投与群における発現頻度は、プラセボ MDI 群における発現頻度とほぼ同様であった。最も発現頻度の高かった特に注目すべき有害事象は、心血管系及び抗コリン作用に分類されるものであった（主要な第 III 相試験における発現頻度は、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg の投与群を通じてそれぞれ 4.8%以下及び 4.5%以下であり、プラセボ MDI 群ではそれぞれ 5.0%及び 2.9%であった）。その他の特に注目すべき有害事象の発現頻度は、実薬投与群で 1.8%以下であった。主要な第 III 相試験及び長期投与試験で報告された主要な心血管系の有害事象の発現頻度は、1%未満であった。主要な第 III 相試験又は長期投与試験のいずれにおいても、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg の投与群で奇異性気管支痙攣の報告はなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 FRI 試験

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 PT003018 試験では、FRI を用い、複合主要評価項目として $_{si}V_{aw}$ 及び $_{si}R_{aw}$ を算出した。さらに、気流制限及び肺の過膨張の有無について詳細な検討を行うため、FRI による評価項目をスパイロメトリー及び体プレチスモグラフィーの測定項目で補完した。また、CT 画像から求めたパラメータと肺機能パラメータの相関についても検討した。

2.7.2.4.1.1 画像に基づく特異的気道容積（複合主要評価項目）

治療効果の指標として、投与 15 日目の全肺気量における $_{si}V_{aw}$ の肺葉全体の幾何平均値を表 31に要約する。本試験における有効性の複合主要評価項目の 1 つである $_{si}V_{aw}$ は、気道容積の変化の指標であり、肺葉容積で補正されている。投与 15 日目における $_{si}V_{aw}$ の幾何 LSM は、GFF MDI 及びプラセボ MDI 投与時でそれぞれ 1.79 mL/L 及び 1.02 mL/L であった（表 31）。プラセボ MDI に対する GFF MDI の気道容積増加率は約 75%であり（治療間の幾何 LSM の比：1.75）、$_{si}V_{aw}$ について統計学的に有意な相対的改善効果が認められた（$p<0.0001$）。

個々の肺葉ごとに観測された変化量は、概して、肺葉全体の平均値と類似しており、GFF MDI では増加し、プラセボ MDI ではわずかに減少した。また、肺下葉における $_{si}V_{aw}$ の改善効果（治療間の LSM 比：1.88 [右肺下葉]、1.85 [左肺下葉]）は、肺中葉（同：1.66 [右肺中葉]）及び肺上葉（同：1.68 [右肺上葉]、1.69 [左肺上葉]）と比較して数値的により大きかった。

表 31　投与 15 日目の全肺気量における肺葉全体の $_{si}V_{aw}$（mL/L）（ITT 有効性評価対象集団）

	ベースライン[a] の $_{si}V_{aw}$	投与 15 日目の $_{si}V_{aw}$		比 GFF／プラセボ
		GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=20)	プラセボ MDI (N=19)	
肺葉数	184	92	92	
幾何平均値（%CV）	1.20 (54.3)	1.80 (42.9)	1.03 (54.5)	
幾何最小二乗平均		1.79	1.02	1.75
95%信頼区間		1.48-2.16	0.85-1.24	1.65-1.86
p 値				<0.0001

$_{si}V_{aw}$＝画像に基づく特異的気道容積、$_{i}V_{aw}$＝画像に基づく気道容積、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、N＝被験者数、%CV＝幾何変動係数（%）
注： トリム処理した $_{i}V_{aw}$ を $_{si}V_{aw}$ の偏差に用いた。
注： 幾何最小二乗平均は、治療、肺葉、投与期、及び治療対肺葉相互作用を因子とする線形混合効果モデルに基づいて算出した。投与順序は重要と見なさず、モデルに含めなかった（$p \geq 0.10$）。肺葉は、被験者内の変量効果としてモデルに含めた。解析は、対数変換データを用いて実施した。
a　全肺葉のベースラインは、両投与期における投与 1 日目のすべての値を含む。
出典：治験総括報告書（PT003018 試験）の表 21

2.7.2.4.1.2　画像に基づく特異的気道抵抗（複合主要評価項目）

治療効果の指標として、投与 15 日目の全肺気量における $_{si}R_{aw}$ の肺葉全体の幾何平均値を表 32 に要約する。本試験における有効性の 2 つ目の複合主要評価項目である $_{si}R_{aw}$ は、気道抵抗の変化の指標であり、肺葉容積で補正されている。プラセボ MDI に対する GFF MDI の気道抵抗低下率は約 71%であり（治療間の幾何 LSM の比：0.29）、$_{si}R_{aw}$ について統計学的に有意な改善効果（気道抵抗の減少）が認められた（$p<0.0001$）。投与 15 日目における $_{si}R_{aw}$ の幾何 LSM は、GFF MDI 及びプラセボ MDI 投与時でそれぞれ 0.09 kPa･s 及び 0.30 kPa･s であった

個々の肺葉ごとに観測された変化量は、概して、肺葉全体の平均値と類似しており、GFF MDI では減少し、プラセボ MDI ではわずかに増加した。$_{si}R_{aw}$ の改善効果は、右肺中葉において数値的に大きかったが（治療間の幾何 LSM の比：0.23）、残りの肺葉における値は全体の幾何 LSM の比（0.29）と一貫していた（治療間の幾何 LSM の比：0.30 [右肺下葉]、0.28 [右肺上葉]、0.35 [左肺上葉]、及び 0.29 [左肺下葉]）。

表 32　投与 15 日目の全肺気量における肺葉全体の $_{si}R_{aw}$（kPa･s）（ITT 有効性評価対象集団）

	ベースライン[a] の $_{si}R_{aw}$	投与 15 日目の $_{si}R_{aw}$		比 GFF／プラセボ
		GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=20)	プラセボ MDI (N=19)	
肺葉数	184	92	92	
幾何平均値（%CV）	0.22 (105.0)	0.08 (68.1)	0.29 (101.9)	
幾何最小二乗平均		0.09	0.30	0.29
95%信頼区間		0.07-0.11	0.23-0.40	0.25-0.33
p 値				<0.0001

$_{si}R_{aw}$＝画像に基づく特異的気道抵抗、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、N＝被験者数、%CV＝幾何変動係数（%）

注： 幾何最小二乗平均は、治療、肺葉、投与期、及び治療対肺葉相互作用を因子とする線形混合効果モデルに基づいて算出した。投与順序は重要と見なさず、モデルに含めなかった（$p \geq 0.10$）。肺葉は、被験者内の変量効果としてモデルに含めた。解析は、対数変換データを用いて実施した。

a　全肺葉のベースラインは、両投与期における投与 1 日目のすべての値を含む。

出典：治験総括報告書（PT003018 試験）の表 23

2.7.2.4.1.3　副次的評価項目

主要な解析に加え、副次的評価項目に関する結果を以下に要約する：

- 副次的評価項目である画像に基づく気道容積（$_{i}V_{aw}$）及び画像に基づく気道抵抗（$_{i}R_{aw}$）に関する結果は、複合主要評価項目における結果と一貫するものであり、プラセボ MDI との統計学的有意差が認められた（いずれも $p<0.0001$）。
  - トリム処理した $_{i}V_{aw}$ の治療間の幾何 LSM の比は、全体で 1.79 であり、したがって、プラセボ MDI に対する GFF MDI の増加（改善）率は、約 79%であった。
  - 評価項目 $_{i}R_{aw}$ について、プラセボ MDI に対する GFF MDI の統計学的に有意な低下（改善）が認められ、治療間の幾何 LSM の比は 0.29 であった。
- FRI に関するその他の評価項目
  - FRC における肺葉容積は、概して、投与期ごとの値及び肺葉ごとの値と一貫するものであった。
  - 予測計算に基づく気道区域あたりの薬剤粒子沈着率は、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、肺上葉と肺下葉の間で類似していたが、右肺中葉では低かった。これらの結果は、GFF MDI の肺内沈着に関する非臨床データと一貫するものであった。
- 有効性の副次的評価項目である FEV_1 は、GFF MDI 投与時では LSM で 0.334 L 増加したが、プラセボ MDI 投与時では 0.110 L 低下した。FEV_1 の治療間の LSM の差は 0.443 L であり、この差は臨床的に意義があり、かつ、統計学的にも有意であった（$p<0.0001$）。
- スパイロメトリーによるその他の評価項目である FVC、FVC の 25%～75%での努力呼気流量（FEF_{25-75}）及び IC についても、GFF MDI 投与により統計学的に有意な改善が認められた。プラセボ MDI 投与時と比較して GFF MDI 投与時では、FVC 及び FEF_{25-25} がそれぞれ 0.589 L 及び 0.177 L 増加し、これらの差は臨床的に意義のあるものであった（いずれも

p<0.0001）。同様に、IC についても、GFF MDI の投与により、プラセボ MDI 投与時と比較して 0.454 L の臨床的に意義のある増加がみられた（p=0.0006）。

- 有効性の副次的評価項目である FRC については、GFF MDI の投与により、ベースラインから 10%減少を示したのに対して、プラセボ MDI 投与時にはベースラインから 3%増加した。プラセボ MDI 投与時と比較した GFF MDI 投与による全体の減少率は 13%となり、この差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。
- 体プレチスモグラフィーによる評価項目である RV、R_{aw}、$_sR_{aw}$ 及び $_sG_{aw}$ も GFF MDI の投与により、プラセボ MDI 投与時と比較して有意に改善された。GFF MDI の投与により、RV は約 22%減少し、R_{aw} 及び $_sR_{aw}$ はともに 50%超低下し、sGaw は 100%超増大した（いずれも p<0.001）。TLC については GFF MDI の投与により、プラセボ MDI 投与時と比較して 3%の減少がみられた（p=0.0110）。

総括すると、本試験で得られた気道容積及び気道抵抗に関する画像に基づく評価結果は、プラセボ MDI と比較して GFF MDI で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある気道閉塞及び肺過膨張パラメータの改善が認められた結果と整合した。また、これらの結果は、FEV_1 及び IC の改善、並びに体プレチスモグラフィーにおける FRC 及び RV の有意な減少とも整合した。

2.7.2.5 付録

表 33 臨床薬理試験の要約：健康被験者における単回投与時の薬物動態

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤（用法用量）［測定条件］	グリコピロニウム（算術平均値及び標準偏差）					ホルモテロール（算術平均値及び標準偏差）				
			C_{max} (pg/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
PT003009 (USA)	健康成人 (69)[c] [19-45]	GFF MDI (14.4/9.6 µg)	15.8 (11.6)	0.100 [0.03-8.00]	3.24 (1.85)	29.9 (23.4)	569 (301)	11.6 (6.68)	0.167 [0.10-3.00]	6.57 (3.79)	40.7 (17.6)	191 (90.3)
		GFF MDI (115.2/38.4 µg)	105 (156)	0.100 [0.03-8.00]	10.8 (10.1)	179 (102)	668 (583)	39.4 (21.8)	0.167 [0.03-5.00]	8.57 (2.71)	148 (59.0)	209 (115)
		GP MDI (115.2 µg)	97.4 (103)	0.167 [0.03-5.00]	15.9 (11.3)	220 (122)	409 (379)	---	---	---	---	---
PT003010 (USA)	日本人健康成人 (24) [18-40]	GFF MDI (28.8/9.6 µg)	15.2 (7.69)	0.10 [0.03-4.02]	9.49 (12.0)	45.4 (19.4)	658 (178)	10.7 (3.46)	0.10 [0.10-1.00]	5.45 (2.39)	44.2 (15.3)	169 (45.3)
		GFF MDI (14.4/9.6 µg)	9.09 (6.50)	0.10 [0.03-0.10]	4.14 (1.40)	21.8 (9.00)	449 (38.4)	12.0 (7.07)	0.10 [0.10-2.00]	5.25 (2.32)	42.5 (12.0)	162 (30.2)
		GP MDI (28.8 µg)	16.9 (12.9)	0.10 [0.03-2.00]	24.9 (30.3)	50.6 (22.5)	786 (148)	---	---	---	---	---
		GP MDI (14.4 µg)	7.26 (4.26)	0.10 [0.03-4.10]	19.1 (51.8)	24.7 (10.8)	423 (6.45)	---	---	---	---	---
PT0030901[a] (AUS)	健康成人 (16) [19-47]	GP MDI (72 µg)	61.3 (40.9)	0.08	5.34 (1.78)	157 (76.5)	NA	---	---	---	---	---
		FF MDI (9.6 µg)	---	---	---	---	---	10.4 (3.8)	0.08	5.12 (1.10)	48.1 (12.2)	NA
		GFF MDI (72/9.6 µg)	44.4 (18.3)	0.06	5.12 (2.07)	80.1 (34.9)	NA	11.9 (4.0)	0.10	5.80 (1.32)	57.8 (16.2)	NA
		GP MDI (72 µg) + FF MDI (9.6 µg)	77.8 (72.0)	0.07	5.12 (1.61)	101 (42.4)	NA	13.2 (4.5)	0.08	5.28 (1.02)	61.2 (16.5)	NA
PT010001 (USA)	健康成人 (84) [18-45]	GFF MDI (14.4/9.6 µg)	13.3 (13.4)	0.100 [0.03-4.00]	3.21 (1.73)	31.9 (17.5)	389 (NC)	11.0 (7.1)	0.583 [0.10-8.00]	5.08 (1.99)	58.2 (17.1)	132 (43.8)

USA＝米国、AUS＝オーストラリア、GFF＝グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP＝グリコピロニウム臭化物、FF＝ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI＝定量噴霧式吸入剤、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F＝見かけの全身クリアランス、NA＝適用せず、NC＝算出せず、---＝該当なし

a 2012 年 12 月より前に実施された臨床試験（PT0030901 試験）では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記が用いられた（グリコピロニウム臭化物の 72 µg はグリコピロニウムの 57.6 µg に相当）

b 中央値及び範囲

c 割り付けられた 70 例中 69 例がプラセボ及び実薬対照を含む 5 種類の投与群の少なくとも 1 つを受けた

表 34　　臨床薬理試験の要約：COPD 患者における単回投与時の薬物動態

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤（用法用量）［測定条件］	グリコピロニウム（算術平均値及び標準偏差）					ホルモテロール（算術平均値及び標準偏差）				
			C_{max} (pg/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg･h/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg･h/mL)	CL/F (L/h)
PT0010801[a] (USA)	COPD 患者[e] (33) [44-71]	GP MDI (18 µg)	15.6 (11.2)	0.333 [0.03-0.35]	5.09 (4.18)	31.9 (28.6)	416 (321)	---	---	---	---	---
		GP MDI (36 µg)	27.3 (14.1)	0.100 [0.03-0.38]	6.28 (3.93)	89.9 (51.8)	494 (442)	---	---	---	---	---
		GP MDI 72 µg	62.9 (45.5)	0.100 [0.03-0.92]	8.76 (5.21)	163 (115)	510 (414)	---	---	---	---	---
		GP MDI 144 µg	160 (118)	0.100 [0.03-0.93]	9.61 (3.52)	398 (318)	422 (319)	---	---	---	---	---
PT0050801 (AUS) (NZL)	COPD 患者[d] (34) [41-79]	FF MDI (2.4 µg)	---	---	---	---	---	2.84 (2.5)	1.42 [0.03-11.9]	NC (NC)	9.40 (6.1)	NC (NC)
		FF MDI (4.8 µg)	---	---	---	---	---	3.49 (2.4)	0.917 [0.00-4.00]	6.18 (2.2)	20.3 (11.8)	132 (47.0)
		FF MDI (9.6 µg)	---	---	---	---	---	6.36 (2.8)	0.933 [0.08-11.8]	6.79 (3.2)	45.8 (24.0)	187 (101)
PT005003 (USA)	COPD 患者[d] (50) [46-77]	FF MDI (7.2 µg)	---	---	---	---	---	8.55 (4.02)	0.942 [0.10-2.03]	4.26 (0.478)	44.6 (18.3)	114 (29.4)
		FF MDI (9.6 µg)	---	---	---	---	---	11.3 (6.43)	0.983 [0.10-2.13]	4.39 (0.533)	57.2 (21.7)	148 (43.0)
		FF MDI (19.2 µg)	---	---	---	---	---	21.2 (10.1)	0.967 [0.10-9.83]	4.73 (0.458)	107 (40.6)	140 (42.7)
PT003006 [PK substudy] (USA) (AUS) (NZL)	COPD 患者[c] (292) [41-79]	GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [Day 1]	20.0 (14.7)	0.083 [0.03-7.98]	2.79 (1.47)	42.0 (21.8)	266 (132)	9.85 (4.97)	0.408 [0.03-4.03]	4.28 (1.02)	49.2 (20.1)	165 (61.5)
		GP MDI (14.4 µg BID) [Day 1]	19.6 (14.7)	0.083 [0.03-1.05]	3.12 (1.14)	47.3 (28.0)	252 (160)	---	---	---	---	---
		FF MDI (9.6 µg BID) [Day 1]	---	---	---	---	---	8.33 (3.94)	1.00 [0.03-12.0]	4.30 (0.817)	44.3 (14.3)	189 (76.9)

USA：米国、AUS：オーストラリア、NZL：ニュージーランド、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP：グリコピロニウム臭化物、FF：ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI：定量噴霧式吸入剤、BID：1 日 2 回、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F＝見かけの全身クリアランス、PK＝薬物動態、NA：適用せず、NC：算出せず、---：該当なし

a　2012 年 12 月より前に実施された臨床試験（PT0010801 試験）では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記が用いられた（グリコピロニウム臭化物の 18 µg、36 µg、72 µg 及び 144 µg はそれぞれグリコピロニウムの 14.4 µg、28.8 µg、57.6 µg 及び 115.2 µg に相当）

b　中央値及び範囲

c　中等症～最重症の COPD 患者

d　中等症～重症の COPD 患者

e　軽症～中等症の COPD 患者

表 35　臨床薬理試験の要約：COPD 患者における反復投与時の薬物動態

試験番号（実施国）	被験者（例数）［年齢］	製剤（用法用量）［測定条件］	グリコピロニウム（算術平均値及び標準偏差）					ホルモテロール（算術平均値及び標準偏差）				
			C_{max} (pg/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
PT0031002[a] (USA) (AUS) (NZL)	COPD 患者[c] (122) [40-80]	GFF MDI (36/9.6 µg BID) [Day 7]	64.4 (44.9)	0.100 [0.033-3.93]	7.52 (1.95)	237 (146)	218 (154)	16.4 (9.77)	1.01 [0.03-9.95]	6.32 (1.14)	112 (52.9)	107 (45.0)
		GFF MDI (72/9.6 µg BID) [Day 7]	179 (161)	0.100 [0-7.93]	7.44 (2.15)	605 (345)	168 (99.2)	18.2 (10.2)	0.483 [0.10-9.97]	7.80 (5.03)	115 (58.3)	116 (127)
		FF MDI (7.2 µg BID) [Day 7]	---	---	---	---	---	14.0 (6.39)	0.917 [0.03-9.92]	7.25 (2.95)	95.5 (32.9)	82.4 (26.0)
		FF MDI (9.6 µg BID) [Day 7]	---	---	---	---	---	21.5 (11.2)	0.983 [0.10-2.17]	6.16 (1.25)	137 (63.6)	85.4 (43.0)
		GP MDI (36 µg BID) [Day 7]	98.2 (67.0)	0.100 [0-0.433]	9.42 (6.30)	357 (205)	159 (204)	---	---	---	---	---
PT003006 [PK substudy] (USA) (AUS) (NZL)	COPD 患者[c] (292) [41-79]	GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [Week 12]	28.7 (20.4)	0.083 [0.03-4.45]	4.61 (1.22)	93.4 (58.3)	141 (7.92)	13.2 (6.17)	0.367 [0.03-8.00]	4.21 (0.745)	77.4 (32.5)	118 (55.7)
		GP MDI (14.4 µg BID) [Week 12]	23.5 (16.6)	0.083 [0.03-12.0]	5.17 (NC)	89.3 (43.9)	129 (NC)	---	---	---	---	---
		FF MDI (9.6 µg BID) [Week 12]	---	---	---	---	---	12.3 (6.12)	0.967 [0.08-7.97]	4.64 (0.644)	75.7 (44.4)	130 (50.0)
PT009001 (USA)	COPD 患者[d] (180) [44-80]	FF MDI (9.6 µg BID) [Day 28]	---	---	---	---	---	13.5 (5.88)	0.68 [0.03-12.0]	6.94 (2.24)	85.4 (34.5)	---
PT003013 (USA)	COPD 患者[c] (79) [44-79]	GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [w/Spacer]	34.0 (21.9)	0.10 [0.03-10.0]	7.98 (3.02)	128 (85.6)	NC	12.5 (5.88)	0.33 [0-10.0]	7.04 (2.59)	75.5 (43.3)	NC
		GFF MDI (14.4/9.6 µg BID) [w/o Spacer]	26.6 (15.1)	0.12 [0.03-8.00]	8.03 (3.45)	111 (63.5)	NC	13.1 (7.50)	0.37 [0.03-10.2]	6.89 (2.78)	78.5 (39.2)	NC

USA：米国、AUS：オーストラリア、NZL：ニュージーランド、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP：グリコピロニウム臭化物、FF：ホルモテロールフマル酸塩水和物、MDI：定量噴霧式吸入剤、BID：1 日 2 回、C_{max}＝最高血漿中濃度、t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$＝終末相消失半減期、AUC_{0-12}＝投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F＝見かけの全身クリアランス、PK＝薬物動態、NA：適用せず、NC：算出せず、---：該当なし

a　2012 年 12 月より前に実施された臨床試験（PT0031002 試験）では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価／用量表記が用いられた（グリコピロニウム臭化物の 36 µg 及び 72 µg はそれぞれグリコピロニウムの 28.8 µg 及び 57.6 µg に相当）

b　中央値及び範囲

c　中等症～最重症の COPD 患者

d　中等症～重症の COPD 患者

2.7.3　臨床的有効性

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 12
2.7.3.1 背景及び概観 13
2.7.3.1.1 背景 13
2.7.3.1.1.1 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 13
2.7.3.1.1.1.1 開発プログラムで使用している名称（用量表示） 13
2.7.3.1.2 臨床開発プログラムの概略 14
2.7.3.1.2.1 臨床試験の概略 14
2.7.3.1.2.1.1 主要有効性試験 17
2.7.3.1.2.1.2 長期投与試験 PT003008 試験 17
2.7.3.1.2.1.3 その他の有効性を裏付ける試験 18
2.7.3.1.2.1.4 用量選択を裏付ける試験 18
2.7.3.1.2.1.5 日本人患者を対象とした試験 20
2.7.3.1.2.2 臨床開発プログラムで選択した実薬対照 20
2.7.3.1.3 有効性試験の主な特徴 21
2.7.3.1.3.1 主要有効性試験 21
2.7.3.1.3.1.1 試験デザイン 21
2.7.3.1.3.1.2 組入れ基準 23
2.7.3.1.3.1.3 有効性の評価項目 23
2.7.3.1.3.2 長期投与試験 28
2.7.3.1.3.2.1 PT003008 試験 28
2.7.3.1.3.2.1.1 試験デザイン 28
2.7.3.1.3.2.1.2 組入れ基準 29
2.7.3.1.3.2.1.3 有効性の評価項目 29
2.7.3.1.3.2.2 PT010007 試験（PT010006 試験を含む） 30
2.7.3.1.3.2.2.1 試験デザイン 30
2.7.3.1.3.2.2.2 組入れ基準 32
2.7.3.1.3.2.2.3 有効性評価項目 32
2.7.3.1.3.3 その他の試験 33
2.7.3.1.3.4 用量選択を裏付ける試験 38
2.7.3.1.3.4.1 有効性の評価項目 38
2.7.3.1.4 統計解析方法 39
2.7.3.1.4.1 第 III 相主要有効性試験 40
2.7.3.1.4.1.1 サブグループ解析 41
2.7.3.1.4.2 第 II 相用量選択試験 42
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 42
2.7.3.2.1 主要有効性試験 43

2.7.3.2.1.1 PT003006 試験 43
2.7.3.2.1.1.1 米国アプローチ 43
2.7.3.2.1.1.2 EU アプローチ 45
2.7.3.2.1.2 PT003007 試験 48
2.7.3.2.1.2.1 米国アプローチ 48
2.7.3.2.1.2.2 EU アプローチ 50
2.7.3.2.1.3 PT003014 試験 52
2.7.3.2.1.3.1 米国／中国アプローチ 52
2.7.3.2.1.3.2 日本アプローチ 55
2.7.3.2.1.3.3 EU／韓国／台湾アプローチ 56
2.7.3.2.1.3.4 日本人集団における結果 58
2.7.3.2.1.3.4.1 被験者の内訳 58
2.7.3.2.1.3.4.2 解析対象集団 61
2.7.3.2.1.3.4.3 人口統計学的特性及びその他の基準値特性 63
2.7.3.2.1.3.4.4 COPD の罹患期間並びに重症度及び GOLD 分類 69
2.7.3.2.1.3.4.5 スクリーニング時のスパイロメトリー測定項目 71
2.7.3.2.1.3.4.6 気道可逆性試験 74
2.7.3.2.1.3.4.7 日本人集団における有効性の評価 77
2.7.3.2.1.3.4.7.1 第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1（日本アプローチ） 77
2.7.3.2.1.3.4.7.2 第 12～24 週の TDI focal スコア（日本アプローチ） 77
2.7.3.2.1.3.4.7.3 第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（日本アプローチ） 78
2.7.3.2.1.3.4.7.4 第 12～24 週の SGRQ 総スコア（日本アプローチ） 79
2.7.3.2.1.3.4.7.5 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（全アプローチ） 80
2.7.3.2.1.3.4.7.6 第 1 日目の効果発現までの時間 80

2.7.3.2.2 長期試験 81
2.7.3.2.2.1 PT003008 試験 81
2.7.3.2.2.2 PT010007 試験（PT010006 試験を含む） 83

2.7.3.2.3 その他の有効性を裏付ける試験 84
2.7.3.2.3.1 PT003011 及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験） 84
2.7.3.2.3.2 PT003013 試験（スペーサー試験） 87
2.7.3.2.3.3 PT003018 試験 88
2.7.3.2.3.4 PT009001 試験 88

2.7.3.2.4 日本人患者における GP MDI の用量を検討した試験 88
2.7.3.2.4.1 PT001004 試験 88

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 88

2.7.3.3.1 試験対象集団 89
2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要 89
2.7.3.3.1.2 解析対象データセット 90
2.7.3.3.1.2.1 解析対象集団 90
2.7.3.3.1.2.2 被験者番号が複数ある患者の取り扱い 91
2.7.3.3.1.3 患者の内訳 95
2.7.3.3.1.4 人口統計学的特性およびその他の基準値特性 97

2.7.3.3.1.4.1 人口統計学的特性 97
2.7.3.3.1.4.2 その他の基準値特性 99
2.7.3.3.1.4.3 COPD の重症度及び罹病期間 102
2.7.3.3.1.4.4 スクリーニング時のスパイロメトリー測定値 103
2.7.3.3.1.4.5 気道可逆性試験 104
2.7.3.3.1.4.6 COPD 増悪 106
2.7.3.3.1.5 服薬順守状況 107
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 108
2.7.3.3.2.1 有効性の主な結果の要約 108
2.7.3.3.2.2 主要有効性試験 116
2.7.3.3.2.2.1 朝の投与前のトラフ FEV_1 116
2.7.3.3.2.2.1.1 朝の投与前のトラフ FEV_1 116
2.7.3.3.2.2.1.2 朝の投与前のトラフ FEV_1 の推移 121
2.7.3.3.2.2.2 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 124
2.7.3.3.2.2.2.1 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 124
2.7.3.3.2.2.2.2 投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の推移 128
2.7.3.3.2.2.3 TDI focal スコア 129
2.7.3.3.2.2.3.1 面接方式による TDI focal スコア（PT003014 試験） 130
2.7.3.3.2.2.3.2 面接方式による TDI focal スコアの推移（PT003014 試験） 132
2.7.3.3.2.2.3.3 面接方式による TDI focal スコアで MCID（1 点以上の改善）を達成した患者の割合（PT003014 試験） 133
2.7.3.3.2.2.3.4 SAC TDI focal スコア（PT003006 及び PT003007 試験） 135
2.7.3.3.2.2.4 SGRQ 総スコア 136
2.7.3.3.2.2.4.1 SGRQ 総スコア 136
2.7.3.3.2.2.4.2 SGRQ 総スコアの推移 144
2.7.3.3.2.2.4.3 SGRQ 総スコアの平均で MCID（4 点以上の改善）を達成した患者の割合 148
2.7.3.3.2.2.5 レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数 151
2.7.3.3.2.2.5.1 PT003006 及び PT003007 試験 151
2.7.3.3.2.2.5.1.1 ITT 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（PT003006 及び PT003007 試験、副次的評価項目） 151
2.7.3.3.2.2.5.1.2 レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数の推移 153
2.7.3.3.2.2.5.2 PT003014 試験 154
2.7.3.3.2.2.5.2.1 RVU 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（PT003014 試験） 155
2.7.3.3.2.2.5.2.2 レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数の推移 155
2.7.3.3.2.2.6 第 1 日目の効果発現までの時間 156
2.7.3.3.2.2.7 COPD 増悪 158
2.7.3.3.2.2.7.1 全 24 週間における最初の COPD 増悪発現までの期間 158
2.7.3.3.2.2.7.2 全 24 週間の COPD 増悪の発現割合 160
2.7.3.3.2.2.8 治療成功期間 162
2.7.3.3.2.2.9 最初の臨床的に重要な悪化までの期間 163
2.7.3.3.2.2.10 PFT サブスタディ 163
2.7.3.3.2.2.10.1 第 12 週の FEV_1 AUC_{0-12}（PFT サブスタディの主要評価項目） 163
2.7.3.3.2.2.10.2 第 1 日の FEV_1 AUC_{0-12} 165
2.7.3.3.2.3 その他の有効性を裏付ける試験 166

2.7.3.3.2.3.1 PT003011 及び PT003012 試験（24 時間スパイロメトリー試験）.....166
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....168
2.7.3.3.3.1 対象集団.....168
2.7.3.3.3.2 サブグループ別の有効性.....169
2.7.3.3.3.2.1 サブグループ解析の主な結果.....171
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....182
2.7.3.4.1 用量選択の裏付けとなる有効性の結果.....182
2.7.3.4.1.1 FF MDI.....182
2.7.3.4.1.2 GP MDI 及び GFF MDI.....183
2.7.3.4.2 GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の申請用量の選択.....185
2.7.3.4.2.1 特別な集団に対する投与.....185
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....185
2.7.3.5.1 28 週間長期継続投与試験（PT003008 試験［PT003006 及び PT003007 試験からの継続試験］）.....185
2.7.3.5.1.1 肺機能.....186
2.7.3.5.1.2 QOL.....187
2.7.3.5.1.3 症状コントロール.....188
2.7.3.5.1.4 最初の COPD 増悪までの期間.....189
2.7.3.5.1.5 治療成功期間.....190
2.7.3.5.1.6 TDI focal スコア.....191
2.7.3.5.2 28 週間長期継続投与試験（PT010007 試験［PT010006 試験からの継続試験］）.....191
2.7.3.5.2.1 肺機能.....192
2.7.3.6 添付資料 A.....193
2.7.3.6.1 有効性試験の結果.....193
2.7.3.7 添付資料 B.....207
2.7.3.7.1 推奨用量の選択に関連する臨床情報の併合解析.....207
2.7.3.7.1.1 第 II 相試験併合解析の試験の対象集団.....207
2.7.3.7.1.2 第 III 相の用量選択を裏付ける第 II 相試験併合有効性解析の結果.....209

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.....14
表 2 FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の用量選択を裏付ける試験.....19
表 3 有効性評価項目（主要有効性試験）.....25
表 4 本概要に提示した有効性の評価項目（PT003008 試験）.....30
表 5 その他の試験.....34

表 6　GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の用量選択を裏付ける第 II 相試験の併合解析に含めた有効性評価項目 38
表 7　米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003006 試験、ITT 集団） 43
表 8　EU アプローチ：有効性の共主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI、各成分単剤及び Spiriva との比較結果の概要（PT003006 試験、ITT 集団） 45
表 9　米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003007 試験、ITT 集団） 48
表 10　EU アプローチ：有効性の共主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003007 試験、ITT 集団） 50
表 11　米国／中国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003014 試験、ITT 集団） 53
表 12　日本アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003014 試験、ITT 集団） 55
表 13　EU／韓国／台湾アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003014 試験、ITT 集団） 57
表 14　患者の内訳（PT003014 試験、全割付例） 60
表 15　解析対象集団（PT003014 試験、全割付例） 62
表 16　人口統計学的特性（PT003014 試験、ITT 集団） 64
表 17　その他の基準値の特性（PT003014 試験、ITT 集団） 67
表 18　COPD の罹患期間並びに重症度及び GOLD 分類（PT003014 試験、ITT 集団） 70
表 19　スクリーニング時のスパイロメトリー測定値（PT003014 試験、ITT 集団） 72
表 20　気道可逆性試験（PT003014 試験、ITT 集団） 75
表 21　第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団） 77
表 22　第 12～24 週の TDI focal スコア（点）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団） 78
表 23　第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団） 79
表 24　第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団） 80
表 25　第 1 日目における効果発現までの時間のプラセボ MDI との比較（PT003014 試験、ITT 集団） 81
表 26　有効性の主要及び副次的評価項目の各成分単剤及び Spiriva との比較結果の概要（PT003008 試験、ITT 集団） 82

表 27　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び非盲検 Spiriva Respimat との比較結果の概要（PT003011 及び PT003012 試験、mITT 集団）……85
表 28　第 8 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（L）（PT003013 試験、mITT 集団）……87
表 29　解析対象集団……90
表 30　複数の被験者番号を有する患者……92
表 31　患者の内訳（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験、全無作為割付け例）……95
表 32　患者の内訳（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……96
表 33　人口統計学的特性（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団）……97
表 34　人口統計学的特性（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……98
表 35　その他の基準値特性（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験、ITT 集団）……100
表 36　その他の基準値特性（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……101
表 37　COPD の重症度及び罹病期間（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……102
表 38　スクリーニング時のスパイロメトリー測定値（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……104
表 39　Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与後の気道可逆性（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……105
表 40　過去 12 カ月間の中等度又は重度 COPD 増悪歴（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……106
表 41　服薬順守状況（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）……107
表 42　面接方式による TDI focal スコアのプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団及び CAT スコア 15 以上の部分集団）……130
表 43　面接方式による TDI focal スコアの平均が MCID（1 点以上の改善）を示した患者の割合（PT003014 試験、ITT 集団）……134
表 44　SGRQ 総スコアの平均が MCID（4 点以上の改善）を達成した患者の割合（PT003014 試験、ITT 集団）……148
表 45　第 1 日目の FEV_1 で評価した効果発現までの時間－副次的評価項目（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団）……157
表 46　全 24 週間の最初の中等度又は重度 COPD 増悪の発現までの期間（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……158
表 47　全 24 週間の COPD 増悪の要約（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……160
表 48　CAT スコア 15 以上の部分集団における全 24 週間の中等度又は重度の COPD 増悪（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……161
表 49　サブグループ別の人口統計学的特性等の第 III 相併合解析における参照表……169

表 50 サブグループ別の有効性データの併合解析結果を示した表及び図 169
表 51 FF MDI 9.6 µg を Foradil Aerolizer 12 µg と比較した臨床試験の要約 183
表 52 第 24 週を評価時点としたアプローチ（PT003006 及び PT003007 試験） 194
表 53 第 24 週を評価時点としたアプローチ（PT003014 試験） 196
表 54 全 24 週間を評価時点としたアプローチ（PT003006 及び PT003007 試験） 197
表 55 全 24 週間を評価時点としたアプローチ（PT003014 試験） 199
表 56 第 12～24 週を評価時点としたアプローチ（PT003014 試験） 200
表 57 長期投与試験（PT003008 試験） 201
表 58 有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT003011 及び PT003012 試験） 202
表 59 有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT003011 及び PT003012 試験：続き） 203
表 60 有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT003013 試験） 203
表 61 有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT001002、PT001003 及び PT0031002 試験） 204
表 62 その他の第 IIb/III 相有効性試験（PT003004、PT003005 及び PT003003 試験） 205
表 63 その他の第 IIb/III 相有効性試験（PT0050801、PT005003 及び PT0010801 試験） 206
表 64 第 II 相試験併合解析に含めた各試験における投与群別患者数（mITT 集団） 207
表 65 GP MDI 投与終了時における FEV_1 AUC_{0-12}、朝の投与前のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1、FEV_1 AUC_{0-2} 及び夕方の投与後のトラフ FEV_1 のプラセボ MDI と比較した調整済み平均差 (mL)（第 II 相試験併合解析、mITT 集団） 214
表 66 GFF MDI 投与終了時における FEV_1 AUC_{0-12}、朝の投与前のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1、FEV_1 AUC_{0-2} 及び夕方の投与後トラフ FEV_1 の FF MDI 9.6 µg と比較した調整済み平均差（mL）（95% CI）（第 II 相試験併合解析、mITT 集団） 215
表 67 COPD の重症度別の FEV_1 AUC_{0-12}（第 II 相試験併合解析、mITT 集団） 217

図目次

図 1 COPD 患者を対象に GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の有効性を評価した試験の概略（ITT 集団） 16
図 2 試験フロー図（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験） 22
図 3 試験フロー図（PT003008 試験） 29
図 4 試験フロー図（PT010006 試験） 31
図 5 試験フロー図（PT010007 試験） 32

図 6　主な有効性結果のフォレストプロット（GFF MDI vs.プラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI）（LS 平均値の差及び 95% CI）：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、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……110
図 7　主な有効性結果のフォレストプロット（FF MDI 及び GP MDI vs.プラセボ MDI）（LS 平均値の差及び 95% CI）：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、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……113
図 8　朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：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、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……117
図 9　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 の推移（PT003006 試験、ITT 集団）……121
図 10　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 の推移（PT003007 試験、ITT 集団）……122
図 11　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 の推移（PT003014 試験、ITT 集団）……123
図 12　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）のフォレストプロット：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、PT003007、PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……125
図 13　投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量（L）±SE の推移（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……129
図 14　面接方式による TDI focal スコアの調整済み平均値±SE の推移（PT003014 試験、ITT 集団）……133
図 15　SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）のフォレストプロット：第 24 週（パネル A）及び第 12～24 週（パネル B）（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……137
図 16　CAT スコア 15 以上の部分集団における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）のフォレストプロット：第 24 週（パネル A）及び第 12～24 週（パネル B）（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）……141
図 17　SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量±SE の推移（PT003006 試験、ITT 集団）……145
図 18　SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量±SE の推移（PT003007 試験、ITT 集団）……146

図 19　SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量±SE の推移（PT003014 試験、ITT 集団）.....147
図 20　全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）のフォレストプロット（PT003006 及び PT003007 試験、ITT 集団）.....152
図 21　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調整済み平均変化量（噴霧数）±SE の推移（PT003006 試験、ITT 集団）.....153
図 22　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調整済み平均変化量（噴霧数）±SE の推移（PT003007 試験、ITT 集団）.....154
図 23　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調整済み平均変化量（噴霧数）±SE の推移（PT003014 試験、RVU 集団）.....155
図 24　最初の中等度又は重度 COPD 増悪発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）.....159
図 25　第 12 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のフォレストプロット（PT003006 及び PT003007 試験の ITT 集団）.....164
図 26　第 29 日の 24 時間における調整 FEV_1（L）±SE（PT003011 試験、mITT 集団）.....166
図 27　第 29 日の 24 時間における調整 FEV_1（L）±SE（PT003012 試験、mITT 集団）.....167
図 28　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：年齢によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）.....173
図 29　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：性別によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）.....174
図 30　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：人種によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）.....175
図 31　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：喫煙歴によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）.....176
図 32　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：Ventolin HFA 投与時の気道可逆性によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）.....177
図 33　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：Atrovent HFA 投与時の気道可逆性によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）.....178
図 34　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：ベースラインでの ICS 使用によるサ

ブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団） 179
図 35 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：GOLD 重症度によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団） 180
図 36 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：GOLD 2017 分類によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団） 181
図 37 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） 186
図 38 全 52 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量（L）±SE（PT003008 試験、ITT 集団） 187
図 39 全 52 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（点）±SE（PT003008 試験、ITT 集団） 188
図 40 4 週毎及び全 52 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの調整済み平均変化量（噴霧/日）±SE（PT003008 試験、ITT 集団） 189
図 41 最初の中等度又は重度 COPD 増悪までの Kaplan-Meier 曲線（PT003008 試験、ITT 集団） 190
図 42 治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線（PT003008 試験、ITT 集団） 191
図 43 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） 192
図 44 GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の投与終了時における FEV_1 AUC_{0-12} の調整済み平均値及び 95%CI（第 II 相試験併合解析、mITT 集団） 210
図 45 GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の投与終了時における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（L）の調整済み平均値及び 95%CI（第 II 相試験併合解析、mITT 集団） 212
図 46 GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の投与終了時における投与後 6 時間までのピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（L）の調整済み平均値及び 95%CI（第 II 相試験併合解析、mITT 集団） 213

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BFF MDI	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
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
BID	1 日 2 回投与
CAT	COPD アセスメントテスト
COPD	慢性閉塞性肺疾患
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
GFF MDI	グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
GP MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤
HFA	ハイドロフルオロアルカン
IC	最大吸気量
ICS	吸入ステロイド
ITT	Intent-to-treat
JRS	日本呼吸器学会
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
LSM	最小二乗平均
MCID	臨床的に意義のある最小変化量
MDI	定量噴霧式吸入剤
mITT	修正 ITT
MMRC	Modified Medical Research Council Scale
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
OL	非盲検
PFT	肺機能検査
PP	Per-Protocol
QD	1 日 1 回投与
QID	1 日 4 回投与
QOL	生活の質
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
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SGRQ	聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
TDI	Transition dyspnea Index
VHC	Valved Holding Chamber

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

2.7.3.1.1.1 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

今回申請するグリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物（GFF）定量噴霧式吸入剤（MDI）（以下、GFF MDI 又は PT003）は、経口吸入用の長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物と経口吸入用の選択的長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物の配合剤である。各成分は単剤のグリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤（以下、GP MDI 又は PT001）及びホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤（以下、FF MDI 又は PT005）としても開発中で、単剤療法として十分な評価が行われており、配合剤との適切な比較を行うことが可能である。

申請者は、新規 LAMA/LABA 配合剤である GFF MDI を慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する維持療法の気管支拡張薬として開発している。

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

2.7.3.1.1.1.1 開発プログラムで使用している名称（用量表示）

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、本概要における 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、本概要での 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。

2.7.3.1.2　臨床開発プログラムの概略

2.7.3.1.2.1　臨床試験の概略

本申請の臨床開発プログラムは、COPD 患者 8856 例を対象に GFF MDI、GP MDI 及び/又は FF MDI の有効性を評価した 21 試験から成る（図 1）。配合剤である GFF MDI 及びその成分である単剤 GP MDI 及び FF MDI の有効性については、COPD の治療薬開発に関する規制上のガイダンス（欧州医薬品庁 2012、米国食品医薬品局［FDA］2007）並びに欧州連合（EU）、米国、カナダ及び日本の規制当局からの助言に従って計画した臨床開発プログラムにより評価した。

このプログラムに含まれる臨床試験として、評価試験である 24 週間の第 III 相試験 3 試験（PT003006、PT003007、及び PT003014 試験［以下、主要有効性試験］）、28 週間の第 III 相長期継続投与試験 1 試験（PT003008 試験［PT003006 及び PT003007 試験の継続投与試験］）、また有効性を裏付ける試験としてクロスオーバー・デザインの 5 試験がある。この有効性を裏付ける 5 試験のうち 4 試験から GFF MDI の有効性を支持する情報を得た。内訳は、4 週間の第 IIIb 相 24 時間スパイロメトリー試験 2 試験（PT003011 及び PT003012 試験）、スペーサー（Aerochamber Plus Flow-Vu Valved Holding Chamber［VHC］、以下、Aerochamber Plus VHC）使用時及び非使用時における GFF MDI の効果を評価する 7 日間の第 III 相スペーサー試験 1 試験（PT003013 試験）、並びに GFF MDI の有効性を評価する 14 日間の第 III 相画像検査試験（PT003018 試験）である。有効性を裏付ける試験の残る 1 試験からは配合剤及びその成分単剤の有効性を支持する情報を得た。具体的には、FF MDI 投与群も設けてブデソニド（BD）320 µg 及び FF 9.6 µg の固定用量配合剤（ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤［BFF MDI］320/9.6 µg）の有効性評価及び用量選択を実施した 28 日間第 IIb 相試験（PT009001 試験）である（図 1）。本概要で取り上げた各試験の試験デザイン、組入れ基準及び有効性の評価項目については2.7.3.1.3項に記載する。

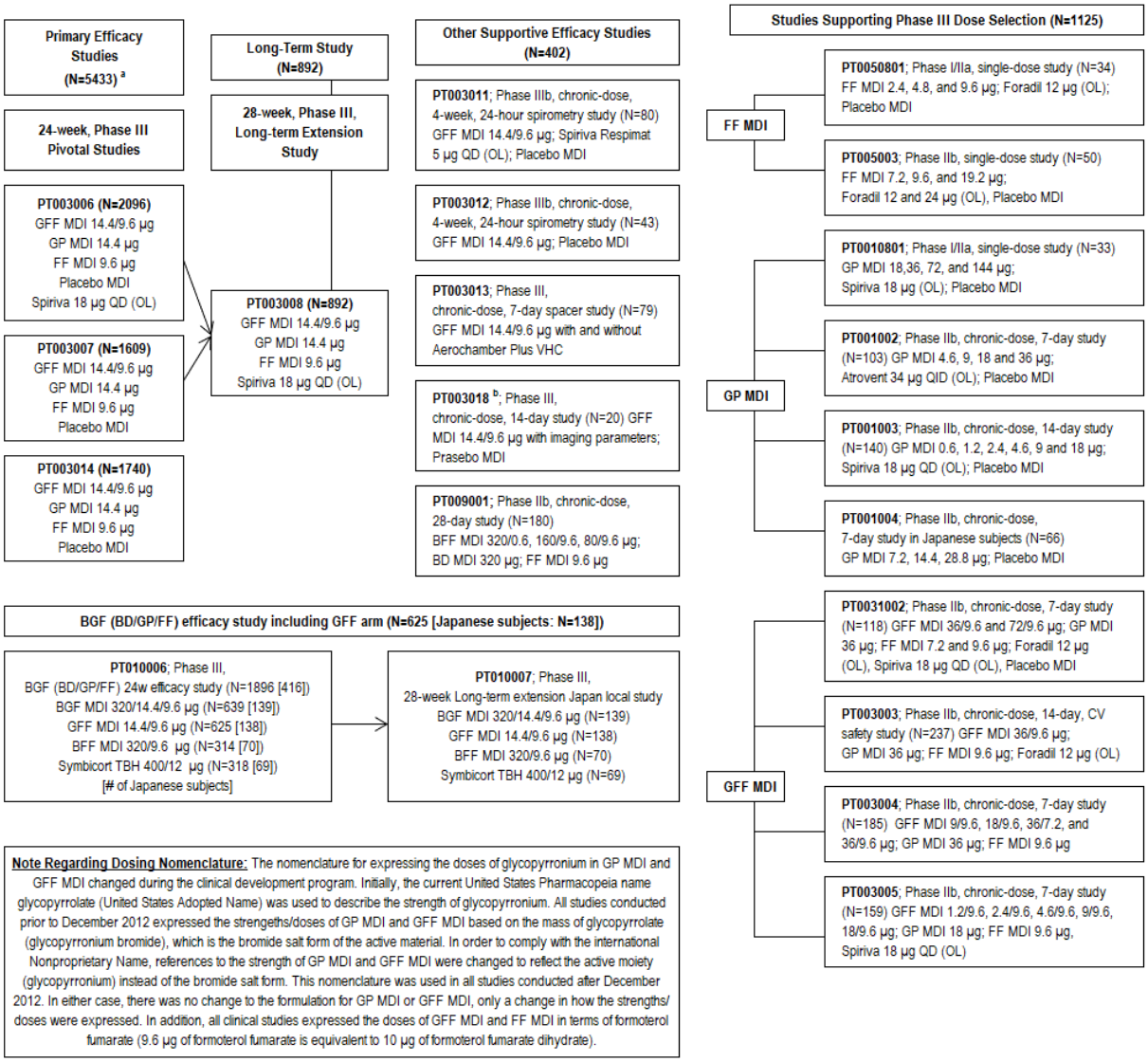
第 III 相の用量を選択するための情報は第 I/II 相試験 10 試験から得た。有効性及び安全性に関する無作為化二重盲検単回投与の 3 試験及び有効性及び安全性に関する無作為化二重盲検反復投与（7 日間又は 14 日間）の 7 試験である。反復投与の PT003003 試験は主として安全性を評価する 14 日間にわたる並行群間比較試験であったが、それ以外の試験はクロスオーバー・デザインであった。日本人患者を対象とした 7 日間第 IIb 相試験（PT001004 試験）では、日本人患者における GP MDI の有効性評価及び用量選択の妥当性の確認を行った。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の用量選択の裏付けとなった試験の詳細は、臨床薬理 2.7.2.3.9 項に記載した。

日本を含む国際共同第 III 相試験である PT003014 試験からの継続投与試験は実施しなかったことから、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 試験から得た。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り、本申請には PT010006 試験を含む PT010007 試験の GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与の日本人における 52 週間長期投与の結果を提出する。

本申請時点において GFF MDI 群を含む計 4 試験が実施中である。具体的には PT003017 試験（心血管の血行動態を評価する第 III 相試験）、PT003019 試験（第 III 相画像検査試験）、BGF MDI を評価する第 III 相試験（GFF MDI 群含む）2 試験（52 週間の PT010005 及び D5970C00002 試験［中等度～最重度の COPD 患者を対象に GFF MDI とウメクリジニウム／ビランテロールとを比較検討する 24 週間第 III 相試験］）である。

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の有効性及び用量設定の裏付けとなる試験の概略を図 1及び M5.2 の臨床試験一覧表に示す。なお、本概要において特に表記のない限り、記載用量は 1 回用量であり、本剤は 1 日 2 回投与である。

図 1　　COPD 患者を対象に GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の有効性を評価した試験の概略（ITT 集団）



BD：ブデソニド、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、OL：非盲検、TBH：turbuhalor、QD：1 日 1 回投与、QID：1 日 4 回投与

注：特記のない限りすべて 1 日 2 回投与である。Spiriva は Spiriva Handihaler、Foradil は Foradil Aerolizer を示す。
PT003008 試験の ITT 集団は、PT003006 又は PT003007 試験でプラセボ MDI 以外に割付けられ、PT003008 試験に組入れられた患者とした。なお、1 例は投与を受けたものの、PT003008 試験の ITT 集団に入れられなかった（詳細は PT003008 試験の治験総括報告書 6.2 項を参照）。

a　計 5433 例がいずれかの主要有効性試験において ITT 集団に含まれた（PT003006 試験 2096 例、PT003007 試験 1609 例、PT003014 試験 1740 例［複数試験の ITT 集団に含まれた後述する 12 例を除く］）。同一患者が複数の主要有効性試験に参加した場合、併合データでは 1 回のみ計上し、最初に参加した試験のデータのみを PT003006/PT003007/PT003014 試験併合 ITT 集団に含めた。投与期間が複数の試験で重複する患者は除外した。各試験の中で複数の実施医療機関にわたって参加した患者については、個々の治験総括報告書

（PT003006 試験の治験総括報告書 6.2 項、PT003007 試験の治験総括報告書 6.2 項、PT003014 試験の治験総括報告書 6.2 項参照）及び2.7.3.3.1.2.2項に記載した。

b PT003018 試験の結果は臨床薬理 2.7.2.2.2.10.1 項に記載する。

2.7.3.1.2.1.1 主要有効性試験

評価資料である 3 つの第 III 相試験（主要有効性試験）は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg を投与したときの有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較検討するデザインであった。この 3 試験では、各成分の有効性及び安全性を評価することに加え、配合剤（GFF MDI）の効果における各成分単剤（GP 及び FF）による上乗せ効果も評価した。これらの主要有効性試験では GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の申請適応症における有効性に関するエビデンスが示されており、また適切な対照群を有する十分に管理された試験であった。

主要有効性試験の有効性データに関して、2.7.3.1.3.1.3項に記載しているとおり、主要及び副次的評価項目、並びにその他の選択した評価項目について併合し、治験薬の有効性を裏付け、治療効果の大きさをより精密に推定し、また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した。また、併合解析によって COPD 増悪等の個々の試験では検出力が十分でない有効性評価も検討した。評価方法が異なる又は、対象集団が異なる評価項目については併合解析に含めなかった。併合解析はこの 3 試験による併合データを用い、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の有効性について2.7.3.1.4.1.1項に記載するように、年齢区分、性別、人種、喫煙歴、Ventolin ハイドロフルオロアルカン（HFA）（サルブタモール硫酸塩吸入エアゾール剤）投与時の気道可逆性、Atrovent HFA（イプラトロピウム臭化物吸入エアゾール剤）投与時の気道可逆性、ベースラインにおける吸入ステロイド（ICS）使用の有無、GOLD ステージによる COPD 重症度、GOLD 2017 分類によるサブグループ別の解析を行った。併合解析としてこれら 3 試験を選択した理由は、共通した試験デザイン、投与期間、評価項目、選択基準、及び投与群が設定されており、プラセボとの妥当な比較検討が可能であるためである。

有効性データを既承認の気管支拡張薬と比較するため、重要な試験のうち 1 試験（PT003006 試験）では、実薬対照として Spiriva を非盲検投与する群を設けた。

2.7.3.1.2.1.2 長期投与試験 PT003008 試験

PT003008 試験は、評価試験である 24 週間の安全性・有効性試験 2 試験（PT003006 及び PT003007 試験）の 28 週間安全性長期継続投与試験である。本試験を含め、中等症から最重症の COPD 患者を全体で 52 週間にわたり観察し、GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg の長期的な安全性及び有効性を評価した。また、実薬対照として Spiriva を非盲検投与する群を設けた。一方、プラセボはその曝露期間を制限するため、この先行する試験でプラセボ MDI 群に無作為割付けされた患者は本試験に参加できないこととした。PT003008 試験の有効性の結果は、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の有効性が 52 週間にわたり持続することを裏付ける目的で本概要に示した。

52 週間の試験期間全体にわたるプラセボ以外の全データ、すなわち PT003006、PT003007 及び PT003008 試験の併合データから得た有効性の結果の詳細は、PT003008 試験の治験総括報告書 8 項を参照のこと。PT003008 試験の主な有効性の結果の要約は本概要の2.7.3.5項に示す。

2.7.3.1.2.1.3 その他の有効性を裏付ける試験

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

PT003011 及び PT003012 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回を 4 週間反復投与したときの有効性（24 時間肺機能）及び安全性プロファイルをプラセボ MDI（両試験）及び非盲検の Spiriva Respimat 5 µg 1 日 1 回（PT003011 試験のみ）と比較検討する完全クロスオーバー試験であった。

24 時間スパイロメトリー試験から得られた有効性の結果のうち、主要評価項目及び副次的評価項目について本概要に示す（表 5）。詳細な結果については PT003011 試験の治験総括報告書及び PT003012 試験の治験総括報告書の参照箇所を示す。

PT003013 試験（スペーサー試験）

PT003013 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に GFF MDI を 7 日間反復投与したときの効果を、Aerochamber Plus VHC 使用時と非使用時で比較検討するクロスオーバー試験であった。本試験で使用した Aerochamber Plus VHC は、世界で広く使用されているスペーサーである。なお、本試験には、推算糸球体濾過量が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者 11 例を組入れた（過去の GFF MDI の臨床試験では 50 mL/min 以上を選択基準としていた）（表 5）。

本概要では、本試験の有効性結果のうち主要評価項目について2.7.3.1.3.3項に示した。詳細は治験総括報告書を参照のこと。薬物動態/相対的バイオアベイラビリティの結果は、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 項に要約した。

PT003018 試験

PT003018 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象に胸部 CT 画像評価に基づき測定した気道容積及び抵抗に及ぼす GFF MDI 14.4/9.6 µg の影響をプラセボ MDI と比較検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期 2 群クロスオーバー試験であった。

この 14 日間の反復投与試験の有効性の結果は、臨床薬理 2.7.2.2.2.10.1 項に示した。詳細は PT003018 試験の治験総括報告書を参照のこと。

PT009001 試験

PT009001 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象にブデソニド（BD）320 µg と FF 9.6 µg の配合剤（ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤［BFF MDI 320/9.6 µg］）を投与したときの肺機能への有効性をブデソニド定量噴霧式吸入剤（BD MDI）320 µg 及び FF MDI 9.6 µg と比較検討する 4 期不完全ブロッククロスオーバー試験であった。また本試験では、FF を固定用量（9.6 µg）として BD の用量反応性を BFF MDI（320/9.6 µg、160/9.6 µg、80/9.6 µg）を用いて評価した。

本試験において 28 日間の反復投与したときの有効性は本概要の2.7.3.1.3.3項「PT009001 試験」に示し、詳細については治験総括報告書の参照箇所を示した。

2.7.3.1.2.1.4 用量選択を裏付ける試験

第 I/IIa 相及び第 IIb 相の主要な開発プログラムは、COPD 患者を対象とした無作為化、単回投与、二重盲検、有効性・安全性試験 3 試験及び無作為化、反復投与（7 日間又は 14 日間）、二重盲検、有効性・安全性試験 6 試験から成る（図 1）。各試験で検討した用量を表 2に示す。PT003003 試験は並行群間比較、それ以外はすべてクロスオーバー・デザインであった。

表 2　FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の用量選択を裏付ける試験

試験	相	FF MDI, μg	GP MDI, μg[a]	GFF MDI, μg[a]
単回投与				
PT0050801	I/IIa	2.4, 4.8, 9.6		
PT005003	IIb	7.2, 9.6, 19.2		
PT0010801	I/IIa		18, 36, 72, 144	
7 日間 1 日 2 回投与				
PT0031002	IIb	7.2, 9.6	36	36/9.6, 72/9.6
PT001002	IIb		4.6, 9, 18, 36	
PT003004	IIb	9.6	36	9/9.6, 18/9.6, 36/7.2, 36/9.6
PT003005	IIb	9.6	18	1.2/9.6, 2.4/9.6, 4.6/9.6, 9/9.6, 18/9.6
14 日間 1 日 2 回投与				
PT001003	IIb		0.6, 1.2, 2.4, 4.6, 9, 18	
PT003003	IIb	9.6	36	36/9.6

FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：試験の詳細については第 5 部 5.2 項の臨床試験一覧表を参照
a　ここに示す試験はいずれも 2012 年 12 月以前に実施したため、GP MDI の用量表示はグリコピロニウム臭化物の量に基づく。

第 III 相プログラムの開始前に、COPD 患者を対象に実施した 6 試験（第 I/IIa 相試験 1 試験及び第 IIb 相試験 5 試験）で FF MDI の用量を検討した（表 2）。同プログラムでは中等症から最重症の COPD 患者 363 例を対象に、FF MDI 2.4～19.2 μg の安全性及び有効性を評価した（PT005003 試験の治験総括報告書 一覧表 16.2.1.2、PT0050801 試験の治験総括報告書 一覧表 5a 及び 5b、第 II 相総合安全性概要［ISS］ 表 4.1D）。FF MDI の有効性を評価した用量設定試験 3 試験及びその他の FF MDI を評価した試験から得られた結果は、FF MDI の用量選択の裏付けとして臨床薬理 2.7.2.3.9.1 項に要約した。これらの試験の結果は、FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回が第 III 相試験で検討する FF MDI の用量として最も適切であることを支持していた。

GP MDI 及び／又は GFF MDI の有効性を評価した 7 試験の結果は、2.7.3.4.1.2項及び臨床薬理 2.7.2.3.9.2 項に要約する。GP MDI 及び GFF MDI に関する用量設定試験は並行して実施したため、これらの試験の結果はまとめて要約する。さらに、第 IIb 相反復投与試験 6 試験の有効性データを併合解析し、さらに用量反応性を評価した。この併合解析については2.7.3.1.4.2項に記載し、解析結果は GP MDI 及び GFF MDI の用量選択を裏付けるものとして添付資料 Bに提示する。

GP MDI については、COPD 患者を対象に実施した第 I/IIa 相単回投与試験 1 試験及び第 IIb 相試験 6 試験で評価した（表 2）。同プログラムでは、0.6～144 μg（すべてグリコピロニウム臭化物の量による用量表示）という幅広い用量にわたって GP MDI の安全性及び有効性を評価した。7 試験全体で軽症から最重症の COPD 患者 498 例が GP MDI の投与を 1 回以上受けた（PT0010801 試験の治験総括報告書 一覧表 5、第 II 相 ISS 表 4.1D）。反復投与用量設定試験 2 試験（7 日間投与の PT001002 試験及び 14 日間投与の PT001003 試験）において GP MDI の用量反応曲線の低用量側の特徴が明らかとなり、この 2 試験に加えてそれまでに実施した第 I 相試験及び第 II 相試験、並びに併合解析の結果から、GP MDI 18 μg（グリコピロニウム 14.4 μg 相当）1 日 2 回が第 III 相試験で検討する GP MDI の用量として最適であることが支持された。

第 III 相試験プログラム開始前に、GFF MDI の 8 段階の用量について第 IIb 相試験 4 試験（7 日間投与試験 3 試験及び 14 日間投与の心血管系試験 1 試験）で検討した（表 2）。これらの試験は、中等症から最重症の COPD 患者 440 例で実施した（第 II 相 ISS 表 4.1D）。ここで検討した GFF MDI の用量の組み合わせ（GP/FF の用量）は 1.2/9.6 µg、2.4/9.6 µg、4.6/9.6 µg、9/9.6 µg、18/9.6 µg、36/7.2 µg、36/9.6 µg、及び 72/9.6 µg であった（GP の用量はすべてグリコピロニウム臭化物の量による表示）。これらの試験及び併合解析の結果は、GFF MDI 18/9.6 µg（グリコピロニウム 14.4 µg 相当）1 日 2 回が第 III 相試験で検討する GFF MDI の用量として最も適切であることを支持していた。

2.7.3.1.2.1.5 日本人患者を対象とした試験

PT003014 試験

主要有効性試験の一つである PT003014 試験には計 150 例の日本人患者が無作為割付けされた。本概要では、PT003014 試験の日本人集団の結果を全体集団の結果と比較することによって、日本人患者における GFF MDI の有効性について検討している。

PT010006 及び PT010007 試験

PT010006 試験は BD 320 µg、GP 14.4 µg 及び FF 9.6 µg の 3 剤による配合剤（BGF MDI）の有効性及び安全性を評価する 24 週間の第 III 相試験であり、比較対照群として GFF MDI 投与群が設定されている。PT010006 試験には日本人患者 416 例が無作為割付けされ、そのうち GFF MDI 群には 138 例の日本人患者が割付けられた。

PT010007 試験は上記 PT010006 試験に無作為割付けされた日本人患者を対象とした 28 週間の継続投与を行う第 III 相長期投与試験である。GFF MDI の長期投与試験である PT003008 試験には日本人患者が含まれておらず、日本人患者に対する GFF MDI の長期投与時の評価はこの PT010006 及び PT010007 試験の GFF MDI 群から得られた計 52 週のデータを用いた。PT010006 試験において 118 例（85.5%）の日本人患者が GFF MDI 群の 24 週間の投与を完了し、111 例（80.4%）が PT010007 試験の GFF MDI 群として投与を開始した。

PT001004 試験

PT001004 試験は、中等症から重症の日本人 COPD 患者を対象に GP MDI 28.8 µg、14.4 µg、7.2 µg を 1 日 2 回 1 週間投与したときの用量反応性を肺機能を指標としてプラセボ MDI と比較検討する完全クロスオーバー試験であった。第 III 相試験で用いた GP MDI の用量について、日本人患者での妥当性を検討した。

7 日間反復投与したときの有効性の結果は臨床薬理 2.7.2.2.2.8.3 項に示した。本概要では 2.7.3.1.3.3項「PT001004 試験」に主要評価項目について要約した。詳細は PT001004 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.1.2.2 臨床開発プログラムで選択した実薬対照

Foradil Aerolizer（ホルモテロールフマル酸塩、以下 Foradil）、Spiriva Handihaler 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長時間作用性吸入抗コリン薬であり、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、実対照薬とした 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。

本開発プログラムでは、第 II 相試験 3 試験（PT0050801、PT0031002 及び PT005003 試験）で FF MDI の Foradil に対する非劣性を検討した（臨床薬理 2.7.2.3.9.1 項参照）。非劣性マージンの設定時点で、1 秒量（FEV_1）をはじめとする重要な肺機能パラメータの臨床的に意義のある最小変化量（MCID）は確立していなかった。ただし、アンカーに基づく方法により、投与前 FEV_1 の約 100 mL の変化は患者自身が感じることができ、また増悪再発の減少及び 2 年間の肺機能低下量と相関することが明らかになっていた（Donohue 2005）。こうしたデータに基づき、ホルモテロールを含有する既承認製剤（すなわち Foradil）と比較し FF MDI の非劣性を検証する際の下限値として、変化量 100 mL は適切と判断した（PT0050801 試験の治験実施計画書 添付資料 9）。

GP MDI の Spiriva に対する非劣性については、主要第 III 相試験 1 試験（PT003006 試験）及び反復投与第 II 相試験 2 試験（PT0031002 及び PT001003 試験）で検討した。上記の根拠により、第 II 相試験におけるスパイロメトリー変数の非劣性マージンとしては 100 mL を用いた。その後に実施した第 III 相試験での Spiriva に対する GP MDI の非劣性マージンは、朝の投与前のトラフ FEV_1 で 85 mL（［Donohue 2005］で示された MCID の 100 mL より厳しい）、Transitional Dyspnea Index（TDI）Focal スコアで 1.0（［Mahler and Witek 2005、Witek and Mahler 2003］で示された MCID に基づく）、ピーク FEV_1 で 85 mL、聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票（SGRQ）総スコアで 4.0（［Jones 2005］で示された MCID に基づく）、及びレスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数で 1.0 噴霧/日であった。申請者の知る限りにおいて、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数に関する MCID は確立されておらず、より小さい変化でも意味があったかもしれないが、1.0 噴霧/日を臨床的に重要かつ測定可能な最小単位と考え、非劣性マージンとして選択した。

2.7.3.1.3 有効性試験の主な特徴

2.7.3.1.3.1 主要有効性試験

2.7.3.1.3.1.1 試験デザイン

PT003006、PT003007 及び PT003014 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、FF MDI 9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 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 と比較検討し、また GFF MDI とその各成分を比較した第 III 相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較、24 週間反復投与、プラセボ対照試験であった。PT003006 試験では実薬対照として Spiriva（18 µg 1 日 1 回）を非盲検投与した群も設定した。

これらの試験の主な相違点は、実施地域であった。PT003006 及び PT003007 試験（並びに PT003006 及び PT003007 試験の長期継続投与試験である PT003008 試験）は主に米国で実施され

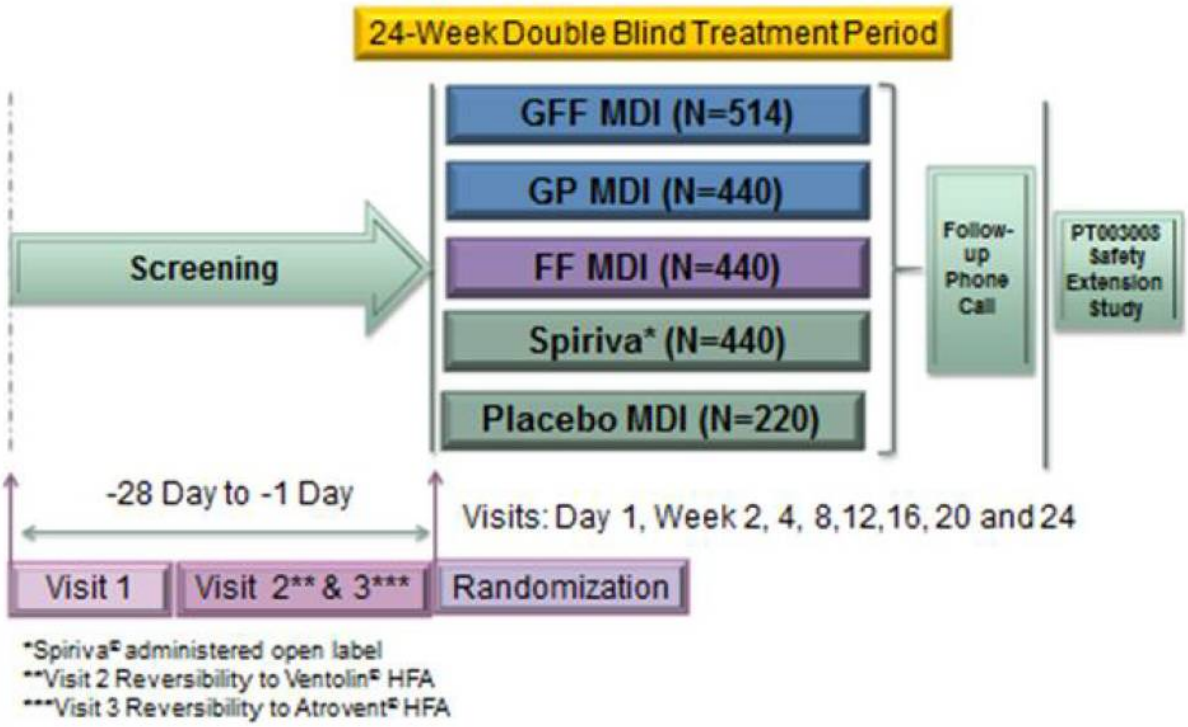
た（PT003006 試験はオーストラリア及びニュージーランドも含む）。一方、PT003014 試験は日本を含むアジア、欧州及び米国を含む広範囲の地域で実施された。

PT003006 及び PT003007 試験では 12 時間肺機能検査（PFT）サブスタディも実施した。同サブスタディは各実薬群及びプラセボ MDI 群に無作為割付けされた患者のうちそれぞれ約 100 例及び約 50 例を対象とし、第 1 日（無作為割付け日）及び第 12 週に 12 時間にわたり PFT データを収集した。試験デザインの詳細は PT003006 試験の治験総括報告書 5.1 項及び PT003007 試験の治験総括報告書 5.1 項を参照のこと。

各試験では、GFF MDI、GP MDI、FF MDI、Spiriva（PT003006 試験のみ）及びプラセボ MDI の各群に 7：6：6：6：3 の比で患者を無作為割付けした。いずれの試験も Ventolin HFA 投与時の気道可逆性（あり、なし）、COPD の重症度（中等症、重症/最重症）、12 時間 PFT サブスタディ参加（参加、不参加［PT003006 及び PT003007 試験のみ］）により層別化して無作為割付けし、全層を通して治療群の割合が類似するようにした。

無作為割付け来院（第 1 日）後、患者は第 2、4、8、12、16、20 及び 24 週に来院し、検査・評価を受けた。PT003006 及び PT003007 試験で最終来院を完了した患者は、さらに 28 週間にわたって FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の長期的な安全性を評価する長期継続投与試験（PT003008 試験）に参加できることとした。PT003014 試験の患者又は PT003006 及び PT003007 試験で長期継続投与試験に参加しなかった患者は、試験最終来院から 14 日以上経過後に電話連絡による追跡調査を実施した。各患者の試験全体の参加期間は最長 32 週間となる計画であった（図 2）。

図 2　　試験フロー図（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験）



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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：Spiriva の評価は PT003006 試験のみ

2.7.3.1.3.1.2 組入れ基準

主要有効性試験の組入れ基準は、COPD 患者を対象とする他の 2 剤配合長時間作用性気管支拡張薬を評価した過去の第 III 相試験の組入れ基準と同様で、対象の COPD 患者集団を代表するものとなっている。詳細な選択/除外基準は、PT003006 試験の治験総括報告書 5.3 項、PT003007 試験の治験総括報告書 5.3 項、及び PT003014 試験の治験総括報告書 5.3 項を参照のこと。

適格となる患者は、年齢 40～80 歳（Visit 1［スクリーニング］時点）で、米国胸部学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）（Celli and MacNee 2004）又は日本呼吸器学会ガイドラインなどの適用される治験実施地域ガイドラインの定義（JRS, 2013）（十分な可逆性が認められない気流制限を示す）により COPD と診断され、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であり、中等症から最重症の COPD を有する患者とした。中等症から最重症の COPD は、下記の定義に加えて、PT003006 及び PT003007 試験で用いた GOLD 2013 ガイドライン（PT003006 試験 治験実施計画書 添付資料 3 及び PT003007 試験 治験実施計画書 添付資料 3）、並びに PT003014 試験で用いた GOLD 2014 ガイドライン（PT003014 試験 治験実施計画書 添付資料 3）に基づき判断した。

- Visit 1（スクリーニング）の FEV_1/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満、かつ FEV_1 が Third National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES III 2011）の基準式で算出した正常予測値の 80%未満（なお、他の地域で適用可能な正常予測値があればそれを使用した。PT003014 試験において日本人患者は日本呼吸器学会［JRS］の基準方程式［JRS 2013］を用いて正常予測値を算出）。
- Visit 2 及び Visit 3 の気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満。
- Visit 2 の気管支拡張薬投与後の FEV_1 が NHANES III の基準式で算出した正常予測値の 80%未満（なお、他の地域で適用可能な正常予測値があればそれを使用し、PT003014 試験では JRS の基準方程式［JRS 2013］を用いて正常予測値を算出）、また FEV_1 が正常予測値の 30%未満の場合は FEV_1 が 750 mL 以上であること。
  注：PT003014 試験では EU 地域から参加する患者に限り、最重症の COPD（すなわち FEV_1 が予測値の 30%未満かつ FEV_1 が 750 mL 以上）の患者又は重症 COPD（すなわち FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満）で過去 1 年間に中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回以上あった患者は、スクリーニング前 3 カ月以上にわたり ICS 及び/又はホスホジエステラーゼ阻害薬の投与を受けていることを条件とした。
- Visit 4（第 1 日）の気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.70 未満、かつ投与 60 分前と 30 分前に測定した FEV_1 の平均値が NHANES III の基準式で算出した正常予測値の 80%未満。

現時点での喘息の診断、併存する呼吸器疾患（肺癌、α1-アンチトリプシン欠損症等）、基礎疾患としての腎疾患、肝疾患、内分泌障害、心疾患、及びその他患者のリスクを増大させる可能性がある医学的状態を有する患者は除外した。患者の安全性を確保するため、各治験実施計画書に適切な中止基準を規定した。

2.7.3.1.3.1.3 有効性の評価項目

主要有効性試験のうち PT003006 及び PT003007 試験では同一の有効性評価項目を用いた。また、PT003014 試験でも同様の有効性評価項目を用いた。本承認申請に用いた評価項目及び本概要で併合し評価した有効性評価項目を表 3に示す。

解析手法及び対象集団が主要有効性試験間で共通の主要及び副次的評価項目、並びに関連する解析を併合解析に含めた。呼吸困難の評価等の方法が試験間で異なる項目や、レスキュー薬の使用等対象集団が試験間で異なる項目は併合解析から除外した。個々の試験単位では COPD 増悪に対する治療効果を評価するのに十分な検出力を有していなかったが、COPD 増悪及び治療成功期間の評価は臨床的に意味のあるものとみなされたことから、COPD 増悪及び治療成功期間についても併合データを用いた解析を実施した。有効性評価項目の一覧は、PT003006 試験の治験総括報告書 5.5.7 項、PT003007 試験の治験総括報告書 5.5.6 項及び PT003014 試験の治験総括報告書 5.5.5 項を参照のこと。併合解析の対象としなかった他の有効性評価項目は、各試験の治験総括報告書に記載されている。

主要有効性試験の主要評価項目は、朝の投与前のトラフ FEV_1 とし、申請アプローチにより異なる評価時期を用いた（PT003006 治験総括報告書 5.5.7.1 項、PT003007 治験総括報告書 5.5.6.1 項、及び PT003014 治験総括報告書 5.5.5.1 項に定義）。申請アプローチによる評価時期の違いは、各申請地域の要件により、基準となる評価ポイント（24 週時点）に対して、幅のある期間内の平均（24 週間全体又は 12 週から 24 週までの平均）を用いたことによるものであった。

PT003014 試験では、3 種類の申請アプローチ（1.米国／中国、2.日本、及び 3.EU／韓国／台湾）に対してそれぞれ第 24 週、12 週から 24 週の平均、及び 24 週全体の評価時期を用い、それぞれの申請アプローチにおいて第 1 種の過誤をコントロールした（表 3）。PT003014 試験では共主要評価項目（co-primary endpoints）は設定されなかった。

PT003006 及び PT003007 試験では、一部地域での承認申請の目的で共主要評価項目を用いた。PT003006 及び PT003007 試験で承認申請の目的で用いた 3 つのアプローチは、それぞれ米国アプローチ、EU アプローチ、ハイブリッド・アプローチと呼び、その相違点は次のとおりであった。米国アプローチは、米国をはじめとして共主要評価項目を必要としない国/地域向けのものであった。EU アプローチは、欧州諸国のように承認申請の目的で FEV_1 と呼吸困難からなる共主要評価項目を必要とする国/地域向けのものであった。ハイブリッド・アプローチは、プラセボ MDI との比較にのみ FEV_1 と呼吸困難からなる共主要評価項目を必要とし、GFF MDI とその各成分単剤との比較には共主要評価項目を必要としない国/地域向けのものであった。すべての主要有効性試験での主要及び副次的評価項目における多重性の調整は、各試験の治験総括報告書に各アプローチ毎に説明されている。また、本概要においても PT003006 試験及び PT003007 試験のハイブリッド・アプローチを除くすべてのアプローチについて説明を行った。

PT003006、PT003007 及び PT003014 試験におけるアプローチ毎の第 1 種の過誤のコントロール手順に基づく結果は2.7.3.2項に示した。2.7.3.3.2項では表 3に示す主要な評価項目の結果を第 1 種の過誤のコントロール手順にかかわらず 3 試験の間で比較した。また、2.7.3.3.2項では併合解析の後に個々の試験の結果を評価項目毎に示した。ただし、併合解析に含めなかった特定の評価項目（TDI focal スコア、自己記入式コンピュータ化［SAC］TDI focal スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数、及び PFT サブスタディの評価項目）については例外とした。主要評価項目の規定を除き、併合解析で多重性の調整は行わなかった。

表 3　　有効性評価項目（主要有効性試験）

	PT003006 及び PT003007 試験 [a]			PT003014 試験				併合解析	本概要での参照項
	申請アプローチ		補足解析 [b]	申請アプローチ			補足解析 [b]		
	米国	EU		米国/中国	EU/韓国/台湾	日本			
朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量									
第 24 週	P	--	--	P	--	--	--	Y	
全 24 週間	S	Co-P	--	S	P	--	--	Y	2.7.3.3.2.2.1
第 12～24 週	-	--	O	--	--	P	--	Y	
投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量									
第 24 週	S	--	--	S	--	--	--	Y	
全 24 週間	--	S	--	--	S	--	--	Y	2.7.3.3.2.2.2
第 12～24 週	--	--	O	--	--	S	--	Y	
面接方式による TDI focal スコア [c]									
全 24 週間	--	--	--	S	S	--	--	N	
第 12～24 週	--	--	--	--	--	S	--	N	
TDI focal スコアの平均が MCID（1 点以上の改善）を達成した患者の割合 [c]									
全 24 週間	--	--	O	--	--	--	O	N	2.7.3.3.2.2.3
第 12～24 週	--	--	--	--	--	--	O	N	
SAC TDI focal スコア									
全 24 週間	--	Co-P	--	--	--	--	--	N	
第 12～24 週	--	--	--	--	--	--	--	N	
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 [c]									
全 24 週間	S	--	--	S	--	--	--	Y	
第 12～24 週 [d]	--	S	--	--	S	S	--	Y	
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均が MCID（4 点以上の改善）を達成した患者の割合 [c]									2.7.3.3.2.2.4
第 24 週	--	--	O	--	--	--	O	Y	
第 12～24 週 [d]	--	--	O	--	--	--	O	Y	
全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日使用回数	S	S	--	S[e]	S[e]	S[e]	--	N	2.7.3.3.2.2.5

表 3　　有効性評価項目（主要有効性試験）

	PT003006 及び PT003007 試験 [a]			PT003014 試験				併合解析	本概要での参照項
	申請アプローチ		補足解析 [b]	申請アプローチ			補足解析 [b]		
	米国	EU		米国/中国	EU/韓国/台湾	日本			
第 1 日目の効果発現までの時間	S	S	--	S	S	S	--	N	2.7.3.3.2.2.6
COPD 増悪 [c, f]									
中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間	--	--	O	--	--	--	O	Y	2.7.3.3.2.2.7
中等度又は重度の COPD 増悪率	--	--	O	--	--	--	O	Y	
COPD 初回増悪（重症度を問わず）までの期間	--	--	O	--	--	--	O	Y	
COPD 増悪率（重症度を問わず）	--	--	O	--	--	--	O	Y	
治療成功期間	--	--	O	--	--	--	O	Y	2.7.3.3.2.2.8
CID 及びその各要素発現までの期間	--	--	--	--	--	--	O	Y	2.7.3.3.2.2.9
死亡を含めた最初の CID までの期間	--	--	--	--	--	--	O	Y	
持続的 CID 及びその各要素発現までの期間	--	--	--	--	--	--	O	Y	
FEV_1 AUC_{0-12}（PFT サブスタディ）[g]									
第 12 週	P			-				N	2.7.3.3.2.2.10
第 1 日	O			-				N	

AUC_{0-12}：時間 0 から 12 時間後までの曲線下面積、CID：臨床的に重要な悪化、Co-P：複数の主要評価項目、EU：欧州連合、ITT：Intent-to-treat、MCID：臨床的に意義のある最小変化量、N：No、O：他の有効性評価項目、P：有効性の主要評価項目、PFT：肺機能検査、S：有効性の副次的評価項目、SAC：自己記入式コンピュータ化、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transitional Dyspnea Index、Y：Yes

注：　特記のない限り、有効性の解析には ITT 集団を用いた。各アプローチの規定により主要又は副次的でない項目は他の有効性評価項目とした。

注：　トラフ FEV_1、ピーク FEV_1、TDI focal スコア（PT003014 試験のみ）、及び SGRQ 総スコアの投与開始後各来院時におけるベースラインからの変化量は、その他の有効性評価項目として取り扱った。

a　PT003006 及び PT003007 試験はハイブリッド・アプローチにも用いられたが、本概要ではハイブリッド・アプローチについて述べないため、この表には含まれていない。ハイブリッド・アプローチに基づく結果は PT003006 試験の治験総括報告書 7 項及び PT003007 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

b　補足解析として実施した評価項目は主要又は副次的な評価項目とはしていない。

c　これらの評価項目は COPD Assessment Test（CAT）スコア別（10 以上、15 以上、20 以上）の層別解析も実施した（2.7.3.1.4.1項）。また、PT003014 試験では CAT スコア 15 以上の部分集団による解析を副次的評価項目とした。PT003006 及び PT003007 試験は本概要作成時に事後解析として実施した。

d　PT003006 及び PT003007 試験の治験総括報告書では本項目は“Over 24 weeks”と示されているが、実際は 3 試験共通で“Over Weeks 12 to 24”である。

e　PT003014 試験の治験総括報告書では、レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数を RVU（レスキュー薬としての Ventolin 使用患者）集団で解析した。RVU 集団は、ITT 集団の患者のうちベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数が 1.0 吸入/日以上の患者とした。
f　評価項目としての COPD 増悪は、個別試験では増悪例がわずかであったことから、3 試験の併合データでのみ解析した。
g　PT003006 及び PT003007 試験の PFT サブスタディでは、登録法に基づく階層は適用しなかった。

2.7.3.1.3.2 長期投与試験

2.7.3.1.3.2.1 PT003008 試験

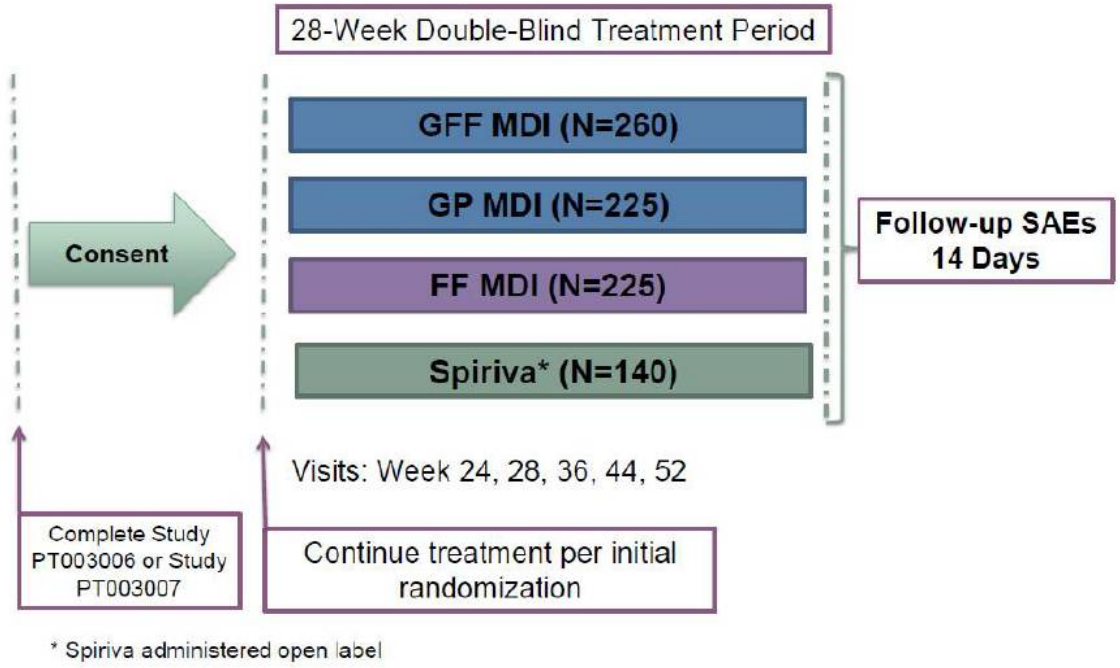
2.7.3.1.3.2.1.1 試験デザイン

PT003008 試験は、24 週間安全性・有効性試験 2 試験（PT003006 及び PT03007 試験）の継続長期投与試験である第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、反復投与、実薬対照、28 週間安全性試験であった。本試験では、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、FF MDI 9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 µg を 52 週間投与したときの長期的な安全性及び忍容性を評価した。本試験では非盲検の実薬対照として Spiriva 18 µg1 日 1 回投与群を設定した。試験の詳細は PT003008 試験の治験総括報告書 5.1 項を参照のこと。

中央管理の自動応答 Web 登録システムにより 28 週間の安全性の継続長期投与試験である PT003008 試験への継続参加の対象となる患者を無作為に選択した。組入れられた患者は、PT003006 又は PT003007 試験で割付けられていた治療を継続した。プラセボ MDI 群に割付けられていた患者、及び盲検性を維持するために実薬対照群に割付けられていた患者の一部には、PT003008 試験の組入れ対象としなかった。試験期間全体は、各患者の参加期間が最長 30 週間となるよう計画した。

PT003008 試験における最初の評価は、本試験として最初の来院となる Week 24 で実施した。Week 24 ではまた、禁止されている COPD 治療薬を使用しないよう再度患者に対して確認し、PT003006 及び PT003007 試験への参加時に調節した COPD 維持療法を継続するよう指示した。組入れ後は Week 28、36、44 及び 52 に検査・評価を実施した（図 3）。本試験の Week 52（Visit 15）を完了した患者に対しては Visit 15 から 14 日以上経過した後に電話による追跡調査を実施した。

図 3　　試験フロー図（PT003008 試験）



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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SAE：重篤な有害事象

2.7.3.1.3.2.1.2　　組入れ基準

いずれかの先行する試験（PT003006 又は PT003007 試験）の治療期を完了し、試験の手順及び治験薬の服薬を遵守した患者を本治験の対象とした。併用禁止薬を投与されていた患者は本治験から除外した。詳細な選択/除外基準は PT003008 試験の治験総括報告書 5.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.3.2.1.3　　有効性の評価項目

PT003008 試験で検討した有効性の評価項目のうち、本概要で要約したものを表 4に示す。すべての有効性評価項目の一覧は PT003008 試験の治験総括報告書 5.5.6 項を参照のこと。主要及び副次的評価項目の結果は2.7.3.2.2.1項に、有効性が 52 週間にわたり持続することを裏付ける結果は2.7.3.5項に示す。有効性評価項目の結果のうち本概要に提示しなかったものは、PT003008 試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 4　本概要に提示した有効性の評価項目（PT003008 試験）

	評価項目
主要	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変化量
副次的	全 52 週間における SAC TDI focal スコア
	全 52 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量
	全 52 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
	全 52 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量
その他	主要及び副次的評価項目のベースラインから各評価時点までの変化量
	全 52 週間における中等度又は重度の COPD 初回増悪までの期間
	全 52 週間における治療成功期間

COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 秒量、HFA：ハイドロフルオロアルカン、SAC：自己記入式コンピュータ化、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transitional Dyspnea Index

2.7.3.1.3.2.2　PT010007 試験（PT010006 試験を含む）

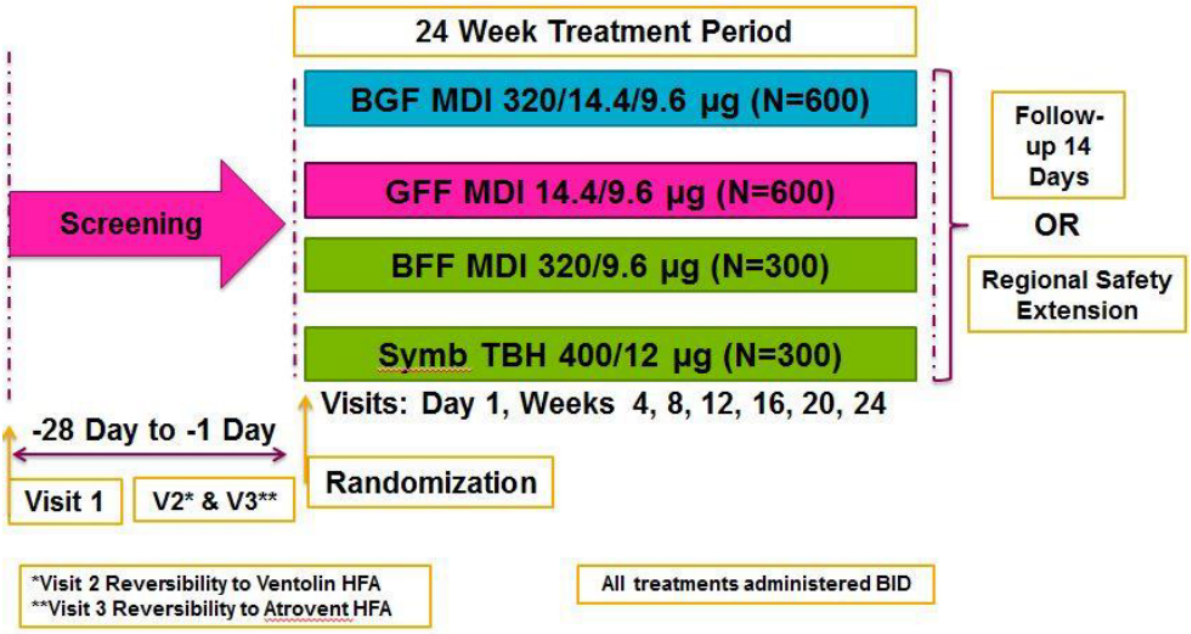
GFF MDI の長期投与試験である PT003008 試験には日本人患者が含まれておらず、日本人患者における GFF MDI の長期投与時の評価は PT010007 試験（PT010006 試験を含む）の GFF MDI 群から得られた計 52 週のデータを用いた。

2.7.3.1.3.2.2.1　試験デザイン

PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を、非盲検の実薬対照の Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 1 日 2 回投与も含めて比較検討する、多施設共同、24 週間反復投与、無作為化、二重盲検、並行群間比較、実薬対照試験であった。PT010007 試験は、PT010006 試験に参加した中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象に、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg を 1 日 2 回 28 週間継続投与したときの安全性及び有効性を実薬対照の Symbicort Turbuhaler と比較検討する多施設共同、28 週間反復投与、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。

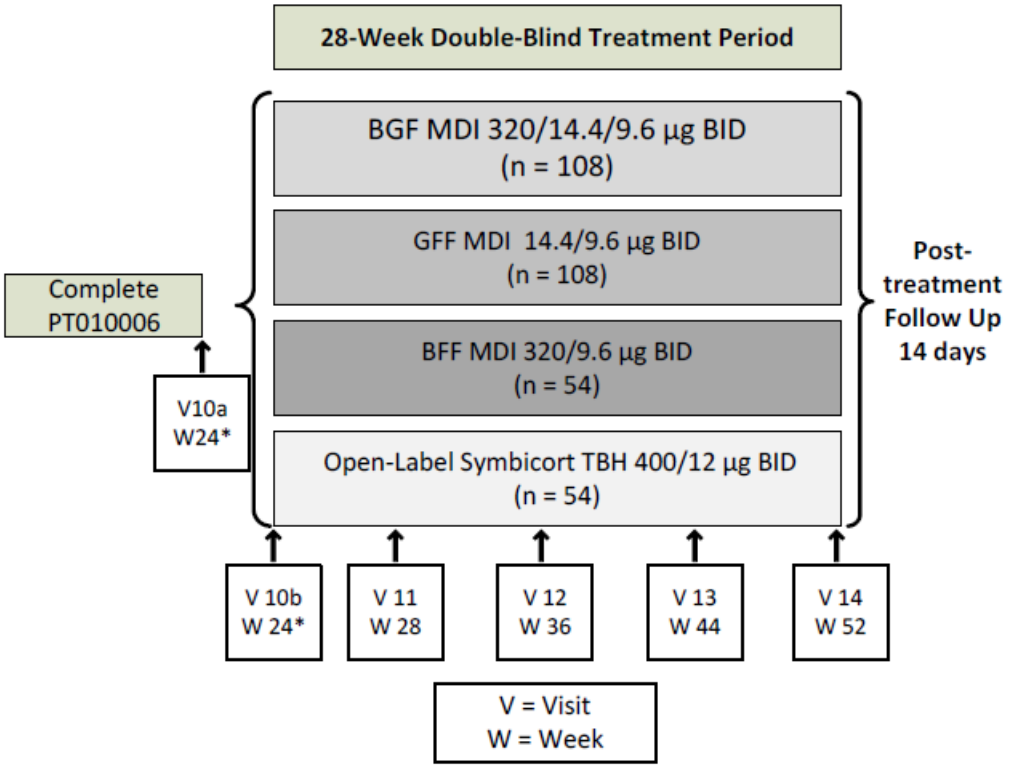
PT010006 及び PT010007 試験のデザインはそれぞれ PT003006/PT003007 及び PT003008 試験とほぼ同一であった（図 4及び図 5）。PT010006 試験のデザインの詳細は治験総括報告書 5.1 項を参照のこと。

図 4　　試験フロー図（PT010006 試験）



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

図 5　　試験フロー図（PT010007 試験）



BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BID：1 日 2 回、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
*　Visit 10a と Visit 10b は同じ来院時に実施する。Visit 10b は Visit 10a 完了後すぐに開始する。
注：症例数は、計画時における組入れ予定例数

2.7.3.1.3.2.2.2　組入れ基準

PT010006 及び PT010007 試験の組入れ基準は、それぞれ PT003006/PT003007 及び PT003008 試験とほぼ同一であった。PT010007 試験は、PT010006 試験の治療期を完了し、試験の手順及び治験薬の服薬を遵守した日本人患者を対象とした。PT010006 試験の詳細な選択／除外基準は治験総括報告書 5.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.3.2.2.3　有効性評価項目

PT010007 試験では以下の有効性項目を評価した。

- 全 52 週間及び各来院時点での朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数
- レスキュー薬としての Ventolin HFA を使用しなかった日数の割合
- COPD 増悪の発現割合

- 全 52 週間及び各来院時点での朝の投与前のトラフ FVC、PEFR、FEF25-75 のベースラインからの変化量
- 全 52 週間及び 4 週毎の EXACT 総スコア、11-項目 E-RS 総スコア、3 つのサブスケールスコアの症状（RS-息切れ、RS-咳および喀痰、RS-胸部症状）のベースラインからの変化

2.7.3.1.3.3 その他の試験

その他の有効性を裏付ける試験（PT003011、PT003012、PT003013、PT003018、PT009001 試験）及び日本人患者において GP MDI の用量を検討した試験（PT001004 試験）を表 5に要約した。

表 5　　その他の試験

試験	相	目的	デザイン/ 対照群	治験薬 用法・用量 [a,b] 経路	被験者	選択基準	本概要で示す有効性評価項目
その他の有効性を裏付ける試験							
PT003011	IIIb	GFF MDI による 24 時間の有効性（肺機能）プロファイル及び安全性をプラセボ MDI 及び Spiriva Respimat と比較検討する	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 3 群 3 期クロスオーバー	-GFF MDI 14.4/9.6 µg BID -プラセボ MDI BID -Spiriva Respimat 5 µg QD (非盲検) 経口吸入	中等症～最重症 COPD 患者	主要有効性試験と基本的に同一 (2.7.3.1.3.1.2項)	有効性評価項目は PT003011 及び PT003012 試験で共通（2.7.3.2.3.1項） **主要：** - 第 29 日目の FEV_1 AUC_{0-24} **副次的（特に指定する場合を除き 29 日目の評価）：** - FEV_1 AUC_{12-24} - FEV_1 AUC_{0-12} - 夕の投与後のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 - 朝の投与後のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 - 朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 - 第 30 日目における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 - 夕の投与後のピーク IC のベースラインからの変化量 - 朝の投与後のピーク IC のベースラインからの変化量 その他の有効性評価項目は各試験の治験総括報告書を参照のこと
PT003012	IIIb	GFF MDI による 24 時間の有効性（肺機能）プロファイル及び安全性をプラセボ MDI と比較検討する	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 群 2 期クロスオーバー	-GFF MDI 14.4/9.6 µg BID -プラセボ MDI BID 経口吸入	中等症～最重症 COPD 患者	主要有効性試験と基本的に同一 (2.7.3.1.3.1.2項)	

表 5　　その他の試験

試験	相	目的	デザイン/ 対照群	治験薬 用法・用量 [a,b] 経路	被験者	選択基準	本概要で示す有効性評価項目
PT003013	III	吸入スペーサー（Valved Holding Chamber）使用時と非使用時の GFF MDI の有効性、安全性及び PK を評価する	無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	-GFF MDI 吸入スペーサー使用/非使用とも 14.4/9.6 µg BID 経口吸入	中等症～最重症 COPD 患者	主要有効性試験と基本的に同一 (2.7.3.1.3.1.2項) ただし、主要有効性試験及び 24 時間スパイロメトリー試験で除外したクレアチニンクリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分以下の患者も含む	**主要：** 第 8 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（2.7.3.2.3.2 項） その他の有効性及び PK の評価項目は治験総括報告書を参照のこと
PT003018	IIIb	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 の効果をプラセボ MDI と比較検討する	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 群 2 期クロスオーバー	-GFF MDI 14.4/9.6 µg BID -プラセボ MDI BID 経口吸入	中等度～重度 COPD 患者	主要有効性試験と基本的に同一 (2.7.3.1.3.1.2項) ただし、最重症 COPD 患者を除く	2.7.3.2.3.3項参照。要約は臨床薬理 2.7.2.2.2.10.1 項で述べる。その他の有効性評価項目は治験総括報告書を参照のこと

表 5　　その他の試験

試験	相	目的	デザイン/ 対照群	治験薬 用法・用量 [a,b] 経路	被験者	選択基準	本概要で示す有効性評価項目
PT009001	IIb	BFF MDI の有効性及び安全性を BD MDI 及び FF MDI と比較検討する。また BFF MDI における BD の用量反応性を検討する	無作為化 二重盲検 5 群 4 期クロスオーバー	-BFF MDI 320/9.6 µg BID -BFF MDI 160/9.6 µg BID -BFF MDI 80/9.6 µg BID -BD MDI 320 µg BID -FF MDI 9.6 µg BID 経口吸入	中等度～重度 COPD 患者	主要有効性試験と基本的に同一 (2.7.3.1.3.1.2項) ただし、最重症の COPD 患者を除く	2.7.3.2.3.4項参照。その他の有効性評価項目は治験総括報告書を参照のこと
日本人患者における GP MDI の用量を検討した試験							
PT001004	IIb	日本人患者における GP MDI の有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較検討する。また GP MDI の用量反応性を検討する	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー	-GP MDI 28.8 µg BID -GP MDI 14.4 µg BID -GP MDI 7.2 µg BID -プラセボ MDI BID 経口吸入	中等度～重度 COPD 患者	主要有効性試験と基本的に同一 (2.7.3.1.3.1.2項) 日本人患者を対象に実施。FEV_1 の正常予測値は NHANES III の基準方程式 (NHANES III 2011) を用いず JRS の基準方程式 (JRS 2013) を用いて算出	2.7.3.2.4項参照。試験結果の要約は臨床薬理 2.7.2.2.2.8.3 項を、またその他の有効性評価項目は治験総括報告書を参照のこと

AUCx-y：x 時間から y 時間までの曲線下面積、BID：1 日 2 回投与、BD：ブデソニド、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、MDI：定量噴霧式吸入器、QD：1 日 1 回投与

a　本概要で示す 2012 年 12 月以降に実施した試験における GFF MDI、GP MDI 及び BGF MDI の用量は、グリコピロニウムの重量に基づく。具体的には、GFF MDI 14.4/9.6 µg にはグリコピロニウム 14.4 µg 及びホルモテロールフマル酸塩 9.6 µg が含まれ、GP MDI 14.4 µg にはグリコピロニウム 14.4 µg が含

まれる。GFF MDI 及び GP MDI 中のグリコピロニウム 14.4 μg とは、2012 年 12 月より前に実施した試験で使用されていたグリコピロレート（グリコピロニウム臭化物）の 18 μg と等しい。GFF MDI、GP MDI 及び BGF MDI の用量は当該試験の実施時期に用いられていた名称に基づく。

b　MDI の用量に関する記述はすべて噴霧器から放出された（マウスピースから出てきた）用量を示す。

2.7.3.1.3.4 用量選択を裏付ける試験

FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の用量選択の裏付けとなった試験を図 1及び表 2に要約する。FF MDI の有効性を評価した 3 用量試験の結果は、FF MDI の用量設定試験として臨床薬理 2.7.2.3.9.1 項に要約する。GP MDI 及び GFF MDI の有効性を評価した 7 試験の結果は、臨床薬理 2.7.2.3.9.2 項に要約する。

第 III 相試験で用いた用量を選択する際の裏付けとなった試験の有効性評価項目を併合解析した結果を2.7.3.1.3.4.1項に要約する。第 III 相試験で用いた用量を選択する際の裏付けとなった試験の詳細な試験デザイン、組入れ基準及び有効性の評価項目については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

日本人患者に対しては、第 III 相 PT003014 試験で用いられる GP 用量の妥当性を検討するため、日本人患者を対象とした PT001004 試験を実施した（2.7.3.1.2.1.5項及び表 5）。本項では、用量選択を裏付ける試験として PT001004 試験を除く 9 試験について以下に述べる。

2.7.3.1.3.4.1 有効性の評価項目

FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の第 III 相試験で用いた用量を選択する際の裏付けとなった 9 試験で評価したすべての有効性評価項目の一覧は各試験の治験総括報告書を参照のこと。

PT0010801 及び PT003003 試験を除くすべての試験において、有効性の主要評価項目は FEV_1 の AUC_{0-12} であった。有効性に関するすべての主要評価項目、重要な評価項目、副次的評価項目、探索的評価項目、及びその他の評価項目の結果は、各試験の治験総括報告書 5.5.3 項又は 5.5.4 項を参照のこと。

第 II 相反復投与試験 6 試験のデータによる併合解析を行った 5 つの有効性評価項目を表 6に示す（2.7.3.1.4.2項）。この併合解析の結果を GP MDI 及び GFF MDI の第 III 相試験で用いる用量選択を裏付けるものとして添付資料 Bに示す。

表 6 GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の用量選択を裏付ける第 II 相試験の併合解析に含めた有効性評価項目

	併合対象外 単回投与試験			併合対象 反復投与試験[a]						
	FF MDI		GP MDI	GP MDI 及び/又は GFF MDI						
有効性評価項目	PT0050801	PT005003	PT0010801	PT0031002	PT001002	PT003003	PT003004	PT001003	PT003005	併合解析
評価時期（日）	1	1	1	7	7	14	7	14	7	EoT
FEV_1 AUC_{0-12}[b]	P	P	S	P	P		P	P	P	Y
ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量[c]	S	S	P	S	S		S	S[f]	S	Y
朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量[d]	S		S	S	S	P[e]	S	S[f]	S	Y

表 6　GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の用量選択を裏付ける第 II 相試験の併合解析に含めた有効性評価項目

	併合対象外 単回投与試験			併合対象 反復投与試験 [a]						
	FF MDI		GP MDI	GP MDI 及び/又は GFF MDI						
有効性評価項目	PT0050801	PT005003	PT0010801	PT0031002	PT001002	PT003003	PT003004	PT001003	PT003005	併合解析
投与後 12 時間のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 [g]	S	S	S	S	S		S	S [f]	S	Y
FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$ [h]								E	E	Y

$AUC_{0\text{-}2}$：投与後時間 0 から 2 時間後までの曲線下面積、E：探索的、FEV_1：1 秒量、EoT：投与終了時、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、MDI：定量噴霧式吸入剤、P：主要、S：副次的、Y：Yes

a　すべての反復投与試験を GP MDI 及び GFF MDI の用量選択に用いた。PT0031002 試験は FF MDI の用量選択にも用いた。

b　FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ は名目測定時間に基づき全評価期間（12 時間）で標準化した。単位は L。

c　反復投与試験の PT0031002、PT001002、PT003004、PT001003 及び PT003005 試験、並び併合解析では、投与後 6 時間までのピーク FEV_1 のベースラインからの変化量について解析した。

d　投与前のトラフ FEV_1（PT0031002、PT001002 及び PT003004 試験では投与前 FEV_1）は、投与日の投与 60 分前と 30 分前の FEV_1 の平均値と定義した。

e　安全性試験の PT003003 試験では、朝の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量について、第 7 日と第 14 日の平均値を主要な有効性評価項目とした。

f　PT001003 試験では、朝の投与前及び投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量を第 7 日及び第 14 日に評価した。ピーク FEV_1 も、第 7 日（投与後 2 時間まで）及び第 14 日（投与後 6 時間まで）に評価した。

g　投与 12 時間後トラフ FEV_1 は、投与 11.5 時間後及び 12 時間後に測定した FEV_1 の平均値と定義した。

h　FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$ はほとんどの試験で評価項目とされていなかったが、PT003003 試験を除くすべての反復投与試験で FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$ のデータを収集し、第 II 相併合解析に含めた。

PT0010801 試験の治験総括報告書 5.5.3 項、PT001002 試験の治験総括報告書 5.5.4 項、PT001003 試験の治験総括報告書 5.5.4 項、PT0050801 試験の治験総括報告書 5.5.3 項、PT005003 試験の治験総括報告書 5.5.3 項、PT0031002 試験の治験総括報告書 5.5.4 項、PT003003 試験の治験総括報告書 5.5.4 項、PT003004 試験の治験総括報告書 5.5.4 項、PT003005 試験の治験総括報告書 5.5.4 項、併合第 II 相 SAP 2.2 項から引用

2.7.3.1.4　統計解析方法

個々の試験における統計解析の詳細は各試験の統計解析計画書（SAP）を参照のこと。併合解析の詳細は「PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の有効性・安全性の併合解析の統計解析計画書」（以下、併合 SAP）に記載した。第 III 相試験及び第 II 相試験の併合解析に使用した統計解析方法の概略を以下に示す。

2.7.3.1.4.1 第 III 相主要有効性試験

第 III 相併合解析で用いた解析方法は、主要有効性試験の SAP に規定の方法と概ね同じであった。主要有効性試験で用いた解析方法の詳細は PT003006/PT003007 試験の SAP、PT003014 試験の SAP、並びに PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の統計解析法添付資料を参照のこと。有効性の主要及び副次的評価項目、並びにその他の評価項目の併合解析に関する統計解析法について、以下に要約する。

第 III 相併合解析の目的は、個々の主要第 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 の有効性評価を裏付け、治療効果の大きさをより精密に推定し、また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 SGRQ 等、個々の試験では検出力が十分でない評価項目についても評価した。

個々の主要第 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とで類似しており、PT003006/PT003007/PT003014 試験の ITT 集団は、PT003006、PT003007 又は PT003014 試験において無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた患者と定義した。なお、無作為割付けされた治療群に基づいて解析した。重複して無作為割付けされた患者の取り扱いは2.7.3.3.1.2.2項に示す。

主要有効性試験には COPD 症状を有する患者と有さない患者の双方が含まれていたため、症状に関する評価項目の推定治療間差にベースラインの症状の程度が影響したことを考慮する必要がある。そこで、PT003014 試験の ITT 集団及び PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団について解析し、ベースラインの COPD Assessment Test（CAT）スコアと症状に関する評価項目である SGRQ、TDI（PT003014 試験のみ）及び COPD の増悪との関係を探った。

CAT スコアは連続変数であるため、ITT 集団をベースラインの CAT スコアに基づき 1）10 以上、2）15 以上、3）20 以上の 3 つの部分集団に分類した。PT003006 及び PT003007 試験実施時、GOLD ガイドラインでは MMRC グレード 2 以上又は CAT スコア 10 以上をより大きな症状を有する集団と定義しており（GOLD 2014）、これらの試験でも CAT スコア 10 以上を、症状を呈した集団の定義とした。PT003006 及び PT003007 試験完了後、事後的に併合解析を実施し、ベースラインの症状別に有効性の評価を行った。これら 2 試験及び文献を評価した結果、MMRC グレード 2 は、16～20 の範囲の平均 CAT スコアと等しいことを示唆するものであった（Martinez et al 2017）。これを受けて PT003014 試験では CAT スコア 15 以上を症状を呈した集団と規定した。また PT003014 試験では、症状を呈した集団による解析を副次的評価として第 1 種の過誤を強い意味で制御する手順に含めた。よって本概要では CAT スコアによる部分集団の結果は、CAT スコア 15 以上を閾値とした結果を中心に述べる。試験間の比較を可能とするために本概要作成時までに実施した PT003006 及び PT003007 試験のベースラインの CAT スコア別の事後的な解析は、Module 5.3.5.3 に示す。これら試験間の症状を呈した集団の定義の違いによる混乱を避けるために、本概要では“症状を呈した集団”の代わりに“CAT スコア 15 以上の部分集団”と表記する。

PT003006 試験では、可能な 10 の治療群の組合せのうち 8 つを重要な治療群間比較とした。内訳は以下の通り。

- GFF MDI、GP MDI、FF MDI、非盲検の Spiriva vs.プラセボ MDI
- GFF MDI vs.各成分単剤
- GFF MDI、GP MDI vs.非盲検の Spiriva

PT003007 及び PT003014 試験では、可能な 6 の治療群の組合せのうち 5 つを重要な治療群間比較とした。内訳は以下の通り。

- GFF MDI、GP MDI、FF MDI vs.プラセボ MDI
- GFF MDI vs.各成分単剤

各有効性評価項目についてこれらの比較を行った。無作為割付けされた治療群別に、また実施可能な治療群間比較すべてについて、各治療群間差の要約統計量を求めた。PT003006 試験のみで実施した GP MDI の Spiriva に対する非劣性の検証を除き（非劣性マージンは PT003006/PT003007 試験 SAP 参照）、これらの比較はすべて両側 p 値を用いた優越性の検定であった。すべての主要第 III 相試験において主要評価項目の第 1 種の過誤は強い意味で両側 5%に制御した。重要な副次的評価項目については、検定統計量の正の依存性に基づき（Sarkar 2008、Sarkar and Chang 1997）、Hochberg 法（Hochberg 1988）を用いて第 1 種の過誤を制御した。主要第 III 相試験における第 1 種の過誤のコントロールについての詳細は、PT003006/PT003007 試験の SAP 6.4.4 項及び PT003014 試験の SAP 6.4.4 項並びに PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の統計解析法添付資料を参照のこと。併合データに対しては、主要評価項目の規定以外に多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目に関しては、すべての観測データを無構造の共分散行列を用いた反復測定線形モデルに含めた。各主要第 III 相試験において pattern mixture model 及び累積レスポンダー解析を用いて欠測データに対する頑健性を評価した。

2.7.3.1.4.1.1 サブグループ解析

人口統計学的特性、曝露量及び服薬遵守率、並びにトラフ FEV_1（第 24 週、全 24 週間、及び第 12～24 週）のベースラインからの変化量について、下記のサブグループ別に解析した。

- 年齢区分（65 歳未満、65 歳以上、65～74 歳、75 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（アジア人、黒人/アフリカ系アメリカ人、白人、その他［アメリカ先住民/アラスカ先住民、ハワイ先住民/その他の太平洋諸島民、オーストラリア/ニュージーランド諸島民、その他］）
- 喫煙歴（元喫煙者、現喫煙者）
- Ventolin HFA 投与時の気道可逆性（あり、なし）
- Atrovent HFA 投与時の気道可逆性（あり、なし）
- ベースラインでの ICS 使用（あり、なし）
- GOLD 重症度（気流閉塞に基づく中等症、重症、最重症［下記参照］）
- GOLD 2017 分類（A、B、C、D）

さらに、ピーク FEV_1（Week 24 時点、24 週間の平均、及び Week 12～24 の期間における平均）のベースラインからの変化量について、ベースラインでの ICS 使用有無、GOLD 重症度及び GOLD 2017 分類別に解析した。

COPD 重症度の定義は以下のとおりとした。

- 中等症（GOLD 2：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満）
- 重症（GOLD 3：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 30%以上 50%未満）
- 最重症（GOLD 4：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 30%未満）

COPD 重症度が軽度（GOLD 1：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 80%以上）の患者はわずかであり、部分集団として評価可能な例数ではなかった。

元喫煙者とは、最初のスクリーニングの来院時に 6 週間以上禁煙している者と定義した。可逆性ありとは、Ventolin HFA 又は Atrovent HFA を 4 吸入後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加することと定義した。

CAT スコアによる部分集団解析については2.7.3.1.4.1項に記載した。

2.7.3.1.4.2 第 II 相用量選択試験

GP MDI 又は GFF MDI を用いた反復投与第 II 相試験 6 試験から得た情報を総合的に評価するため、併合解析を実施した。第 II 相試験による併合解析の目的は、単剤療法時、また FF MDI との併用時における GP MDI の用量反応性の評価を裏付けることであった。第 II 相併合解析で実施した統計解析の詳細については、「第 II 相試験の有効性・安全性の併合解析の統計解析計画書」（以下、併合第 II 相 SAP）に記載した。簡潔な要約を下に示す。

第 II 相併合解析に含めた 6 試験は、PT0031002、PT001002、PT003003、PT003004、PT001003、及び PT003005 試験であった。選択基準、試験のデザイン及び実施、ベースラインの人口統計学的特性は、各試験の治験総括報告書に記載されているように、6 試験を通して概ね類似していた。PT003003 試験以外の試験ではクロスオーバー・デザインを用いた。PT003003 試験から得られたデータはすべて第 1 投与期で得たものとして取り扱った。これらの試験で検討した評価項目は2.7.3.1.3.4.1項に示した。

修正 ITT（mITT）集団及び ITT 集団の定義は、併合解析に含めた各試験の SAP の定義に従った。有効性解析では mITT 集団を主要解析集団とみなした。感度分析として ITT 集団を用いた解析を行った。

併合解析に含めたすべての第 II 相試験の解析では、すべての有効性評価項目について治療群別の集計を行った。群間比較には線形モデルを用いた。

第 II 相試験併合解析では、有効性の各評価項目について、すべての組合せの治療群間比較を 2 つの有効性解析対象集団（mITT 及び ITT）について行った。これらの比較の p 値は、比較する治療が同等であるとの帰無仮説に基づいて、すなわち優越性の検定に基づいて算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、主要有効性試験、長期試験 PT003008 試験、及び有効性を裏付ける各試験について、有効性の主要及び副次的評価項目、並びに特定の他の評価項目の結果を記載する。それ以外の評価項目に関する結果は、個々の試験の治験総括報告書を参照のこと。COPD 患者を対象とした試験について、先に示した評価項目の結果を表形式で添付資料 Aに要約する。

本項では、個々の試験データについて簡潔に要約する。第 III 相試験の個別試験データについては、2.7.3.3.2項（主要有効性試験、24 時間スパイロメトリー試験、スペーサー試験）及び2.7.3.5項（PT003008 試験）に詳述する。

2.7.3.2.1 主要有効性試験

2.7.3.2.1.1 PT003006 試験

PT003006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に GFF MDI（14.4/9.6 μg 1 日 2 回）、GP MDI（14.4 μg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 μg 1 日 2 回）を投与したときの有効性及び安全性を、プラセボ MDI 及び実薬対照としての Spiriva（18 μg 1 日 1 回、非盲検投与）と比較する、米国、オーストラリア及びニュージーランドで実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、24 週間反復投与、プラセボ及び実薬対照試験であった。本試験の有効性にかかわる主要目的は、トラフ FEV_1 を評価項目として、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の有効性をプラセボ MDI と比較すること、また GFF MDI の有効性を各成分単剤と比較することであった。

本試験には 2103 例が無作為割付けされ、1695 例（80.6%）が第 24 週の来院を完了した。ITT 集団の人口統計学的特性及び基準値特性は全投与群で類似していた。ITT 集団の平均年齢は 62.8 歳（範囲 40～80 歳）、男性が 56.4%、女性が 43.6%であり、全体の 91.4%が白人であった。BMI の平均値は 28.2 kg/m^2（範囲 14.6～59.2 kg/m^2）であった。スクリーニング時の COPD の重症度は、軽症 0%（1 例）、中等症 53.1%、重症 40.9%、最重症 6.0%であった。スクリーニング時のスパイロメトリー測定値及び可逆性試験の結果は全投与群で類似していた。スクリーニング時の全患者における FEV_1 平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.296 L（予測値の 43.59%）、投与後 1.516 L（予測値の 51.09%）、Atrovent HFA 投与前 1.288 L（予測値の 43.37%）、投与後で 1.500 L（予測値の 50.56%）であった。

事前に規定した米国アプローチ及び EU アプローチにおける有効性の結果を以下に記載する。第 12～24 週における補足的な解析のデータは PT003006 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

2.7.3.2.1.1.1 米国アプローチ

米国アプローチによるプラセボ MDI 及び各成分単剤と比較した有効性の主要及び副次的評価項目の結果を表 7に示す。米国アプローチでは非盲検の Spiriva との比較は申請資料としなかった。Spiriva との比較結果は EU アプローチに関する2.7.3.2.1.1.2項を参照のこと。

表 7 米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003006 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
主要評価項目					
第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	91	86	150	64	59
95% CI	(53, 128)	(49, 123)	(114, 186)	(36, 92)	(31, 88)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*

表 7　米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003006 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
副次的評価項目					
全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	98	93	158	64	60
95% CI	(71, 124)	(67, 120)	(132, 183)	(44, 84)	(39, 80)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	158	198	291	93	133
95% CI	(117, 199)	(158, 238)	(252, 331)	(63, 124)	(102, 164)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-0.19	-1.87	-2.52	-0.64	-2.33
95% CI	(-2.37, 2.00)	(-4.05, 0.30)	(-4.64, -0.39)	(-2.30, 1.01)	(-4.00, -0.66)
p 値	0.8671	0.0911	0.0202*	0.4451	0.0063*
全 24 週間のレスキュー薬としての Ventlin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）					
LSM Diff.	-0.83	-1.08	-1.08	-0.01	-0.26
95% CI	(-1.18, -0.48)	(-1.43, -0.73)	(-1.43, -0.74)	(-0.27, 0.26)	(-0.53, 0.01)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	0.9683	0.0619
第 1 日目における効果発現までの時間 [a]					
p 値：5 分後	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
p 値：15 分後	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
*：統計学的に有意。主要及び副次的評価項目は逐次法及び同時法を組み合わせて第 1 種の過誤を制御した（2.7.3.1.4.1項）。
a　各製剤（GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI）で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現とした。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

米国アプローチによる GFF MDI の有効性の主要及び副次的評価項目に関する結果を以下に要約する。

- GFF MDI は、プラセボ MDI 及び各成分単剤と比較して、主要評価項目である第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、副次的評価項目である全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、及び第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善を示した（いずれも $p<0.0001$）。第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で評価した QOL に関しては、GFF MDI は、プラセボ MDI 及び GP MDI と比較して統計学的に有意な

改善を示し（それぞれ p=0.0202 及び p=0.0063）、FF MDI と比較して数値的な改善を示した。全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に関しては、GFF MDI はプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善を示し、GP MDI と比較して数値的な改善を示したが、FF MDI との比較では改善はみられなかった。第 1 日目における GFF MDI の効果発現までの時間は 5 分であった。

米国アプローチによる GP MDI 及び FF MDI の有効性の主要及び副次的評価項目に関する結果は2.7.3.3.2.2項に記載する。詳細は PT003006 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して肺機能及び症状に関する評価項目を概ね改善し、GFF MDI によるプラセボ MDI と比較したときの改善を裏付ける結果であった。

以上、本試験の結果は COPD 患者に対する GFF MDI 14.4/9.6 μg、GP MDI 14.4 μg 及び FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回投与の有効性を裏付けるものであった。

2.7.3.2.1.1.2 EU アプローチ

EU アプローチによるプラセボ MDI 及び各成分単剤と比較した有効性の共主要及び副次的評価項目の結果を表 8に示す。非盲検の Spiriva との比較の詳細は PT003006 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

表 8 EU アプローチ：有効性の共主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI、各成分単剤及び Spiriva との比較結果の概要（PT003006 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較		Spiriva
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs Spiriva 18 μg
共主要評価項目						
全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）						
LSM Diff.	98	93	158	64	60	29
95% CI	(71, 124)	(67, 120)	(132, 183)	(44, 84)	(39, 80)	(9, 49)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	0.0052*
全 24 週間の SAC TDI focal スコア（点）						
LSM Diff.	0.20	0.30	0.47	0.16	0.27	0.08
95% CI	(-0.06, 0.46)	(0.04, 0.56)	(0.21, 0.72)	(-0.03, 0.36)	(0.07, 0.47)	(-0.12, 0.27)
p 値	0.1321	0.0219*	0.0003*	0.1060	0.0086#	0.4549
副次的評価項目						
全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）						
LSM Diff.	165	206	288	81	123	97
95% CI	(136, 194)	(177, 236)	(259, 317)	(59, 104)	(100, 146)	(74, 119)
p 値	<.0001#	<.0001*	<.0001#	<.0001#	<.0001#	<.0001#
全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[a]（点）						
LSM Diff.	-0.49	-1.63	-2.39	-0.75	-1.90	-0.48
95% CI	(-2.21, 1.24)	(-3.35, 0.09)	(-4.07, -0.71)	(-2.08, 0.57)	(-3.24, -0.57)	(-1.79, 0.84)
p 値	0.5811	0.0625	0.0053#	0.2640	0.0052#	0.4782

表 8　EU アプローチ：有効性の共主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI、各成分単剤及び Spiriva との比較結果の概要（PT003006 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較		Spiriva
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs Spiriva 18 μg
全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）						
LSM Diff.	-0.83	-1.08	-1.08	-0.01	-0.26	-0.34
95% CI	(-1.18, -0.48)	(-1.43, -0.73)	(-1.43, -0.74)	(-0.27, 0.26)	(-0.53, 0.01)	(-0.61, -0.07)
p 値	<.0001#	<.0001*	<.0001#	0.9683	0.0619	0.0126#
第 1 日目における効果発現までの時間 [b]						
p 値：5 分後	<.0001#	<.0001*	<.0001#	NA	NA	NA
p 値：15 分後	<.0001#	<.0001*	<.0001#	NA	NA	NA

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、SAC：自己記入式コンピュータ化、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transitional Dyspnea Index

*：統計学的に有意。#：名目上有意（p<0.05 だが第 1 種の過誤を制御しておらず統計学的には有意でない）。共主要及び副次的評価項目は逐次法及び同時法を組み合わせて第 1 種の過誤を制御した（2.7.3.1.4.1項）

a　PT003006 試験では、無作為割付けから第 12 週まで SGRQ 総スコアの評価はなかったため、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 24 週間における同変化量として示した。

b　各製剤（GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI）で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現とした。

PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

EU アプローチによる GFF MDI の有効性の共主要及び副次的評価項目に関する結果を以下に要約する。

- GFF MDI は、プラセボ MDI 及び各成分単剤と比較して、共主要評価項目の 1 つである全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善を示した（いずれも p<0.0001）。もう 1 つの共主要評価項項目である全 24 週間の SAC TDI focal スコアにおいても、GFF MDI はプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善を示した（p=0.0003）。しかし FF MDI との比較では、GFF MDI は全 24 週間の SAC TDI focal スコアにおいて数値的な改善を示したものの、統計学的な有意差を示せなかった。したがって、SAC TDI focal スコアの GFF MDI と GP MDI との比較及び残りの評価項目での GFF MDI とプラセボ MDI 又は各成分単剤との比較において、正式な統計学的仮説検定に基づく解釈はできなかった。副次的評価に関しては、すべて評価項目において GFF MDI はプラセボ MDI と比較して名目上有意な改善を示した（全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量：p<0.0001、全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量：p=0.0053、全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量：p<0.0001）。第 1 日目の GFF MDI の効果

発現までの時間は 5 分であったが、第 1 種の過誤を制御するための検定手順による正式な統計学的仮説検定に基づく解釈はできなかった。

- 配合剤における GP MDI 及び FF MDI の上乗せ効果に関しては以下のとおりであった。
  - GP の上乗せ効果：GFF MDI は FF MDI と比較して、共主要評価項目の 1 つである全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善を示し（p<0.0001）、もう 1 つの主要評価項目である全 24 週間の SAC TDI focal スコアの数値的な改善を示した（p=0.1060）。副次的評価項目では、全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に名目上有意な改善を示し（p<0.0001）、全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に数値的な改善を示した。全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量は、GFF MDI と FF MDI で同程度であった。
  - FF の上乗せ効果：GFF MDI は GP MDI と比較して、共主要評価項目の 1 つである全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善を示し（p<0.0001）、もう 1 つの主要評価項目である全 24 週間の SAC TDI focal スコア、副次的評価項目である全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、及び全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に名目上有意な改善を示した（それぞれ p=0.0086、p<0.0001 及び p=0.0052）。全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量では、GFF MDI は GP MDI と比較して数値的な改善を示した。
- GFF MDI と非盲検の Spiriva との比較結果は以下のとおりである。
  - GFF MDI は非盲検の Spiriva と比較して、共主要評価項目の 1 つである全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善を示した（p=0.0052）。もう 1 つの主要評価項目である全 24 週間の SAC TDI focal スコアは、GFF MDI と Spiriva で同程度であった。全 24 週間の SAC TDI focal スコアにおいて GFF MDI と Spiriva に有意差が認められなかったことから、第 1 種の過誤の制御法に基づき、副次的評価項目に関する両者の比較の統計学的推測は実施しなかった。副次的評価項目である全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、及び全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量について、GFF MDI は非盲検の Spiriva と比較して名目上有意な改善を示した（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0126）。全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で測定した QOL に関して、GFF MDI は非盲検の Spiriva と比較して数値的な改善を示した。

EU アプローチにおける GP MDI 及び FF MDI の有効性の共主要及び副次的評価項目に関する結果は2.7.3.3.2.2項に記載し、詳細は PT003006 試験の治験総括報告書 7 項に示す。GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して肺機能及び症状に関する評価項目を概ね改善し、これはプラセボ MDI と比較したときの GFF MDI による改善を裏付ける結果であった。

共主要評価項目の 1 つである全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に関して、GP MDI は非盲検の Spiriva に対して非劣性であることが検証された（PT003006 試験の治験総括報告書 表 7-3）。もう 1 つの主要評価項目である全 24 週間の SAC TDI focal スコア及び副次的評価項目に関しては、GP MDI と Spiriva の差の 95% CI が規定の非劣性マージン内にあったものの、全 24 週間の SAC TDI focal スコアにおける GP MDI とプラセボ MDI のゲートキーピング法による比較が統計学的に有意にならなかったことから、これらの結果は統計学的な非劣性ではなく名目上の非劣性であった。同様に、残る副次的評価項目に関する GP MDI と Spiriva との比較も名目上の非劣性であった。

以上、本試験の結果はCOPD患者に対するGFF MDI 14.4/9.6 μg、GP MDI 14.4 μg及びFF MDI 9.6 μg 1日2回投与の有効性を裏付けていた。

2.7.3.2.1.2 PT003007試験

PT003007試験は、中等症から最重症のCOPD患者を対象に、GFF MDI（14.4/9.6 μg 1日2回）、GP MDI（14.4 μg 1日2回）及びFF MDI（9.6 μg 1日2回）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較する、米国で実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、24週間反復投与、プラセボ対照試験であった。本試験の有効性にかかわる主要目的は、トラフFEV_1を評価項目として、GFF MDI、FF MDI及びGP MDIによる治療の有効性をプラセボ MDIと比較すること、またGFF MDIの有効性を各成分単剤と比較することであった。

本試験には1615例が無作為割付けされ、1308例（81.0%）が第24週の来院を完了した。ITT集団の人口統計学的特性及び基準値特性は、全投与群で類似していた。ITT 集団の平均年齢は62.9歳（範囲40～80歳）、男性が55.1%、女性が44.9%であり、全体の90.3%が白人であった。BMIの平均値は28.3 kg/m^2（範囲14.2～61.4 kg/m^2）であった。スクリーニング時のCOPDの重症度は、軽症0.1%（1例）、中等症53.0%、重症42.7%。最重症4.2%であった。スクリーニング時のスパイロメトリー測定値及び可逆性試験の結果は全投与群で類似していた。スクリーニング時の全患者におけるFEV_1平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.311 L（予測値の 44.48%）、投与後1.528 L（予測値の 51.92%）であり、Atrovent HFA 投与前 1.304 L（予測値の 44.26%）、投与後1.511 L（予測値の51.37%）であった。

事前に規定した米国アプローチ及びEUアプローチでの有効性の結果を以下に記載する。第12～24週における補足的な解析のデータはPT003007試験の治験総括報告書7項を参照のこと。

2.7.3.2.1.2.1 米国アプローチ

米国アプローチによるプラセボ MDI 及び各成分単剤と比較した有効性の主要及び副次的評価項目の結果を表 9に示す。

表 9 米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003007試験、ITT集団）

	プラセボMDIとの比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
主要評価項目					
第24週時の朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	49	47	103	56	54
95% CI	(12, 87)	(10, 85)	(67, 140)	(27, 85)	(25, 83)
p値	0.0100*	0.0138*	<.0001*	0.0002*	0.0003*
副次的評価項目					
全24週間の朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	74	72	129	57	55
95% CI	(47, 100)	(45, 98)	(103, 155)	(36, 78)	(34, 76)
p値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*

表 9　米国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003007 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	140	185	267	81	126
95% CI	(99, 182)	(143, 227)	(226, 308)	(49, 114)	(94, 159)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-0.94	-1.06	-1.72	-0.66	-0.78
95% CI	(-3.07, 1.20)	(-3.20, 1.09)	(-3.80, 0.37)	(-2.32, 0.99)	(-2.43, 0.86)
p 値	0.3902	0.3349	0.1060	0.4334	0.3518
全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）					
LSM Diff.	-0.47	-0.75	-1.04	-0.29	-0.57
95% CI	(-0.80, -0.14)	(-1.08, -0.42)	(-1.37, -0.72)	(-0.55, -0.03)	(-0.83, -0.31)
p 値	0.0053*	<.0001*	<.0001*	0.0274#	<.0001*
第 1 日目における効果発現までの時間 [a]					
p 値：5 分後	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
p 値：15 分後	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
*：統計学的に有意。#：名目上有意（p<0.05 だが第 1 種の過誤を制御しておらず統計学的には有意でない）。主要及び副次的評価項目は逐次法及び同時法を組み合わせて第 1 種の過誤を制御した（2.7.3.1.4.1項）
a　各製剤（GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI）で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現とした。
PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

米国アプローチによる GFF MDI の有効性の主要及び副次的評価項目に関する結果を以下に要約する。

- GFF MDI は、プラセボ MDI 及び各成分単剤（GP MDI 及び FF MDI）と比較して、主要評価項目である第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善を示した（それぞれ p<0.0001、p=0.0003 及び p=0.0002）。副次的評価項目である全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、及び第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量においても、GFF MDI はプラセボ MDI 及び各成分単剤と比較して統計学的に有意な改善を示した（いずれも p<0.0001）。第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で測定した QOL に関しては、GFF MDI はプラセボ MDI 及び各単剤成分と比較して数値的な改善を示した。全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に関しては、GFF MDI はプラセボ MDI 及び GP MDI と比較して統計学的に有意な改善を示したが（いずれも p<0.0001）、FF MDI との比較では得られた p 値 0.0274 が調

整後 α 値 0.0250 を下回らなかったため、Hochberg 法に従い名目上有意な改善にとどまった。第 1 日目における GFF MDI の効果発現までの時間は 5 分であった。

米国アプローチによる GP MDI 及び FF MDI の有効性の主要及び副次的評価項目に関する結果は2.7.3.3.2.2項に記載し、詳細は PT003007 試験の治験総括報告書 7 項に示す。GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して肺機能及び症状に関する評価項目を概ね改善し、プラセボ MDI と比較したときの GFF MDI による改善を裏付ける結果であった。

以上、本試験の結果は COPD 患者に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与の有効性を裏付けるものであった。

2.7.3.2.1.2.2 EU アプローチ

EU アプローチによるプラセボ MDI 及び各成分単剤と比較した有効性の共主要及び副次的評価項目の結果を表 10に示す。

表 10 EU アプローチ：有効性の共主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003007 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 µg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs GP MDI 14.4 µg
共主要評価項目					
全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	74	72	129	57	55
95% CI	(47, 100)	(45, 98)	(103, 155)	(36, 78)	(34, 76)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
全 24 週間の SAC TDI focal スコア（点）					
LSM Diff.	0.12	0.06	0.33	0.28	0.21
95% CI	(-0.11, 0.35)	(-0.18, 0.29)	(0.11, 0.56)	(0.10, 0.46)	(0.03, 0.40)
p 値	0.3205	0.6409	0.0041*	0.0028*	0.0199*
副次的評価項目					
全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	149	203	278	76	129
95% CI	(119, 179)	(173, 232)	(249, 308)	(52, 99)	(106, 153)
p 値	<.0001#	<.0001#	<.0001*	<.0001*	<.0001*
全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[a]（点）					
LSM Diff.	-0.38	-0.44	-1.66	-1.22	-1.28
95% CI	(-2.11, 1.35)	(-2.18, 1.29)	(-3.34, 0.02)	(-2.56, 0.13)	(-2.62, 0.06)
p 値	0.6668	0.6167	0.0534	0.0760	0.0605
全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）					
LSM Diff.	-0.47	-0.75	-1.04	-0.29	-0.57
95% CI	(-0.80, -0.14)	(-1.08, -0.42)	(-1.37, -0.72)	(-0.55, -0.03)	(-0.83, -0.31)
p 値	0.0053#	<.0001#	<.0001*	0.0274#	<.0001*

表 10　EU アプローチ：有効性の共主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003007 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
第 1 日目における効果発現までの時間 [b]					
p 値：5 分後	<.0001#	<.0001#	<.0001*	NA	NA
p 値：15 分後	<.0001#	<.0001#	<.0001*	NA	NA

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均。MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、SAC：自己記入式コンピュータ化、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transitional Dyspnea Index

*：統計学的に有意。#：名目上有意（p<0.05 だが第 1 種の過誤を制御しておらず統計学的には有意でない）。共主要及び副次的評価項目は逐次法及び同時法を組み合わせて第 1 種の過誤を制御した（2.7.3.1.4.1項）

a　PT003007 試験では、無作為割付けから第 12 週まで SGRQ 総スコアの評価はなかったため、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 24 週間における同変化量として示した。

b　各製剤（GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI）で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現とした。

PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

EU アプローチによる GFF MDI の有効性の共主要及び副次的評価項目に関する結果を以下に要約する。

- GFF MDI は、プラセボ MDI 及び各成分単剤との比較において、共主要評価項目である全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（いずれも p<0.0001）及び全 24 週間の SAC TDI focal スコア（p≤0.0199）に統計学的に有意な改善を示した。副次的評価項目である全 24 週間の投与 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、及び全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量では、GFF MDI はプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善を示した（いずれも p<0.0001）。全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で測定した QOL では、GFF MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示した。第 1 日目における GFF MDI の効果発現までの時間は 5 分であった。
- 配合剤における GP MDI 及び FF MDI の上乗せ効果に関しては以下のとおりであった。
  - GP の上乗せ効果：GFF MDI は FF MDI と比較して、共主要評価項目である全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、及び全 24 週間の SAC TDI focal スコア、並びに副次的評価項目である全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量において統計学的に有意な改善を示し（それぞれ p<0.0001、p=0.0028 及び p<0.0001）、全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量において数値的な改善を示した。FF MDI との比較では、GFF MDI は全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量の改善を示したが、得られた p 値 0.0274 が Hochberg 法による調整後の α 値 0.0250 を下回らなかったことから、名目上の有意にとどまった。
  - FF の上乗せ効果：GFF MDI は GP MDI と比較して、共主要評価項目である全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、及び全 24 週間の SAC TDI

focal スコア、並びに副次的評価項目である全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量、及び全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量において、統計学的に有意な改善を示した（それぞれ p<0.0001、p=0.0199、p<0.0001 及び p<0.0001）。また、GFF MDI は、GP MDI と比較して、全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に数値的な改善を示した。

EU アプローチによる GP MDI 及び FF MDI の有効性の共主要及び副次的評価項目に関する結果は2.7.3.3.2.2項に記載し、詳細は PT003007 試験の治験総括報告書 7 項に示す。GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して肺機能及び症状に関する評価項目を概ね改善し、プラセボ MDI と比較したときの GFF MDI による改善を裏付ける結果であった。

以上、本試験の結果は COPD 患者に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与の有効性を裏付けるものであった。

2.7.3.2.1.3 PT003014 試験

PT003014 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI（14.4/9.6 µg 1 日 2 回）、GP MDI（14.4 µg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボ MDI と比較する、アジア、EU、ロシア及び米国を含む計 11 か国で実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、24 週間反復投与、プラセボ対照試験であった。本試験の有効性にかかわる主要目的は、トラフ FEV_1 を評価項目として、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI による治療の有効性をプラセボ MDI と比較すること、また GFF MDI の有効性を各成分単剤と比較することであった。

本試験には 1756 例が無作為割付けされ、1528 例（87.0%）が第 24 週の来院を完了した。ITT 集団の人口統計学的特性及び基準値特性は、全投与群で類似していた。ITT 集団の平均年齢は 64.2 歳（範囲 40～80 歳）、男性が 74.1%、女性が 25.9%であり、全体の 56.7%が白人、40.2%がアジア人であった。BMI の平均値は 26.4 kg/m^2（範囲 13.2～64.1 kg/m^2）であった。スクリーニング時の COPD の重症度は、軽症 1.5%、中等症 59.8%、重症 35.5%。最重症 3.3%であった。スクリーニング時のスパイロメトリー測定値及び可逆性試験の結果は全投与群で類似していた。スクリーニング時の全患者における FEV_1 平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.324 L（予測値の 47.04%）、投与後 1.526 L（予測値の 54.24%）であり、Atrovent HFA 投与前 1.314 L（予測値の 46.68%）、投与後 1.509 L（予測値の 53.59%）であった。CAT スコア 15 以上の部分集団（症状を呈した集団）及びレスキュー薬としての Ventolin HFA を使用した（RVU）集団では、ITT 集団と比較し人口統計学的特性及び基準値特性にいくらか相違が認められた。これについては2.7.3.3.1.4項に記載する。症状を呈した集団及び RVU 集団の双方とも、該当する患者数は ITT 集団全体のほぼ半数であった。

2.7.3.2.1.3.1 米国／中国アプローチ

米国／中国アプローチによる有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要を表 11に示す。

表 11　米国／中国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
主要評価項目					
第 24 週時の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	105	92	165	72	59
95% CI	(71, 140)	(58, 126)	(132, 198)	(46, 99)	(33, 86)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
副次的評価項目					
全 24 週間の TDI focal スコア（点）					
LSM Diff.	0.47	0.65	0.80	0.15	0.33
95% CI	(0.14, 0.81)	(0.31, 0.99)	(0.47, 1.13)	(-0.11, 0.41)	(0.07, 0.59)
p 値	0.0060*	0.0002*	<.0001*	0.2530	0.0125*
症状を呈した集団[a]における全 24 週間の TDI focal スコア（点）					
LSM Diff.	0.32	0.53	0.73	0.20	0.41
95% CI	(-0.20, 0.83)	(0.01, 1.05)	(0.22, 1.23)	(-0.21, 0.60)	(0.01, 0.81)
p 値	0.2253	0.0443*	0.0048*	0.3379	0.0425*
全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	99	83	155	72	55
95% CI	(73, 125)	(57, 109)	(129, 180)	(52, 92)	(35, 76)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 24 週時の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	158	192	303	111	145
95% CI	(120, 196)	(154, 230)	(266, 340)	(81, 140)	(115, 174)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-2.78	-4.70	-4.40	0.30	-1.62
95% CI	(-4.82, -0.74)	(-6.74, -2.66)	(-6.39, -2.41)	(-1.27, 1.87)	(-3.19, -0.05)
p 値	0.0077*	<.0001*	<.0001*	0.7084	0.0427*
症状を呈した集団[a]における第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-2.23	-6.22	-5.33	0.89	-3.10
95% CI	(-5.46, 1.00)	(-9.50, -2.95)	(-8.52, -2.14)	(-1.65, 3.44)	(-5.59, -0.61)
p 値	0.1757	0.0002*	0.0011*	0.4908	0.0148*
RVU 集団[b]における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）					
LSM Diff.	-0.21	-0.57	-0.98	-0.41	-0.77
95% CI	(-0.71, 0.29)	(-1.06, -0.07)	(-1.47, -0.49)	(-0.80, -0.03)	(-1.16, -0.38)
p 値	0.4127	0.0257*	<.0001*	0.0345[#]	0.0001*

表 11　米国／中国アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
第 1 日目における効果発現までの時間 [c]					
p 値：5 分後	0.0002*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
p 値：15 分後	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、RVU：レスキュー薬としての Ventolin 使用（Rescue Ventolin user）、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transitional Dyspnea Index
*：統計学的に有意。#：名目上有意（p<0.05 だが第 1 種の過誤を制御しておらず統計学的には有意でない）。主要及び副次的評価項目は逐次法及び同時法を組み合わせての第 1 種の過誤を制御した（2.7.3.1.4.1項）

a　ITT 集団のうち Visit 2 の CAT スコアが 15 以上の患者を対象とした。

b　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 の平均使用回数が 1 噴霧/日以上であった患者を対象とした。

c　各製剤（GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI）で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現とした。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

米国／中国アプローチにおいて ITT 集団を用いた主要及び副次的評価では、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、いずれの項目もプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善を示した（p≤0.0077、表 11）。また、ITT 集団を用いた評価項目において、GFF MDI は GP MDI とのすべての比較、及び FF MDI との多くの比較で統計学的に有意な差を示した。例外は、呼吸困難を評価する全 24 週間の TDI focal スコアにおいて、GFF MDI は FF MDI と比較して数値的な改善にとどまったこと、また QOL を評価する第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量において、FF MDI と比較して GFF MDI に改善がみられなかったことであった。第 1 日目における GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の効果発現までの時間は 5 分であった。

米国／中国アプローチでは、全 24 週間の TDI focal スコア、及び第 24 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量について、症状を呈した集団を用いても評価した。第 1 の過誤を制御した結果は、概ねすべての比較において ITT 集団による結果と同様であった。例外として、両評価項目とも GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示したが、その差は統計学的に有意でなかった。

全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量を、RVU 集団を用いて評価した。その結果、GFF MDI はプラセボ MDI 及び GP MDI と比較して、また FF MDI はプラセボ MDI と比較して、統計学的に有意な差を示した（p≤0.0257）。GFF MDI と FF MDI との比較では、得られた p 値（p=0.0345）が Hochberg 法により設定された α 値を下回らなかったため、名目上の有意にとどまった。GP MDI とプラセボ MDI との比較では、GP MDI による数値的な改善が示されたが、その差は統計学的に有意ではなかった。

2.7.3.2.1.3.2 日本アプローチ

日本アプローチによる有効性の主要及び副次的評価項目の結果の概要を表 12に示す。

表 12 日本アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
主要評価項目					
第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	99	80	153	73	54
95% CI	(70, 128)	(50, 109)	(125, 181)	(51, 96)	(31, 76)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
副次的評価項目					
第 12～24 週の TDI focal スコア（点）					
LSM Diff.	0.54	0.69	0.84	0.14	0.30
95% CI	(0.17, 0.91)	(0.32, 1.06)	(0.48, 1.20)	(-0.14, 0.43)	(0.01, 0.58)
p 値	0.0041*	0.0002*	<.0001*	0.3203	0.0411#
症状を呈した集団[a]における第 12～24 週の TDI focal スコア（点）					
LSM Diff.	0.41	0.64	0.79	0.15	0.38
95% CI	(-0.15, 0.97)	(0.07, 1.21)	(0.24, 1.35)	(-0.29, 0.60)	(-0.05, 0.82)
p 値	0.1518	0.0282*	0.0052*	0.4958	0.0865
第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	159	185	298	113	139
95% CI	(125, 192)	(151, 219)	(265, 331)	(87, 139)	(113, 166)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-1.88	-3.23	-3.50	-0.27	-1.62
95% CI	(-3.60, -0.16)	(-4.95, -1.51)	(-5.18, -1.82)	(-1.59, 1.05)	(-2.94, -0.30)
p 値	0.0320#	0.0002*	<.0001*	0.6908	0.0165*
症状を呈した集団[a]における第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-0.84	-4.15	-3.83	0.32	-2.99
95% CI	(-3.65, 1.97)	(-7.00, -1.30)	(-6.60, -1.06)	(-1.89, 2.53)	(-5.15, -0.84)
p 値	0.5570	0.0044*	0.0068*	0.7787	0.0066*
RVU 集団[b]における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）					
LSM Diff.	-0.21	-0.57	-0.98	-0.41	-0.77
95% CI	(-0.71, 0.29)	(-1.06, -0.07)	(-1.47, -0.49)	(-0.80, -0.03)	(-1.16, -0.38)
p 値	0.4127	0.0257*	<.0001*	0.0345#	0.0001*
第 1 日目における効果発現までの時間[c]					
p 値：5 分後	0.0002*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
p 値：15 分後	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、RVU：レスキュー薬としての Ventolin 使用（Rescue Ventolin user）、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transitional Dyspnea Index
*：統計学的に有意。#：名目上有意（$p<0.05$ だが第 1 種の過誤を制御しておらず統計学的には有意でない）。主要及び副次的評価項目は逐次法及び同時法を組み合わせての第 1 種の過誤を制御した（2.7.3.1.4.1項）
a ITT 集団のうち Visit 2 の CAT スコアが 15 以上の患者を対象とした。
b 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 の平均使用回数が 1 噴霧/日以上であった患者を対象とした。
c 各製剤（GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI）で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現とした。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

日本アプローチにおいて ITT 集団を用いた主要及び副次的評価項目では、以下に示す例外を除き、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して、統計学的に有意な差を示した（$p\leq0.0041$）。例外は、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量において、GP MDI とプラセボ MDI との比較で得られた p 値（$p=0.0320$）が、Hochberg 法により設定された α 値を下回らなかったために名目上の有意にとどまったことであった（表 12）。ITT 集団を用いた主要及び副次的評価項目のほとんどにおいて、GFF MDI は GP MDI と比較して統計学的に有意な差を示したが（$p\leq0.0165$）、全 24 週間における TDI focal スコアで測定した呼吸困難については得られた p 値（$p=0.0411$）が Hochberg 法により設定された α 値を下回らなかったため、名目上の有意にとどまった。GFF MDI は、FF MDI と比較して、主要及び肺機能に関する副次的評価項目である朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、及び第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差を示した（$p<0.0001$）。また、GFF MDI は FF MDI と比較して、全 24 週間における TDI focal スコアで測定した呼吸困難、及び第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で測定した QOL に数値的な改善を示したが、その差は有意ではなかった。第 1 日目における GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の効果発現までの時間は 5 分であった。

日本アプローチでは、全 24 週間の TDI focal スコア、及び第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量について、症状を呈した集団を用いても評価した。第 1 種の過誤を制御した結果は、概ねすべての比較において ITT 集団による結果と同様であった。例外として、両評価項目とも GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示したが、その差は有意ではなかった。

日本アプローチでは、全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量を、RVU 集団を用いて評価した。その結果、GFF MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して、また GFF MDI は GP MDI と比較して、統計学的に有意な差を示した（$p\leq0.0257$）。GFF MDI と FF MDI との比較では、得られた p 値（$p=0.0345$）が Hochberg 法により設定された α 値を下回らなかったため、名目上の有意にとどまった。GP MDI は、プラセボ MDI と比較して数値的な改善を示したが、その差は有意ではなかった。

2.7.3.2.1.3.3 EU／韓国／台湾アプローチ

EU／韓国／台湾アプローチによる有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要を表 13に示す。

表 13　EU／韓国／台湾アプローチ：有効性の主要及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較結果の概要（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
主要評価項目					
全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	99	83	155	72	55
95% CI	(73, 125)	(57, 109)	(129, 180)	(52, 92)	(35, 76)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
副次的評価項目					
全 24 週間の TDI focal スコア（点）					
LSM Diff.	0.47	0.65	0.80	0.15	0.33
95% CI	(0.14, 0.81)	(0.31, 0.99)	(0.47, 1.13)	(-0.11, 0.41)	(0.07, 0.59)
p 値	0.0060*	0.0002*	<.0001*	0.2530	0.0125*
症状を呈した集団[a]における全 24 週間の TDI focal スコア（点）					
LSM Diff.	0.32	0.53	0.73	0.20	0.41
95% CI	(-0.20, 0.83)	(0.01, 1.05)	(0.22, 1.23)	(-0.21, 0.60)	(0.01, 0.81)
p 値	0.2253	0.0443*	0.0048*	0.3379	0.0425*
全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）					
LSM Diff.	152	196	293	97	141
95% CI	(124, 181)	(167, 224)	(265, 321)	(75, 119)	(119, 163)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-1.88	-3.23	-3.50	-0.27	-1.62
95% CI	(-3.60, -0.16)	(-4.95, -1.51)	(-5.18, -1.82)	(-1.59, 1.05)	(-2.94, -0.30)
p 値	0.0320#	0.0002*	<.0001*	0.6908	0.0165*
症状を呈した集団[a]における第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）					
LSM Diff.	-0.84	-4.15	-3.83	0.32	-2.99
95% CI	(-3.65, 1.97)	(-7.00, -1.30)	(-6.60, -1.06)	(-1.89, 2.53)	(-5.15, -0.84)
p 値	0.5570	0.0044*	0.0068*	0.7787	0.0066*
RVU 集団[b]における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）					
LSM Diff.	-0.21	-0.57	-0.98	-0.41	-0.77
95% CI	(-0.71, 0.29)	(-1.06, -0.07)	(-1.47, -0.49)	(-0.80, -0.03)	(-1.16, -0.38)
p 値	0.4127	0.0257*	<.0001*	0.0345#	0.0001*
第 1 日目における効果発現までの時間[c]					
p 値：5 分後	0.0002*	<.0001*	<.0001*	NA	NA
p 値：15 分後	<.0001*	<.0001*	<.0001*	NA	NA

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず、RVU：レスキュー薬としての Ventolin 使用（Rescue Ventolin user）、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transitional Dyspnea Index

*：統計学的に有意。#：名目上有意（p<0.05 だが第 1 種の過誤を制御しておらず統計学的には有意でない）。主要及び副次的評価項目は逐次法及び同時法を組み合わせて第 1 種の過誤を制御した（2.7.3.1.4.1項）
a ITT 集団のうち Visit 2 の CAT スコアが 15 以上の患者を対象とした。
b 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 の平均使用回数が 1 噴霧/日以上であった患者を対象とした。
c 各製剤（GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI）で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現とした。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

EU／韓国／台湾アプローチの ITT 集団を用いたすべての主要及び副次的評価項目において、以下に示す例外を除き、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な差を示した（p≤0.0433）。例外は、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量において、GP MDI とプラセボ MDI との比較による p 値（p=0.0320）が Hochberg 法により設定された α 値を下回らなかったため、名目上の有意にとどまったことであった（表 13）。ITT 集団を用いたすべての主要及び副次的評価項目において、GFF MDI は GP MDI と比較して統計学的に有意な差を示した（p≤0.0165）。FF MDI との比較では、GFF MDI は、主要評価項目、並びに肺機能に関する副次的評価項目である朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、及び第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量において、統計学的に有意な差を示した（p<0.0001）。また、全 24 週間の TDI focal スコアで測定した呼吸困難、及び第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で測定した QOL において、GFF MDI は FF MDI と比較して数値的な改善を示したが、統計学的な有意差は得られなかった。第 1 日目における GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の効果発現までの時間は 5 分であった。

EU／韓国／台湾アプローチでは、全 24 週間の TDI focal スコア、及び第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量について、症状を呈した集団を用いた評価も行った。第 1 種の過誤を制御した結果は、概ねすべての比較において ITT 集団による結果と同様であった。例外として、両評価項目とも GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示したが、その差は統計学的に有意でなかった。また、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量では、FF MDI と比較して GFF MDI による改善はみられなかった。

EU／韓国／台湾アプローチでは、全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量を、RVU 集団を用いて評価した。その結果、GFF MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して、また GFF MDI は GP MDI と比較して統計学的に有意な差を示した（p≤0.0257）。GFF MDI と FF MDI との比較では、得られた p 値（p=0.0345）が Hochberg 法により設定された α 値を下回らなかったため、GFF MDI による改善は名目上の有意にとどまった。プラセボ MDI との比較では、GP MDI は全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量において数値的な改善を示したが、その差は統計学的に有意ではなかった。

2.7.3.2.1.3.4 日本人集団における結果

2.7.3.2.1.3.4.1 被験者の内訳

日本人集団及び全体集団それぞれについて、無作為割付けされた被験者全例による被験者の内訳及び早期中止理由の要約を表 14に示す。

日本人集団については、合計で 150 例の被験者が PT003014 試験に無作為割付けされた。各投与群に無作為割付けされ、投与を受けた被験者数の内訳は、GFF MDI 49 例、FF MDI 44 例、GP

MDI 42 例、及びプラセボ MDI 15 例であった。各群とも被験者の大多数は第 24 週時までの評価を完了した（GFF MDI：91.8%、FF MDI：93.2%、GP MDI：85.7%、及びプラセボ MDI：73.3%）。早期中止は計 17 例（11.3%）から報告された（GFF MDI：4 例、FF MDI：3 例、GP MDI：6 例、及びプラセボ MDI：4 例）。多くみられた中止理由は有害事象（5 例［3.3%］）、治験実施計画書に規定した中止基準に合致（5 例［3.3%］）、及び患者の希望（3 例［2.0%］）であった。

表 14　患者の内訳（PT003014 試験、全割付例）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=44) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=42) n (%)	プラセボ MDI (N=15) n (%)	合計 (N=150) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=555) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=483) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=480) n (%)	プラセボ MDI (N=238) n (%)	合計 (N=1756) n (%)
未投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与	49 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	15 (100.0)	150 (100.0)	555 (100.0)	483 (100.0)	480 (100.0)	238 (100.0)	1756 (100.0)
第 12 週完了	45 (91.8)	42 (95.5)	39 (92.9)	11 (73.3)	137 (91.3)	521 (93.9)	437 (90.5)	443 (92.3)	206 (86.6)	1607 (91.5)
第 24 週完了	45 (91.8)	41 (93.2)	36 (85.7)	11 (73.3)	133 (88.7)	494 (89.0)	417 (86.3)	417 (86.9)	200 (84.0)	1528 (87.0)
電話による追跡調査を完了	47 (95.9)	44 (100.0)	42 (100.0)	13 (86.7)	146 (97.3)	535 (96.4)	465 (96.3)	467 (97.3)	228 (95.8)	1695 (96.5)
早期中止 [a]	4 (8.2)	3 (6.8)	6 (14.3)	4 (26.7)	17 (11.3)	61 (11.0)	66 (13.7)	64 (13.3)	38 (16.0)	229 (13.0)
早期中止理由										
有害事象	2 (4.1)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (6.7)	5 (3.3)	15 (2.7)	14 (2.9)	15 (3.1)	3 (1.3)	47 (2.7)
管理的理由	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有効性の欠如	0	0	1 (2.4)	1 (6.7)	2 (1.3)	3 (0.5)	8 (1.7)	4 (0.8)	8 (3.4)	23 (1.3)
患者の希望	0	1 (2.3)	0	2 (13.3)	3 (2.0)	18 (3.2)	17 (3.5)	23 (4.8)	14 (5.9)	72 (4.1)
治験医師判断	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	2 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.8)	9 (0.5)
追跡不能	0	0	0	0	0	5 (0.9)	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.4)	14 (0.8)
第24 週時又はそれ以前	0	0	0	0	0	5 (0.9)	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.4)	14 (0.8)
第 24 週以降	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重大な治験実施計画書違反	0	0	0	0	0	2 (0.4)	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.8)	11 (0.6)
治験実施計画書に規定した中止基準に合致	2 (4.1)	0	3 (7.1)	0	5 (3.3)	17 (3.1)	13 (2.7)	14 (2.9)	8 (3.4)	52 (3.0)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
a　最終来院及び電話による追跡調査の両方を完了しなかった場合を早期中止と定義した。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、表 1.2.1、表 2.20.1、表 2.21.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.2　　解析対象集団

日本人集団及び全体集団について、各解析対象集団の要約を表 15に示す。

日本人集団では、計 150 例の無作為割付け例全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。症状を呈する集団及び RVU 集団に含まれた症例数は、150 例のうちそれぞれ 26 例及び 22 例のみであった。これは日本人 COPD 患者を対象とした PT001004 試験の基準値特性からも予測された通りであり、ベースラインで症状を呈していた患者及びサルブタモールを使用していた日本人患者は全体集団と比較して少なかった。

表 15　解析対象集団（PT003014 試験、全割付例）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=44) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=42) n (%)	プラセボ MDI (N=15) n (%)	合計 (N=150) n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=555) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=483) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=480) n (%)	プラセボ MDI (N=238) n (%)	合計 (N=1756) n (%)
ITT 集団 [a]	49 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	15 (100.0)	150 (100.0)	551 (99.3)	480 (99.4)	474 (98.8)	235 (98.7)	1740 (99.1)
PP 集団 [b]	49 (100.0)	44 (100.0)	41 (97.6)	15 (100.0)	149 (99.3)	526 (94.8)	452 (93.6)	443 (92.3)	216 (90.8)	1637 (93.2)
症状を呈する集団 [c]	9 (18.4)	10 (22.7)	6 (14.3)	1 (6.7)	26 (17.3)	256 (46.1)	229 (47.4)	239 (49.8)	117 (49.2)	841 (47.9)
RVU 集団 [d]	8 (16.3)	9 (20.5)	4 (9.5)	1 (6.7)	22 (14.7)	256 (46.1)	232 (48.0)	225 (46.9)	109 (45.8)	822 (46.8)
安全性解析対象集団 [e]	49 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	15 (100.0)	150 (100.0)	551 (99.3)	480 (99.4)	474 (98.8)	235 (98.7)	1740 (99.1)

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、MDI 定量噴霧式吸入剤、ITT：Intent-to-treat、PP：Per-Protocol、RVU：レスキュー薬としての Ventolin 使用

a　無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者を ITT 集団と定義した。

b　ITT 集団のうち重大な治験実施計画書の違反となった時点よりも前に無作為割付け後のデータのあるすべての患者を PP 集団と定義した。重大な治験実施計画書の違反となった時点以降に得られたデータはすべて除外した。無作為割付けされた治験薬以外の治験薬を投与された患者は重大な治験実施計画書違反例とし、PP 集団による解析は実際に投与された治験薬に基づく解析とした。また、無作為割付け以降の来院において前日夕方の投与記録が電子日誌にない場合は、その来院のデータを PP 集団による解析から除外した。

c　ITT 集団のうち Visit 2 の CAT スコアが 15 以上のすべての患者を、症状を呈する集団と定義した。

d　ITT 集団のうちベースラインでのレスキュー薬としての Ventolin 平均使用回数が 1 噴霧/日以上のすべての患者を RVU 集団と定義した。

e　無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者を安全性解析対象集団と定義した。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、表 2.20.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.3　　人口統計学的特性及びその他の基準値特性

日本人集団及び全体集団の ITT 集団における被験者の人口統計学的特性を表 16に要約する。

日本人集団の平均年齢は 69.6 歳で、大半（83.3%）が 65 歳以上であった。大多数は男性（96.7%）であり、BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であった。人口統計学的特性データは全投与群を通じて同様であった。

日本人集団の平均年齢は全体集団と比較して高く、男性の比率も高く、BMI 平均値は低かった。

表 16　　人口統計学的特性（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
年齢										
n	49	44	42	15	150	551	480	474	235	1740
平均 (標準偏差)	70.0 (6.5)	69.3 (6.0)	69.6 (7.4)	69.7 (7.6)	69.6 (6.7)	64.7 (7.4)	64.1 (7.6)	64.0 (8.1)	63.9 (7.5)	64.2 (7.7)
中央値	72.0	70.0	70.5	71.0	71.0	65.0	64.5	64.0	64.0	65.0
範囲	49, 80	55, 78	50, 80	55, 80	49, 80	44, 80	42, 79	40, 80	45, 80	40, 80
年齢区分、n (%)										
65 歳未満	8 (16.3)	7 (15.9)	7 (16.7)	3 (20.0)	25 (16.7)	261 (47.4)	240 (50.0)	248 (52.3)	119 (50.6)	868 (49.9)
65 歳以上	41 (83.7)	37 (84.1)	35 (83.3)	12 (80.0)	125 (83.3)	290 (52.6)	240 (50.0)	226 (47.7)	116 (49.4)	872 (50.1)
性別、n (%)										
男性	48 (98.0)	43 (97.7)	39 (92.9)	15 (100.0)	145 (96.7)	408 (74.0)	365 (76.0)	346 (73.0)	171 (72.8)	1290 (74.1)
女性	1 (2.0)	1 (2.3)	3 (7.1)	0	5 (3.3)	143 (26.0)	115 (24.0)	128 (27.0)	64 (27.2)	450 (25.9)
人種、n (%)										
米国/アラスカ先住民	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
アジア人	49 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	15 (100.0)	150 (100.0)	223 (40.5)	204 (42.5)	181 (38.2)	92 (39.1)	700 (40.2)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0	12 (2.2)	16 (3.3)	18 (3.8)	6 (2.6)	52 (3.0)
白人	0	0	0	0	0	315 (57.2)	260 (54.2)	275 (58.0)	137 (58.3)	987 (56.7)
民族、n (%)										
ヒスパニック	0	0	0	0	0	11 (2.0)	13 (2.7)	8 (1.7)	4 (1.7)	36 (2.1)
非ヒスパニック	49 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	540 (98.0)	467 (97.3)	466 (98.3)	231 (98.3)	1704 (97.9)

表 16　　人口統計学的特性（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
BMI (kg/m^2)										
n	49	44	42	15	150	551	480	474	235	1740
平均 (標準偏差)	23.1 (3.6)	23.0 (3.2)	22.9 (2.9)	24.3 (3.2)	23.1 (3.3)	26.3 (5.9)	26.3 (6.2)	26.5 (5.7)	26.2 (6.2)	26.4 (6.0)
中央値	22.7	23.4	22.1	24.7	23.0	25.4	25.1	25.5	25.2	25.3
範囲	15.3, 33.8	15.3, 31.4	16.3, 31.4	19.1, 30.5	15.3, 33.8	13.7, 55.5	15.3, 61.9	13.2, 52.1	16.4, 64.1	13.2, 64.1

BMI：Body Mass Index、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、MDI：定量噴霧式吸入剤

注：「アジア人」には中国、日本、韓国及び台湾の施設で参加した患者を含めた。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.1、表 2.22.1.1 から引用

日本人集団及び全体集団の ITT 集団について、その他の基準値の特性（喫煙歴・喫煙量、CAT スコア、MMRC 呼吸困難スケールによる呼吸困難のグレード［以下、MMRC グレード］、及び ICS の使用）を表 17に要約する。

日本人集団の大多数（78.7%）は元喫煙者であり、平均喫煙量は 58.5 pack-year であった。CAT スコアの平均値は 9.6 点で、CAT スコアが 10 点未満の割合は 56.0%であった。MMRC グレードの平均値は 1.1 であり、大多数（76.7%）は MMRC グレードが 2 未満であった。また、日本人患者の多く（78.7%）はベースライン時に ICS を使用していなかった。これらのその他の基準値の特性データは全投与群を通じて同様であった。

全体集団と比較して日本人集団では現喫煙者の割合、CAT スコア、MMRC グレード、及びベースライン時の ICS 使用率が低かった。

表 17　　その他の基準値の特性（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
喫煙歴 [a], n (%)										
現喫煙者	11 (22.4)	11 (25.0)	8 (19.0)	2 (13.3)	32 (21.3)	252 (45.7)	208 (43.3)	209 (44.1)	113 (48.1)	782 (44.9)
元喫煙者	38 (77.6)	33 (75.0)	34 (81.0)	13 (86.7)	118 (78.7)	299 (54.3)	272 (56.7)	265 (55.9)	122 (51.9)	958 (55.1)
喫煙量（pack-years[b]）										
n	49	44	42	15	150	551	480	474	235	1740
平均（標準偏差）	63.3 (34.2)	55.5 (30.9)	56.1 (27.4)	58.3 (40.5)	58.5 (32.0)	45.9 (24.3)	46.9 (26.1)	44.8 (25.5)	45.7 (26.4)	45.8 (25.4)
CAT スコア [c]										
n	49	44	42	15	150	550	480	472	235	1737
平均（標準偏差）	9.7 (5.0)	10.0 (5.4)	9.4 (4.6)	8.3 (4.8)	9.6 (5.0)	14.9 (7.0)	14.9 (7.0)	15.2 (7.3)	15.2 (7.4)	15.0 (7.1)
10 未満、n (%)	29 (59.2)	23 (52.3)	24 (57.1)	8 (53.3)	84 (56.0)	122 (22.1)	117 (24.4)	111 (23.4)	62 (26.4)	412 (23.7)
10 以上、n (%)	20 (40.8)	21 (47.7)	18 (42.9)	7 (46.7)	66 (44.0)	428 (77.7)	363 (75.6)	361 (76.2)	173 (73.6)	1325 (76.1)
15 未満、n (%)	40 (81.6)	34 (77.3)	36 (85.7)	14 (93.3)	124 (82.7)	294 (53.4)	251 (52.3)	233 (49.2)	118 (50.2)	896 (51.5)
15 以上、n (%)	9 (18.4)	10 (22.7)	6 (14.3)	1 (6.7)	26 (17.3)	256 (46.5)	229 (47.7)	239 (50.4)	117 (49.8)	841 (48.3)
20 未満、n (%)	47 (95.9)	43 (97.7)	40 (95.2)	15 (100.0)	145 (96.7)	407 (73.9)	360 (75.0)	341 (71.9)	173 (73.6)	1281 (73.6)
20 以上、n (%)	2 (4.1)	1 (2.3)	2 (4.8)	0	5 (3.3)	143 (26.0)	120 (25.0)	131 (27.6)	62 (26.4)	456 (26.2)
不明、n (%)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	3 (0.2)
MMRC グレード [d]										
n	49	44	42	15	150	551	479	473	235	1738
平均（標準偏差）	1.0 (0.7)	1.2 (0.6)	1.0 (0.8)	1.1 (0.8)	1.1 (0.7)	1.6 (0.8)	1.7 (0.9)	1.7 (1.0)	1.7 (0.9)	1.7 (0.9)
2 未満、n (%)	37 (75.5)	33 (75.0)	33 (78.6)	12 (80.0)	115 (76.7)	245 (44.5)	218 (45.4)	223 (47.0)	98 (41.7)	784 (45.1)
2 以上、n (%)	12 (24.5)	11 (25.0)	9 (21.4)	3 (20.0)	35 (23.3)	306 (55.5)	261 (54.4)	250 (52.7)	137 (58.3)	954 (54.8)
不明、n (%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
ICS の使用、n (%)										
あり	8 (16.3)	9 (20.5)	12 (28.6)	3 (20.0)	32 (21.3)	169 (30.7)	142 (29.6)	143 (30.2)	79 (33.6)	533 (30.6)
なし	41 (83.7)	35 (79.5)	30 (71.4)	12 (80.0)	118 (78.7)	382 (69.3)	338 (70.4)	331 (69.8)	156 (66.4)	1207 (69.4)

CAT：COPD アセスメントテスト、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ICS：吸入ステロイド、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、MMRC：Modified Medical Research Council Scale

a　最初のスクリーニングの来院時点で禁煙から 6 週間以上経過していた患者を元喫煙者と定義した。

b　pack-years = (1 日当たりの喫煙本数/20)×喫煙年数

c　CAT スコアは全 8 項目からなり、0～5 の各項目のスコアを合計して全体で 0～40 の範囲をとる。スコアが高いほど健康状態が不良であることを表す。

d　mMRC グレードの範囲は 0～4 であり、4 が最も程度の強い息切れを表す。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.1、表 2.22.1.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.4 COPD の罹患期間並びに重症度及び GOLD 分類

日本人集団及び全体集団について、ITT 集団におけるスクリーニング（Visit 2）時の COPD の重症度及び GOLD 分類、並びにベースライン（Visit 4）時の COPD の罹患期間を表 18に要約する。

日本人集団では、中等症又は重症の COPD 患者が多くを占めた（それぞれ 68.0%及び 30.7%）。COPD の平均罹患期間は 4.7 年であった。また、ほとんどの被験者は GOLD 分類 A 又は B であった（それぞれ 54.7%及び 42.7%）。COPD の罹患期間、重症度及び GOLD 分類は全投与群を通じて同様であった。

日本人集団における COPD の罹患期間は全体集団と比較してやや短かった。重症度の分布は両集団で概ね同様であったが、GOLD 分類 A の被験者の割合は全体集団と比較して日本人集団で高かった。

表 18　COPD の罹患期間並びに重症度及び GOLD 分類（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
COPD 重症度 [a]、n (%)										
軽症 (GOLD 1)	0	0	0	0	0	6 (1.1)	5 (1.0)	9 (1.9)	6 (2.6)	26 (1.5)
中等症 (GOLD 2)	33 (67.3)	29 (65.9)	29 (69.0)	11 (73.3)	102 (68.0)	330 (59.9)	290 (60.4)	283 (59.7)	137 (58.3)	1040 (59.8)
重症 (GOLD 3)	14 (28.6)	15 (34.1)	13 (31.0)	4 (26.7)	46 (30.7)	192 (34.8)	171 (35.6)	168 (35.4)	86 (36.6)	617 (35.5)
最重症 (GOLD 4)	2 (4.1)	0	0	0	2 (1.3)	23 (4.2)	14 (2.9)	14 (3.0)	6 (2.6)	57 (3.3)
GOLD 分類 [b]、n (%)										
A	29 (59.2)	22 (50.0)	23 (54.8)	8 (53.3)	82 (54.7)	111 (20.1)	109 (22.7)	98 (20.7)	54 (23.0)	372 (21.4)
B	20 (40.8)	21 (47.7)	16 (38.1)	7 (46.7)	64 (42.7)	369 (67.0)	310 (64.6)	320 (67.5)	149 (63.4)	1148 (66.0)
C	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	2 (1.3)	11 (2.0)	8 (1.7)	13 (2.7)	8 (3.4)	40 (2.3)
D	0	0	2 (4.8)	0	2 (1.3)	59 (10.7)	53 (11.0)	41 (8.6)	24 (10.2)	177 (10.2)
不明	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	3 (0.2)
罹病期間 COPD [c]（年）										
n	49	44	42	15	150	546	477	474	234	1731
平均（標準偏差）	4.2 (3.4)	4.7 (3.2)	5.2 (5.0)	4.7 (6.4)	4.7 (4.2)	6.2 (5.9)	6.1 (6.2)	6.2 (5.8)	6.1 (5.6)	6.2 (5.9)
中央値	3.4	4.2	4.0	3.5	3.8	4.8	4.6	4.8	4.6	4.7
範囲	0.1, 15.7	0.2, 13.4	0.3, 26.0	0.1, 24.9	0.1, 26.0	0.0, 33.9	0.1, 54.9	0.0, 35.3	0.1, 32.5	0.0, 54.9

COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GOLD：Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease、GP：グリコピロニウム、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤

a　COPD の重症度は、スクリーニング Visit 2 時の Ventolin HFA 投与後の評価（同評価を Visit 2 に実施しなかった場合は、スクリーニング Visit 3 時の Atrovent HFA 投与後の評価）に基づき決定した。

b　COPD の GOLD の定義は次のとおりである。A：増悪のリスクが低く、症状が比較的少ない。B：増悪のリスクが低いが、症状が比較的多い。C：増悪のリスクが高いが、症状が比較的少ない。D：増悪のリスクが高く、症状が比較的多い。

c　COPD 罹病期間は治験薬投与開始の第 1 日（Visit 4）を基準として算出した。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.5.1、表 2.24.1.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.5 スクリーニング時のスパイロメトリー測定項目

日本人集団及び全体集団について、ITT 集団におけるスクリーニング時に測定した気管支拡張薬投与前及び投与後のスパイロメトリー検査結果を表 19に要約する。

日本人集団についてスクリーニング時に測定した FEV_1 の平均値は Ventolin HFA 投与前で 1.372 L（予測値の 49.62%）、投与後で 1.543 L（予測値の 55.86%）であった。さらに、スクリーニング時に測定した Atrovent HFA 投与前と投与後の FEV_1 平均値はそれぞれ 1.361 L（予測値の 49.16%）及び 1.532 L（予測値の 55.39%）であった。スクリーニング時に測定した FEV_1 平均値は、気管支拡張薬投与前及び投与後ともに全投与群を通じて同程度の値であった。

日本人集団について得られたスクリーニング時のスパイロメトリー測定項目の値は概して全体集団の値と同程度であった。

表 19　スクリーニング時のスパイロメトリー測定値（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
Ventolin HFA 投与前										
n	49	44	42	15	150	551	480	474	235	1740
FEV_1 (L)										
平均（標準偏差）	1.351 (0.448)	1.389 (0.369)	1.359 (0.487)	1.433 (0.470)	1.372 (0.437)	1.309 (0.465)	1.315 (0.437)	1.346 (0.487)	1.331 (0.482)	1.324 (0.466)
中央値（範囲）	1.350 (0.498, 2.354)	1.293 (0.734, 2.172)	1.313 (0.559, 2.877)	1.456 (0.654, 2.410)	1.345 (0.498, 2.877)	1.251 (0.447, 3.230)	1.254 (0.389, 2.648)	1.290 (0.431, 3.041)	1.261 (0.531, 2.927)	1.258 (0.389, 3.230)
FEV_1% 予測値、平均（標準偏差）	48.65 (13.72)	49.37 (10.92)	49.88 (13.69)	52.77 (13.46)	49.62 (12.85)	46.79 (13.71)	46.73 (13.03)	47.67 (13.81)	47.01 (13.93)	47.04 (13.58)
Ventolin HFA 投与後										
n	49	44	42	15	150	550	480	472	235	1737
FEV_1 (L)										
平均（標準偏差）	1.506 (0.430)	1.569 (0.403)	1.536 (0.508)	1.608 (0.508)	1.543 (0.450)	1.508 (0.477)	1.520 (0.471)	1.546 (0.511)	1.540 (0.500)	1.526 (0.488)
中央値（範囲）	1.489 (0.640, 2.510)	1.493 (0.902, 2.511)	1.554 (0.641, 2.907)	1.552 (0.714, 2.810)	1.515 (0.640, 2.907)	1.447 (0.636, 3.093)	1.495 (0.577, 3.408)	1.526 (0.633, 3.395)	1.476 (0.682, 3.008)	1.484 (0.577, 3.408)
FEV_1% 予測値、平均（標準偏差）	54.23 (12.71)	55.86 (12.02)	56.49 (14.43)	59.42 (14.44)	55.86 (13.15)	53.96 (13.73)	53.92 (13.22)	54.82 (14.08)	54.40 (13.90)	54.24 (13.70)

表 19　　スクリーニング時のスパイロメトリー測定値（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
Atrovent HFA 投与前										
n	49	44	42	15	150	551	480	474	235	1740
FEV_1 (L)										
平均（標準偏差）	1.347 (0.459)	1.378 (0.396)	1.354 (0.514)	1.372 (0.463)	1.361 (0.454)	1.297 (0.463)	1.303 (0.441)	1.340 (0.484)	1.323 (0.484)	1.314 (0.466)
中央値（範囲）	1.310 (0.514, 2.321)	1.319 (0.737, 2.160)	1.266 (0.559, 2.817)	1.410 (0.571, 2.356)	1.320 (0.514, 2.817)	1.235 (0.482, 3.207)	1.232 (0.361, 2.569)	1.287 (0.436, 3.192)	1.208 (0.551, 2.661)	1.250 (0.361, 3.207)
FEV_1% 予測値、平均（標準偏差）	48.51 (14.13)	48.98 (11.89)	49.59 (14.61)	50.61 (13.56)	49.16 (13.47)	46.38 (13.74)	46.22 (12.80)	47.50 (13.93)	46.65 (13.75)	46.68 (13.54)
Post-Atrovent HFA										
n	49	44	42	15	150	549	478	473	234	1734
FEV_1 (L)										
平均（標準偏差）	1.523 (0.484)	1.555 (0.400)	1.503 (0.546)	1.579 (0.509)	1.532 (0.478)	1.485 (0.490)	1.507 (0.478)	1.532 (0.511)	1.522 (0.508)	1.509 (0.495)
中央値（範囲）	1.508 (0.697, 2.544)	1.446 (0.778, 2.300)	1.517 (0.724, 3.008)	1.538 (0.611, 2.707)	1.498 (0.611, 3.008)	1.424 (0.502, 3.341)	1.459 (0.504, 3.402)	1.509 (0.554, 3.426)	1.433 (0.577, 2.980)	1.462 (0.502, 3.426)
FEV_1% 予測値、平均（標準偏差）	54.75 (14.14)	55.30 (11.72)	55.19 (15.82)	58.32 (14.89)	55.39 (13.96)	53.15 (14.24)	53.36 (13.39)	54.31 (14.24)	53.62 (14.13)	53.59 (13.99)

FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.6.1、表 2.23.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.6 気道可逆性試験

日本人集団及び全体集団について、ITT 集団における Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性試験の結果を表 20に要約する。

日本人集団では、FEV_1 に基づく Ventolin HFA 投与後の気道可逆率（改善率）の平均値は 13.9%（Ventolin HFA 投与前値との差の平均値 170.6 mL）であった。合計で被験者の 37.3%において、Ventolin HFA に対する気道可逆性が認められた。Ventolin HFA 投与前後で FEV_1 の改善が 12%以上認められた被験者は 53.3%であり、150 mL 以上及び 200 mL 以上の FEV_1 の改善が認められた被験者はそれぞれ 57.3%及び 38.7%であった。Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性は全治療群を通じて同程度であった。

日本人集団でみられた Ventolin HFA 及び Atrovent HFA に対する気道可逆性は全体集団と比較して低かった。

表 20　　気道可逆性試験（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
Ventolin HFA による可逆性										
投与前 FEV_1 と投与後 FEV_1 の差（mL）										
n	49	44	42	15	150	551	480	474	235	1740
平均（標準偏差）	154.8 (153.3)	180.3 (159.3)	177.3 (107.8)	175.3 (131.0)	170.6 (140.8)	198.3 (161.0)	205.0 (165.1)	199.4 (158.6)	208.9 (170.0)	201.9 (162.6)
中央値	174.3	165.1	159.1	157.3	165.5	185.4	188.8	187.5	189.9	188.1
範囲	-421.8, 566.3	-68.5, 587.5	1.6, 417.6	-129.3, 400.4	-421.8, 587.5	-421.8, 820.1	-368.5, 904.5	-461.8, 943.4	-545.4, 785.0	-545.4, 943.4
Ventolin HFA 投与後の FEV_1 可逆率[a]（%）										
n	49	44	42	15	150	551	480	474	235	1740
平均（標準偏差）	13.8 (12.6)	14.0 (12.4)	14.2 (8.8)	13.5 (11.0)	13.9 (11.3)	17.5 (15.2)	17.3 (14.6)	16.9 (13.8)	18.1 (15.9)	17.4 (14.8)
中央値	13.1	13.4	12.6	15.1	13.0	14.8	14.9	14.7	15.4	15.0
範囲	-17.9, 39.9	-5.3, 45.7	0.1, 33.8	-8.5, 41.3	-17.9, 45.7	-26.5, 101.8	-20.4, 73.7	-17.9, 71.1	-19.3, 99.4	-26.5, 101.8
可逆性あり[b]、n (%)	19 (38.8)	17 (38.6)	13 (31.0)	7 (46.7)	56 (37.3)	249 (45.2)	207 (43.1)	207 (43.7)	108 (46.0)	771 (44.3)
12%以上	27 (55.1)	23 (52.3)	22 (52.4)	8 (53.3)	80 (53.3)	334 (60.6)	292 (60.8)	282 (59.5)	137 (58.3)	1045 (60.1)
150 mL 以上	30 (61.2)	25 (56.8)	22 (52.4)	9 (60.0)	86 (57.3)	331 (60.1)	297 (61.9)	295 (62.2)	142 (60.4)	1065 (61.2)
200 mL 以上	19 (38.8)	18 (40.9)	14 (33.3)	7 (46.7)	58 (38.7)	256 (46.5)	222 (46.3)	216 (45.6)	111 (47.2)	805 (46.3)

表 20　気道可逆性試験（PT003014 試験、ITT 集団）

	日本人集団					全体集団				
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	プラセボ MDI (N=15)	合計 (N=150)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)	合計 (N=1740)
Atrovent HFA による可逆性										
投与前 FEV_1 と投与後 FEV_1 の差（mL）										
n	49	44	42	15	150	549	478	473	234	1734
平均（標準偏差）	175.8 (124.9)	177.0 (137.5)	148.7 (86.8)	207.9 (145.5)	171.8 (121.8)	190.3 (144.9)	201.7 (156.2)	197.4 (158.4)	192.4 (148.7)	195.0 (152.3)
中央値	169.8	160.7	157.4	171.5	160.5	176.1	187.2	171.2	188.4	180.4
範囲	-69.9, 521.2	-90.2, 591.8	-12.6, 398.9	13.1, 526.2	-90.2, 591.8	-217.9, 744.5	-424.4, 930.8	-236.5, 960.8	-307.3, 657.2	-424.4, 960.8
Atrovent HFA 投与後の FEV_1 可逆率[a]（%）										
n	49	44	42	15	150	549	478	473	234	1734
平均（標準偏差）	14.6 (11.7)	14.2 (11.2)	11.8 (7.8)	16.0 (11.5)	13.9 (10.6)	16.3 (12.8)	17.0 (13.6)	16.3 (14.6)	16.8 (13.7)	16.6 (13.6)
中央値	10.9	11.6	10.2	14.9	10.8	15.0	15.3	13.7	14.6	14.6
範囲	-4.5, 56.3	-4.6, 44.8	-1.6, 31.6	0.8, 36.9	-4.6, 56.3	-13.2, 62.4	-27.2, 85.0	-21.0, 84.7	-14.7, 77.7	-27.2, 85.0
可逆性あり[b]、n (%)	13 (26.5)	14 (31.8)	8 (19.0)	7 (46.7)	42 (28.0)	225 (41.0)	215 (45.0)	192 (40.6)	107 (45.7)	739 (42.6)
12%以上	22 (44.9)	22 (50.0)	17 (40.5)	8 (53.3)	69 (46.0)	321 (58.5)	291 (60.9)	267 (56.4)	137 (58.5)	1016 (58.6)
150 mL 以上	29 (59.2)	24 (54.5)	22 (52.4)	8 (53.3)	83 (55.3)	323 (58.8)	298 (62.3)	272 (57.5)	137 (58.5)	1030 (59.4)
200 mL 以上	16 (32.7)	14 (31.8)	10 (23.8)	7 (46.7)	47 (31.3)	234 (42.6)	224 (46.9)	204 (43.1)	111 (47.4)	773 (44.6)

FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤

注： Ventolin HFA 投与前又は投与後のデータが Visit 2 のスクリーニング時に得られなかった場合は、Visit 3 のスクリーニング時に得られた Atrovent HFA 投与前及び投与後のデータを代用した。

a　可逆率（%）＝100 ×（気管支拡張薬投与前 FEV_1 と投与後 FEV_1 の差）/（気管支拡張薬投与前の FEV_1）

b　「Reversible（可逆性あり）」とは、Ventolin HFA（又は Atrovent HFA）投与後 FEV_1 が投与前 FEV_1 と比較して 12%以上かつ 200 mL 以上改善している場合と定義した。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.7.1、表 1.8.1、表 2.25.1.1、表 2.26.1.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.7 日本人集団における有効性の評価

2.7.3.2.1.3.4.7.1 第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1（日本アプローチ）

日本人集団及び全体集団について、第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（日本アプローチ）を群間比較した結果を表 21に示す。

日本人集団では、GFF MDI はプラセボ MDI 及び GP MDI と比較して第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示し（群間差：それぞれ 275 mL［95% CI：180～370 mL］及び 69 mL［95% CI：8～131 mL］）、FF MDI と比較した場合も数値的な改善（群間差：60 mL［95% CI：-1～121 mL］）を示した。

全体集団と同様に、日本人集団においても、主要評価項目とした第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量には、プラセボ MDI との比較及び GFF MDI と成分単剤との比較のいずれにおいても概して改善が認められた。

表 21 第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 µg vs. プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. GP MDI 14.4 µg
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	45, 11	45, 42	45, 39
LSM Diff	206	215	275	60	69
95% CI	(110, 302)	(120, 310)	(180, 370)	(-1, 121)	(8, 131)
p 値	<.0001	<.0001	<.0001	0.0528	0.0278
全体集団					
n1, n2	437, 205	436, 205	517, 205	517, 436	517, 437
LSM Diff	99	80	153	73	54
95% CI	(70, 128)	(50, 109)	(125, 181)	(51, 96)	(31, 76)
p 値	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における最初の治療群の患者数、n2：比較における 2 番目の治療群の患者数
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.28.1.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.7.2 第 12～24 週の TDI focal スコア（日本アプローチ）

日本人集団及び全体集団について、第 12～24 週の TDI focal スコア（日本アプローチ）を群間比較した結果を表 22に示す。

日本人集団では、GFF MDI はプラセボ MDI と比較して第 12～24 週の平均 TDI focal スコアに数値的な改善（群間差：0.19 点）を示した。一方、FF MDI 及び GP MDI と比較して GFF MDI の

第 12～24 週の平均 TDI focal スコアは数値的に低かった（群間差：それぞれ-0.43 点及び-0.11 点）。

全体集団と同様に、日本人集団においても、プラセボ MDI とのすべての比較においては、第 12～24 週の平均 TDI focal スコアに同様な改善傾向がみられた。しかし、日本人集団の GFF MDI では、プラセボ MDI と比較した第 12～24 週の TDI focal スコアの変化は日本人集団の FF MDI 及び GP MDI の結果と比較してわずかであり、全体集団の GFF MDI の結果と比較してもわずかであった。

表 22　第 12～24 週の TDI focal スコア（点）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 µg vs. プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. GP MDI 14.4 µg
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	45, 11	45, 42	45, 39
LSM Diff	0.31	0.62	0.19	-0.43	-0.11
95% CI	(-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
LSM Diff	0.54	0.69	0.84	0.14	0.30
95% CI	(0.17, 0.91)	(0.32, 1.06)	(0.48, 1.20)	(-0.14, 0.43)	(0.01, 0.58)
p 値	0.0041	0.0002	<.0001	0.3203	0.0411

CI：信頼区間、Diff.：群間差、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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における最初の治療群の患者数、n2：比較における 2 番目の治療群の患者数、TDI：Transitional Dyspnea Index
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.1、表 2.29.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.7.3　第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（日本アプローチ）

日本人集団及び全体集団について、第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（日本アプローチ）を群間比較した結果を表 23に示す。

日本人集団では、GFF MDI は、プラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI と比較して第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（群間差：それぞれ 367 mL、76 mL 及び 145 mL）。

全体集団と同様に、日本人集団においても、第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量には、プラセボ MDI との比較及び GFF MDI と成分単剤との比較のいずれにおいても概して改善が認められた。

表 23　第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 µg vs. プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. GP MDI 14.4 µg
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	45, 11	45, 42	45, 39
LSM Diff	222	291	367	76	145
95% CI	(100, 344)	(170, 411)	(247, 487)	(-3, 155)	(64, 225)
p-value	0.0004	<.0001	<.0001	0.0581	0.0005
全体集団					
n1, n2	436, 205	436, 205	516, 205	516, 436	516, 436
LSM Diff	159	185	298	113	139
95% CI	(125, 192)	(151, 219)	(265, 331)	(87, 139)	(113, 166)
p-value	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における最初の治療群の患者数、n2：比較における 2 番目の治療群の患者数
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、表 2.30.1.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.7.4　第 12～24 週の SGRQ 総スコア（日本アプローチ）

日本人集団及び全体集団について、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（日本アプローチ）を群間比較した結果を表 24に示す。

日本人集団では、GFF MDI は、プラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI と比較して第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に数値的な改善を示した（群間差：それぞれ-3.78 点、-0.99 点及び-0.36 点）。

第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化に関する日本人集団の結果は全体集団の結果と同様であった。

表 24　第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）（日本アプローチ）のプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団）

	プラセボ MDI との比較			成分単剤との比較	
	GP MDI 14.4 µg vs. プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. GP MDI 14.4 µg
日本人集団					
n1, n2	39, 11	42, 11	44, 11	44, 42	44, 39
LSM Diff	-3.42	-2.79	-3.78	-0.99	-0.36
95% CI	(-8.74, 1.91)	(-8.08, 2.51)	(-9.04, 1.49)	(-4.36, 2.38)	(-3.79, 3.07)
p-value	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
LSM Diff	-1.88	-3.23	-3.50	-0.27	-1.62
95% CI	(-3.60, -0.16)	(-4.95, -1.51)	(-5.18, -1.82)	(-1.59, 1.05)	(-2.94, -0.30)
p-value	0.0320	0.0002	<.0001	0.6908	0.0165

CI：信頼区間、Diff.：群間差、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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における最初の治療群の患者数、n2：比較における 2 番目の治療群の患者数、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.4.1、表 2.31.1.1 から引用

2.7.3.2.1.3.4.7.5　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（全アプローチ）

日本人集団における全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数は、RVU 集団の被験者数が不十分であったため、評価しなかった。RVU 集団の被験者数は日本人集団では 22 例（GFF MDI：8 例、FF MDI：9 例、GP MDI：4 例、プラセボ MDI：1 例）であった。日本人集団におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数ついてモデルを用いた解析を実施するのに必要な例数は、少なくとも全体で 30 例、1 群あたり 6 例と SAP で規定されていた。

2.7.3.2.1.3.4.7.6　第 1 日目の効果発現までの時間

日本人集団及び全体集団について、第 1 日目の効果発現までの時間に関する結果を表 25に示す。

日本人集団では、第 1 日目の効果発現までの時間は GFF MDI で 5 分（109 mL、p=0.0005）、FF MDI で 5 分（125 mL、p=0.0001）であった。GP MDI では、第 1 日目の投与 5 分後及び 15 分後に名目上の有意な変化はみられなかった（投与後 5 分後 6 mL［p=0.8427］、15 分後 14 mL［p=0.6993］）。

日本人集団について副次的評価項目として検討した第 1 日目の効果発現までの時間に関する 5 分及び 15 分時点の結果は、全体集団の結果と同様の傾向であった。

表 25　第 1 日目における効果発現までの時間のプラセボ MDI との比較（PT003014 試験、ITT 集団）

		GFF MDI 14.4/9.6 µg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs プラセボ MDI	GP MDI 14.4 µg vs プラセボ MDI
日本人集団				
投与 5 分後の	n1, n2	42, 13	35, 13	33, 13
FEV_1 のベースライ	LSM Diff	109	125	6
ンからの変化量	95% CI	(48, 170)	(62, 187)	(-57, 69)
（mL）	p-value	0.0005	0.0001	0.8427
投与 15 分後の	n1, n2	44, 14	41, 14	40, 14
FEV_1 のベースライ	LSM Diff	127	125	14
ンからの変化量	95% CI	(58, 195)	(56, 194)	(-56, 83)
（mL）	p-value	0.0004	0.0005	0.6993
全体集団				
投与 5 分後の	n1, n2	464, 197	406, 197	403, 197
FEV_1 のベースライ	LSM Diff	179	164	37
ンからの変化量	95% CI	(160, 198)	(144, 183)	(18, 57)
（mL）	p-value	<.0001	<.0001	0.0002
投与 15 分後の	n1, n2	530, 229	458, 229	453, 229
FEV_1 のベースライ	LSM Diff	208	187	72
ンからの変化量	95% CI	(188, 228)	(166, 207)	(51, 92)
（mL）	p-value	<.0001	<.0001	<.0001

CI：信頼区間、Diff.：群間差、FEV_1：1 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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における最初の治療群の患者数、n2：比較における 2 番目の治療群の患者数
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.6.1、表 2.34.1、表 2.35.1 から引用

2.7.3.2.2　長期試験

2.7.3.2.2.1　PT003008 試験

PT003008 試験は、主要第 III 相試験である 24 週間有効性・安全性試験 2 試験（PT003006 及び PT003007 試験）の 28 週間安全性継続長期投与試験として実施された多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、反復投与、実薬対照試験であった。PT003006 又は PT003007 試験において実薬群に無作為割付けされた患者のうち、これら先行試験を完了して PT003008 試験への参加に同意した患者は、先行試験で無作為割付けされていた治療をさらに 28 週間継続した。本試験の主要目的は、計 52 週間にわたる観察により中等症から最重症の COPD 患者における GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及び Spiriva の長期的な安全性及び忍容性を評価することであった。この試験の ITT 集団は、PT003006 又は PT003007 試験で実薬（プラセボ以外）に無作為に割り付けられ、該当する試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた患者と定義し、PT003008 試験に実際に参加したか

否かは問わないこととした。よって、2 つの先行試験でのプラセボ以外の全データ及び PT003008 試験からのデータが長期試験の ITT 集団として含まれている。

PT003008 試験では計 893 例が投与を受け、うち 778 例が第 52 週を完了した。ITT 集団の人口統計学的特性及び基準値特性は、治療群間で類似していた。ITT 集団の平均年齢は 62.8 歳（範囲 40～80 歳）、性別は男性 55.8%、女性 44.2%、全体の 91.0%が白人であった。BMI の平均値は 28.2 kg/m^2（範囲 14.2～61.2 kg/m^2）であった。スクリーニング時の COPD の重症度は、軽症 0.1%（2 例）、中等症 53.1%、重症 41.6%、最重症 5.2%であった。スクリーニング時のスパイロメトリー測定値及び可逆性試験の結果は、治療群間で類似していた。スクリーニング時の全患者における FEV_1 平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.304 L（予測値の 43.96%）、投与後 1.524 L（予測値の 51.44%）、Atrovent HFA 投与前 1.297 L（予測値の 43.74%）、投与後 1.507 L（予測値の 50.91%）であった。

有効性の主要及び副次的評価項目について、各成分単剤及び Spiriva と比較した結果の概略を表 26に示す。結果の詳細は PT003008 試験の治験総括報告書 8 項を参照のこと。

表 26　有効性の主要及び副次的評価項目の各成分単剤及び Spiriva との比較結果の概要（PT003008 試験、ITT 集団）

	成分単剤との比較		Spiriva との比較
	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs. FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs. GP MDI 14.4 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs. Spiriva 18 μg
主要有効性評価項目			
全 52 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）			
LSM Diff.	65	57	25
95% CI	(49, 81)	(41, 73)	(6, 45)
p 値	<.0001	<.0001	0.0117
副次的有効性評価項目			
全 52 週の SAC TDI f**ocal スコア（点）**			
LSM Diff.	0.16	0.21	0.08
95% CI	(0.02, 0.31)	(0.07, 0.36)	(-0.10, 0.26)
p 値	0.0273	0.0040	0.3896
全 52 週の投与 2 時間後のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）			
LSM Diff.	88	129	93
95% CI	(70, 106)	(111, 146)	(71, 115)
p 値	<.0001	<.0001	<.0001
全 52 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）			
LSM Diff.	-0.90	-1.39	-0.43
95% CI	(-1.90, 0.10)	(-2.38, -0.39)	(-1.68, 0.82)
p 値	0.0764	0.0066	0.4989
全 52 週のレスキュー薬としての Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）			
LSM Diff.	-0.19	-0.46	-0.51
95% CI	(-0.41, 0.02)	(-0.67, -0.24)	(-0.77, -0.24)
p 値	0.0750	<.0001	0.0002

CI：信頼区間、Diff.：差、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、LSM：最小二乗平均値、MDI：

定量噴霧式吸入剤、SAC：自己記入式コンピュータ化、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、
TDI：Transitional Dyspnea Index
PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.1.1.1、表 3.2.1、表 3.3.1、表 3.4.1.1、表 3.5.1 から引用

52 週間全体での主要及び副次的評価項目の結果を以下に要約する。

- GFF MDI は、肺機能（朝の投与前のトラフ FEV_1 及びピーク FEV_1）及び呼吸困難（SAC TDI focal スコア）において、その各成分単剤と比較して統計学的に有意な改善を示した。
- SGRQ 総スコアで評価した QOL、及びレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数で間接的に評価した症状コントールにおいて、GFF MDI は、GP MDI と比較して統計学的に有意な改善を示し、FF MDI と比較して数値的な改善を示した。
- 肺機能（朝の投与前のトラフ FEV_1 及びピーク FEV_1）及びレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数において、GFF MDI は Spiriva と比較して統計学的に有意な改善を示した。また、SGRQ 総スコアで評価した QOL において、GFF MDI は Spiriva と比較して数値的な改善を示したが、SAC TDI focal スコアで評価した呼吸困難に改善はみられなかった。

また、主要評価項目である全 52 週間の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、並びに副次的評価項目である TDI focal スコア、ピーク FEV_1、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量、及びレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量において、GP MDI は非盲検 Spiriva に対して非劣性であることが示された（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.1.1.1、表 3.2.1、表 3.3.1、表 3.4.1.1 及び表 3.5.1）。

以上、GFF MDI はその成分単剤の GP MDI 及び FF MDI と比較して、すべての評価項目において 52 週間の治療期間を通して持続的な改善を示した。これは COPD 患者に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与の長期的な有効性を裏付ける結果であった。

2.7.3.2.2.2 PT010007 試験（PT010006 試験を含む）

PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を、非盲検の実薬対照の Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 1 日 2 回投与も含めて比較検討する、多施設共同、24 週間反復投与、無作為化、二重盲検、並行群間比較、実薬対照試験であった。PT010007 試験は、PT010006 試験に参加した中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象に、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6µg、BFF MDI 320/9.6 µg 及び非盲検の実薬対照の Symbicort Turbuhaler を 1 日 2 回 28 週間継続投与する多施設共同、28 週間反復投与、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。PT010007 試験の主要目的は、中等症から最重症の日本人 COPD 患者における BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort Turbuhaler の長期的な安全性及び忍容性を評価することであった。PT010007 試験では、PT010006 試験において無作為割付けされた日本人全例を含む mITT 集団（日本人 mITT 集団）を用いて有効性評価を行った。

PT010007 試験（PT010006 試験を含む）の GFF MDI 群では、138 例が PT010006 試験開始時点で無作為割付けされ、118 例（85.5%）が PT010006 試験の 24 週間の治療期間を完了した。そのうち 111 例（80.4%）が PT010007 試験での治療を開始し、計 52 週間の投与期間を完了した症例は 102 例（73.9%）であった。

GFF MDI 群の平均年齢は 69.0 歳（範囲 45～80 歳）、性別は男性 91.3%、女性 8.7%、平均 BMI は 22.5 kg/m^2（範囲 16.0～33.5 kg/m^2）であった。スクリーニング時の COPD 重症度は、中等症 53.6%、重症 43.5%、最重症 2.9%であった。スクリーニング時に可逆性を示した割合は、37.5%（Ventorlin HFA）及び 29.8%（Atrovent HFA）であった。スクリーニング時の FEV_1 平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.263 L（予測値の 45.89%）、投与後 1.437 L（予測値の 52.21%）、Atrovent HFA 投与前 1.252 L（予測値の 45.43%）、投与後 1.405 L（予測値の 50.99%）であった。

PT010007 試験（PT010006 試験を含む）では探索的項目として有効性評価を行った。以下に GFF MDI 群における主な有効性の結果を要約する。結果の詳細は PT010007 試験の治験総括報告書 8 項を参照のこと。

- 全 52 週間の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は、85 mL（95% CI 61～110 mL）であった（図 43）。
- 全 52 週間のレスキュー薬としての Ventorlin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの平均変化量は、-0.1 噴霧であった。ただし、ベースラインにおける 1 日平均使用回数はわずかであり（0.7 噴霧／日）、治験期間の大部分においてレスキュー薬としての Ventorlin HFA は使用されなかった（使用されなかった日の割合 79.6%）。
- 全 52 週間において COPD 増悪が認められた被験者の割合は 31.9%（44/138 例、中等度又は重度の増悪）及び 60.9%（84/138 例、全増悪）であり、1 年当たりの発現率は 0.81（中等度又は重度の増悪）及び 1.71（全増悪）であった。
- 全 52 週間の RS 総スコアのベースラインからの平均変化量は、-0.2 点であった。

2.7.3.2.3 その他の有効性を裏付ける試験

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

PT003011 及び PT003012 試験は、GFF MDI 14.4/9.6 µg を 1 日 2 回中等症から最重症の COPD 患者に投与したとき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）と比較検討する第 IIIb 相、無作為化、二重盲検（GFF MDI とプラセボ MDI）、4 週間反復投与、多施設共同、クロスオーバー試験であった。両試験の主要目的は、中等症から最重症の COPD 患者に GFF MDI 14.4/9.6 µg を 1 日 2 回 4 週間反復投与したときの投与後 0～24 時間の FEV_1 曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）に基づき、24 時間有効性（肺機能）プロファイルをプラセボ MDI と比較することであった。

PT003011 試験では計 80 例が無作為割付けされ、うち 62 例（77.5%）が 3 投与期すべての治療を完了した。mITT 集団の人口統計学的特性及び基準値特性は、治療群間で類似していた。mITT 集団の平均年齢は 61.8 歳（範囲 40～79 歳）、性別は男性 36.0%、女性 64.0%であり、全体の 90.7%が白人であった。BMI 平均値は 28.3 kg/m^2（範囲 14.7～51.1 kg/m^2）であった。スクリーニング時の COPD の重症度は、中等症 70.7%、重症 29.3%であった。スクリーニング時の FEV_1 平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.406 L（予測値の 52.19%）、投与後 1.538 L（予測値の 57.31%）であった。

PT003012 試験では計 43 例が無作為割付けされ、うち 33 例（76.7%）が両投与期の治療を完了した。mITT 集団の人口統計学的特性及び基準値特性は、両群で類似していた。mITT 集団の患者の平均年齢は 61.3 歳（範囲 46～80 歳）、性別は男性 57.1%、女性 42.9%であり、全体の 77.1%が白人であった。BMI 平均値は 29.0 kg/m^2（範囲 17.9～64.2 kg/m^2）であった。スクリーニング時の

COPD の重症度は、中等症 57.1%、重症 40.0%、最重症 2.9%であった。スクリーニング時の FEV_1 平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.406 L（予測値の 48.34%）、投与後 1.525 L（予測値の 52.51%）であった。

有効性の主要及び副次的評価項目について、プラセボ MDI 及び Spiriva Respimat と比較した結果の概略を表 27に示す。24 時間スパイロメトリー試験の重要な有効性評価の結果は2.7.3.2.3.1項に示す。

表 27　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び非盲検 Spiriva Respimat との比較結果の概要（PT003011 及び PT003012 試験、mITT 集団）

	PT003011 試験		PT003012 試験
	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs.プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs. Spiriva Respimat 5 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs.プラセボ MDI
主要有効性評価項目			
第 29 日目の FEV_1 AUC_{0-24}（L）			
n1, n2	65, 65	65, 67	35, 31
LSM Diff.	0.265	0.080	0.249
95% CI	(0.224, 0.306)	(0.040, 0.121)	(0.180, 0.318)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*
副次的有効性評価項目			
第 29 日目の FEV_1 AUC_{12-24}（L）			
n1, n2	65, 65	65, 67	35, 31
LSM Diff.	0.277	0.120	0.242
95% CI	(0.232, 0.321)	(0.076, 0.164)	(0165, 0.319)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12}（L）			
n1, n2	67, 66	67, 68	35, 31
LSM Diff.	0.251	0.048	0.255
95% CI	(0.207, 0.296)	(0.004, 0.092)	(0.182, 0.329)
p 値	<.0001*	0.0325*	<.0001*
第 29 日目の夕の投与後のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（L）			
n1, n2	65, 65	65, 67	35, 31
LSM Diff.	0.337	0.165	0.293
95% CI	(0.282, 0.392)	(0.110, 0.219)	(0.204, 0.382)
p 値	<.0001*	<.0001*	<.0001*
第 29 日目の朝の投与後のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（L）			
n1, n2	67, 67	67, 68	35, 31
LSM Diff.	0.278	0.081	0.276
95% CI	(0.225, 0.330)	(0.029, 0.133)	(0.206, 0.347)
p 値	<.0001*	0.0026*	<.0001*
第 29 日目の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（L）			
n1, n2	67, 67	67, 68	35, 32
LSM Diff.	0.161	0.043	0.142
95% CI	(0.106, 0.215)	(-0.011, 0.097)	(0.090, 0.194)
p 値	<.0001*	0.1171	<.0001*

表 27　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目のプラセボ MDI 及び非盲検 Spiriva Respimat との比較結果の概要（PT003011 及び PT003012 試験、mITT 集団）

	PT003011 試験		PT003012 試験
	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs.プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs. Spiriva Respimat 5 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs.プラセボ MDI
第 30 日目の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（L）			
n1, n2	66, 66	66, 66	35, 31
LSM Diff.	0.203	0.058	0.154
95% CI	(0.153, 0.252)	(0.008, 0.108)	(0.097, 0.211)
p 値	<.0001*	0.0235*	<.0001*
第 29 日目の夕の投与後のピーク IC のベースラインからの変化量（L）			
n1, n2	62, 63	62, 67	34, 30
LSM Diff.	0.312	0.124	0.381
95% CI	(0.228, 0.396)	(0.041, 0.206)	(0.239, 0.523)
p 値	<.0001*	0.0035*	<.0001*
第 29 日目の朝の投与後のピーク IC のベースラインからの変化量（L）			
n1, n2	67, 65	67, 66	35, 31
LSM Diff.	0.248	0.080	0.335
95% CI	(0.176, 0.320)	(0.008, 0.152)	(0.212, 0.458)
p 値	<.0001*	0.0287*	<.0001*

AUCx-y：投与後 x 時間から y 時間までの曲線下面積、CI：信頼区間、Diff.：差、FEV_1：1 秒量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、IC：最大吸気量、LSM：最小二乗平均値、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat、n1：比較における最初の治療群の患者数、n2：比較における 2 番目の治療群の患者数
*：統計学的に有意。主要評価項目及び副次的評価項目の第 1 種の過誤は逐次法により制御した（PT003011 試験の治験総括報告書及び PT003012 試験の治験総括報告書を参照）。
PT003011 試験の治験総括報告書の表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1、P003012 試験の治験総括報告書の表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

24 時間スパイロメトリー試験の主な有効性の評価項目の結果を以下に要約する。

- 24 時間スパイロメトリー試験における結果から、中等症から最重症の COPD 患者に対する GFF MDI の 1 日 2 回 28 日間投与は、24 時間肺機能からみて有効であることが示された。
- GFF MDI は、プラセボ MDI（両試験）又は Spiriva（PT003011 試験）よりも大きな気管支拡張効果を示した。プラセボ MDI と比較した気管支拡張効果の大きさは朝の GFF MDI 投与と夕方の GFF MDI 投与で同程度であり、1 日 2 回投与により 24 時間にわたり治療効果を維持できることが示唆された。Spiriva Respimat と比較した PT003011 試験では、GFF MDI の気管支拡張効果は第 29 日の最初の 12 時間と比較して第 29 日の後半 12 時間のほうが大きかった。
  - GFF MDI とプラセボ MDI の差の推定値は、第 29 日における夕方の投与前（すなわち投与 12 時間後）のトラフ FEV_1 について PT003011 試験で 213 mL（PT003011 試験の治験総括報告書 表 2.7.1）、PT003012 試験で 186 mL（PT003012 試験の治験総括報告書 表 2.7.1）であり、第 30 日の朝の投与前のトラフ FEV_1 についてはそれぞれ 203 mL 及び 154 mL であった（表 27）。

- GFF MDI による治療では、朝及び夕方の双方の投与後に、最大吸気量（IC）でプラセボ MDI（両試験）及び Spiriva Respimat（PT003011 試験）の投与時より大きな変化が認められ、同時に過膨張も減少することが示唆された。

試験結果の詳細は PT003011 試験の治験総括報告書 7 項及び PT003012 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

2.7.3.2.3.2 PT003013 試験（スペーサー試験）

米国で実施された PT003013 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に Aerochamber Plus VHC 使用時及び非使用時の GFF MDI（14.4/9.6 μg 1 日 2 回）の有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 III 相、無作為化、2 期、非盲検、7 日間反復投与、多施設共同、クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、7 日間投与後の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づいて、Aerochamber Plus VHC 使用時の GFF MDI の効果を Aerochamber Plus VHC 非使用時の GFF MDI と比較することであった。

本試験では 80 例が無作為割付けされ、うち 70 例（87.5%）が両投与期の治療を完了した。mITT 集団の患者の平均年齢は 62.5 歳（範囲 44～79 歳）、性別は男女均等（各 50%）であり、全体の 82.4%が白人であった。BMI 平均値は 28.0 kg/m^2（範囲 17.2～45.7 kg/m^2）であった。スクリーニング時の COPD の重症度は、中等症 61.8%、重症 35.3%、最重症 2.9%であった。スクリーニング時の FEV_1 平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.345 L（予測値の 46.69%）、投与後 1.562 L（予測値の 53.99%）であった。

主要評価項目である第 8 日目（治験薬を 7 日間反復投与後）の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの変化量の結果を表 28に示した。

表 28　第 8 日目の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（L）（PT003013 試験、mITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID Aerochamber Plus VHC 使用時	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID Aerochamber Plus VHC 非使用時	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID Aerochamber Plus VHC 使用時 vs.非使用時
FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$			
n	67	68	
LSM (SE)	1.538 (0.0228)	1.516 (0.0227)	
LSM Diff Within-Subject (SD)			0.022 (0.0962)
LSM Ratio (%)			101.4
90% CI			(100.1, 102.7)

$AUC_{x\text{-}y}$：x 時間から y 時間までの曲線下面積、BID：1 日 2 回投与、CI：信頼区間、Diff：差、FEV_1：1 秒量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、LSM：最小二乗平均値、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、VHC：バルブ付き保持チャンバ
注： LSM は、ベースラインの FEV_1、治療及び期間を共変量として含む線形混合モデルから求めた最小二乗平均値
PT003013 試験の治験総括報告書 表 2.1.1 から引用

有効性の主要評価項目の結果を以下に要約する。

- GFF MDI による治療を Aerochamber Plus VHC 使用時と非使用時で比較した結果、第 8 日の FEV_1 AUC_{0-12} のベースラインからの変化量は使用時及び非使用時で同等であった。
  - 気管支拡張効果は Aerochamber Plus VHC 使用時と非使用時で同等であった。
  - 有効性の主要評価項目である第 8 日の FEV_1 AUC_{0-12} について算出した LSM の差はわずかであった。

Aerochamber Plus VHC 使用時と非使用時の GFF MDI の相対的バイオアベイラビリティに関する結果は、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 項に示す。

2.7.3.2.3.3 PT003018 試験

本試験の結果の簡潔な要約は臨床薬理 2.7.2 の表 3 及び 2.7.2.2.2.10.1 項に記載する。試験結果の詳細は PT003018 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

2.7.3.2.3.4 PT009001 試験

PT009001 試験は、中等症から重症の COPD 患者を対象に BFF MDI（320/9.6 µg、160/9.6 µg、80/9.6 µg 1 日 2 回）、BD MDI（320 µg 1 日 2 回）及び FF MDI（9.6 µg 1 日 2 回）を投与したときの有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、無作為化、二重盲検、28 日間反復投与、4 期 5 群、不完全ブロック、多施設共同、クロスオーバー試験で、米国で実施された。本試験の主要目的は、中等症から重症の COPD 患者で BD 320 µg と FF 9.6 µg の配合剤（BFF MDI 320/9.6 µg）による肺機能に対するベネフィットを BD MDI 320 µg と比較検討することであった。

FF MDI 群の有効性の結果は、全般的に過去の第 III 相試験で認められた結果と一致しており、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与の妥当性を裏付ける結果であった。

試験結果の詳細は PT009001 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

2.7.3.2.4 日本人患者における GP MDI の用量を検討した試験

2.7.3.2.4.1 PT001004 試験

本試験の結果の簡潔な要約は臨床薬理 表 3 及び 2.7.2.2.2.8.3 項に記載する。試験結果の詳細は PT001004 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、主要有効性試験の有効性結果を記載する。まず個々の試験（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験）の結果を提示してから、併合データの結果を示す。

2.7.3.3.1項では、個々の試験及び併合データの対象集団を示す。2.7.3.3.2項では、有効性の主要及び副次的評価項目に関するデータを示した後、「有効性のその他の評価項目」の中から選択した一部の項目について述べ、有効性についてより包括的に評価する。2.7.3.3.3項では、主要及び関連する副次的評価項目をサブグループ別に要約する。用いたサブグループは、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、ICS 使用、COPD の GOLD 重症度、及び GOLD 2017 分類である（詳細は2.7.3.1.4.1.1項参照）。非盲検の

Spiriva 投与時の結果は PT003006 試験の治験総括報告書 7 項に示した。Spiriva 群はその他の主要有効性試験では設定されておらず、全試験を通じて Spiriva 群との比較はできないため、本項には記載しない（Spiriva に関するデータは本概要の2.7.3.2.1.1項参照）。

主要有効性試験の併合解析は、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団を用いた（2.7.3.1.4.1項）。

併合した試験に関する要約表及び図は本概要のために作成したものであり、いずれの治験総括報告書にも掲載されていない。これらの要約表及び図は、本 CTD の第 5 部 5.3.5.3 項にあり、それぞれ参照先を記載している。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要

本項に記載する PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の患者内訳、人口統計学的特性及び基準値特性の概要は次のとおりである。

- 主要有効性試験には計 5433 例（延べ数ではない）の患者が参加した（ITT 集団の例数：PT003006 試験 2096 例、PT003007 試験 1609 例、PT003014 試験 1740 例）。併合データでは、複数の試験に参加した患者も試験間で投与期間が重複していない場合に限り 1 回のみ計上し（2.7.3.3.1.2.2項参照）、また Spiriva 投与例は併合データに含めなかった。その結果、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団は 4983 例であった（GFF MDI：1585 例、FF MDI：1360 例、GP MDI：1362 例、プラセボ MDI：676 例）。
- 大多数の患者（82.8%）がそれぞれの試験の第 24 週の来院を完了した。早期中止の主な理由は、患者の希望（5.8%）、有害事象（4.4%）、治験実施計画書に規定した中止基準に合致（2.7%）であり、中止理由は全投与群で類似していた。
- PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の大多数が白人であり（79.1%）、アジア人は 14.3%であった。性別は男性が 61.9%、平均年齢は 63.3 歳、平均 BMI は 27.6 kg/m^2 であった。
- 患者の多くが中等症（55.5%）又は重症（39.6%）の COPD であり、大多数が GOLD 分類 B であった（74.1%）。COPD の罹病期間は平均 7.2 年であった。喫煙歴は長く（平均 49.3 pack-years）、50.7%の患者が現喫煙者であった。患者の多くはベースラインの CAT スコアが 10 以上（83.6%）又は 15 以上（61.9%）であり、MMRC グレードが 2 以上であった（56.6%）。過半数（65.4%）はベースラインで ICS を使用していなかった。
- スクリーニング時の FEV_1 の平均値は、Ventolin HFA 投与前 1.310 L（予測値の 45.08%）、投与後 1.522 L（予測値の 52.47%）であった。Ventolin HFA 投与時及び Atrovent HFA 投与時に気道可逆性を示した患者は、それぞれ 47.9%及び 46.0%であった。
- PT003006、PT003007 又は PT003014 試験への組入れ前 12 カ月間に 25.0%の患者が COPD 増悪により全身経口又は静注ステロイド及び／又は抗生物質による治療を受け、6.1%の患者が COPD 増悪により入院又は救急治療室を受診していた。
- 全体として、人口統計学的特性及びその他の基準値特性に投与群間で特に偏りはみられなかった。

主要有効性試験の 3 試験はいずれも中等症から最重症の COPD 患者を代表する集団を組入れていたが、試験間でいくらか相違が認められた。PT003014 試験は PT003006 及び PT003007 試験と

比較して試験実施地域が広かったことから、このような相違が生じることは予想されていた。PT003014 試験は PT003006 及び PT003007 試験に比べてアジア人患者の割合が高く、全体の BMI 平均値が低かった。組入れられたアジア人患者では男性が多かったため、男性患者の割合も、PT003014 試験では残る 2 試験と比較して高かった。また、PT003014 試験の患者では PT003006 及び PT003007 試験の患者に比べ、ベースラインの COPD 重症度が低く、COPD 罹病期間が短く、ベースラインの CAT スコアが低い傾向がみられた。

2.7.3.3.1.2 解析対象データセット

2.7.3.3.1.2.1 解析対象集団

個々の試験別及び PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団に含まれた解析対象集団を表 29に要約する。

表 29 解析対象集団

	GFF MDI 14.4/9.6 µg n (%)	FF MDI 9.6 µg n (%)	GP MDI 14.4 µg n (%)	プラセボ MDI n (%)	Spiriva 18 µg n (%)	合計 n (%)
無作為割付例数						
PT003006	527	452	451	220	453	2103
PT003007	512	439	440	224	NA	1615
PT003014	555	483	480	238	NA	1756
ITT 集団 [a]						
PT003006	526 (99.8)	449 (99.3)	451 (100.0)	219 (99.5)	451 (99.6)	2096 (99.7)
PT003007	510 (99.6)	437 (99.5)	439 (99.8)	223 (99.6)	NA	1609 (99.6)
PT003014	551 (99.3)	480 (99.4)	474 (98.8)	235 (98.7)	NA	1740 (99.1)
PT003006/PT003007 /PT003014 併合 [b]	1585	1360	1362	676	NA	4983
PFT サブスタディに含まれた例数						
PT003006	183 (34.7)	155 (34.3)	152 (33.7)	74 (33.6)	154 (34.0)	718 (34.1)
PT003007	183 (35.7)	160 (36.4)	160 (36.4)	82 (36.6)	NA	585 (36.2)

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、NA：該当せず、PFT：肺機能検査

a 治験薬の投与を 1 回以上受けた無作為割付患者を ITT 集団に含めた。ITT 集団から除外した患者については、複数の主要試験に参加した患者に関する本表の脚注 b 及び2.7.3.3.1.2.2項を参照のこと。また、PT003014 試験においてデータの質に関する問題から除外された 1 施設（施設番号 174）で参加した患者の詳細については、PT003014 の治験総括報告書 6.3 項を参照のこと。

b 複数の主要試験に参加した患者は、併合データでは 1 例として計上し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団としては最初に参加した試験のデータのみを用いた。複数の試験に参加した患者のうち 1 例が PFT サブスタディに参加していた。各試験の中で複数の実施医療機関にわたって参加した患者については、個々の治験総括報告書に記載した（PT003006 試験の治験総括報告書 6.2 項、PT003007 試験の治験総括報告書 6.2 項、PT003014 試験の治験総括報告書 6.2 項参照）。複数の試験に参加していた患者に関する詳細は2.7.3.3.1.2.2項に記載する。

PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、PT00301 4 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、第 III 相併合解析 表 1.1.1 から引用

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団に含まれた患者は 4983 例であった（GFF MDI：1585 例、FF MDI：1360 例、GP MDI：1362 例、プラセボ MDI：676 例）（表 29）。

PT003006 試験の患者 718 例及び PT003007 試験の患者 585 例が PFT サブスタディに参加した。サブスタディに参加した患者の割合は、両試験間及び投与群間で同程度であった。

主要有効性試験には COPD 症状を有する患者と有しない患者の双方が含まれていたため、症状及び増悪に関連する評価項目に対する投与群間差の程度を推定するにあたっては、ベースラインでの症状の程度の影響を考慮する必要があった。そのため2.7.3.1.4.1項で述べたように、PT003014 試験及び併合データでは CAT スコア 15 以上部分集団を定義した。CAT スコアは連続変数であることから、ITT 集団の患者のうちベースラインの CAT スコアが 1）10 以上、2）15 以上、3）20 以上の 3 種類の CAT スコア部分集団を規定した。併合集団では、大多数の患者が CAT スコア 10 以上（83.6%）又は 15 以上（61.9%）であり、CAT スコアが 20 以上の患者は全体で 37.7%であった（第 III 相併合解析 表 1.2.2）。

さらに、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用は個人の選好及び地域によって異なることが知られており、また一部の地域では試験参加時点でレスキュー薬を事実上使用していなかったため、PT003014 試験では ITT 集団の患者のうちベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均使用回数が 1.0 噴霧/日以上の患者を RVU 集団とした。PT003014 試験では、この集団での全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量を副次的評価項目とした。PT003014 試験の RVU 集団に含まれた患者は 822 例であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.1.1）。

2.7.3.3.1.2.2 被験者番号が複数ある患者の取り扱い

PT003006、PT003007 及び PT003014 試験では、1 つの試験の複数の医療機関に参加、又は複数の試験に参加したために被験者番号を複数有する患者が 22 例いた（日本人症例は含まれていない）。併合解析対象集団における複数の被験者番号を有する患者のデータの取扱い規則は、併合 SAP の Appendix 1 に規定した。これらの患者について表 30に示す。表 30の No. 6～17 の 12 例は個々の試験の ITT 集団に含めたが、併合解析では 1 例として取り扱った。

表 30　複数の被験者番号を有する患者

	被験者番号	試験番号	CSR での対応 ITT	PP	安全性	併合解析での対応 ITT	安全性	投与期間の重複	投与群	早期中止有無／中止理由
PT003006、PT003007 及び PT003014 試験のうち同一試験内の複数施設において同時期に投与を受けた患者、又は複数試験において同時期に投与を受けた患者。投与期間が重複する症例番号は併合解析の ITT 集団及び安全性解析対象集団から除外。										
1	[redacted]	PT003006	除外	除外	除外	除外	除外	あり	Spiriva	あり/重大な治験実施計画書違反
	[redacted]	PT003006	除外	除外	除外	除外	除外	あり	GFF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
	[redacted]	PT003007	除外	除外	除外	除外	除外	あり	GFF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
2	[redacted]	PT003006	除外	除外	除外	除外	除外	あり	Spiriva	あり/重大な治験実施計画書違反
	[redacted]	PT003007	除外	除外	除外	除外	除外	あり	プラセボ MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
3	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GP MDI	なし
	[redacted]	PT003007	除外	除外	除外	除外	除外	あり	GP MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
	[redacted]	PT003007	除外	除外	除外	除外	除外	あり	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
4	[redacted]	PT003014	除外	除外	除外	除外	除外	あり	GFF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
	[redacted]	PT003014	除外	除外	除外	除外	除外	あり	FF MDI	あり/治験実施計画書に規定した中止基準に合致
PT003006、PT003007 及び PT003014 試験のうち複数試験で投与を受けたが、投与期間は重複していない患者。最初に投与受けた試験の症例番号を併合解析の ITT 集団及び安全性解析対象集団に含め、2 番目の試験の症例番号を ITT 集団から除外。										
5	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GP MDI	なし
	[redacted][a]	PT003007	除外	除外	除外	除外	採用	なし[a]	GFF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
6	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GFF MDI	あり/患者の希望
	[redacted]	PT003007	採用	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
7	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	FF MDI	あり/患者の希望
	[redacted]	PT003007	採用	除外	採用	除外	採用	なし	GFF MDI	なし
8	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	FF MDI	なし
	[redacted]	PT003007	採用	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
9	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GP MDI	なし
	[redacted]	PT003007	採用	除外	採用	除外	採用	なし	プラセボ MDI	あり/患者の希望
10	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GP MDI	なし
	[redacted]	PT003007	採用	除外	採用	除外	採用	なし	GP MDI	あり/重大な治験実施計画書違反

表 30　複数の被験者番号を有する患者

	被験者番号	試験番号	CSR での対応 ITT	PP	安全性	併合解析での対応 ITT	安全性	投与期間の重複	投与群	早期中止有無／中止理由
11	[redacted]	PT003006	採用	除外	採用	除外	採用	なし	Spiriva	あり/重大な治験実施計画書違反
	[redacted]	PT003007	採用	採用	採用	採用	採用	なし	プラセボ MDI	あり/管理的理由
12	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	Spiriva	なし
	[redacted]	PT003014	採用	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
13	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	Spiriva	あり/追跡不能
	[redacted]	PT003014	採用	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
14	[redacted]	PT003007	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GP MDI	なし
	[redacted]	PT003014	採用	除外	採用	除外	採用	なし	GFF MDI	あり/治験実施計画書に規定の中止基準に合致
15	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	プラセボ MDI	なし
	[redacted]	PT003014	採用	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/治験実施計画書に規定の中止基準に合致
16	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GFF MDI	なし
	[redacted]	PT003014	採用	除外	採用	除外	採用	なし	GP MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
17	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GFF MDI	なし
	[redacted]	PT003014	採用	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
PT003006、PT003007 及び PT003014 試験のうち同一試験内の複数施設で投与を受けたが、投与期間は重複していない患者。最初に投与を受けた施設の症例番号を併合解析の ITT 集団及び安全性解析対象集団に含め、2 番目の施設の症例番号を併合解析の ITT 集団から除外。										
18	[redacted]	PT003007	採用	採用	採用	採用	採用	なし	FF MDI	なし
	[redacted]	PT003007	除外	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
19	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	GP MDI	なし
	[redacted]	PT003006	除外	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
20	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	FF MDI	あり/治験実施計画書に規定の中止基準に合致
	[redacted]	PT003006	除外	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/重大な治験実施計画書違反
21	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	FF MDI	なし
	[redacted]	PT003006	除外	除外	採用	除外	採用	なし	プラセボ MDI	あり/重大な治験実施計画書違反

表 30　　複数の被験者番号を有する患者

	被験者番号	試験番号	CSR での対応 ITT	PP	安全性	併合解析での対応 ITT	安全性	投与期間の重複	投与群	早期中止有無／中止理由
22	[redacted]	PT003006	採用	採用	採用	採用	採用	なし	FF MDI	あり/患者の希望
	[redacted]	PT003006	除外	除外	採用	除外	採用	なし	FF MDI	あり/有効性の欠如

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、PP：Per-Protocol

a　No.5 の被験者番号 [redacted] は、PT003006、PT003007 及び PT003014 試験のなかでの投与期間の重複はなかったが、PT003007 と PT003008 試験との間で投与期間の重複があった。この患者は PT003007 試験の治験総括報告書では ITT 集団及び安全性解析対象集団から除外されたが、PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の間での重複患者の取扱い規則に従って併合解析の安全性解析対象集団に含めた。

PT003006 試験の治験総括報告書 一覧表 1.2、一覧表 1.3、表 1.1.4、PT003007 試験の治験総括報告書 一覧表 1.2、 一覧表 1.3、表 1.1.4、PT003014 試験の治験総括報告書 一覧表 1.2、一覧表 1.3、表 1.1.5 から引用

- 4 例（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験で計 10 の被験者番号に該当）が 3 試験のうち少なくとも 1 試験で重複した期間に投与を受けており、投与期間の重複が生じた試験での ITT 集団、安全性解析対象集団及び Per-protocol（PP）集団から除外された。これらの他に 1 例が PT003007 及び PT003008 試験で重複した期間に投与を受けていた。この患者は治験実施計画書からの重大な逸脱（複数施設での組入れ）又は治験実施計画書に規定の患者重複に関する基準により試験を中止した（PT003006 試験の治験実施計画書 表 1.1.4、PT003007 試験の治験実施計画書 表 1.1.4、PT003014 試験の治験実施計画書 表 1.1.5）。
- 13 例（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験で計 26 の被験者番号に該当）は、複数試験に参加していたが、投与期間の重複はなかった。これらの患者は、最初に治験薬の投与を受けた試験で ITT 集団、安全性解析対象集団及び PP 集団に入れられ、2 番目に治験薬の投与を受けた試験では PP 集団から除外された。PT003007 試験の 1 例（前項で触れた患者）は、PT003008 試験で重複した期間に投与を受けていたため、ITT 集団及び安全性解析対象集団からも除外された。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団では、これら 13 例は最初に組入れられた試験のみ参加したと取り扱い、併合解析に含めた。ただし、2 例は最初の試験で Spiriva を投与されていたため、有効性の併合解析からは除外した。
- 残る 5 例（PT003006 及び PT003007 試験で計 10 の被験者番号に該当）は、PT003006 又は PT003007 試験のいずれかで複数の施設で試験に参加していたが、投与期間の重複はなかった。この 5 例は、それぞれ最初に組入れられた施設で ITT 集団、安全性解析対象集団及び PP 集団に入れられ、2 番目に組入れられた施設では安全性解析対象集団のみに含めた。PT003014 試験では、複数回登録された患者はいなかった。

2.7.3.3.1.3 患者の内訳

無作為割付けされた患者全例に関する患者の内訳及び中止理由を、個々の試験については表 31に、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団については表 32に示す。

表 31 患者の内訳（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験、全無作為割付け例）

	PT003006 試験 全例 (N=2103) n (%)	PT003007 試験 全例 (N=1615) n (%)	PT003014 試験 全例 (N=1756) n (%)
未投与	0	0	0
投与	2103 (100.0)	1615 (100.0)	1756 (100.0)
第 12 週完了	1838 (87.4)	1417 (87.7)	1607 (91.5)
第 24 週完了	1695 (80.6)	1308 (81.0)	1528 (87.0)
早期中止 [a]	408 (19.4)	307 (19.0)	229 (13.0)
早期中止理由			
有害事象	114 (5.4)	77 (4.8)	47 (2.7)
管理的理由	1 (0.0)	10 (0.6)	0
有効性の欠如	40 (1.9)	22 (1.4)	23 (1.3)
患者の希望	147 (7.0)	93 (5.8)	72 (4.1)
治験医師判断 [b]	19 (0.9)	18 (1.1)	9 (0.5)
追跡不能	30 (1.4)	29 (1.8)	14 (0.8)
重大な治験実施計画書違反	13 (0.6)	11 (0.7)	11 (0.6)
治験実施計画書に規定した中止基準に合致	43 (2.0)	47 (2.9)	52 (3.0)

表 31　患者の内訳（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験、全無作為割付け例）

	PT003006 試験 全例 (N=2103) n (%)	PT003007 試験 全例 (N=1615) n (%)	PT003014 試験 全例 (N=1756) n (%)
試験完了後の追跡調査未実施	0	0	1 (0.1)
不明	1 (0.0)	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
a　最終来院及び電話による追跡調査の両方を完了しなかった場合を早期中止と定義した。
b　中止することが患者の利益にとって最善と治験医師が判断した場合と定義した。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、表 1.2.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、表 1.2.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.1.1、表 1.2.1 から引用

表 32　患者の内訳（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585) n (%)	FF MDI 9.6 µg (N=1360) n (%)	GP MDI 14.4 µg (N=1362) n (%)	プラセボ MDI (N=676) n (%)	合計 (N=4983) n (%)
第 12 週完了	1500 (94.6)	1260 (92.6)	1267 (93.0)	586 (86.7)	4613 (92.6)
第 24 週完了	1351 (85.2)	1131 (83.2)	1122 (82.4)	522 (77.2)	4126 (82.8)
早期中止 [a]	234 (14.8)	229 (16.8)	241 (17.7)	154 (22.8)	858 (17.2)
早期中止理由					
有害事象	71 (4.5)	54 (4.0)	60 (4.4)	33 (4.9)	218 (4.4)
管理的理由	2 (0.1)	5 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	10 (0.2)
有効性の欠如	14 (0.9)	19 (1.4)	24 (1.8)	24 (3.6)	81 (1.6)
患者の希望	78 (4.9)	75 (5.5)	85 (6.2)	52 (7.7)	290 (5.8)
治験医師判断 [b]	4 (0.3)	14 (1.0)	12 (0.9)	13 (1.9)	43 (0.9)
追跡不能	23 (1.5)	21 (1.5)	19 (1.4)	5 (0.7)	68 (1.4)
重大な治験実施計画書違反	3 (0.2)	7 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	13 (0.3)
治験実施計画書に規定した中止基準に合致	39 (2.5)	34 (2.5)	38 (2.8)	22 (3.3)	133 (2.7)
試験完了後の追跡調査未実施	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
不明	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

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
a　最終来院及び電話による追跡調査の両方を完了しなかった場合を早期中止と定義した。
b　中止することが患者の利益にとって最善と治験医師が判断した場合と定義した。
第 III 相併合解析 表 1.1.1 から引用

PT003006、PT003007 及び PT003014 試験では、患者を GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI に 7：6：6：3 の比で無作為に割付けた。ITT 集団における患者の内訳及び早期中止理由は 3 試験を通じて類似していた。例外は、第 24 週の来院を完了した患者の割合が PT003006 試

験で 80.6%、PT003007 試験で 81.0%、PT003014 試験で 87.0%と、やや PT003014 試験で高かった点であった（表 31）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団では、患者の大多数（4162 例、82.8%）がそれぞれの試験の第 24 週を完了しており、早期中止した患者は 858 例（17.2%）であった。試験を早期に中止した患者の割合は実薬投与群（GFF MDI：14.8%、GP MDI：17.7%、FF MDI：16.8%）と比較してプラセボ MDI 群（22.8%）で高かった。早期中止の主な理由は患者の希望（5.8%）、有害事象（4.4%）、治験実施計画書に規定した中止基準に合致（2.7%）であり、主な中止理由の分布は全投与群で概ね類似していた（表 32）。

PT003006、PT003007 及び／又は PT003014 試験で一定期間にわたり誤った治験薬（すなわち無作為割付けされたものと異なる治験薬）を投与された患者が 20 例いた。これらの患者の詳細については、個々の試験の治験総括報告書に記載してある（PT003006 試験の治験総括報告書 6.3 項、PT003007 試験の治験総括報告書 6.3 項、PT003014 試験の治験総括報告書 6.3 項）。

PT003014 試験では、ITT 集団で早期中止した割合（投与群別で 10.9～16.2%）と比較して CAT スコア 15 以上の部分集団で早期中止した割合（投与群別で 13.7～21.4%）が高かった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.2.2）。

2.7.3.3.1.4 人口統計学的特性およびその他の基準値特性

2.7.3.3.1.4.1 人口統計学的特性

表 33に個々の試験の ITT 集団における患者の人口統計学的特性を示し、表 34に PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における患者の人口統計学的特性を示す。

表 33 人口統計学的特性（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団）

	PT003006 試験 ITT 集団対象例 (N=2096)	PT003007 試験 ITT 集団対象例 (N=1609)	PT003014 試験 ITT 集団対象例 (N=1740)
年齢（歳）			
n	2096	1609	1740
平均（標準偏差）	62.8 (8.4)	62.9 (8.3)	64.2 (7.7)
中央値	63.0	63.0	65.0
範囲	40, 80	40, 80	40, 80
性別、n (%)			
男性	1182 (56.4)	886 (55.1)	1290 (74.1)
女性	914 (43.6)	723 (44.9)	450 (25.9)
人種、n (%)			
黒人/アフリカ系アメリカ人	154 (7.3)	135 (8.4)	52 (3.0)
白人	1915 (91.4)	1453 (90.3)	987 (56.7)
ハワイ/その他太平洋諸島の先住民	3 (0.1)	3 (0.2)	NA
米国/アラスカ先住民	7 (0.3)	6 (0.4)	1 (0.1)
アジア人	4 (0.2)	8 (0.5)	700 (40.2)
オーストラリア/ニュージーランド先住民	6 (0.3)	NA	NA
その他	7 (0.3)	4 (0.2)	NA

表 33　人口統計学的特性（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団）

	PT003006 試験 ITT 集団対象例 (N=2096)	PT003007 試験 ITT 集団対象例 (N=1609)	PT003014 試験 ITT 集団対象例 (N=1740)
BMI（kg/m²）			
n	2096	1609	1740
平均（標準偏差）	28.2 (6.3)	28.3 (6.5)	26.4 (6.0)
中央値	27.5	27.4	25.3
範囲	14.6, 59.2	14.2, 61.4	13.2, 64.1

BMI：Body Mass Index、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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.4.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.1 から引用

表 34　人口統計学的特性（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)	合計 (N=4983)
年齢（歳）					
n	1585	1360	1362	676	4983
平均（標準偏差）	63.4 (8.1)	63.2 (7.9)	63.3 (8.4)	63.6 (8.2)	63.3 (8.1)
中央値	64.0	64.0	64.0	64.0	64.0
範囲	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80
性別、n (%)					
男性	969 (61.1)	856 (62.9)	843 (61.9)	418 (61.8)	3086 (61.9)
女性	616 (38.9)	504 (37.1)	519 (38.1)	258 (38.2)	1897 (38.1)
人種、n (%)					
黒人/アフリカ系アメリカ人	92 (5.8)	83 (6.1)	83 (6.1)	44 (6.5)	302 (6.1)
白人	1256 (79.2)	1065 (78.3)	1086 (79.7)	537 (79.4)	3944 (79.1)
ハワイ/その他太平洋諸島の先住民	0	0	2 (0.1)	3 (0.4)	5 (0.1)
米国/アラスカ先住民	3 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	9 (0.2)
アジア人	230 (14.5)	206 (15.1)	183 (13.4)	92 (13.6)	711 (14.3)
オーストラリア/ニュージーランド先住民	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	3 (0.1)
その他	2 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.3)	0	9 (0.2)
BMI（kg/m²）					
n	1585	1360	1362	676	4983
平均（標準偏差）	27.5 (6.2)	27.5 (6.3)	27.8 (6.2)	27.4 (6.5)	27.6 (6.3)
中央値	26.6	26.5	26.9	26.6	26.7
範囲	13.7, 55.5	14.6, 61.9	13.2, 52.1	14.4, 64.1	13.2, 64.1

BMI：Body Mass Index、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、MDI：定量噴霧式吸入剤
第 III 相併合解析 表 1.2.1 から引用

各試験の ITT 集団における人口統計学的特性は、性別、人種及び BMI を除き、3 試験で概ね類似していた（表 33）。PT003014 試験に組入れられたアジア人患者の多くが男性であったため、男性患者の割合は、PT003006 試験の 56.4%及び PT003007 試験の 55.1%と比較して、PT003014 試験は 74.1%と高かった。人種分布は試験間で異なっていたが、PT003014 試験はアジア諸国を含む 11 カ国で実施したのに対し、PT003006 及び PT003007 試験は米国、オーストラリア及びニュージーランドで実施したため、これは予想された結果であった。実際、アジア人患者の割合は PT003014 試験では 40.2%と、PT003006 試験の 0.2%及び PT003007 試験の 0.5%と比較して高かった。地域分布の相違に対応して、BMI 平均値は PT003006 試験 28.2 kg/m^2 及び PT003007 試験 28.3 kg/m^2 と、PT003014 試験の 26.4 kg/m^2 と比較して高かった。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団は男性患者が多く（61.9%）、大多数が白人（79.1%）であった（表 34）。平均 BMI は 27.6 kg/m^2、試験時の平均年齢は 63.3 歳で、過半数（53.1%）の患者が 65 歳未満であった。65 歳以上の患者は 2339 例（46.9%）であり、そのうち 1928 例（38.7%）が 65～74 歳、411 例（8.2%）が 75 歳以上であった。人口統計学的特性データは、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の全投与群で類似していた（第 III 相併合解析 表 1.2.1）。

CAT スコア別の部分集団間で人口統計学的特性は概ね同様であり、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団全体と類似していた（第 III 相併合解析 表 1.2.1）。

個々の PFT サブスタディ参加者の人口統計学的特性は、各試験全体の人口統計学的特性と概ね同様であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.4.5 及び PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.4.5）。

PT003014 試験では、ITT 集団と比較して CAT スコア 15 以上の部分集団で女性患者の割合が高く（ITT 集団 25.9% vs. CAT スコア 15 以上の部分集団 34.0%）、白人が多く（同 56.7% vs. 73.4%）、アジア人が少なかった（同 40.2% vs. 21.9%）（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.1）。RVU 集団も、ITT 集団と比較して白人が多く（ITT 集団 56.7% vs. RVU 集団 70.0%）、アジア人が少なかった（同 40.2% vs. 25.2%）（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.3）。

2.7.3.3.1.4.2 その他の基準値特性

その他の基準値特性（喫煙歴・喫煙量、CAT スコア、MMRC グレード、ICS の使用状況）を、個々の試験の ITT 集団について表 35に、併合 PT003006/PT003007/PT003014 試験 ITT 集団について表 36に示す。

表 35　その他の基準値特性（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験、ITT 集団）

	PT003006 試験 ITT 集団対象例 (N=2096)	PT003007 試験 ITT 集団対象例 (N=1609)	PT003014 試験 ITT 集団対象例 (N=1740)
喫煙歴 [a]、n (%)			
現喫煙者	1134 (54.1)	856 (53.2)	782 (44.9)
元喫煙者	962 (45.9)	753 (46.8)	958 (55.1)
喫煙量（pack-years [b]）			
n	2096	1609	1740
平均（標準偏差）	51.7 (26.6)	50.9 (26.2)	45.8 (25.4)
CAT スコア [c]			
n	2086	1601	1737
平均（標準偏差）	18.4 (7.4)	18.7 (7.5)	15.0 (7.1)
10 以上、n (%)	1823 (87.0)	1407 (87.4)	1325 (76.1)
15 以上、n (%)	1429 (68.2)	1118 (69.5)	841 (48.3)
20 以上、n (%)	896 (42.7)	723 (44.9)	456 (26.2)
不明、n (%)	10 (0.5)	8 (0.5)	3 (0.2)
MMRC グレード [d]			
n	2093	1606	1738
平均（標準偏差）	1.8 (1.0)	1.7 (1.0)	1.7 (0.9)
2 未満、n (%)	887 (42.3)	696 (43.3)	784 (45.1)
2 以上、n (%)	1206 (57.5)	910 (56.6)	954 (54.8)
不明、n (%)	3 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.1)
ICS の使用、n (%)			
あり	745 (35.5)	610 (37.9)	533 (30.6)
なし	1351 (64.5)	999 (62.1)	1207 (69.4)

CAT：COPD アセスメントテスト、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ICS：吸入ステロイド、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、MMRC：Modified Medical Research Council Scale

a　最初のスクリーニングの来院時点で禁煙から 6 週間以上経過していた患者を元喫煙者と定義した。

b　pack-years = (1 日当たりの喫煙本数/20)×喫煙年数

c　CAT スコアは全 8 項目からなり、0～5 の各項目のスコアを合計して全体で 0～40 の範囲をとる。スコアが高いほど健康状態が不良であることを表す。

d　MMRC グレードの範囲は 0～4 であり、4 が最も程度の強い息切れを表す。

PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.4.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.4.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.1 から引用

表 36　その他の基準値特性（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)	合計 (N=4983)
喫煙歴[a]、n (%)					
現喫煙者	800 (50.5)	700 (51.5)	679 (49.9)	349 (51.6)	2528 (50.7)
元喫煙者	785 (49.5)	660 (48.5)	683 (50.1)	327 (48.4)	2455 (49.3)
喫煙量（pack-years[b]）					
n	1585	1360	1362	676	4983
平均（標準偏差）	49.1 (26.0)	50.1 (26.2)	48.5 (25.8)	49.8 (26.6)	49.3 (26.1)
CAT スコア[c]					
n	1583	1357	1355	673	4968
平均（標準偏差）	17.3 (7.5)	17.3 (7.5)	17.5 (7.5)	17.1 (7.6)	17.3 (7.5)
10 以上、n (%)	1342 (84.7)	1138 (83.7)	1140 (83.7)	546 (80.8)	4166 (83.6)
15 以上、n (%)	974 (61.5)	848 (62.4)	853 (62.6)	407 (60.2)	3082 (61.9)
20 以上、n (%)	587 (37.0)	510 (37.5)	536 (39.4)	246 (36.4)	1879 (37.7)
不明、n (%)	2 (0.1)	3 (0.2)	7 (0.5)	3 (0.4)	15 (0.3)
MMRC グレード[d]					
n	1582	1358	1359	676	4975
平均（標準偏差）	1.7 (0.9)	1.8 (0.9)	1.8 (0.9)	1.7 (1.0)	1.7 (0.9)
2 未満、n (%)	682 (43.0)	593 (43.6)	594 (43.6)	288 (42.6)	2157 (43.3)
2 以上、n (%)	900 (56.8)	765 (56.3)	765 (56.2)	388 (57.4)	2818 (56.6)
不明、n (%)	3 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.2)	0	8 (0.2)
ICS の使用、n (%)					
あり	537 (33.9)	464 (34.1)	477 (35.0)	245 (36.2)	1723 (34.6)
なし	1048 (66.1)	896 (65.9)	885 (65.0)	431 (63.8)	3260 (65.4)

CAT：COPD アセスメントテスト、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ICS：吸入ステロイド、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、MMRC：Modified Medical Research Council Scale

a　最初のスクリーニングの来院時点で禁煙開始から 6 週間以上経過していた患者を元喫煙者と定義した。

b　pack-years = (1 日当たりの喫煙本数/20)×喫煙年数

c　CAT スコアは全 8 項目からなり、0～5 の各項目のスコアを合計して全体で 0～40 の範囲をとる。スコアが高いほど健康状態が不良であることを表す。

d　MMRC グレードの範囲は 0～4 であり、4 が最も程度の強い息切れを表す。

第 III 相併合解析 表 1.2.1 から引用

各試験の ITT 集団におけるその他の基準値特性は、喫煙歴及び CAT スコアの分布を除き、試験間で概ね類似していた（表 35）。MMRC グレードが 2 以上の患者の割合は全試験で同程度であったが、CAT スコアの分布には試験間で相違が見られ、CAT スコア 15 以上及び 20 以上の患者の割合が PT003014 試験（それぞれ 48.3%及び 26.2%）では 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%）と比較して低かった。これは、PT003014 試験のアジア人患者では、同試験の他地域の患者と比較してベースラインの CAT スコアが平均的に低かったことによるものと考えられた（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.22.1.3）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団では、患者のほぼ半数（50.7%）が現喫煙者であり、平均喫煙量は 49.3 pack-years であった。全患者での平均 CAT スコアは 17.3 であり、大多数の患者が CAT スコア 10 以上（83.6%）及び 15 以上（61.9%）であった。平均 MMRC グレードは 1.7 であり、過半数の患者が MMRC グレード 2 以上であった（56.6%）。患者の多く（65.4%）がベースラインで ICS を使用していなかった。これらの基準値特性データは、併合 ITT 集団の全投与群で同様であった（表 36）。

個々の PFT サブスタディ参加者のその他の基準値特性は、各試験全体の基準値特性と概ね同様であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.4.5 及び PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.4.5）。

PT003014 試験では、ITT 集団と比較して CAT スコア 15 以上部分集団で CAT スコア平均値が高く（ITT 集団 15.0 vs. CAT スコア 15 以上の部分集団 21.0）、MMRC グレード平均値も高く（同 1.7 vs. 2.1）、ベースラインの症状の程度が高いことが示された（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.1）。RVU 集団でも、ITT 集団と比較して平均 CAT スコアが高く（ITT 集団 15.0 vs. RVU 集団 17.4）、平均 MMRC グレードも高く（同 1.7 vs. 1.9）、より症候性の状態を表す基準値特性であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.4.3）。

2.7.3.3.1.4.3 COPD の重症度及び罹病期間

各試験の ITT 集団における COPD の罹病期間及び重症度について本項で述べる。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団については表 37に示す。

表 37 COPD の重症度及び罹病期間（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)	合計 (N=4983)
COPD 重症度 [a]、n (%)					
軽症 [b]	9 (0.6)	5 (0.4)	10 (0.7)	6 (0.9)	30 (0.6)
中等症	882 (55.6)	754 (55.4)	758 (55.7)	370 (54.7)	2764 (55.5)
重症	631 (39.8)	545 (40.1)	524 (38.5)	271 (40.1)	1971 (39.6)
最重症	63 (4.0)	56 (4.1)	70 (5.1)	29 (4.3)	218 (4.4)
COPD 罹病期間 [c]（年）					
n	1580	1355	1361	674	4970
平均（標準偏差）	7.2 (6.2)	7.2 (6.6)	7.1 (6.1)	7.1 (5.9)	7.2 (6.3)
中央値	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6
範囲	0.0, 36.8	0.1, 56.1	0.0, 50.9	0.0, 34.4	0.0, 56.1
GOLD 2017 分類、n (%)					
A	217 (13.7)	204 (15.0)	195 (14.3)	113 (16.7)	729 (14.6)
B	1175 (74.1)	1013 (74.5)	1019 (74.8)	486 (71.9)	3693 (74.1)
C	24 (1.5)	15 (1.1)	20 (1.5)	14 (2.1)	73 (1.5)
D	167 (10.5)	125 (9.2)	121 (8.9)	60 (8.9)	473 (9.5)
不明	2 (0.1)	3 (0.2)	7 (0.5)	3 (0.4)	15 (0.3)

COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GOLD：Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease、GP：グリコピロニウム、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤
a COPD の重症度は、スクリーニング Visit 2 時の Ventolin HFA 投与後の評価（同評価を Visit 2 に実施しなかった場合は、スクリーニング Visit 3 時の Atrovent HFA 投与後の評価）に基づき決定した。
b COPD 重症度が軽症の患者は、解析時点で PT003014 試験の日本人以外のアジア人に対してアジア人用の補正係数を適用した結果軽症 COPD に分類され、治験実施計画書からの逸脱例とされた。
c COPD 罹病期間は治験薬投与開始の第 1 日（Visit 4）を基準として算出した。
第 III 相併合解析 表 1.3.1 から引用

COPD の罹病期間及び重症度は 3 試験の各 ITT 集団すべてにおいて概ね類似していたが、COPD の平均罹病期間は PT003006 試験の 7.6 年及び PT003007 の試験 7.9 年と比較して、PT003014 試験では 6.2 年と短かった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.5.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.5.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.5.1）。中等症 COPD の患者の割合は、PT003014 試験では 59.8%と、PT003006 試験の 53.1%及び PT003007 試験 53.0%と比較してやや高く、重症 COPD の患者の割合は PT003014 試験で 35.5%と、PT003006 試験の 40.9%及び PT003007 試験の 42.7%と比較してやや低かった。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団では、中等症（55.5%）又は重症（39.6%）の COPD 患者が多くを占め、大多数（74.1%）が GOLD 2017 分類 B であった。COPD 罹病期間の平均は 7.2 年であった。COPD の重症度及び罹病期間は、全投与群で同程度であった（表 37）。スクリーニング時の COPD 重症度が軽症であった患者が 28 例おり、試験別では PT003006 試験 1 例（0.1%未満）、PT003007 試験 1 例（0.1%）、PT003014 試験 26 例（1.5%）であった。このうち PT003014 試験の患者は、解析時点で日本人以外のアジア人に対してアジア人用の補正係数を適用した結果、軽症 COPD と分類され、治験実施計画書からの逸脱とされた（詳細は PT003014 試験の治験総括報告書 6.3 項参照）。併合解析のために、PT003006 及び PT003007 試験の対象患者にもアジア人用の補正係数を後向きに適用したところ、これらの試験でも 2 名が軽症であることが新たに判明した（軽症患者は計 30 例となった）。

PT003014 試験では、CAT スコア 15 以上の部分集団における COPD 罹病期間の平均値が 7.2 年と、ITT 集団の 6.2 年と比較して長かった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.5.1）。RVU 集団では COPD 罹病期間の平均値は 7.4 年であり、ITT 集団の 6.2 年と比較して長かった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.5.3）。

2.7.3.3.1.4.4 スクリーニング時のスパイロメトリー測定値

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前後のスパイロメトリー測定値を、個々の試験の ITT 集団については本文で、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団については表 38に示す。

表 38　スクリーニング時のスパイロメトリー測定値（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)	合計 (N=4983)
FEV_1 (L)					
Ventolin HFA 投与前、n	1585	1360	1362	676	4983
平均（標準偏差）	1.308 (0.498)	1.320 (0.504)	1.304 (0.499)	1.305 (0.491)	1.310 (0.499)
Ventolin HFA 投与後、n	1585	1360	1360	676	4981
平均（標準偏差）	1.519 (0.517)	1.531 (0.526)	1.520 (0.524)	1.520 (0.513)	1.522 (0.521)
FEV_1%予測値					
Ventolin HFA 投与前、n	1585	1360	1362	676	4983
平均（標準偏差）	45.23 (13.85)	45.07 (13.66)	44.92 (13.87)	45.07 (13.77)	45.08 (13.79)
Ventolin HFA 投与後、n	1585	1360	1360	676	4981
平均（標準偏差）	52.59 (13.90)	52.37 (13.73)	52.41 (14.06)	52.56 (13.95)	52.47 (13.90)

FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤
第 III 相併合解析 表 1.4 から引用

スクリーニング時のスパイロメトリー測定値は、3 試験の ITT 集団すべてで同程度であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.6.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.6.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.6.1）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団での平均 FEV_1 は、Ventolin HFA 投与前 1.310 L（予測値の 45.08%）、投与後 1.522 L（予測値の 52.47%）であった。スクリーニング時の FEV_1 平均値は、気管支拡張薬投与前及び投与後のいずれも、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の全投与群で同程度であった（表 38）。

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団及び RVU 集団におけるスクリーニング時のスパイロメトリー測定値（それぞれ PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.6.1 及び表 1.6.3）は、ITT 集団での値と概ね同程度であった。

2.7.3.3.1.4.5　気道可逆性試験

Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与後の気道可逆性を、個々の試験の ITT 集団について説明し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団については表 39に示す。

表 39　Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与後の気道可逆性（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)	合計 (N=4983)
Ventolin HFA による可逆性					
投与前 FEV_1 と投与後 FEV_1 の差（mL）					
n	1585	1360	1362	676	4983
平均（標準偏差）	211.0 (156.4)	211.6 (167.3)	216.6 (172.0)	215.0 (163.1)	213.2 (164.6)
中央値	197.7	199.9	200.7	200.3	199.7
範囲	-421.8, 916.1	-368.5, 1012.2	-461.8, 1223.2	-545.4, 1160.0	-545.4, 1223.2
Ventolin HFA 投与後の FEV_1 可逆率[a]（%）					
n	1585	1360	1362	676	4983
平均（標準偏差）	18.7 (15.0)	18.6 (15.6)	19.1 (15.7)	19.0 (16.0)	18.8 (15.5)
中央値	16.5	16.1	16.5	16.7	16.4
範囲	-31.7, 101.8	-20.4, 108.6	-20.2, 135.2	-19.3, 118.8	-31.7, 135.2
可逆性あり[b]、n (%)	759 (47.9)	649 (47.7)	653 (47.9)	326 (48.2)	2387 (47.9)
12%以上	1002 (63.2)	854 (62.8)	866 (63.6)	419 (62.0)	3141 (63.0)
150 mL 以上	994 (62.7)	858 (63.1)	861 (63.2)	428 (63.3)	3141 (63.0)
200 mL 以上	786 (49.6)	678 (49.9)	682 (50.1)	339 (50.1)	2485 (49.9)
Atrovent HFA による可逆性					
投与前 FEV_1 と投与後 FEV_1 の差（mL）					
n	1579	1355	1358	673	4965
平均（標準偏差）	205.5 (149.6)	209.0 (156.7)	204.8 (158.4)	205.0 (149.6)	206.2 (154.0)
中央値	194.0	193.5	193.4	188.9	193.5
範囲	-249.5, 744.5	-424.4, 1096.1	-236.5, 960.8	-307.3, 726.9	-424.4, 1096.1
Atrovent HFA 投与後の FEV_1 可逆率[a]（%）					
n	1579	1355	1358	673	4965
平均（標準偏差）	17.9 (14.0)	17.9 (14.2)	17.9 (14.9)	17.8 (14.2)	17.9 (14.3)
中央値	16.2	15.8	15.8	15.6	15.9
範囲	-22.1, 82.1	-27.2, 87.4	-21.0, 100.2	-15.8, 79.1	-27.2, 100.2
可逆性あり[b]、n (%)	732 (46.4)	622 (45.9)	621 (45.7)	311 (46.2)	2286 (46.0)
12%以上	990 (62.7)	851 (62.8)	836 (61.6)	402 (59.7)	3079 (62.0)
150 mL 以上	986 (62.4)	859 (63.4)	829 (61.0)	404 (60.0)	3078 (62.0)
200 mL 以上	762 (48.3)	652 (48.1)	656 (48.3)	324 (48.1)	2394 (48.2)

FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤

注：　Ventolin HFA 投与前又は投与後のデータが Visit 2 のスクリーニング時に得られなかった場合は、Visit 3 のスクリーニング時に得られた Atrovent HFA 投与前及び投与後のデータを代用した。

a　可逆率（%）＝100×（気管支拡張薬投与前 FEV_1 と投与後 FEV_1 の差）/（気管支拡張薬投与前の FEV_1）

b　「Reversible（可逆性あり）」とは、Ventolin HFA（又は Atrovent HFA）投与後 FEV_1 が投与前 FEV_1 と比較して 12%以上かつ 200 mL 以上改善している場合と定義した。

第 III 相併合解析 表 1.5 及び表 1.6 から引用

Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与時の気道可逆性は、3 試験の ITT 集団すべてにおいて同程度であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.7.1 及び表 1.8.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.7.1 及び表 1.8.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.7.1 及び表 1.8.1）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団での Ventolin HFA 投与後の可逆率（改善率）の平均値は 18.8%（Ventolin HFA 投与前値からの差の平均値 213.2 mL）であり、47.9%の患者が Ventolin HFA 投与による気道可逆性を示した。Ventolin HFA 投与前後で FEV_1 の改善が 12%以上、150 mL 以上、200 mL 以上であった患者の割合は、それぞれ 63.0%、63.0%及び 49.9%であった。Atrovent HFA 投与による可逆性の結果も同様であった。Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与による気道可逆性は、全投与群で類似していた（表 39）。

個々の PFT サブスタディにおける Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与による気道可逆性の結果は、主試験での結果と概ね同様であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.7.3 及び表 1.8.3、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.7.3 及び表 1.8.3）。

PT003014 試験では、CAT スコア 15 以上の部分集団（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.7.1 及び表 1.8.1）及び RVU 集団（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.7.3 及び表 1.8.3）における Ventolin HFA 及び Atrovent HFA 投与による気道可逆性の結果は、ITT 集団での結果と概ね同様であった。

2.7.3.3.1.4.6 COPD 増悪

過去 12 カ月間の中等度又は重度 COPD 増悪歴を、個々の試験の ITT 集団については本文で、併合 PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団については表 40に示す。

表 40 過去 12 カ月間の中等度又は重度 COPD 増悪歴（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)	合計 (N=4983)
COPD 増悪のため全身性（経口又は静注）ステロイド及び／又は抗生物質による治療を受けた患者					
n (%)［件数］	412 (26.0) [581]	317 (23.3) [436]	326 (23.9) [449]	191 (28.3) [263]	1246 (25.0) [1729]
1 患者当たりの COPD 増悪件数					
平均（SD）	0.37 (0.753)	0.32 (0.699)	0.33 (0.675)	0.39 (0.767)	0.35 (0.720)
範囲	0, 6	0, 10	0, 5	0, 6	0, 10
入院した、あるいは救急処置室又は緊急救命室で治療を受けた患者					
n (%)［件数］	111 (7.0) [119]	73 (5.4) [81]	73 (5.4) [82]	45 (6.7) [53]	302 (6.1) [335]
1 患者当たりの入院回数又は救急処置室／緊急救命室で治療を受けた回数					
平均（SD）	0.08 (0.284)	0.06 (0.263)	0.06 (0.267)	0.08 (0.324)	0.07 (0.280)
範囲	0, 3	0, 3	0, 3	0, 4	0, 4

COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差
第 III 相併合解析 表 1.9 から引用

組入れ前 12 カ月間の中等度又は重度 COPD 増悪歴は、3 試験の ITT 集団すべてで類似していた（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.9.3、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.9.3、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.9.3）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団において、PT003006、PT003007 又は PT003014 試験の組入れ前 12 カ月間に中等度又は重度の増悪で全身性（経口又は静注）ステロイド及び／又は抗生物質による治療を受けた患者の割合は 25.0%であった。また、COPD 増悪により入院又は救急治療室を受診した患者の割合は 6.1%であった。過去 12 カ月間の中等度又は重度 COPD 増悪歴は、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の全投与群で類似していた（表 40）。

2.7.3.3.1.5 服薬順守状況

服薬遵守状況に関して、個々の試験の ITT 集団は本文で、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団については表 41に示す。

表 41 服薬順守状況（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1588)	FF MDI 9.6 µg (N=1370)	GP MDI 14.4 µg (N=1364)	プラセボ MDI (N=678)	合計 (N=5000)
服薬順守状況 [a]、n (%)					
0%以上、20%未満	6 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	11 (0.2)
20%以上、40%未満	2 (0.1)	5 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)	11 (0.2)
40%以上、60%未満	19 (1.2)	17 (1.2)	13 (1.0)	6 (0.9)	55 (1.1)
60%以上、80%未満	51 (3.2)	44 (3.2)	43 (3.2)	17 (2.5)	155 (3.1)
80%以上、100%以下	1448 (91.2)	1256 (91.7)	1255 (92.0)	625 (92.2)	4584 (91.7)
100%超、120%以下	50 (3.1)	43 (3.1)	43 (3.2)	21 (3.1)	157 (3.1)
120%超	12 (0.8)	4 (0.3)	7 (0.5)	4 (0.6)	27 (0.5)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a 服薬遵守率は、既定の噴霧回数/日を 100%として、各患者の治験薬投与開始日から治験薬最終投与日までの平均噴霧回数/日から算出した。

第 III 相併合解析 表 1.12 から引用

服薬遵守状況は、3 試験の ITT 集団すべて同程度であった（投与群別で 94.0～96.0%）（PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.12.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.12.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.12）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団では、ほとんどの患者が服薬遵守率 80%超であった（遵守率 80%以上 100%以下の患者が 91.7%）（表 41）。遵守率別の患者割合は、全投与群間で類似していた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、主要有効性試験における有効性の主要及び副次的評価項目、並びに選択した一部のその他の有効性評価項目の結果を表 3に示した。その他の有効性を裏付ける試験については2.7.3.2.2.2項に記載する。

2.7.3.3.2.2項では、本申請の目的である GFF MDI に関して、主要有効性試験での有効性結果を詳細に示し、成分単剤である GP MDI 及び FF MDI の結果については簡単に記載する。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI に関する詳細は個々の治験総括報告書に記載してある。GFF MDI の有効性を裏付ける補足結果として、24 時間スパイロメトリー試験及びスペーサー試験の結果を2.7.3.3.2.3.1項に示す。

主要有効性試験に関しては、3 試験（PT003006、PT003007 及び PT00314 試験）のうち 2 つ以上の試験で GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の有効性が立証され、かつ 3 試験の併合データで個々の試験の結果が裏付けられた評価項目について、個々の試験結果及び併合解析結果をフォレストプロットで示す。フォレストプロットでは、効果の大きさ及びその p 値を評価対象時点／時期（すなわち第 24 週時点、全 24 週間、及び第 12～24 週）別に示す。これらのデータの表形式の要約は各試験の治験総括報告書に掲載した。本項に示す結果は、各試験の第 1 種の過誤の制御法に関係なく、治療効果推定値の一貫性という点から解釈する。別途実施した第 1 種の過誤を制御した手順に基づく結論は、3 試験それぞれ申請アプローチ別に2.7.3.2項に記載してある。本項に示す併合解析では、正式な多重性の調整は適用しなかった。第 1 種の過誤の制御法については、2.7.3.1.4.1項に簡単に説明し、試験別の有意差の有無については表 7及び表 8（PT003006 試験）、表 9及び表 10（PT003007 試験）、表 11、表 12及び表 13（PT003014 試験）に示す。

2.7.3.3.2.2項には、GFF MDI とプラセボ MDI との比較、及び各成分単剤（GP MDI 及び FF MDI）との比較の結果を示す。GP MDI 及び FF MDI のそれぞれをプラセボ MDI と比較した結果もあわせて示す。これらの比較では優越性の検定を用いた。PT003006 試験では非盲検の Spiriva 投与と GFF MDI 及び GP MDI を比較したが、前者は優越性の検証、後者は非劣性の検証を目的としており、これらについては PT003006 試験の治験総括報告書 7 項に詳しく記載しており、2.7.3.2.1.1.2項に要約してある。

2.7.3.3.2.1 有効性の主な結果の要約

重要な有効性の結果として、主要及び副次的評価項目の結果を申請アプローチ別に図 6及び図 7に示した。3 試験による併合解析を実施しなかった項目（SAC TDI 及び 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み主な結果を示した。

図 6では GFF MDI をプラセボ MDI 及び各成分単剤と比較した結果を示し、図 7では GP MDI 及び FF MDI をプラセボ MDI と比較した結果を示している。結果の詳細は以下に示す。

すべての主要有効性試験のすべてのアプローチ（第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週）において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して、朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある改善を示したことから、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は試験期間全体を通じて気管支拡張効果を有することが示された（図 6及び図 7）。また、GFF MDI は GP MDI 及び FF MDI を超える改善を示したことから、呼吸機能における各成分単剤の上乗せ効果が示された。主要有効性試験すべてにおいて GFF MDI の効果は 5 分以内に発現し、プラセボ MDI との差は PT003006 試験で 187 mL、PT003007 試験で 186 mL、PT003014 試験で 179 mL であった。

本プログラムでは、呼吸困難の評価を目的とした TDI に 2 種類の方法を用いた。SAC TDI を用いた PT003006 及び PT003007 試験の結果は、面接方式を用いた過去の試験結果と比較して、非盲検の Spiriva を含めて治療効果が小さくなる傾向が示され、想起バイアスの影響が考えられた（詳細は2.7.3.3.2.2.3項に示す）。そこで、PT003014 試験では面接方式により TDI を評価した。PT003014 試験の結果は、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して、また GFF MDI は、GP MDI 及び FF MDI と比較して TDI focal スコアが数値的に高かった。さらに、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して、症状コントロール、中等度～重度の COPD 増悪の発現割合、及び初回発現までの期間の改善を示した。

PT003014 試験の第 24 週及び第 12～24 週のアプローチにおいて、GFF MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して、SGRQ 総スコアをベースラインから 4 点低下させるという MCID に近い又はそれを超える変化量を示し、QOL の改善を示した。PT003006 及び PT003007 試験でも一貫した結果が認められたが、改善の程度は PT003014 試験より小さかった。3 試験のデザイン、選択基準、評価方法が共通していることから、この試験間の差は、PT003014 試験と米国を中心に実施した残る 2 試験の地理的な違いによるものと考えられた。

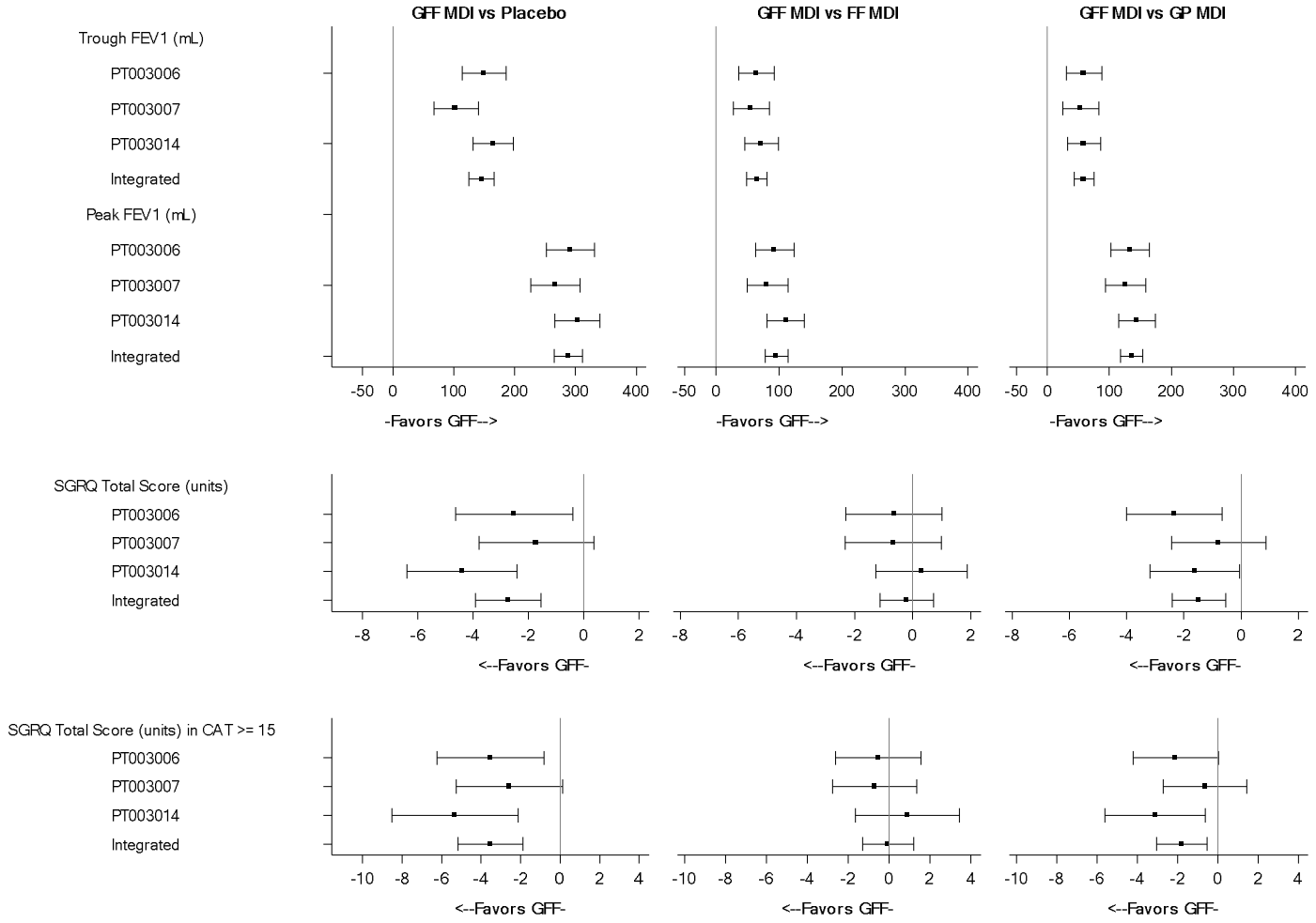
本臨床開発プログラムでは、対象患者は症状を有することを必須としていなかった。しかし、ベースラインの CAT スコアは、症状を評価する項目として薬物療法による改善の重要な予測因子である。そこで、PT003006 及び PT003007 試験では、患者をベースラインの CAT スコア別（10 以上、15 以上及び 20 以上）に分類し、ベースラインの症状の程度の影響を評価する事後解析を行った。両試験とも、プラセボ MDI との比較による症状評価項目に対する効果は CAT スコアの部分集団でそれぞれ異なり（Martinez et al 2017）、肺機能評価項目では一貫した効果が認められた。そのため PT003014 試験では、ベースラインの CAT スコア 15 以上の ITT 部分集団（以下、CAT スコア 15 以上部分集団）を対象に、TDI focal スコア及び SGRQ 総スコアを副次的評価項目として解析した。その結果、CAT スコア 15 以上部分集団では ITT 集団と比較して SGRQ 総スコアの改善が大きいこと、またベースラインの CAT スコアが高いほどプラセボ MDI と比較した改善度が大きいことが明らかになった。これらの結果から、ベースラインの症状が大きい患者ほど併用療法により大きな効果が得られると考えられた。TDI focal スコアでは CAT スコア別部分集団でこのような傾向は認められなかった。

本臨床開発プログラムで得られた有効性の結果から、肺機能及び症状評価項目に対する GFF MDI の有効性には、概して配合剤の双方の成分による上乗せ効果が示された。なお、QOL の改善は主として FF 成分によるものであった。

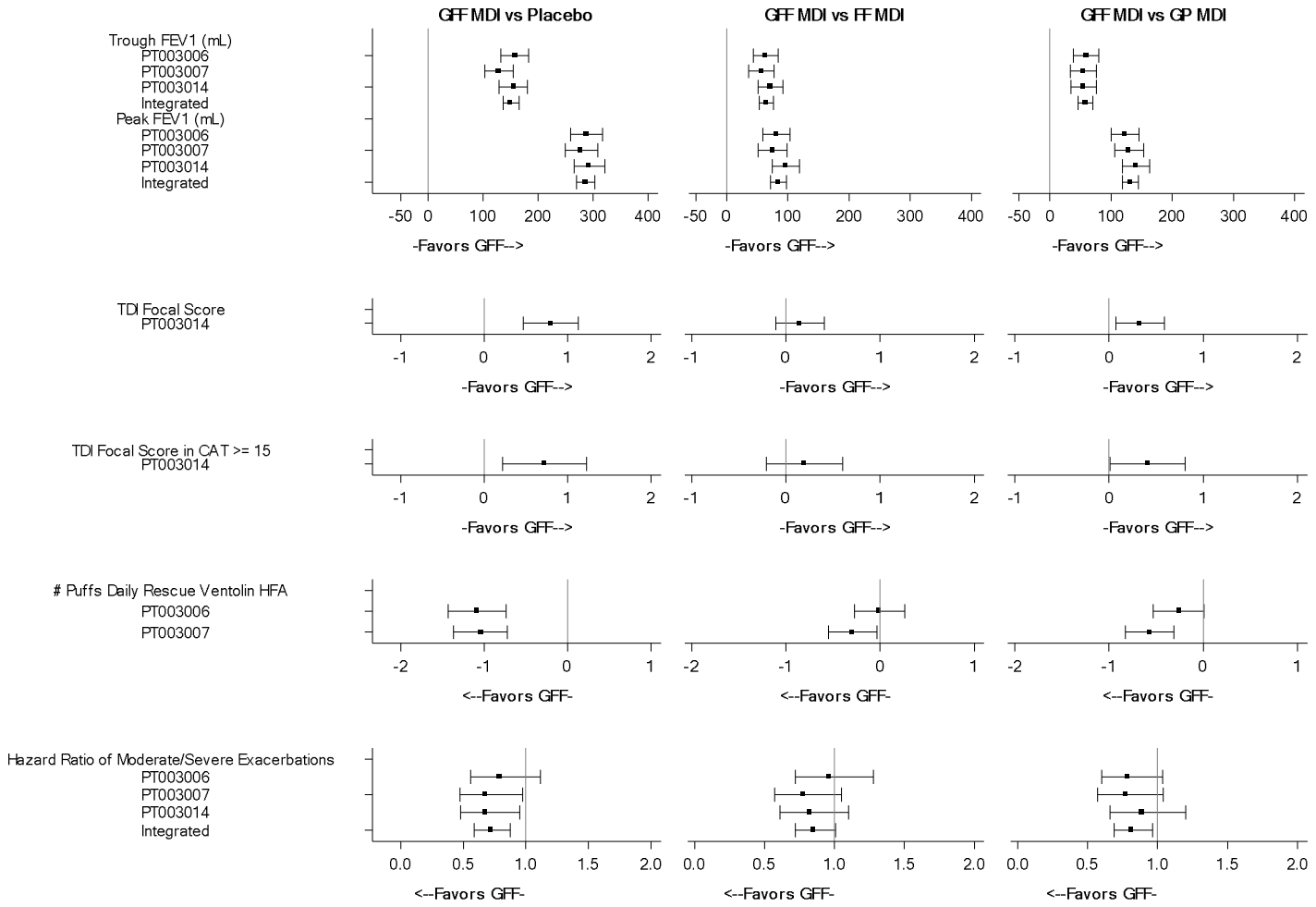
本臨床開発プログラムの主要有効性試験の結果は、COPD 患者に対する GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与の有効性を立証するものであった。

図 6　　主な有効性結果のフォレストプロット（GFF MDI vs.プラセボ MDI、FF MDI 及び GP MDI）（LS 平均値の差及び 95% CI）：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、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

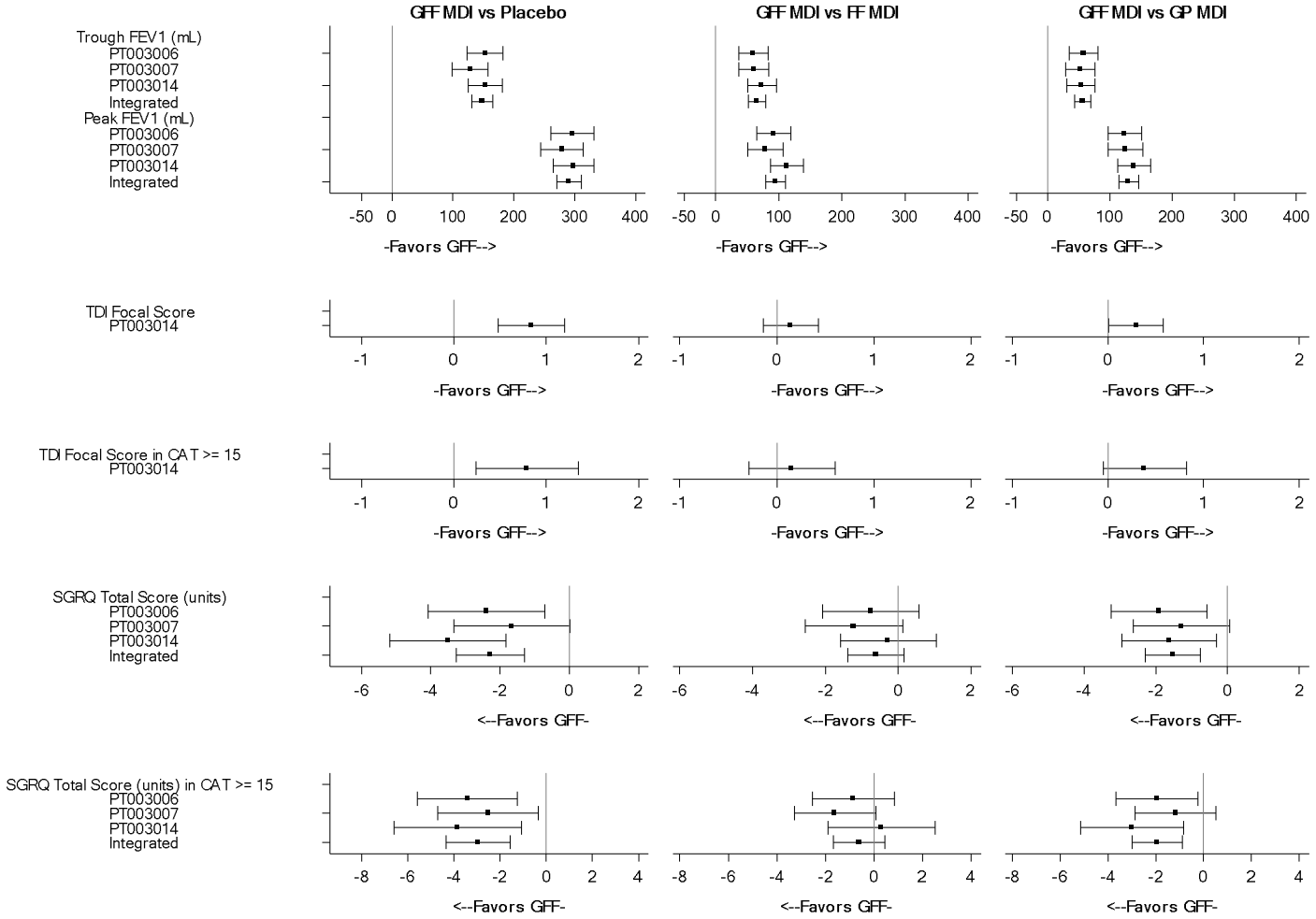
パネル A：第 24 週



パネル B：全 24 週間


GFF MDI vs Placebo
GFF MDI vs FF MDI
GFF MDI vs GP MDI
Trough FEV1 (mL)
PT003006
PT003007
PT003014
Integrated
Peak FEV1 (mL)
PT003006
PT003007
PT003014
Integrated
-50 0 100 200 300 400
-Favors GFF-->
TDI Focal Score
PT003014
-1 0 1 2
-Favors GFF-->
TDI Focal Score in CAT >= 15
PT003014
-1 0 1 2
-Favors GFF-->
Puffs Daily Rescue Ventolin HFA
PT003006
PT003007
-2 -1 0 1
<--Favors GFF-
Hazard Ratio of Moderate/Severe Exacerbations
PT003006
PT003007
PT003014
Integrated
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0
<--Favors GFF-

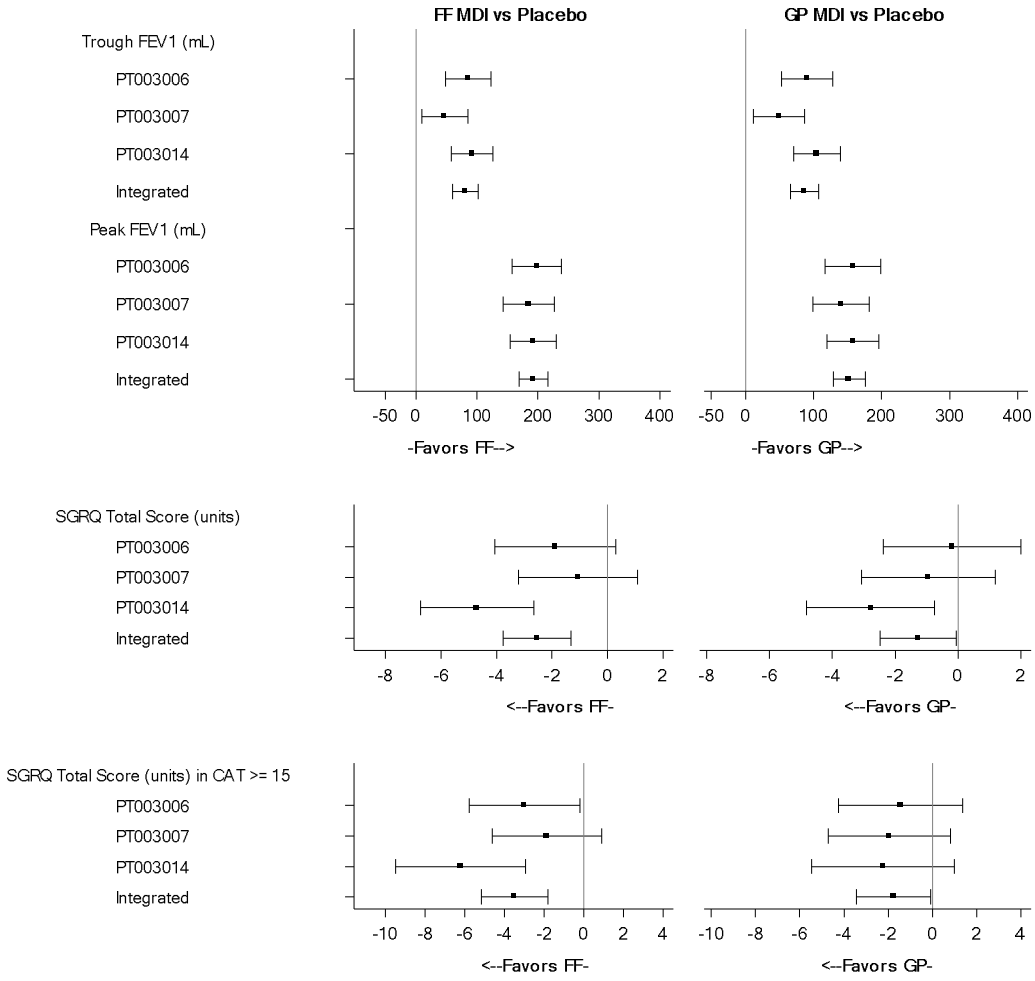
パネル C：第 12～24 週



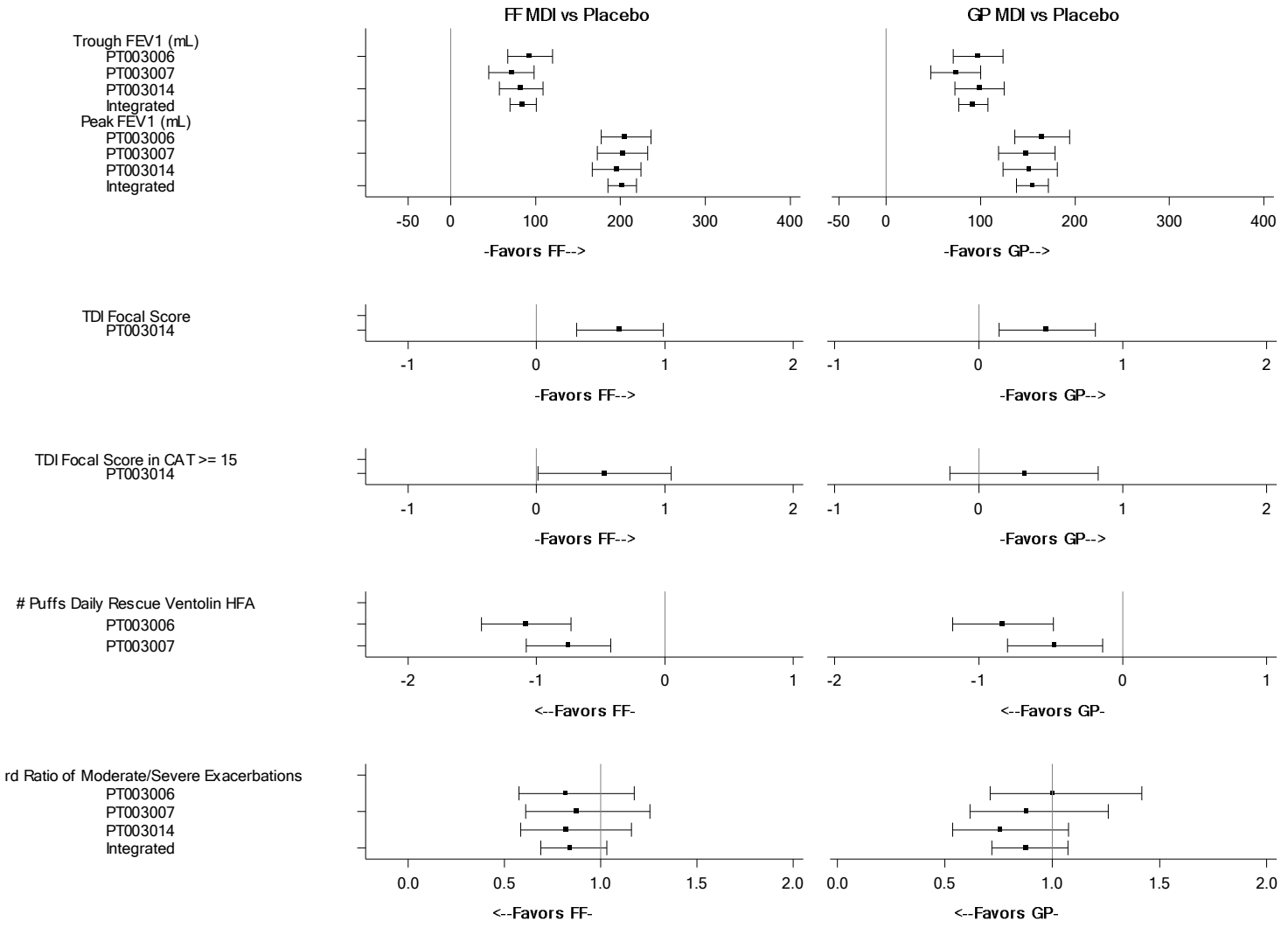
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 及び表 2.5.1、並びに第 III 相併合解析 表 2.1、表 2.2、表 2.3.1、表 2.4.1 及び表 2.4.3 から引用

図 7　　主な有効性結果のフォレストプロット（FF MDI 及び GP MDI vs.プラセボ MDI）（LS 平均値の差及び 95% CI）：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、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

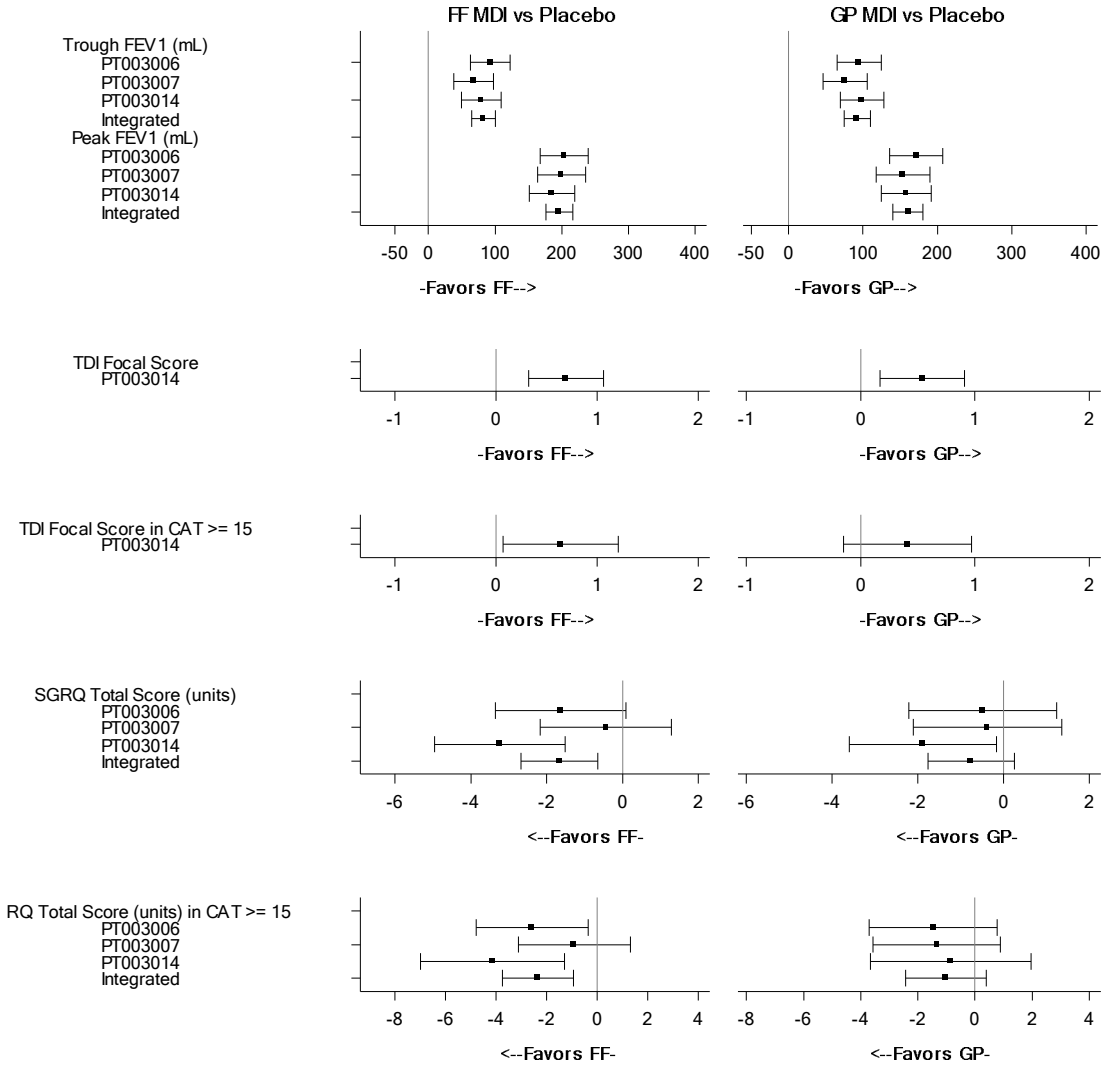
パネル A：第 24 週



パネル B：全 24 週間


FF MDI vs Placebo
GP MDI vs Placebo
Trough FEV1 (mL)
PT003006
PT003007
PT003014
Integrated
Peak FEV1 (mL)
PT003006
PT003007
PT003014
Integrated
-50 0 100 200 300 400
-Favors FF-->
-Favors GP-->
TDI Focal Score
PT003014
-1 0 1 2
TDI Focal Score in CAT >= 15
PT003014
Puffs Daily Rescue Ventolin HFA
PT003006
PT003007
-2 -1 0 1
<--Favors FF-
<--Favors GP-
rd Ratio of Moderate/Severe Exacerbations
PT003006
PT003007
PT003014
Integrated
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0
<--Favors FF-
<--Favors GP-

パネル C：第 12～24 週



PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 及び表 2.5.1、並びに第 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

2.7.3.3.2.2 主要有効性試験

有効性の主な結果の概略は、別途実施した第 1 種の過誤の制御に基づく解釈を含め、主要第 III 相試験の申請アプローチ別に、2.7.3.2.1.1項（PT003006 試験）、2.7.3.2.1.2項（PT003007 試験）及び2.7.3.2.1.3項（PT003014 試験）に示した。本項では、主要及び副次的評価項目、並びに一部のその他の評価項目それぞれについて結果を提示し、効果の程度を比較する。各申請アプローチで実施した統計学的仮説検定に基づく推論には触れない。

GFF MDI 及び GP MDI を Spiriva と比較した結果についても2.7.3.2.1.1.2項に要約して記載した。Spiriva との比較の詳細は PT003006 試験の治験総括報告書 7 項を参照のこと。

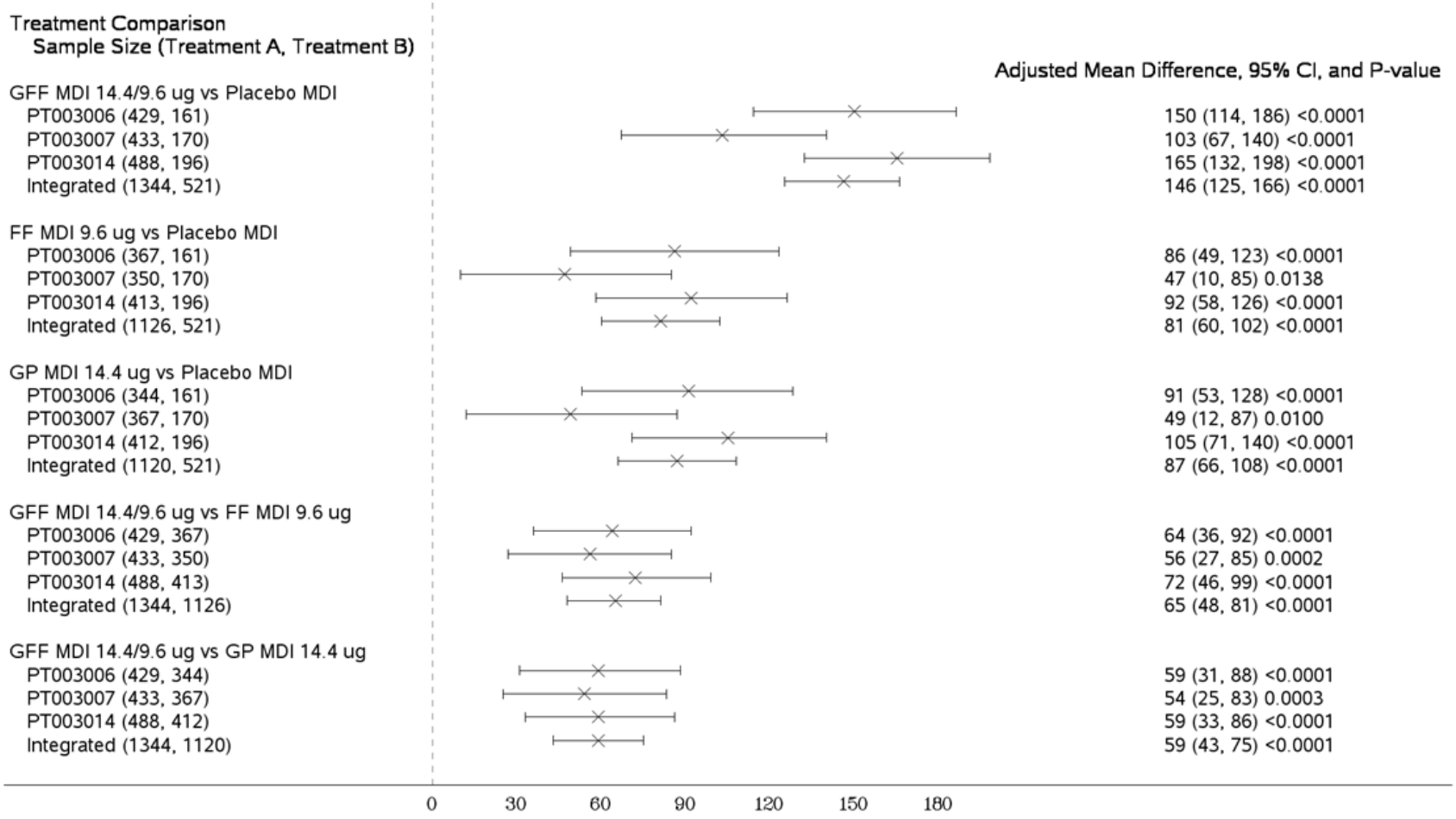
2.7.3.3.2.2.1 朝の投与前のトラフ FEV_1

2.7.3.3.2.2.1.1 朝の投与前のトラフ FEV_1

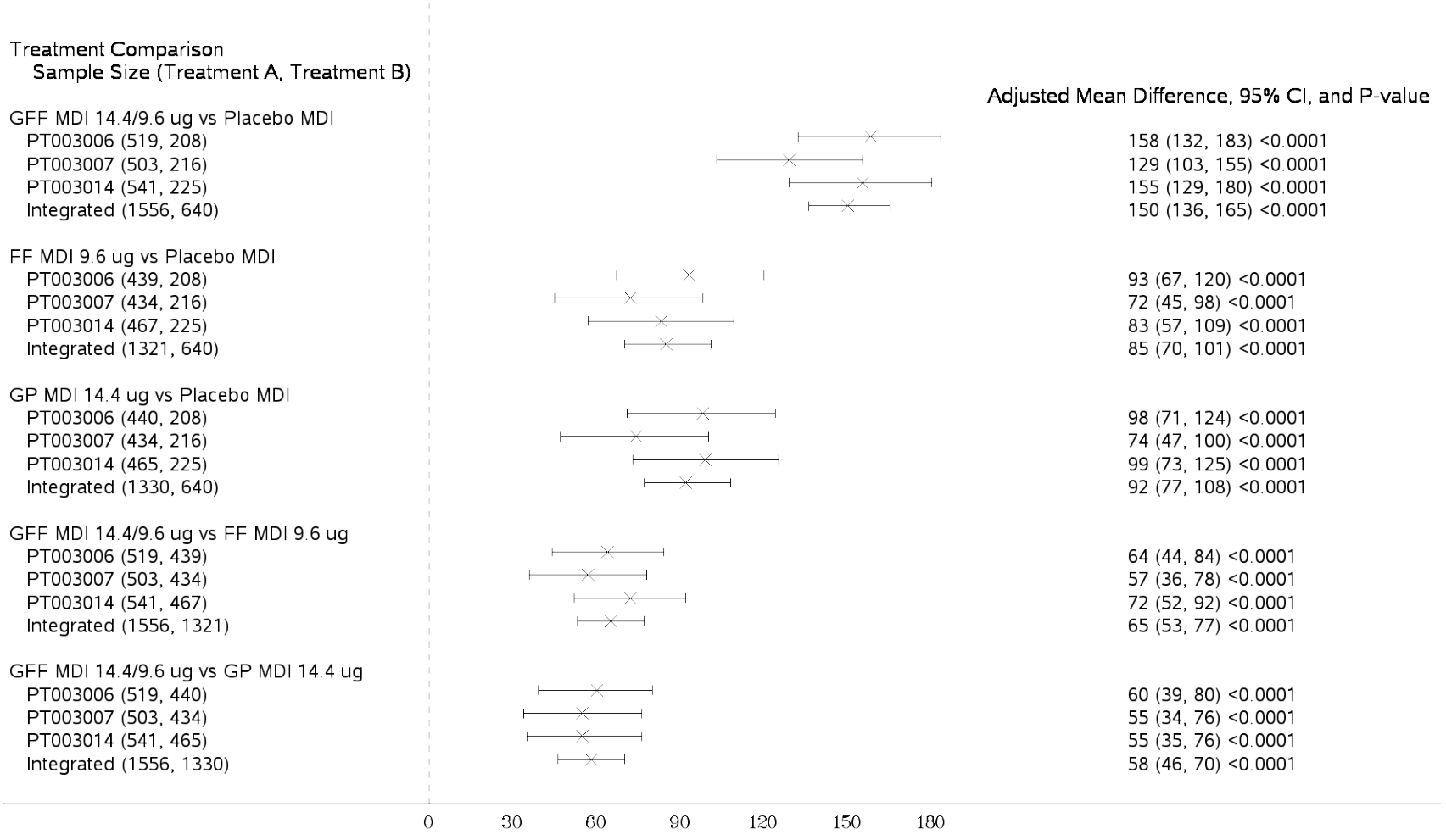
第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について、各試験の ITT 集団における結果は PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1 に示し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の結果は第 III 相併合解析 表 2.1 に示してある。個々の試験での結果及び併合解析結果を図 8に示す。

図 8　　朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：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、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

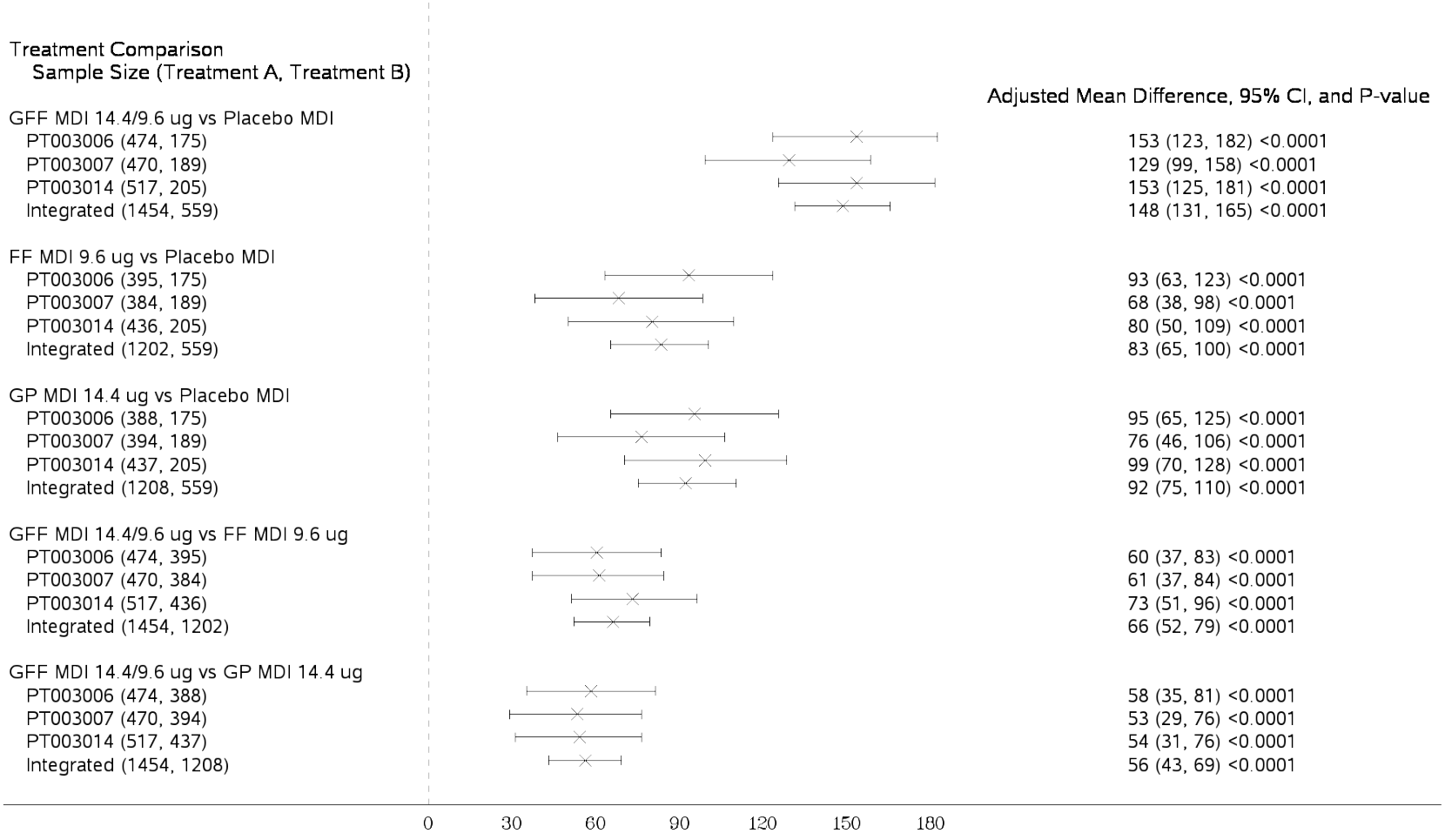
パネル A：第 24 週



パネル B：全 24 週間


Treatment Comparison
Sample Size (Treatment A, Treatment B)
Adjusted Mean Difference, 95% CI, and P-value
GFF MDI 14.4/9.6 ug vs Placebo MDI
PT003006 (519, 208) 158 (132, 183) <0.0001
PT003007 (503, 216) 129 (103, 155) <0.0001
PT003014 (541, 225) 155 (129, 180) <0.0001
Integrated (1556, 640) 150 (136, 165) <0.0001
FF MDI 9.6 ug vs Placebo MDI
PT003006 (439, 208) 93 (67, 120) <0.0001
PT003007 (434, 216) 72 (45, 98) <0.0001
PT003014 (467, 225) 83 (57, 109) <0.0001
Integrated (1321, 640) 85 (70, 101) <0.0001
GP MDI 14.4 ug vs Placebo MDI
PT003006 (440, 208) 98 (71, 124) <0.0001
PT003007 (434, 216) 74 (47, 100) <0.0001
PT003014 (465, 225) 99 (73, 125) <0.0001
Integrated (1330, 640) 92 (77, 108) <0.0001
GFF MDI 14.4/9.6 ug vs FF MDI 9.6 ug
PT003006 (519, 439) 64 (44, 84) <0.0001
PT003007 (503, 434) 57 (36, 78) <0.0001
PT003014 (541, 467) 72 (52, 92) <0.0001
Integrated (1556, 1321) 65 (53, 77) <0.0001
GFF MDI 14.4/9.6 ug vs GP MDI 14.4 ug
PT003006 (519, 440) 60 (39, 80) <0.0001
PT003007 (503, 434) 55 (34, 76) <0.0001
PT003014 (541, 465) 55 (35, 76) <0.0001
Integrated (1556, 1330) 58 (46, 70) <0.0001
0
30
60
90
120
150
180

パネル C：第 12～24 週



CI：信頼区間、FEV_1：1 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.
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、及び第 III 相併合解析 表 2.1 から引用

第 24 週

3 試験すべてにおいて、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して第 24 週の朝の投与前のトラフの FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p \leq 0.0138$）。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 8、パネル A）。

また GFF MDI は、3 試験すべてにおいて各成分単剤と比較して第 24 週の投与前のトラフの FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p \leq 0.0003$）。配合剤である GFF MDI のトラフ気管支拡張効果には、双方の成分による上乗せ効果がみられた。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 8、パネル A）。

全 24 週間

3 試験すべてにおいて、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 8、パネル B）。

また GFF MDI は、3 試験すべてにおいて各成分単剤と比較して全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。配合剤である GFF MDI のトラフ気管支拡張効果には、双方の成分による上乗せ効果がみられた。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 8、パネル B）。

第 12～24 週

3 試験すべてにおいて、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 8、パネル C）。

また GFF MDI は、3 試験すべてにおいて各成分単剤と比較して第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。配合剤である GFF MDI のトラフ気管支拡張効果には、双方の成分による上乗せ効果がみられた。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 8、パネル C）。

全試験を通しての一貫性

プラセボ MDI と実薬群の効果の差は、PT003007 試験と比較して PT003006 及び PT003014 試験で概してより大きかった。得られた効果は、すべての主要有効性試験において臨床的に意味があると考えられた（個々の試験の治験総括報告書の考察を参照のこと［PT003006 試験の治験総括報告書 7.2.4 項及び 13.2 項、PT003007 試験の治験総括報告書 7.2.3 項及び 13.2 項、PT003014 試験の治験総括報告書 7.2.4 項及び 9.2.1 項］）。PT003007 試験では、プラセボ MDI の第 24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 はベースラインから改善し（+13 mL）、PT003006 及び PT003014 試験では逆に、プラセボ MDI の第 24 週の朝の投与前のトラフ FEV1 がベースラインから悪化していた（-24 mg 及び-45 mL）。このことから、プラセボ MDI と行ったすべての比較において、朝の投与前のトラフ FEV_1 でみられた効果の差は、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週の 3 アプローチとも PT003007 試験で概して小さかった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1）。GFF MDI を GP MDI 及び FF MDI と比較した結果は、全試験を通して概ね一致していた。

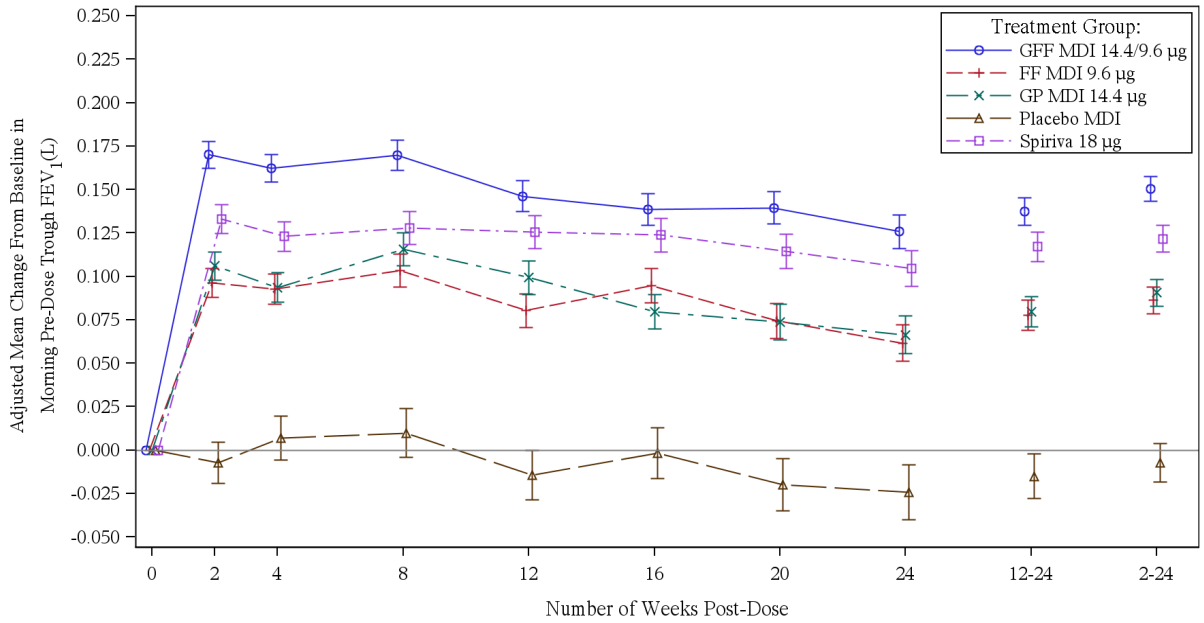
全評価時点を通じて、すべての実薬群はプラセボ MDI と比較して、また GFF MDI は GP MDI 及び FF MDI と比較して、朝の投与前のトラフ FEV_1 をベースラインからより改善した。全 24 週間における効果は、第 24 週及び第 12～24 週における効果と概ね同程度又はそれらを上回っていた。

主要有効性試験でパターン混合モデル法及び累積レスポンダー解析の双方を用いた結果、欠測データがあっても治療効果に関する推論は頑健であることが示された（PT003006 試験の治験総括報告書 7.2.4 項、PT003007 試験の治験総括報告書 7.2.3 項、PT003014 試験の治験総括報告書 7.2.4 項）。

2.7.3.3.2.2.1.2　　朝の投与前のトラフ FEV_1 の推移

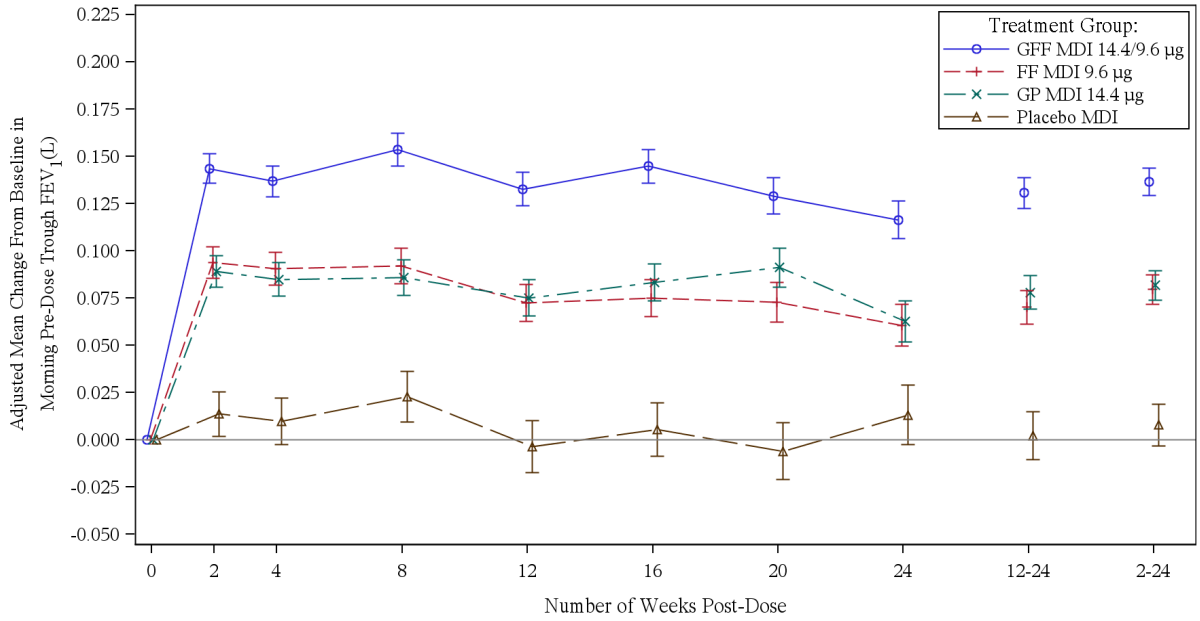
朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の推移を、個々の試験の ITT 集団について図 9（PT003006 試験）、図 10（PT003007 試験）及び図 11（PT003014 試験）に示し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団について第 III 相併合解析 図 2.1.1 に示す。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における朝の投与前のトラフ FEV_1 の来院別にみたプラセボ MDI との差は、第 III 相併合解析 図 2.1.2 に示してある。

図 9　　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 の推移（PT003006 試験、ITT 集団）



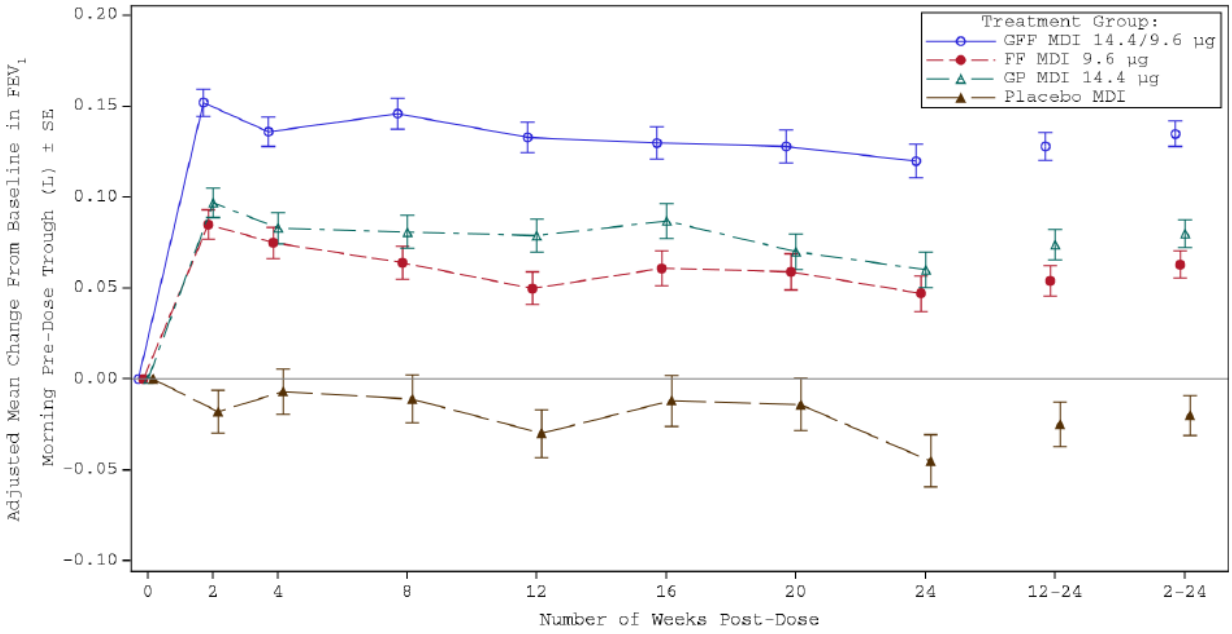
FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差
注：最終時点（第 2～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点とした全 24 週間のデータを表す。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、図 2.1.1.1 から引用

図 10　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 の推移（PT003007 試験、ITT 集団）



FEV_1：1 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 2～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点とした全 24 週間のデータを表す。
PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、図 2.1.1.1 から引用

図 11　　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 の推移（PT003014 試験、ITT 集団）



FEV_1：1 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 2～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点とした全 24 週間のデータを表す。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、図 2.1.1.1 から引用

PT003006、PT003007 及び PT003014 試験のすべての実薬群では、プラセボ MDI と比較して朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量において速やかな改善を示し、その効果は 24 週間の投与期間を通じて概ね一貫していた（各試験の全時点において $p<0.0001$、$p\leq0.0138$ 及び $p\leq0.0001$）（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1）。いずれの実薬群でも、ベースラインからの変化量は第 2 週から第 8 週までほぼ一定であり、その後第 24 週にかけて徐々に低下したものの、GFF MDI の効果は維持されていた。試験による変動はプラセボ MDI 群に認められ、特に第 24 週で顕著であった。このような変動の影響を抑えるため、全 24 週間についての有効性を評価した。全試験を通じての効果の程度の差については本項で既に述べたとおりである。

第 24 週までのすべての評価時点において、GFF MDI による効果の程度は、その成分単剤である GP MDI 及び FF MDI よりも大きく、PT003006 試験（すべて $p\leq0.0010$）、PT003007 試験（すべて $p\leq0.0073$）及び PT003014 試験（すべて $p\leq0.0009$）に共通して認められた。また、併合データの解析（$p<0.0001$）でもこの結果が裏付けられた（第 III 相併合解析 表 2.1）。3 試験すべてにおいて、各成分単剤と比較した GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回の効果は試験期間を通じて維持された。

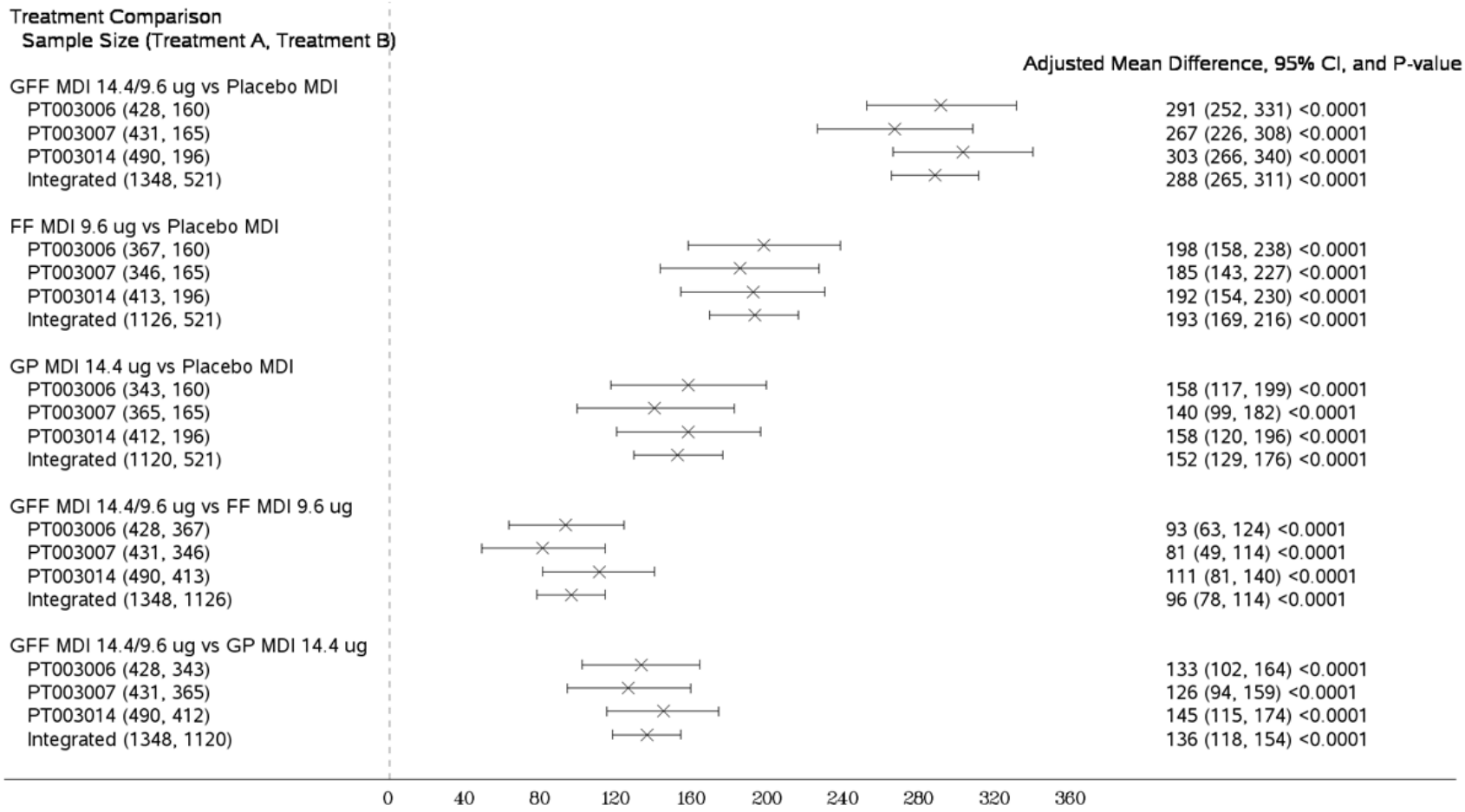
2.7.3.3.2.2.2 投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.2.2.1 投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量

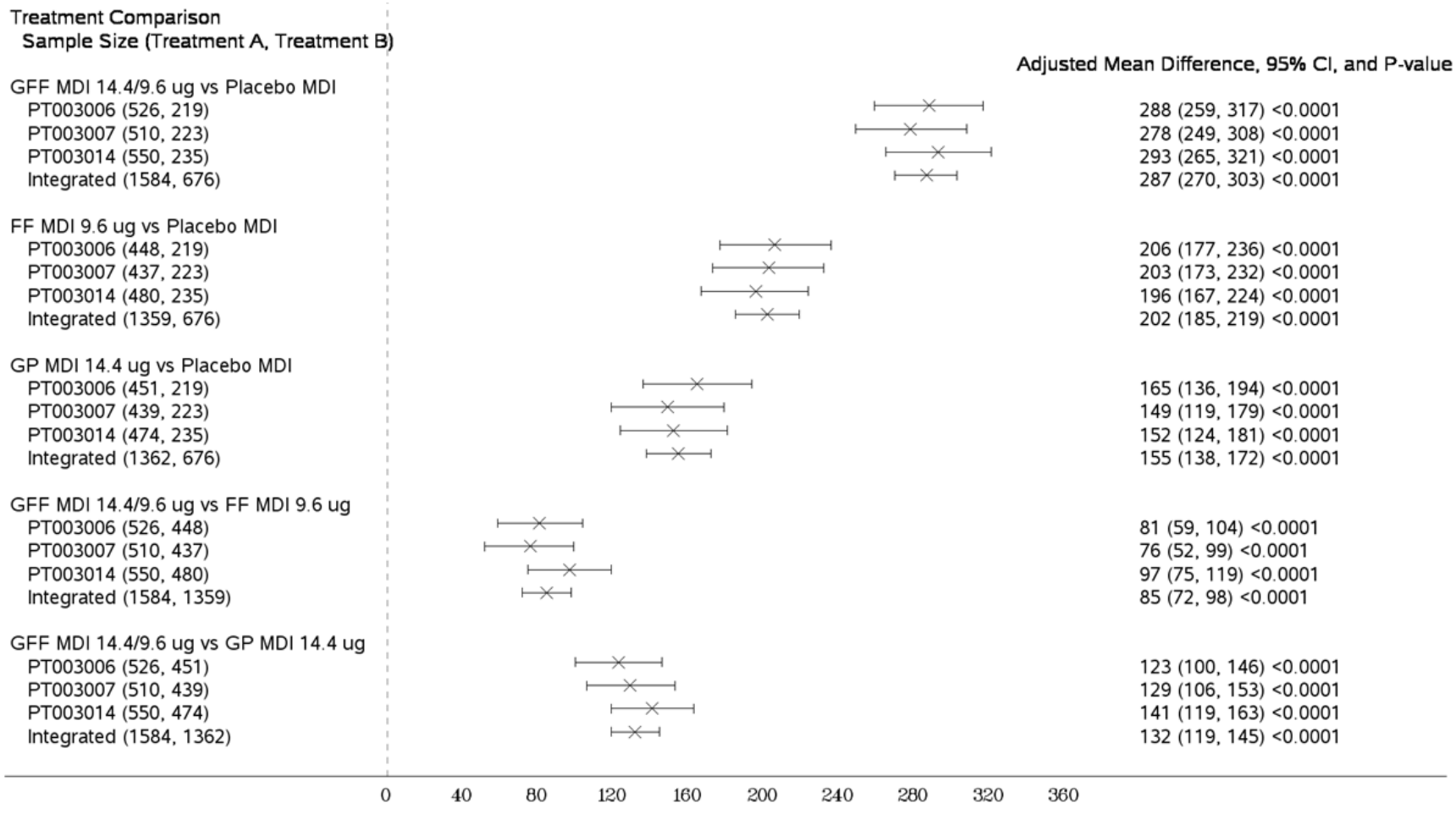
第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量について、各試験の ITT 集団の結果は PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.3.1 に示し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団での結果は第 III 相併合解析 表 2.2 に示してある。個々の試験での結果及び併合解析結果を図 12に示す。

図 12　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）のフォレストプロット：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、PT003007、PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

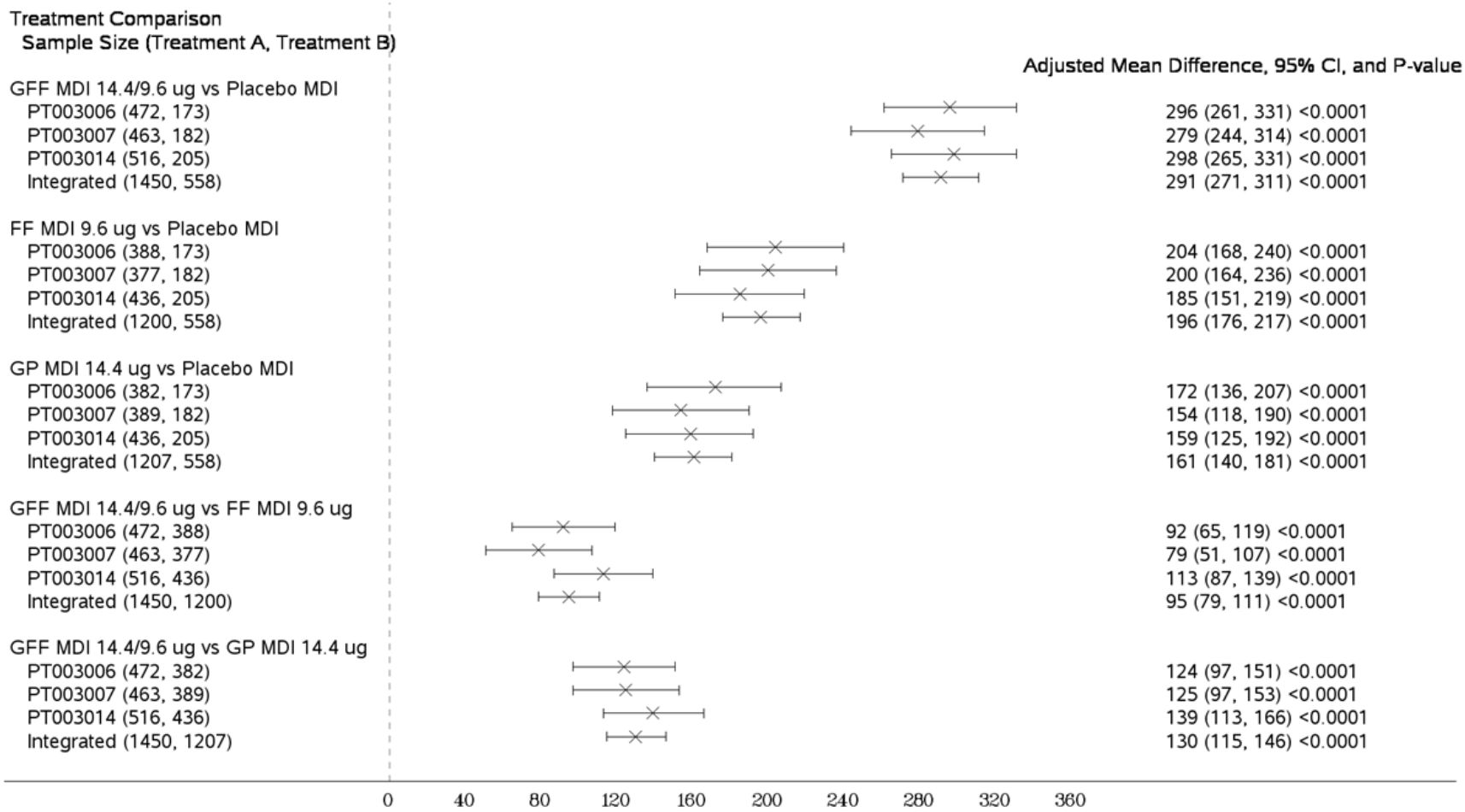
パネル A：第 24 週



パネル B：全 24 週間


Treatment Comparison
Sample Size (Treatment A, Treatment B)
Adjusted Mean Difference, 95% CI, and P-value
GFF MDI 14.4/9.6 ug vs Placebo MDI
PT003006 (526, 219) 288 (259, 317) <0.0001
PT003007 (510, 223) 278 (249, 308) <0.0001
PT003014 (550, 235) 293 (265, 321) <0.0001
Integrated (1584, 676) 287 (270, 303) <0.0001
FF MDI 9.6 ug vs Placebo MDI
PT003006 (448, 219) 206 (177, 236) <0.0001
PT003007 (437, 223) 203 (173, 232) <0.0001
PT003014 (480, 235) 196 (167, 224) <0.0001
Integrated (1359, 676) 202 (185, 219) <0.0001
GP MDI 14.4 ug vs Placebo MDI
PT003006 (451, 219) 165 (136, 194) <0.0001
PT003007 (439, 223) 149 (119, 179) <0.0001
PT003014 (474, 235) 152 (124, 181) <0.0001
Integrated (1362, 676) 155 (138, 172) <0.0001
GFF MDI 14.4/9.6 ug vs FF MDI 9.6 ug
PT003006 (526, 448) 81 (59, 104) <0.0001
PT003007 (510, 437) 76 (52, 99) <0.0001
PT003014 (550, 480) 97 (75, 119) <0.0001
Integrated (1584, 1359) 85 (72, 98) <0.0001
GFF MDI 14.4/9.6 ug vs GP MDI 14.4 ug
PT003006 (526, 451) 123 (100, 146) <0.0001
PT003007 (510, 439) 129 (106, 153) <0.0001
PT003014 (550, 474) 141 (119, 163) <0.0001
Integrated (1584, 1362) 132 (119, 145) <0.0001
0
40
80
120
160
200
240
280
320
360

パネル C：第 12～24 週



CI：信頼区間、FEV_1：1 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
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、及び第 III 相併合解析 表 2.2 から引用

第 24 週

3 試験すべてにおいて、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して第 24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 12、パネル A）。

また GFF MDI は、3 試験すべてにおいて各成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して第 24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。配合剤である GFF MDI の効果には、双方の成分による上乗せ効果がみられた。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 12、パネル A）。

全 24 週間

3 試験すべてにおいて、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 12、パネル B）。

また GFF MDI は、3 試験すべてにおいて各成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して全 24 週間の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。配合剤である GFF MDI の効果には、双方の成分による上乗せ効果がみられた。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 12、パネル B）。

第 12～24 週

3 試験すべてにおいて、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 12、パネル C）。

また GFF MDI は、3 試験すべてにおいて各成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して第 12～24 週の投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した（すべて $p<0.0001$）。配合剤である GFF MDI の効果には、双方の成分による上乗せ効果がみられた。併合データでも同様の結果が示され、有効性が再確認された（図 12、パネル C）。

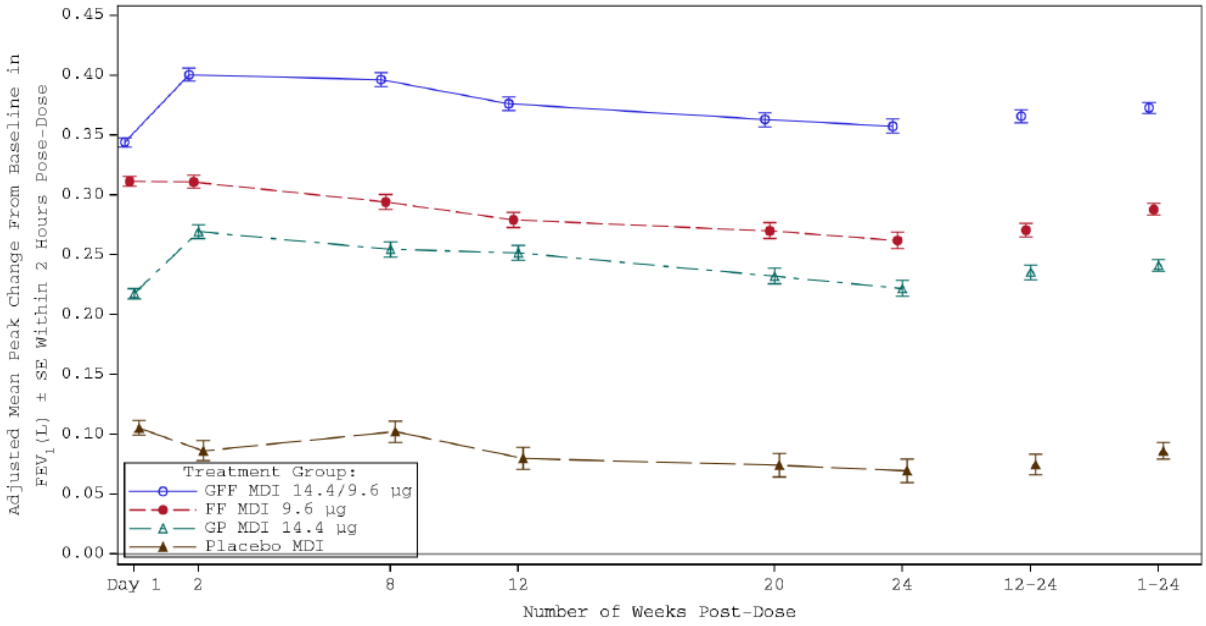
全試験を通しての一貫性

プラセボ MDI と比較したときの GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の効果、並びに GP MDI 及び FF MDI と比較したときの GFF MDI の効果は、3 試験すべてにおいて第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週の 3 アプローチとも概ね同程度であった。全評価時点を通じて、すべての実薬群はプラセボ MDI と比較して、また GFF MDI は GP MDI 及び FF MDI と比較して、投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に改善を示した。3 試験すべてにおいて全 24 週間における効果は、第 24 週及び第 12～24 週における効果と概ね同程度であった。

2.7.3.3.2.2.2.2 投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の推移

投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の推移を、個々の試験の ITT 集団について PT003006 試験の治験総括報告書 図 2.3.1、PT003007 試験の治験総括報告書 図 2.3.1、PT003014 試験の治験総括報告書 図 2.3.1 に示し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団について図 13に示す。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における経時的にみた投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量のプラセボ MDI との差は、第 III 相併合解析 図 2.2.2 に示してある。

図 13　投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量（L）±SE の推移（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



FEV_1：1 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
第 III 相併合解析 図 2.2.1 から引用

PT003006、PT003007 及び PT003014 試験のすべての実薬群は、プラセボ MDI と比較して投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量において速やかな改善を示し、第 2 週で最大の改善を示した。また、全 24 週間の投与の残りの投与期間を通じて概ね一定の変化量を示した（すべて $p<0.0001$）（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.3.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.3.1）。併合データでも同様な結果が示され、有効性が再確認された（いずれも $p<0.0001$）（第 III 相併合解析 表 2.2）。プラセボ MDI と比較したときの効果は、いずれの実薬群も 3 試験すべてにおいて概ね類似し、試験期間を通じて維持されていた。

第 24 週までのすべての評価時点において、GFF MDI による効果の程度は、その成分単剤である GP MDI 及び FF MDI よりも大きく、PT003006 試験（すべて $p\leq0.0031$）、PT003007 試験（すべて $p\leq0.0010$）及び PT003014 試験（すべ $p\leq0.0010$）に共通して認められた。また、併合データの解析（$p<0.0001$）でもこの結果が裏付けられた（第 III 相併合解析 表 2.2）。各成分単剤と比較した GFF MDI の効果は、3 試験すべてで概ね類似し、試験期間を通じて維持されていた。

2.7.3.3.2.2.3　TDI focal スコア

本臨床開発プログラムでは、TDI focal スコアのデータ収集方法として PT003006 及び PT003007 試験では自己記入式コンピュータ（SAC）を使用し、他の試験では従来型の面接方式による紙の調査票を用いた。本臨床開発プログラム中の他の試験の結果と TDI focal スコアを比較するため、PT003014 試験では面接方式バージョンを用いて TDI focal スコアを収集した。収集する情報は両方法とも同様だが、SAC では視覚アナログ尺度を用いるのに対し、面接方式では 7 段階リッカー

ト尺度を用いている。すなわち、SAC TDI では連続尺度で効率的に測定するのに対して、面接方式では整数尺度で測定している（Mahler et al 2004）。さらに、面接方式では面接者に患者のベースライン呼吸困難指数（BDI）についてより多くの解釈や積極的な注意が与えられ、スコア化の論拠が事前に提供されているのに対し、SAC TDI では画面にスコアが表示されるにすぎない。

以下の PT003006 及び PT003007 試験の項で述べるとおり、すべての実薬群で肺機能に意味のある効果が認められているにもかかわらず、SAC TDI では改善の程度が予想よりも小さかった（詳細は PT003006 試験の治験総括報告書 13.2 項及び PT003007 試験の治験総括報告書 13.2 項を参照のこと）。SAC TDI は面接方式と相関するものの（Mahler et al 2014）、これまでに SAC TDI を用いた臨床試験で試験期間が最も長いものでも約 6 週間であった（Mahler et al 2007）。一方、PT003014 試験で GFF MDI をプラセボ MDI と比較した結果は、面接方式を用いた他の LAMA/LABA 配合剤の試験の結果と類似していた（Bateman et al 2013、Donohue et al 2013、Singh et al 2014）。

以下では、PT003014 試験における面接方式での TDI focal スコアの結果を最初に提示し、その後に PT003006 及び PT003007 試験における SAC TDI focal スコアの結果を示す。3 試験のデザイン、選択基準及び実施法は同様であったことから、試験間で認められた効果の程度の相違は使用した評価手段の違いで説明できる可能性が最も大きい。

2.7.3.3.2.2.3.1 面接方式による TDI focal スコア（PT003014 試験）

PT003014 試験では、ITT 集団及び CAT スコア 15 以上の部分集団（PT003014 試験の治験総括報告書では Symptomatic Population と呼ぶ）を TDI focal スコアの解析対象とした。この解析結果を表 42に示す。CAT スコア 15 以上の部分集団は、Visit 2 で CAT スコアが 15 以上であった患者と定義し、ベースラインでの CAT スコアによる評価で症状がより多くみられた患者における治療効果を評価できるようにした。この部分集団は、ITT 集団の患者の 48.3%に相当した。

表 42 面接方式による TDI focal スコアのプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団及び CAT スコア 15 以上の部分集団）

	プラセボ MDI との比較			単剤との比較	
	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
ITT 集団					
全 24 週間 [a]					
n1, n2	532, 217	458, 217	457, 217	532, 458	532, 457
LSM Diff.	0.80	0.65	0.47	0.15	0.33
95% CI	(0.47, 1.13)	(0.31, 0.99)	(0.14, 0.81)	(-0.11, 0.41)	(0.07, 0.59)
p 値	<.0001	0.0002	0.0060	0.2530	0.0125
第 12～24 週 [a]					
n1, n2	515, 205	434, 205	436, 205	515, 434	515, 436
LSM Diff.	0.84	0.69	0.54	0.14	0.30
95% CI	(0.48, 1.20)	(0.32, 1.06)	(0.17, 0.91)	(-0.14, 0.43)	(0.01, 0.58)
p 値	<.0001	0.0002	0.0041	0.3203	0.0411

表 42　面接方式による TDI focal スコアのプラセボ MDI 及び各成分単剤との比較（PT003014 試験、ITT 集団及び CAT スコア 15 以上の部分集団）

	プラセボ MDI との比較			単剤との比較	
	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 μg vs プラセボ MDI	GP MDI 14.4 μg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs FF MDI 9.6 μg	GFF MDI 14.4/9.6 μg vs GP MDI 14.4 μg
CAT スコア 15 以上の部分集団 [b]					
全 24 週間 [a]					
n1, n2	244, 108	217, 108	228, 108	244, 217	244, 228
LSM Diff.	0.73	0.53	0.32	0.20	0.41
95% CI	(0.22, 1.23)	(0.01, 1.05)	(-0.20, 0.83)	(-0.21, 0.60)	(0.01, 0.81)
p 値	0.0048	0.0443	0.2253	0.3379	0.0425
第 12～24 週 [a]					
n1, n2	237, 97	200, 97	218, 97	237, 200	237, 218
LSM Diff.	0.79	0.64	0.41	0.15	0.38
95% CI	(0.24, 1.35)	(0.07, 1.21)	(-0.15, 0.97)	(-0.29, 0.60)	(-0.05, 0.82)
p 値	0.0052	0.0282	0.1518	0.4958	0.0865

CAT：COPD アセスメントテスト、CI：信頼区間、COPD：慢性閉塞性肺疾患、Diff.：群間差、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、ITT：Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における最初の治療群の患者数、n2：比較における 2 番目の治療群の患者数、TDI：Transitional Dyspnea Index

a　LSM は、TDI focal スコア、Ventolin HFA 投与時の可逆性（率）、治療、来院、治療と来院の交互作用を共変量とする線形反復測定モデルから求めた。

b　CAT スコア 15 以上の部分集団は、Visit 2 で CAT スコアが 15 以上であった患者と定義し、PT003014 試験の治験総括報告書では「症状を呈した集団」（Symptomatic Population）と呼んでいる。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 から引用

ITT 集団

全 24 週間

ITT 集団では、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して全 24 週間の TDI focal スコアを改善した（それぞれ 0.80 点［p<0.0001］、0.47 点［p=0.0060］、0.65 点［p=0.0002］）（表 42）。

また GFF MDI は、ITT 集団において GP MDI と比較して全 24 週間の TDI focal スコアを改善し、FF MDI と比較して数値的な改善を示した（それぞれ 0.33 点［p=0.0125］、0.15 点［p=0.2530］）。

第 12～24 週

ITT 集団では、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して第 12～24 週の TDI focal スコアを改善した（それぞれ 0.84 点［p<0.0001］、0.54 点［p=0.0041］、0.69 点［p=0.0002］）（表 42）。

また GFF MDI は、ITT 集団において GP MDI と比較して第 12～24 週の TDI focal スコアを改善し、FF MDI と比較して数値的な改善を示した（それぞれ 0.30 点［p=0.0411］、0.14 点［p=0.3203］）。

CAT スコア 15 以上の部分集団

全 24 週間

CAT スコア 15 以上の部分集団では、GFF MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して全 24 週間の TDI focal スコアを改善し、GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示した（それぞれ 0.73 点［p=0.0048］、0.53 点［p=0.0443］、0.32 点［p=0.2253］）（表 42）。

また GFF MDI は、CAT スコア 15 以上の部分集団において GP MDI と比較して全 24 週間の TDI focal スコアを改善し、FF MDI と比較して数値的な改善を示した（それぞれ 0.41 点［p=0.0425］、0.20 点［p=0.3379］）。

CAT スコア 15 以上の部分集団においてプラセボ MDI との比較で推定された全 24 週間の治療効果は、いずれの実薬群も ITT 集団で推定された治療効果と概ね同程度であり、GFF MDI の治療効果は GP MDI 又は FF MDI と比較して同程度又はやや大きかった。

第 12～24 週

CAT スコア 15 以上の部分集団において、GFF MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して第 12～24 週の TDI focal スコアを改善し、GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示した（それぞれ 0.79 点［p=0.0052］、0.64 点［p=0.0282］、0.41 点［p=0.1518］）（表 42）

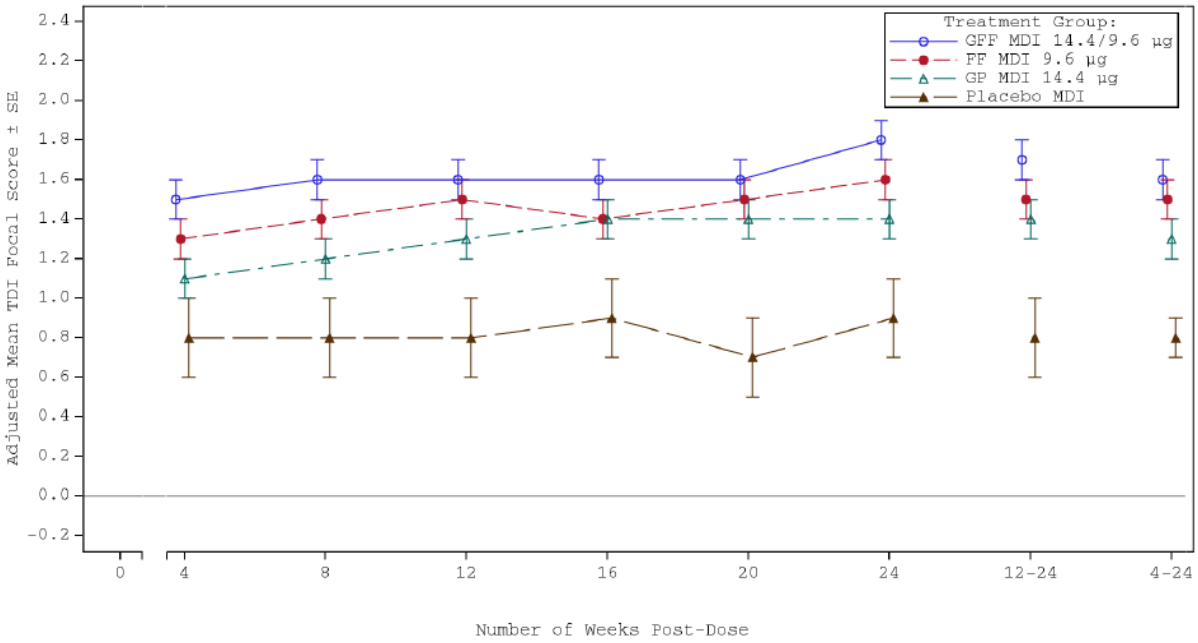
また GFF MDI は、CAT スコア 15 以上の部分集団において GP MDI 及び FF MDI と比較して第 12～24 週の TDI focal スコアに数値的な改善を示した（それぞれ 0.38 点［p=0.0865］、0.15 点［p=0.4958］）。

CAT スコア 15 以上の部分集団においてプラセボ MDI との比較で推定された第 12～24 週の治療効果は、いずれの実薬群も ITT 集団で推定された治療効果と概ね同程度であり、GFF MDI の治療効果は GP MDI 又は FF MDI と比較して同程度又はやや大きかった。

2.7.3.3.2.2.3.2 面接方式による TDI focal スコアの推移（PT003014 試験）

PT003014 試験の ITT 集団における面接方式 TDI focal スコアの推移を図 14に示す。

図 14　　面接方式による TDI focal スコアの調整済み平均値±SE の推移（PT003014 試験、ITT 集団）



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、TDI：Transition Dyspnea Index
注：最終時点（第 4-24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 24 週間のデータを表す。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.1、図 2.2.1.1.1 から引用

プラセボ MDI と比較したときにすべての実薬群で認められた TDI focal スコアの改善は、24 週間の投与期間を通じ概ね一貫していた（図 14）。GFF MDI による効果の程度は、24 週間を通じてプラセボ MDI 及び両成分単剤（GP MDI 及び FF MDI）よりも大きかった。GFF MDI とプラセボ MDI との TDI focal スコア LS 平均値の差は、第 20 週及び 24 週で 0.90 点となっており、第 20 週以降は MCID である 1.0 点に近い結果であった。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI のすべての実薬群の TDI focal スコアは試験期間を通じで 1.0 を超えていたが、プラセボ MDI は 1.0 未満であった。

2.7.3.3.2.2.3.3　面接方式による TDI focal スコアで MCID（1 点以上の改善）を達成した患者の割合（PT003014 試験）

ITT 集団

ITT 集団において、面接方式による TDI focal スコアの平均が MCID とした 1 点以上の改善を示した患者の割合を表 43に示す。

表 43　面接方式による TDI focal スコアの平均が MCID（1 点以上の改善）を示した患者の割合（PT003014 試験、ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=548)	FF MDI 9.6 µg (N=477)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)
全 24 週間				
反応例、n	313	256	223	88
モデルに基づく割合[a]、%	57.11	53.73	47.14	37.19
比：実薬群/プラセボ[a]				
オッズ比	2.2481	1.9609	1.5056	NA
95% CI	(1.6414, 3.0791)	(1.4227, 2.7026)	(1.0923, 2.0754)	
p 値	<.0001	<.0001	0.0125	
比：GFF MDI/成分単剤[a]				
オッズ比	NA	1.1465	1.4931	上記参照
95% CI		(0.8954, 1.4680)	(1.1658, 1.9124)	
p 値		0.2785	0.0015	
第 12～24 週				
反応例、n	286	236	215	82
モデルに基づく割合[a]、%	52.18	49.48	45.39	34.84
比：実薬群/プラセボ[a]				
オッズ比	2.0407	1.8317	1.5546	NA
95% CI	(1.4865, 2.8015)	(1.3253, 2.5317)	(1.1240, 2.1502)	
p 値	<.0001	0.0002	0.0077	
比：GFF MDI/成分単剤[a]				
オッズ比	NA	1.1141	1.3127	上記参照
95% CI		(0.8714, 1.4244)	(1.0257, 1.6799)	
p 値		0.3888	0.0306	

CI：信頼区間、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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、NA：該当せず、MCID：臨床的に意義のある最小変化量、MDI：定量噴霧式吸入剤、TDI：Transition Dyspnea Index

a　割合及び p 値は、TDI 反応を 2 値（あり／なし）として BDI Focal スコア、Ventolin HFA 投与時の可逆性（率）及び治療を共変量とするロジスティック回帰モデルで推定した。p 値はオッズ比が 1.0 か否かの検定による。オッズ比の検定で p 値が有意となれば、当該治療の治療効果のオッズが比較対照の治療効果のオッズと等しくない（1.0 より有意に高い又は有意に低い）ことを示す。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.3 から引用

全 24 週間

ITT 集団において全 24 週間に TDI 反応例となった割合は、プラセボ MDI 及び両単剤成分と比較して GFF MDI で高かった。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の全 24 週間に TDI 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して高く（各オッズ比 2.2481［p<0.0001］、1.5056［p=0.0125］、1.9609［p<0.0001］）、また GFF MDI は GP MDI と比較して高かった（オッズ比 1.4931［p=0.0015］）。一方、GFF MDI と FF MDI の TDI 反応例の割合に明らかな違いはみられなかった（オッズ比 1.1465、p=0.2785）（表 43）。

第 12～24 週

ITT 集団において第 12～24 週に TDI 反応例となった割合は、プラセボ MDI 及び両単剤成分と比較して GFF MDI で高かった。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の第 12～24 週に TDI 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して高く（各オッズ比 2.0407［p<0.0001］、1.5546［p=0.0077］、1.8317［p=0.0002］）、また GFF MDI は、GP MDI と比較して高かった（オッズ比 1.3127、p=0.0306）。一方、GFF MDI と FF MDI の TDI 反応例のオッズに明らかな違いはみられなかった（オッズ比 1.1141、p=0.3888）（表 43）。

CAT スコア 15 以上の部分集団

全 24 週間

CAT スコア 15 以上の部分集団において、全 24 週間に TDI focal スコアが MCID（1 点以上の改善）を達成した患者のモデルに基づく割合は、GFF MDI の 53.80%、GP MDI の 38.49%、FF MDI の 50.38%に対して、プラセボ MDI では 36.70%であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.3）。

CAT スコア 15 以上の部分集団において全 24 週間に TDI 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して GFF MDI 及び FF MDI で高く（各オッズ比 2.0080［p=0.0024］、1.7512［p=0.0165］）、また GP MDI と比較して GFF MDI で高かった（オッズ比 1.8607［p=0.0007］）。GFF MDI と FF MDI との比較、及び GP MDI とプラセボ MDI との比較では明らかな違いはみられなかった（各オッズ比 1.1467［p=0.4540］、1.0792［p=0.7451］）（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.3）。

第 12～24 週

CAT スコア 15 以上の部分集団において、第 12～24 週に TDI focal スコアが MCID（1 点以上の改善）を達成した患者のモデルに基づく割合は、GFF MDI の 49.07%、GP MDI の 38.37%、FF MDI の 45.55%に対し、プラセボ MDI は 31.83%であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.3）。

CAT スコア 15 以上の部分集団において第 12～24 週に TDI 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して GFF MDI 及び FF MDI で高く（各オッズ比 2.0632［p=0.0021］、1.7915［p=0.0267］）、GP MDI と比較して GFF MDI で高かった（オッズ比 1.5480［p=0.0170］）。また、GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的に高く（オッズ比 1.3328［p=0.2316］）、GFF MDI は FF MDI と比較して数値的に高かった（オッズ比 1.1517［p=0.4402］）（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.2.3）。

2.7.3.3.2.2.3.4 SAC TDI focal スコア（PT003006 及び PT003007 試験）

GFF MDI は、PT003006 及び PT003007 試験の双方において、全 24 週間の SAC TDI focal スコアで測定した呼吸困難症状をプラセボ MDI と比較して改善した（p≤0.0041）。FF MDI は、PT003006 試験においてプラセボ MDI と比較して症状改善を示したが（p=0.0219）（表 8）、PT003007 試験では認められなかった（p=0.6409）（表 10）。GP MDI はプラセボ MDI と比較して、両試験において全 24 週間の SAC TDI focal スコアに数値的な改善を示し（p≥0.1321）、PT003006 試験では Spiriva にも改善がみられた（p=0.0030）（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.2.1）。

PT003006 及び PT003007 試験では、Spiriva を含むすべての実薬群で肺機能に意味のある効果が認められたにもかかわらず、SAC TDI の改善の程度は実薬対照である Spiriva でさえも予想外に

低かった（PT003006 試験での治療効果は、他の試験で標準的に報告されている効果に比べ低かった［PT003006 試験の治験総括報告書 13.2 項及び PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.2.1 参照］）。この 2 試験で用いた SAC TDI で認められた治療間差は、紙の面接方式による TDI で従来認められていた MCID の 1.0 点に達する治療間差よりも小さかった。PT003014 試験の項で述べたように、面接方式による TDI で評価した PT003014 試験ではこれまで報告された試験と同様に、1.0 点に達する効果がみられている。したがって、この相違は SAC TDI と面接方式 TDI の重要な相違によると考えられた。

PT003006 及び PT003007 試験では治療効果の程度が経時的に 0 に回帰し（PT003006 試験の治験総括報告書 図 2.2.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 図 2.2.1.1）、PT003014 試験で同現象がみられなかったことから、この評価時の想起バイアスが示唆された。このように効果の程度は小さかったものの、2 試験とも GFF MDI は全 24 週間の SAC TDI focal スコアをプラセボ MDI と比較して統計学的に有意に改善した（それぞれ表 8及び表 10）。

PT003006 及び PT003007 試験では、すべての実薬群の SAC TDI focal スコアの平均値は、概して第 4 週以降減少した。両試験の ITT 集団において、SAC TDI focal スコアの群間差が最も大きくなったのは第 4 週であり、これはこの評価方法の想起バイアスによる影響が最も受けにくいと考えられる時点であった（PT003006 試験の治験総括報告書 図 2.2.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 図 2.2.1.1）。実薬群のうち、GFF MDI はプラセボ MDI と比較した差が第 4 週で最大となり（PT003006 試験 0.82 点、PT003007 試験 0.71 点）、第 8～24 週の改善度は比較的小さかった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.2.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.2.1）。同様に GP MDI 及び FF MDI でも、第 4 週でプラセボ MDI と比較して SAC TDI focal スコアに改善が認められたが（PT003006 試験でそれぞれ 0.36 点及び 0.56 点、PT003007 試験でそれぞれ 0.38 点及び 0.48 点）、これらはその後概して減少した。GFF MDI は、第 4 週時点で GP MDI 及び FF MDI と比較して改善を示し（PT03006 試験でそれぞれ 0.46 点及び 0.25 点、PT003007 試験でそれぞれ 0.33 点及び 0.23 点）、この傾向はその後の来院時にも概ね裏付けられた。

PT003006 試験で GFF MDI 及び GP MDI の SAC TDI focal スコアの推移を Spiriva と比較した結果の詳細は PT003006 試験の治験総括報告書 7.3 項に示してある。

2.7.3.3.2.2.4 SGRQ 総スコア

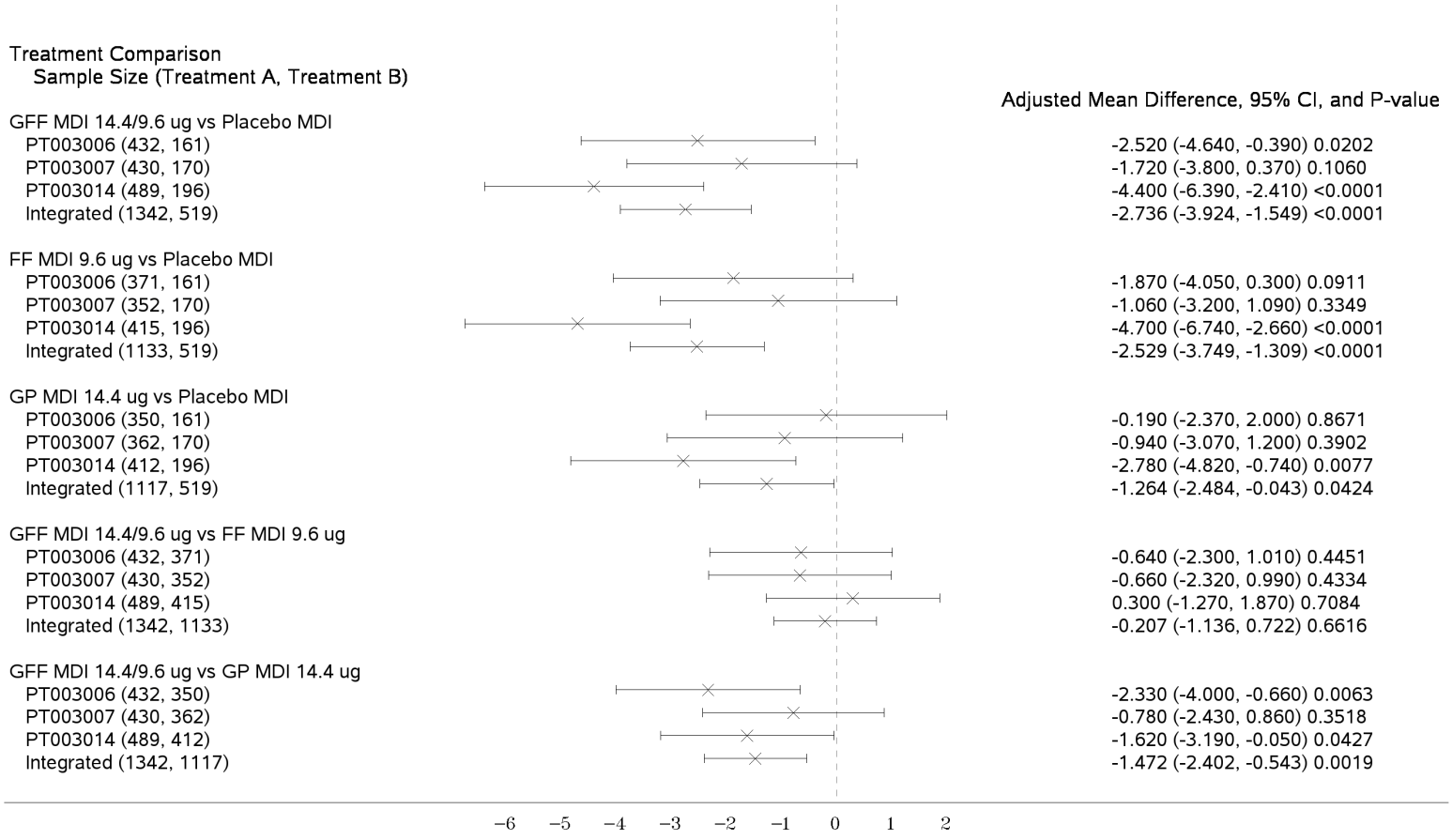
2.7.3.3.2.2.4.1 SGRQ 総スコア

ITT 集団

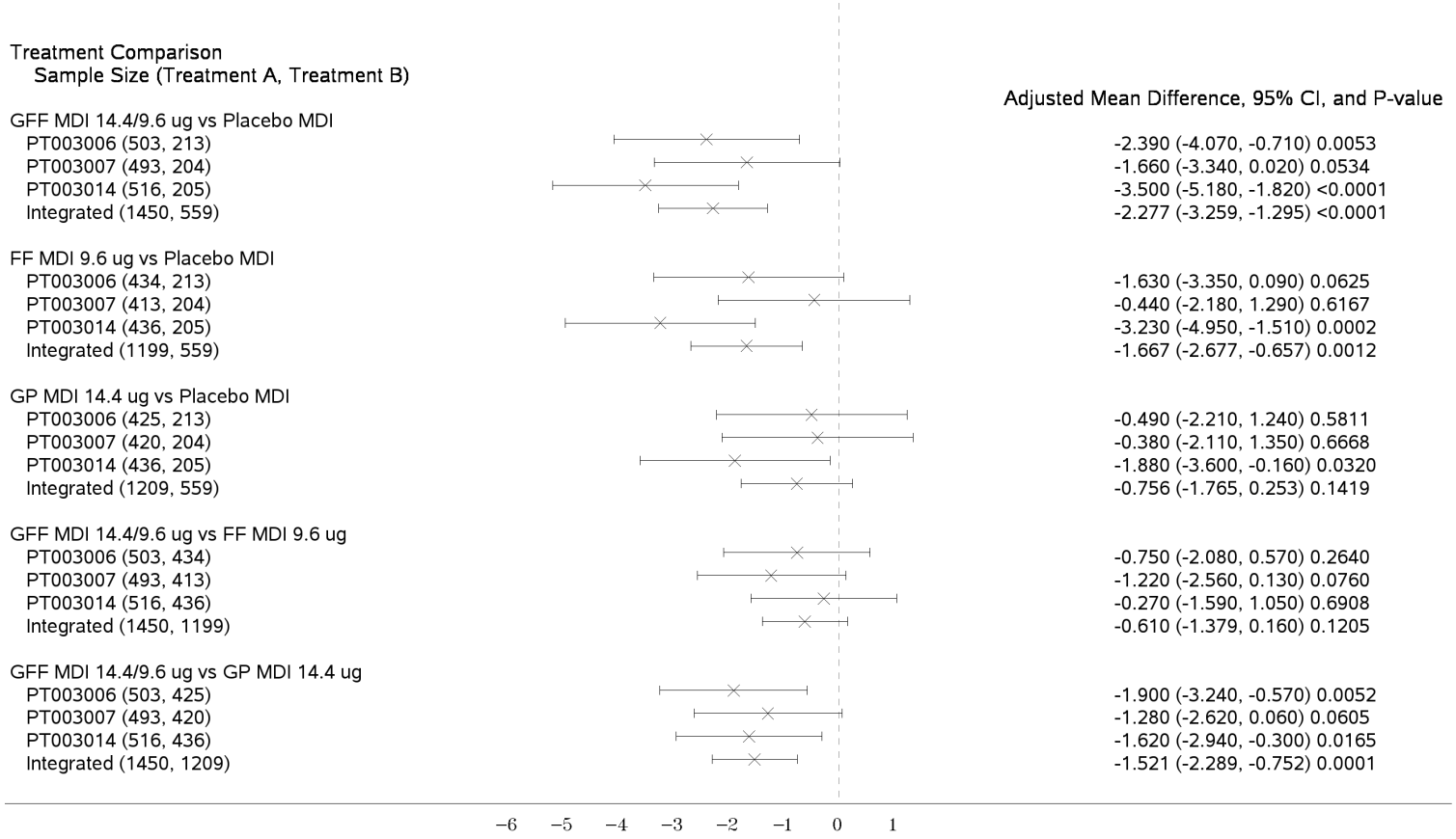
第 24 週及び第 12～24 週における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量について、各試験の ITT 集団の結果を PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.4.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.4.1.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.4.1 に示し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の結果を第 III 相併合解析 表 2.3.1 に示す。また、各試験の結果及び併合解析の結果を図 15に示す。

図 15　SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）のフォレストプロット：第 24 週（パネル A）及び第 12～24 週（パネル B）（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

パネル A：第 24 週



パネル B：第 12～24 週



CI：信頼区間、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、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
注　：PT003006 及び PT003007 試験では、それぞれの治験総括報告書において第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を全 24 週間の同変化量として示してある。SGRQ は投与開始 12 週間後より前には実施しておらず、この 2 種類のデータは同一である。
PT003006 試験の治験総括報告書、表 2.4.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書、表 2.4.1.1、PT003014 試験の治験総括報告書、表 2.4.1、及び第 III 相併合解析表 2.3.1 から引用

第 24 週

PT003014 試験において GFF MDI 及び FF MDI でみられた第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI と比較して、MCID（ベースラインから 4 点以上減少）を超える改善を示し（それぞれ-4.400 点及び-4.700 点、いずれも p<0.0001）、GP MDI ではプラセボ MDI と比較して-2.780 点の改善がみられた（p=0.0077）。PT003006 及び PT003007 試験で第 24 週に認められた治療効果は、PT003014 試験で認められた効果と一貫しており、すべての実薬群でプラセボ MDI と比較して数値的な改善が認められた（図 15、パネル A）。併合データからも、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI により、プラセボ MDI と比較して第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量が改善することを支持する結果が得られた（すべて p≤0.0424）。

PT003014 試験では、GFF MDI は GP MDI と比較して、第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に改善を示したが（-1.620 点、p=0.0427）、FF MDI との比較では改善が認められなかった（0.300 点、p=0.7084）。一方、PT003006 及び PT003007 試験では、GFF MDI は両成分単剤と比較して LS 平均変化量に数値的な改善が示された（図 15、パネル A）。併合データによる結果も、GFF MDI により第 24 週の SGRQ 総スコアが GP MDI と比較して改善することを支持するものであり（p=0.0019）、また FF MDI との比較でも数値的な改善が示された（p=0.6616）。

第 12～24 週

PT003014 試験において GFF MDI 及び FF MDI でみられた第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI と比較して MCID に近い改善を示し（それぞれ-3.500 点及び-3.230 点、p≤0.0002）、GP MDI はプラセボ MDI と比較して、-1.880 点の改善を示した（p=0.0320）。PT003006 及び PT003007 試験で第 12～24 週に認められた治療効果は、PT003014 試験で認められた効果と一貫しており、すべての実薬群でプラセボ MDI と比較して数値的な改善が認められた（図 15、パネル B）。併合データからも、GFF MDI 及び FF MDI により、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量がプラセボ MDI と比較して改善することを支持する結果が得られ（p≤0.0012）、GP MDI でもプラセボ MDI と比較して数値的な改善がみられた（p=0.1419）。

PT003014 試験では、GFF MDI は GP MDI と比較して、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に改善を示し（-1.620 点、p=0.0465）、FF MDI との比較でも数値的な改善を示した（-0.270 点、p=0.6908）。PT003006 及び PT003007 試験では、GFF MDI は両成分単剤と比較して LS 平均変化量に数値的な改善を示した（図 15、パネル B）。併合データからも、GFF MDI により第 12～24 週の SGRQ 総スコアが GP MDI と比較して改善することを支持する結果が得られ（p=0.0001）、FF MDI との比較では数値的な改善が示された（p=0.1205）。

全試験を通しての一貫性

プラセボ MDI との比較で第 24 週及び第 12～24 週でみられたすべての実薬群の効果の程度は、PT003006 及び PT003007 試験と比較して PT003014 試験で大きかった。この差は、各試験が共通した試験デザイン、選択基準及び評価方法を用いていたことを考慮すると、実施地域の相違がもっとも可能性のある理由として考えられた。PT003014 試験の患者はアジア（40.7%）、欧州（27.1%）、ロシア（4.0%）及び米国（28.2%）からの参加であったのに対し、PT003006 及び PT003007 試験の患者はほとんどが米国からの参加であった（それぞれ 93%［残りはオーストラリア及びニュージーランドからの参加］及び 100%）（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.1.2、PT003006 試験の治験総括報告書 表 1.1.2、PT003007 試験の治験総括報告書 表 1.1.2）。

すべての試験のすべての測定時点において、プラセボ MDI と比較して実薬群では概して SGRQ 総スコアの改善が認められ、また GFF MDI では両成分単剤と比較して SGRQ 総スコアの

改善が認められた（ただし PT003014 試験の第 24 週における FF MDI との比較を除く）。第 24 週のすべての実薬群によるプラセボ MDI との比較で認められた効果は、いずれの試験も第 12～24 週でみられた効果と概ね同程度又は大きかった。ただし、GFF MDI と成分単剤との比較結果には、すべての試験でより大きなばらつきがみられた。

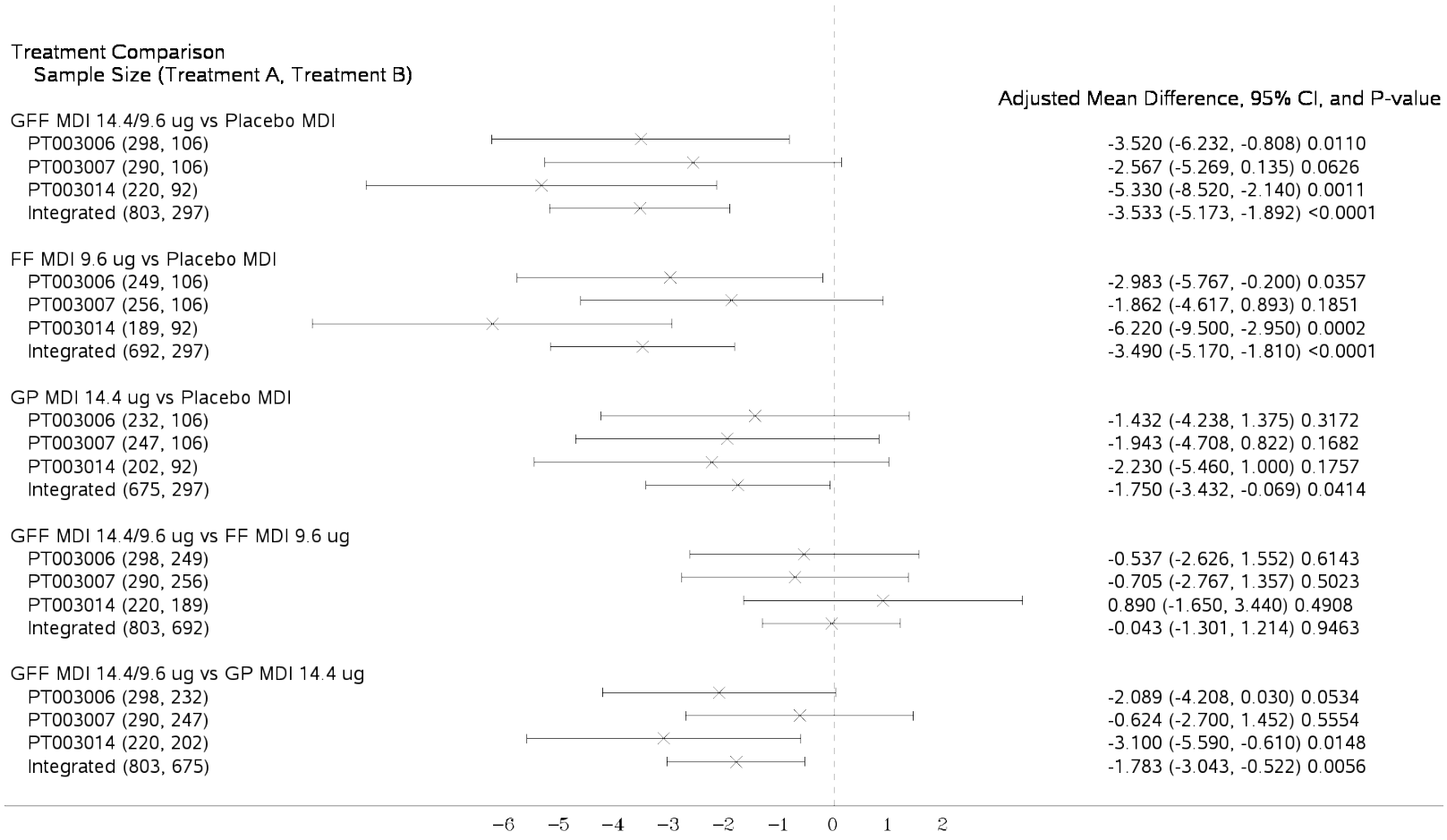
CAT スコア 15 以上の部分集団

COPD 関連症状（症状の重症度を含む）に関する組入れ基準はなかったため、SGRQ 総スコアに対する効果の程度の治療間差を推定するにあたり、ベースラインの CAT スコアの影響を考慮する必要がある。そこで、CAT スコア別（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 SGRQ 評価に及ぼす影響を検討した。PT003014 試験では、CAT スコア 15 以上の部分集団（PT003014 試験の治験総括報告書では「Symptomatic Population」と呼んでいる）における第 24 週及び第 12～24 週の 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、また第 1 種の過誤の制御手順に含めた。PT003006 及び PT003007 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団による評価は、本概要作成時点で完了している補足的事後解析であった。したがって本項では、PT003014 試験、特に CAT スコア 15 以上の部分集団に注目し、CAT スコア 10 以上及び 20 以上についても参考情報として示す。なお、CAT スコア 15 以上の部分集団は ITT 集団の 48.3%に相当した。

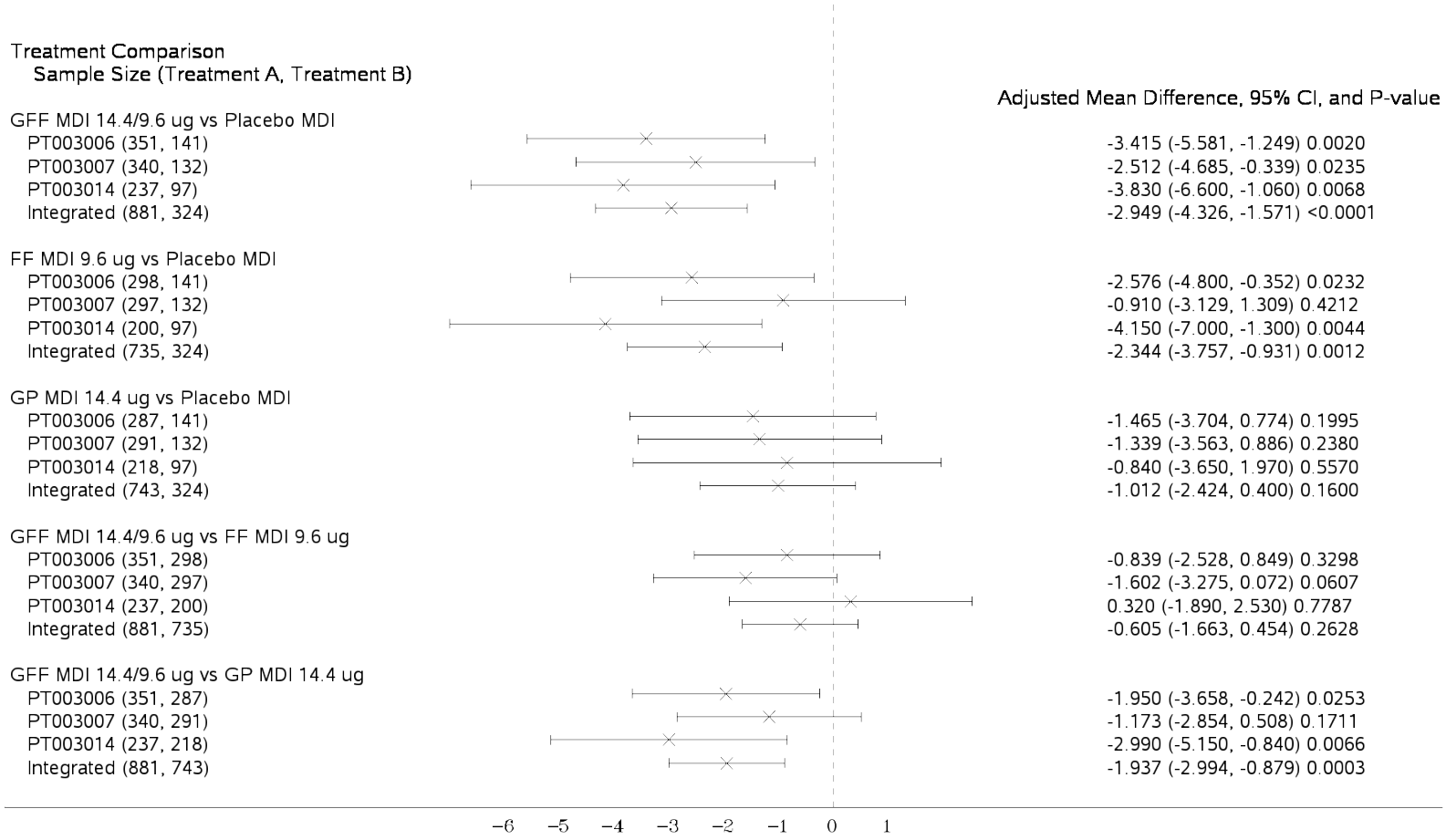
CAT スコア 15 以上の部分集団に関する個々の試験結果及び併合解析結果をフォレストプロットで図 16に示す。

図 16　CAT スコア 15 以上の部分集団における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）のフォレストプロット：第 24 週（パネル A）及び第 12～24 週（パネル B）（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団、並びに PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

パネル A：第 24 週



パネル B：第 12～24 週



CAT：COPD アセスメントテスト、CI：信頼区間、COPD：慢性閉塞性肺疾患、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、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票

注：　PT003006 及び PT003007 試験では、それぞれの治験総括報告書で第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を全 24 週間における同変化量として示してある。SGRQ は投与開始 12 週間後より前に実施していないので、この 2 種類のデータは同一である。

PT003006 試験の治験総括報告書、表 2.4.1.1、PT003007 試験の治験総括報告書、表 2.4.1.1、PT003014 試験の治験総括報告書、表 2.4.1、及び第 III 相併合解析表 2.3.1 から引用

CAT スコア 15 以上の部分集団において、プラセボ MDI と比較したときの GFF MDI による SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、3 試験すべてにおいて ITT 集団における第 24 週及び第 12～24 週に認められた効果と同程度又はより大きかった。

第 24 週

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、GFF MDI 及び FF MDI による第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ MDI と比較して MCID（ベースラインから 4 点以上減少）を超える改善を示し（それぞれ-5.330 点及び-6.220 点、いずれも $p \leq 0.0011$）、また GP MDI は、プラセボ MDI と比較して数値的な改善を示した（-2.230 点、$p=0.1757$）。PT003006 及び PT003007 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団で第 24 週に認められた治療効果は、PT003014 試験で認められた効果と一貫しており、すべての実薬群はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示した（図 16、パネル A）。併合データからも、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を改善することを裏付ける結果が得られた（すべて $p \leq 0.0414$）。

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、GFF MDI は GP MDI と比較して、第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量で改善を示したものの（-3.100 点、$p=0.0148$）、FF MDI との比較では改善が認められなかった（0.890 点、$p=0.4908$）。PT003006 及び PT003007 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団では、GFF MDI は両成分単剤と比較して LS 平均変化量に数値的な治療間差を示した（図 16、パネル A）。併合データからも、GFF MDI は GP MDI と比較して第 24 週の SGRQ 総スコアを改善することを裏付ける結果が得られたが（$p=0.0056$）、FF MDI との比較では改善はみられなかった（$p=0.9463$）。

併合データの CAT スコアによる部分集団（CAT スコア 10 以上、15 以上及び 20 以上）のすべてにおいて、プラセボ MDI と比較したときの第 24 週の SGRQ 総スコアの改善が GFF MDI（すべて $p<0.0001$）及び FF MDI（すべて $p \leq 0.0010$）で認められた。また、GP MDI ではプラセボ MDI と比較して数値的な改善が認められた（すべて $p \leq 0.0538$）（第 III 相併合解析 表 2.3.1）。プラセボ MDI と比較したときの GFF MDI による第 24 週の SGRQ 総スコアに対する治療効果は、CAT スコアが高いほど大きく（CAT スコア 10 以上-3.182 点、15 以上-3.533 点、20 以上-4.295 点）、ベースラインの症状が大きい患者ほど併用療法により大きな利益が得られることを示唆する結果であった（第 III 相併合解析 表 2.3.1）。

第 12～24 週

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、GFF MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を、MCID に近い又は MCID を超える改善を示し（それぞれ-3.830 点及び-4.15 点、いずれも $p \leq 0.0068$）、GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示した（-0.840 点、$p=0.5570$）。PT003006 及び PT003007 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団で第 12～24 週に認められた治療効果は、PT003014 試験で認められた効果と一貫しており、すべての実薬群でプラセボ MDI と比較して数値的な改善が認められた（図 16、パネル B）。併合データからも、GFF MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を改善することを裏付ける結果が得られ（いずれも $p \leq 0.0012$）、GP MDI も同様にプラセボ MDI と比較して数値的に改善傾向を示す結果であった（$p=0.1600$）。

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、GFF MDI は GP MDI と比較して第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を改善したが（$p=0.0066$）、FF MDI との比較では改善が認められなかった（$p=0.7787$）。PT003006 及び PT003007 試験では、GFF MDI

は両成分単剤と比較して LS 平均変化量に数値的な改善を示した。併合データからも、GFF MDI は GP MDI と比較して第 12～24 週の SGRQ 総スコアを改善することを支持する結果が得られ（p=0.0003）、FF MDI との比較でも同様に数値的な改善が認められた（p=0.2628）。

併合データの CAT スコアによる部分集団（10 以上、15 以上及び 20 以上）のすべてにおいて、プラセボ MDI と比較したときの第 12～24 週の SGRQ 総スコアの改善が GFF MDI（p≤0.0002）及び FF MDI（すべて p≤0.0063）で認められた。また、GP MDI ではプラセボ MDI と比較して数値的な改善が認められた（すべて p≤0.1707）（第 III 相併合解析 表 2.3.1）。プラセボ MDI と比較したときの GFF MDI による第 12～24 週の 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く（CAT スコア 10 以上-2.768 点、15 以上-2.949 点、20 以上-3.496 点）、ベースラインの症状が大きい患者ほど併用療法により大きな利益が得られることを示唆する結果であった。

全試験を通しての一貫性

プラセボ MDI との比較で第 24 週及び第 12～24 週にみられた GFF MDI 及び FF MDI の効果は、先にも述べたように地域的な多様性のため（2.7.3.3.2.2.4項「SGRQ 総スコア」）、PT003006 及び PT003007 試験と比較して PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団で大きかった。PT003006 及び PT003007 試験と比較して PT003014 試験で効果が大きくなる傾向は、GFF MDI と GP MDI の比較でも認められたが、GFF MDI と FF MDI との比較では認められなかった。

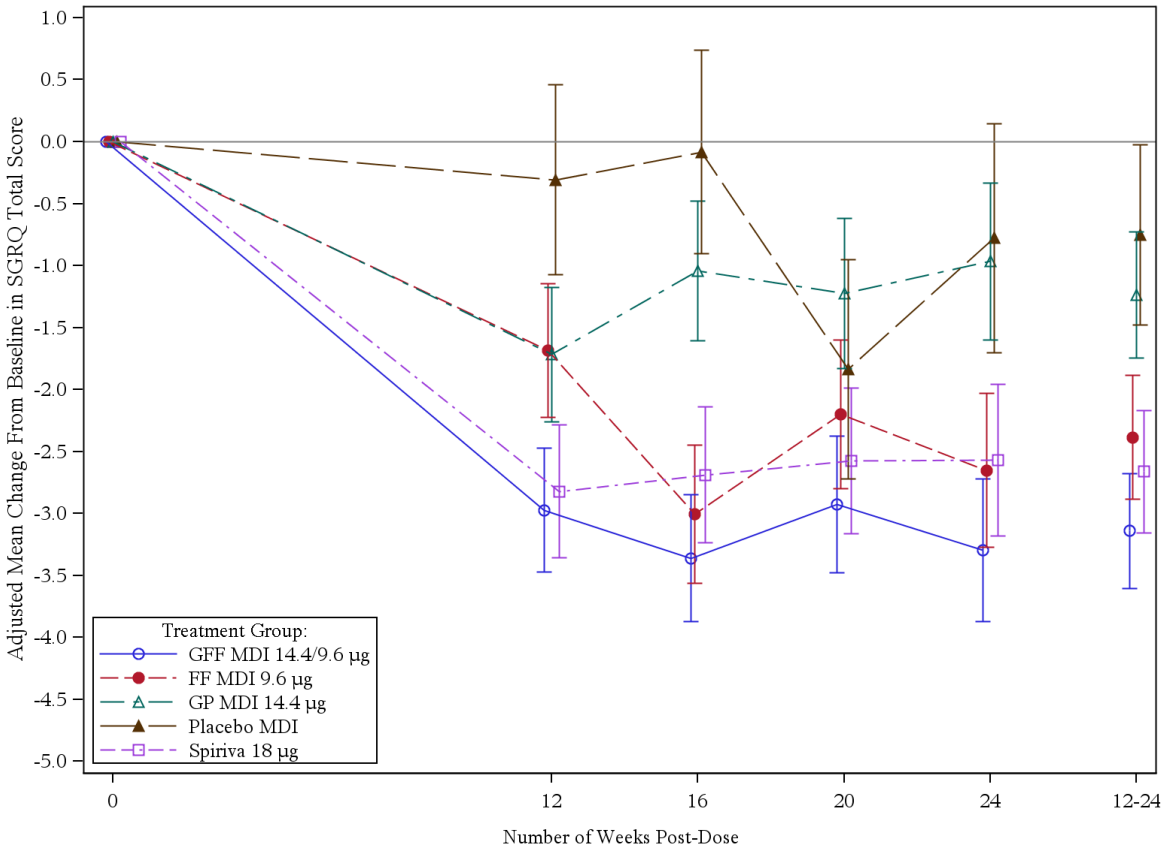
すべての試験のすべての測定時点において、プラセボ MDI と比較して実薬群は概して CAT スコア 15 以上の部分集団における SGRQ 総スコアを改善しており、GFF MDI と GP MDI の比較でも同様であったが、GFF MDI と FF MDI の比較では改善が認められなかった。第 24 週のすべての実薬群によるプラセボ MDI との比較で認められた効果は、いずれの試験も第 12～24 週に認められた効果と概ね同程度又は大きかった。ただし、GFF MDI と成分単剤との比較結果には、全試験でより大きなばらつきがみられた。

2.7.3.3.2.2.4.2 SGRQ 総スコアの推移

SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の推移を、各試験の ITT 集団について図 17、図 18及び図 19に示し、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団については第 III 相併合解析 図 2.3.1.1 に示す。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の来院別にみたプラセボ MDI との治療間差は、第 III 相併合解析 図 2.3.1.2 に示してある。

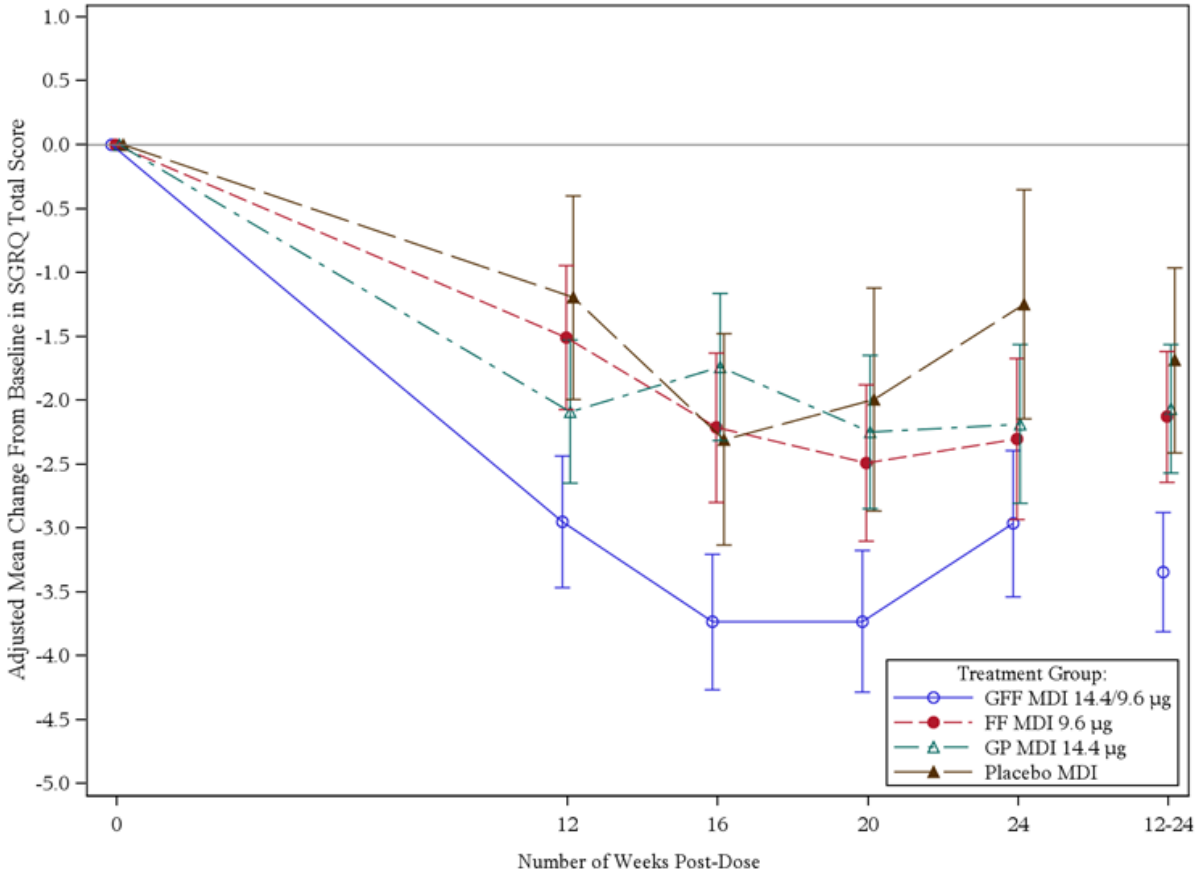
PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における CAT スコアによる部分集団（10 以上、15 以上及び 20 以上）別の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の推移は、それぞれ第 III 相併合解析 図 2.3.2.1、図 2.3.3.1 及び図 2.3.4.1 に示してある。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における CAT スコアによる部分集団（10 以上、15 以上及び 20 以上）別の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の来院別にみたプラセボ MDI との治療間差は、それぞれ第 III 相併合解析 図 2.3.2.2、図 2.3.3.2 及び図 2.3.4.2 に示してある。

図 17　SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量±SE の推移（PT003006 試験、ITT 集団）



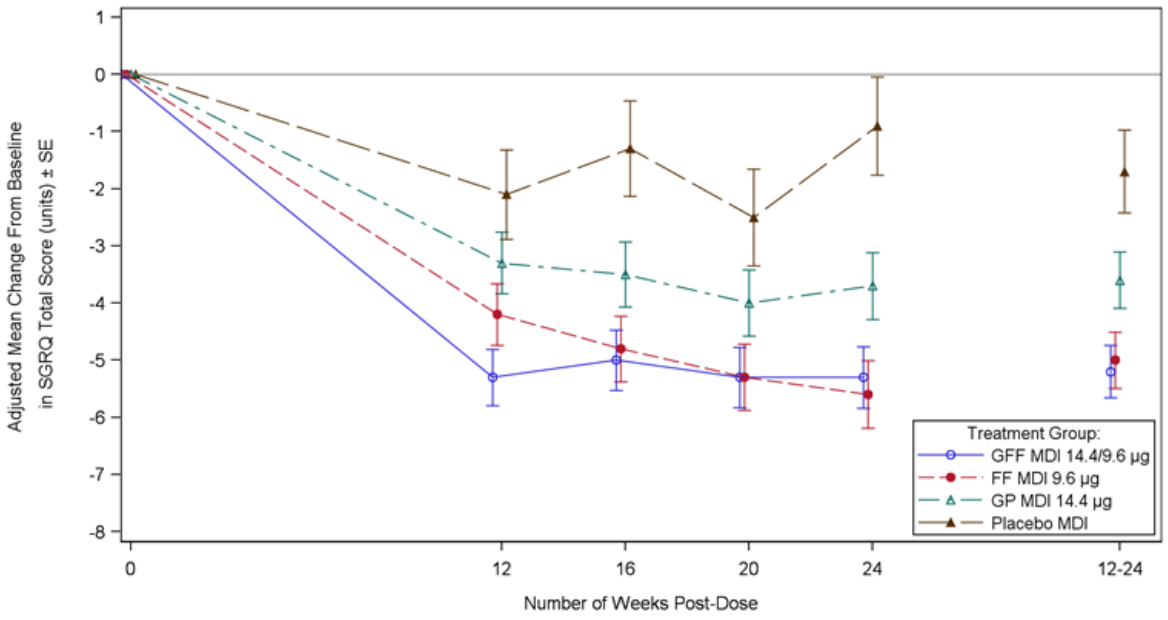
FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
注：最終時点（第 12～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 24 週間のデータを表す。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.4.1.1、図 2.4.1.1 から引用

図 18　SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量±SE の推移（PT003007 試験、ITT 集団）



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、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
注：最終時点（第 12～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 24 週間のデータを表す。
PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.4.1.1、図 2.4.1.1 から引用

図 19　SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量±SE の推移（PT003014 試験、ITT 集団）



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、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
注：最終時点（第 12～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 24 週間のデータを表す。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.4.1、改定版 図 2.4.1.1 から引用

すべての試験のすべての実薬治療において、SGRQ 総スコアの低下が最初の評価時点である第 12 週から認められ、この改善は概ね第 24 週まで持続した（図 17、図 18、図 19）。先に述べたように（2.7.3.3.2.2.4項「SGRQ 総スコア」）、効果の程度は PT003006 及び PT003007 試験と比較して PT003014 試験で大きかった。

特に PT003007 試験では、PT003006 及び PT003014 試験と比較してプラセボでの反応が一貫して高かったため、PT003007 試験のすべての実薬群において、プラセボ MDI と比較した治療効果の程度がすべての評価時点で概して小さくなっていた。併合データの解析結果でも、GFF MDI は第 24 週までのすべての評価時点で、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変化量を改善することが裏付けられた（すべて $p \leq 0.0052$）（第 III 相併合解析 表 2.3.1）。併合データの解析ではさらに、すべての評価時点において FF MDI はプラセボ MDI と比較して改善する傾向がみられること（すべて $p \leq 0.0766$）、また GP MDI は第 12 週にプラセボ MDI と比較して改善する傾向がみられるが、その後は改善の程度が概して小さいことが確認された。

GFF MDI は GP MDI と比較して 3 試験すべてにおいて概ね一貫した改善を示し、また FF MDI との比較では全試験で第 24 週までの全評価時点で概ね良好な結果を示した。併合データの解析でも、GFF MDI は GP MDI と比較して一貫して改善を示したが（すべて $p \leq 0.0026$）、FF MDI との比較では第 24 週までの全時点で改善は認められなかった（すべて $p \leq 0.6616$）。

2.7.3.3.2.2.4.3 SGRQ 総スコアの平均で MCID（4 点以上の改善）を達成した患者の割合

試験によって参加施設の地理的分布に相違があり（2.7.3.3.2.2.4項「SGRQ 総スコア」参照）、PT003006 及び PT003007 試験と比較して地理的多様性が大きかった PT003014 試験が全体の結果を代表していると考えられた。そこで、以下本文では PT003014 試験を中心に記載し、残る 2 試験の結果は参考として述べる。この評価項目に関する併合解析の結果は第 III 相併合解析 表 2.3.2 に提示されており、試験間で差があるため、ここでは論じない。

ITT 集団

PT003014 試験の ITT 集団において SGRQ 総スコアの平均が MCID（4 点以上の改善）を達成した患者の割合を表 44に示す。

表 44 SGRQ 総スコアの平均が MCID（4 点以上の改善）を達成した患者の割合（PT003014 試験、ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=549)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	プラセボ MDI (N=235)
第 24 週				
反応例、n	256	219	193	81
モデルに基づく割合[a]、%	46.31	46.19	40.51	33.06
比：実薬群/プラセボ[a]				
オッズ比	1.7469	1.7385	1.3790	NA
95% CI	(1.2651, 2.4123)	(1.2500, 2.4178)	(0.9899, 1.9212)	
p 値	0.0007	0.0010	0.0575	
比：GFF MDI/成分単剤[a]				
オッズ比	NA	1.0049	1.2668	上記参照
95% CI		(0.7825, 1.2905)	(0.9836, 1.6314)	
p 値		0.9696	0.0669	
第 12～24 週				
反応例、n	260	213	190	85
モデルに基づく割合[a]、%	46.91	45.08	39.65	33.82
比：実薬群/プラセボ[a]				
オッズ比	1.7287	1.6060	1.2855	NA
95% CI	(1.2476, 2.3952)	(1.1503, 2.2422)	(0.9191, 1.7979)	
p 値	0.0010	0.0054	0.1423	
比：GFF MDI/成分単剤[a]				
オッズ比	NA	1.0764	1.3447	上記参照
95% CI		(0.8343, 1.3886)	(1.0390, 1.7404)	
p 値		0.5712	0.0244	

CI：信頼区間、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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、NA：該当せず、MCID：臨床的に意義のある最小変化量、MDI：定量噴霧式吸入剤、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票

a 割合及び p 値は、SGRQ 反応を 2 値（あり／なし）としてベースラインの SGRQ 総スコア、Ventolin HFA 投与時の可逆性（率）及び治療を共変量とするロジスティック回帰モデルで推定した。p 値はオッズ比が 1.0 か否かの検定による。オッズ比の検定で p 値が有意となれば、当該治療の治療効果のオッズが比較対照の治療効果のオッズと等しくない（1.0 より有意に高い又は有意に低い）ことを示す。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.4.3 から引用

第 24 週

PT003014 試験の ITT 集団において、第 24 週に SGRQ 反応例（MCID である 4 点以上の改善を達成した場合と定義）となる割合は、プラセボ MDI 及び GP MDI と比較して GFF MDI で高かった。第 24 週に SGRQ 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して GFF MDI 及び FF MDI で高く（各オッズ比 1.7469［p=0.0007］、1.7385［p=0.0010］）、GP MDI で数値的に高かった（オッズ比 1.3790［p=0.0575］）（表 44）。PT003006 及び PT003007 試験で第 24 週に SGRQ 反応例となるオッズは、PT003014 試験と一貫しており、両試験とも GFF MDI でプラセボ MDI と比較して数値的に高かった（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）。

PT003014 試験で第 24 週に SGRQ 反応例となる GFF MDI のオッズは、GP MDI と比較して数値的に高く（オッズ比 1.2668［p=0.0669］）、FF MDI と同程度であった（オッズ比 1.0049［p=0.9696］）。PT003006 試験では、第 24 週に SGRQ 反応例となる GFF MDI のオッズは GP MDI と比較して高く（オッズ比 1.3906［p=0.0171］）、FF MDI と比較して数値的に高かったが、PT003007 試験では両成分単剤との比較で数値的に高かった。

第 12～24 週

PT003014 試験の ITT 集団において、第 12～24 週間に SGRQ 反応例となる割合は、プラセボ MDI 及び両単剤成分と比較して GFF MDI で高かった。第 12～24 週に SGRQ 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して GFF MDI 及び FF MDI で高く（各オッズ比 1.7287［p=0.0010］、1.6060［p=0.0054］）、GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的に高かった（オッズ比 1.2855［p=0.1423］）（表 44）。PT003006 及び PT003007 試験で第 12～24 週に SGRQ 反応例となるオッズは、PT003014 試験と一貫しており、両試験とも GFF MDI はプラセボ MDI と比較して数値的に高かった（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）。

PT003014 試験で第 12～24 週に SGRQ 反応例となる GFF MDI のオッズは、GP MDI と比較して高く（オッズ比 1.3447［p=0.0244］）、FF MDI と比較して同程度であった（オッズ比 1.0764［p=0.5712］）。PT003007 試験では、第 12～24 週に SGRQ 反応例となる GP MDI のオッズは両成分単剤と比較して高く（PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.4.3.1）、PT003006 試験では両成分単剤と比較して数値的に高かった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.4.3.1）。

全試験を通しての一貫性

PT003014 試験においてプラセボ MDI との比較で第 24 週及び第 12～24 週にみられた効果は、いずれの実薬治療も PT003006 及び PT003007 試験から得られた結果と同程度、又は PT003014 試験でより大きかった。また、PT003014 試験において GP MDI 及び FF MDI と比較したときの GFF MDI による効果は、PT003006 及び PT003007 試験の結果と同程度、又は PT003014 試験で小さかった（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）。試験間で認めらた差は、先に述べたように（2.7.3.3.2.2.4項「SGRQ 総スコア」参照）、各試験の実施地域の地理的な相違で説明できると思われる。

PT003014 試験で第 24 週に SGRQ 反応例となるオッズは、いずれの実薬治療も第 12～24 週による評価の結果よりも概してプラセボ MDI より高かった。同様の傾向は、PT003006 及び PT003007 試験の GFF MDI と両成分単剤との比較では認められなかった。

CAT スコア 15 以上の部分集団

PT003006 及び PT003007 試験では、CAT スコア 15 以上の部分集団での解析を事前に規定していなかったが、本概要のための PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合した CAT スコア 15 以上の部分集団を用いた解析の一環として、この 2 試験のデータも事後的に検討した。したがって、以下本文では PT003014 試験及び併合データの結果に重点を置く。

CAT スコア 15 以上の部分集団においてプラセボ MDI 及び両成分単剤との比較で推定された GFF MDI の治療効果は、ITT 集団で推定された効果より概して大きかった。

第 24 週

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、第 24 週に SGRQ 総スコアの平均が MCID（4 点以上の改善）を達成した患者のモデルに基づく割合は、GFF MDI の 48.78%、GP MDI の 41.78%、FF MDI の 49.50%に対してプラセボ MDI で 28.80%であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.4.3）。

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、第 24 週に SGRQ 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI で高かった（各オッズ比 2.3539［p=0.0004］、1.7741［p=0.0188］、2.4227［p=0.0003］）。第 24 週に SGRQ 反応例となる GFF MDI のオッズは、GP MDI と比較して数値的に高く（オッズ比 1.3268［p=0.1229］）、FF MDI と同程度であった（オッズ比 0.9716［p=0.8757］）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データでは、CAT スコアによる部分集団（10 以上、15 以上及び 20 以上）のすべてにおいて、第 24 週の SGRQ の改善がプラセボ MDI と比較して GFF MDI（すべて p≤0.0002）、FF MDI（すべて p≤0.0169）及び GP MDI（すべて p≤0.0475）で認められた（第 III 相併合解析 表 2.3.2）。第 24 週における GFF MDI のプラセボ MDI と比較した SGRQ 反応例のオッズ比は、CAT スコア 15 以上まではスコアが高いほど概して高く（CAT スコア 10 以上 1.6385、15 以上 1.8660、20 以上 1.8273）、ベースラインの症状が大きい患者ほど併用療法により大きな利益を得られる可能性が示唆された。

第 12～24 週

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、第 12～24 週に SGRQ 総スコアの平均で MCID（4 点以上の改善）を達成した患者のモデルに基づく割合は、GFF MDI の 51.55%、GP MDI の 42.56%、FF MDI の 50.14%に対して、プラセボ MDI 群は 37.80%であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.4.3）。

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、第 12～24 週に SGRQ 反応例となるオッズは、プラセボ MDI と比較して GFF MDI 及び FF MDI で高く（各オッズ比 1.7507［p=0.0158］、1.6549［p=0.0329］）、GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的に高かった（オッズ比 1.2195［p=0.3986］）。

PT003014 試験の CAT スコア 15 以上の部分集団において、第 12～24 週に SGRQ 反応例となる GFF MDI のオッズは、GP MDI と比較して数値的に高く（オッズ比 1.4356［p=0.0500］）、FF MDI と同程度であった（オッズ比 1.0578［p=0.7620］）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合データでは、CAT スコアによる部分集団（10 以上、15 以上及び 20 以上）のすべてにおいて、プラセボ MDI と比較した第 12～24 週の SGRQ の改善が GFF MDI（すべて p<0.0001）及び FF MDI（すべて p≤0.0195）で認められ、GP MDI ではプラセボ MDI と比較して数値的な改善が認められた（すべて p≤0.1764）。第 12～24 週のプラセボ MDI と比較した GFF MDI の SGRQ 反応例のオッズ比は、CAT スコアが高いほど高く（CAT ス

コア 10 以上 1.7551、15 以上 1.7993、20 以上 1.9004）（第 III 相併合解析 表 2.3.2）、ベースラインの症状が大きい患者ほど併用療法により大きな利益を得られる可能性が示唆された。

2.7.3.3.2.2.5 レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数

PT003006 及び PT003007 試験では ITT 集団を対象にレスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数を評価した（2.7.3.2.1.1項及び2.7.3.2.1.2項参照）。しかし、個人の選好又は PT003014 試験の対象に含まれている一部地域も含めた地域的な相違によって、レスキュー薬としての Ventolin HFA をあまり使用しない患者も存在することが明らかになった。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/日以上である患者と定義した RVU 集団を、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数の解析対象とした。RVU 集団は ITT 集団の 47.2%に相当した（2.7.3.2.1.3項）。Ventolin HFA 使用歴がない患者を除外した RVU 集団を用いることによって、より適切な評価を行った。

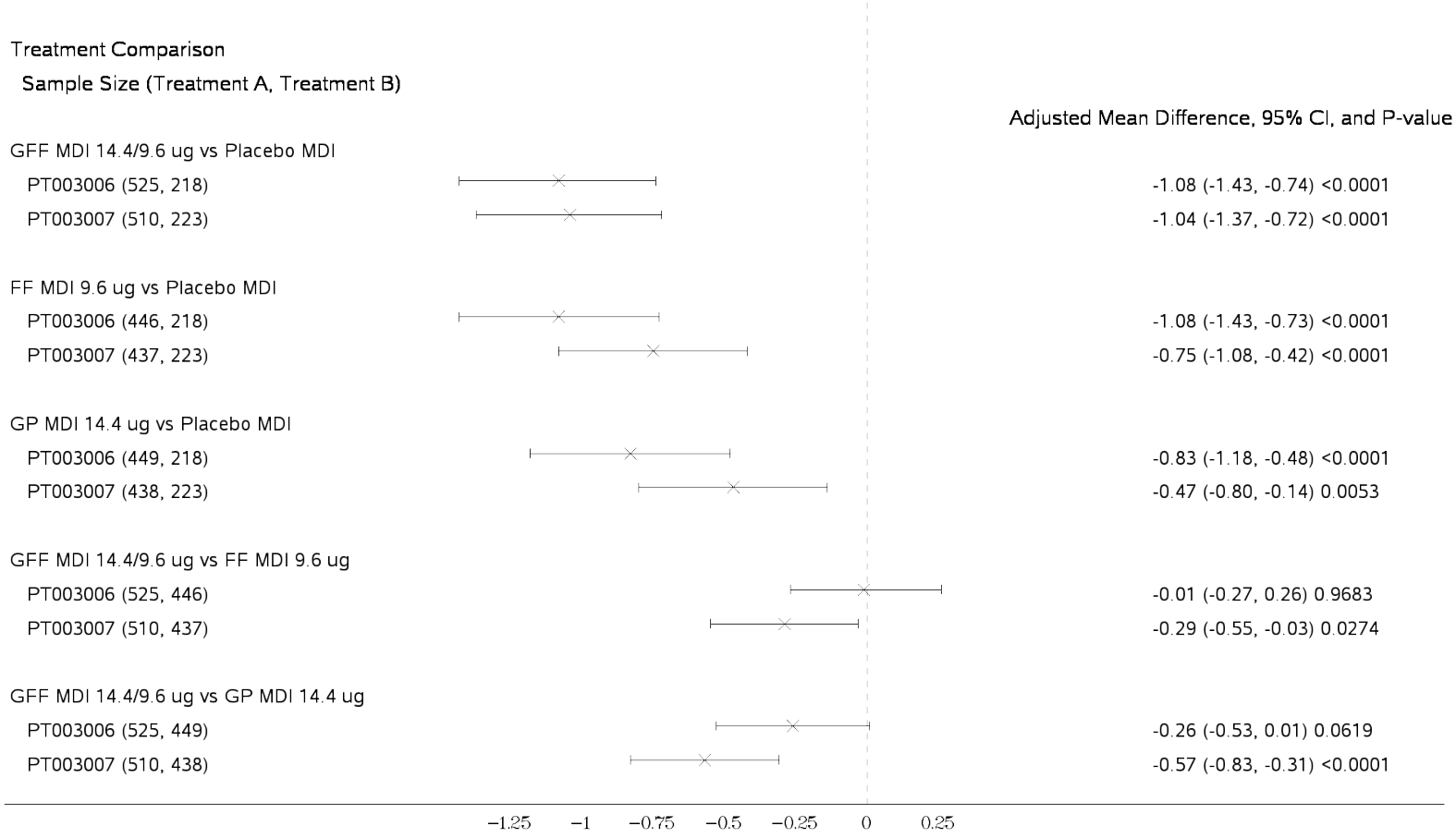
本項では、まず PT003006 及び PT003007 試験の ITT 集団における結果を示し、次いで PT003014 試験の RVU 集団における結果を示す。

2.7.3.3.2.2.5.1 PT003006 及び PT003007 試験

2.7.3.3.2.2.5.1.1 ITT 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（PT003006 及び PT003007 試験、副次的評価項目）

副次的評価項目である全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数（噴霧数）のベースラインからの変化量について、アプローチ別に各試験の ITT 集団での結果を PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.5.1 及び PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.5.1 に示す。各試験のフォレストプロットを図 20に示す。

図 20　　全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）のフォレストプロット（PT003006 及び PT003007 試験、ITT 集団）



CI：信頼区間、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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.5.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.5.1 から引用

ベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数は、PT003006 試験で 3.2～3.4 噴霧/日、PT003007 試験で 3.2～3.9 噴霧/日であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.5.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.5.1）。

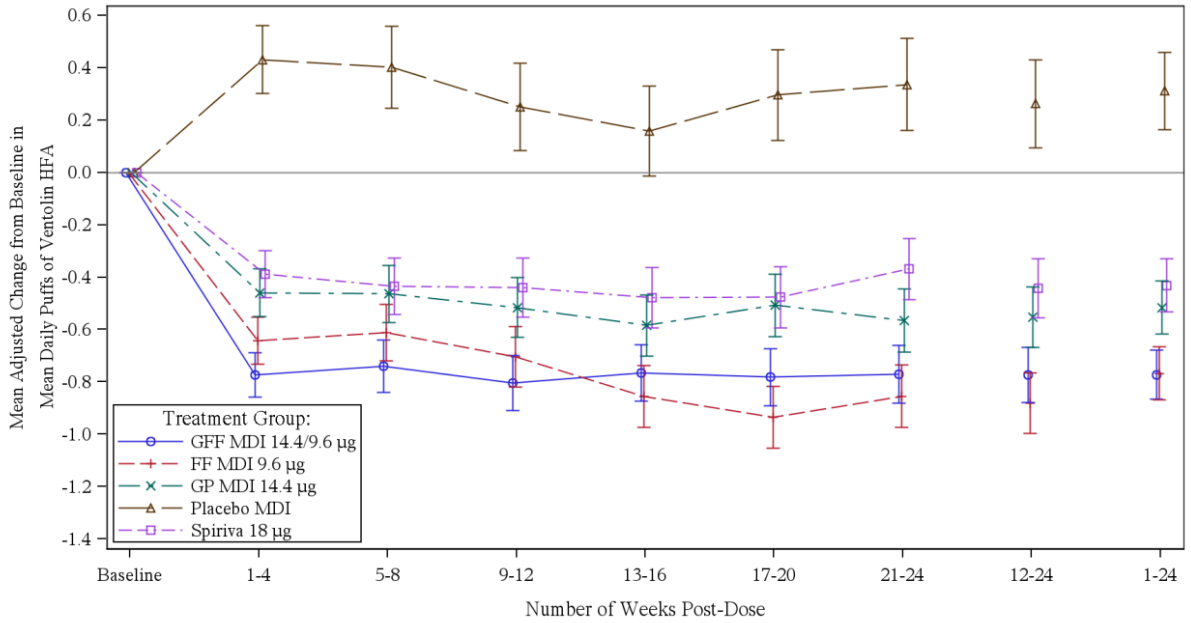
PT003006 及び PT003007 試験において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、プラセボ MDI と比較して全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量を改善した（p≤0.0053）（図 20）。プラセボ MDI と比較したすべての実薬群の効果の程度は、PT003007 試験と比較して PT003006 試験で概して大きかった。特に GFF MDI は、レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数が両試験で約 3 噴霧/日から 2 噴霧/日とおよそ 3 割減少した（33%減少）。

GFF MDI は、PT003007 試験では全 24 週間において両成分単剤と比較して改善を示し（いずれも p≤0.0274）、PT003006 試験では GP MDI と比較して数値的な改善を示したものの、FF MDI との比較では改善は示されなかった。

2.7.3.3.2.2.5.1.2　レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数の推移

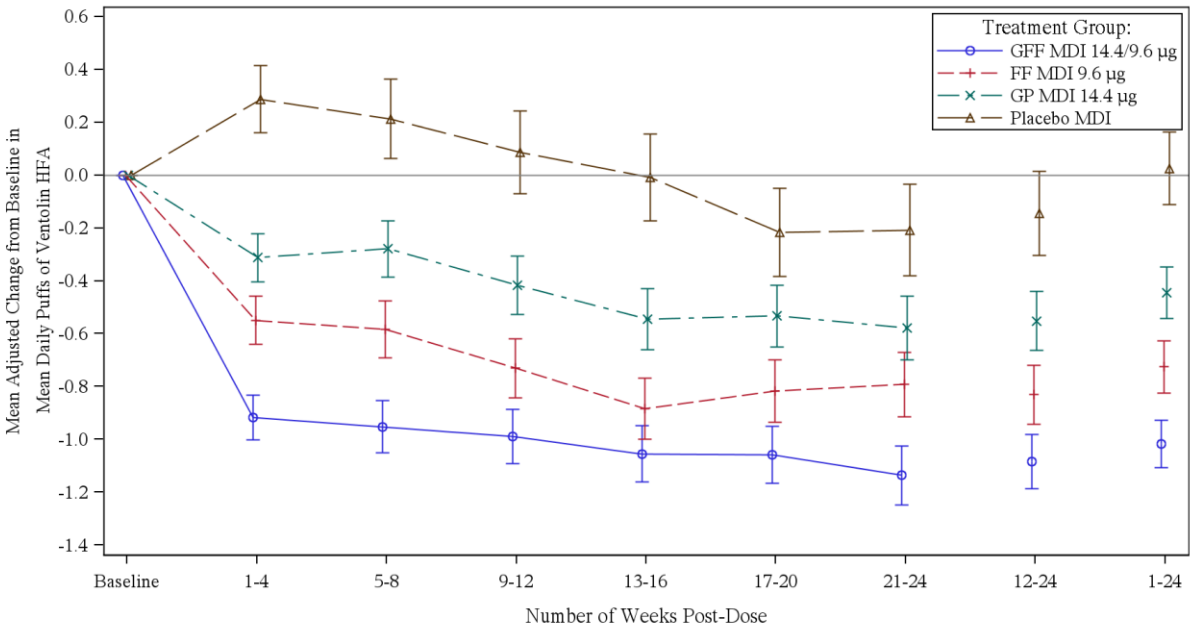
ITT 集団におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA 1 日平均使用回数（噴霧数）のベースラインからの変化量について、4 週間毎の推移を図 21（PT003006 試験）及び図 22（PT003007 試験）に示す。

図 21　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調整済み平均変化量（噴霧数）±SE の推移（PT003006 試験、ITT 集団）



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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差
注：最終時点（第 1～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 24 週間のデータを表す。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.5.1、図 2.5.1.1 から引用

図 22　　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調整済み平均変化量（噴霧数）±SE の推移（PT003007 試験、ITT 集団）



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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差
注：最終時点（第 1～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 24 週間のデータを表す。.
PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.5.1、図 2.5.1.1 から引用

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調整済み平均変化量は、その経時的な推移の傾向が PT003006 試験（図 21）と PT003007 試験（図 22）で異なっていたが、いずれの試験でも 24 週間の投与期間を通じてすべての実薬群でプラセボ MDI と比較して概ね一貫して改善が認められた（PT003006 試験ではすべて p≤0.0003、PT003007 試験ではすべて p≤0.1185）（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.5.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.5.1）。

レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数の経時的推移をみると、PT003007 試験のすべての評価時点で GFF MDI は GP MDI と比較して改善を示し（すべて p≤0.0011）、PT003006 試験のすべての評価時点で GFF MDI は GP MDI と比較して数値的な改善を示した（すべて p≤0.2496）。FF MDI との比較では、PT003007 試験のすべての評価時点で GFF MDI は数値的な改善を示したが（すべて p≤0.2731）、PT003006 試験では認められなかった（すべて p≤0.6051）。

2.7.3.3.2.2.5.2　　PT003014 試験

PT003014 試験のような国際共同試験では Ventolin HFA の使用状況に地域差があることは予想された。例えば日本では、レスキュー薬の使用は比較的少ない。そこで、レスキュー薬の使用に対する群間差を評価するにあたっては、ITT 集団ではなく、RVU 集団（ITT 集団のうちレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数が 1 噴霧/日以上の患者と定義）を使用した。

2.7.3.3.2.2.5.2.1　RVU 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（PT003014 試験）

RVU 集団におけるベースラインのレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数は 4.0～4.3 噴霧/日であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.5.1）。

RVU 集団では、全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量において、プラセボ MDI と比較して GFF MDI（-0.98 噴霧/日、p<0.0001）及び FF MDI（-0.57 噴霧/日、p=0.0257）で改善が認められ、GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的な改善を示した（-0.21 噴霧/日、p=0.4127）。

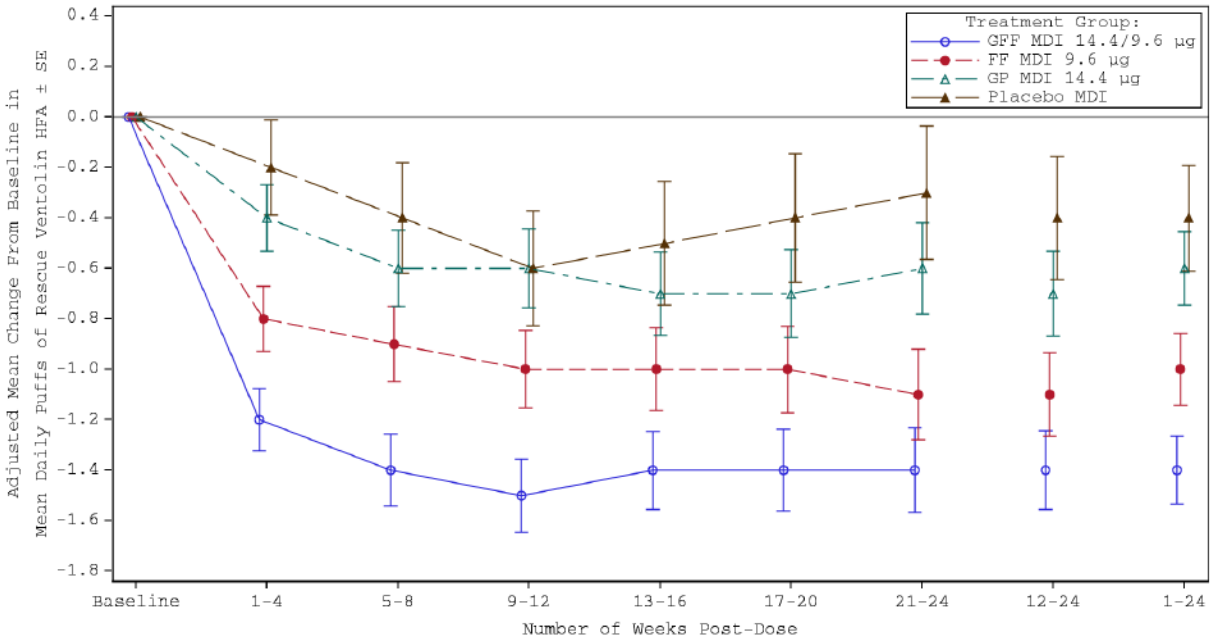
RVU 集団において、GFF MDI は両成分単剤と比較して、全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量に改善を示した（いずれも p≤0.0345）。

レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数の改善の程度は、PT003014 試験ではあらゆる地域及び国を通じて ITT 集団より RVU 集団で概して大きかった（PT003014 試験の治験総括報告書 図 2.33.1.1～図 2.33.1.3 及び表 2.33.1.1～表 2.33.1.13）。

2.7.3.3.2.2.5.2.2　レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数の推移

レスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数（噴霧数）のベースラインからの変化量について、PT003014 試験の RVU 集団における 4 週間毎の推移を図 23に示す。

図 23　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調整済み平均変化量（噴霧数）±SE の推移（PT003014 試験、RVU 集団）



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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、MDI：定量噴霧式吸入剤、RVU：レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用、SE：標準誤差
注：最終時点（第 1～24 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 24 週間のデータを表す。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.5.1、図 2.5.1.1 から引用

RVU 集団では、すべての実薬群において第 1～4 週に改善が認められ、その改善は 24 週間の投与期間を通じて概ね維持されていたが、プラセボ MDI では時間が経つにつれ一貫性がなくなり、とくに第 9～12 週で異なっていた。全般的に、GFF MDI では第 21～24 週までの全評価時点で GP MDI 及び FF MDI と比較し一貫して大きな効果が認められた。

2.7.3.3.2.2.6　第 1 日目の効果発現までの時間

副次的評価項目である第 1 日目の効果発現までの時間の結果を、各試験の ITT 集団について表 45に示す。なお、効果発現は、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点と定義した。

表 45　第 1 日目の FEV_1 で評価した効果発現までの時間－副次的評価項目（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験の ITT 集団）

	Study PT003006			Study PT003007			Study PT003014		
	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs プラセボ MDI	GP MDI 14.4 µg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs プラセボ MDI	GP MDI 14.4 µg vs プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs プラセボ MDI	FF MDI 9.6 µg vs プラセボ MDI	GP MDI 14.4 µg vs プラセボ MDI
5 分後									
n1, n2	418, 172	366, 172	363, 172	429, 179	375, 179	371, 179	464, 197	406, 197	403, 197
LSM Diff	187	184	44	186	169	46	179	164	37
95% CI	(168, 205)	(165, 203)	(25, 63)	(164, 207)	(147, 191)	(24, 68)	160, 198	144, 183	18, 57
P 値	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0002

ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、FEV_1：1 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、LSM：最小二乗平均値、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：実薬群の投与を受けた例数、n2＝プラセボ MDI の投与を受けた例数
注：効果発現は、プラセボ MDI と比較した FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差が最初に認められた時点と定義した。LSM Diff 及び 95% CI として示したデータの単位は mL である。LSM は、ベースラインの FEV_1、Ventolin HFA 投与時の可逆性（率）、ベースラインの喫煙歴（元喫煙者／現喫煙者）、ベースラインの吸入ステロイド使用（あり／なし［PT003006 及び PT003007 試験のみ］）及び治療を共変量とする線形 ANCOVA モデルでの最小二乗平均値である。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.6.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.6.1、PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.6.1 から引用

3 試験すべてにおいて、第 1 日目の効果発現までの時間はすべての実薬群で 5 分であった。PT003006、PT003007 及び PT003014 試験のそれぞれについて、5 分時点でのプラセボ MDI との差は、GFF MDI で 187 mL、186 mL 及び 179 mL、GP MDI で 44 mL、46 mL 及び 37 mL、FF MDI で 184 mL、169 mL 及び 164 mL であった（すべて p≤0.0002）（表 45）。

2.7.3.3.2.2.7 COPD 増悪

COPD 治療の症状に対する効果を評価するにあたっては、COPD 増悪という転帰も重要である。各主要第 III 相試験は、COPD 増悪に対する治療効果の差を示すには症例数が不足しており、検出力が十分でなかった。よって、COPD 増悪の事前に規定した解析には併合データ（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）を用いた。PT003006、PT003007 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したため、中等度又は重度の COPD 増悪の発現割合よりも、最初の COPD 増悪発現までの期間のほうが COPD 増悪に対する治療の効果をより適切に推定できると考えられた。そこで本項では、まず中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間に関する結果を示し、次いで中等度又は重度の COPD 増悪の発現率に関する結果を示す。

2.7.3.3.2.2.7.1 全 24 週間における最初の COPD 増悪発現までの期間

最初の中等度又は重度 COPD 増悪の発現までの期間について、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団での結果を表 46に示す。重症度を問わない COPD 増悪の初回発現までの期間の PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団での結果は第 III 相併合解析 表 2.4.3 に示す。

表 46 全 24 週間の最初の中等度又は重度 COPD 増悪の発現までの期間（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)
中等度～重度の増悪、n (%)	281 (17.7)	260 (19.1)	275 (20.2)	146 (21.6)
最初の COPD 増悪（中等度～重度）までの期間 [a]				
比：実薬群/プラセボ				
ハザード比	0.717	0.842	0.879	NA
95% CI	(0.5870, 0.8766)	(0.6875, 1.0321)	(0.7190, 1.0749)	
p 値	0.0012	0.0980	0.2091	
比：GFF MDI/成分単剤				
ハザード比	NA	0.852	0.816	上記参照
95% CI		(0.7189, 1.0086)	(0.6906, 0.9640)	
p 値		0.0628	0.0168	

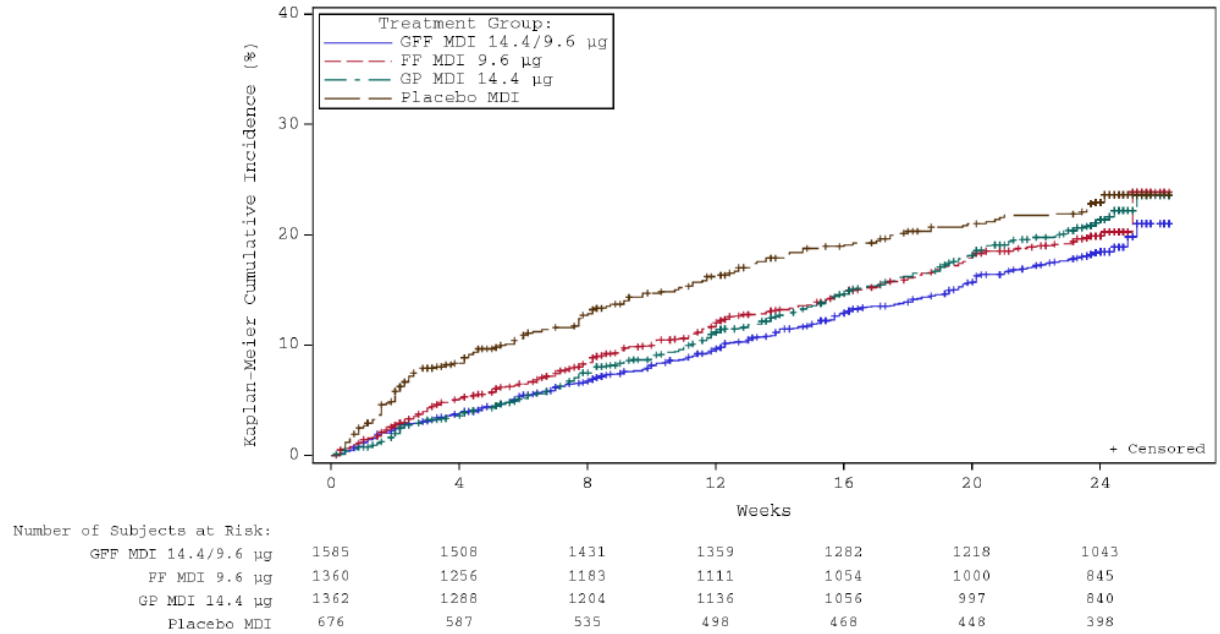
CAT：COPD アセスメントテスト、CI：信頼区間、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、NA：該当せず

a COPD 増悪発現までの期間（週）＝（最初の COPD 増悪発現日−治験薬初回投与日＋1）/7。治療間の比較には、ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合、ベースラインの COPD 増悪歴（あり／なし）、ベースラインの CAT スコア、ベースラインの喫煙歴（元喫煙者／現喫煙者）、ベースラインの好酸球数、ベースラ

インの吸入ステロイド使用（あり／なし）、及び試験（PT003006、PT003007 又は PT003014 試験）について調整した Cox 回帰モデルを使用した。
第 III 相併合解析　表 2.4.3 から引用

最初の中等度又は重度 COPD 増悪発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 24に示す。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における重症度を問わない最初の COPD 増悪発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線は第 III 相併合解析　図 2.4.3.1.1 に示してある。

図 24　最初の中等度又は重度 COPD 増悪発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤
第 III 相併合解析　表 2.4.3 及び図 2.4.3.2.1 から引用

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における全 24 週間の最初の中等度又は重度 COPD 増悪発現までの期間は、プラセボ MDI と比較して GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI で長く（図 24）、GFF MDI は FF MDI 及び GP MDI と比較して長かった。

ハザード比でみると、GFF MDI はプラセボ MDI と比較して中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクが低く（0.717［0.5870, 0.8766］、p=0.0012）、FF MDI 及び GP MDI はプラセボ MDI と比較してリスクが数値的に低かった（表 46）。

GFF MDI は、GP MDI と比較して中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクが低く（0.816［0.6906, 0.9640］、p=0.0168）、FF MDI と比較して数値的に低かった（0.852［0.7189, 1.0086］、p=0.0628）。

重症度を問わない最初の COPD 増悪発現までの期間に関する結果は、最初の中等度又は重度の COPD 増悪発現までの期間に関する結果と同様であった（第 III 相併合解析　表 2.4.3、第 III 相併合解析　図 2.4.3.1.1）。

2.7.3.3.2.2.7.2 全 24 週間の COPD 増悪の発現割合

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における全 24 週間の中等度又は重度 COPD 増悪の発現割合に関する結果を表 47に示す。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における全 24 週間の重症度を問わない COPD 増悪の発現割合に関する結果は、第 III 相併合解析表 2.4.1 に示してある。

表 47 全 24 週間の COPD 増悪の要約（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1585)	FF MDI 9.6 µg (N=1360)	GP MDI 14.4 µg (N=1362)	プラセボ MDI (N=676)
COPD 増悪発現例、n (%) [件数][a]				
中等度	248 (15.6) [303]	238 (17.5) [283]	242 (17.8) [277]	135 (20.0) [162]
重度	40 (2.5) [40]	28 (2.1) [28]	38 (2.8) [40]	13 (1.9) [13]
中等度～重度	281 (17.7) [343]	260 (19.1) [311]	275 (20.2) [317]	146 (21.6) [175]
中等度～重度の COPD 増悪を発現した割合				
割合（/年）[b]	0.5147	0.5577	0.5676	0.6729
調整した割合（/年）[c]	0.4840	0.5415	0.5519	0.6559
中等度～重度の COPD 増悪を発現した割合の比				
比：実薬群/プラセボ				
比（p 値）	0.74 (0.0059)	0.83 (0.0880)	0.84 (0.1235)	NA
95% CI	(0.59, 0.92)	(0.66, 1.03)	(0.68, 1.05)	
比：GFF MDI/成分単剤				
比（p 値）	NA	0.89 (0.2205)	0.88 (0.1491)	上記参照
95% CI		(0.75, 1.07)	(0.73, 1.05)	

CAT：COPD アセスメントテスト、CI：信頼区間、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 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、NA：該当せず

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

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

c 治療間の比較は、ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合、ベースラインの CAT スコア、ベースラインの COPD 増悪（あり／なし）、ベースラインの喫煙歴（元喫煙者／現喫煙者）、ベースラインの好酸球数、ベースラインの吸入ステロイド使用（あり／なし）、及び試験（PT003006、PT003007 又は PT003014 試験）について調整した負の 2 項回帰を用いた。また、治療期間はオフセット変数として用いた。

第 III 相併合解析 表 2.4.1 から引用

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団では、COPD 増悪の大多数が中等度であり、重度の COPD 増悪発現例は少なかった（表 47）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団で、全 24 週間の中等度又は重度の COPD 増悪の発現割合は、その比で評価した場合に GFF MDI はプラセボ MDI と比較して低く（0.74［0.59, 0.92］、26%低下、p=0.0059）、FF MDI 及び GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的に低かった。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団において、全 24 週間の中等度又は重度の COPD 増悪の発現割合は、その比で評価した場合に GFF MDI は FF MDI（0.89［0.75, 1.07］、11%低下、p=0.2205）及び GP MDI（0.88［0.73, 1.05］、12%低下、p=0.1491）と比較して数値的に低かった。

重症度を問わない COPD 増悪に関する結果は、中等度又は重度 COPD 増悪に関する結果と同様であった（第 III 相併合解析 表 2.4.1）。

CAT スコア 15 以上の部分集団

CAT スコア 15 以上の部分集団で検討した他の評価項目に関する結果を裏付けるため、本部分集団における中等度又は重度 COPD 増悪の初回発現までの期間及び発現割合に関する結果を表48に示す。

表 48　CAT スコア 15 以上の部分集団における全 24 週間の中等度又は重度の COPD 増悪（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=974)	FF MDI 9.6 µg (N=848)	GP MDI 14.4 µg (N=853)	プラセボ MDI (N=407)
COPD 増悪発現例、n (%) [件数][a]				
中等度	159 (16.3) [194]	166 (19.6) [197]	171 (20.0) [193]	94 (23.1) [112]
重度	26 (2.7) [26]	20 (2.4) [20]	30 (3.5) [32]	9 (2.2) [9]
中等度～重度	182 (18.7) [220]	182 (21.5) [217]	199 (23.3) [225]	101 (24.8) [121]
最初の COPD 増悪（中等度～重度）までの期間 [b]				
比：実薬群/プラセボ				
比（p 値）	0.655 (0.0007)	0.824 (0.1207)	0.893 (0.3572)	NA
95% CI	(0.5137, 0.8363)	(0.6460, 1.0521)	(0.7028, 1.1357)	
比：GFF MDI/成分単剤				
比（p 値）	NA	0.795 (0.0291)	0.734 (0.0026)	上記参照
95% CI		(0.6470, 0.9769)	(0.5998, 0.8974)	
中等度～重度の COPD 増悪を発現した割合の比				
比：実薬群/プラセボ				
比（p 値）	0.68 (0.0035)	0.81 (0.1216)	0.86 (0.2373)	NA
95% CI	(0.53, 0.88)	(0.63, 1.06)	(0.66, 1.11)	
比：GFF MDI/成分単剤				
比（p 値）	NA	0.84 (0.1021)	0.80 (0.0351)	上記参照
95% CI		(0.68, 1.04)	(0.64, 0.98)	

CAT：COPD アセスメントテスト、CI：信頼区間、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 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、NA：該当せず

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

b　COPD 増悪発現までの期間（週）＝（最初の COPD 増悪発現日−治験薬初回投与日＋1）/7。治療間の比較には、ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合、ベースラインの COPD 増悪歴（あり／なし）、ベースラインの CAT スコア、ベースラインの喫煙歴（元喫煙者／現喫煙者）、ベースラインの好酸球数、ベースラインの吸入ステロイド使用（あり／なし）、及び試験（PT003006、PT003007 又は PT003014 試験）について調整した Cox 回帰モデルを使用した。

第 III 相併合解析 表 2.4.1 及び表 2.4.3 から引用

CAT スコア 15 以上の部分集団において、全 24 週間の最初の中等度又は重度 COPD 増悪発現までの期間はすべての実薬群でプラセボ MDI と比較して長く、GFF MDI では FF MDI 及び GP MDI と比較しても長かった（第 III 相併合解析 図 2.4.3.2.3）。

ハザード比でみると、中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクはプラセボ MDI と比較して GFF MDI で低く（0.655［0.5137, 0.8363］、p=0.0007）、プラセボ MDI と比較して FF MDI 及び GP MDI で数値的に低かった（表 48）。

GFF MDI では中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクが、FF MDI（0.795［0.6470, 0.9769］、p=0.0291）及び GP MDI（0.734［0.5998, 0.8974］、p=0.0026）と比較して低かった。

CAT スコア 15 以上の部分集団では、COPD 増悪を報告した患者の大多数が中等度の増悪であり、重度の COPD 増悪発現例は少なかった（表 48）。

全 24 週間の中等度又は重度の COPD 増悪の発現割合は、その比で評価した場合に GFF MDI はプラセボ MDI と比較して低く（0.68［0.53, 0.88］、32%低下、p=0.0035）、FF MDI 及び GP MDI はプラセボ MDI と比較して数値的に低かった。

全 24 週間の中等度又は重度の COPD 増悪の発現割合は、その比で評価した場合に GFF MDI は GP MDI と比較して低く（0.80［0.64, 0.98］、20%低下、p=0.0351）、FF MDI と比較して数値的に低かった（0.84［0.68, 1.04］、16%低下、p=0.1021）。

CAT スコア 15 以上の部分集団で、重症度を問わない COPD 増悪に関する結果は、中等度又は重度 COPD 増悪に関する結果と同様であった（第 III 相併合解析 表 2.4.1）。

CAT スコア 15 以上の部分集団における中等度又は重度 COPD 増悪の生存分析で評価したリスク及び発現割合は、いずれも ITT 集団と比較して概して高く、GFF MDI と各成分単剤との比較で特に顕著であった。

2.7.3.3.2.2.8　治療成功期間

治療失敗は、中等度又は重度の COPD 増悪が発現、あるいは理由を問わず試験（PT003006、PT003007 又は PT003014 試験）を中止した場合と定義した。PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団における治療成功期間（治療失敗までの期間）の結果は、第 III 相併合解析 表 2.5 に示してある。

治療失敗例は、GFF MDI で 438 例（27.6%）、GP MDI で 431 例（31.6%）、FF MDI で 416 例（30.6%）、プラセボ MDI で 249 例（36.8%）であった（第 III 相併合解析 表 2.5）。

全 24 週間の治療成功期間は、プラセボ MDI と比較して GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI で長く、GFF MDI は両成分単剤と比較して長かった（第 III 相併合解析 図 2.5.1）。

プラセボ MDI と比較した治療失敗のリスクのハザード比は、GFF MDI（0.662［0.5660, 0.7737］、p<0.0001）、GP MDI（0.804［0.6870, 0.9400］、p=0.0063）及び FF MDI（0.788［0.6734, 0.9232］、p=0.0031）で低かった（第 III 相併合解析 表 2.5）。

GFF MDI では、GP MDI（0.823［0.7207, 0.9409］、p=0.0043）及び FF MDI（0.839［0.7336, 0.9601］、p=0.0107）と比較しても治療失敗のリスクが低かった。

2.7.3.3.2.2.9 最初の臨床的に重要な悪化までの期間

併合 SAP 3.5.2.3 項に記載のとおり、トラフ FEV_1 が 100 mL 以上低下、SGRQ 総スコアが 4 点以上増加、第 183 日以前に治験薬投与下で中等度～重度 COPD 増悪発現のうち、いずれかが最初に認められた場合を最初の CID（臨床的に重要な悪化）と定義した。別の CID 定義として、死亡を 4 番目の条件として上記に加えた。最初の持続的 CID は、次のいずれかの条件が最初に認められた場合と定義した：1）トラフ FEV_1 の 100 mL 以上の低下が連続 2 回の来院又はその後の来院の 50%以上で認められる場合、2）SGRQ 総スコアの 4 点以上増加が連続 2 回の来院又はその後の来院の 50%以上で認められる場合、3）第 183 日目以前に治験薬投与下で中等度又は重度の COPD 増悪が発現した場合。

CID が発現した患者は、GFF MDI で 925 例（58.4%）、GP MDI で 899 例（66.0%）、FF MDI で 845 例（62.1%）、プラセボ MDI で 503 例（74.4%）であった（第 III 相併合解析 表 2.6.1）。

最初の CID までの期間は、プラセボ MDI と比較して GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI で長く、GFF MDI で両成分単剤と比較して長かった（第 III 相併合解析 図 2.6.1.1）。最初の CID は、主にトラフ FEV_1 の 100 mL 以上の低下が原因であった（第 III 相併合解析 図 2.6.2.1）。

CID までの期間の中央値は、GFF MDI で 19.7 週間、GP MDI で 15.9 週間及び FF MDI で 16.0 週間と、プラセボ MDI の 12.0 週間と比較して長かった（第 III 相併合解析 表 2.6.1）。

CID イベント発現のリスクのハザード比でみると、プラセボ MDI と比較して GFF MDI（0.510［0.4576, 0.5693］、p<0.0001）、GP MDI（0.661［0.5924, 0.7378］、p<0.0001）及び FF MDI（0.618［0.5532, 0.6906］、p<0.0001）で低かった。

GFF MDI は、GP MDI（0.772［0.7041, 0.8465］、p<0.0001）及び FF MDI（0.826［0.7520, 0.9067］、p<0.0001）と比較して CID イベント発現のリスクが低かった。

死亡を含めた最初の CID までの期間、最初の持続的 CID までの期間、死亡を含めた CID 又は持続的 CID の各要素の最初の発現までの期間に関する結果は、最初の CID までの期間に関する結果を裏付けるものであった（第 III 相併合解析 表 2.6.2、図 2.6.2.1、表 2.7 及び図 2.7.1）。

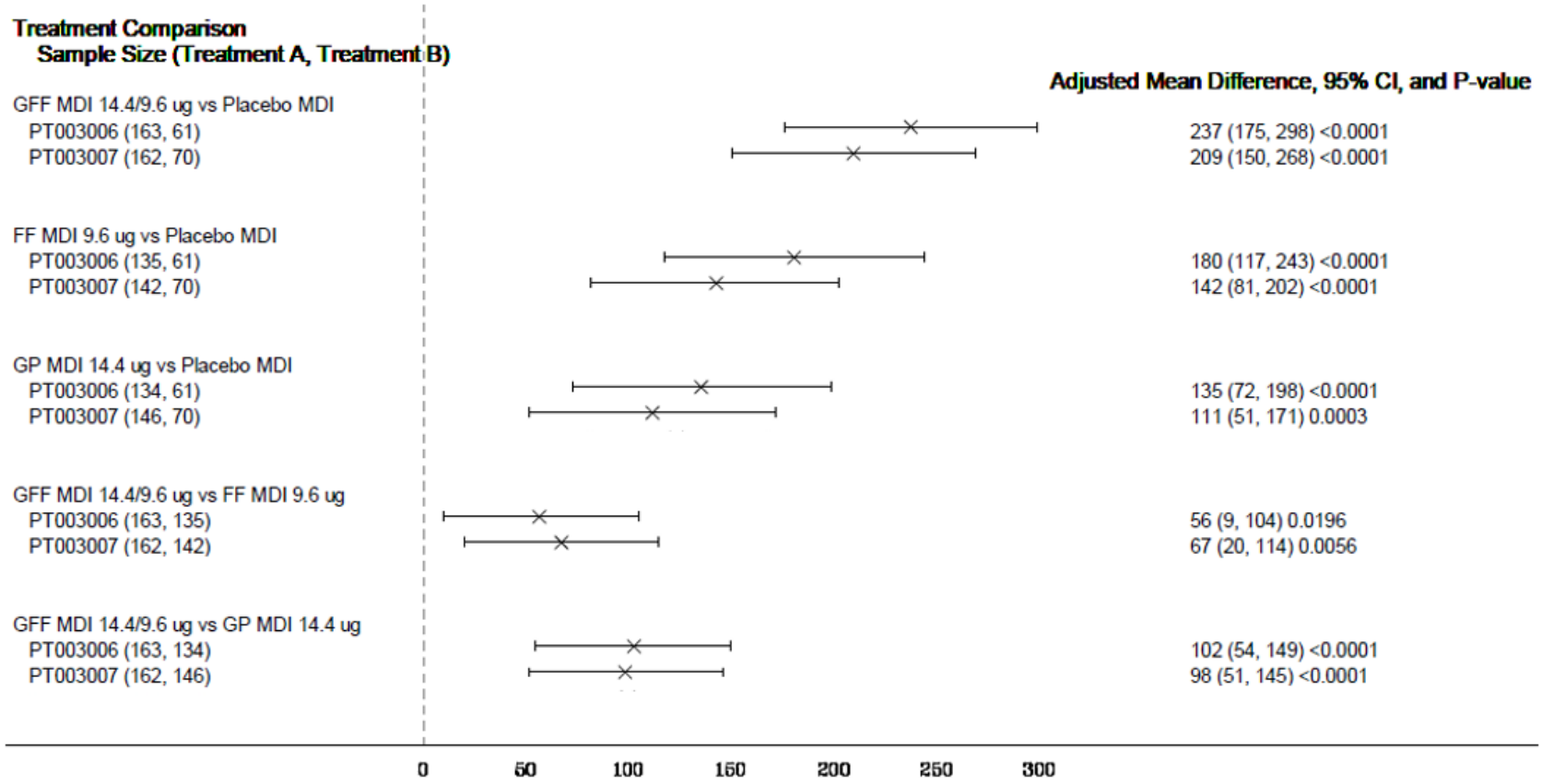
2.7.3.3.2.2.10 PFT サブスタディ

PT003006 及び PT003007 試験の PFT（肺機能検査）サブスタディでは、申請アプローチに基づく検定手順に含まれていなかったため、本項で言及する統計学的有意性はすべて参考情報に留める。

2.7.3.3.2.2.10.1 第 12 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$（PFT サブスタディの主要評価項目）

PFT サブスタディの主要評価項目である第 12 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の結果を、各試験の ITT 集団について、PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.21.1 及び PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.21.1 に示す。個々の試験における結果のフォレストプロットを図 25に示す。

図 25　　第 12 週の FEV_1 AUC_{0-12} のフォレストプロット（PT003006 及び PT003007 試験の ITT 集団）



AUC_{0-12}：時間 0 から 12 時間後までの曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 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
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.21.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.21.1 から引用

PT003006 及び PT003007 試験の双方において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI はプラセボ MDI と比較して、PFT サブスタディの主要評価項目である第 12 週の FEV_1 $AUC_{0\ 12}$ の LS 平均値に統計学的に有意な改善を示した（いずれも $p \leq 0.0003$）（図 25）。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関するプラセボ MDI との比較すべてにおいて、第 12 週の効果の程度は PT003007 試験では PT003006 試験に比べて小さく、これは PT003007 試験の第 12 週のプラセボ MDI のベースラインの変化量（+8 mL）が PT003006 試験の同変化量（-19 mL）と比較して高かったことに起因したと考えられた（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.21.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.21.1）。全般的にプラセボ MDI との比較でみられた改善の程度は、PT003006 及び PT003007 試験の有効性に関する主試験でのスパイロメトリー成績が臨床的に意味のあるものであることを裏付けている。主試験での結果の詳細は2.7.3.3.2.2.1項及び2.7.3.3.2.2.2項に記載してある。

GFF MDI は、いずれの試験においても成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して、第 12 週の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の LS 平均値に統計学的に有意な改善を示した（すべて $p \leq 0.0196$）（図 25）。各成分単剤と比較したときの第 12 週の GFF MDI の効果は、両試験で同程度であり、また両成分とも配合剤である GFF MDI の有効性に対して上乗せ効果を示した。

第 12 週の追加のスパイロメトリー評価も含め、PFT サブスタディの詳細な結果は個々の治験総括報告書の追加 FEV_1 評価に関する項に示してある（PT003006 試験の治験総括報告書 8.1.1 項、PT003007 試験の治験総括報告書 8.1.1 項）。

2.7.3.3.2.2.10.2 第 1 日の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$

PT003006 及び PT003007 試験において、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、第 1 日の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の LS 平均値をプラセボ MDI と比較して統計学的に有意に改善した（すべて $p<0.0001$）（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.20.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.20.1）。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関するプラセボ MDI とのすべての比較に関して、第 1 日の効果は両試験で同程度であり、GFF MDI 及び FF MDI では GP MDI と比較して第 1 日の改善の程度が大きかった。第 1 日の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に対する治療効果は頑健かつ臨床的に意味があると考えられた。

PT003007 試験において GFF MDI は成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して第 1 日の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の LS 平均値を改善し（$p \leq 0.0071$）、PT003006 試験では GP MDI と比較して改善を示したが（$p<0.0001$）、FF MDI との比較では改善は数値的に小さかった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.20.1、PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.20.1）。第 1 日の GFF MDI の各成分単剤と比較したときの効果は両試験で同程度であり、配合剤である GFF MDI の有効性は主として FF 成分によるものと考えられた。

PT003006 及び PT003007 試験において、GFF MDI 及び FF MDI のプラセボ MDI と比較したときの効果は第 1 日と第 12 週で同程度であったが、プラセボ MDI と比較したときの GP MDI による効果は第 12 週より第 1 日で小さかった。配合剤である GFF MDI の第 1 日の有効性は FF 成分によるものであったが、第 12 週の GFF MDI の有効性には両成分による上乗せ効果がみられた。

第 1 日の追加のスパイロメトリー評価も含め、PFT サブスタディの詳細な結果は個々の治験総括報告書の追加 FEV_1 評価に関する項に示してある（PT003006 試験の治験総括報告書 8.1.2 項、PT003007 試験の治験総括報告書 8.1.2 項）。

2.7.3.3.2.3　その他の有効性を裏付ける試験

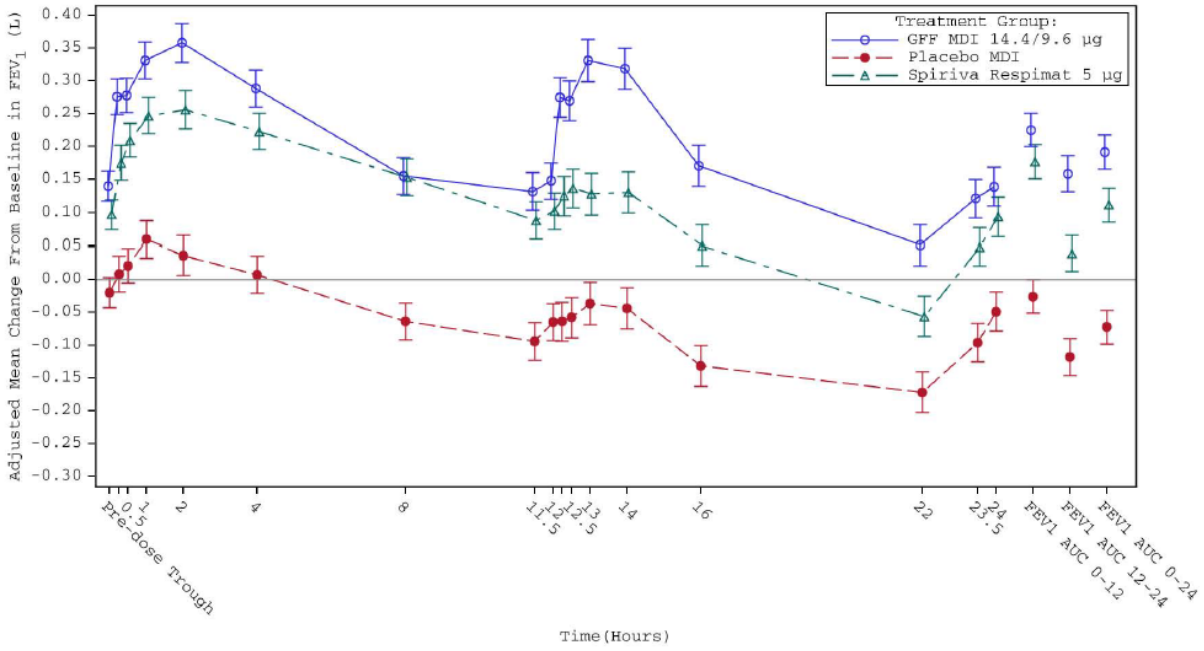
各試験の主な有効性の結果については2.7.3.2.3項（有効性を裏付ける試験）に簡潔な要約があり、本項では 24 時間スパイロメトリー試験の結果を示す。PT003018 試験、PT009001 試験及び PT001004 試験の詳細は、それぞれの治験総括報告書に記載されている。

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

有効性評価項目のベースラインからの変化量を、第 29 日（28 日間の投与完了後）及び第 30 日（第 29 日の医療機関での朝の投与から 24 時間後）について評価した。

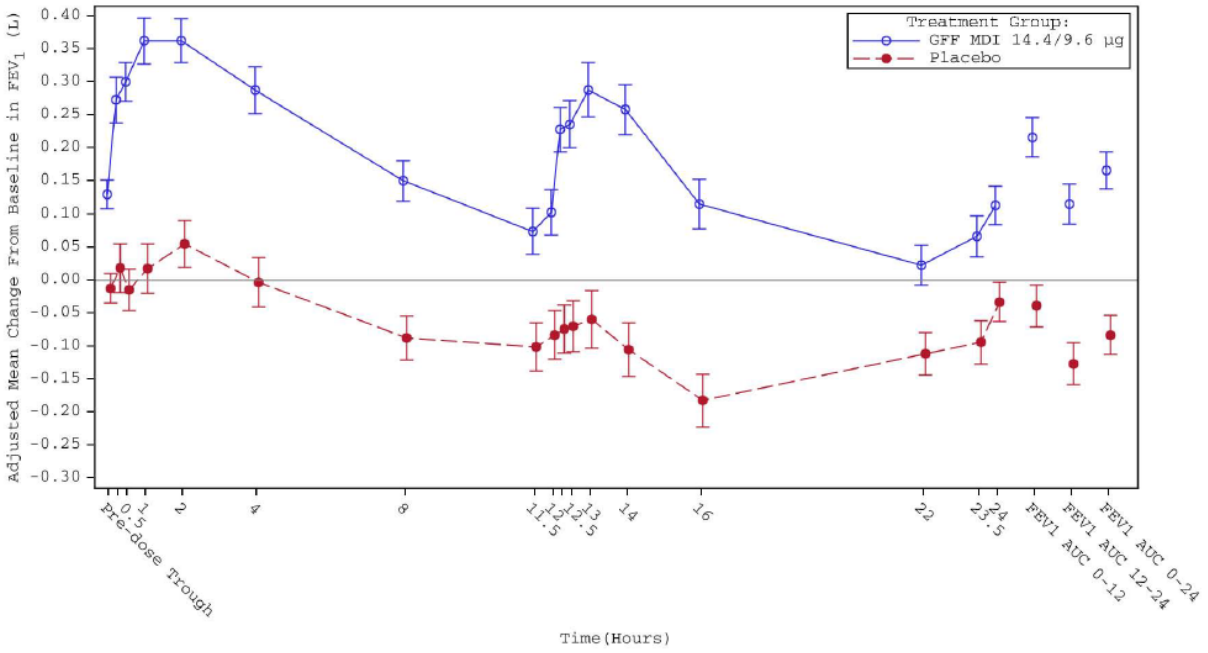
mITT 集団における第 29 日の 24 時間にわたる調整 FEV_1（±標準誤差）を図 26（PT003011 試験）及び図 27（PT003012 試験）に示す。

図 26　第 29 日の 24 時間における調整 FEV_1（L）±SE（PT003011 試験、mITT 集団）



AUC_{x-y}：時間 x から時間 y までの曲線下面積、FEV_1：1 秒量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat、SE：標準誤差
PT003011 試験の治験総括報告書 図 2.1.1.1、表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1 及び表 2.7.1 から引用

図 27　　第 29 日の 24 時間における調整 FEV_1（L）±SE（PT003012 試験、mITT 集団）



AUC_{x-y}：時間 x から時間 y までの曲線下面積、FEV_1：1 秒量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：Modified Intent-to-treat、SE：標準誤差
PT003012 試験の治験総括報告書 図 2.1.1.1、表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1 及び表 2.7.1 から引用

GFF MDI は、プラセボ MDI（図 26及び図 27）又は非盲検の Spiriva Respimat（PT003011 試験のみ、図 26）と比較して第 29 日の 24 時間にわたる FEV_1 を大きく改善した。GFF MDI の朝及び夕方のいずれの投与後でも頑健な FEV_1 反応が認められ、投与後最初の評価時点（PT003011 試験では 30 分後、PT003012 試験では 15 分後）で早くも改善がみられ、投与後最初の 12 時間及びそれに続く 12 時間の両期間にわたり効果が持続していた。PT003011 試験では、Spiriva Respimat 投与後の FEV_1 反応は 24 時間を通じて GFF MDI 投与後の反応に比べて小さく、ピーク効果及び持続効果とも小さかった。

2 つの 24 時間スパイロメトリー試験の結果は類似していた（2.7.3.2.3.1項）。予想どおり、GFF MDI とプラセボ MDI の治療間差の程度は投与後最初の 12 時間及びそれに続く 12 時間の両期間を通じて一定しており、投与後は同程度の効果が持続して認められた（PT003011 試験の治験総括報告書 図 2.1.1.2、PT003012 試験の治験総括報告書 図 2.1.1.2）。PT003011 試験では、GFF MDI と Spiriva Respimat の治療間差は投与後最初の 12 時間に比べ後半 12 時間でより大きく、GFF MDI の夕方の投与による気管支拡張効果が持続することが示唆された。

両試験とも、ITT 集団における第 29 日の 24 時間における FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量及びその治療間差（PT003011 試験の治験総括報告書 図 2.1.2.1 及び図 2.1.2.2、PT003012 試験の治験総括報告書 図 2.1.2.1 及び図 2.1.2.2）は、mITT 集団の結果と概ね類似していた（図 26及び PT003011 試験の治験総括報告書 図 2.1.1.2、図 27及び PT003012 試験の治験総括報告書 図 2.1.1.2）。

PT003011 及び PT003012 試験では、第 29 日目朝及び夕のピーク IC のベースラインからの変化量において、GFF MDI はプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善を示した（PT003011 試

験：朝 248 mL 及び夕 312 mL、PT003012 試験：朝 335 mL 及び夕 381 mL）（すべて p<0.0001、表 27）。PT003011 試験では、第 29 日目朝及び夕のピーク IC のベースラインからの変化量において、GFF MDI は Spiriva Respimat と比較して統計学的に有意な改善を示した（朝 80 mL 及び夕 124 mL）（p≤0.0287）。

24 時間スパイロメトリー試験で 24 時間にわたり認められた肺機能に関する結果は、PT003006 及び PT003007 試験の PFT サブスタディにおける 12 時間の結果（2.7.3.3.2.2.10項）を裏付けるものであった。

PT003011 及び PT003012 試験の有効性の主要及び副次的評価項目に関する結果の要約は 2.7.3.2.3.1項にある。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

主要有効性試験（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験）の併合データについて、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、ベースラインでの ICS 使用の有無、COPD の GOLD 重症度（GOLD 2、3、4）及び GOLD 2017 分類（A、B、C、D）に基づくサブグループの要約を以下に示す。サブグループ集団の詳細な記述は 2.7.3.1.4.1.1項にある。サブグループ解析はすべて PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団を対象とした（2.7.3.1.4.1項参照）。

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の有効性に関するサブグループのデータとしては、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量をサブグループ別に示す。なお、5 つの主要な比較の結果を示し、Spiriva との比較は本項には入れない。さらに、併合データの本文の後に掲載する表には来院別の朝の投与前のトラフ FEV_1 のサブグループ解析結果も示すが、本概要中で考察はしない。また、第 II 相試験の併合データに関する COPD 重症度別のサブグループ解析の結果を添付資料 B（COPD 重症度［中等症と重症／最重症］別の反応の評価）に示す。これらの解析結果は、COPD 重症度（中等症又は重症／最重症）に関係なく第 III 相試験で検討する用量として GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg が適切であることの裏付けとして示した。

2.7.3.3.3.1 対象集団

PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の各サブグループの患者の例数及び割合は、第 III 相併合解析 表 2.8.1、表 2.8.2、表 2.8.3、表 2.8.4、表 2.8.5、表 2.8.6、表 2.8.7、表 2.8.8 及び表 2.8.9 に示してある。

ほとんどのサブグループは、治療効果の一貫性について意味のある評価をするに十分な例数であったが、例外として人種の「その他」及び軽症 COPD のサブグループは例数が少なすぎたため、サブグループ解析から除外した。また、解析に含めたが例数が限られていたために 95%信頼区間が広くなったサブグループとして、75 歳以上（8.2%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（6.1%）、最重症 COPD（GOLD 4、4.4%）、GOLD 分類 C（1.5%）及び D（9.5%）のサブグループがある。各サブグループの患者の割合は、各投与群で概ね同程度であった。

表 49に、人口統計学的特性及び基準値特性、Ventolin HFA 投与時の気道可逆性、Atrovent HFA 投与時の気道可逆性、治験薬曝露量及び服薬遵守状況のサブグループ別データの参照表を示す。

表 49　サブグループ別の人口統計学的特性等の第 III 相併合解析における参照表

	人口統計学的特性及び基準値特性	COPD 重症度及び罹病期間	治験薬の曝露量及び服薬順守状況
年齢	表 2.8.1	NA	表 2.10.1
性別	表 2.8.2	NA	表 2.10.2
人種	表 2.8.3	NA	表 2.10.3
喫煙歴	表 2.8.4	NA	表 2.10.4
Ventolin HFA 投与時の気道可逆性	表 2.8.5	NA	表 2.10.5
Atrovent HFA 投与時の気道可逆性	表 2.8.6	NA	表 2.10.6
ベースラインでの ICS 使用	表 2.8.7	NA	表 2.10.7
GOLD ステージにおる COPD 重症度 [a]	表 2.8.8	表 2.9.1	表 2.10.8
GOLD 2017 分類 [b]	表 2.8.9	表 2.9.2	表 2.10.9

COPD：慢性閉塞性肺疾患、GOLD：Global Initiative for Obstructive Lung Disease、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ICS：吸入ステロイド、NA：該当せず

a　COPD の GOLD 重症度の定義は次のとおりである。GOLD 2：中等症（気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予想値の 50%以上 80%未満）、GOLD 3：重症（気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予想値の 30%以上 50%未満）、GOLD 4：最重症（気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予想値の 30%未満）。

b　COPD の GOLD の定義は次のとおりである。A：増悪のリスクが低く、症状が比較的少ない。B：増悪のリスクが低いが、症状が比較的多い。C：増悪のリスクが高いが、症状が比較的少ない。D：増悪のリスクが高く、症状が比較的多い。

2.7.3.3.3.2　サブグループ別の有効性

第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量に関するサブグループ別の結果を示した図表の番号を表 50に示す。

表 50　サブグループ別の有効性データの併合解析結果を示した表及び図

	第 III 相併合解析 表	第 III 相併合解析 図
トラフ FEV_1		
年齢区分	2.11.1	
第 24 週		2.11.1.1
全 24 週間		2.11.1.2
第 12～24 週		2.11.1.3
性別	2.11.2	
第 24 週		2.11.2.1
全 24 週間		2.11.2.2
第 12～24 週		2.11.2.3
人種	2.11.3	
第 24 週		2.11.3.1
全 24 週間		2.11.3.2
第 12～24 週		2.11.3.3

表 50　サブグループ別の有効性データの併合解析結果を示した表及び図

	第 III 相併合解析 表	第 III 相併合解析 図
喫煙歴	2.11.4	
第 24 週		2.11.4.1
全 24 週間		2.11.4.2
第 12～24 週		2.11.4.3
Ventolin HFA 投与時の気道可逆性	2.11.5	
第 24 週		2.11.5.1
全 24 週間		2.11.5.2
第 12～24 週		2.11.5.3
Atrovent HFA 投与時の気道可逆性	2.11.6	
第 24 週		2.11.6.1
全 24 週間		2.11.6.2
第 12～24 週		2.11.6.3
ベースラインでの ICS 使用	2.11.7	
第 24 週		2.11.7.1
全 24 週間		2.11.7.2
第 12～24 週		2.11.7.3
GOLD ステージにおる COPD 重症度 [a]	2.11.8	
第 24 週		2.11.8.1
全 24 週間		2.11.8.2
第 12～24 週		2.11.8.3
GOLD 2017 分類 [b]	2.11.9	
第 24 週		2.11.9.1
全 24 週間		2.11.9.2
第 12～24 週		2.11.9.3
ピーク FEV_1		
GOLD ステージにおる COPD 重症度 [a]	2.12.1	
第 24 週		2.12.1.1
全 24 週間		2.12.1.2
第 12～24 週		2.12.1.3
GOLD 2017 分類 [b]	2.12.2	
第 24 週		2.12.2.1
全 24 週間		2.12.2.2
第 12～24 週		2.12.2.3
ベースラインでの ICS 使用	2.12.3	
第 24 週		2.12.3.1
全 24 週間		2.12.3.2
第 12～24 週		2.12.3.3

COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 秒量、GOLD：Global Initiative for Obstructive Lung Disease、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ICS：吸入ステロイド、TDI：Transition Dyspnea Index.

a　COPD の GOLD 重症度の定義は次のとおりである。 GOLD 2：中等症（気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予想値の 50%以上 80%未満）、GOLD 3：重症（気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予想値の 30%以上 50%未満）、GOLD 4：最重症（気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予想値の 30%未満）。.

b COPD の GOLD の定義は次のとおりである。A：増悪のリスクが低く、症状が比較的少ない。B：増悪のリスクが低いが、症状が比較的多い。C：増悪のリスクが高いが、症状が比較的少ない。D：増悪のリスクが高く、症状が比較的多い。

治療とサブグループの交互作用に関する要約は第 III 相併合解析 表 2.13 に示す。

2.7.3.3.3.2.1 サブグループ解析の主な結果

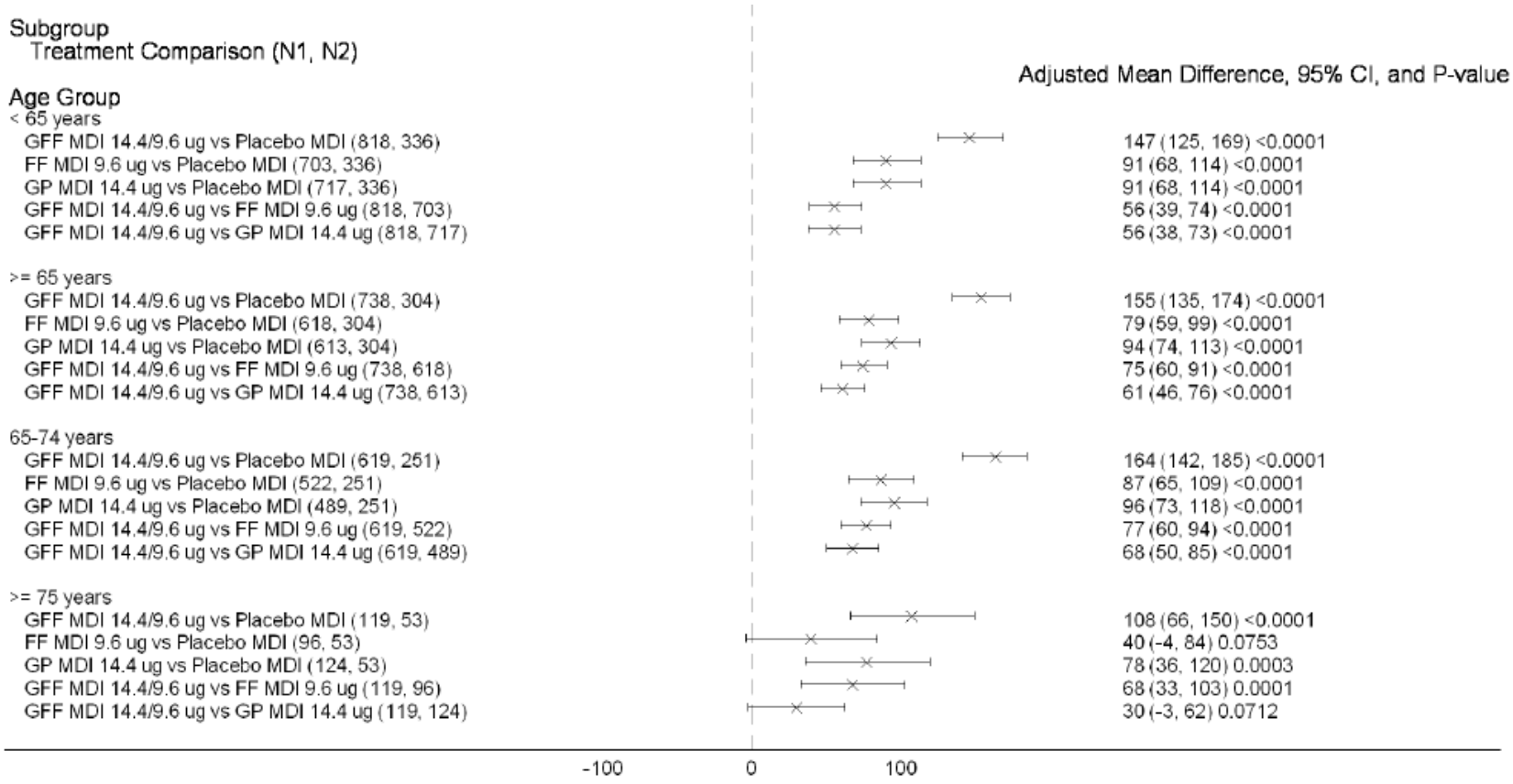
主要有効性試験（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験）を併合したデータで、各サブグループの全 24 週間の結果のフォレストプロットを以下に示す。全 24 週間のデータを示すのは、これが第 24 週及び第 12～24 週のデータを代表するものと考えられるためである。

主要有効性試験を併合した朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及びピーク FEV_1 のベースラインからの変化量のサブグループ解析の結果は、第 24 週、全 24 週間及び第 12～24 週で一致しており、以下には全 24 週間における結果について述べる。

- 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量にみられた治療間差から、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上［65～74 歳を含む］）（図 28）、性別（図 29）、人種（白人、アジア人）（図 30）、喫煙歴（図 31）、Ventolin HFA 投与時の気道可逆性（図 32）、Atrovent HFA 投与時の気道可逆性（図 33）、ベースラインでの ICS 使用（図 34）、GOLD 重症度（中等症［GOLD 2］、重症［GOLD 3］）（図 35）及び GOLD 分類（A、B）（図 36）によるサブグループ解析で、5 種類の比較すべてにおいて改善が示された。例数が限られてはいたものの、75 歳以上（8.2%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（6.1%）、最重症 COPD（GOLD 4）（4.4%）GOLD 分類 C（1.5%）又は D（9.5%）のサブグループでも、24 週間におけるデータの比較結果は概して一貫していた。
- 朝の投与前のトラフ FEV_1 と同様、全 24 週間におけるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差も、事前に規定した GOLD 重症度、GOLD 分類及び ICS 使用に基づくサブグループで、5 種類の主要な群間比較すべてについて改善が示された（それぞれ第 III 相併合解析 図 2.12.1.2、図 2.12.2.2、及び図 2.12.3.3）。
- 投与群と各サブグループの交互作用の検定結果は第 III 相併合解析 表 2.13 に示す。朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に関する投与群とサブグループの交互作用の p 値は、Atrovent HFA 投与時の気道可逆性、GOLD 重症度及び喫煙歴について 0.05 未満であった。様々なサブグループ（年齢、性別、気道可逆性、ICS 使用、GOLD 重症度を含む）について、サブグループの主要効果の p 値は 0.05 未満となったが、これは治療によらずこれらの要因が朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の大きさに関連するという予後因子であることを示唆している。
- 朝の投与前のトラフ FEV_1 の変化は気道可逆性又は疾患の重症度によりある程度異なる可能性があると予想されるため、主要な第 III 相試験ではこれらを層別化因子とした。これらの要因は患者の FEV_1 の大きさに影響を及ぼし、患者のベースラインの FEV_1 に応じて期待できる治療効果の程度が異なると思われるが、ベースラインからの変化量の解析は FEV_1 の相対的な値ではなく絶対的な値を用いて実施している。とはいえ、気道可逆性のある患者とない患者の双方において、また様々な重症度の患者で、さらには元喫煙者と現喫煙者の双方において、トラフ FEV_1 の臨床的に重要な改善が認められた（図 31、図 32 及び図 33参照）。したがって、いずれのサブグループも治療とサブグループ・カテゴリーの間に臨床的に意味のある交互作用があると結論づけるには証拠が不十分であった。

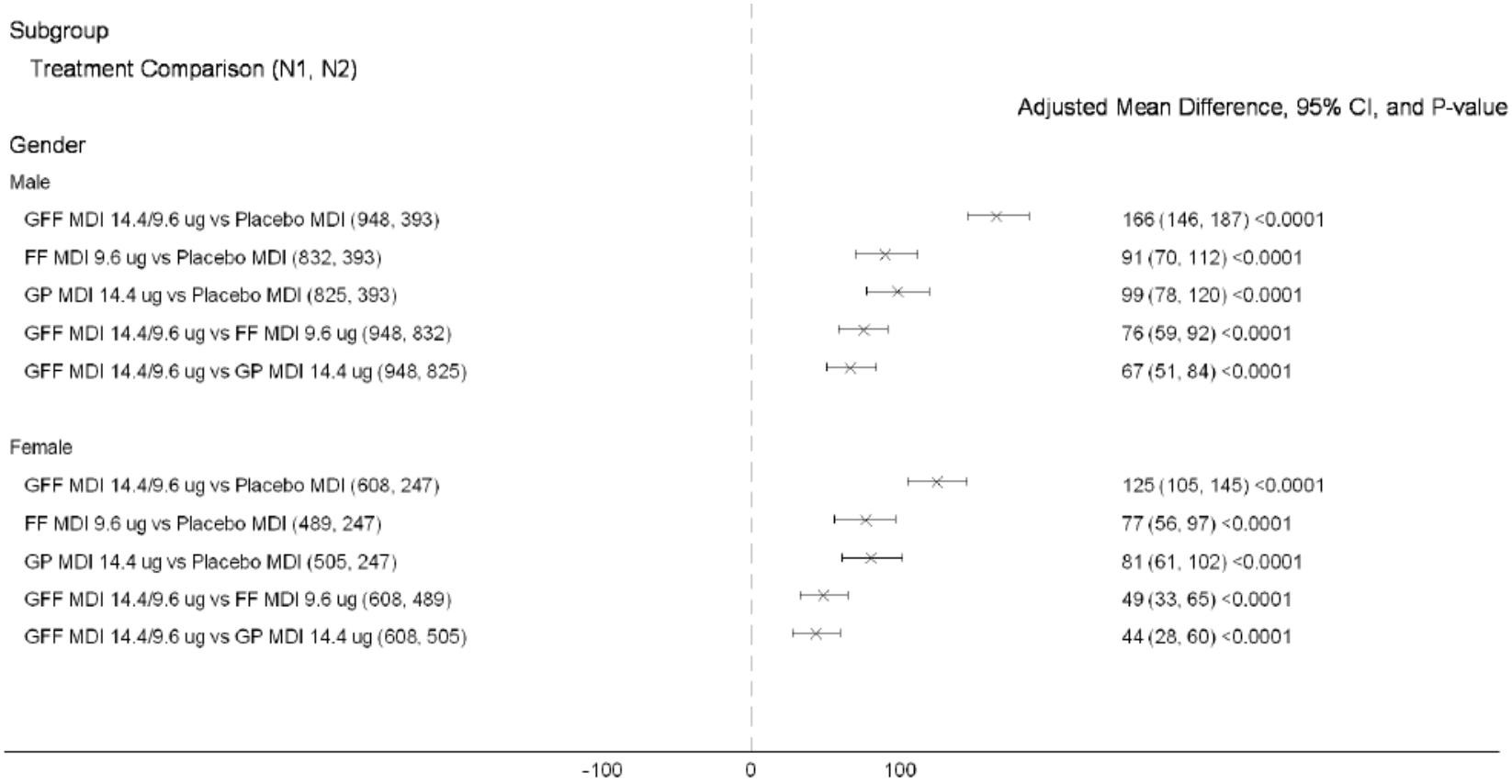
- サブグループ解析の結果から、GFF MDI 14.4/9.6 μg、GP MDI 14.4 μg 及び FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回投与に関して、年齢区分、性別、人種、ベースラインでの ICS 使用、GOLD 重症度、GOLD 分類、又は他の基準値特性に基づく投与集団の制限は必要ないことが明らかになった。

図 28　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：年齢によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



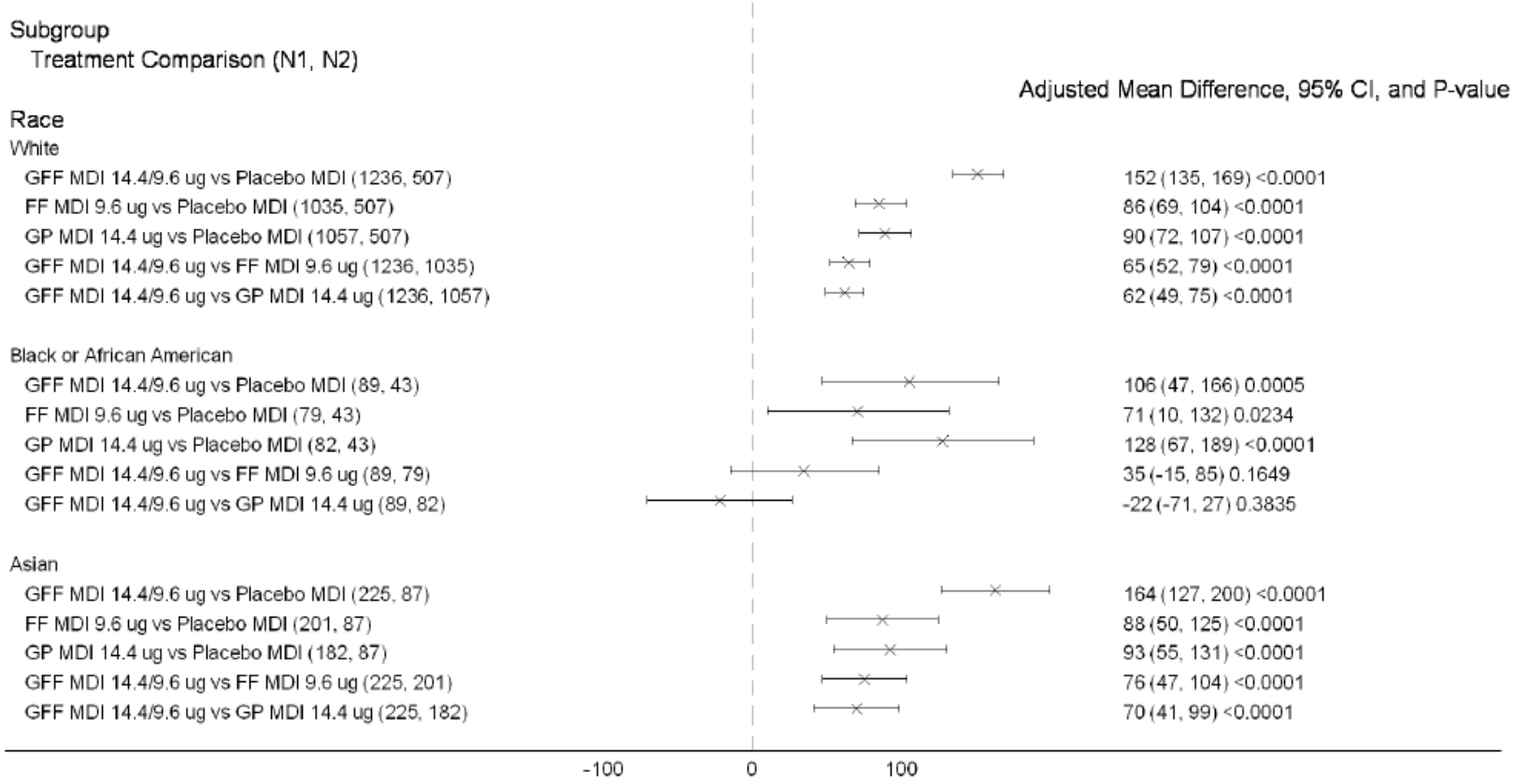
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.1 及び図 2.11.1.2 から引用

図 29　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：性別によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



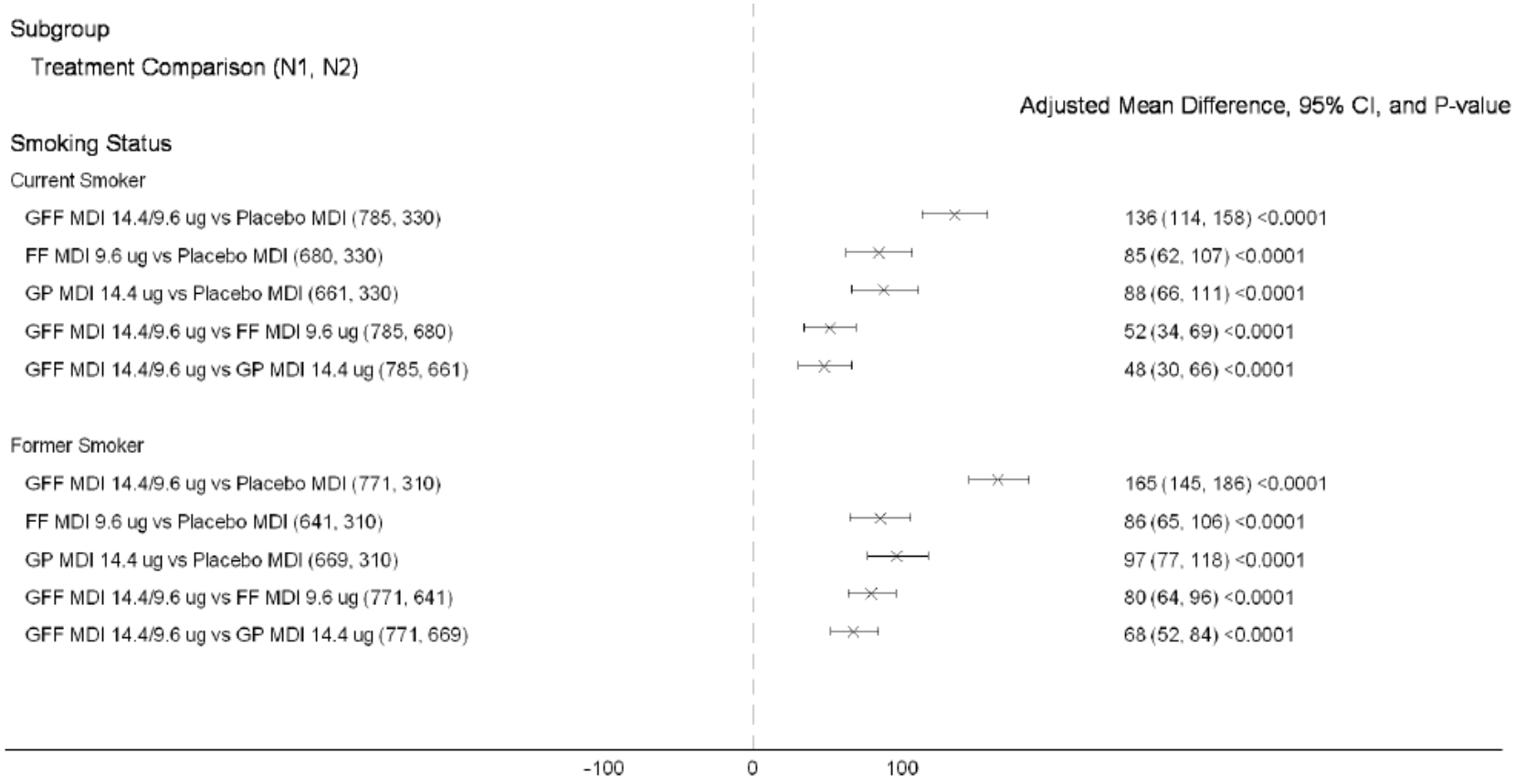
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.2 及び図 2.11.2.2 から引用

図 30　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：人種によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



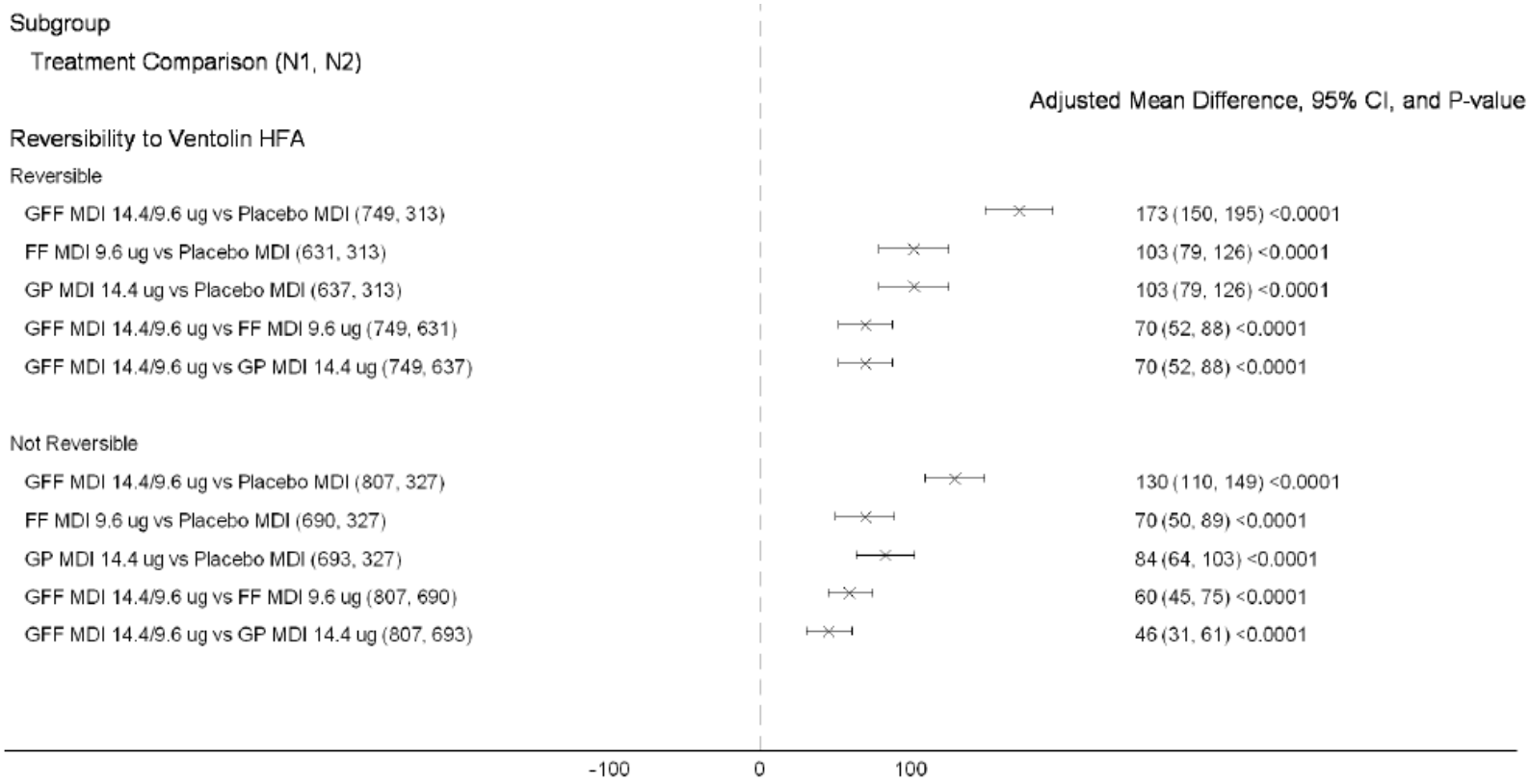
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.3 及び図 2.11.3.2 から引用

図 31　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：喫煙歴によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



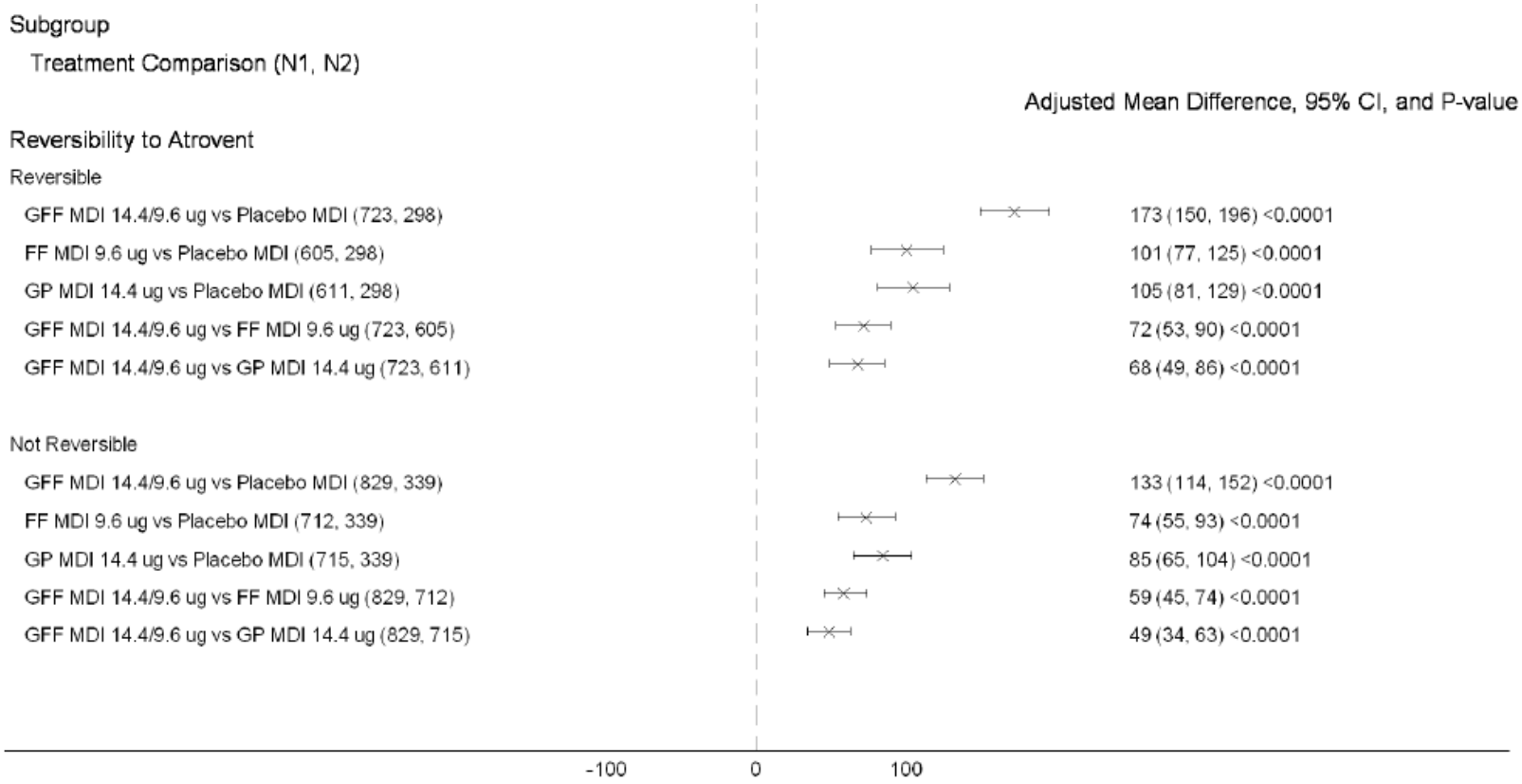
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.4 及び図 2.11.4.2 から引用

図 32　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：Ventolin HFA 投与時の気道可逆性によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



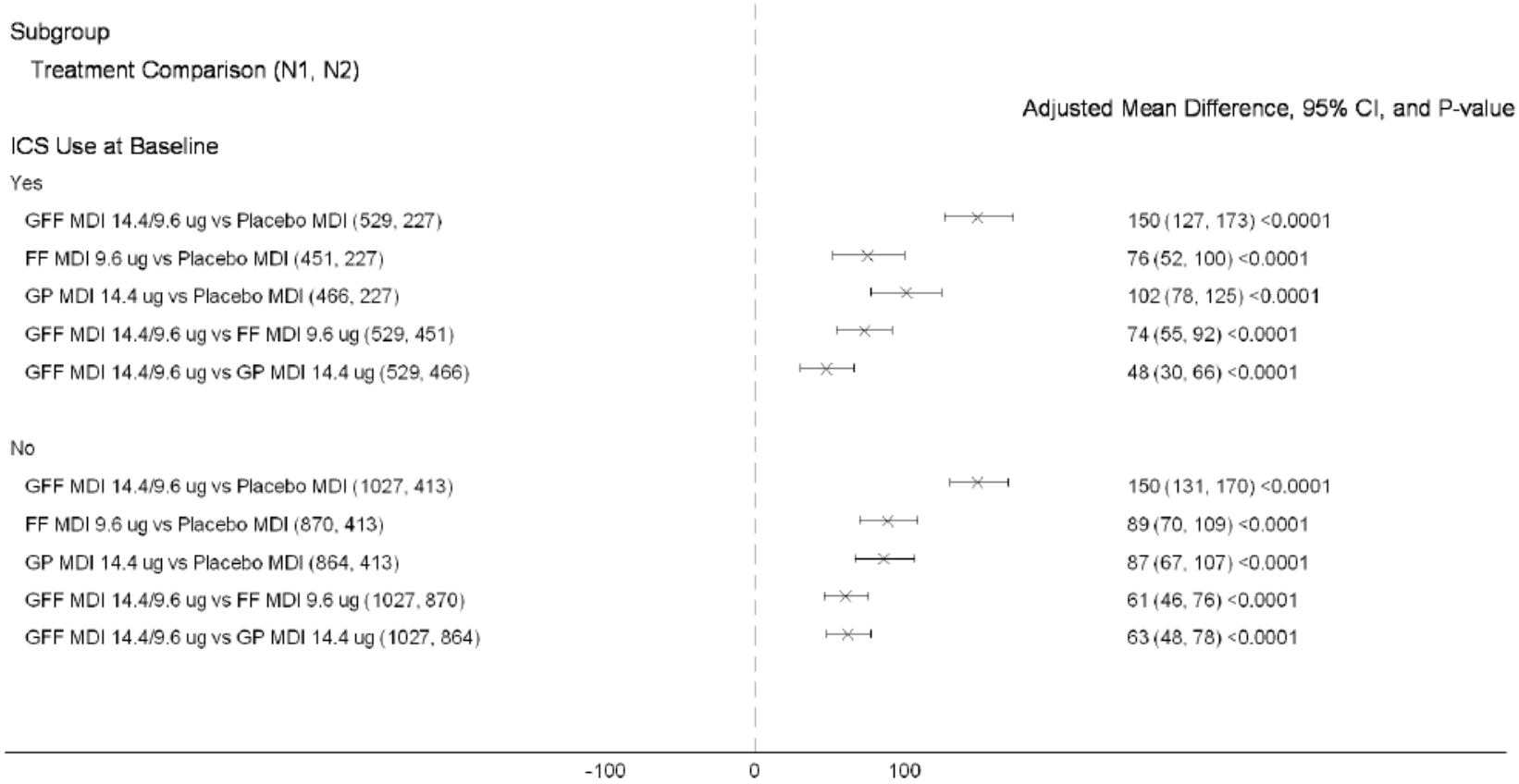
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.5 及び図 2.11.5.2 から引用

図 33　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：Atrovent HFA 投与時の気道可逆性によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



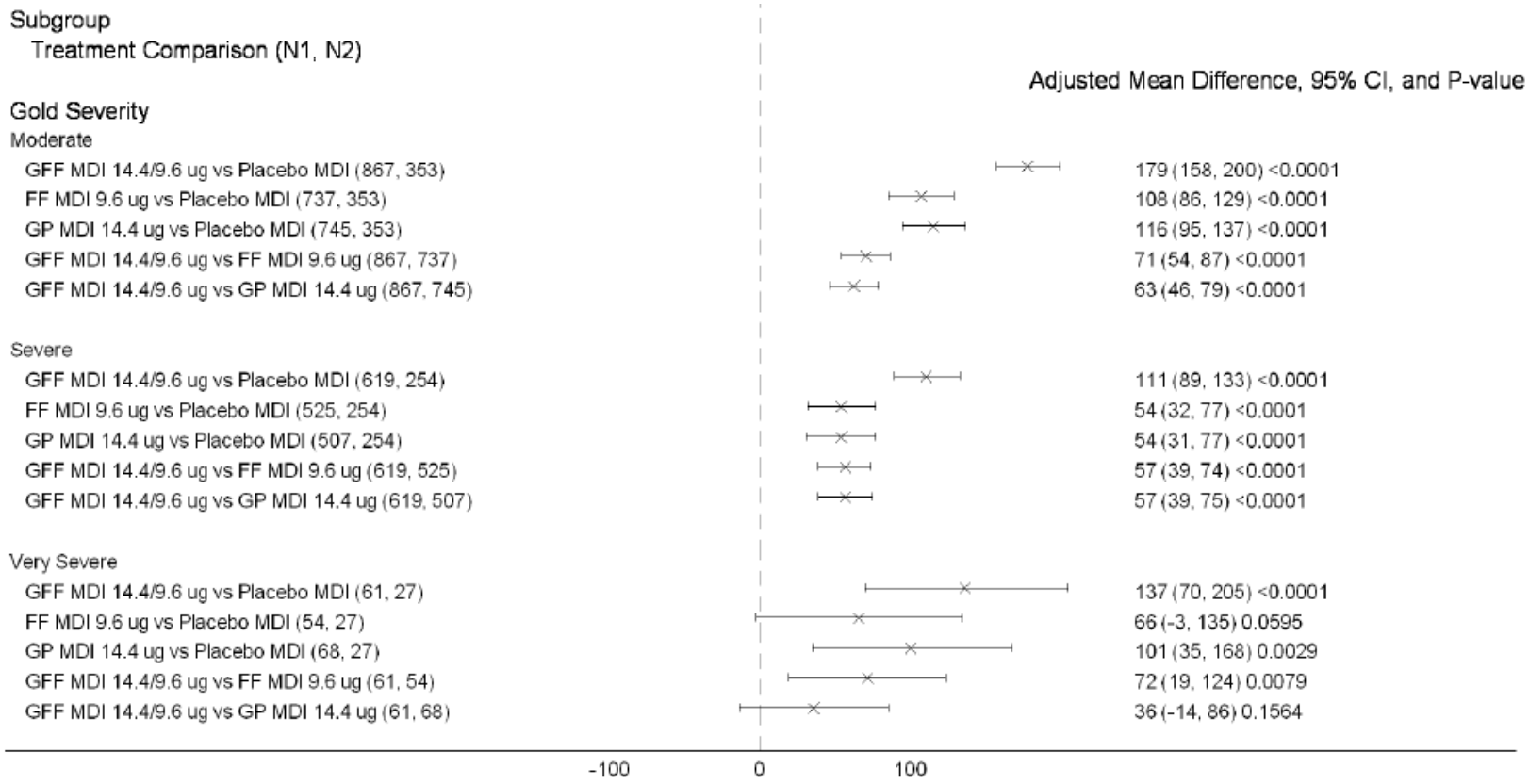
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.6 及び図 2.11.6.2 から引用

図 34　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：ベースラインでの ICS 使用によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



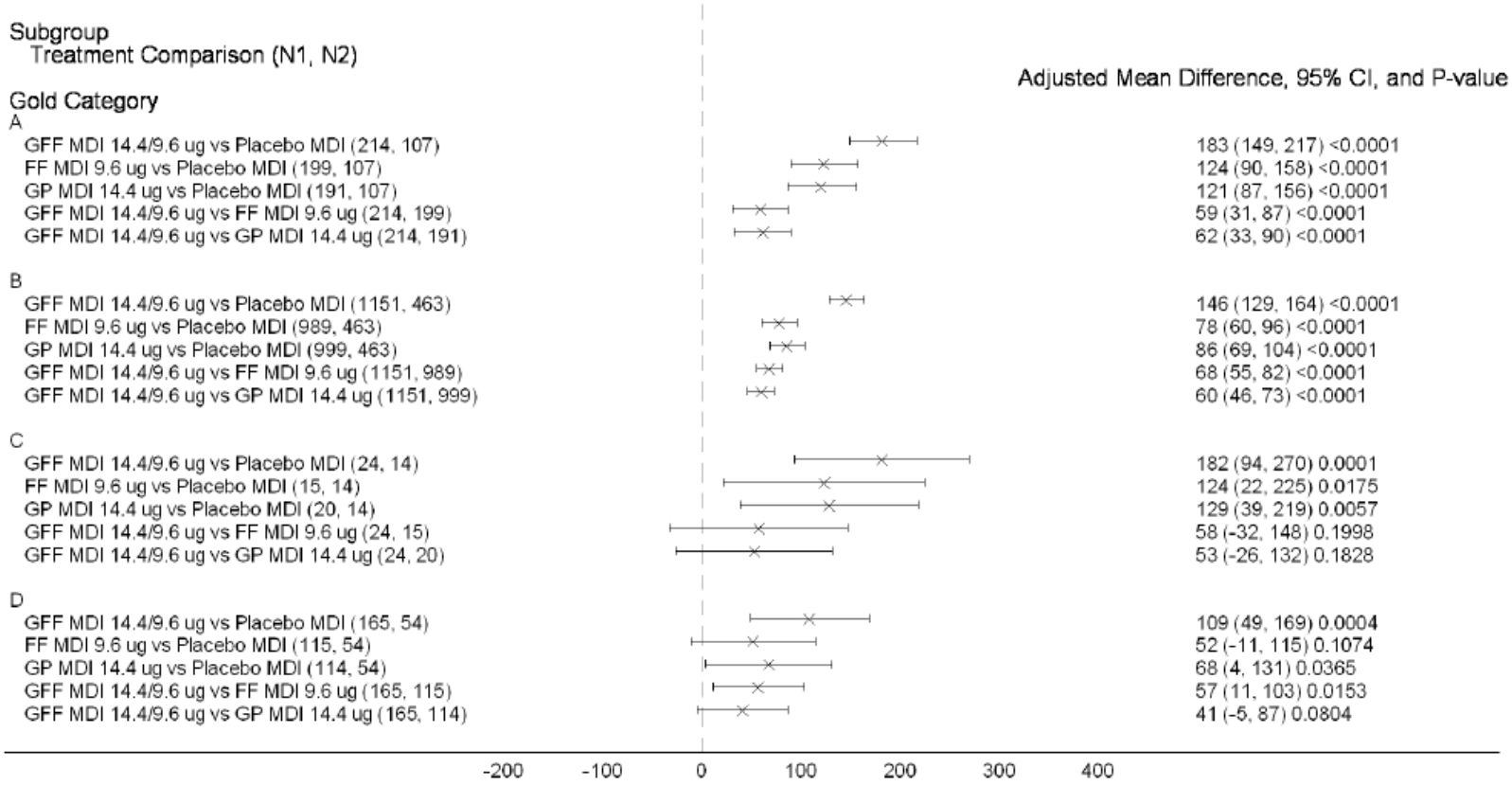
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ICS：吸入ステロイド、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.7 及び図 2.11.7.2 から引用

図 35　　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：GOLD 重症度によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



CI：信頼区間、FEV_1：1 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、GOLD：Global Initiative for Obstructive Lung Disease、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.8 及び図 2.11.8.2 から引用

図 36　全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）のフォレストプロット：GOLD 2017 分類によるサブグループ別（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団）



CI：信頼区間、FEV_1：1 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、GOLD：Global Initiative for Obstructive Lung Disease、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、N1：左側の群の例数、N2＝右側の群の例数
第 III 相併合解析 表 2.11.9 及び図 2.11.9.2 から引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.1.1.1.1項に記載のとおり、本項の結果要約における製剤の名称はグリコピロニウム臭化物による用量表示を用いており（例：GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg）、後期の試験で用いたグリコピロニウム用量表示に基づく名称（例：GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 µg）とは異なっている。なお、GFF MDI 又は GP MDI の製剤処方に変更はなく、用量の表示法が変更されたにすぎない。

規制上のガイダンスに従い、GP MDI 及び FF MDI について別々に用量設定試験を実施し、単剤療法として、また GFF MDI の成分として第 III 相試験で検討するための適切な用法・用量の選択を行った。さらに、GFF MDI の複数用量による試験も実施し、第 III 相試験で検討するために選択した配合剤の用量が適切であることを確認した。

FF MDI、GP MDI 及び GFF MDI の用量選択の裏付けとなった試験すべての概要を図 1に示した。第 III 相試験で用いる用量を選択するための試験は、ICH ガイドライン（International Council for Harmonisation Harmonised Tripartite Guideline, 2002）に従い臨床薬理試験として位置づけ、該当する 9 試験の有効性の結果は、臨床薬理 2.7.2.2.2.5 項～2.7.2.2.2.9 項に試験毎に示し、9 試験を総合した検討は臨床薬理 2.7.2.3.9 項に示した。

FF MDI の用量選択を裏付けた有効性の結果を2.7.3.4.1.1項に示す。GP MDI 及び GFF MDI の用量反応性を検討する試験は並行して計画・実施したため、これらの有効性の結果は2.7.3.4.1.2項にまとめて示す。GP MDI 及び GFF MDI の用量選択については、第 IIb 相反復投与試験 6 試験（PT0031002、PT003003、PT003004、PT001002、PT001003 及び PT003005 試験）の併合解析の結果によりさらに裏付けられている（2.7.3.1.2.1.4項）。併合解析を実施した 6 試験の対象集団及び有効性の結果は添付資料 Bに記載した。

2.7.3.4.1 用量選択の裏付けとなる有効性の結果

2.7.3.4.1.1 FF MDI

3 つの臨床試験で FF MDI 及び Foradil Aerolizer の薬物動態及び薬力学的特性を評価した（PT0050801、PT0031002 及び PT005003 試験）。その内、2 つの試験で FF MDI 9.6 µg と Foradil Aerolizer 12 µg の薬物動態に基づく生物学的同等性が示され（PT0031002 及び PT005003 試験）、3 つの試験で Foradil Aerolizer 12 µg に対する FF MDI 9.6 µg の薬力学的観点に基づく非劣性が示された（PT0050801、PT0031002 及び PT005003 試験）。比較的新しい PT005003 試験では、Foradil Aerolizer 24 µg 投与時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ が Foradil Aerolizer 12 µg 投与時より有意に大きく、同様に、FF MDI 19.2 µg 投与時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ が FF MDI 9.6 µg 投与時より有意に大きかったことから、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を指標とする分析感度が示された。また、心血管系に対する安全性を検討した 14 日間反復投与試験（PT003003 試験）を含むすべての臨床試験で、Foradil Aerolizer に対する FF MDI の安全性プロファイルの類似性が示された。FF MDI 及び Foradil を評価した臨床試験で得られた結果を表 51にまとめる。FF MDI の有効性を評価した用量設定試験 3 試験及びその他の用量から得られた結果は、FF MDI の用量選択の裏付けとして臨床薬理 2.7.2.3.9.1 項に要約した。

表 51　FF MDI 9.6 µg を Foradil Aerolizer 12 µg と比較した臨床試験の要約

試験	デザイン	非劣性[a]	分析感度	生物学的同等性	安全性
PT0050801 試験	単回投与	✓	✓§	§§	✓
PT0031002 試験	7 日間投与	✓	--	✓	✓
PT005003 試験	単回投与	✓	✓	✓	✓
PT003003 試験	14 日間投与	--	--	--	✓

$AUC_{0\text{-}12}$：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度
a　95% CI の下限値が-100 mL を上回る場合を非劣性と定義した。
§　分析感度は、FF MDI 製剤内でのみ評価した（Foradil Aerolizer は 1 用量（12 µg）のみであったため評価せず）。
§§ 生物学的同等性の評価に必要な検出力が確保されていなかったため、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の点推定値が 100±4%以内であることを基準として類似性を判断した。

最初の FF MDI 単回投与用量設定試験である PT0050801 試験では、2.4 µg 及び 4.8 µg は 9.6 µg ほどの効果を示さなかった。FF MDI 9.6 µg は Foradil 12 µg に対し非劣性であることが立証された（95% CI の下限値が 50 mL 以内）。FF MDI 9.6 µg 投与時の FEV_1 は、すべての評価ポイントで Foradil 12 µg と全般的に同等の効果を示した。FF MDI 9.6 µg の全身曝露量はすべての評価ポイントで Foradil 12 µg と比較して数値的に低かった。なお、この試験では非晶質製剤を用い、FF MDI 2.4 µg を 4 吸入することで FF MDI 9.6 µg の投与とした。以後の試験では市販予定の晶質製剤を用い、全用量を MDI からの 2 吸入による投与とした。

PT0031002 及び PT005003 試験では、FF MDI 9.6 µg による FEV_1 の改善はすべての評価ポイントで Foradil 12 µg に対し非劣性を示したが、数値的には低かった（PT0031002 試験の 11.5 時間後及び PT005003 試験の 12 時間後の時点は例外であり、FF MDI 9.6 µg による FEV_1 の改善は Foradil 12 µg に比較して数値的に高かった）。また、両試験において FF MDI 9.6 µg と Foradil 12 µg の生物学的同等性が示された。より低い用量の FF MDI で FF MDI 9.6 µg と同程度の効果を得られるかを検討するため、この 2 試験の双方とも FF MDI 7.2 µg 群を比較対照として設けていた。FF MDI 7.2 µg の投与でも肺機能に相応の反応がみられたものの、FF MDI 9.6 µg と比較して概ね数値上は小さな反応であった。安全性プロファイルは FF MDI 9.6 µg と 7.2 µg で類似していた。

FF MDI 9.6 µg の安全性及び有効性については、心血管系の安全性試験（PT003003 試験）でも裏付けられた。同試験では第 1 日及び第 14 日の投与後に 24 時間ホルター心電図検査を実施しており、2 製剤間で違いは認められなかった。安全性プロファイルは FF MDI 9.6 µg と Foradil 12 µg で類似していた。

以上のデータを総合すると、ベネフィット・リスク評価の結果からみて、第 III 相試験で検討する単剤投与及びグリコピロニウムとの併用（GFF MDI）の用量としては、FF MDI 9.6 µg が最適と考えられた。

2.7.3.4.1.2　GP MDI 及び GFF MDI

GP MDI の用量は、GP MDI を検討した試験及び GFF MDI を検討した試験の結果に基づいて決定した。GP MDI 及び GFF MDI の用量反応性を検討する試験は並行して計画・実施したため、これらの結果はまとめて示す。

GP MDI 及び GFF MDI については、第 I/II 相試験プログラムの 7 試験で検討した（図 1）。これらの試験の結果は臨床薬理 2.7.2.3.9.2 項に示す。GP MDI の安全性及び有効性については、7 試験のすべてで、144 µg から 0.6 µg まで、240 倍の用量範囲にわたって評価した。GFF MDI の 4 試

験における GP MDI の結果は、GP MDI の個別の用量選択試験の結果と概ね一致していた。さらに、GP MDI（及び GFF MDI）の反復投与試験 6 試験（PT0031002、PT001002、PT003003、PT003004、PT001003 及び PT003005 試験）の併合データも GP MDI の用量選択を裏付けるものとなった。

単回投与試験である PT0010801 試験の結果から、1 日量 72 μg のグリコピロニウム臭化物投与（GP MDI 36 μg 1 日 2 回）は、第 IIb 相試験として PT0031002 試験で GP の用量反応性を検討するにあたっての開始用量として妥当と考えられた。PT0031002 試験では、GP MDI 36 μg を 1 日 2 回投与したときの FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ はプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な改善を示した。また、GFF MDI 72/9.6 μg 1 日 2 回と 36/9.6 μg 1 日 2 回で同程度の効果が認められ、36 μg を超える用量で GP MDI を 1 日 2 回投与しても臨床的に意味のある有効性の増加は得られないことが示唆された。そこで、その後の試験で検討する GP MDI の用量及び GFF MDI に含まれる GP MDI の用量は 36 μg 1 日 2 回以下とした。

PT001002 試験では、GP MDI 36 μg 1 日 2 回と 18 μg 1 日 2 回で同程度の効果が認められたため、GP MDI 36 μg についてそれ以上の検討は行わず、GP MDI の至適用量は 18 μg 1 日 2 回以下とした。同様に、FF MDI に追加して GP MDI を投与したときの GP の用量反応曲線は比較的平坦であり、検討した GFF MDI の用量間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、PT001002 試験では、GP MDI 1 日 2 回投与時の FEV_1 反応の経時推移曲線は、1 日 4 回投与製剤として確立されている Atrovent HFA の既知のプロファイルと一致した。

PT001003 試験の結果から、GP MDI 18 μg 1 日 2 回が最も効果の高い用量であること、また GP MDI 9 μg 1 日 2 回を除けば、GP MDI を 0.6 μg 1 日 2 回から 18 μg 1 日 2 回まで増量したときに用量に比例した効果の増大が認められることが明らかになった。GP MDI は 2.4～18 μg の用量範囲で比較的平坦な用量反応を示したものの、主要評価項目及びほとんどの副次的評価項目において、GP MDI 18 μg 1 日 2 回が数値的に良好な結果を示した。以上の結果から、GP MDI 2.4 μg 1 日 2 回が最小有効量と考えられ、GP MDI 18 μg 1 日 2 回が最も効果の高い用量であることが示された。したがって、PT001003 試験では第 III 相試験で検討する用量として GP MDI 18 μg 1 日 2 回が支持された。

GFF MDI の用量設定試験の結果から、単独投与試験の結果から提案された GP MDI の用量は、FF MDI 9.6 μg に追加して投与したときにも（GFF MDI 18/9.6 μg）、意味のあるベネフィットをもたらし、かつ安全性プロファイルは各成分の単剤投与時と類似していることからも、配合剤で用いるグリコピロニウム臭化物の用量として適切であることが確認された。

GP MDI 36 μg 1 日 2 回及び GFF MDI 36/9.6 μg 1 日 2 回の安全性及び有効性については、心血管系安全性試験によってもさらに裏付けられた。24 時間ホルター心電図に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められず、好ましくない安全性所見もなかった。

PT001002、PT001003 試験及びそれ以前に GP MDI を検討した試験のデータ並びに反復投与試験の併合解析結果（添付資料 B）を総合すると、GP MDI 18 μg が第 III 相試験でさらに検討すべき用量として最も適切と考えられた。同様に、PT001002、PT001003、PT003004、PT003005 試験及びそれ以前に GP MDI 及び GFF MDI を検討した試験のデータ並びに反復投与試験の併合解析結果を総合すると、GFF MDI 18/9.6 μg 1 日 2 回が第 III 相試験でさらに検討すべき用量として最も適切と考えられた。

2.7.3.4.2 GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の申請用量の選択

2.7.3.4.1項に示した結果に基づき、第 III 相試験で検討する用量としてグリコピロニウム臭化物 18 µg（グリコピロニウムとして 14.4 µg［2.7.3.1.1.1.1項参照］）及びホルモテロール 9.6 µg が適切と考えた。同様に、この 2 成分（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）の固定用量配合剤である GFF MDI 18/9.6 µg は、第 III 相試験での検討及び承認申請にとって最も適切な配合剤用量であると考えた。解析の結果は、GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI の 3 種類の製剤すべてについて、1 日 2 回投与が適切であることを裏付けている。

2.7.3.4.2.1 特別な集団に対する投与

2.7.3.3.3項に示した有効性のサブグループ解析の結果からみて、GP MDI 18 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg の推奨用法・用量を、年齢、性別、その他の投与開始前の疾患特性により調整する必要はない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 28 週間長期継続投与試験（PT003008 試験［PT003006 及び PT003007 試験からの継続試験］）

PT003008 試験では、52 週間にわたって GFF MDI 14.4/9.6 µg、GP MDI 14.4 µg 及び FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回投与の COPD に対する治療の効果の持続性を評価した。PT003008 試験では、PT003006 及び PT003007 試験の 24 週間の投与期間に続く 28 週間の投与期間を設けた。

最初の 24 週間は二重盲検プラセボ対照投与期であり、その結果は PT003006 及び PT003007 試験に関する2.7.3.3.2.2項、及び各試験の治験総括報告書（PT003006 試験の治験総括報告書 7 項、PT003007 試験の治験総括報告書 7 項）に記載した。PT003006 及び PT003007 試験それぞれの結果から、24 週間にわたる GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI による治療のプラセボ MDI と比較した効果の持続性、並びに GFF MDI の両成分単剤と比較した効果の持続性が立証された。

引き続く 28 週間は二重盲検投与期であるが、プラセボによる曝露期間を制限するため、プラセボ MDI の投与を受けた患者を PT003008 試験では除外した。その脱落によるバイアスの影響を抑えるため、また 52 週間全体にわたる統計学的推測を可能にするため、PT003006 及び PT003007 試験でのプラセボ投与のデータを除く全データを PT003008 試験に含めた。

PT003008 試験の結果を本項に図示し、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の 52 週間にわたる効果の持続性について考察した。各評価項目に関する詳細な結果は、2.7.3.2.2.1項及び PT003008 試験の治験総括報告書（8 項）に示す。患者の内訳及び人口統計学的特性については、PT003008 試験の治験総括報告書（それぞれ 6.1 項及び 6.4 項）に示す。

本項に示す PT003008 試験の結果はすべて ITT 集団での結果である。この ITT 集団は、PT003006 又は PT003007 試験で実薬（プラセボ除く）に無作為に割付けられ、それぞれの試験で当該治験薬の投与を 1 回以上受けた患者全例と定義し、無作為割付けされた投与群に基づいて解析した。PT003008 試験に組入れられた ITT 集団の患者全例と定義する PT003008 試験 ITT 集団における結果は、PT003008 試験の治験総括報告書に提示されている。

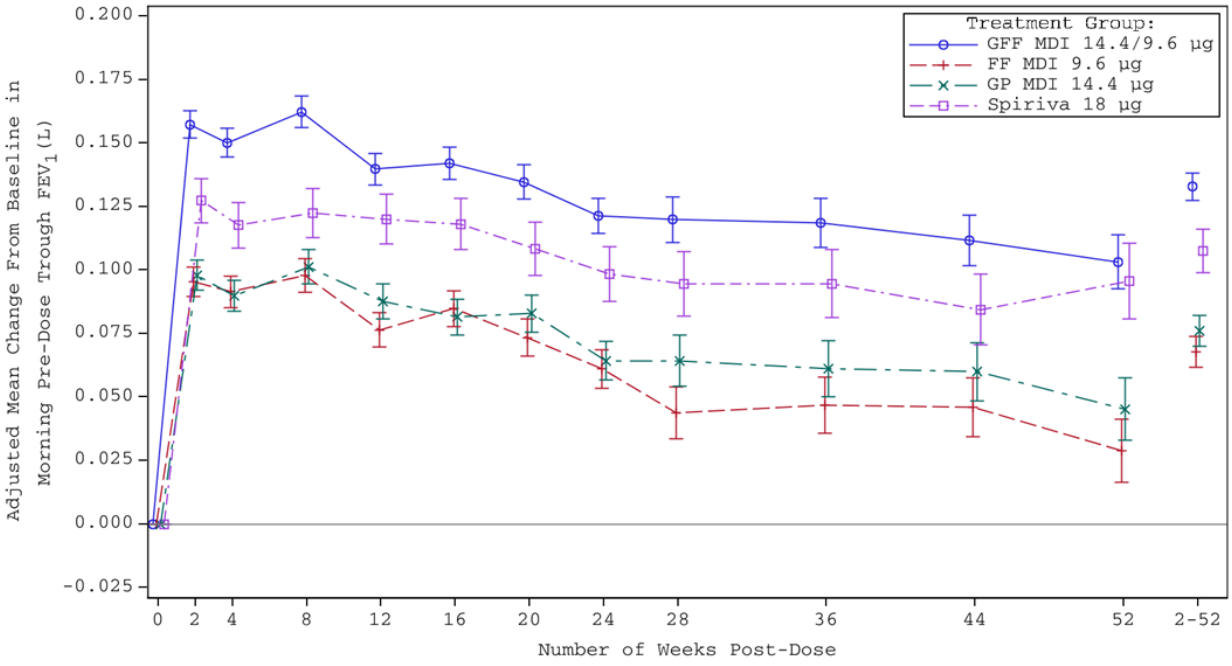
GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の 52 週間にわたる効果の持続について、以下に要約する。

2.7.3.5.1.1　　肺機能

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は 52 週間にわたり、朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に増加をもたらし、最初の評価来院時（PT003006 又は PT003007 試験の第 2 週）から認められた効果は、第 2～8 週にかけてプラトーに到達し、その後第 52 週まで徐々に低下した（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.1.1.1）。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、最初の評価来院時（第 1 日）から投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量を改善し、第 2 週で最大の改善を示した。その後 52 週間の投与期間を通じて概ねその改善を持続した（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.3.1）。配合剤である GFF MDI の気管支拡張効果に対し両成分による上乗せ効果が第 52 週まで持続して示された（$p \leq 0.0007$、図 37）。また GFF MDI は、各成分単剤と比較して一貫して改善を示し、耐性を示す結果はみられなかった（図 37及び図 38）。

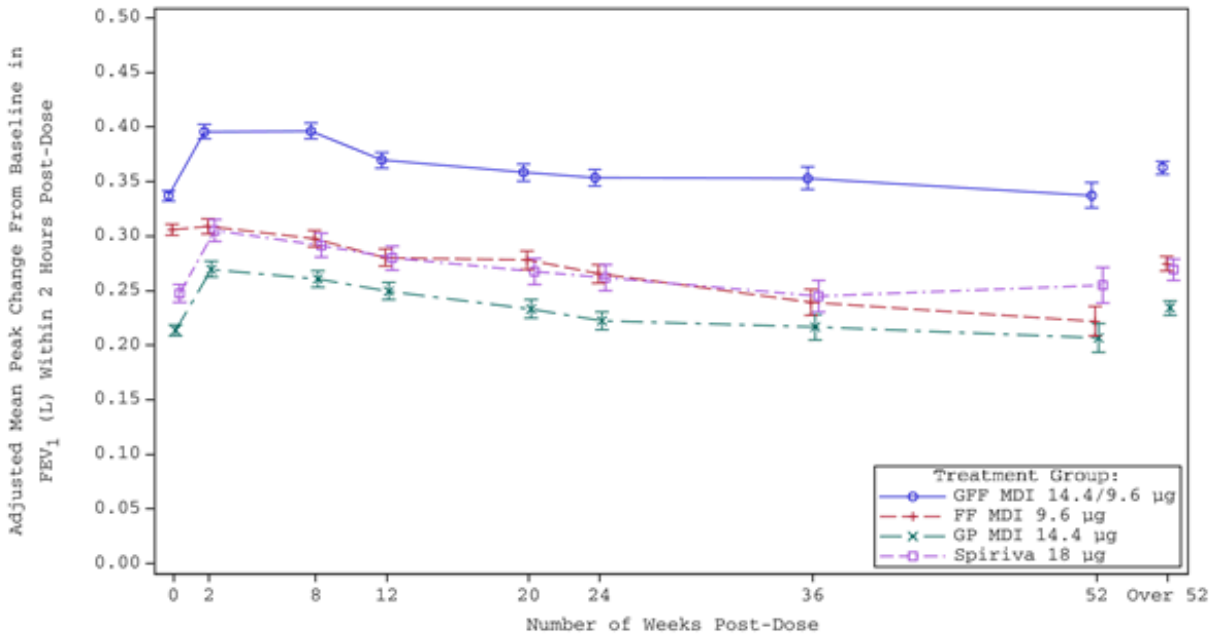
最後の 28 週間にみられた朝の投与前のトラフ FEV_1 の緩やかな低下は、最初の 24 週間にプラセボ MDI 群を含む全投与群で認められた低下と類似していた（2.7.3.3.2.2.1項）。1 年の間に COPD が進行することから、この低下は予想される結果であった。

図 37　　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）



FEV_1：1 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

図 38　全 52 週間における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 のベースラインからの調整済み平均変化量（L）±SE（PT003008 試験、ITT 集団）

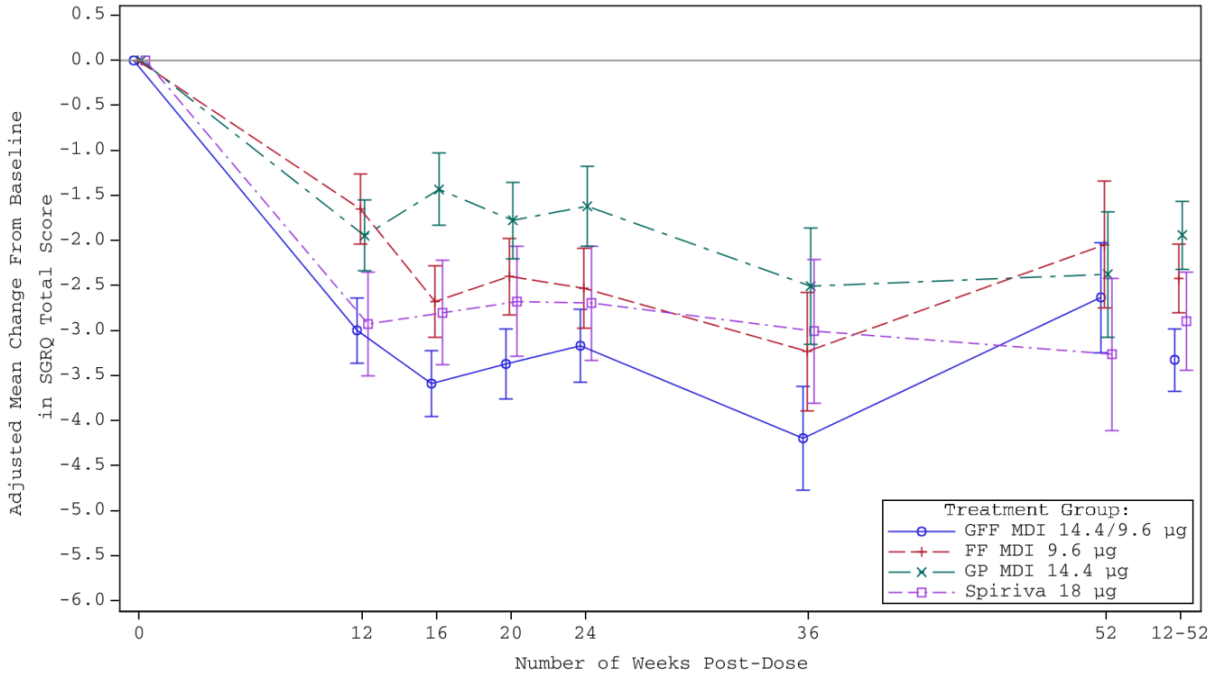


FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差.
PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.3.1、図 3.3.1 から引用

2.7.3.5.1.2　QOL

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、最初の評価時点から SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に改善を示し、この QOL の改善は 52 週間の投与期間を通じて概ね持続していた（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.4.1.1）。GFF MDI を GP MDI と比較した結果によると、配合剤である GFF MDI の QOL に対する効果に対して、FF 成分による上乗せ効果は第 36 週まで持続しており（$p \leq 0.0504$）（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.4.1.1、図 39）、第 52 週では軽微な改善しか認められなかった。GFF MDI と FF MDI の比較に基づく GP 成分による数値的な改善は、52 週間全体を通じ比較的小さかった。

図 39　　全 52 週間における SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（点）±SE（PT003008 試験、ITT 集団）

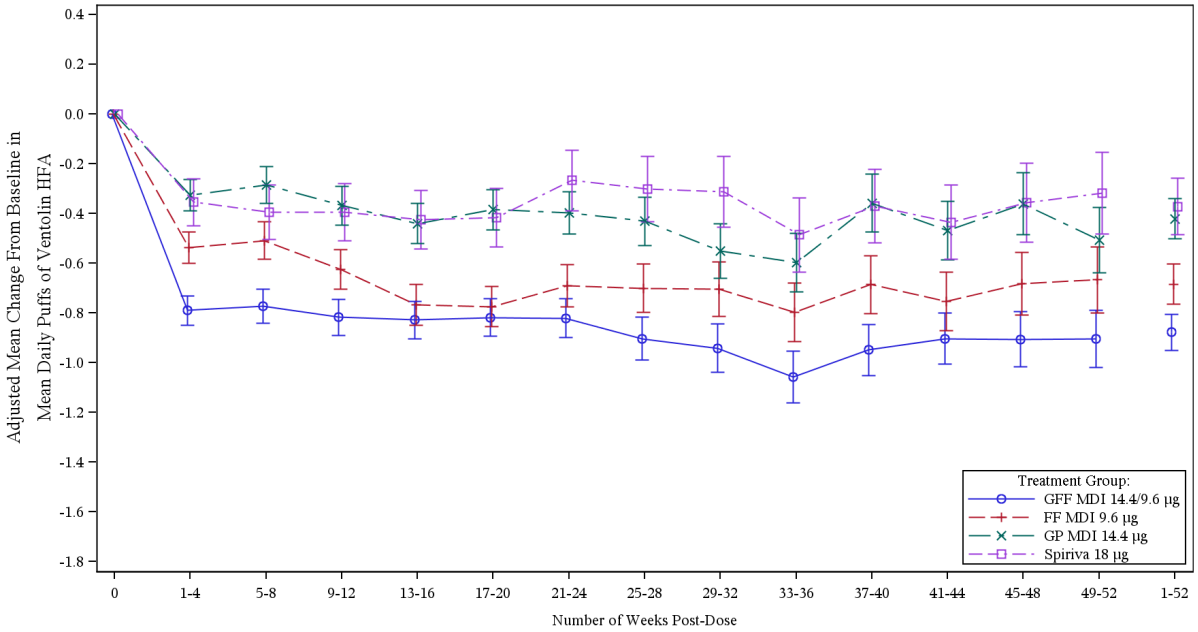


FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
注：最終時点（第 12～52 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 52 週間のデータを表す。
PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.4.1.1、図 3.4.1.1 から引用

2.7.3.5.1.3　　症状コントロール

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI は、最初の評価からレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数の減少効果を示し、その症状コントール効果は 52 週間の投与期間を通じて概ね持続していた（p≤0.1185）（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.5.1、図 40）。GFF MDI を GP MDI と比較した結果によると、配合剤である GFF MDI の効果に対する FF 成分による上乗せ効果は第 52 週まで持続しており（p≤0.0231）（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.5.1、図 40）、GFF MDI と FF MDI の比較に基づく GP 成分の上乗せ効果は、52 週間全体を通じ数値的に小さかった。

図 40　　4 週毎及び全 52 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の 1 日平均使用回数のベースラインからの調整済み平均変化量（噴霧/日）±SE（PT003008 試験、ITT 集団）

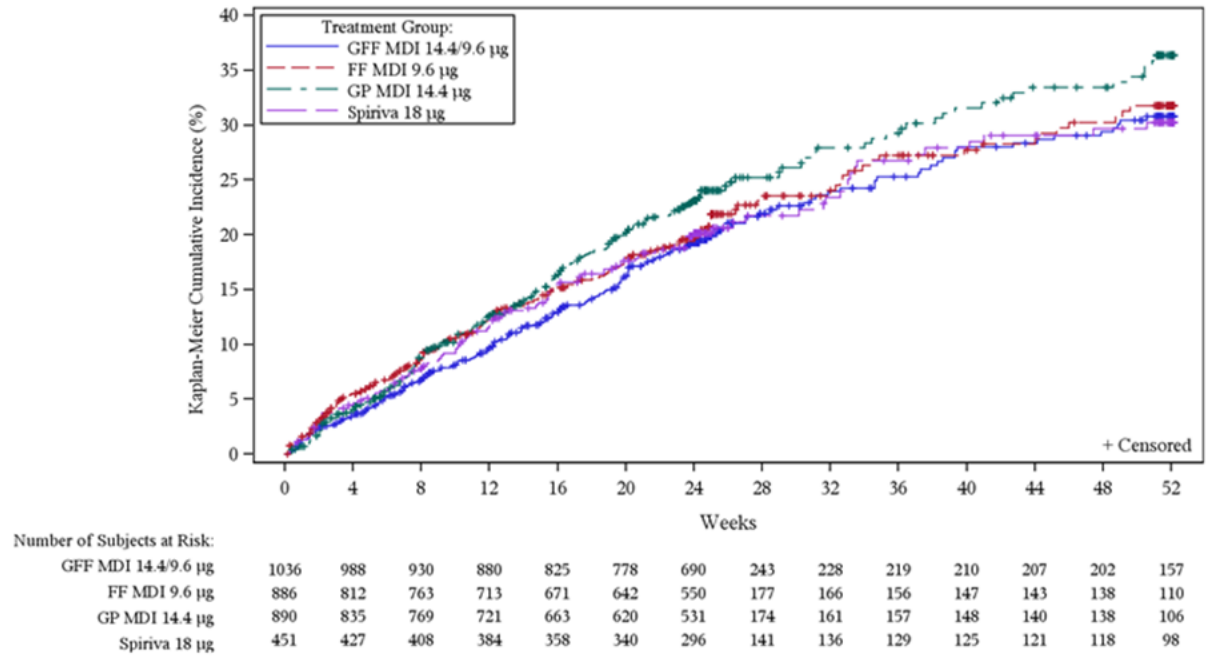


FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、SE：標準誤差
注：最終時点（第 1～52 週）は、本評価項目の初回評価来院時を起点として全 52 週間のデータを表す。
PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.5.1、図 3.5.1.1 から引用

2.7.3.5.1.4　　最初の COPD 増悪までの期間

全 52 週間における最初の中等度又は重度 COPD 増悪までの期間は、GFF MDI において GP MDI と比較して長く（ハザード比 0.777、p=0.0082）、FF MDI と比較して数値的に長かった（ハザード比 0.860、p=0.1259）（PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.17、図 41）。

図 41　　最初の中等度又は重度 COPD 増悪までの Kaplan-Meier 曲線（PT003008 試験、ITT 集団）

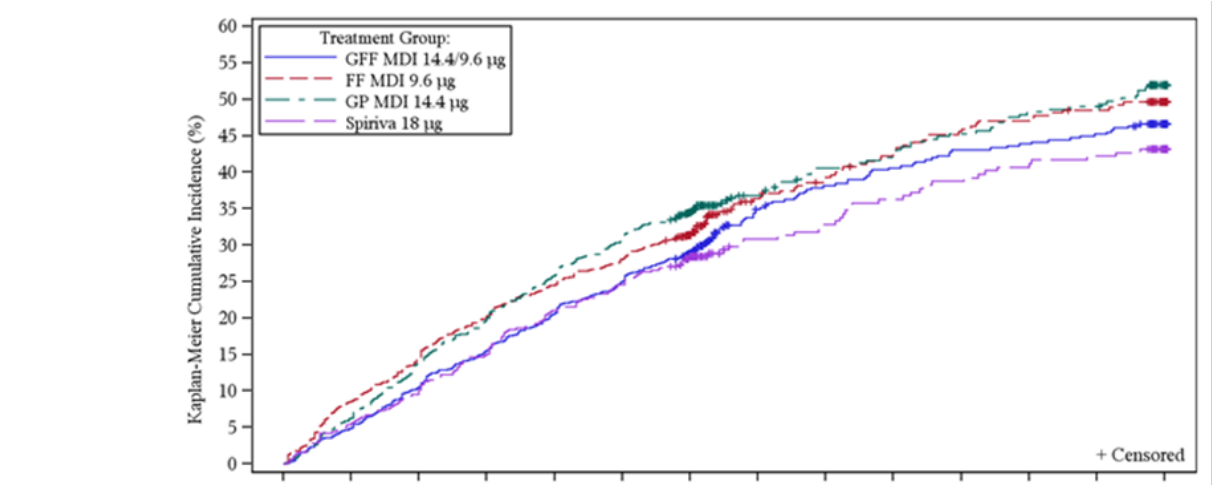


COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.17、図 3.17.2 から引用

2.7.3.5.1.5　　治療成功期間

全 52 週間における治療成功期間は、GFF MDI において成分単剤である GP MDI 及び FF MDI と比較して長かった（図 42、PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.18）。

図 42　　治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線（PT003008 試験、ITT 集団）



Number of Subjects at Risk:														
GFF MDI 14.4/9.6 µg	1036	986	929	877	824	778	690	240	227	218	209	206	201	156
FF MDI 9.6 µg	886	811	760	710	669	638	549	175	166	156	147	143	138	110
GP MDI 14.4 µg	890	835	768	716	661	618	531	174	161	157	148	140	138	106
Spiriva 18 µg	451	427	408	384	356	340	295	140	136	129	124	120	117	98

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
PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.18、図 3.18 から引用

2.7.3.5.1.6　　TDI focal スコア

PT003006 及び PT003007 試験の実薬群、並びに PT003006 試験の比較対照である Spiriva 群で、SAC TDI focal スコアに対する治療効果は経時的に顕著に低下した。面接方式を用いた PT003014 試験では、全 24 週間の一貫した TDI focal スコアに対する効果がみられた。この試験による違いは TDI focal スコアのデータ収集に用いた方法の違いによるものと考えられた（2.7.3.3.2.2.3項）。

2.7.3.5.2　　28 週間長期継続投与試験（PT010007 試験［PT010006 試験からの継続試験］）

PT010007 試験（PT010006 試験を含む）では、日本人 COPD 患者を対象に計 52 週間にわたる BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、GFF MDI 14.4/9.6µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg 1 日 2 回投与の効果の持続性を非盲検の実薬対照の Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 1 日 2 回投与も含めて評価した。最初の 24 週間の結果は、PT010006 試験の治験総括報告書 7 項を参照されたい。

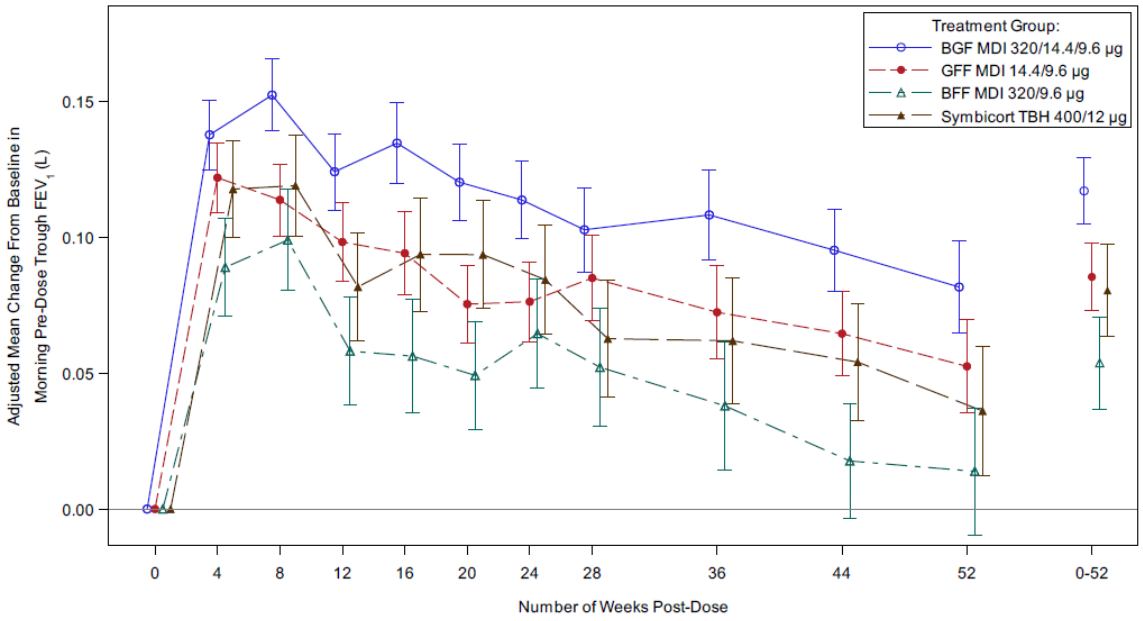
本項では、PT010007 試験の GFF MDI 群における主な有効性項目である肺機能について、その 52 週間にわたる効果の持続性を示した。患者の内訳及び人口統計学的特性については PT010007 試験の治験総括報告書 6.1 項及び 6.4 項を、また、各評価項目の詳細及びその他の評価項目については、同 8 項を参照のこと。

本項に示す結果は日本人 mITT 集団での結果である。PT010007 試験（PT010006 試験を含む）における日本人 mITT 集団は、PT010006 試験において無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受け、かつ無作為割付けから治験薬投与終了までの間にデータが得られた日本人患者と定義した。

2.7.3.5.2.1　肺機能

図 43に全 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を示す。GFF MDI 群における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は、投与第 4 週でピークを示しその後第 52 週まで徐々に低下したが、52 週間にわたりベースラインと比較して改善がみられた。この低下は、Symbicort TBH 群を含む他の治療群でも同様にみられており、COPD 患者における肺機能の長期的な推移として予想される傾向と一致していた。PT010007 試験における GFF MDI 群の結果は、PT003008 試験の GFF MDI 群の結果（図 37）と概して同様の傾向であり、日本人患者において耐性を示す結果はみられなかった。

図 43　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）



BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、FEV_1：1 秒量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat、TBH：Turbuhaler、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 5 から引用

2.7.3.6 添付資料 A

2.7.3.6.1 有効性試験の結果

本臨床開発プログラムの有効性立証に用いたすべての試験結果を、以下の表に示す。主要有効性試験（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験）の要約表では、結果を申請アプローチ別に提示している。個々の治験総括報告書により、これらのアプローチの地域別「名称」が異なっているが、それぞれ第 24 週（基準となる評価ポイント）、全 24 週間又は第 12～24 週（PT003014 試験のみ）のデータを表している。そこで、以下の表では結果をこれらの評価時点別に示す。

各試験の検定階層の条件により、いずれの試験もすべての比較において一律に $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。主要な第 III 相試験における第 1 種の過誤の制御の詳細は、PT003006 及び PT003007 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、PT003014 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、並びに「PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験に関する統計解析方法の付録」に記載されている。

表 52　第 24 週を評価時点としたアプローチ（PT003006 及び PT003007 試験）

試験(対象集団)	投与群	割付例数/完了例数 [a]	主要評価項目 第 24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	主要評価項目 第 24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較 (95% CI)	主要評価項目 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	主要評価項目 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較 (95% CI)	副次的評価項目 第 24 週のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目 第 24 週のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較 (95% CI)	副次的評価項目 第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 (点) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目 第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 (点) 群間比較 (95% CI)	副次的評価項目 第 24 週の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量 (噴霧/日) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目 第 24 週の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量 (噴霧/日) 群間比較 (95% CI)	第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 5 分	第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 15 分
主要有効性試験（明示していない群間比較はプラセボ MDI との比較）														
PT003006 (ITT)	GFF MDI 14.4/9.6	526/429	126 (9.7)	150 (114, 186)**	150 (7.0)	158 (132, 183)**	356 (10.6)	291 (252, 331)**	-3.3 (0.58)	-2.52 (-4.64, -0.39)*	-0.8 (0.09)	-1.08 (-1.43, -0.74)**	<.0001	<.0001
	GP MDI 14.4	451/345	66 (10.7)	91 (53, 128)**	91 (7.7)	98 (71, 124)**	223 (11.7)	158 (117, 199)**	-1.0 (0.63)	-0.19 (-2.37, 2.00)	-0.5 (0.10)	-0.83 (-1.18, -0.48)**	<.0001	<.0001
	FF MDI 9.6	449/370	62 (10.6)	86 (49, 123)**	86 (7.6)	93 (67, 120)**	263 (11.5)	198 (158, 238)**	-2.7 (0.62)	-1.87 (-4.05, 0.30)	-0.8 (0.10)	-1.08 (-1.43, -0.73)**	<.0001	<.0001
	プラセボ MDI	219/160	-24 (15.8)		-7 (11.2)		65 (17.1)		-0.8 (0.92)		0.3 (0.15)			
	Spiriva QD	451/391	10.5 (10.3)	129 (92, 166)**	122 (7.5)	129 (103, 155)**	259 (11.3)	194 (154, 234)**	-2.6 (0.61)	-1.79 (-3.95, 0.37)	-0.4 (0.10)	-0.74 (-1.09, -0.39)**	<.0001	<.0001
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			59 (31, 88)**		60 (39, 80)**		133 (102, 164)**		-2.33 (-4.00, -0.66)*		-0.26 (-0.53, 0.01)		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			64 (36, 92)**		64 (44, 84)**		93 (63, 124)**		-0.64 (-2.30, 1.01)		-0.01 (-0.27, 0.26)		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs Spiriva QD			21 (-6, 49)		29 (9, 49)*		97 (67, 128)**		-0.73 (-2.36, 0.91)		-0.34 (-0.61, -0.07)*		
	GP MDI vs Spiriva QD			-38 (-67, -9)*		-31 (-52, -10)*		-36 (-68, -4)*		1.60 (-0.12, 3.32)		-0.08 (-0.36, -0.19)		

表 52　第 24 週を評価時点としたアプローチ（PT003006 及び PT003007 試験）

試験(対象集団)	投与群	割付例数/完了例数[a]	主要評価項目				副次的評価項目							
			第 24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量(mL)		全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量(mL)		第 24 週のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量(mL)		第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）		第 24 週の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）		第 1 日目の効果発現までの時間[b] (p 値)	
			LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	5 分	15 分
PT003007 (ITT)	GFF MDI 14.4/9.6	510/432	116 (10.1)	103 (67, 140)**	137 (7.2)	129 (103, 155)**	350 (11.2)	267 (226, 308)**	-3.0 (0.57)	-1.72 (-3.80, 0.37)	-1.0 (0.09)	-1.04 (-1.37, -0.72)**	<.0001	<.0001
	GP MDI 14.4	439/365	63 (10.9)	49 (12, 87)*	82 (7.8)	74 (47, 100)**	223 (12.1)	140 (99, 182)**	-2.2 (0.62)	-0.94 (-3.07, 1.20)	-0.4 (0.10)	-0.47 (-0.80, -0.14)*	<.0001	<.0001
	FF MDI 9.6	437/346	61 (11.1)	47 (10, 85)*	80 (7.8)	72 (45, 98)**	268 (12.3)	185 (143, 227)**	-2.3 (0.63)	-1.06 (-3.20, 1.09)	-0.7 (0.10)	-0.75 (-1.08, -0.42)**	<.0001	<.0001
	プラセボ MDI	223/165	13 (15.8)		8 (11.0)		83 (17.6)		-1.2 (0.90)		0.0 (0.14)			
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			54 (25, 83)*		55 (34, 76)**		126 (94, 159)**		-0.78 (-2.43, 0.86)		-0.57 (-0.83, -0.31)**		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			56 (27, 85)*		57 (36, 78)**		81 (49, 114)**		-0.66 (-2.32, 0.99)		-0.29 (-0.55, -0.03)*		

CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸、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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入器、LSM：最小二乗平均、QD：1 日 1 回投与、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票

注：特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。PT003006、PT003007 及び PT003008 試験では治療間比較すべてを LSM による治療間差（95% CI）で示す。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば $p<0.05$、**であれば $p<0.0001$ を示す。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。主要な第 III 相試験における第 1 種の過誤の制御の詳細は、PT003006 試験／PT003007 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、PT003014 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、並びに「PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験に関する統計解析方法の付録」に記載されている。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

b　各製剤で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現までの時間とした。

PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 及び PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

表 53　第 24 週を評価時点としたアプローチ（PT003014 試験）

試験(対象集団)	投与群	割付例数/完了例数 [a]	主要評価項目：第 24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量(mL) LSM 変化量(SE)	主要評価項目：第 24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量(mL) 群間比較(95% CI)	副次的評価項目：全 24 週間の TDI focal スコア（点） LSM 変化量(SE)	副次的評価項目：全 24 週間の TDI focal スコア（点） 群間比較(95% CI)	副次的評価項目：全 24 週間の朝の投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量(SE)	副次的評価項目：全 24 週間の朝の投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較(95% CI)	副次的評価項目：第 24 週のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量(mL) LSM 変化量(SE)	副次的評価項目：第 24 週のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量(mL) 群間比較(95% CI)	副次的評価項目：第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点） LSM 変化量(SE)	副次的評価項目：第 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点） 群間比較(95% CI)	副次的評価項目：第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 5 分	副次的評価項目：第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 15 分
主要有効性試験（明示していない群間比較はプラセボ MDI との比較）														
PT003014 (ITT)	GFF MDI 14.4/9.6	555/494	120 (9.1)	165 (132, 198)**	1.6 (0.09)	0.80 (0.47, 1.13)**	135 (7)	155 (129, 180)**	358 (10.2)	303 (266, 340)**	-5.3 (0.54)	-4.40 (-6.39, -2.41)**	<.0001	<.0001
	GP MDI 14.4	480/417	60 (9.9)	105 (71, 140)**	1.3 (0.10)	0.47 (0.14, 0.81)*	80 (7.6)	99 (73, 125)**	214 (11.1)	158 (120, 196)**	-3.7 (0.59)	-2.78 (-4.82, -0.74)*	0.0002	<.0001
	FF MDI 9.6	483/417	47 (9.9)	92 (58, 126)**	1.5 (0.10)	0.65 (0.31, 0.99)*	63 (7.6)	83 (57, 109)**	247 (11.1)	192 (154, 230)**	-5.6 (0.59)	-4.70 (-6.74, -2.66)**	<.0001	<.0001
	プラセボ MDI	238/200	-45 (14.3)		0.8 (0.14)		-20 (10.9)		55 (16)		-0.9 (0.86)			
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			59 (33, 86)**		0.33 (0.07, 0.59)*		55 (35, 76)**		145 (115, 174)**		-1.62 (-3.19, -0.05)*		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			72 (46, 99)**		0.15 (-0.11, 0.41)		72 (52, 92)**		111 (81, 140)**		0.30 (-1.27, 1.87)		

CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸、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：定量噴霧式吸入器、LSM：最小二乗平均、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transition dyspnea Index

注：特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば p<0.05、**であれば p<0.0001 を示す。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも p<0.05 により統計学的に有意といえるわけではない。主要な第 III 相試験における第 1 種の過誤の制御の詳細は、PT003006 試験／PT003007 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、PT003014 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、並びに「PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験に関する統計解析方法の付録」に記載されている。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

b 各製剤で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現までの時間とした。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

表 54 全 24 週間を評価時点としたアプローチ（PT003006 及び PT003007 試験）

試験 (対象集団)	投与群	割付例数/完了例数 [a]	共主要評価項目: 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	共主要評価項目: 全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較 (95% CI)	共主要評価項目: 全 24 週間の SAC TDI focal スコアのベースラインからの変化量 (点) LSM 変化量 (SE)	共主要評価項目: 全 24 週間の SAC TDI focal スコアのベースラインからの変化量 (点) 群間比較 (95% CI)	副次的評価項目: 全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目: 全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較 (95% CI)	副次的評価項目: 全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 (点) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目: 全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 (点) 群間比較 (95% CI)	副次的評価項目: 全 24 間週の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量 (噴霧/日) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目: 全 24 間週の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量 (噴霧/日) 群間比較 (95% CI)	第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 5 分	第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 15 分
主要有効性試験（明示していない群間比較はプラセボ MDI との比較）														
PT003006 (ITT)	GFF MDI 14.4/9.6	526/429	150 (7.0)	158 (132, 183)**	0.6 (0.07)	0.47 (0.21, 0.72)*	369 (7.8)	288 (259, 317)**	-3.1 (0.46)	-2.39 (-4.07, -0.71)*	-0.8 (0.09)	-1.08 (-1.43, -0.74)**	<.0001	<.0001
	GP MDI 14.4	451/345	91 (7.7)	98 (71, 124)**	0.3 (0.08)	0.20 (-0.06, 0.46)	246 (8.5)	165 (136, 194)**	-1.2 (0.51)	-0.49 (-2.21, 1.24)	-0.5 (0.10)	-0.83 (-1.18, -0.48)**	<.0001	<.0001
	FF MDI 9.6	449/370	86 (7.6)	93 (67, 120)**	0.4 (0.07)	0.30 (0.04, 0.56)*	288 (8.5)	206 (177, 236)**	-2.4 (0.50)	-1.63 (-3.35, 0.09)	-0.8 (0.10)	-1.08 (-1.43, -0.73)**	<.0001	<.0001
	プラセボ MDI	219/160	-7 (11.2)		0.1 (0.11)		82 (12.4)		-0.8 (0.73)		0.3 (0.15)			
	Spiriva QD	451/391	122 (7.5)	129 (103, 155)**	0.5 (0.07)	0.39 (0.13, 0.65)*	273 (8.4)	191 (162, 220)**	-2.7 (0.50)	-1.91 (-3.63, -0.20)*	-0.4 (0.10)	-0.74 (-1.09, -0.39)**	<.0001	<.0001
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			60 (39, 80)**		0.27 (0.07, 0.47)*		123 (100, 146)**		-1.90 (-3.24, -0.57)*		-0.26 (-0.53, 0.01)		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			64 (44, 84)**		0.16 (-0.03, 0.36)		81 (59, 104)**		-0.75 (-2.08, 0.57)		-0.01 (-0.27, 0.26)		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs Spiriva QD			29 (9, 49)*		0.08 (-0.12, 0.27)		97 (74, 119)**		-0.48 (-1.79, 0.84)		-0.34 (-0.61, -0.07)*		

表 54　全 24 週間を評価時点としたアプローチ（PT003006 及び PT003007 試験）

試験 (対象集団)	投与群	割付例数/完了例数 [a]	共主要評価項目				副次的評価項目							
			全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL)		全 24 週間の SAC TDI focal スコアのベースラインからの変化量 (点)		全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL)		全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 (点)		全 24 間週の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量 (噴霧/日)		第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値)	
			LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	5 分	15 分
	GP MDI vs Spiriva QD			-31 (-52, -10)		-0.19 (-0.40, 0.01)		-26 (-50, -3)*		1.43 (0.05, 2.81)*		-0.08 (-0.36, -0.19)		
PT003007 (ITT)	GFF MDI 14.4/9.6	510/432	137 (7.2)	129 (103, 155)**	0.6 (0.06)	0.33 (0.11, 0.56)*	366 (8.1)	278 (249, 308)**	-3.3 (0.47)	-1.66 (-3.34, 0.02)	-1.0 (0.09)	-1.04 (-1.37, -0.72)**	<.0001	<.0001
	GP MDI 14.4	439/365	82 (7.8)	74 (47, 100)**	0.4 (0.07)	0.12 (-0.11, 0.35)	237 (8.8)	149 (119, 179)**	-2.1 (0.50)	-0.38 (-2.11, 1.35)	-0.4 (0.10)	-0.47 (-0.80, -0.14)*	<.0001	<.0001
	FF MDI 9.6	437/346	80 (7.8)	72 (45, 98)**	0.3 (0.07)	0.06 (-0.18, 0.29)	291 (8.9)	203 (173, 232)**	-2.1 (0.51)	-0.44 (-2.18, 1.29)	-0.7 (0.10)	-0.75 (-1.08, -0.42)**	<.0001	<.0001
	プラセボ MDI	223/165	8 (11.0)		0.2 (0.10)		88 (12.4)		-1.7 (0.72)		0.0 (0.14)			
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			55 (34, 76)**		0.21 (0.03, 0.40)*		129 (106, 153)**		-1.28 (-2.62, 0.06)		-0.57 (-0.83, -0.31)**		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			57 (36, 78)**		0.28 (0.10, 0.46)*		76 (52, 99)**		-1.22 (-2.56, 0.13)		-0.29 (-0.55, -0.03)*		

CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸、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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、MDI：定量噴霧式吸入器、LSM：最小二乗平均、QD：1 日 1 回投与、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transition dyspnea Index

注： 特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。PT003006、PT003007 及び PT003008 試験では治療間比較すべてを LSM による治療間差（95% CI）で示す。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば p<0.05、**であれば p<0.0001 を示す。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも p<0.05 により統計学的に有意といえるわけではない。主要な第 III 相試験における第 1 種の過誤の制御の詳細は、PT003006 試験／PT003007 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、PT003014 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、並びに「PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験に関する統計解析方法の付録」に記載されている。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a 割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。
b 各製剤で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現までの時間とした。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 及び PT003007 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

表 55 全 24 週間を評価時点としたアプローチ（PT003014 試験）

試験 (対象集団)	投与群	割付例数/完了例数 [a]	主要評価項目：全 24 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	主要評価項目：群間比較 (95% CI)	副次的評価項目：全 24 週間の TDI focal スコア (点) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目：群間比較 (95% CI)	副次的評価項目：全 24 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目：群間比較 (95% CI)	副次的評価項目：全 24 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 (点) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目：群間比較 (95% CI)	第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 5 分	15 分
主要有効性試験（明示していない群間比較はプラセボ MDI との比較）												
PT003014 (ITT)	GFF MDI 14.4/9.6	555/494	135 (7)	155 (129, 180)**	1.6 (0.09)	0.80 (0.47, 1.13)**	375 (7.6)	293 (265, 321)**	-5.3 (0.46)	-3.50 (-5.18, -1.82)**	<.0001	<.0001
	GP MDI 14.4	480/417	80 (7.6)	99 (73, 125)**	1.3 (0.10)	0.47 (0.14, 0.81)*	234 (8.2)	152 (124, 181)**	-3.7 (0.50)	-1.88 (-3.60, -0.16)*	0.0002	<.0001
	FF MDI 9.6	483/417	63 (7.6)	83 (57, 109)**	1.5 (0.10)	0.65 (0.31, 0.99)*	277 (8.2)	196 (167, 224)**	-5.0 (0.50)	-3.23 (-4.95, -1.51)*	<.0001	<.0001
	プラセボ MDI	238/200	-20 (10.9)		0.8 (0.14)		82 (11.8)		-1.8 (0.72)			
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			55 (35, 76)**		0.33 (0.07, 0.59)*		141 (119, 163)**		-1.62 (-2.94, -0.30)*		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			72 (52, 92)**		0.15 (-0.11, 0.41)		97 (75, 119)**		-0.27 (-1.59, 1.05)		

CI：信頼区間、FEV_1：1 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：定量噴霧式吸入器、LSM：最小二乗平均、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transition dyspnea Index
注：特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば $p<0.05$、**であれば $p<0.0001$ を示す。
各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。主要な第 III 相試験における第 1 種の過誤の制御の詳細は、PT003006 試験／PT003007 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、PT003014 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、並びに「PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験に関する統計解析方法の付録」に記載されている。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。
a 割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。
b 各製剤で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現までの時間とした。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

表 56　第 12～24 週を評価時点としたアプローチ（PT003014 試験）

試験(対象集団)	投与群	割付例数/完了例数 [a]	主要評価項目：第 12～24 週の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量(mL) LSM 変化量(SE)	主要評価項目：群間比較(95% CI)	副次的評価項目：第 12～24 週の TDI focal スコア（点） LSM 変化量(SE)	副次的評価項目：群間比較(95% CI)	副次的評価項目：第 12～24 週のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（mL） LSM 変化量(SE)	副次的評価項目：群間比較(95% CI)	副次的評価項目：第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点） LSM 変化量(SE)	副次的評価項目：群間比較(95% CI)	副次的評価項目：第 1 日目の効果発現までの時間 [b] (p 値) 5 分	15 分
主要有効性試験（明示していない群間比較はプラセボ MDI との比較）												
PT003014 (ITT)	GFF MDI 14.4/9.6	555/494	128 (7.8)	153 (125, 181)**	1.7 (0.10)	0.84 (0.48, 1.20)**	368 (9.1)	298 (265, 331)**	-5.3 (0.46)	-3.50 (-5.18, -1.82)**	<.0001	<.0001
	GP MDI 14.4	480/417	74 (8.4)	99 (70, 128)**	1.4 (0.11)	0.54 (0.17, 0.91)*	228 (9.8)	159 (125, 192)**	-3.7 (0.50)	-1.88 (-3.60, -0.16)*	0.0002	<.0001
	FF MDI 9.6	483/417	54 (8.4)	80 (50, 109)**	1.5 (0.11)	0.69 (0.32, 1.06)*	255 (9.8)	185 (151, 219)**	-5.0 (0.50)	-3.23 (-4.95, -1.51)*	<.0001	<.0001
	プラセボ MDI	238/200	-25 (12.2)		0.8 (0.16)		70 (14.2)		-1.8 (0.72)			
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			54 (31, 76)**		0.30 (0.01, 0.58)*		139 (113, 166)**		-1.62 (-2.94, -0.30)*		
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			73 (51, 96)**		0.14 (-0.14, 0.43)		113 (87, 139)**		-0.27 (-1.59, 1.05)		

CI：信頼区間、FEV_1：1 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：定量噴霧式吸入器、LSM：最小二乗平均、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transition dyspnea Index

注：特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば p<0.05、**であれば p<0.0001 を示す。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも p<0.05 により統計学的に有意といえるわけではない。主要な第 III 相試験における第 1 種の過誤の制御の詳細は、PT003006 試験／PT003007 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、PT003014 試験の統計解析計画書 6.4.4 項、並びに「PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験に関する統計解析方法の付録」に記載されている。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

b　各製剤で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現までの時間とした。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.2.1、表 2.3.1、表 2.4.1、表 2.5.1、表 2.6.1 から引用

表 57　長期投与試験（PT003008 試験）

試験(対象集団)	投与群	割付例数/完了例数 [a]	主要評価項目：全 52 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	主要評価項目：全 52 週間の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較 (95% CI)	主要評価項目：全 52 週間の TDI focal スコア（点）LSM 変化量 (SE)	主要評価項目：全 52 週間の TDI focal スコア（点）群間比較 (95% CI)	副次的評価項目：全 52 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目：全 52 週間のピーク FEV_1 のベースラインからの変化量 (mL) 群間比較 (95% CI)	副次的評価項目：全 52 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目：全 52 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（点）群間比較 (95% CI)	副次的評価項目：全 52 週間の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）LSM 変化量 (SE)	副次的評価項目：全 52 週間の Ventolin HFA 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（噴霧/日）群間比較 (95% CI)
長期投与試験												
PT003008 (ITT) [c]	GFF MDI 14.4/9.6	1035/253	133 (5.5)		0.5 (0.05)		363 (6.1)		-3.3 (0.35)		-0.9 (0.07)	
	GP MDI 14.4	888/191	76 (6.0)		0.3 (0.06)		234 (6.7)		-1.9 (0.38)		-0.4 (0.08)	
	FF MDI 9.6	884/187	68 (6.0)		0.3 (0.06)		275 (6.7)		-2.4 (0.38)		-0.7 (0.08)	
	Spiriva QD	450/147	107 (8.5)		0.4 (0.08)		270 (9.5)		-2.9 (0.54)		-0.4 (0.11)	
	GFF MDI 14.4/9.6 vs GP MDI 14.4			57 (41, 73)**		0.21 (0.07, 0.36)*		129 (111, 146)**		-1.39 (-2.38, -0.39)*		-0.46 (-0.67, -0.24)**
	GFF MDI 14.4/9.6 vs FF MDI 9.6			65 (49, 81)**		0.16 (0.02, 0.31)*		88 (70, 106)**		-0.90 (-1.90, 0.10)		-0.19 (-0.41, 0.02)
	GFF MDI 14.4/9.6 vs Spiriva QD			25 (6, 45)*		0.08 (-0.10, 0.26)		93 (71, 115)**		-0.43 (-1.68, 0.82)		-0.51 (-0.77, -0.24)*
	GP MDI vs Spiriva QD			-31 (-52, -11)		-0.14 (-0.32, 0.05)		-35 (-58, -13)		0.95 (-0.34, 2.25)		-0.05 (-0.32, 0.22)

CI：信頼区間、FEV_1：1 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、HFA：ハイドロフルオロアルカン、ITT：Intent-to-treat、MDI：定量噴霧式吸入器、LSM：最小二乗平均、QD：1 日 1 回投与、SE：標準誤差、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TDI：Transition dyspnea Index

注：　特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。PT003006、PT003007 及び PT003008 試験では治療間比較すべてを LSM による治療間差（95% CI）で示す。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば p<0.05、**であれば p<0.0001 を示す。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも p<0.05 により統計学的に有意といえるわけではない。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

b　各製剤で、FEV_1 のベースラインからの変化量にプラセボ MDI と比較して統計学的に有意な差が最初に認められた時点を効果発現までの時間とした。

c　PT003008 は安全性試験であり、主要評価項目は安全性に関するものであったため、主要／重要な有効性評価項目の結果を示す。

PT003008 試験の治験総括報告書 表 3.1.1.1、表 3.2.1、表 3.3.1、表 3.4.1.1、表 3.5.1、表 3.16.1 から引用

表 58　有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT003011 及び PT003012 試験）

試験 対象集団	投与群	割付例数/完了例数 [a]	主要評価項目 第 29 日目の FEV_1 AUC_{0-24} (L) LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	第 29 日目の FEV_1 AUC_{0-12} (L) LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	副次的評価項目 第 29 日目の FEV_1 AUC_{12-24} (L) LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	第 29 日目のピーク FFV_1 のベースラインからの変化量 (L) 朝 LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	夕 LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)
その他の第 IIb/III 相有効性試験												
PT003011/ mITT	GFF MDI 14.4/9.6	80/62	0.192 (0.0256)	0.265 (0.224, 0.306)**	0.226 (0.0257)	0.251 (0.207, 0.296)**	0.159 (0.0277)	0.277 (0.232, 0.321)**	0.406 (0.0283)	0.278 (0.225, 0.330)**	0.395 (0.0309)	0.337 (0.282, 0.392)**
	プラセボ MDI		-0.072 (0.0257)		-0.026 (0.0258)		-0.118 (0.0277)		0.129 (0.0283)		0.058 (0.0310)	
	Spiriva Resp 5 QD		0.112 (0.0254)	0.184 (0.144, 0.225)**	0.178 (0.0256)	0.203 (0.159, 0.247)**	0.039 (0.0275)	0.157 (0.113, 0.201)**	0.325 (0.0281)	0.197 (0.144, 0.249)**	0.230 (0.0307)	0.172 (0.118, 0.227)**
	GFF MDI 14.4/9.6 vs Spiriva 5 QD			0.080 (0.040, 0.121)**		0.048 (0.004, 0.092)*		0.120 (0.076, 0.164)**		0.081 (0.029, 0.133)*		0.165 (0.110, 0.219)**
PT003012/ mITT	GFF MDI 14.4/9.6	43/33	0.166 (0.0278)	0.249 (0.180, 0.318)**	0.216 (0.0298)	0.255 (0.182, 0.329)**	0.115 (0.0299)	0.242 (0.165, 0.319)**	0.410 (0.0358)	0.276 (0.206, 0.347)**	0.344 (0.0342)	0.293 (0.204, 0.382)**
	プラセボ MDI		-0.083 (0.0297)		-0.039 (0.0318)		-0.127 (0.0320)		0.134 (0.0376)		0.050 (0.0366)	

AUC_{x-y}：x 時間から y 時間までの曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 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、MDI：定量噴霧式吸入器、mITT：修正 Intent-to-treat、LSM：最小二乗平均、QD：1 日 1 回投与、SE：標準誤差

注：特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば $p<0.05$、**であれば $p<0.0001$ を示す。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

表 59　有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT003011 及び PT003012 試験：続き）

試験 対象集団	投与群	割付例数 /完了例数 [a]	副次的評価項目（続き） 朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 (L) 第 29 日目 LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	第 30 日目 LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	第 29 日目のピーク IC のベースラインからの変化量 (L) 朝 LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)	夕 LSM 変化量 (SE)	群間比較 (95% CI)
PT003011/ mITT	GFF MDI 14.4/9.6	80/62	0.140 (0.0227)	0.161 (0.106, 0.215)**	0.129 (0.0284)	0.203 (0.153, 0.252)**	0.454 (0.0334)	0.248 (0.176, 0.320)**	0.421 (0.0393)	0.312 (0.228, 0.396)**
	プラセボ MDI		-0.020 (0.0229)		-0.073 (0.0284)		0.206 (0.0339)		0.109 (0.0391)	
	Spiriva Resp 5 QD		0.097 (0.0225)	0.118 (0.064, 0.172)**	0.072 (0.0283)	0.145 (0.095, 0.195)**	0.374 (0.0336)	0.168 (0.096, 0.240)**	0.297 (0.0381)	0.188 (0.106, 0.270)**
	GFF MDI 14.4/9.6 vs Spiriva 5 QD			0.043 (-0.011, 0.097)		0.058 (0.008, 0.108)*		0.080 (0.008, 0.152)*		0.124 (0.041, 0.206)*
PT003012/ mITT	GFF MDI 14.4/9.6	43/33	0.130 (0.0217)	0.142 (0.090, 0.194)**	0.090 (0.0288)	0.154 (0.097, 0.211)**	0.543 (0.0477)	0.335 (0.212, 0.458)**	0.486 (0.0583)	0.381 (0.239, 0.523)**
	プラセボ MDI		-0.012 (0.0227)		-0.064 (0.0302)		0.208 (0.0510)		0.105 (0.0620)	

CI：信頼区間、FEV_1：1 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、IC：最大吸気量、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入器、mITT：修正 Intent-to-treat、QD：1 日 1 回投与、SE：標準誤差

注：特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。95% CI に付記されているアスタリスク（*）は、*であれば p<0.05、**であれば p<0.0001 を示す。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも p<0.05 により統計学的に有意といえるわけではない。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

表 60　有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT003013 試験）

試験 (対象集団)	投与群	割付例数 /完了例数 [a]	主要評価項目：第 8 日目の FEV_1 AUC_{0-12} (L) LSM 変化量 (SE)	群間比較 (90% CI)
Aerochamber Plus VHC の使用ありとなしを比較				
PT003013 (mITT)	GFF MDI 14.4/9.6 with Aerochamber Plus VHC	80/70	1.538 (0.0228)	101.4 (100.1, 102.7)
	GFF MDI 14.4/9.6 without Aerochamber Plus VHC		1.516 (0.0227)	

AUC_{x-y}：x 時間から y 時間までの曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入器、mITT：修正 Intent-to-treat、SE：標準誤差、VHC：Valved Holding Chamber
注：　特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。
a　　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

表 61　　有効性を裏付けるその他の第 IIb/III 相試験（PT001002、PT001003 及び PT0031002 試験）

試験 (対象集団)	投与群	割付例数 /完了例数 [a]	主要評価項目					
			FEV_1 AUC_{0-12} (mL)			プラセボ MDI との比較		
			日	n	LSM (SE)	LSM (SE)	95% CI	p 値
PT001002 (mITT)	GP MDI 36	103/89	7	40	1477 (30)	155 (27)	101, 209	<.0001
	GP MDI 18		7	41	1497 (30)	174 (29)	117, 231	<.0001
	GP MDI 9		7	41	1443 (29)	121 (28)	65, 176	<.0001
	GP MDI 4.6		7	39	1514 (29)	191 (28)	136, 247	<.0001
	プラセボ MDI		7	40	1323 (30)			
	Atrovent HFA QID		7	42	1465 (30)	142 (30)	83, 201	<.0001
PT001003 (mITT)	GP MDI 18	140/110	14	58	1448 (22)	158 (26)	107, 208	<.0001
	GP MDI 9		14	58	1416 (22)	126 (26)	75, 177	<.0001
	GP MDI 4.6		14	59	1432 (22)	141 (25)	91, 191	<.0001
	GP MDI 2.4		14	60	1416 (21)	126 (25)	76, 176	<.0001
	GP MDI 1.2		14	53	1386 (22)	95 (26)	45, 146	0.0003
	GP MDI 0.6		14	54	1353 (22)	63 (26)	12, 114	0.0160
	プラセボ MDI		14	52	1290 (23)			
	Spiriva 18 QD		14	55	1514 (22)	224 (26)	173, 275	<.0001
PT0031002 (mITT)	GFF MDI 72/9.6	Part A: 68/50	7	37	1537 (19)	298 (26)	247, 349	<.0001
	GFF MDI 36/9.6	Part B: 50/39	7	38	1529 (19)	290 (26)	239, 342	<.0001
	GP MDI 36		7	35	1429 (20)	189 (28)	135, 244	<.0001
	Spiriva 18 QD		7	53	1434 (17)	195 (25)	147, 244	<.0001
	FF MDI 9.6		7	55	1421 (18)	181 (20)	142, 221	<.0001
	FF MDI 7.2		7	58	1413 (17)	174 (21)	133, 214	<.0001
	プラセボ MDI		7	42	1239 (20)			
	Foradil Aerolizer 12		7	53	1437 (18)	197 (21)	157, 238	<.0001

AUC_{x-y}：x 時間から y 時間までの曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入器、mITT：修正 Intent-to-treat、QD：1 日 1 回投与、QID：1 日 4 回投与、SE：標準誤差
注：　特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。
a　　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

表 62　その他の第 IIb/III 相有効性試験（PT003004、PT003005 及び PT003003 試験）

試験 (対象集団)	投与群	割付例数 /完了例数 [a]	主要評価項目 FEV_1 AUC_{0-12} (mL)			GP MDI との比較			FF MDI との比較		
			日	n	LSM (SE)	LSM (SE)	95% CI	p 値	LSM (SE)	95% CI	p 値
PT003004	GP MDI 36	185/155	7	49	1505 (23)				-50 (26)	-101, 1	0.0539
(mITT) [b]	GFF MDI 36/7.2		7	49	1563 (23)	58 (27)	5, 111	0.0324	8 (26)	-43, 59	0.7564
	GFF MDI 36/9.6		7	42	1556 (24)	51 (27)	-3, 104	0.0623	1 (28)	-55, 56	0.9737
	GFF MDI 18/9.6		7	44	1582 (24)	77 (27)	25, 130	0.0044	27 (27)	-26, 81	0.3113
	GFF MDI 9/9.6		7	50	1591 (23)	86 (26)	34, 138	0.0014	36 (26)	-17, 88	0.1783
	FF MDI 9.6		7	50	1555 (23)	上記参照	上記参照	上記参照			
PT003005	GP MDI 18	159/120	7	57	1452 (19)				See below	See below	See below
(mITT)	GFF MDI 18/9.6		7	59	1591 (19)	139 (22)	97, 182	<.0001	124 (22)	81, 166	<.0001
	GFF MDI 9/9.6		7	52	1547 (19)	95 (23)	51, 139	<.0001	79 (22)	35, 124	0.0005
	GFF MDI 4.6/9.6		7	57	1539 (19)	87 (22)	44, 130	<.0001	71 (22)	29, 114	0.0011
	GFF MDI 2.4/9.6		7	57	1538 (19)	87 (22)	44, 130	<.0001	71 (22)	29, 114	0.0011
	GFF MDI 1.2/9.6		7	60	1508 (19)	57 (21)	15, 99	0.0085	41 (21)	-1, 83	0.0565
	FF MDI 9.6		7	57	1467 (19)	-16 (22)	-59, 27	0.4762			
	Spiriva QD		7	60	1489 (18)	37 (22)	-5, 79	0.0859	21 (21)	-20, 63	0.3141
PT003003	GFF MDI 36/9.6	60/57	7/14	53	1566 (22)	125 (32)	61, 188	0.0001	160 (31)	99, 221	<.0001
(mITT) [b, c]	GP MDI 36	58/57	7/14	49	1441 (23)				35 (32)	-28, 97	0.2719
	FF MDI 9.6	60/59	7/14	57	1406 (22)	上記参照	上記参照	上記参照			
	Foradil Aerolizer	59/57	7/14	55	1439 (22)	-2 (32)	-65, 60	0.9412	33 (31)	-28, 93	0.2914

AUC_{x-y}：x 時間から y 時間までの曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入器、mITT：修正 Intent-to-treat、QD：1 日 1 回投与、SE：標準誤差

注： 特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a 割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

b PT003003 及び PT003004 試験については、対数変換していないデータを示す。主要解析は対数変換したデータを対象として実施したが、そのデータは PT003003 試験の治験総括報告書 本文中の表 40、及び PT003004 試験の治験総括報告書 本文中の表 4-10 に示してある。PT003003 試験では、投与第 7 日及び第 14 日で平均した朝の投与前 FEV_1 平均値のベースラインからの変化量を重要な有効性評価項目とした。

c PT003003 試験は安全性試験であり、主要評価項目は安全性にかかわるものであったため、これらの試験については主要／重要な有効性評価項目の結果を示す。

PT003004 試験の治験総括報告書 表 14.1.1.1、表 14.2.1.1B、PT003005 試験の治験総括報告書 表 14.1.1.1、表 14.2.1.1、及び PT003003 試験の治験総括報告書 表 14.1.1、表 14.2.1.1 から引用

表 63　その他の第 IIb/III 相有効性試験（PT0050801、PT005003 及び PT0010801 試験）

試験 (対象集団)	投与群	割付例数 /完了例数 [a]	主要評価項目					
			FEV_1 AUC_{0-12} (mL)			プラセボ MDI との比較		
			日	n	LSM (SE)	LSM (SE)	95% CI	p 値
PT0050801 (mITT Efficacy) [b]	FF MDI 2.4	34/29	1	32	31 (-14, 76)	81 (19)	ND	<.001
	FF MDI 4.8		1	29	53 (7, 99)	103 (19)	ND	<.001
	FF MDI 9.6		1	25	126 (79, 173)	176 (19)	ND	<.001
	Foradil Aerolizer 12		1	29	133 (88, 179)	ND	ND	ND
	プラセボ MDI		1	25	-50 (-97, -3)			
PT005003 (mITT)	FF MDI 19.2	50/45	1	44	1492 (28)	211 (17)	177, 245	<.0001
	FF MDI 9.6		1	45	1450 (28)	169 (17)	135, 203	<.0001
	FF MDI 7.2		1	46	1445 (28)	164 (17)	130, 198	<.0001
	プラセボ MDI		1	41	1281 (29)			
	Foradil Aerolizer 12		1	44	1489 (28)	208 (17)	174, 242	<.0001
	Foradil Aerolizer 24		1	46	1541 (28)	260 (17)	226, 293	<.0001
PT0010801 (mITT) [c]	GP MDI 144	33/31	1	20	430	248 (40)	168, 327	<.001
	GP MDI 72		1	20	362	180 (39)	103, 257	<.001
	GP MDI 36		1	20	340	158 (39)	81, 235	<.001
	GP MDI 18		1	20	328	146 (40)	66, 225	<.001
	プラセボ MDI		1	20	182			
	Spiriva 18 QD		1	20	380	198 (40)	119, 278	<.001

AUC_{x-y}：x 時間から y 時間までの曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 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、LSM：最小二乗平均、MDI：定量噴霧式吸入器、mITT：修正 Intent-to-treat、ND：未実施、QD：1 日 1 回投与、SE：標準誤差

注：　特記のない限り、用量は μg 単位、1 日 2 回投与である。各試験の検定階層の条件にもよるが、いずれの試験でもすべての比較について必ずしも $p<0.05$ により統計学的に有意といえるわけではない。GP MDI と Spiriva の比較及び FF MDI と Foradil の比較を除き、比較はすべて優越性の検証である。

a　割付例数は ITT 集団としての無作為割付例数である。完了例数は無作為割付けされた全患者のうち試験を完了した患者の例数である。

b　PT0050801 試験については、LSM（SE）ではなく LSM（95% CI）を示す。

c　PT0010801 試験では 31 例が試験を完了したが、1 例は重大な治験実施計画書違反があったため mITT 集団に含まれなかった。この試験の主要評価項目は FEV_1 の検査日ベースラインからの最大変化量であった。90% CI を示す。

PT0050801 試験の治験総括報告書 表 1、表 7a、表 8a、PT005003 試験の治験総括報告書 表 14.1.1.1、表 14.2.1.1、及び PT0010801 試験の治験総括報告書 表 4.1(1)、表 EFF 1.1(2)から引用

2.7.3.7 添付資料 B

2.7.3.7.1 推奨用量の選択に関連する臨床情報の併合解析

GP MDI 及び GFF MDI の用量選択については、第 IIb 相反復投与試験 6 試験（PT001002、PT001003、PT0031002、PT003003、PT003004 及び PT003005 試験）（2.7.3.1.4.2項に記載）の併合解析結果からも、さらなる裏付けを得た。この併合解析の結果を以下に記載する。個々の試験の試験対象集団については各試験の治験総括報告書に記載してある。

2.7.3.7.1.1 第 II 相試験併合解析の試験の対象集団

解析対象集団

ITT 集団及び mITT 集団の定義は、個々の第 II 相試験でそれぞれ定義しており、併合第 II 相 SAP 4.1 項に記載してある。第 II 相試験併合解析の対象となった反復投与試験 6 試験の治療群別患者数を表 64に示す。

表 64 第 II 相試験併合解析に含めた各試験における投与群別患者数（mITT 集団）

投与群 (μg)	PT0031002 (N=104)	PT003003 (N=214)	PT003004 (N=146)	PT003005 (N=132)	PT001002 (N=91)	PT001003 (N=120)	合計 (N=807)
GFF MDI 72/9.6	38						38
GFF MDI 36/9.6	39	53	43				135
GFF MDI 36/7.2			50				50
GFF MDI 18/9.6			45	63			108
GFF MDI 9/9.6			52	56			108
GFF MDI 4.6/9.6				61			61
GFF MDI 2.4/9.6				61			61
GFF MDI 1.2/9.6				65			65
GP MDI 36	38	49	51		45		183
GP MDI 18				60	46	59	165
GP MDI 9					44	59	103
GP MDI 4.6					41	61	102
GP MDI 2.4						60	60
GP MDI 1.2						55	55
GP MDI 0.6						56	56
Atrovent HFA 34					45		45
FF MDI 9.6	60	57	51	62			230
FF MDI 7.2	63						63
FA12	54	55					109
Spiriva 18	56			63		57	176
プラセボ MDI	47				46	60	153

FA：Foradil、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat
注： 全試験を米国で実施し、PT0031002 及び PT003003 試験はオーストラリア及びニュージーランドでも実施した。Spiriva は 1 日 1 回投与、Atrovent HFA は 1 日 4 回投与であるが、それ以外はすべて 1 日 2 回投与であった。N は mITT 集団の患者数。各試験の mITT 集団の定義は併合第 II 相 SAP 3.1 項に記載。
PT0031002 試験の治験総括報告書 表 14.1.3、PT003003 試験の治験総括報告書 表 14.1.1、PT003004 試験の治験総括報告書 表 14.1.3、PT003005 試験の治験総括報告書 表 14.1.3、PT001002 試験の治験総括報告書 表 14.1.3、PT001003 試験の治験総括報告書 表 14.1.3 から引用

第 II 相試験併合解析の対象とした反復投与試験 6 試験の計 807 例を mITT 集団の対象とした。

患者の内訳

第 II 相試験併合解析の mITT 集団 807 例中 761 例（94.3%）が治療を完了した（第 II 相 ISE 表 3.1.1）。全治療群を通した mITT 集団における主な投与中止理由は、有害事象（2.1%）、患者の希望（1.4%）、及び治験実施計画書に規定した中止基準に合致（1.2%）であった。

第 II 相試験併合解析の ITT 集団では、全 941 例中 793 例（84.3%）が治療を完了した（第 II 相 ISE 表 3.1.2）。全治療群を通した ITT 集団における主な投与中止理由は、有害事象（5.5%）、治験実施計画書に規定した中止基準に合致（4.4%）、その他（3.5%）、及び患者の希望（3.2%）であった。

個々の中止理由の頻度は全治療群で概ね低く、mITT 集団及び ITT 集団のいずれも用量に関連した傾向は特に認められなかった（それぞれ第 II 相 ISE 表 3.1.1 及び表 3.1.2）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及び基準値特性

第 II 相試験併合解析の mITT 集団の人口統計学的特性及び基準値特性は、全治療群で概ね類似していた（第 II 相 ISE 表 3.2.1）。白人が 92.3%と多くを占め、男性が 53.4%であり、年齢の平均値及び中央値は約 63 歳（範囲 40～80 歳）であった。体重、身長及び BMI の平均はそれぞれ 82.4 kg、169.6 cm、28.6 kg/m^2 であった。患者のほぼ半数（50.9%）が現喫煙者であり、平均喫煙量は 55.3 pack-years であった。

ITT 集団の人口統計学的特性及び基準値特性は、mITT 集団と類似していた（第 II 相 ISE 表 3.2.2）。

COPD の罹病期間

第 II 相試験併合解析の mITT 集団では、COPD の罹病期間は平均 7.6 年、中央値 6.1 年（範囲 0～41.9 年）で、治療群により若干相違がみられた（第 II 相 ISE 表 3.4）。平均罹病期間が長かった群は、GFF MDI 9/9.6 µg 群 8.1 年、GFF MDI 2.4/9.6 µg 群 8.3 年、プラセボ MDI 群 8.4 年であり、GFF MDI 4.6/9.6 µg 群の 5.7 年が最も短かった。

スパイロメトリー・パラメータ

第 II 相試験併合解析の mITT 集団におけるスクリーニング時の気管支拡張薬投与前及び投与後のパラメータ並びにベースラインのスパイロメトリー・パラメータは、全治療群で概ね同程度であった（第 II 相 ISE 表 3.3.1）。スクリーニング時の気管支拡張前 FEV_1 の正常予測値に対する割合（%FEV1）は 47.8%（各治療群 43.8～51.1%）、気管支拡張後%FEV_1 は 54.5%（各治療群 50.2～57.3%）であった。ベースラインの%FEV_1 は 44.6%（各治療群 42.1～46.9%）であった。

ITT 集団におけるスクリーニング時及びベースライン時のスパイロメトリー・パラメータも mITT 集団と類似していた（第 II 相 ISE 表 3.3.2）。

可逆性試験

気管支拡張薬（Ventolin HFA 又は Atrovent HFA）投与後の FEV_1 が投与前と比較し 200 mL 超改善、又は 12%超かつ 150 mL 超改善した場合を可逆性ありと定義した。第 II 相併合解析の 6 試験すべてで可逆性を評価したが、これは試験対象集団の特徴を明らかにするためのもので、患者の適格性判断には利用しなかった。

スクリーニング時に可逆性を示した割合は、mITT 集団の治療群間でばらつきがみられた（第 II 相 ISE 表 3.3.3）。この割合は全体で 52.9%であり、治療群別では GP MDI 2.4 µg 群の 71.7%が最も高く、GFF MDI 4.6/9.6 µg 群の 32.8%が最も低かった。

治験薬の投与期間及び投与回数

第 II 相試験併合解析の ITT 集団では、7 日間反復投与試験（PT0031002、PT03004、PT003005、及び PT001002 試験）の患者の平均投与日数は全治療群で同程度であり、範囲は 7.5～8.1 日であった（第 II 相 ISE 表 3.5）。投与日数の中央値は 8.0 日で、投与回数の中央値は GFF MDI 群又はその単剤成分である GP MDI 群及び FF MDI 群の 15 回に対し、Foradil 群は 15 回、Spiriva 群は 8 回、Atrovent HFA 群は 29 回、プラセボ MDI 群は 15 回であった。

14 日間反復投与試験（PT003003 及び PT001003 試験）の患者の平均投与日数は全治療群で同程度であり、範囲は 12.9～15.0 日であった。投与日数の中央値は 14.0 日で、投与回数の中央値は GFF MDI 群又はその成分単剤である GP MDI 群及び FF MDI 群の 26～29 回に対し、Foradil 群 28 回、Spiriva 群 15 回、プラセボ MDI 群 29 回であった。

服薬遵守率

第 II 相試験併合解析の ITT 集団における平均服薬遵守率は全治療群で高く、90.3～103.0%であった（第 II 相 ISE 表 3.5）。

2.7.3.7.1.2 第 III 相の用量選択を裏付ける第 II 相試験併合有効性解析の結果

FF MDI の用量選択を裏付ける有効性結果は臨床薬理 2.7.2.3.9.1 項に示す。GP MDI 及び GFF MDI の用量反応性を検討する試験は並行して計画・実施したため、これらの有効性の結果は臨床薬理 2.7.2.3.9.2 項にまとめて記載する。

第 III 相試験で用いる GP MDI の単独投与時及び FF MDI との併用投与時の用量選択に用いた反復投与薬力学試験の併合解析結果を以下に示す。

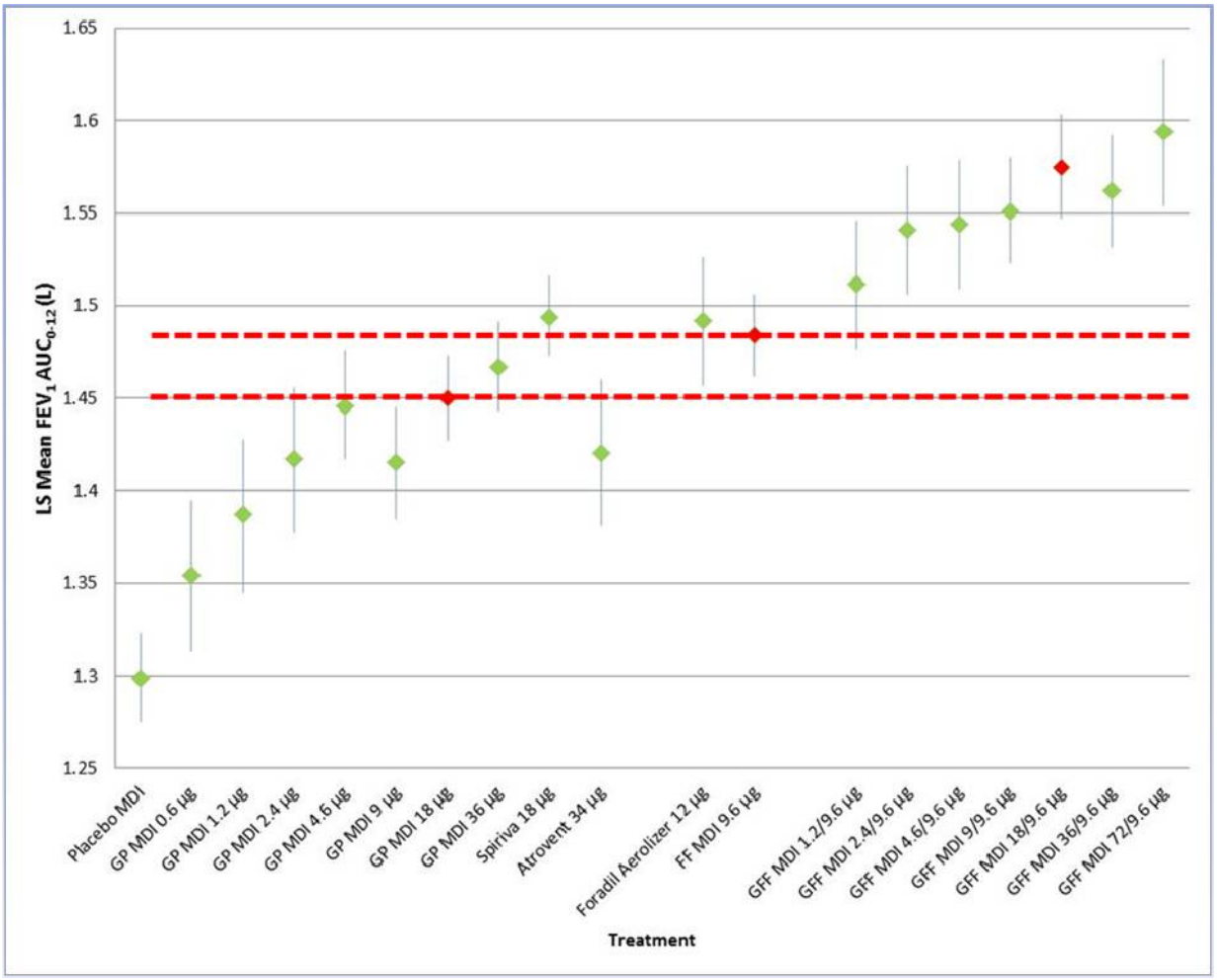
第 II 相試験併合解析

2.7.3.1.4.2項に記載したとおり、第 IIb 相反復投与試験 6 試験（PT0031002、PT003003、PT003004、PT001002、PT001003 及び PT003005 試験）の併合解析を実施した。第 II 相試験併合の目的は、単独投与時及び FF MDI との併用投与時の GP MDI の用量反応性評価を裏付けることであった。併合解析の時点で、FF MDI の用量は既に決定していたことから（9.6 µg）、FF MDI 7.2 µg を含む GFF MDI 及び FF MDI については本項では取り上げず、併合解析の結果として示さない。PT003003 試験以外はすべてクロスオーバー・デザインであった。PT003003 試験は FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ を評価していなかったが、トラフ FEV_1 の併合解析に入れ、同試験のデータはすべて第 1 投与期で得たものとして扱った。

個々の試験では mITT 集団を主要解析集団としていたため、以下に記載する併合解析でも mITT 集団に注目した。ITT 集団を対象とした解析も実施したが、mITT 集団における解析と結果は概ね一致していた。ITT 集団の結果は、表中に示す。

第 IIb 相反復投与試験の全試験を通した治療終了時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の併合解析の結果を図 44 及び第 II 相 ISE 図 4.1.1A（mITT 集団）、並びに第 II 相 ISE 図 4.2.1A（ITT 集団）に示す。また、表形式による解析結果を治療群別に第 II 相 ISE 表 4.1.1A（mITT 集団）及び表 4.2.1A（ITT 集団）に、治療間差を第 II 相 ISE 表 4.1.1B（mITT 集団）及び表 4.2.1B（ITT 集団）に示す。

図 44　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の投与終了時における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の調整済み平均値及び 95%CI（第 II 相試験併合解析、mITT 集団）



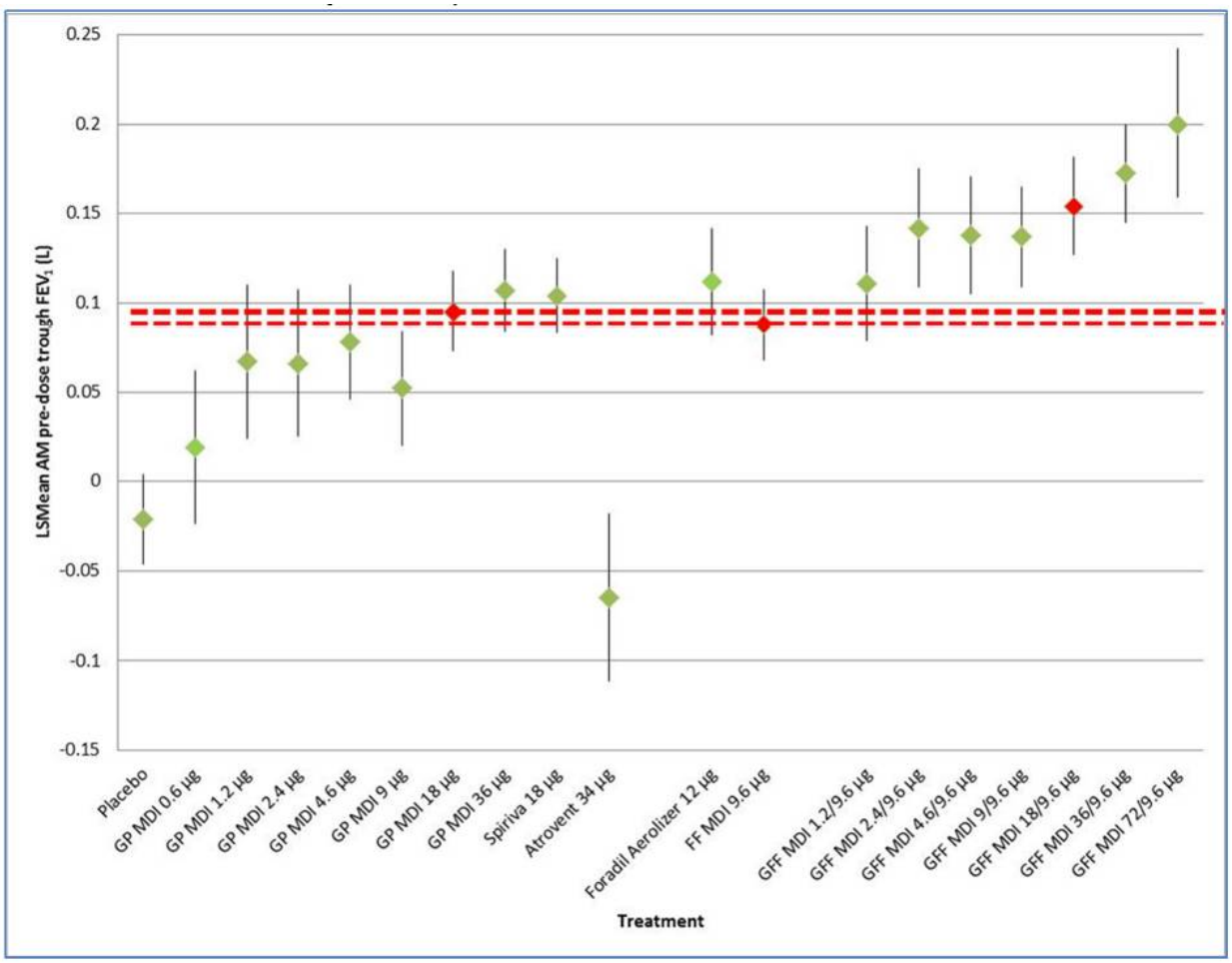
$AUC_{0\text{-}12}$：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、LS：最小二乗、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat
注： PT0031002、PT003004、PT003005、PT001002、及び PT001003 試験の mITT 集団に基づく。
赤破線は GP MDI 18 µg 及び FF MDI 9.6 µg に対する反応を示す。
第 II 相 ISE 表 4.1.1A から引用

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関しては合意された MCID がないため、GP MDI 群の結果を同一薬効群の既承認製剤の結果と比較することによって FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ の変化により得られる臨床的意義を評価することが妥当であると考えた。併合解析において、GP MDI 4.6 µg、18 µg 及び 36 µg 群の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ は、非盲検 Spiriva 群の投与間隔 24 時間の最初の 12 時間における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ と比較して数値的に低かったが、Atrovent HFA 群よりは高く、これら既承認の抗コリン薬 2 剤のほぼ中間に位置していた。GP MDI 9 µg 群では反応推定値が低かったことから、GP MDI 4.6 µg の効果については単調増加すると想定した用量反応よりも高い推定値であった可能性が示唆された。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ による評価では、GP MDI 18 µg 及び FF MDI 9.6 µg 群ともに有意な気管支拡張効果を示したが、数値的には FF MDI 9.6 µg 群がすぐれていた。配合剤では、GFF MDI 72/9.6 µg を除き、GFF MDI 18/9.6 µg が検討した他の用量のいずれと比べても上乗せ効果（FF MDI 9.6 µg と比較した効果増大分）が大きかった。上乗せ効果（GP MDI 18 µg 及び FF MDI 9.6 µg と比較した効果）の大きさが少なくとも 100 mL 近くになったのも、この 2 用量（GFF MDI 72/9.6 µg 及び 18/9.6 µg）に限られた。なお、7 日間の観察期間中における有害事象の発現率は、GFF MDI 18/9.6 µg 群と比較して GFF MDI 72/9.6 µg 群で高かった（11.7% vs 36.6%）（第 II 相 ISS 表 4.1A 参照）。

治療終了時における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に関する併合解析結果を、図 45、第 II 相 ISE 図 4.1.2A（mITT 集団）及び図 4.2.2A（ITT 集団）に示す。また、表形式による併合解析結果を治療群別に第 II 相 ISE 表 4.1.2A（mITT 集団）及び表 4.2.2A（ITT 集団）に、治療間差を第 II 相 ISE 表 4.1.2B（mITT 集団）及び表 4.2.2B（ITT 集団）に示す。

図 45　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の投与終了時における朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（L）の調整済み平均値及び 95%CI（第 II 相試験併合解析、mITT 集団）



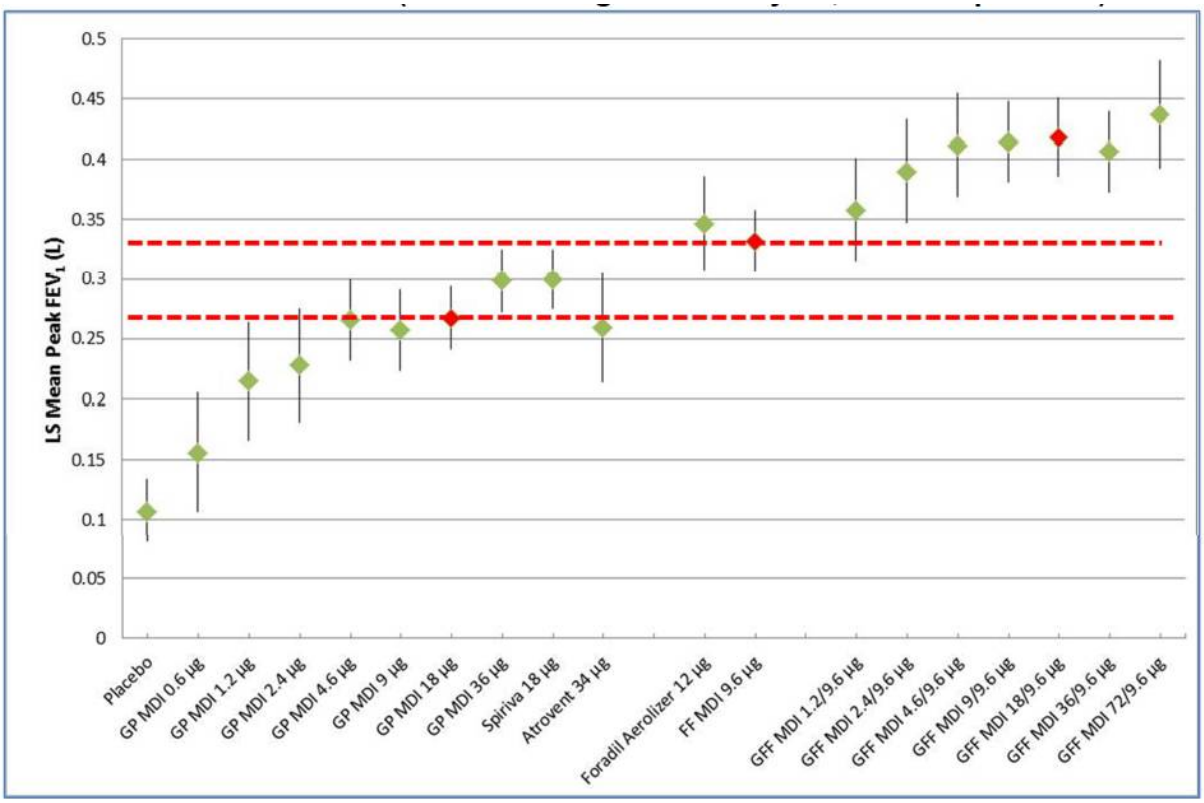
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、LS：最小二乗、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat
注：PT0031002、PT003004、PT003005、PT001002 及び PT001003 試験の mITT 集団に基づく。
PT003003 試験のデータは、すべて第 1 投与期のデータとして含めた。
赤破線は GP MDI 18 µg 及び FF MDI 9.6 µg に対する反応を示す。
第 II 相 ISE 表 4.1.2A から引用

朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に関して、GP MDI 18 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群は同等の気管支拡張効果を示した。GFF MDI 18/9.6 µg 群はより低用量の GFF MDI 群と比較して数値的に高い効果を示した。

朝の投与前のトラフ FEV_1 に関する併合解析では、ベースラインと比較して約 100 mL かつ非盲検 Spiriva と同等の改善をもたらした群は GP MDI 36 µg 群及び 18 µg 群に限られた。Atrovent HFA 群は効果持続期間が短く、トラフ FEV_1 にはほとんど影響しないため、Atrovent HFA 群との比較に大きな意味はなかった。プラセボ MDI との比較で 100 mL を超える差が出ると推定された群も GP MDI 36 µg 群及び 18 µg 群に限られた。

治療終了時における投与後 6 時間までのピーク FEV_1 に関する併合解析結果を図 46、第 II 相 ISE 図 4.1.3A（mITT 集団）及び図 4.2.3A（ITT 集団）に示す。また、表形式による併合解析結果を治療群別に第 II 相 ISE 表 4.1.3A（mITT 集団）及び表 4.2.3A（ITT 集団）に、治療間差を第 II 相 ISE 表 4.1.3B（mITT 集団）及び表 4.2.3B（ITT 集団）に示す。

図 46　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の投与終了時における投与後 6 時間までのピーク FEV_1 のベースラインからの変化量（L）の調整済み平均値及び 95%CI（第 II 相試験併合解析、mITT 集団）



CI：信頼区間、FEV1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、LS：最小二乗、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat
注：PT0031002、PT003004、PT003005、PT001002 及び PT001003 試験の mITT 集団に基づく。
赤破線は FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 18 µg に対する反応を示す。
第 II 相 ISE 表 4.1.3A から引用

治療終了時における投与後 6 時間までのピーク FEV_1 に関して、GP MDI 18 µg 群と FF MDI 9.6 µg 群は同等の気管支拡張効果を示し、数値的には FF MDI 9.6 µg 群がすぐれていた。GFF MDI のいずれの用量群でも、同じ用量の GP MDI 群及び FF MDI 群と比較して大きな気管支拡張効果が認められた。

GP MDI

mITT 集団を対象に、治療終了時における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$、朝の投与前のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1、FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$、及び夕方の投与 12 時間後のトラフ FEV_1 について、全用量の GP MDI をプラセボ MDI と比較したときの治療間差を表 65に示す。点推定値はばらつきが大きかったため、

95% CI も示す。95% CI の下限値を用いて治療効果を考察することでより保守的な評価が可能となり、以下でこれについて詳しく論じる。完全を期すため、Spiriva 18 µg 1 日 1 回及び Atrovent HFA 34 µg 1 日 4 回をプラセボ MDI と比較したデータも提示する。

治療終了時における FEV_1 AUC_{0-2} の併合解析結果を第 II 相 ISE 図 4.1.4A（mITT 集団）及び図 4.2.4A（ITT 集団）に示す。また、表形式による併合解析結果を治療群別に第 II 相 ISE 表 4.1.4A（mITT 集団）及び表 4.2.4A（ITT 集団）に、治療間差を第 II 相 ISE 表 4.1.4B（mITT 集団）及び表 4.2.4B（ITT 集団）に示す。

治療終了時における夕方の投与 12 時間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の併合解析結果を第 II 相 ISE 図 4.1.5A（mITT 集団）及び図 4.2.5A（ITT 集団）に示す。また、表形式による併合解析結果を治療群別に第 II 相 ISE 表 4.1.5A（mITT 集団）及び表 4.2.5A（ITT 集団）に、治療間差を第 II 相 ISE 表 4.1.5B（mITT 集団）及び表 4.2.5B（ITT 集団）に示す。

表 65　GP MDI 投与終了時における FEV_1 AUC_{0-12}、朝の投与前のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1、FEV_1 AUC_{0-2} 及び夕方の投与後のトラフ FEV_1 のプラセボ MDI と比較した調整済み平均差 (mL)（第 II 相試験併合解析、mITT 集団）

	GP MDI vs プラセボ MDI (mL)				
GP MDI 用量	FEV_1 AUC_{0-12} (95% CI)	朝の投与前のトラフ FEV_1 (95% CI)	ピーク FEV_1 (95% CI)	FEV_1 AUC_{0-2} (95% CI)	夕方の投与後のトラフ FEV_1 (95% CI)
36 µg	168 (138, 199)	128 (96, 161)	186 (151, 221)	187 (156, 219)	113 (76, 150)
18µg	152 (122, 181)	117 (86, 147)	165 (132, 199)	174 (144, 204)	133 (99, 167)
9 µg	116 (83, 149)	73 (37, 109)	154 (115, 193)	151 (116, 185)	60 (21, 99)
4.6 µg	147 (115, 180)	99 (63, 135)	161 (123, 200)	158 (124, 192)	116 (77, 154)
2.4 µg	118 (76, 160)	87 (43, 132)	125 (74, 176)	135 (91, 179)	105 (57, 153)
1.2 µg	88 (44, 132)	88 (42, 133)	110 (57, 163)	110 (64, 156)	68 (18, 118)
0.6 µg	55 (12, 99)	40 (-6, 86)[#]	52 (0, 105)[#]	37 (-9, 83)[#]	53 (4, 102)
Spirva 18 µg	196 (167, 224)	125 (95, 156)	197 (163, 230)	190 (160, 220)	164 (130, 198)
Atrovent HFA 34 µg	122 (78, 165)	-44 (-94, 7)[#]	160 (109, 211)	168 (122, 213)	25 (-28, 78)[#]

AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-2}：投与後 0 時間から 2 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、HFA：ハイドロフルオロアルカン、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat、#：統計学的な有意差なし

注： PT0031002、PT003004、PT003005、PT001002 及び PT001003 試験の mITT 集団に基づく。PT003003 試験のデータは朝の投与前のトラフ FEV_1 のみを解析に含め、すべて第 1 投与期のデータとして扱った。推定値は、ベースラインの FEV_1、スクリーニング時の可逆性（%）、試験、期間（試験）及び治療を固定効果として要因に入れた線形モデルに基づいた。患者間相関は複合対称構造を用いてモデル化した。95%CI は t 分布に基づく。ピーク FEV_1 は投与後 6 時間における FEV_1 のベースラインからの最大変化量である。夕方のトラフ FEV_1 は、投与 12 時間後のトラフ FEV_1 である。

第 II 相 ISE 表 4.1.1B、表 4.1.2B、表 4.1.3B、表 4.1.4B 及び表 4.1.5B から引用

GP MDI 36 µg 群及び GP MDI 18 µg 群では、プラセボ MDI 群と比較した朝の投与前のトラフ FEV_1 及び夕方の投与 12 時間後のトラフ FEV_1 の点推定値が 100 mL を超えていた。これら評価項目について GP MDI 18 µg 群の 95% CI の下限値は 86 mL であり、実際の差がこれを下回る可能性は低いことが示された。これより低い用量では、点推定値が低くなるだけでなく、95%CI の下限値も GP MDI 18 µg に比べ 23 mL 以上低下した。例えば、GP MDI 4.6 µg 群の朝の投与前のトラフ

FEV_1データをみると、点推定値ではプラセボ MDI 群との治療間差が 99 mL であるのに対して、95% CI の下限値ではこの差が 63 mL にまで縮小することが示唆された。GP MDI 9 µg 群の朝及び夕の投与前のトラフ FEV_1に関する結果から、GP MDI 4.6 µg 群での推定値は単調増加すると想定した用量反応よりも高かった可能性が示唆された。

ピーク FEV_1又は FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$について広く合意されている MCID はないことから、参考として同一薬効群の既存の 2 製剤、すなわち Atrovent HFA 群及び Spiriva 群との比較を行った。ピーク FEV_1に関して、GP MDI 36 µg 群、18 µg 群及び 4.6 µg 群での値が Atrovent HFA 群のプラセボ MDI 群と比較した反応の点推定値を超えていたが、3 用量の GP MDI 群すべてが、Spiriva 群のプラセボ MDI 群と比較した反応より低い値を示していた。GP MDI 18 µg 群と Atrovent HFA 群の点推定値の差は 5 mL にすぎなかったものの、その 95% CI の下限値は Spiriva 群と Atrovent HFA 群のほぼ中間に位置し、プラセボ MDI 群と比較した差は 132 mL 以上であることが示唆された。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$のデータはこれらの評価項目を複合したものであり、GP MDI 36 µg 群の反応の点推定値は既承認 2 製剤の平均値をやや上回っており、GP MDI 18 µg 群での点推定値はこの平均値をやや下回っていた。ここでもまた、GP MDI 18 µg 群に関する 95% CI の下限値は 122 mL であり、既承認 2 製剤の中間に位置していた。

PT001002、PT001003 試験及びそれ以前に GP MDI を検討した試験のデータ並びに反復投与試験の併合解析結果を総合すると、GP MDI 18 µg 1 日 2 回投与が第 III 相試験でさらに検討すべき用量として最も適切と考えられた。

GFF MDI における GP MDI による上乗せ効果

FF MDI 9.6 µg に GP MDI を追加することによる上乗せ効果についてより包括的に評価するため、治療終了時点における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$、朝の投与前のトラフ FEV_1、投与後 6 時間までのピーク FEV_1、FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$及び夕方の投与 12 時間後のトラフ FEV_1について、GFF MDI 群を FF MDI 9.6 µg 群と比較した治療間差の点推定値及び 95% CI を求めた（表 66）。95% CI の下限値を用いて治療効果を考察することでより保守的な評価が可能になると考えた。

表 66　GFF MDI 投与終了時における FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$、朝の投与前のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1、FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$及び夕方の投与後トラフ FEV_1の FF MDI 9.6 µg と比較した調整済み平均差（mL）（95% CI）（第 II 相試験併合解析、mITT 集団）

	GFF MDI vs FF MDI 9.6 µg (mL)				
GFF MDI 用量	FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ (95% CI)	朝の投与前のトラフ FEV_1 (95% CI)	ピーク FEV_1 (95% CI)	FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$ (95% CI)	夕方の投与後の FEV_1 (95% CI)
72/9.6 µg	110 (68, 152)	112 (68, 156)	99 (52, 146)	101 (58, 143)	54 (2, 105)
36/9.6 µg	79 (46, 111)	85 (53, 116)	74 (36, 111)	62 (27, 96)	52 (12, 92)
18/9.6 µg	91 (60, 121)	66 (36, 97)	84 (48, 121)	85 (52, 117)	75 (39, 111)
9/9.6 µg	67 (37, 98)	49 (18, 80)	72 (35, 109)	66 (33, 99)	59 (22, 96)
4.6/9.6 µg	60 (23, 97)	50 (15, 85)	70 (25, 116)	63 (24, 102)	39 (-4, 83) #
2.4/9.6 µg	57 (20, 94)	54 (19, 89)	46 (2, 90)	44 (6, 83)	40 (-4, 83) #
1.2/9.6 µg	28 (-8, 64)#	23 (-12, 57) #	16 (-28, 60) #	27 (-12, 65) #	13 (-30, 55) #

$AUC_{0\text{-}12}$：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}2}$：投与後 0 時間から 2 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat、#：統計学的な有意差なし

注： PT0031002、PT003004、PT003005、PT001002 及び PT001003 試験の mITT 集団に基づく。推定値は、ベースラインの FEV_1、スクリーニング時の可逆性（%）、試験、期間（試験）及び治療を固定効果として要因に入れた線形モデルに基づいた。患者間相関は複合対称構造を用いてモデル化した。95%CI は t 分布に基づく。ピーク FEV_1 は投与後 6 時間における FEV_1 のベースラインからの最大変化量である。夕方のトラフ FEV_1 は、投与 12 時間後のトラフ FEV_1 である。
第 II 相 ISE 表 4.1.1B、表 4.1.2B、表 4.1.3B、表 4.1.4B 及び表 4.1.5B から引用

GFF MDI 群と FF MDI 9.6 µg 群とを比較することにより、GP MDI の増量が GFF MDI に及ぼす効果の程度を推定した。朝の投与前のトラフ FEV_1 に関して、FF MDI 9.6 µg 群と比較した GFF MDI 2.4/9.6～9/9.6 µg 各群の差の推定値は 49～54 mL であり、95% CI の下限値は 15～19 mL であった。GFF MDI 18/9.6 µg 群での差の推定値は 66 mL、95% CI 下限値は 36 mL であった。GFF MDI 36/9.6 µg 群及び GFF MDI 72/9.6 µg 群での差の推定値はそれぞれ 85 mL 及び 112 mL、95% CI 下限値はそれぞれ 53 mL 及び 68 mL であった。

夕方の投与 12 時間後のトラフ FEV_1 では、GFF MDI 18/9.6 µg 群が最も大きな点推定値（75 mL）及び 95% CI 下限値（39 mL）を示した。この評価項目でさらに注目されるのは、FF MDI 9.6 µg 群と比較して統計学的に有意に高い値を示したのが GFF MDI 9/9.6 µg 以上の用量群に限られた点である。

ピーク FEV_1 に関しては、推定効果が GFF MDI 18/9.6 µg 群の 84 mL を上回ったのは GFF MDI 72/9.6 µg 群の 99 mL に限られ、また両群の 95% CI 下限値は同程度であった（それぞれ 48 mL 及び 52 mL）。GFF MDI 9/9.6 µg 群及び 4.6/9.6 µg 群の点推定値及び 95% CI 下限値は、GFF MDI 18/9.6 µg 群に比べ 12～23 mL 低かった。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$ に関しても同様のパターンが認められた。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ に関しては、推定効果が GFF MDI 18/9.6 µg 群の 91 mL を上回ったのは GFF MDI 72/9.6 µg 群の 110 mL に限られ、また両群の 95% CI 下限値は同程度であった（それぞれ 60 mL 及び 68 mL）。GFF MDI 9/9.6 µg 群及び 4.6/9.6 µg 群の点推定値及び 95% CI 下限値は、GFF MDI 18/9.6 µg 群に比べ 23～37 mL 低かった。

以上のデータから、グリコピロニウム臭化物 18 µg をホルモテロール 9.6 µg に追加したときに、すべての評価項目で妥当な効果が得られると考えられた。これより低い用量では必要な効果が得られず、またグリコピロニウム臭化物の用量を倍の 36 µg にしても、いずれの評価項目でも大きな効果の増大は得られないと考えられた。

COPD 重症度（中等症、重症／最重症）別の反応

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ について COPD の重症度（中等症、重症／最重症）別の評価を行った。mITT 集団における結果を表 67に示し、ITT 集団での結果は第 II 相 ISE 表 4.2.6 に示す。

表 67　COPD の重症度別の FEV_1 AUC_{0-12}（第 II 相試験併合解析、mITT 集団）

	ベースライン FEV_1（L）		対照群との差（mL）、最小二乗平均（SE）[a]		
COPD 重症度	N	平均（SD）	GP MDI 18 µg	FF MDI 9.6 µg	プラセボ MDI
GFF MDI 18/9.6 µg					
中等症	62	1.594 (0.4639)	103 (23)	84 (20)	259 (26)
重症/最重症	41	0.944 (0.2909)	109 (2.5)	69 (24)	235 (30)
GP MDI 18 µg					
中等症	92	1.492 (0.4887)	NA	-20 (21) [#]	156 (20)
重症/最重症	64	0.973 (0.2770)	NA	-40 (23) [#]	126 (25)

AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 秒量、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム臭化物、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-treat、NA：該当せず、SD：標準偏差、SE：標準誤差、#：統計学的な有意差なし
注： 第 1 日来院における投与 60 分前と 30 分前との値の平均をベースライン値とした。
a　最小二乗平均値、最小二乗平均値の差及びそれらの標準誤差は、ベースラインの FEV_1、スクリーニング時の可逆性（%）、試験、期間（試験）、治療、COPD 重症度、重症度と治療の交互作用を固定要因として含む FEV_1 AUC_{0-12} に関する線形モデルに基づいた。患者間相関は複合対称構造を用いてモデル化した。95% CI は t 分布に基づく。
第 II 相 ISE 表 4.1.6 から引用

この解析結果から、COPD の重症度（中等症、重症／最重症）に関係なく、GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg が第 III 相試験で検討する用量として適切であることが裏付けられた。

併合解析の結論

以上のように、複数の評価項目を通した GP MDI の併合解析データから、GP MDI の用量としては 18 µg が支持された。GFF MDI を FF MDI 9.6 µg と比較した併合解析により、FF MDI 9.6 µg に GP MDI の用量を倍にして追加したときの効果増大について評価することができた。この評価結果及び様々な用量の GFF MDI を同等用量の GP MDI と比較した結果に基づくと、GFF MDI 18/9.6 µg が妥当な効果増大をもたらし、用量を倍の GFF MDI 36/9.6 µg にしても大きな効果の増大は得られないと考えられた。

2.7.4　臨床的安全性

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 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 諸言 11
2.7.4.1.1.2 用量表示に関する取り決め 11
2.7.4.1.1.3 非臨床安全性試験プログラム 12
2.7.4.1.1.4 臨床開発プログラム 12
2.7.4.1.1.4.1 完了済みの臨床試験 12
2.7.4.1.1.4.2 進行中の臨床試験 23
2.7.4.1.1.5 各試験の説明 25
2.7.4.1.1.5.1 COPD 患者を対象とした主要な第 III 相 24 週間臨床試験－併合試験 25
2.7.4.1.1.5.2 COPD 患者を対象とした第 III 相長期継続投与試験 25
2.7.4.1.1.5.3 進行中の臨床試験 26
2.7.4.1.1.6 併合解析に用いた試験及び安全性の評価項目 26
2.7.4.1.1.6.1 主要な第 III 相 24 週間試験の併合試験グループ 26
2.7.4.1.1.6.2 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合試験グループ 27
2.7.4.1.1.7 安全性評価項目 27
2.7.4.1.1.7.1 併合試験グループ 27
2.7.4.1.1.7.2 個々の試験 28
2.7.4.1.1.8 解析方法 29
2.7.4.1.1.8.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合解析 29
2.7.4.1.1.8.2 第 III 相長期継続投与試験 32
2.7.4.1.1.8.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 32
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 32
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 32
2.7.4.1.2.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 32
2.7.4.1.2.1.2 第 III 相長期継続投与試験 33
2.7.4.1.2.1.3 第 IIb 相反復投与試験（7～14 日間）の併合データ 34
2.7.4.1.2.2 曝露状況 34
2.7.4.1.2.2.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 34
2.7.4.1.2.2.2 第 III 相長期継続投与試験 35
2.7.4.1.2.2.3 第 IIb 相反復投与試験（7～14 日間）の併合データ 36
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 36
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 36
2.7.4.1.3.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 36
2.7.4.1.3.1.2 第 III 相長期継続投与試験 36
2.7.4.1.3.1.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 37
2.7.4.1.3.2 COPD の重症度及び罹患期間 37

2.7.4.1.3.2.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 37
2.7.4.1.3.2.2 第 III 相長期継続投与試験 38
2.7.4.1.3.2.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 38
2.7.4.1.3.3 COPD 増悪の発現歴 38
2.7.4.1.3.3.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 38
2.7.4.1.3.3.2 第 III 相長期継続投与試験 38
2.7.4.1.3.4 病歴・手術歴及び心血管イベント危険因子 39
2.7.4.1.3.4.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 39
2.7.4.1.3.4.2 第 III 相長期継続投与試験 39
2.7.4.1.3.5 前治療薬及び併用薬 40
2.7.4.1.3.5.1 COPD 治療薬 40
2.7.4.1.3.5.2 COPD 治療薬以外の薬剤 40

2.7.4.1.4 日本人集団における治験薬への曝露状況 41
2.7.4.1.4.1 日本人集団における曝露状況 41
2.7.4.1.4.1.1 第 III 相 24 週間投与試験（PT003014 試験） 41
2.7.4.1.4.1.2 第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験） 42
2.7.4.1.4.2 日本人集団における被験者内訳 42
2.7.4.1.4.2.1 第 III 相 24 週間試験（PT003014 試験） 42
2.7.4.1.4.2.2 第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験） 42
2.7.4.1.4.3 日本人集団における人口統計学的及びベースライン特性 43
2.7.4.1.4.3.1 第 III 相 24 週間試験（PT003014 試験） 43
2.7.4.1.4.3.2 第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験） 43

2.7.4.2 有害事象 44

2.7.4.2.1 有害事象の解析 44
2.7.4.2.1.1 有害事象の全般的概要 44
2.7.4.2.1.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 44
2.7.4.2.1.1.2 第 III 相長期継続投与試験 46
2.7.4.2.1.1.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 46
2.7.4.2.1.1.4 COPD 患者を対象としたその他の第 III/IIIb 相試験 49
2.7.4.2.1.1.5 COPD 患者を対象としたその他の第 IIb 相反復投与（7～28 日間）試験 50
2.7.4.2.1.1.6 COPD 患者を対象とした第 I/IIa 相単回投与試験 50
2.7.4.2.1.1.7 健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験 50
2.7.4.2.1.2 比較的発現頻度の高かった有害事象 51
2.7.4.2.1.2.1 有害事象 51
2.7.4.2.1.2.2 重症度別の有害事象 54
2.7.4.2.1.3 死亡 56
2.7.4.2.1.3.1 主要第 III 相 24 週間試験 56
2.7.4.2.1.3.2 第 III 相長期継続投与試験 59
2.7.4.2.1.3.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 59
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 60
2.7.4.2.1.4.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 60
2.7.4.2.1.4.2 第 III 相長期継続投与試験 61
2.7.4.2.1.4.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 61
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 62

2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象 62
2.7.4.2.1.5.2 注目すべき有害事象 63
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 63
2.7.4.2.1.6.1 LABA の潜在的なクラスエフェクトに相当する事象 64
2.7.4.2.1.6.2 LAMA の潜在的クラスエフェクトに相当する事象 66
2.7.4.2.1.6.3 心血管イベント 67
2.7.4.2.2 日本人集団における有害事象の解析 70
2.7.4.2.2.1 主要第 III 相 24 週間試験（PT003014 試験） 70
2.7.4.2.2.1.1 有害事象の概要（PT003014 試験） 70
2.7.4.2.2.1.2 比較的発現頻度の高かった有害事象（PT003014 試験） 72
2.7.4.2.2.1.3 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（PT003014 試験） 74
2.7.4.2.2.1.4 重症度別の有害事象（PT003014 試験） 76
2.7.4.2.2.1.5 死亡（PT003014 試験） 79
2.7.4.2.2.1.6 重篤な有害事象（PT003014 試験） 79
2.7.4.2.2.1.7 その他の重要な有害事象（PT003014 試験） 81
2.7.4.2.2.1.7.1 投与中止に至った有害事象（PT003014 試験） 81
2.7.4.2.2.1.7.2 注目すべき有害事象（PT003014 試験） 83
2.7.4.2.2.2 第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験） 83
2.7.4.2.2.2.1 有害事象の要約（PT010007 試験） 83
2.7.4.2.2.2.2 比較的発現頻度の高かった有害事象（PT010007 試験） 84
2.7.4.2.2.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010007 試験） 85
2.7.4.2.2.2.4 死亡（PT010007 試験） 85
2.7.4.2.2.2.5 重篤な有害事象（PT010007 試験） 86
2.7.4.2.2.2.6 投与中止に至った有害事象（PT010007 試験） 86
2.7.4.2.3 症例の叙述 86
2.7.4.3 臨床検査値の評価 88
2.7.4.3.1 血糖値 88
2.7.4.3.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 88
2.7.4.3.1.2 第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験） 90
2.7.4.3.1.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 91
2.7.4.3.2 カリウム値 91
2.7.4.3.2.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ 91
2.7.4.3.2.2 第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験） 93
2.7.4.3.2.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ 94
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 95
2.7.4.4.1 バイタルサイン 95
2.7.4.4.1.1 経時的なバイタルサイン 95
2.7.4.4.1.1.1 主要第 III 相 24 週間試験 95
2.7.4.4.1.1.2 第 III 相長期継続投与試験 95
2.7.4.4.1.2 臨床的に重要と考えられる変動範囲に該当するバイタルサインの変動 96
2.7.4.4.1.2.1 主要第 III 相 24 週間試験 96
2.7.4.4.1.2.2 第 III 相長期継続投与試験 102
2.7.4.4.2 心血管系に対する安全性 102

2.7.4.4.2.1 12 誘導心電図 103
2.7.4.4.2.1.1 心電図パラメータの経時変化 103
2.7.4.4.2.1.2 臨床的に重要と考えられる変動範囲に該当する心電図パラメータ値の発現例 104
2.7.4.4.2.2 QT/QTc 評価試験（Thorough QT/QTc 試験：PT003009 試験） 110
2.7.4.4.2.3 24 時間連続ホルター心電図検査（PT003007 試験及び PT003003 試験） 111
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 112
2.7.4.5.1 内因性因子 112
2.7.4.5.1.1 年齢 115
2.7.4.5.1.2 性別 115
2.7.4.5.1.3 人種 116
2.7.4.5.1.4 COPD の重症度 116
2.7.4.5.1.5 糖尿病 117
2.7.4.5.1.6 腎機能 118
2.7.4.5.2 外因性因子 119
2.7.4.5.2.1 喫煙歴 121
2.7.4.5.2.2 ベースライン時の ICS 使用 121
2.7.4.5.2.3 β 遮断薬の使用 122
2.7.4.5.2.4 利尿薬の使用 123
2.7.4.5.3 薬物相互作用 124
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 125
2.7.4.5.5 過量投与 125
2.7.4.5.6 薬物乱用 126
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 126
2.7.4.5.7.1 治療終了以降の有害事象 126
2.7.4.5.7.2 治験薬による治療終了以降の重篤な有害事象 126
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 126
2.7.4.6 市販後データ 127

表目次

表 1 GP MDI 及び GFF MDI について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力価／用量の比較 11
表 2 GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験（無作為割付けされた全被験者） 16
表 3 第 III 相試験プログラムにおける FF MDI、GP MDI 及び GFF MD の用量の設定根拠とした臨床的安全性試験 22

表 4　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価する進行中の臨床試験 24
表 5　LAMA 又は LABA の潜在的なクラスエフェクトに相当する基本語 30
表 6　被験者の内訳及び早期中止例－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 32
表 7　被験者の内訳及び早期中止例（PT003006 試験及び PT003007 試験でプラセボ以外の群に無作為割付けされた被験者全例のデータ） 33
表 8　治験薬への曝露状況－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 34
表 9　治験薬への曝露状況－第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験、安全性解析対象集団） 35
表 10　日本人集団における治験薬への曝露状況（安全性解析集団）（PT003014 試験） 42
表 11　有害事象の全般的概要－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 45
表 12　各治療期の最初 7 日以内に認められた有害事象の概要：第 II 相臨床試験の併合データ（安全性解析対象集団） 47
表 13　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療群で 2%以上）－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 51
表 14　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療群で曝露期間で調整した発現率が 50 件／1000 人・年以上）－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 52
表 15　PT003008 試験の全 52 週間において比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療群で曝露期間で調整した発現率が 50 件／1000 人・年以上）（安全性解析対象集団） 53
表 16　有害事象の重症度の概要及び比較的発現頻度の高かった重度の有害事象（いずれかの治療群で 1%以上）－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 54
表 17　原因別の死亡－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 56
表 18　いずれかの治療群で 1%以上に認められた重篤な有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 60
表 19　いずれかの治療群で曝露期間で調整した発現率が 10 件/1000 人・年以上であった重篤な有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 60
表 20　いずれかの治療群で 1%以上に認められた投与中止に至った有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 62
表 21　LABA のクラスエフェクトに関連する可能性がある有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団） 64

表 22　LAMA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....66
表 23　注目すべき心血管系の有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....67
表 24　日本人集団における有害事象の概要（PT003014 試験、安全性解析対象集団）.....71
表 25　日本人集団において高頻度に認められた有害事象（日本人集団において 3 例以上）及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）.....73
表 26　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）.....75
表 27　重症度別の有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）.....77
表 28　日本人集団において認められた重度の有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）.....77
表 29　日本人集団における重篤な有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）.....80
表 30　日本人集団における投与中止に至った有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）.....82
表 31　GFF MDI における有害事象の全般的概要（PT010007 試験、日本人安全性解析対象集団）.....83
表 32　GFF MDI において比較的発現頻度の高かった有害事象（GFF MDI で 3 例以上、PT010007 試験、日本人安全性解析対象集団）.....84
表 33　GFF MDI において死亡に至った有害事象（PT010007 試験、日本人安全性解析対象集団）.....85
表 34　死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び ALT、AST 又は総ビリルビンの増加が認められた被験者に関する症例の叙述の記載箇所.....86
表 35　血糖値のベースラインからの変化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....88
表 36　ベースライン以降にみられた臨床的に重要と考えられる変動に該当する血糖値変動の発現又は悪化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....90
表 37　カリウム値のベースラインからの変化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....91
表 38　ベースライン以降にみられた臨床的に重要と考えられる変動範囲（PCS）に該当する臨床検査値の新たな発現又は悪化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....93
表 39　ベースライン以降に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003014 試験（PT003014 試験の安全性解析対象集団）.....97

表 40 ベースライン以降に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003006 試験（PT003006 試験の安全性解析対象集団）.....99
表 41 ベースライン以降に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003007 試験（PT003007 試験の安全性解析対象集団）.....101
表 42 ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003014 試験（PT003014 試験の安全性解析対象集団）.....105
表 43 ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003006 試験（PT003006 試験の安全性解析対象集団）.....107
表 44 ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003007 試験（PT003007 試験の安全性解析対象集団）.....109
表 45 年齢、性別、人種別の GFF MDI において有害事象として報告された副作用－主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....113
表 46 COPD 重症度及び糖尿病合併ごとの GFF MDI において有害事象として報告された副作用－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....114
表 47 GFF MDI で有害事象として報告された喫煙歴、ICS 使用、β 遮断薬使用、利尿薬使用別の副作用－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）.....120

図目次

図 1 GFF MDI、GP MDI、FF MDI の臨床開発プログラムにおいて完了した試験の概要（安全性解析対象集団）.....14

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BD	ブデソニド
BFF	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物
BGF	ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物
BID	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index
bpm	1 分間あたりの心拍数
CI	信頼区間
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CTCAE	有害事象共通用語規準
ECG	心電図
FEV_1	1 秒量
FF	ホルモテロールフマル酸塩
GFF	グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GP	グリコピロニウム臭化物
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
LLN	基準値下限
MACE	主要心血管イベント
MDI	定量噴霧式吸入剤
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PCS	臨床的に重要と考えられる変動範囲
PK	薬物動態
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔
ΔΔQTcI	プラセボにより補正した QTcI のベースラインからの変化量
SAP	統計解析計画書
SD	標準偏差
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
TQT	Thorough QT/QTc
ULN	基準値上限

略語及び専門用語	用語の説明
VHC	Valved holding chamber

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 諸言

本申請は、医薬品グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤（以下、GFF MDI 又は PT003 と記載）に関するものであり、本剤は長時間作用性抗コリン薬（LAMA）のグリコピロニウム臭化物と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）ホルモテロールフマル酸塩水和物の配合剤である。GFF MDI は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の成人患者の治療を目的として開発された。また、本配合剤（GFF MDI）について適切な比較を行うため、GFF MDI の個々の配合成分についても各単剤（以下、グリコピロニウム定量噴霧式吸入剤［GP MDI］又は PT001 及び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］又は PT005 と記載）として検討を加え、比較対照として十分に適格であることを示した。

本概要には、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性プロファイルを記載する。

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

2.7.4.1.1.2 用量表示に関する取り決め

米国ではグリコピロニウムの名称が国際的な規約と異なっており、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も異なっている（表 1）。2012 年 12 月よりも前に実施した試験ではいずれも、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく用量表記が用いられていた。しかし、国際一般名に準拠するため、2012 年 12 月以降に実施した試験ではすべて、グリコピロニウムの用量をグリコピロニウム（臭化物アニオンを除いた形）として表記した。このような名称の違いは製剤処方の変更を意味するものではなく、力価（含量）／用量の表記法の変更にすぎない。

各試験の治験総括報告書と一致させるため、本文書における GP MDI 及び GFF MDI の力価／用量の表示はすべて、特に記載のない限り各試験の実施時点で用いていた名称に基づいている。したがって、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）。さらに、GFF MDI 及び FF MDI に含まれる FF の用量は全臨床試験を通じ、ホルモテロールフマル酸塩として表記した（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 について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力価／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

表 1　GP MDI 及び GFF MDI について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力価／用量の比較

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

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

特に記載のない限り、本概要では、MDI（例：GFF MDI、FF MDI、GP MDI）の用量表示はすべて、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の量とする。

2.7.4.1.1.3　非臨床安全性試験プログラム

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI についてはラット及びイヌを用いた非臨床吸入投与毒性試験を実施した。また、グリコピロニウムについては吸入投与によるがん原性試験を実施し、ホルモテロールフマル酸塩については吸入及び経口投与によるがん原性試験を実施した。全体として、吸入投与毒性試験プログラムでは、同種同効薬に共通する影響が認められたが、臨床試験において追加の安全性モニタリングを必要とする新たな毒性や異常な毒性は認められなかった。

2.7.4.1.1.4　臨床開発プログラム

2.7.4.1.1.4.1　完了済みの臨床試験

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を裏付ける臨床開発プログラムとして、合計 27 本の臨床試験（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）が完了している（図 1、表 2）。これらの試験の結果はそれぞれの治験総括報告書に記載しており、本申請資料の個々の試験のまとめ 2.7.6 項に要約している。

本概要に記載する第 III 相臨床開発プログラムは、3 つの主要な有効性・安全性試験である 24 週間の第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）で構成される。2.7.4.1.1.6項に記載したように、安全性の解析にあたり、これら 3 試験のデータを併合した。また、臨床開発プログラムには、PT003006 試験及び PT003007 試験からの第 III 相二重盲検長期継続投与試験（PT003008 試験）も含まれており、最初 24 週間のデータ（PT003006 試験と PT003007 試験のデータ）とその後 28 週間の継続投与期のデータ（PT003008 試験）が得られており、曝露期間は最長で計 52 週間に及ぶ。さらに、GFF MDI 群を含む PT010006 試験からの継続試験である PT010007 試験からも、52 週間のデータが得られている。

上記以外にさらに短期間及び／又はクロスオーバーデザインの第 III/IIIb 相試験として、4 週間の二重盲検、クロスオーバー、肺機能試験 2 試験（PT003011 試験及び PT003012 試験）、7 日間の非盲検、クロスオーバー、吸入スペーサー（valved holding chamber［VHC］）試験（PT003013 試験）、4 週間の非盲検、単群、投与量インジケータ試験（PT003016 試験）、並びに 2 週間の二重盲検、クロスオーバー、気道画像検査試験（PT003018 試験）も実施した。

第 I 相及び第 II 相臨床試験として、広範囲の用量の GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI を検討した 17 試験も実施した。これら 17 試験のうち 8 試験は、COPD 患者を対象とした第 IIb 相反復投

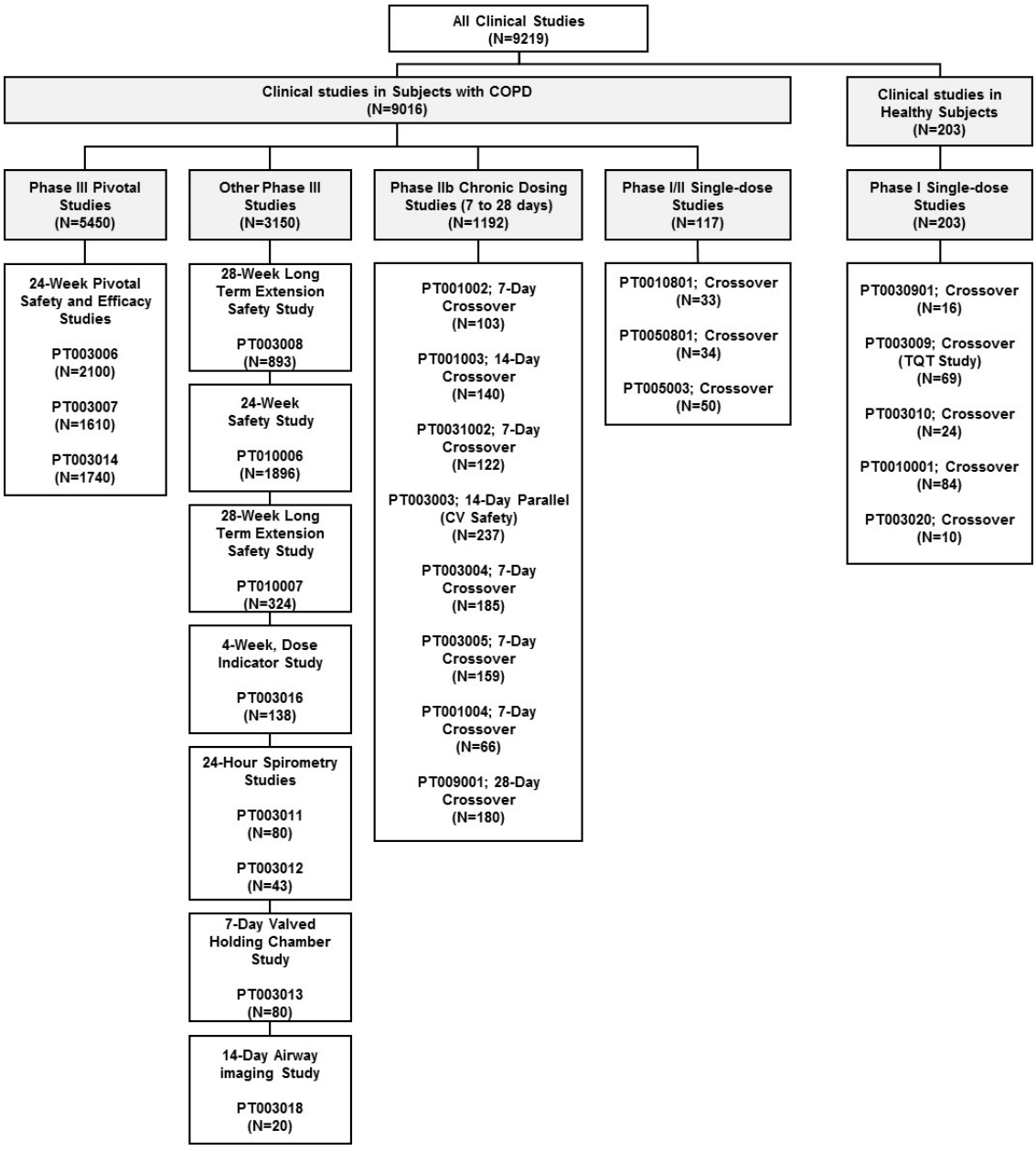
与試験（7～28 日間）であった（PT001002、PT001003、PT0031002、PT003003、PT003004、PT003005、PT001004 及び PT009001 試験）。2.7.4.1.1.6項に記載したように、安全性の解析にあたり、これら 8 試験のうち 6 試験（PT001002、PT001003、PT0031002、PT003003、PT003004 及び PT003005 試験）のデータを併合した。また、単回投与試験として、COPD 患者を対象とした 3 試験（PT0010801、PT0050801、PT005003 試験）及び健康被験者を対象とした 5 試験（PT0030901、PT003009、PT003010、PT010001、PT003020 試験）も実施した。

完了済みの臨床試験のデザインは表 2及び個々の試験のまとめ 2.7.6 項に記載している。

本概要では、主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データを最も重要な評価として位置付けている。また、第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）のデータ及び第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験（PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）の併合データについても考察する。日本人の安全性評価については、PT003014 試験に加え、PT010006 試験からの継続試験である PT010007 試験結果を提示する。試験のグループ化及び適用すべき安全性解析の説明については、それぞれ2.7.4.1.1.6項及び2.7.4.1.1.7項を参照すること。

配合剤 GFF MDI 及びその個々の単剤成分である GP MDI 及び FF MDI の臨床的安全性評価プログラムは、ICH ガイドラインの医薬品の臨床試験の実施に関する基準を遵守し、かつ各国及び地域の規則及びガイダンスに従って実施したものである。

図 1　　GFF MDI、GP MDI、FF MDI の臨床開発プログラムにおいて完了した試験の概要（安全性解析対象集団）



BD：ブデソニド、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、COPD：慢性閉塞性肺疾患、CV：心血管（系）、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、MDI：定量噴霧式吸入剤、TQT：QT/QTc 評価試験（Thorough QT/QTc 試験）

注：N 値は GFF MDI、GP MDI、FF MDI、BFF MDI、BD MDI、放射標識 GFF MDI、プラセボ MDI、Spiriva 及び Foradil を含むいずれかの治験薬投与を受けた被験者数を示している。

注：PT010006 試験には日本人症例が含まれており、その内訳は BGF MDI 139 例、GFF MDI 138 例、BFF MDI 70 例、Symbicort TBH 69 例であった。

注：PT003008 試験の被験者（893 例）は PT003006 試験及び PT003007 試験の被験者として計上したため、COPD 患者を対象とした臨床試験及び全臨床試験の総被験者数には含めていない。ただし、PT003008 試験の安全

性解析対象集団に含まれ、PT003007 試験の安全性解析対象集団には含まれなかった、2 試験で重複して投与を受けていた 1 例は例外である。

表 2　　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験（無作為割付けされた全被験者）

試験番号（開発の相）	安全性評価項目	試験デザイン	投与群及び被験者数 [a]	
COPD 患者を対象とした主要第 III 相臨床試験				
PT003006（III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、AC、PG、24 週間試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=527 GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回、N=451 FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回、N=452	Spiriva Handihaler 18 µg 1 日 1 回（OL）、N=453 プラセボ MDI 1 日 2 回、N=220
PT003007（III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、24 時間連続ホルター心電図	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、PG、24 週間試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=512 GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回、N=440	FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回、N=439 プラセボ MDI 1 日 2 回、N=224
PT003014（III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、PG、24 週間試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=555 GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回、N=480	FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回、N=483 プラセボ MDI 1 日 2 回、N=238
COPD 患者を対象としたその他の第 III 相臨床試験				
PT003008（III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	PT003006 試験及び PT003007 試験からの MC、R、DB、AC、PG、28 週間継続投与試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=290 GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回、N=219	FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回、N=213 Spiriva Handihaler 18 µg 1 日 1 回（OL）、N=171
PT010006（III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、AC、24 週間試験	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=640 GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=627	BFF MDI 320/9.6 µg 1 日 2 回、N=316 Symbicort TBH 400/12 µg 1 日 2 回、N=319

表 2　　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験（無作為割付けされた全被験者）

試験番号（開発の相）	安全性評価項目	試験デザイン	投与群及び被験者数[a]	
PT010007[b]（III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	PT010006 試験に参加した中等症から最重症の日本人 COPD 患者を対象とした MC、R、DB、AC、28 週間継続投与試験	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=139 GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=138	BFF MDI 320/9.6 µg 1 日 2 回、N=70 Symbicort TBH 400/12 µg 1 日 2 回、N=69
PT003011（IIIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、4 週間、3 期クロスオーバー試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=75 プラセボ MDI 1 日 2 回、N=72	Spiriva Respimat 5 µg 、N=73
PT003012（IIIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、4 週間、2 期クロスオーバー試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=40	プラセボ MDI、N=40
PT003013（III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、OL、7 日間、2 期クロスオーバー試験	吸入スペーサー（VHC）使用による GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=74	吸入スペーサー（VHC）非使用での GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=78
PT003016（IIIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、OL、4 週間試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回（OL）、N=138	
PT003018（IIIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から重症の COPD 患者を対象とした SC、R、DB、PC、14 日間、2 期クロスオーバー試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、N=20	プラセボ MDI 1 日 2 回、N=19
COPD 患者を対象とした第 IIb 相反復投与試験（7～28 日間）				

表 2　　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験（無作為割付けされた全被験者）

試験番号（開発の相）	安全性評価項目	試験デザイン	投与群及び被験者数 [a]	
PT001002（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング、口内乾燥症状の評価	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、AC、7 日間、3 期、IBD、クロスオーバー試験	GP MDI 4.6 μg 1 日 2 回、N=45 GP MDI 9 μg 1 日 2 回、N=49 GP MDI 18 μg 1 日 2 回、N=49	GP MDI 36 μg 1 日 2 回、N=49 Atrovent 34 μg 1 日 1 回（OL）、N=48 プラセボ MDI 1 日 2 回、N=48
PT001003（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング、口内乾燥症状	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、AC、14 日間、4 期、BIBD、クロスオーバー試験	GP MDI 0.6 μg 1 日 2 回、N=59 GP MDI 1.2 μg 1 日 2 回、N=57 GP MDI 2.4 μg 1 日 2 回、N=64 GP MDI 4.6 μg 1 日 2 回、N=62	GP MDI 9 μg 1 日 2 回、N=64 GP MDI 18 μg 1 日 2 回、N=64 Spiriva Handihaler 18 μg 1 日 1 回（OL）、N=62 プラセボ MDI 1 日 2 回、N=62
PT0031002（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、注目すべき有害事象（口内乾燥、振戦、奇異性気管支痙攣）	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、AC、7 日間、4 期、カスタマイズ化、不均衡型、IBD、クロスオーバー試験	GFF MDI 36/9.6 μg 1 日 2 回、N=42 GFF MDI 72/9.6 μg 1 日 2 回、N=40 GP MDI 36 μg 1 日 2 回、N=40 FF MDI 7.2 μg 1 日 2 回、N=64 FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回、N=63	Foradil Aerolizer 12 μg 1 日 2 回（OL）、N=55 Spiriva Handihaler 18 μg 1 日 1 回（OL）、N=58 プラセボ MDI 1 日 2 回、N=52
PT003003（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、24 時間連続ホルター心電図検査	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、AC、PG、14 日間、心血管系に対する安全性試験	GFF MDI 36/9.6 μg 1 日 2 回、N=60 GP MDI 36 μg 1 日 2 回、N=58	FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回、N=60 Foradil Aerolizer 12 μg 1 日 2 回（OL）、N=59

表 2　　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験（無作為割付けされた全被験者）

試験番号（開発の相）	安全性評価項目	試験デザイン	投与群及び被験者数 [a]	
PT003004（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング、口内乾燥及び振戦の症状	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、7 日間、2 期、BIBD、クロスオーバー試験	GFF MDI 9/9.6 μg 1 日 2 回、N=57 GFF MDI 18/9.6 μg 1 日 2 回、N=57 GFF MDI 36/7.2 μg 1 日 2 回、N=58	GFF MDI 36/9.6 μg 1 日 2 回、N=56 GP MDI 36 μg 1 日 2 回、N=61 FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回、N=61
PT003005（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング、口内乾燥及び振戦の症状	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、AC、7 日間、4 期、IBD クロスオーバー試験	GFF MDI 1.2/9.6 μg 1 日 2 回、N=68 GFF MDI 2.4/9.6 μg 1 日 2 回、N=71 GFF MDI 4.6/9.6 μg 1 日 2 回、N=67 GFF MDI 9/9.6 μg 1 日 2 回、N=70	GFF MDI 18/9.6 μg 1 日 2 回、N=71 GP MDI 18 μg 1 日 2 回、N=66 FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回、N=73 Spiriva Handihaler 18 μg 1 日 1 回（OL）、N=71
PT001004（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から重症の日本人 COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、7 日間、4 期クロスオーバー試験	GP MDI 7.2 μg 1 日 2 回、N=62 GP MDI 14.4 μg 1 日 2 回、N=63	GP MDI 28.8 μg 1 日 2 回、N=61 プラセボ MDI、N=65
PT009001（IIb 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、28 日間、4 期、IBD クロスオーバー試験	BFF MDI 80/9.6 μg、N=103 BFF MDI 160/9.6 μg、N=106 BFF MDI 320/9.6 μg、N=155	BD MDI 320 μg、N=108 FF MDI 9.6 μg、N=157
COPD 患者を対象とした第 I/II 相単回投与臨床試験				

表 2　　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験（無作為割付けされた全被験者）

試験番号（開発の相）	安全性評価項目	試験デザイン	投与群及び被験者数 [a]	
PT0010801（I/IIa 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング、口内乾燥症状	軽症から中等症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、AC、SD、4 期、BIBD クロスオーバー試験	GP MDI 18 μg、N=21 GP MDI 36 μg、N=23 GP MDI 72 μg、N=21	GP MDI 144 μg、N=21 Spiriva Handihaler 18 μg（OL）、N=22 プラセボ MDI、N=21
PT0050801（I/IIa 相）	バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、及びスパイロメトリー	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、AC、SD、5 期クロスオーバー試験	FF MDI 2.4 μg、N=34 FF MDI 4.8 μg、N=32 FF MDI 9.6 μg、N=29	Foradil Aerolizer 12 μg（OL）、N=32 プラセボ MDI、N=33
PT005003（IIb 相）	身体所見、病歴・手術歴、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、奇異性気管支痙攣のモニタリング、及び振戦	中等症から重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PC、AC、SD、6 期クロスオーバー試験	FF MDI 7.2 μg、N=47 FF MDI 9.6 μg、N=47 FF MDI 19.2 μg、N=46	Foradil Aerolizer 12 μg（OL）、N=46 Foradil Aerolizer 24 μg（OL）、N=48 プラセボ MDI、N=48
健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験				
PT0030901（I 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、スパイロメトリー測定項目（奇異性気管支痙攣のモニタリングを含む）、並びに口内乾燥及び振戦の症状	健康被験者を対象とした SC、R、DB、SD、4 期クロスオーバー試験	プラセボ MDI+GFF MDI 72/9.6 μg、N=15 プラセボ MDI+GP MDI 72 μg、N=15	プラセボ MDI+FF MDI 9.6 μg、N=13 GP MDI 72 μg+FF MDI 9.6 μg、N=16
PT003009（I 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図（thorough QT/QTc）、臨床検査、有害事象、及び 24 時間連続ホルター心電図検査	健康被験者を対象とした SC、R、DB、SD、AC、PC、5 期クロスオーバー、TQT 試験	GFF MDI 14.4/9.6 μg、N=66 GFF MDI 115.2/38.4 μg、N=66 GP MDI 115.2 μg、N=66	モキシフロキサシン 400 mg、N=67 プラセボ MDI、N=63

表 2　　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験（無作為割付けされた全被験者）

試験番号（開発の相）	安全性評価項目	試験デザイン	投与群及び被験者数 [a]	
PT003010（I 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、及び有害事象	日本人健康被験者を対象とした SC、R、DB、SD、4 期クロスオーバー試験	GFF MDI 28.8/9.6 µg、N=24 GFF MDI 14.4/9.6 µg、N=23	GP MDI 28.8 µg、N=24 GP MDI 14.4 µg、N=24
PT003020（I 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、肺機能検査、及び併用薬剤の使用状況	健康男性被験者を対象とした SC、R、SB、PC、2 投与群、SD、クロスオーバー、ガンマシンチグラフィー試験	放射標識 GFF MDI 14.4/9.6 µg、N=10	放射標識プラセボ MDI、N=10
PT010001（I 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	健康被験者を対象とした SC、R、DB（吸入器のレベル）、SD、4 期クロスオーバー試験	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, N=81 BGF MDI 160/14.4/9.6 µg, N=26 BGF MDI 80/14.4/9.6 µg, N=27	GFF MDI 14.4/9.6 µg, N=78 Symbicort MDI 320/9 µg, N=79 Symbicort MDI 160/9 µg, N=28

AC：実薬対照、BD：ブデソニド、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BIBD：均衡型不完全ブロック法、COPD：慢性閉塞性肺疾患、DB：二重盲検、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、IBD：不完全ブロック法、MC：多施設共同、MDI：定量噴霧式吸入剤、OL：オープンラベル、PC：プラセボ対照、PG：並行群間比較、PK：薬物動態、R：無作為化、SB：単盲検、SC：単施設、SD：単回投与、TQT：QT/QTc 評価試験、VHC：valved holding chamber（吸入スペーサー）

a　2012 年 12 月以降に実施した試験（すなわち、第 III 相試験と、PT003009 試験、PT003010 試験及び PT010001 試験）については、GFF MDI 及び GP MDI の用量の表示はグリコピロニウムの質量に基づいている。2012 年 12 月以降に実施した試験で評価した 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、それより以前に実施した試験における GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg（すなわちグリコピロニウム臭化物 18 µg）と等しい。

b　PT010007 試験の被験者数は、日本人安全性解析対象集団。

第 III 相試験プログラムを裏付ける完了済みの臨床試験

GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価した完了済みの臨床試験 27 試験のうち、第 III 相試験プログラム開始前に実施した臨床試験は 10 試験であり、第 III 相試験に移行するにあたり、これら 10 試験の結果を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設定の根拠とした（表 3）。 これら 10 試験のうちのいくつかの試験は、1 つの試験で、第 III 相試験プログラムで投与する複数の薬剤（GFF MDI、GP MDI 又は FF MDI）の用量設定根拠となっているものがある。これらの試験の多くはクロスオーバー法による試験であったが、PT003003 試験は例外で、並行群間試験であった。

表 3　第 III 相試験プログラムにおける FF MDI、GP MDI 及び GFF MD の用量の設定根拠とした臨床的安全性試験

試験	相； 試験対象集団	評価した用量（1 回用量）		
		FF MDI, µg	GP MDI, µg [a]	GFF MDI, µg [a]
単回投与				
PT0030901	I; Healthy Subjects	9.6	72	72/9.6
PT0050801	I/IIa; COPD	2.4, 4.8, 9.6	--	--
PT0010801	I/IIa; COPD	--	18, 36, 72, 144	--
PT005003	IIb; COPD	7.2, 9.6, 19.2	--	--
7 日間反復投与（BID）				
PT0031002	IIb; COPD	7.2, 9.6	36	36/9.6, 72/9.6
PT001002	IIb; COPD	--	4.6, 9, 18, 36	--
PT003004	IIb; COPD	9.6	36	9/9.6, 18/9.6, 36/7.2, 36/9.6
PT003005	IIb; COPD	9.6	18	1.2/9.6, 2.4/9.6, 4.6/9.6, 9/9.6, 18/9.6
14 日間反復投与（BID）				
PT001003	IIb; COPD	--	0.6, 1.2, 2.4, 4.6, 9, 18	--
PT003003	IIb; COPD	9.6	36	36/9.6

BID：1 日 2 回投与、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：各試験の詳細については表 2を参照のこと。
a　上記の試験はすべて、2012 年 12 月より前に実施された試験であるため、GP の用量はいずれも、グリコピロニウム臭化物の質量に基づいている。

第 III 相試験プログラムの開始に先立ち、8 つの臨床試験において GP MDI の検討を行った。これら 8 試験の内訳は、健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験 1 試験（PT0030901 試験）、COPD 患者を対象とした第 I/IIa 相単回投与試験 1 試験（PT0010801 試験）、並びに COPD 患者を対象とした第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験 6 試験（PT0031002 試験、PT001002 試験、PT003004 試験、PT003005 試験、PT001003 試験及び PT003003 試験）であった（表 3）。FF MDI については、健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験 1 試験（PT0030901 試験）、COPD 患者を対象とした第 I/IIa 相単回投与試験 1 試験（PT0050801 試験）、COPD 患者を対象とした第 IIb 相単回投与試験 1 試験（PT005003 試験）、並びに COPD 患者を対象とした 1 日 2 回投与による第 IIb 相試験 4 試験（PT0031002 試験、PT003004 試験、PT003005 試験及び PT003003 試験）の計 7 試験において検討した。

GFF MDI については、健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験 1 試験（PT0030901 試験）、並びに中等症から最重症の COPD 患者を対象とした第 IIb 相試験 4 試験（PT0031002 試験、PT003004 試験、PT003005 試験及び PT003003 試験）の計 5 試験において 8 種類の配合用量の組み合わせを検討した（表 3）。これらの試験から得られたデータとこれらの試験より以前に GP MDI、FF MDI 及び GFF MDI を評価した試験から得られたデータ全体、さらに反復投与試験の併合解析結果を総合的に評価した結果、第 III 相試験に移行するにあたり、最も適切な用量は GP MDI 18 μg 1 日 2 回（グリコピロニウム臭化物として〔グリコピロニウム 14.4 μg と等量〕）、FF MDI 9.6 μg（ホルモテロールフマル酸塩として〔ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μg と等量〕）、及び GFF MDI 18/9.6 μg 1 日 2 回と判断された。なお、用量設定試験の結果の詳細は、本申請資料の臨床薬理試験 2.7.2.3.9 項に要約した。

2.7.4.1.1.4.2 進行中の臨床試験

本申請の時点で GFF MDI、GP MDI 及び／又は FF MDI による治療群を設けた COPD を対象とする臨床試験計 4 試験が進行中であった（表 4）。これら 4 試験は、PT003017 試験（心血管系血行動態への影響を評価する第 III 相試験）、PT003019 試験（画像検査パラメータに基づく第 III 相試験）及び PT010005 試験（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［BGF］MDI に関する第 III 相試験で、GFF MDI 群を設けている試験）、並びに D5970C00002 試験（GFF MDI とウメクリジウム／ビランテロールドライパウダーインヘラーとを直接比較する第 IIIb 相試験）で構成される。進行中の試験の試験デザインの詳細は本申請資料の第 5 部 5.2 項に添付の臨床試験一覧表に記載している。

表 4　　GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の安全性を評価する進行中の臨床試験

試験番号 相	安全性評価項目	試験デザイン	治療群 [a]	予定被験者数
PT003017 （第 III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から重症の COPD 患者を対象とした SC、R、DB、PC、2 期クロスオーバー試験	GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、プラセボ MDI	40
PT003019 （第 III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象	中等症から重症の COPD 患者を対象とした SC、R、DB、2 週間、2 期クロスオーバー試験	GP MDI 14.4 µg 1 日 2 回、FF MDI 9.6 µg 1 日 2 回	20
PT010005 （第 III 相）	身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象、重篤な有害事象	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、52 週間試験	BGF MDI 320/14.4/9.6、160/14.4/9.6 µg 1 日 2 回、GFF MDI 14.4/9.6 µg 1 日 2 回、BFF 320/9.6 µg 1 日 2 回	8400
D5970C00002　（ 第 IIIb 相）	有害事象	中等症から最重症の COPD 患者を対象とした MC、R、DB、PG、24 週間試験	GFF MDI 7.2/4.8 µg（1 回 2 吸入）1 日 2 回、ウメクリジニウム／ビランテロール 62.5/25 µg 1 日 1 回	1000

AC：実薬対照、BD：ブデソニド、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、COPD：慢性閉塞性肺疾患、DB：二重盲検、ECG：心電図、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、IBD：不完全ブロック法、MC：多施設共同、MDI：定量噴霧式吸入剤、OL：オープンラベル、PC：プラセボ対照、PG：並行群間比較、PK：薬物動態、R：無作為化、SC：単施設

a　2012 年 12 月以降に実施した試験（すなわち、表中の全試験）については、GFF MDI 及び GP MDI の用量の表示はグリコピロニウムの質量に基づいている。2012 年 12 月以降に実施した試験で評価した 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、それより以前に実施した試験における GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg（すなわちグリコピロニウム臭化物 18 µg）と等しい。

2.7.4.1.1.5 各試験の説明

完了済みの臨床試験の試験デザインは本資料の個々の試験のまとめ 2.7.6 項に詳細に記載している。完了済みの試験の概要については、安全性評価項目及び投与群別の組入れ例数を含め、表2に示した。第 III 相試験の概要を以下の項に示す。なお、PT010007 試験については、臨床的有効性 2.7.3.1.3.2.2 項に示した。

2.7.4.1.1.5.1 COPD 患者を対象とした主要な第 III 相 24 週間臨床試験－併合試験

下記の主要な第 III 相 24 週間臨床試験については、これらの試験を併合したデータを2.7.4.1.1.6 項に記載した。

PT003006 試験：主要な第 III 相 24 週間有効性及び安全性評価試験

PT003006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボ MDI 1 日 2 回投与及び実対照薬であるオープンラベルの Spiriva ®（チオトロピウム）Handihaler ® 18 µg 1 日 1 回投与と比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ及び実薬対照試験であった。本試験では、米国、オーストラリア及びニュージーランドの実施医療機関 160 施設で被験者のスクリーニングを実施した。本試験には、12 時間肺機能検査サブスタディ及び薬物動態（PK）に関するサブスタディも設けた。

PT003007 試験：主要な第 III 相 24 週間有効性及び安全性評価試験

PT003007 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボ MDI 1 日 2 回投与と比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ及び実薬対照試験であった。本試験では、米国の実施医療機関 140 施設で被験者のスクリーニングを実施し、12 時間肺機能検査サブスタディ及び 24 時間連続ホルター心電図検査サブスタディも設けた。

PT003014 試験：主要な第 III 相 24 週間有効性及び安全性評価試験

PT003014 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボ MDI 投与と比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。本試験では、米国、英国、台湾、韓国、ロシア、ポーランド、ハンガリー、ドイツ、チェコ共和国、中国及び日本の実施医療機関 175 施設で被験者のスクリーニングを実施した。

2.7.4.1.1.5.2 COPD 患者を対象とした第 III 相長期継続投与試験

PT003008 試験：第 III 相 28 週間長期継続投与試験

PT003008 試験は、2 つの主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験及び PT003007 試験）からの多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、実薬対照、28 週間継続投与試験であった。本試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、GFF MDI 14.4/9.6 µg、FF MDI 9.6 µg 及び GP MDI 14.4 µg（すべて 1 日 2 回投与）及び実対照薬としてオープンラベルの Spiriva 18 µg を 1 日 1 回投与したときの長期的な安全性及び忍容性を評価するようデザインされた試験であり、先

行試験を含めた治療期間は 52 週間に及んだ。本試験は米国、オーストラリア及びニュージーランドの実施医療機関 205 施設で実施された。

PT003006 試験及び PT003007 試験を完了し、これらの試験で実薬による治療（表 2参照）を受けた被験者を無作為に選択して本試験の組入れの対象とし、引き続き PT003008 試験に移行して先行試験において割付けられた治療を継続した。なお、PT003006 試験及び PT003007 試験でプラセボ MDI に割付けられた被験者は 28 週間継続投与試験に移行できないこととした。プラセボ投与例であったことが特定されないようにするため、実薬群に割付けられた被験者の 10%は本継続投与試験への組入れ対象から除外した。

PT003008 試験の治験総括報告書には、28 週間の継続投与期間だけでなく、先行する PT003006 試験及び PT003007 試験で得られた最初の 24 週間の安全性データを含む全 52 週間における安全性データの解析結果も記載している。この 52 週間の併合解析は2.7.4.1.1.6項に示した併合試験グループと並行して、長期安全性の評価に用いた。

2.7.4.1.1.5.3 進行中の臨床試験

進行中の臨床試験（PT003017 試験、PT003019 試験、PT010005 試験及び D5970C00002 試験；表 4参照）の試験デザインの詳細は、第 5 部 5.2 項に添付の臨床試験一覧表に記載している。

2.7.4.1.1.6 併合解析に用いた試験及び安全性の評価項目

GFF MDI、GP MDI、及び FF MDI の安全性を裏付ける臨床開発プログラムは完了済みの臨床試験 26 試験で構成される（表 2）。臨床的安全性の概要では、これらの完了済み試験のうち、9 試験から得られた安全性データを以下に示すように、2 つの併合試験グループで併合解析を実施した。本申請資料に含めた各試験で認められた死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の症例の叙述は、表 34（2.7.4.2.3項）に示す通り、各試験の治験総括報告書に記載している。

2.7.4.1.1.6.1 主要な第 III 相 24 週間試験の併合試験グループ

主要な第 III 相 24 週間試験の併合試験グループは、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験から得られたデータを併合対象とする併合試験グループである。本概要では、この併合試験グループについて得られた安全性の併合解析結果を最も重要と考えている。グループ化することにより、同一のデザインで実施した複数の試験から得られるデータを用いて、GFF MDI、GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI の安全性を比較評価することが可能である。

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）は、中等症から最重症の COPD 患者を対象とした 24 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本プログラムでは、有害事象や臨床検査値など、標準的な安全性の評価項目を設定した。また、LABA の薬力学作用は血糖値及びカリウム値に影響することから、これらの標準的な評価項目の一部として、これらの検査値に特に注目した。本プログラムでは、LAMA 及び LABA と潜在的なクラスエフェクトに関連すると考えられる有害事象の発現をモニターするため、これらの薬剤に関連する潜在的なクラスエフェクト及び心血管系に対する安全性も評価した。

少数例の被験者（22 例）は、PT003006 試験、PT003007 試験、PT003008 試験又は PT003014 試験に複数の施設で参加するなど、GFF MDI 開発プログラムのこれらの第 III 相試験に 2 つ以上参加していたため、重複して被験者識別記号を取得していた。重複した被験者については、臨床的

有効性 2.7.3.3.1.2.2 においてより詳細を記載している。複数の施設や複数の試験で、重複して治験薬投与を受けた被験者は、安全性の併合データの要約から除外したが、投与が重複していなければ含めることとした。

1 例は PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験間で時期を重複して投与を受けていなかったが、PT003007 試験及び PT003008 試験間で時期を重複して投与を受けていた。当該症例は PT003007 試験の治験総括報告書において記載した通り、PT003007 試験の安全性解析対象集団からは除外したが、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験における重複症例の取り扱いに従って、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析集団には含めた。

2.7.4.1.1.6.2 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合試験グループ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合試験グループは、PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験から得られたデータを併合対象とする試験グループである。主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）とは別に、これらの試験も併合することとした。その理由としては、これらの試験が短期間の試験であり、種々の用量を投与しており、1 試験を除く全試験がクロスオーバーデザインを採用していたことが挙げられる。

本併合試験グループでは、第 III 相試験における用量の設定根拠とした第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験から得られた安全性データを第 III 相試験の用量設定後に併合した（表 3）。なお、2 つの第 IIb 相試験のデータは併合しなかった。これら 2 試験のうち、1 試験（PT001004 試験）は日本人患者集団のみを対象とした試験であり、他の 1 試験（PT009001 試験）は GFF MDI、FF MDI 又は GP MDI に関連するデータが限られていた（表 2）。

併合した第 IIb 相反復投与試験は、COPD 患者を対象とした無作為化、7 又は 14 日間、二重盲検、有効性及び安全性評価試験 6 試験で構成された。これらの試験は、心血管系に対する安全性試験の PT003003 試験（並行群間比較試験）を除き、すべてクロスオーバーデザインによる試験であった。曝露期間の差の調整を必要とすることなく意味のある治療間の比較を可能にするため、これらの第 IIb 相試験については、最初の 7 日間の安全性データを併合することとした。

2.7.4.1.1.7 安全性評価項目

完了済みの全臨床試験を通じ、「治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象」（Treatment-emergent adverse event、以下、「有害事象」）のデータの概要は、試験デザイン別に記載している。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現例については、本概要に盛り込んだ各試験の治験総括報告書に記載している症例の叙述へのリンク先を記載した（表 34）。

2.7.4.1.1.7.1 併合試験グループ

主要な第 III 相 24 週間試験の併合

併合には次のデータを含めた。被験者の内訳、曝露状況、人口統計学的特性及びその他の基準値の特性、有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、LABA 又は LAMA の潜在的なクラスエフェクトに相当する有害事象、MedDRA 標準検索式（SMQ）による心血管系事象、並びに LABA の作用と関連する特定の臨床検査値（すなわち、血糖値及びカリウム値）。これら以外の臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査の結果はいずれも併合データには含まれておらず、主要試験ごとに記載する。

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合解析に基づく安全性データからは、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。したがって、これらの安全性データは本概要では簡潔に要約するにとどめた。具体的には、第 IIb 相反復投与試験の併合解析結果は、被験者の内訳、曝露状況、COPD の重症度と罹患期間、有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び臨床検査値の評価について記載した。

2.7.4.1.1.7.2 個々の試験

以下に示す個々の試験に関する安全性評価項目及び解析の詳細については、各試験の治験総括報告書に記載している。

第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）

2.7.4.1.1.5.2項に記載したとおり、第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）は、28 週間の継続投与期間のデータだけでなく、先行する PT003006 試験及び PT003007 試験で得られた最初 24 週間のデータも含んでおり、治療期間は最長 52 週間に及ぶ。引き続き PT003008 試験に移行して実薬治療を受ける被験者は、PT003006 試験及び PT003007 で割付けられた治療と同一の治療群とした。プラセボ MDI に割付けられていた被験者は PT003008 試験の組入れ対象外であり、盲検性を維持するため、実薬群に割付けられていた被験者の 10%については、PT003008 試験への組入れの対象から除外された。

本長期継続投与試験では、併合対象の主要な第 III 相試験及び第 IIb 相試験に比べてさらに長期間にわたる安全性データが収集されており、この点を考慮し、本概要では、2.7.4.1.1.6項に記載した併合試験グループに加えて、本長期継続投与試験についても考察を行った。

本概要に記載する PT003008 試験のデータはすべて、同試験の総括報告書の作成のために実施した解析により得られたデータである。これらのデータは、被験者の内訳、曝露状況、人口統計学的特性及びその他の基準値の特性、有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値の評価、バイタルサイン並びに心電図のデータで構成される。臨床検査値の評価では、LABA の潜在的なクラスエフェクトとして血糖値及びカリウム値に特に注目した。

有害事象及び臨床検査結果については、PT003008 試験における 28 週間の継続投与期間のデータだけでなく、全 52 週間の治療期間におけるデータ（PT003006 試験及び PT003007 試験から得られた最初 24 週間の治療期間のデータを含む）も本概要に示す。

PT003006 試験

PT003006 試験については、全 24 週間に Spiriva 投与例でみられた重篤な有害事象、死亡及び投与中止に至った有害事象に関するデータを本概要に示す（2.7.4.2項）。

PT003007 試験

PT003007 試験については、24 時間連続ホルター心電図検査サブスタディの結果を本概要に示す（2.7.4.4項）。

PT003009 試験

PT003009 試験については、第 I 相 QT/QTc 評価試験としての結果を本概要に示す（2.7.4.4.2.2項）。

PT003003 試験

PT003003 試験については、24 時間連続ホルター心電図検査サブスタディの結果を本概要に示す（2.7.4.4.2.3項）。

PT003014 試験

PT003014 試験については、日本人集団における有害事象に関するデータを本概要に示す（2.7.4.2.2.1項）。

PT010007 試験（PT010006 試験の継続試験）

PT010007 試験については、日本人安全性解析対象集団の GFF MDI 群における有害事象に関するデータを本概要に示す（2.7.4.2.2.2項）。

2.7.4.1.1.8 解析方法

2.7.4.1.1.8.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合解析

主要第 III 相 24 週間試験の併合データに用いた統計解析方法は、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の有効性及び安全性併合解析に関する統計解析計画書（以下、「統合 SAP」）に記載されている。

主要第 III 相 24 週間試験の併合解析では、心血管系の SMQ について解析した。重要な心血管イベント（心臓事象）は次の SMQ に分類される事象と定義した：不整脈、虚血性心疾患及びトルサード ド ポアント／QT 延長等（2.7.4.2.1.6項参照）。また、主要心血管イベント（Major adverse cardiovascular event：MACE）は全ての主要な第 III 相 24 週間試験において収集され、これらの試験それぞれの治験総括報告書に記載している。しかし、判定委員会による潜在的な MACE 事象の判定プロセス（process for flagging）は、PT003006 試験及び PT003007 試験と、PT003014 試験で同等ではなかった。したがって、MACE の解析は第 III 相 24 週間試験の併合データでは実施しなかった。そのため、本概要には記載していない。

主要第 III 相 24 週間試験については表 5に記載した基本語を用い、LAMA 又は LABA の潜在的なクラスエフェクトに相当する有害事象の要約を作成した（2.7.4.2.1.6項参照）。これらの要約は統合 SAP の承認後に規定されたものである。

表 5　　LAMA 又は LABA の潜在的なクラスエフェクトに相当する基本語

クラスエフェクト	基本語		
LAMA の潜在的なクラスエフェクト			
中枢神経系への影響	激越	緊張	浮動性めまい
	不安	失見当識	歩行障害
	落ち着きのなさ	錯乱状態	転倒
消化管への影響	口内乾燥	腹部不快感	咽喉乾燥
	嚥下障害	腹痛	便秘
	口内炎	齲歯	
	口腔咽頭痛	歯膿瘍	
泌尿器系への影響	尿閉	排尿困難	尿失禁
	頻尿		
発汗関連の影響	乏汗症		
眼への影響	調節障害	視力低下	眼痛
	霧視	閉塞隅角緑内障	眼乾燥
	一過性視力低下	視力障害	眼圧上昇
心血管イベント（心臓事象）	心房頻脈	動悸	頻脈
	心拍数増加	洞性頻脈	
LABA の潜在的なクラスエフェクト			
不安関連の影響	不安	神経過敏	緊張
	びくびく感	落ち着きのなさ	
振戦関連の影響	振戦	安静時振戦	
低カリウム血症関連の影響	血中カリウム減少	低カリウム血症	
睡眠への影響	初期不眠症	不眠症	睡眠障害
激越関連の影響	激越	攻撃性	
高血糖関連の影響	血中ブドウ糖増加	高血糖	
頭痛関連の影響	頭痛		
筋痙攣関連の影響	筋痙縮		
心臓への影響	急性心筋梗塞	心房頻脈	洞性頻脈
	アダムス・ストークス症候群	外来血圧上昇	上室性期外収縮

表 5　　LAMA 又は LABA の潜在的なクラスエフェクトに相当する基本語

クラスエフェクト	基本語		
	狭心症	血圧上昇	上室性頻脈性不整脈
	不安定狭心症	収縮期血圧上昇	上室性頻脈
	不整脈	期外収縮	頻脈性不整脈
	上室性不整脈	心拍数増加	頻脈
	心房細動	高血圧	心室性期外収縮
	心房粗動	動悸	

LABA：長時間作用性β_2刺激薬、LAMA：長時間作用性抗コリン薬

2.7.4.1.1.8.2 第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）の解析方法は同試験の SAP に記載している。

2.7.4.1.1.8.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験（PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）の併合方法は第 II 相試験の有効性及び安全性併合解析の SAP に記載している。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

臨床開発プログラム全体で、約 9219 例の被験者について安全性評価を行っており、うち、9016 例が COPD 患者であった（図 1）。同プログラムを通じ、これまでに健康被験者 177 例及び COPD 患者 2687 例が GFF MDI の投与を 1 回以上受けている（表 2）。主要第 III 相試験の併合データでは、計 4322 例の COPD 患者が次の治験薬による治療を最長で 24 週間にわたり受けた：GFF MDI 14.4/9.6 μg 1 日 2 回（1588 例）、GP MDI 14.4 μg 1 日 2 回（1364 例）、又は FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回（1370 例）（第 III 相試験併合解析 表 1.1.2）。これらのうち、722 例が長期継続投与試験 PT003008 試験を通じ、GFF MDI 14.4/9.6 μg、GP MDI 14.4 μg 又は FF MDI 9.6 μg の 1 日 2 回投与を最長 52 週間受けた（それぞれ 290 例、219 例、及び 213 例）。試験デザインを考慮し、PT003008 試験に参加した被験者（28 週間の継続投与期間を含め、試験参加期間が最長 52 週間の被験者）は、PT003006 試験及び PT003007 試験の安全性解析対象集団（最初 24 週間の治療期間の解析）にも含めた。本配合剤及びその個々の単剤成分の投与を 6 カ月～1 年間受けた被験者数は、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI の安全性を評価するための安全性データベースを構築するのに適切な被験者数であったと考えられる（ICH E1, 1995）。

2.7.4.1.2.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）を併合した場合の被験者の内訳及び投与中止例の要約を表 6に示す。

表 6 被験者の内訳及び早期中止例－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 μg (N=1588) n(%)	FF MDI 9.6 μg (N=1370) n(%)	GP MDI 14.4 μg (N=1364) n(%)	プラセボ MDI (N=678) n(%)	全被験者 (N=5000) n(%)
12 週時までの完了例	1502 (94.6)	1263 (92.2)	1268 (93.0)	586 (86.4)	4619 (92.4)
24 週時までの完了例	1352 (85.1)	1131 (82.6)	1122 (82.3)	522 (77.0)	4127 (82.5)
早期中止例 [a]	236 (14.9)	239 (17.4)	243 (17.8)	156 (23.0)	874 (17.5)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a 早期中止例とは、最終来院及び追跡調査のための電話による聞き取りを両方とも実施できなかった被験者と定義した。
注：GP MDI 投与を受けた 1 例は 24 週間の治療を完了したが、電話によるフォローアップができず、早期中止例と 24 週時までの完了例の両方にカウントされている。
第 III 相併合解析 表 1.1.2 から引用

24 週時まで治験を完了した被験者の割合及び治験を早期中止した被験者の割合は実薬投与群間で同様であったが、実薬投与群と比較して、プラセボ MDI では 24 週時までの治療を完了した被験者の割合は低かった。早期中止理由は治療群間で概ね同様であり、全被験者を通じ最も多くみられた中止理由は有害事象（4.4%）であり、次いで被験者の自由意志による同意撤回（3.8%）であった（第 III 相併合解析 表 1.1.2）。

2.7.4.1.2.1.2 第 III 相長期継続投与試験

PT003006 試験及び PT003007 試験で実薬投与群に無作為割付けされた被験者（すなわち、長期継続投与試験である PT003008 試験への参加が可能であった被験者）全例の内訳及び中止理由を表 7に示す。

表 7 被験者の内訳及び早期中止例（PT003006 試験及び PT003007 試験でプラセボ以外の群に無作為割付けされた被験者全例のデータ）

	GFF MDI 14.4/9.6 μg (N=1039) n (%)	FF MDI 9.6 μg (N=891) n (%)	GP MDI 14.4 μg (N=891) n (%)	Spiriva 18 μg (N=453) n (%)	全被験者 (N=3274) n (%)
非投与例	0	0	0	0	0
投与例	1039 (100.0)	891 (100.0)	891 (100.0)	453 (100.0)	3274 (100.0)
12 週時までの完了例	937 (90.2)	770 (86.4)	777 (87.2)	415 (91.6)	2899 (88.5)
24 週時までの完了例	861 (82.9)	716 (80.4)	710 (79.7)	391 (86.3)	2678 (81.8)
PT003008 試験の安全性解析対象集団 [a]	290 (27.9)	213 (23.9)	219 (24.6)	171 (37.7)	893 (27.3)
52 週間の治療期間完了例 [a]	253 (24.4)	187 (21.0)	191 (21.4)	147 (32.5)	778 (23.8)
早期中止例 [b]	215 (20.7)	201 (22.6)	208 (23.3)	86 (19.0)	710 (21.7)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：Spiriva に無作為割付けされたのは PT003006 試験の被験者のみであった。
a 本集団は、PT003008 試験の 28 週間継続投与期間に移行した安全性解析対象集団であった。
b 早期中止例とは、最終来院及び追跡調査のための電話による聞き取りを両方とも実施できなかった被験者と定義した。PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003008 試験期間中の中止例を含めている。
PT003008 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.1、表 1.2.1 から引用

全 52 週間にわたる第 III 相長期継続投与試験（PT003006 試験及び PT003007 試験で得られた 24 週間のデータを含む）では、被験者計 3274 例が治験薬による治療を受けた（表 7、PT003008 試験の治験総括報告書 6.1 項）。PT003008 試験の投与期間（28 週間の継続投与期間）には計 893 例（27.3%）が治験薬による治療を受けた（PT003008 試験の治験総括報告書 6.1 項）。PT003008 試験において 28 週間の継続投与期間に移行した被験者の大半は全 52 週間の治療期間を完了した

（完了割合：治療群を通じて 86.0%～87.8%の範囲）（PT003008 試験の治験総括報告書 表 1.2.6）。

オープンラベルの Spiriva による治療群では、他の治療群と比較して、28 週間の継続投与期間に移行して全 52 週間の治療期間を完了した被験者の割合が高かった。Spiriva による治療完了割合にみられた差は PT003008 試験の治験総括報告書 6.1 項に記載したように、本試験の試験デザインが影響したものであった。

PT003006 試験、PT003007 試験又は PT003008 試験における試験中止割合は治療群間で同様であった。全被験者を通じ、最も多くみられた中止理由は被験者の自由意志（7.4%）であり、次いで有害事象（5.7%）及び治験実施計画書に規定された中止基準（3.0%）であった。

2.7.4.1.2.1.3 第 IIb 相反復投与試験（7～14 日間）の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験（PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）の併合データでは、個々の被験者計 946 例が GFF MDI、GP MDI、FF MDI、実対照薬（Foradil Aerolizer、Spiriva、Atrovent）、及び／又はプラセボ MDI による治療を受けた。全被験者の大半（84.2%）はこれらの治療を完了した。全治療群を通じて最も多くみられた中止理由は有害事象（5.5%）であり、次いで、治験実施計画書に規定された中止基準（4.4%）、及び被験者の自由意志（3.2%）であった（第 II 相 ISS 表 3.1）。

有害事象による中止率は FF MDI 7.2 µg による治療期間中が最も高く（15.0%）、次いで GFF MDI 1.2/9.6 µg 投与時（13.3%）、GFF MDI 18/9.6 µg 投与時（12.7%）、及び GFF MDI 72/9.6 µg 投与時（10.0%）の順であった。他の用量の GFF MDI による治療期間中にみられた有害事象による中止率はこれらより低く（4.3%以下）、全用量の GP MDI 投与時及び FF MDI 9.6 µg 投与時の中止率も低かった（それぞれ 8.3%以下及び 6.7%）。いずれの治療群についても有害事象による中止率に用量依存的な傾向はみられなかった。対照薬投与期間中の有害事象による中止率は Spiriva 9.3%、Atrovent 0%、Foradil Aerolizer 2.8%、及びプラセボ MDI 3.9%であった（第 II 相 ISS 表 3.1）。

2.7.4.1.2.2 曝露状況

2.7.4.1.2.2.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データについて、全般的な治験薬への曝露状況を表 8に示す。

表 8　治験薬への曝露状況－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

曝露状況	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=1588)	FF MDI 9.6 µg (N=1370)	GP MDI 14.4 µg (N=1364)	プラセボ MDI (N=678)	全被験者 (N=5000)
曝露日数[a]、n	1588	1370	1364	678	5000
平均値（SD）	156.5 (36.9)	152.4 (42.6)	152.7 (41.0)	143.9 (52.2)	152.6 (42.1)
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0
最小値、最大値	2, 207	1, 220	1, 199	1, 195	1, 220

表 8　治験薬への曝露状況－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

曝露状況	GFF MDI 14.4/9.6 μg (N=1588)	FF MDI 9.6 μg (N=1370)	GP MDI 14.4 μg (N=1364)	プラセボ MDI (N=678)	全被験者 (N=5000)
総曝露量人・年 [b]	680.31	571.46	570.29	267.18	2089.23

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差

a　曝露日数＝（PT003006 試験、PT003007 試験又は PT003014 試験における投与終了日－PT003006 試験、PT003007 試験又は PT003014 試験における初回投与日）＋1

b　1 治療群あたりの総曝露量人・年は、試験における総曝露期間（年単位）と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。

第 III 相併合解析 表 1.12 から引用

平均曝露日数は実薬投与群間では概ね同様であり（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）と比較して長かった。総曝露量人・年は GFF MDI で最高値（680.31 人・年）を示し、FF MDI 及び GP MDI ではこれより減少し（それぞれ 571.46 人・年及び 570.29 人・年）、プラセボ MDI で最も少なかった（267.18 人・年）。この結果は、本第 III 相試験で設定した治療群への無作為割付け比率（7:6:6:3）を考慮すると、予測されたものであった。

2.7.4.1.2.2.2　第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験について、全般的な治験薬への曝露状況を表 9に示す。

表 9　治験薬への曝露状況－第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験、安全性解析対象集団）

曝露状況	GFF MDI 14.4/9.6 μg (N=1036)	FF MDI 9.6 μg (N=890)	GP MDI 14.4 μg (N=890)	Spiriva 18 μg (N=451)
曝露日数 [a]				
例数 N	1036	890	890	451
平均値（SD）	206.1 (101.24)	194.2 (100.38)	195.2 (101.32)	227.4 (105.41)
中央値	169.0	169.0	169.0	170.0
最小値、最大値	2, 402	1, 387	2, 393	4, 382
総曝露量人・年 [b]	584.45	473.31	475.53	280.84

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差

注：Spiriva に無作為割付けされたのは PT003006 試験の被験者のみであった。

a　曝露日数 ＝(投与終了日－初回投与日)＋1

b　1 治療群あたりの総曝露量人・年は、試験における総曝露期間（年）と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。

PT003008 試験の治験総括報告書 表 1.12.2 から引用

全 52 週間にわたる第 III 相長期継続投与試験における平均曝露日数は、GFF MDI（206.1 日）、FF MDI（194.2 日）及び GP MDI（195.2 日）で概ね同様であり、オープンラベルの Spiriva 18 µg ではこれらより多かった（227.4 日）が、この差は主に試験／プログラムのデザインによるものと考えられる（PT003008 試験の治験総括報告書 5.1 項）。

表 9に示した治験薬への曝露状況には、28 週間の継続投与期間に移行した被験者と移行しなかった被験者のデータが含まれている。そのため、曝露日数の中央値はおよそ 169 日（約 24 週間）となっているが、28 週間の継続投与期間に移行した被験者については、曝露日数の中央値は全治療群を通じて 365 日であった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 1.12.3）。

2.7.4.1.2.2.3 第 IIb 相反復投与試験（7～14 日間）の併合データ

7 日間の第 II 相試験（PT0031002 試験、PT003004 試験、PT003005 試験及び PT001002 試験）における平均曝露日数は全治療群を通じてほぼ同様であり、7.5～8.0 日の範囲であった（第 II 相 ISS 表 3.4）。

14 日間の第 II 相試験（PT003003 試験及び PT001003 試験）における平均曝露日数も全治療群を通じてほぼ同様であり、12.9～14.9 日の範囲であった（第 II 相 ISS 表 3.4）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

2.7.4.1.3.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT0031014 試験）の併合データに基づく被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、その要約を第 III 相併合解析 表 1.2.2 に示した。試験の組入れ基準に従い、被験者は全例、Visit 1 時点の年齢が 40 歳以上、80 歳以下であり、中等症から最重症の COPD であることが臨床的に確認され、かつ 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者であった。なお、COPD 以外の重大な疾患を合併しており、リスクが高い被験者（治験責任医師等の判断に基づく）は治験参加不適格とした。

全体で、主要第 III 相 24 週間試験の併合データの平均年齢は 63.3 歳であり、ほぼ半数（47.0%）が 65 歳以上の年齢群に分類された（第 III 相併合解析 表 1.2.2）。被験者の大多数は男性（61.8%）で、非ヒスパニック系（97.3%）であり、白人（79.1%）であった。14.2%はアジア人であり、その多く（700 例）が PT003014 試験に参加していた。このうち日本人は 150 例、中国人は 466 例であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.1.3）。

全被験者における Body Mass Index（BMI）平均値は 27.6 kg/m^2 であった。また、被験者の大多数（65.4%）はベースライン時に ICS（吸入ステロイド）を使用しておらず、約半数（50.7%）が現喫煙者であった。全被験者の平均喫煙量は 49.3 pack-year であった。人口統計学的特性及び他の基準値の特性は治療群間で同様であった。

2.7.4.1.3.1.2 第 III 相長期継続投与試験

全 52 週間にわたり実施した第 III 相長期継続投与試験の被験者の平均年齢は 62.8 歳で、被験者の半数以上（55.0%）が 65 歳未満の年齢群に分類された（PT003008 試験の治験総括報告書 6.4.1

項）。被験者の半数以上は男性（55.8%）、白人（91.0%）、非ヒスパニック系（96.8%）であった。BMI 平均値は 28.2 kg/m^2 であった。被験者の人口統計学的特性データは、治療群間で同様であった。また、28 週間の継続投与期間（PT003008 試験）に組入れられた被験者の人口統計学的特性データは、PT003006 試験又は PT003007 試験に組入れられた被験者の人口統計学的特性データと同様であった。

2.7.4.1.3.1.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

併合対象の第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験については、臨床薬理試験 2.7.2.2.2.5 項、2.7.2.2.2.8 項及び 2.7.2.2.2.9 項の「個々の試験結果の要約」に人口統計学的特性を要約している。

2.7.4.1.3.2 COPD の重症度及び罹患期間

COPD の重症度を要約するにあたり、気流閉塞に基づく重症度を下記のとおり定義した（GOLD 2017）。

- 軽症（GOLD 1）：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 80%以上である
- 中等症（GOLD 2）：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上、80%未満である
- 重症（GOLD 3）：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 30%以上、50%未満である
- 最重症（GOLD 4）：気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 30%未満である

COPD 評価のための GOLD 分類は以下のとおりであった。

- A：増悪低リスク、症状は弱い
- B：増悪低リスク、症状は強い
- C：増悪高リスク、症状は弱い
- D：増悪高リスク、症状は強い

2.7.4.1.3.2.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT0031014 試験）の併合データに基づくスクリーニング（Visit 2）時点の COPD の重症度及びベースライン（Visit 4）時点の COPD の罹患期間について、それらの要約を第 III 相併合解析 表 1.3.2 に示した。部分集団における COPD の重症度及び罹患期間は、第 III 相併合解析 表 1.3.1 及び第 III 相併合解析 表 3.15.1～表 3.15.9 に示している。

ほとんどの被験者は中等症又は重症の COPD に罹患していた（それぞれ 55.4%及び 39.6%）。COPD と診断されてからの平均罹患期間は 7.2 年であった（第 III 相併合解析 表 1.3.2）。なお、FEV_1 予測値の算出において、解析時に日本人以外のアジア人については補正係数を適用したため、少数の被験者（0.6%）が軽症の COPD と判定され、これらの被験者は治験実施計画書からの逸脱例とみなした。被験者の大多数（74.2%）は GOLD 分類 B であった。被験者の COPD の重症度、罹患期間及び GOLD 分類は治療群間で同様であった。

2.7.4.1.3.2.2 第 III 相長期継続投与試験

52 週間にわたり実施した第 III 相長期継続投与試験でも、ほとんどの被験者は中等症又は重症の COPD であった（それぞれ 53.1%及び 41.6%）。COPD 罹患期間の平均値は 7.7 年であった（PT003008 試験の治験総括報告書 6.4.2 項）。被験者の COPD の重症度及び罹患期間は治療群間で同様であった。28 週間の継続投与期間（PT003008 試験）に組入れられた被験者の COPD の重症度及び罹患期間は、PT003006 試験又は PT003007 試験に組入れられた被験者と同様であった。

2.7.4.1.3.2.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験を併合した場合、被験者の COPD 罹患期間の平均値は 7.5 年、中央値は 6 年（範囲：0～50 年）で、治療群間では若干のばらつきが認められた。治療群別でみると、COPD 罹患期間の平均値は GFF MDI 4.6/9.6 μg の 5.5 年から、プラセボ MDI の 8.3 年までの範囲であった（第 II 相 ISS 表 3.3）。

2.7.4.1.3.3 COPD 増悪の発現歴

2.7.4.1.3.3.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験；intento-to-treat［ITT 集団］）の併合データに基づくスクリーニング前 12 カ月以内に生じた中等度又は重度の COPD 増悪の発現歴の要約は、臨床的有効性 2.7.3.3.1.4.6 項及び第 III 相併合解析 表 1.9 に示している。

PT003006 試験、PT003007 試験又は PT003014 試験への組入れ前 12 カ月以内に、PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の計 25.0%が COPD 増悪のため、全身性（経口若しくは静注）ステロイド薬及び／又は抗生物質の投与を受け（中等度又は重度の COPD 増悪）、6.1%の被験者が COPD 増悪のため医療機関に入院するか、救急治療室（ER）で治療を受け（重度の COPD 増悪）ていた（第 III 相併合解析 表 1.9）。1 例あたりの中等度又は重度の COPD 増悪の平均発現回数及び 1 例あたりの平均入院／ER 受診回数はともに少なかった（それぞれ 0.35 回及び 0.07 回）。過去 12 カ月以内に生じた中等度又は重度増悪の発現歴は PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合 ITT 集団の治療群間で同様であった（臨床的有効性 2.7.3 の本文中の表 40）。

2.7.4.1.3.3.2 第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験に移行した被験者は PT003006 試験及び PT003007 試験からの被験者であった。PT003006 試験又は PT003007 試験への組入れ前 12 カ月以内に、COPD 増悪のために全身性（経口若しくは静注）ステロイド薬及び／又は抗生物質の投与を受けた被験者（中等度又は重度の COPD 増悪）の割合は計 23.4%で、COPD 増悪のために医療機関に入院した、又は救急治療室で治療を受けた被験者（重度の COPD 増悪）の割合は 5.3%であった（PT003008 試験の治験総括報告書 6.4.6 項）。1 例あたりの中等度又は重度の COPD 増悪の平均発現回数及び 1 例あたりの平均入院／ER 受診回数はともに少なかった（それぞれ 0.33 回及び 0.06 回）。組入れ前 12 カ月以内に生じた中等度又は重度の COPD 増悪の発現歴は治療群間で同様であった。28 週間の継続投与期間（PT003008 試験）に組入れられた被験者の COPD 増悪の発現歴は、PT003006 試験又は PT003007 試験に組入れられた被験者と比べて同様であった。

2.7.4.1.3.4 病歴・手術歴及び心血管イベント危険因子

2.7.4.1.3.4.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

病歴・手術歴

主要第 III 相 24 週間試験 PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の併合データに基づく被験者の病歴・手術歴の要約を第 III 相併合解析 表 1.8.1 に示した。

全 5000 例（100%）の被験者について病歴・手術歴の報告が得られ、これらのうち最も高頻度に報告されたのは、COPD 患者集団で予測されたとおり呼吸器系（100%）であり、次いで筋骨格系（62.6%）、及び内分泌／代謝系（58.4%）であった。病歴・手術歴は治療群間で概ね同様であった。

注目すべき心血管イベントリスク因子

併合した主要な第 III 相 24 週間試験 PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の被験者について報告された心血管イベント危険因子の要約を第 III 相併合解析 表 1.8.2 に示した。

被験者の 71.0%が何らかの心血管イベント危険因子を有していた。これらのうち最も多くみられたのは高血圧（55.3%）で、次いで総コレステロール高値（45.3%）であった。さらに、被験者の 14.8%は 2 型糖尿病を合併しており、被験者の多くで冠動脈疾患がみられた（狭心症［6.8%］、心筋梗塞［6.5%］、末梢血管疾患［5.7%］など）。試験対象集団のほぼ半数（47.0%）は 65 歳以上であり、また、試験の組入れ基準に従い、すべての被験者が現喫煙者又は元喫煙者であった（第 III 相併合解析 表 1.2.2）。

心血管イベントリスク因子は治療群間で概ね同様であった。

2.7.4.1.3.4.2 第 III 相長期継続投与試験

病歴及び手術歴

52 週間にわたり実施した第 III 相長期継続投与試験では、3267 例の被験者全例（100%）について病歴・手術歴の報告が得られ、これらのうち最も高頻度に報告されたのは、COPD 患者集団で予測されたとおり呼吸器系（100%）であり、次いで筋骨格系（74.0%）、及び内分泌／代謝系（62.4%）であった。病歴・手術歴は治療群間で概ね同様であった（PT003008 試験の治験総括報告書 6.4.5 項）。病歴／手術歴は 28 週間の継続投与期間（PT003008 試験）に組入れられた被験者と PT003006 試験又は PT003007 試験に組入れられた被験者で同様であった。

注目すべき心血管イベントリスク因子

52 週間にわたり実施した第 III 相長期継続投与試験では、被験者の 72.8%が何らかの注目すべき心血管イベントリスク因子を有していた。これらのうち最も多くみられたのは高血圧（56.1%）で、次いで総コレステロール高値（50.0%）であった（PT003008 試験の治験総括報告書 6.4.5 項）。さらに、被験者の 14.8%は 2 型糖尿病を合併しており、被験者の多くで冠動脈疾患がみられた（心筋梗塞 7.7%、狭心症 6.2%、末梢血管疾患 5.3%）。試験対象集団のほぼ半数（45.0%）は 65 歳以上であり、試験の組入れ基準に従い、すべての被験者が現喫煙者又は元喫煙者であった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 6-5）。

心血管イベントリスク因子は治療群間で概ね同様であった。心血管イベントリスク因子は 28 週間の継続投与期間（PT003008 試験）に組入れられた被験者と PT003006 試験又は PT003007 試験に組入れられた被験者で同様であった。

2.7.4.1.3.5 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.5.1 COPD 治療薬

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

併合した主要な第 III 相 24 週間試験 PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の被験者が試験への組入れ前に使用していた COPD 治療薬及び試験期間中に併用した COPD 治療薬の要約をそれぞれ第 III 相併合解析 表 1.10.1 及び表 1.11.1 に示した。

全被験者の 83.4%が試験への組入れ前に 1 種類以上の COPD 治療薬を使用していた。すべての被験者をとおして、試験への組入れ前に最も頻用されていた COPD 治療薬はサルブタモール（39.0%）で、次いでチオトロピウム臭化物（26.9%）であった（第 III 相併合解析 表 1.10.1）。試験への組入れ前における COPD 治療薬の使用状況は治療群間で概ね同様であった。

全被験者の 50.9%が試験期間中、1 種類以上の COPD 治療薬（電子症例報告書に記載）を併用した（第 III 相併合解析 表 1.11.1）。すべての被験者をとおして、試験期間中に最も高頻度に併用された COPD 治療薬はブデソニド（14.9%）であり、次いでフルチカゾンプロピオン酸エステル（14.6%）及びプレドニゾン（9.7%）であった。試験期間中の COPD 治療薬の併用状況は治療群間で概ね同様であった。

第 III 相長期継続投与試験

52 週間にわたり実施した第 III 相長期継続投与試験では、被験者の 83.4%が先行する試験への組入れ前に 1 種類以上の COPD 治療薬を使用していた（PT003008 試験の治験総括報告書 6.4.7 項）。すべての被験者を通じて、試験への組入れ前に最も頻用されていた COPD 治療薬はサルブタモール（41.6%）で、次いでチオトロピウム臭化物（25.1%）、サルブタモール硫酸塩（24.7%）の順であった。

安全性解析対象集団の被験者のうち、全 52 週間の試験期間中に 1 種類以上の COPD 治療薬を併用した被験者の割合は全体で 53.5%であった。全被験者を通じ、試験期間中に最も高頻度に併用された COPD 治療薬はフルチカゾンプロピオン酸エステル（18.2%）で、次いでプレドニゾン（14.9%）及びブデソニド（12.5%）の順であった。

試験への組入れ前及び試験期間中における COPD 治療薬の使用状況は治療群間で概ね同様であった。さらに、28 週間の継続投与期間（PT003008 試験）に移行した被験者と PT003006 試験又は PT003007 試験に組入れられた被験者との間で、COPD 治療薬の使用状況は同様であった。

2.7.4.1.3.5.2 COPD 治療薬以外の薬剤

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

併合した主要な第 III 相 24 週間試験 PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の被験者が試験への組入れ前に使用していた COPD 治療薬以外の薬剤及び試験期間中に併用した COPD 治療薬以外の薬剤の要約をそれぞれ第 III 相併合解析 表 1.10.2 及び表 1.11.2 に示した。

1 種類以上の COPD 治療薬以外の薬剤投与を受けた被験者の割合は全体で試験の組入れ前では 85.3%、試験期間中では 89.6%であった（第 III 相併合解析 表 1.10.2 及び表 1.11.2）。頻用された COPD 治療薬以外の薬剤（使用割合 10%超）は試験の組入れ前と試験期間中とで同様であり、アセチルサリチル酸（それぞれ 27.0%及び 28.6%）、リシノプリル（それぞれ 13.9%及び 14.8%）、オメプラゾール（それぞれ 11.7%及び 12.5%）、不特定のビタミン剤（それぞれ 11.7%及び 12.0%）、シンバスタチン（10.9%及び 11.5%）、イブプロフェン（それぞれ 8.0%及び 10.6%）などであった。

試験期間中は、心疾患の治療に一般に使用される薬剤の使用頻度が高かった。合計で被験者の 15.8%が心血管系 β 遮断薬を使用し、その多く（14.7%）は心臓選択性 β 遮断薬の使用例であった（第 III 相併合解析 表 1.11.3）。さらに、試験期間中、利尿薬も被験者の 14.7%で併用された（第 III 相併合解析 表 1.11.4）。

試験への組入れ前及び試験期間中における COPD 治療薬以外の薬剤の使用状況は治療群間で概ね同様であった。

第 III 相長期継続投与試験

全 52 週間の治療期間を通じ、1 種類以上の COPD 治療薬以外の薬剤投与を受けた被験者の割合は全体で試験の組入れ前では 91.6%、試験期間中では 94.3%であった（PT003008 試験の治験総括報告書の表 1.10.2.1 及び表 1.11.2.1）。頻用された COPD 治療薬以外の薬剤（使用割合 10%超）は試験への組入れ前と試験期間中とで同様であり、アセチルサリチル酸（それぞれ 31.0%及び 33.1%）、リシノプリル（それぞれ 17.2%及び 18.9%）、不特定のビタミン剤（それぞれ 15.7%及び 16.2%）、オメプラゾール（それぞれ 14.5%及び 15.8%）、シンバスタチン（それぞれ 13.1%及び 13.7%）、アムロジピン（それぞれ 10.5%及び 11.1%）などであった。試験への組入れ前及び試験期間中の COPD 治療薬以外の薬剤の使用状況は治療群間で概ね同様であった。

28 週間の継続投与期間（PT003008 試験）に移行した被験者における COPD 治療薬以外の薬剤の使用状況は、PT003006 試験又は PT003007 試験に組入れられた被験者における使用状況と概ね同様であった（PT003008 試験の治験総括報告書 6.4.7.2 項）。

2.7.4.1.4 日本人集団における治験薬への曝露状況

2.7.4.1.4.1 日本人集団における曝露状況

2.7.4.1.4.1.1 第 III 相 24 週間投与試験（PT003014 試験）

表 10に PT003014 試験の日本人集団及び全体集団における曝露を示した。日本人集団において、曝露期間の平均値は、実薬群間で概ね同様であり（範囲：157.5～162.9 日）、プラセボよりわずかに高かった（127.7 日）。総曝露量人・年は GFF MDI で 21.1 人・年、FF MDI で 19.6 人・年、GP MDI で 18.4 人・年、プラセボ MDI で 5.2 人・年であった。日本人集団と全体集団で曝露量の平均値に大きな差はなかった。

表 10　日本人集団における治験薬への曝露状況（安全性解析集団）（PT003014 試験）

曝露状況	GFF MDI 14.4/9.6 µg	FF MDI 9.6 µg	GP MDI 14.4 µg	プラセボ MDI	合計
日本人集団					
曝露期間（日）[a]					
例数	49	44	42	15	150
平均値 (SD)	157.5 (39.5)	162.9 (24.2)	160.4 (28.4)	127.7 (71.1)	156.9 (38.3)
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0
最小値、最大値	11, 171	50, 171	43, 172	2, 170	2, 172
総曝露量人・年 [b]	21.1	19.6	18.4	5.2	64.4
全体集団					
曝露期間（日）[a]					
例数	551	480	474	235	1740
平均値 (SD)	159.8 (32.1)	155.8 (38.6)	157.8 (35.4)	149.9 (47.4)	156.8 (37.3)
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0
最小値、最大値	7, 196	5, 208	1, 190	2, 191	1, 208
総曝露量人・年 [b]	241.1	204.8	204.8	96.4	747.1

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、SD：標準偏差

a　曝露期間（日）=（PT003006, PT003007 又は PT003014 試験の投与最終日 – PT003006, PT003007 又は PT003014 試験の初回投与日）+1

b　総曝露量人・年は、当該治療を受けた全被験者の合計曝露量（年）

PT003014 試験の治験総括報告書 表 1.12、表 2.27.1.1 から引用

2.7.4.1.4.1.2　第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI における平均曝露期間（SD）は 307.4 日（105.7）、中央値 364.0 日（範囲：9～378 日）であった。また、総曝露量人・年は 116.13 人・年であった。

2.7.4.1.4.2　日本人集団における被験者内訳

2.7.4.1.4.2.1　第 III 相 24 週間試験（PT003014 試験）

日本人集団における被験者内訳は、臨床的有効性 表 14 に記載した。

2.7.4.1.4.2.2　第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験）

PT010006 試験の GFF MDI には、138 例の日本人が無作為割付けされた。このうち、118 例が 24 週間の治療を完了し、早期中止例は 20 例であった。PT010007 試験の GFF MDI 群では、111 例が治験薬投与を受け、このうち 102 例が 52 週間の治療を完了した。PT010006 試験及び PT010007 試験を通した試験期間中の早期中止例は合計 36 例であった。

本概要では、PT010007 試験の安全性結果として、日本人安全性解析対象集団の GFF MDI の 138 例のデータを提示する。

2.7.4.1.4.3　日本人集団における人口統計学的及びベースライン特性

2.7.4.1.4.3.1　第 III 相 24 週間試験（PT003014 試験）

日本人集団における PT003014 試験における安全性解析対象集団は ITT 集団と同一であったことから、日本人集団における ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細なデータは臨床的有効性 表 16 及び表 17 を参照されたい。

2.7.4.1.4.3.2　第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験）

本試験の日本人安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性については、PT010007 試験の治験総括報告書 表 1.4.7.2 を参照されたい。

2.7.4.2 有害事象

臨床開発プログラムの経過に伴い、有害事象の解析には複数のバージョン（版番号）の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。主要第 III 相 24 週間試験の併合解析では MedDRA version 20.0 を使用し、第 IIb 相試験の併合解析では MedDRA version 15.0 を使用した。なお、個々の試験で使用した MedDRA の版番号は各試験の治験総括報告書に記載している。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の全般的概要

2.7.4.2.1.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく有害事象の全般的概要を表 11に示す。

表 11　　有害事象の全般的概要－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 μg N=1588 n (%) [発現件数]	FF MDI 9.6 μg N=1370 n (%) [発現件数]	GP MDI 14.4 μg N=1364 n (%) [発現件数]	プラセボ MDI N=678 n (%) [発現件数]	全被験者 N=5000 n (%) [発現件数]
有害事象発現例数	923 (58.1) [2317]	762 (55.6) [1866]	750 (55.0) [1946]	386 (56.9) [921]	2821 (56.4) [7050]
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [a]	172 (10.8) [276]	144 (10.5) [228]	150 (11.0) [256]	69 (10.2) [115]	535 (10.7) [875]
重篤な有害事象	133 (8.4) [171]	106 (7.7) [129]	107 (7.8) [155]	50 (7.4) [65]	396 (7.9) [520]
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象 [a]	10 (0.6) [11]	8 (0.6) [9]	15 (1.1) [21]	3 (0.4) [3]	36 (0.7) [44]
投与中止に至った有害事象	91 (5.7) [125]	71 (5.2) [120]	80 (5.9) [133]	43 (6.3) [56]	285 (5.7) [434]
死亡－死亡原因を問わない [b]					
治験薬投与期間中	5 (0.3) [6]	2 (0.1) [15]	1 (0.1) [1]	2 (0.3) [2]	10 (0.2) [24]
治験薬投与期間＋14 日間	6 (0.4) [7]	2 (0.1) [15]	2 (0.1) [2]	2 (0.3) [2]	12 (0.2) [26]

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a　治験薬と関連ありとは、盲検解除前の治験責任医師等の判断に基づき、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合をいう。

b　死亡が治験薬投与期間中に発生したものかどうかを特定するため、治験薬投与期間の終了時点を、Visit 11 の時点若しくは治験薬最終投与日、中止時来院の時点若しくは治験薬最終投与日（いずれか遅い方）、又はこれらの日付が欠測データとなっている場合は、最終のデータ収集日（すなわち、死亡日）とした。

第 III 相併合解析 表 3.1 から引用

全体として、有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、治療群間で同様であった。

治験薬と有害事象の因果関係評価は盲検下で治験責任医師等によって行われた。この評価によると、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は治療群間で同様であった（範囲：10.2%～11.0%；第 III 相併合解析 表 3.4）。治験薬と因果関係があると判断された有害事象のさらなる詳細は、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の治験総括報告書を参照すること。

併合した主要な第 III 相 24 週間試験では、治験薬投与下での死亡例が計 12 例報告され、うち 2 例は治験薬投与終了後 14 日以内の死亡例であったが、治療群間で顕著な差異は認められなかった。死亡例については、2.7.4.2.1.3.1項に詳述している。

2.7.4.2.1.1.2 第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験では、52 週間の治療期間を通じ、GFF MDI の 64.6%、FF MDI の 60.4%、GP MDI の 59.9%、及び Spiriva の 62.9%の被験者において有害事象が認められた（PT003008 試験の治験総括報告書 7.1.1 項）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は治療群間で同様であった。

PT003008 試験の 28 週間の継続投与期に認められた有害事象の発現割合は、GFF MDI 56.2%、FF MDI 46.0%、GP MDI 51.1%、及び Spiriva 57.3%であった。重篤な有害事象の発現割合は、GFF MDI で 12.4%であり、その他の群（範囲：7.0%～7.8%）と比較して高かった。28 週間の継続投与期間における投与中止に至った有害事象の発現割合は治療群間で同様であった。

52 週にわたって実施された第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）において、治験薬と有害事象の因果関係評価は盲検下で治験責任医師等により実施された。治験責任医師等により因果関係ありと判断された有害事象の発現割合はいずれの治療群も同様（範囲：11.9%～12.5%）であった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 7-8）。28 週間の継続投与期間における因果関係ありと判断された有害事象のプロファイルは 52 週間の全期間と同様であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の詳細は、PT003008 試験の治験総括報告書 7.1.3 項を参照されたい。

PT003008 試験の最初 24 週間（PT003006 試験及び PT003007 試験）には、治験薬投与下での死亡例が計 12 例報告され、同試験の 28 週間の継続投与期間中にさらに 2 例の死亡例が報告された。死亡例については、2.7.4.2.1.3.2項に詳述している。

2.7.4.2.1.1.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データに基づく有害事象の概要を表 12に示す。

表 12　　各治療期の最初 7 日以内に認められた有害事象の概要：第 II 相臨床試験の併合データ（安全性解析対象集団）

	治療群								
	GFF MDI 72/9.6 µg N=41	GFF MDI 36/9.6 µg N=159	GFF MDI 36/7.2 µg N=58	GFF MDI 18/9.6 µg N=128	GFF MDI 9/9.6 µg N=127	GFF MDI 4.6/9.6 µg N=67	GFF MDI 2.4/9.6 µg N=71	GFF MDI 1.2/9.6 µg N=68	全 GFF MDI N=440
有害事象の分類	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数 [a]	15 (36.6)	39 (24.5)	12 (20.7)	15 (11.7)	21 (16.5)	14 (20.9)	12 (16.9)	4 (5.9)	120 (27.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [b]	11 (26.8)	22 (13.8)	9 (15.5)	8 (6.3)	18 (14.2)	4 (6.0)	8 (11.3)	3 (4.4)	75 (17.0)
重篤な有害事象	0	1 (0.6)	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	3 (0.7)
投与中止に至った有害事象	0	4 (2.5)	0	3 (2.3)	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	10 (2.3)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	GP MDI 36 µg N=209	GP MDI 18 µg N=179	GP MDI 9 µg N=113	GP MDI 4.6 µg N=107	GP MDI 2.4 µg N=64	GP MDI 1.2 µg N=57	GP MDI 0.6 µg N=59	全 GFF MDI N=465
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数 [a]	33 (15.8)	39 (21.8)	15 (13.3)	17 (15.9)	11 (17.2)	8 (14.0)	6 (10.2)	115 (24.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [b]	22 (10.5)	16 (8.9)	9 (8.0)	6 (5.6)	4 (6.3)	3 (5.3)	1 (1.7)	55 (11.8)
重篤な有害事象	2 (1.0)	1 (0.6)	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.7)	5 (1.1)
投与中止に至った有害事象	4 (1.9)	4 (2.2)	1 (0.9)	0	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.7)	12 (2.6)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

表 12　　各治療期の最初 7 日以内に認められた有害事象の概要：第 II 相臨床試験の併合データ（安全性解析対象集団）

	FF MDI 9.6 µg N=258	FF MDI 7.2 µg N=64	全 FF MDI N=281	Foradil Aerolizer 12 µg N=114	Spiriva 18 µg N=191	Atrovent 34 µg N=48	プラセボ MDI N=162
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数 [a]	46 (17.8)	10 (15.6)	56 (19.9)	25 (21.9)	28 (14.7)	9 (18.8)	16 (9.9)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [b]	28 (10.9)	4 (6.3)	32 (11.4)	11 (9.6)	12 (6.3)	5 (10.4)	6 (3.7)
重篤な有害事象	0	2 (3.1)	2 (0.7)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	4 (1.6)	2 (3.1)	6 (2.1)	1 (0.9)	2 (1.0)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：パーセント（%）＝n/N×100、この式で n は当該治療群における有害事象発現例数、N は当該治療（治験薬投与）を受けた被験者数を示している。
a　有害事象とは、治験薬投与中又は投与後に発現し始めた有害事象、あるいは治験薬投与中又は投与後に生じた既存症状の悪化をさす。
b　治験薬と関連ありとは、治験責任医師等により、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合をいう。
第 II 相 ISS 表 4.1A、表 4.1B、表 4.1C、表 4.1D から引用

GFF MDI のすべての用量を通じ、投与開始後 7 日間における有害事象の発現割合は、GFF MDI 72/9.6 µg 投与例で最も高く（36.6%）、次いで GFF MDI 36/9.6 µg 投与例が高く（24.5%）、GFF MDI 1.2/9.6 µg 投与例で最も低かった（5.9%）。GFF MDI 2.4/9.6 µg～18/9.6 µg の用量範囲では有害事象の発現割合（11.7%～16.9%）に明らかな用量依存的な傾向は認められず、これらの用量範囲における有害事象の発現割合は Spiriva（14.7%）、Atrovent（18.8%）、及び Foradil Aerolizer（21.9%）と概ね同様か、これらより低かった（表 12）。

GP MDI 1.2 µg～36 µg の用量範囲についても、全 7 日間における有害事象の発現割合に用量依存的な傾向はみられなかった。GP MDI の全用量を通じ、有害事象の発現割合は GP MDI 18 µg 投与例で最も高く（21.8%）、GP MDI 0.6 µg 投与例で最も低かった（10.2%）。GP MDI のいずれの用量についても、有害事象の発現割合は Spiriva 投与時（14.7%）及び Atrovent 投与時（18.8%）と概ね同様であった。

FF MDI 9.6 µg 及び FF MDI 7.2 µg 投与例でみられた全 7 日間における有害事象の発現割合（それぞれ 17.8%及び 15.6%）は、Foradil Aerolizer 12 µg 投与例でみられた有害事象の発現割合（21.9%）よりわずかに低かった。

第 IIb 相反復投与試験の併合データにおいて、治験薬と有害事象の因果関係評価は治験責任医師等により実施された。全 7 日間における治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は治療群及び用量群間でばらつきが認められ（範囲：実薬投与群で 1.7%～26.8%）、GFF MDI 72/9.6 µg で最も高かった（26.8%）（表 12）。

2.7.4.2.1.1.4 COPD 患者を対象としたその他の第 III/IIIb 相試験

COPD 患者を対象とした併合解析に含めなかった第 III/IIIb 相試験で認められた有害事象については、PT003011 試験の治験総括報告書 8 項、PT003012 試験の治験総括報告書 8 項、PT003013 試験の治験総括報告書 9 項、PT003016 試験の治験総括報告書 8 項、及び PT003018 試験の治験総括報告書 8 項にそれぞれ詳述している。

併合解析に含めなかった第 III/IIIb 相試験（PT003011、PT003012、PT003013 及び PT003016 試験）で認められた有害事象の発現割合は GFF MDI（範囲：17.5%～33.8%）とプラセボ MDI（範囲：20.8%～25.0%）又は実薬対照群（Spiriva Respimat 5 µg：21.9%）とで、概ね同様であった。PT003013 試験では、Aerochamber Plus VHC 使用及び非使用における GFF MDI 投与例の有害事象の発現割合は、それぞれ 23.0%及び 20.5%であった。PT003018 試験では他の第 III/IIIb 試験と比較して、有害事象の発現割合が高く、GFF MDI 投与例で 60.0%、プラセボ MDI 投与例で 42.1%であった。しかし、この結果は PT003018 試験の症例が少ないため（N=20）、慎重な解釈が必要であり、この結果をもって安全性と有害事象発現割合について最終的な結論をだすことはできない（表 2）。

併合解析に含めなかったすべての第 III/IIIb 相試験を通じ、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投与中止に至った有害事象の発現割合に治療群間で一定の傾向はみられなかった。併合解析に含めなかったすべての第 III/IIIb 相試験を通じ、2 例以上で発現した重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（PT003011 試験及び PT003016 試験の各 2 例で発現）及び急性心筋梗塞（PT003011 試験及び PT003018 試験の各 1 例で発現）のみであった。なお、いずれの試験においても、治験薬投与下での死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象及び中止例に関する詳細は症例の叙述に記載している（表 34参照）。

2.7.4.2.1.1.5 COPD 患者を対象としたその他の第 IIb 相反復投与（7～28 日間）試験

COPD 患者を対象とした併合解析に含めなかった第 IIb 相試験（PT001004 試験及び PT009001 試験）で認められた有害事象の詳細は各治験総括報告書に記載している。

PT001004 試験では、GP MDI（7.2～28.8 μg）群の 8.2%～11.3%及びプラセボ MDI 群の 9.2%に有害事象が認められた。PT009001 試験では、FF MDI 9.6 μg 群の 19.7%に有害事象が認められた。

併合解析に含めなかった両第 IIb 相試験を通じ、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投与中止に至った有害事象の発現割合に治療群間で一定の傾向はみられなかった。2 例以上で発現した重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（PT001004 試験 1 例及び PT009001 試験 4 例）のみであった。なお、いずれの試験においても、治験薬投与下での死亡例の報告はなかった。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止例の詳細は症例の叙述に記載している（表 34参照）。

2.7.4.2.1.1.6 COPD 患者を対象とした第 I/IIa 相単回投与試験

COPD 患者を対象とした併合解析に含めなかった第 I/IIa 相試験（PT0010801 試験、PT0050801 試験及び PT005003 試験）で認められた有害事象の詳細は各治験総括報告書に記載している。

PT0010801 試験では、GP MDI（18～144 μg）投与例の 13.0%～23.8%、プラセボ MDI 投与例の 19.0%、及び Spiriva（18 μg）投与例の 18.2%においてそれぞれ有害事象が認められた。PT0050801 試験では、FF MDI（2.4～9.6 μg）の投与を受けた 6 例～12 例、プラセボ MDI の投与を受けた 17 例、及び Foradil（12 μg）の投与を受けた 17 例において有害事象が認められた。PT005003 試験で認められた有害事象の発現割合は FF MDI（7.2～19.2 μg）投与例で 4.3%～6.5%、プラセボ MDI 投与例で 4.2%、及び Foradil（7.2～24 μg）投与例で 8.7%～10.4%であった。

併合解析に含めなかったすべての第 I/IIa 相試験を通じ、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投与中止に至った有害事象の発現割合に治療群間で一定の傾向はみられなかった。いずれの試験においても、2 例以上で発現した重篤な有害事象及び治験薬投与下での死亡例の報告はなかった。ただし、PT0010801 試験では、1 例が治験薬の最終投与から 36 日後に COPD の合併症により死亡した。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止例の詳細は症例の叙述に記載している（表 34参照）。

2.7.4.2.1.1.7 健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験

健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（PT030901 試験、PT003009 試験、PT003010 試験、PT003020 試験及び PT010001 試験）で認められた有害事象の詳細は各治験総括報告書に記載している。

健康被験者を対象とした併合解析に含めなかった第 I 相試験のいずれにおいても、治療群を通じ、治験薬と関連ありと判断された有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に一定の傾向は認められなかった。重篤な有害事象及び死亡例の報告はなかった。中止例の詳細は症例の叙述に記載している（表 34参照）。

2.7.4.2.1.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

2.7.4.2.1.2.1 有害事象

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データにおいて、比較的発現頻度の高かった有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率をそれぞれ表 13（いずれかの治療群で 2%以上）及び表 14（いずれかの治療群で 50 件／1000 人・年以上）に示す。全体として、わずかな差の解釈にあたっては、注意が必要であり、特にプラセボ MDI における曝露量が比較的少ない点を考慮すべきである。

表 13 比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療群で 2%以上）－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

基本語	GFF MDI 14.4/9.6 μg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 μg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 μg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
有害事象発現例数	923 (58.1)	762 (55.6)	750 (55.0)	386 (56.9)	2821 (56.4)
上気道感染	70 (4.4)	59 (4.3)	67 (4.9)	42 (6.2)	238 (4.8)
ウイルス性上気道感染	75 (4.7)	71 (5.2)	61 (4.5)	26 (3.8)	233 (4.7)
咳嗽	54 (3.4)	32 (2.3)	37 (2.7)	14 (2.1)	137 (2.7)
慢性閉塞性肺疾患	40 (2.5)	30 (2.2)	42 (3.1)	20 (2.9)	132 (2.6)
呼吸困難	35 (2.2)	35 (2.6)	32 (2.3)	26 (3.8)	128 (2.6)
鼻咽頭炎	45 (2.8)	29 (2.1)	25 (1.8)	19 (2.8)	118 (2.4)
副鼻腔炎	28 (1.8)	33 (2.4)	27 (2.0)	16 (2.4)	104 (2.1)
頭痛	30 (1.9)	35 (2.6)	31 (2.3)	7 (1.0)	103 (2.1)
背部痛	36 (2.3)	25 (1.8)	29 (2.1)	11 (1.6)	101 (2.0)
気管支炎	24 (1.5)	18 (1.3)	35 (2.6)	17 (2.5)	94 (1.9)
高血圧	28 (1.8)	21 (1.5)	20 (1.5)	24 (3.5)	93 (1.9)
肺炎	28 (1.8)	18 (1.3)	24 (1.8)	17 (2.5)	87 (1.7)
尿路感染	33 (2.1)	14 (1.0)	21 (1.5)	12 (1.8)	80 (1.6)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：表中には、発現割合が四捨五入して 2.0%以上のすべての基本語を含む。
第 III 相併合解析 表 3.2.1.1、表 3.2.2 から引用

表 14　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療群で曝露期間で調整した発現率が 50 件／1000 人・年以上）－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

基本語	GFF MDI 14.4/9.6 μg N=1588 発現件数（発現率）	FF MDI 9.6 μg N=1370 発現件数（発現率）	GP MDI 14.4 μg N=1364 発現件数（発現率）	プラセボ MDI N=678 発現件数（発現率）	全被験者 N=5000 発現件数（発現率）
全有害事象発現件数	2317 (3405.8)	1866 (3265.3)	1946 (3412.3)	921 (3447.1)	7050 (3374.4)
上気道感染	78 (114.7)	65 (113.7)	77 (135.0)	46 (172.2)	266 (127.3)
ウイルス性上気道感染	82 (120.5)	78 (136.5)	72 (126.3)	30 (112.3)	262 (125.4)
鼻咽頭炎	47 (69.1)	33 (57.7)	26 (45.6)	22 (82.3)	128 (61.3)
副鼻腔炎	30 (44.1)	37 (64.7)	29 (50.9)	17 (63.6)	113 (54.1)
気管支炎	27 (39.7)	19 (33.2)	37 (64.9)	17 (63.6)	100 (47.9)
肺炎	28 (41.2)	19 (33.2)	25 (43.8)	17 (63.6)	89 (42.6)
尿路感染	36 (52.9)	14 (24.5)	23 (40.3)	13 (48.7)	86 (41.2)
咳嗽	57 (83.8)	35 (61.2)	38 (66.6)	16 (59.9)	146 (69.9)
呼吸困難	35 (51.4)	37 (64.7)	38 (66.6)	27 (101.1)	137 (65.6)
慢性閉塞性肺疾患	40 (58.8)	30 (52.5)	46 (80.7)	20 (74.9)	136 (65.1)
下痢	24 (35.3)	27 (47.2)	24 (42.1)	15 (56.1)	90 (43.1)
背部痛	38 (55.9)	25 (43.7)	29 (50.9)	11 (41.2)	103 (49.3)
頭痛	31 (45.6)	37 (64.7)	31 (54.4)	8 (29.9)	107 (51.2)
高血圧	29 (42.6)	21 (36.7)	21 (36.8)	26 (97.3)	97 (46.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：有害事象の 1000 人・年あたりの発現率＝（有害事象の総発現件数／当該治療群の全被験者を合わせた総曝露年数）×1000。1 治療群あたりの総曝露人・年は、試験における総曝露年数と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。
第 III 相併合解析 表 3.3 から引用

合計で被験者の 56.4%において有害事象が認められ（表 13）、曝露期間で調整した発現率は 3374.4 件／1000 人・年であった（表 14）。特定の有害事象が認められた被験者の割合は治療群を通して同様であった。全治療群を通して、発現割合、曝露期間で調整した発現率ともに、比較的発現頻度の高かった有害事象は上気道感染及びウイルス性上気道感染であった。

曝露期間で調整した発現率に基づくと、GFF MDI ではプラセボ MDI と比較して上気道感染の発現率が低く、ウイルス性上気道感染の発現率は同様であった。また、GFF MDI では鼻咽頭炎、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、尿路感染、慢性閉塞性肺疾患、下痢及び高血圧の発現率もプラセボ MDI と比較して同様か、それ以下であった。一般的な COPD の症状についてみると、GFF MDI ではプラセボ MDI と比較して咳嗽の発現率が若干高かった（83.8 vs 59.9 件／1000 人・年）が、これに対して呼吸困難の発現率は低かった（51.4 vs 101.1 件／1000 人・年）。GFF MDI とプラセボ MDI を比較した場合、頭痛及び背部痛の発現率に若干の不均衡が認められた（それぞれ 45.6 vs 29.9 件／1000 人・年、及び 55.9 vs 41.2 件／1000 人・年）。

全体として、比較的発現頻度の高かった有害事象から、新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、有害事象の発現割合や発現率から、臨床的に重要な治療群間差は認められなかった。

第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験において、比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療群で 50 件／1000 人・年以上）について、全 52 週間における曝露期間で調整した発現率を表 15に示す。28 週間の継続投与期間のデータについては PT003008 試験の治験総括報告書の表 4.2.2.2 に記載している。比較的発現頻度の高かった有害事象の発現割合は PT003008 試験の治験総括報告書 7.1.1 項に記載している。

表 15　PT003008 試験の全 52 週間において比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの治療群で曝露期間で調整した発現率が 50 件／1000 人・年以上）（安全性解析対象集団）

基本語	GFF MDI 14.4/9.6 μg (N=1036) 発現件数（発現率 [a]）	FF MDI 9.6 μg (N=890) 発現件数（発現率 [a]）	GP MDI 14.4 μg (N=890) 発現件数（発現率 [a]）	Spiriva 18 μg (N=451) 発現件数（発現率 [a]）
総曝露量人・年 [b]	584.45	473.31	475.53	280.84
全有害事象発現件数	2044 (3497.3)	1524 (3219.9)	1625 (3417.3)	977 (3478.9)
鼻咽頭炎	74 (126.6)	61 (128.9)	40 (84.1)	28 (99.7)
上気道感染	42 (71.9)	38 (80.3)	44 (92.5)	24 (85.5)
副鼻腔炎	36 (61.6)	41 (86.6)	28 (58.9)	20 (71.2)
尿路感染	41 (70.2)	18 (38.0)	28 (58.9)	24 (85.5)
気管支炎	28 (47.9)	17 (35.9)	32 (67.3)	16 (57.0)
肺炎	26 (44.5)	16 (33.8)	25 (52.6)	6 (21.4)
咳嗽	49 (83.8)	34 (71.8)	32 (67.3)	22 (78.3)
呼吸困難	30 (51.3)	33 (69.7)	33 (69.4)	18 (64.1)
慢性閉塞性肺疾患	33 (56.5)	20 (42.3)	38 (79.9)	15 (53.4)
口腔咽頭痛	20 (34.2)	24 (50.7)	17 (35.7)	12 (42.7)
胃食道逆流性疾患	9 (15.4)	6 (12.7)	9 (18.9)	15 (53.4)
背部痛	31 (53.0)	22 (46.5)	27 (56.8)	19 (67.7)
頭痛	18 (30.8)	27 (57.0)	22 (46.3)	9 (32.0)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

注：Spiriva に無作為割付けされたのは PT003006 試験の被験者のみであった。

注：PT003008 試験の治験総括報告書には、いずれかの治療群で発現割合が 2%以上であった有害事象について曝露期間で調整した発現率を示している（PT003008 試験の治験総括報告書本文中の表 7-4）。これに対して、上記の表にはいずれかの治療群で 1000 人・年あたり 50 件以上の割合で発現したすべての有害事象を記載している。

a　有害事象の 1000 人・年あたりの発現率 ＝ （有害事象の総発現件数／当該治療群の全被験者を合わせた総曝露年数）×1000

b　1 治療群あたりの総曝露量人年は、試験における総曝露期間（年単位）と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。

PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.2.2.1 から引用

全 52 週間の治療期間を通じ、被験者の 62.8%において有害事象が認められ（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.2.1.1）、有害事象の曝露期間で調整した発現率は 3401.1 件／1000 人・年であった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.2.2.1）。全 52 週間の治療期間における有害事象の発現割合は GFF MDI（64.6%）及び Spiriva（69.2%）で、FF MDI（60.4%）及び GP MDI（59.9%）と比較してわずかに高かった。曝露期間で調整した全有害事象の発現率は治療群間で同様であった。

曝露期間で調整した発現率に基づくと、全治療群を通じて最も高頻度に認められた有害事象は鼻咽頭炎であった（表 15）。全 52 週間の継続投与試験で比較的発現頻度の高かったその他の有害事象のうち、最初 24 週間の治療期間中に報告されなかった有害事象の基本語（表 13及び表 14）は口腔咽頭痛及び胃食道逆流性疾患のみであったが、これらの事象は GFF MDI 以外の治療群で発現率が高かったため「比較的発現頻度の高かった有害事象」とされた（PT003008 試験の治験総括報告書の表 4.2.1.1、表 4.2.2.1）。

曝露期間で調整した有害事象（基本語）別発現率には治療群間で変動（ばらつき）がみられたが、全 52 週間の治療期間及び 28 週間の継続投与期間のいずれにおいても、全体としての傾向は認められなかった。

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験を併合した結果において、すべての治療群を通じ投与開始後 7 日間で比較的発現頻度の高かった有害事象は口内乾燥で、その発現割合は GFF MDI 6.6%、GP MDI 8.0%及び FF MDI 5.3%であったのに対して、Spiriva で 4.7%、Atrovent で 2.1%、Foradil Aerolizer で 3.5%及びプラセボ MDI で 2.5%であった。口内乾燥はグリコピロニウムの既知の事象であり、その発現の評価は規定した時期で実施した。口内乾燥の発現割合は GFF MDI 72/9.6 µg 投与例では 17.1%と、他の用量の GFF MDI 投与時（1.5%～7.0%）と比較して著しく高かった。GFF MDI の 72/9.6 µg 以下の用量、又は GP MDI の用量（36～0.6 µg）若しくは FF MDI の用量（9.6 及び 7.2 µg）では、口内乾燥の発現割合に明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。GFF MDI 18/9.6 µg 投与例における口内乾燥の発現割合（1.6%）は、実対照薬及びプラセボ MDI 投与例における発現割合よりも低かった（第 II 相 ISS 表 4.2A）。

2.7.4.2.1.2.2 重症度別の有害事象

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データにおいて、重症度別（軽度、中等度又は重度）有害事象及びいずれかの治療群で発現割合が 1%以上であった重度の有害事象の要約を表 16に示す。

表 16 有害事象の重症度の概要及び比較的発現頻度の高かった重度の有害事象（いずれかの治療群で 1%以上）－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588	FF MDI 9.6 µg N=1370	GP MDI 14.4 µg N=1364	プラセボ MDI N=678
重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	923 (58.1)	762 (55.6)	750 (55.0)	386 (56.9)
軽度	396 (24.9)	348 (25.4)	317 (23.2)	174 (25.7)

表 16　有害事象の重症度の概要及び比較的発現頻度の高かった重度の有害事象（いずれかの治療群で 1%以上）－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

重症度	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)
中等度	404 (25.4)	308 (22.5)	326 (23.9)	162 (23.9)
重度	123 (7.7)	106 (7.7)	107 (7.8)	50 (7.4)
重度の有害事象（基本語）				
肺炎	14 (0.9)	6 (0.4)	12 (0.9)	8 (1.2)
慢性閉塞性肺疾患	39 (2.5)	29 (2.1)	37 (2.7)	18 (2.7)

AE：有害事象、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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：1 例において同一の有害事象が複数回発現した場合は、その中で最も重い重症度のみを計上した。
注：表中には、発現割合が 1%以上であったすべての基本語が含まれる。
第 III 相併合解析 表 3.1、表 3.11.1、表 3.11.2、表 3.11.3、表 3.11.4 から引用

すべての治療群を通じ、ほとんどの有害事象は軽度～中等度であった。重度の有害事象が認められた被験者の割合は治療群を通じて 7.4%～7.8%の範囲であった。基本語別では、いずれかの治療群で発現割合が 1%以上であった重度の有害事象は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のみであった。有害事象の重症度及び重度の有害事象（重度の慢性閉塞性肺疾患及び肺炎を含む）の発現割合は治療群を通じて同様であった。

第 III 相長期継続投与試験

52 週間にわたり実施した第 III 相長期継続投与試験では、すべての治療群を通じ、大多数の有害事象は軽度（発現割合 21.8%～26.0%）又は中等度（25.7%～33.7%）であった。重度の有害事象の発現割合は各治療群とも 12%未満であった。最も高頻度に認められた重度の有害事象の基本語は慢性閉塞性肺疾患（すべての治療群を通じて発現割合 2.1%～3.3%）で、次いで肺炎（すべての治療群を通じて発現割合 0.4%～1.5%）であった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.1.4 項）。28 週間の継続投与期間にみられた有害事象の重症度別プロファイルは、全 52 週間におけるプロファイルと同様であった。

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データでは、投与開始後 7 日間に認められた大多数の有害事象はすべての治療群を通じ、軽度（発現割合 6.2%～18.0%）又は中等度（3.7%～8.0%）であった。GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI の投与期間全体を通じ、重度の有害事象の発現割合は低かった（それぞれ 1.4%、1.1%及び 0.7%）。Spiriva、Atrovent、Foradil Aerolizer 又はプラセボ MDI 投与例では重度の有害事象は認められなかった（第 II 相 ISS 表 4.6A.1、表 4.6B.1、表 4.6B.17、表 4.6B.19、表 4.6B.20、表 4.6C.1、表 4.6C.6）。

2.7.4.2.1.3 死亡

本臨床開発プログラムでは、治験薬投与下での死亡例が 20 例報告された。これらの内訳は、第 IIb 相試験の PT003005 試験で 2 例、主要第 III 相試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）で 16 例及び長期継続投与試験 PT003008 試験の 28 週間の継続投与期で 2 例であった。

2.7.4.2.1.3.1 主要第 III 相 24 週間試験

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）に関する死亡例の要約及び死亡例の一覧はそれぞれ第 III 相併合解析 表 3.12 及び表 3.13 に示している。

PT003006 試験と PT003007 試験では、組入れから治験薬投与開始までに 4 例が死亡した（PT003006 試験の治験総括報告書 12.2.1 項及び PT003007 試験の治験総括報告書 11.2.1 項参照）。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）で認められた 12 例の治験薬投与下での死亡の要約を判定原因別に表 17に示す。なお、PT003006 試験において治験薬投与期間+14 日間の期間中に Spiriva を投与した 4 例で死亡が認められたが、本表には含めていない（PT003006 試験の治験総括報告書、12.2.1 項参照）。

表 17 原因別の死亡－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
死亡					
治験薬投与期間中	5 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	10 (0.2)
治験薬投与期間＋14 日間	6 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	12 (0.2)
心血管系の原因による可能性が高い死亡					
治験薬投与期間中	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	5 (0.1)
治験薬投与期間＋14 日間	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	6 (0.1)
呼吸器系の原因による可能性が高い死亡					
治験薬投与期間中	0	0	0	0	0
治験薬投与期間＋14 日間	0	0	0	0	0
心血管系又は呼吸器系以外の原因による可能性が高い死亡					
治験薬投与期間中	3 (0.2)	0	0	2 (0.3)	5 (0.1)
治験薬投与期間＋14 日間	3 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.1)
原因不明の死亡 [a]					
治験薬投与期間中	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)
治験薬投与期間＋14 日間	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a 死亡例 2 例はそれぞれ死亡に至った事象が複数発現していた。判定委員会の判定では、これら 2 例のいずれについても、死亡に至った事象の 1 つが死亡原因とされ、残りの事象は死亡原因かどうか「不明」とされた。そのため、上記の表の死亡原因の分類では、両例とも、判定委員会が判定した死亡原因とともに、「原因不明の死亡」にも分類している。具体的には、1 例の死亡原因は遠隔転移を伴う新生物（心血管系又は呼吸器

系以外の原因）と判定委員会は判定し、その他の死亡に至った事象は死亡原因かどうか「不明」とした。2例目の死亡原因は動脈塞栓症（心血管系に起因）と判定委員会は判定し、その他の死亡に至った事象は死亡原因かどうか「不明」とした。

注：PT003006 試験で認められた 4 例の死亡例は本表に含まれていない。これらの死亡は Spiriva 投与を受けた被験者であった（PT003006 試験の治験総括報告書、12.2.1 項参照）

注：死亡が治験薬投与期間中に発生したものかどうかを特定するため、治験薬投与期間の終了時点を、Visit 11 の時点若しくは治験薬最終投与日、中止時来院の時点若しくは治験薬最終投与日（いずれか遅い方）、又はこれらの日付が欠測データとなっている場合は、最終のデータ収集日（すなわち、死亡日）とした。

第 III 相併合解析 表 3.1 から引用

主要第 III 相試験の併合データにおいて、治験薬投与期間＋14 日間の期間中に 12 例（0.2%）が死亡した（表 17）。すなわち、GFF MDI の計 6 例（0.4%）と、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の各 2 例（0.1%）において死亡に至った有害事象が発現した。これら 12 例のうち 2 例（GFF MDI 及び GP MDI の各 1 例）の死亡は治験薬による治療終了後 14 日以内の追跡期間中に生じたものであった。なお、PT003006 試験では、Spiriva による治療を 24 週間行う投与群を設定していたが、Spiriva にみられた死亡に至った有害事象の発現率（0.9%［4 例］）は他の治療群にみられた治験薬投与期間＋14 日間の期間中に死亡に至った有害事象の発現割合と同様であった（PT003006 試験の治験総括報告書 12.2.1 項）。

死因は外部の独立判定委員会が確認した。それによると、治験薬投与期間＋14 日間の期間中に生じた死亡例の半数（6 例）では心血管系の原因（可能性が高い）が認められた。これら 6 例の死亡はすべて、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI で生じたものである（表 17）。さらに、PT003006 試験では、24 週間の治験薬投与期間＋14 日間の期間中に Spiriva の 1 例（0.2%）でも心血管系の原因（可能性が高い）により死亡例が報告された（PT003006 試験の治験総括報告書 12.2.1 項）。なお、呼吸器系の原因（可能性が高い）による死亡例はいずれの治療群（Spiriva を含む）においても報告されなかった。

2 例（PT003006 試験及び PT003007 試験の各 1 例）は死亡に至った事象が複数発現しており、「原因不明の死亡」として報告された（表 17）。PT003006 試験の被験者 [redacted]（GFF MDI）については、実施医療機関により死亡に至った有害事象として膀胱嚢胞及び遠隔転移を伴う新生物の両方の有害事象が報告された（PT003006 試験の治験総括報告書の一覧表 7.3）。しかし、判定委員会は転移性癌を死亡原因と判定し、膀胱嚢胞は死亡原因としなかった。PT003007 試験の被験者 [redacted]（FF MDI）は、治験責任医師等により、末梢動脈血栓症による死亡と判断された。本症例は入院し、入院期間中、急性呼吸不全、心停止、高血糖、高カリウム血症、高リン酸塩血症、低カルシウム血症、低血糖、代謝性アシドーシス、悪心、精神病性障害、急性腎不全及び小腸閉塞など、複数の有害事象も発現した（PT003007 試験の治験総括報告書の一覧表 7.3）。判定委員会は、本症例の死亡は末梢動脈血栓症事象（心血管系の原因）によるものと判断した。しかし、本症例について報告された残りの事象も実施医療機関の職員からは死亡の転帰に至った事象として収集されており、死亡原因の分類ではこれらの事象を考慮し、「原因不明の死亡」に分類した。

主要な第 III 相 24 週間試験で認められた 16 例（Spiriva の 4 例を含む）の治験薬投与下での死亡について、以下に簡潔に要約する（PT003006 試験の治験総括報告書 表 12-8、PT003007 試験の治験総括報告書 表 11-8、PT003014 試験の治験総括報告書 表 8-6）。

GFF MDI では以下の死亡例が報告された。

- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 80 日後（治験薬最終投与の翌日）に心停止により死亡した。

- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 163 日後（治験薬最終投与から 9 日後）に遠隔転移を伴う新生物により死亡した（治験薬投与期間終了後 14 日以内の死亡例）。本症例では死亡に至った重篤な有害事象として膀胱嚢胞も報告されたが、判定委員会は転移性癌を死因と確定した。
- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 139 日後（治験薬最終投与当日）に胸部への銃創が原因で死亡した。
- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 169 日後（治験薬最終投与から 2 日後）に急性心筋梗塞により死亡した。本症例の死亡は治験薬による治療終了後の死亡と判断された。
- 被験者 [redacted]（PT003007 試験）は、治験薬による治療開始から 111 日後（治験薬最終投与の翌日）に死亡した。死亡原因は「死亡」（死因の分類に基づくと、心血管系の原因によるもの）とされた（PT003008 試験の治験総括報告書の表 4.10.4 参照）。
- 被験者 [redacted]（PT003014 試験）は、治験薬による治療開始から 94 日後（治験薬最終投与から 60 日後）に遠隔転移を伴う肺癌により死亡した。

FF MDI では以下の死亡例が報告された。

- 被験者 [redacted]（PT003007 試験）は、治験薬による治療開始から 144 日後（治験薬最終投与の 2 日後）に死亡し、治験責任医師等の判断により死因は末梢動脈血栓症とされた。判定委員会は、本症例は末梢動脈血栓症事象（心血管系の原因）による死亡と判定した（治験薬投与期間終了後 14 日以内の死亡例）。本症例は入院し、入院期間中、急性呼吸不全、心停止、高血糖、高カリウム血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、低血糖、代謝性アシドーシス、悪心、精神病性障害、急性腎不全及び小腸閉塞など、複数の有害事象を発現していた。
- 被験者 [redacted]（PT003014 試験）は、治験薬による治療開始から 6 日後（治験薬最終投与当日）に低血糖昏睡により死亡した。

GP MDI では以下の死亡例が報告された。

- 被験者 [redacted]（PT003007 試験）は、治験薬による治療開始から 166 日後に誤嚥性肺炎により死亡した。本症例は試験完了例であり、死亡したのは治験薬最終投与から 12 日後であった。本症例の死亡は治験薬による治療終了後の死亡と判断された（PT003007 試験の治験総括報告書の表 3.13）。
- 被験者 [redacted]（PT003014 試験）は、治験薬による治療開始から 67 日後（治験薬最終投与から 44 日後）に出血性卒中により死亡した。

プラセボ MDI では以下の死亡例が報告された。

- 被験者 [redacted]（PT003007 試験）は、治験薬による治療開始から 58 日後（治験薬最終投与の翌日）に死亡したが、死因は「死亡（状況不明）」とされていた。治験責任医師等の報告によると、剖検は実施されておらず、死因を特定できる死亡証明書は得られなかった。判定委員会が死因を特定するには情報が不十分であった。
- 被験者 [redacted]（PT003014 試験）は、治験薬による治療開始から 88 日後（治験薬最終投与から 118 日後）に遠隔転移を伴う肺癌により死亡した。

PT003006 試験において全 24 週間にわたり Spiriva による治療を受けた被験者のうち、4 例の治験薬投与下での死亡について以下に簡潔に要約する（PT003006 試験の治験総括報告書の本文中の表 12-8）。

- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 173 日後（治験薬最終投与から 2 日後）に心突然死により死亡した。
- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 120 日後（治験薬最終投与の翌日）に過量投与により死亡した。本症例は誤って鎮痛薬を過剰に服用していた。治験責任医師等により、本症例の死亡は自殺ではないと判断された。
- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 15 日後（治験薬最終投与から 11 日後）に自殺既遂により死亡した。
- 被験者 [redacted]（PT003006 試験）は、治験薬による治療開始から 12 日後（治験薬最終投与当日）に故意の自傷行為により死亡した。

主要な第 III 相 24 週間試験で認められた死亡は、対象患者集団の規模、対象患者集団の COPD の重症度、及びこれらの被験者にみられる複数の併存疾患の罹患率を考慮すると、比較的少なかった。基本語でみると、2 例以上で報告された死亡に至った事象は遠隔転移を伴う肺癌及び「死亡」（各 2 例）のみであった。報告のあった死亡はいずれも、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。死亡については、治療群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

死亡に至った重篤な有害事象の詳細については、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験の各治験総括報告書に記載している Subject Narratives を参照されたい。

2.7.4.2.1.3.2 第 III 相長期継続投与試験

52 週間長期継続投与試験の最初 24 週間の期間中に計 12 例の死亡（Spiriva 投与例を含む）が認められた（2.7.4.2.1.3.1項に記載した PT003006 試験及び PT003007 試験の死亡例参照）。PT003008 試験の 28 週間継続投与期間にはさらに 2 例の死亡が確認された。

PT003008 試験の 28 週間継続投与期間中に認められた 2 例の治験薬投与下での死亡について、以下に簡潔に要約する（PT003008 試験の治験総括報告書 表 7-23）。

- 被験者 [redacted]（FF MDI）は、治験薬による治療開始から 181 日後（治験薬最終投与から 5 日後）に心停止により死亡した。
- 被験者 [redacted]（Spiriva）は、治験薬による治療開始から 285 日後（治験薬最終投与の翌日）に心筋梗塞により死亡した。

上記 2 例の死亡はともに、治験責任医師等により、心血管系の原因によるものであり治験薬と関連なしと判断された（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.6.4.1、表 4.10.4）。

上記の死亡に至った重篤な有害事象の詳細については、PT003008 試験の治験総括報告書に記載している Subject Narratives を参照されたい。

2.7.4.2.1.3.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データでは、2 例の死亡が認められ、いずれの死亡も PT003005 試験で報告されたものであった（PT003005 試験の治験総括報告書 8.3 項）。うち、1 例の死亡は当該被験者への FF MDI 9.6 µg 最終投与後の「突然死」として報告された。本症例は、死亡しているのが発見される 48 時間前に心筋炎のためにモルヒネ（30 mg、1 日 3 回経口投与）による治療が開始されていた。2 例目の死亡は、当該被験者への GFF MDI 1.2/9.6 µg 最終投与後の「心停止」として報告された。本症例は、糖尿病、高血圧、高脂血症など、多くの併存疾患を有していた。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

重篤な有害事象の一覧表及び重篤な有害事象の具体的な報告データはそれぞれ第 III 相併合解析 表 3.8.1 及び表 3.8.2 に示している。重篤な有害事象の発現割合の要約は第 III 相併合解析 表 3.7.1 に示している。いずれかの治療群で 1%以上に認められた重篤な有害事象（%）及び曝露期間で調整した発現率が 10 件／1000 人・年以上であった重篤な有害事象をそれぞれ表 18及び表 19に示す。

表 18　いずれかの治療群で 1%以上に認められた重篤な有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
重篤な有害事象発現例数	133 (8.4)	106 (7.7)	107 (7.8)	50 (7.4)	396 (7.9)
慢性閉塞性肺疾患	39 (2.5)	29 (2.1)	38 (2.8)	18 (2.7)	124 (2.5)
肺炎	17 (1.1)	6 (0.4)	14 (1.0)	7 (1.0)	44 (0.9)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：表中には、発現割合が四捨五入して 1.0%以上であったすべての基本語を掲載している。
第 III 相併合解析 表 3.7.1 から引用

表 19　いずれかの治療群で曝露期間で調整した発現率が 10 件/1000 人・年以上であった重篤な有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 発現件数（発現率）	FF MDI 9.6 µg N=1370 発現件数（発現率）	GP MDI 14.4 µg N=1364 発現件数（発現率）	プラセボ MDI N=678 発現件数（発現率）	全被験者 N=5000 発現件数（発現率）
重篤な有害事象	171 (251.4)	129 (225.7)	155 (271.8)	65 (243.3)	520 (248.9)
慢性閉塞性肺疾患	39 (57.3)	29 (50.7)	41 (71.9)	18 (67.4)	127 (60.8)
肺炎	17 (25.0)	6 (10.5)	14 (24.5)	7 (26.2)	44 (21.1)
胸痛	2 (2.9)	2 (3.5)	3 (5.3)	3 (11.2)	10 (4.8)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：表中には 1000 人・年あたり 10 件以上の発現率の有害事象が含まれている。
注：有害事象の 1000 人・年あたりの発現率＝（有害事象の総発現件数／当該治療群の全被験者を合わせた総曝露年数）×1000。1 治療群あたりの総曝露人・年は、試験における総曝露年数と当該治療群の全被験者数をかけて求めた値である。
第 III 相併合解析 表 3.9 から引用

全被験者の 7.9%において重篤な有害事象が認められ、曝露期間で調整した発現率は 248.9 件／1000 人・年であった（表 18、表 19）。予想されたとおり、比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象は、曝露期間で調整した発現率でみても同様であった。基本語でみると、発現割合でも曝露期間で調整した発現率でも、最も高頻度に発現し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。重篤な有害事象の全体の発現割合及び基本語別発現割合は治療群間で同様（治療群間差 1.0%以下）であった。重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は全体でも基本語別でもわずかなばらつき（50 件／1000 人・年未満の差）が認められたが、GFF MDI において報告された重篤な有害事象（基本語）の発現率は、プラセボ MDI と比較して低かった。

GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI の被験者で報告された重篤な有害事象は PT003006 試験の Spiriva 投与例で報告された重篤な有害事象と同様であった。Spiriva の 8.0%で重篤な有害事象が認められ、重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は 214.9 件／1000 人・年であった（PT003006 試験の治験総括報告書 12.2.2.2 項）。Spiriva で報告された重篤な有害事象の詳細は PT003006 試験の治験総括報告書に記載している。

全体として、発現頻度が高かった重篤な有害事象から、新たな安全性上の懸念は生じなかった。また、重篤な有害事象の発現割合や発現率から、臨床的に重要な治療群間差も認められなかった。

死亡に至った及び死亡には至らない重篤な有害事象の詳細については、PT003006 試験の治験総括報告書 Subject Narratives、PT003007 試験の治験総括報告書 Subject Narratives 及び PT003014 試験の治験総括報告書 Subject Narratives を参照されたい。

2.7.4.2.1.4.2 第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験の治験総括報告書 7.2.2 項）では、52 週間の治療期間中に認められた重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は、GFF MDI と GP MDI では同様（それぞれ 265.2 及び 283.9 件／1000 人・年）であったが、FF MDI 及び Spiriva ではこれらより低かった（それぞれ 202.8 及び 199.4 件／1000 人・年）（PT003008 試験の治験総括報告書の表 4.6.7.1）。重篤な有害事象の発現割合は治療群間で同様（8.8%～11.0%）であった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.6.1）。

PT003008 試験の 28 週間継続投与期間に認められた重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は GFF MDI で最も高く（182.1 件／1000 人・年）、次いで GP MDI（104.0 件／1000 人・年）、Spiriva（84.9 件／1000 人・年）及び FF MDI（73.0 件／1000 人・年）の順であった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.2.2 項）。同様に、重篤な有害事象の発現割合も GFF MDI で 12.4%となり、その他の治療群（7.0%～7.8%の範囲）と比較して高かった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.6.2）。

本試験の全 52 週間の治療期間及び 28 週間の継続投与期間を通じ、最も高頻度に発現した重篤な有害事象の基本語は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.6.1、表 4.6.2）。

致死性及び非致死性の重篤な有害事象の詳細については、PT003008 試験の治験総括報告書 Subject Narratives を参照されたい。

2.7.4.2.1.4.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

計 24 例の被験者において 25 件の重篤な有害事象が認められた。その内訳は GFF MDI 投与時 7 例、GP MDI 投与時 7 例、FF MDI 投与時 5 例、Spiriva 投与時 3 例、並びに Foradil Aerolizer、

Atrovent 及びプラセボ MDI 投与時各 1 例であった。24 例中 14 例は重篤な有害事象により投与中止に至り、2 例の重篤な有害事象は死亡に至るものであった。

重篤な有害事象のうち、1 例にみられた低カリウム血症が治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された（PT003004 試験の GFF MDI 36/7.2 µg 投与例）。本症例はスクリーニング時にすでにカリウム低値を示し、利尿薬による治療中であり、カリウム補充を中止していた。本症例はカリウムの投与により回復した。

上記の重篤な有害事象の詳細は症例の叙述に記載している（表 34）。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧表は第 III 相併合解析 表 3.6 に示している。主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データについて、いずれかの治療群で発現割合が 1%以上の投与中止に至った有害事象の要約を表 20に示す。

表 20 いずれかの治療群で 1%以上に認められた投与中止に至った有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	91 (5.7)	71 (5.2)	80 (5.9)	43 (6.3)	285 (5.7)
慢性閉塞性肺疾患	30 (1.9)	19 (1.4)	31 (2.3)	15 (2.2)	95 (1.9)
呼吸困難	3 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.4)	7 (1.0)	20 (0.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

注：治験薬の投与中止に至った有害事象とは、症例報告書の有害事象ページの「治験薬について講じた措置」の欄に「永続的な投与中止」と記録されている有害事象、又は重篤／非重篤の判定理由として「転帰」の欄に「死に至るもの」又は「死亡」と記録されている有害事象をさす。

注：表中には、発現割合が 1.0%以上であったすべての基本語が含まれている。

第 III 相併合解析 表 3.5 から引用

投与中止に至った有害事象の発現例数は少数（5.7%）であり、治療群を通じて発現割合に顕著な差異は認められなかった。基本語別でみると、投与中止に至った有害事象のうち、最も高頻度に発現した事象は慢性閉塞性肺疾患及び呼吸困難であった。

第 III 相 24 週間試験の併合データにおいて GFF MDI、FF MDI、GP MDI 及びプラセボ MDI 投与例にみられた投与中止に至った有害事象は、PT003006 試験で Spiriva 投与例にみられた有害事象と同様であった。すなわち、合計で Spiriva 投与例の 4.9%において投与中止に至った有害事象が発現し、基本語別で最も高頻度に発現した投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった（PT003006 試験の治験総括報告書 12.2.3 項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細については、PT003006 試験の治験総括報告書 Subject Narratives、PT003007 試験の治験総括報告書 Subject Narratives 及び PT003014 試験の治験総括報告書 Subject Narratives を参照されたい。

第 III 相長期継続投与試験

第 III 長期継続投与試験（PT003008 試験の治験総括報告書 7.2.3 項）では、全 52 週間の治療期間を通じ、投与中止に至った有害事象の発現割合は概ね低く、全治療群間で同様であった（GFF MDI：7.8%、FF MDI：6.0%、GP MDI：7.2%、Spiriva：6.2%）。

PT003008 試験の 28 週間の継続投与期間においても、投与中止に至った有害事象の発現割合は概ね低かったが、GFF MDI で最も高く（5.9%）、GP MDI と Spiriva では同様（それぞれ 4.1%及び 3.5%）で、FF MDI で最も低かった（2.8%）。

本試験の全 52 週間の治療期間及び 28 週間の継続投与期間において、最も高頻度に発現した、投与中止に至った有害事象の基本語は慢性閉塞性肺疾患であった（全治療群で発現割合 0.9%～2.7%）。投与中止に至ったその他の有害事象についてはいずれも、全治療群を通じ発現割合は低かった（1.0%以下）（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.5.1、表 4.5.2）。

投与中止に至った有害事象の詳細については、PT003008 試験の治験総括報告書に記載している Subject Narratives を参照されたい。

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データにおいて、投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、用量依存的な傾向はみられず、GFF MDI、GP MDI 及び FF MDI 投与例ではすべて同様（それぞれ 2.3%、2.6%、及び 2.1%）であったのに対して、Spiriva 投与例で 1.0%、Atrovent 投与例で 0%、Foradil Aerolizer 投与例で 0.9%及びプラセボ MDI 投与例で 0%であった（第 II 相 ISS 表 4.4A、表 4.4B、表 4.4C）。いずれかの治験薬投与期間中に、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、慢性閉塞性肺疾患及び心室無収縮（ホルター心電図検査時に認められる 2.5 秒以上の休止と定義）のみであった。有害事象の心室無収縮は、PT003003 試験で実施した 24 時間連続ホルター心電図検査時に無症候性の所見として認められたものであった。

投与中止に至った有害事象の詳細については、PT001002 試験の治験総括報告書 Subject Narratives、PT001003 試験の治験総括報告書 Subject Narratives、PT0031002 試験の治験総括報告書 Subject Narratives、PT003003 試験の治験総括報告書 Subject Narratives、PT003004 試験の治験総括報告書 Subject Narratives、及び PT003005 試験の治験総括報告書 Subject Narratives を参照されたい。

2.7.4.2.1.5.2 注目すべき有害事象

LAMA 及び LABA の典型的及び潜在的なクラスエフェクト並びに重要な心血管系の有害事象については、それらの解析結果をそれぞれ2.7.4.2.1.6.1項、2.7.4.2.1.6.2項及び2.7.4.2.1.6.3項に記載している。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

特定の器官に関係する可能性がある有害事象、あるいは LABA 及び／又は LAMA の投与に伴って発現する可能性のある事象に相当する有害事象についてそれらの発現割合を評価するため、主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データ

を基に、注目すべき基本語を 1 つのグループとして示すこととした。これらを示すにあたり、注目すべき有害事象の定義は以下の分類とした。

- LABA の重要な潜在的クラスエフェクトに相当する事象（激越、不安、高血糖、頭痛、筋痙攣、低カリウム血症、睡眠、振戦、心臓事象など）。基本語の詳細な一覧表は表 5に示した。
- LAMA の重要な潜在的クラスエフェクトに相当する事象（中枢神経系への影響、胃腸事象、泌尿器系事象、発汗、眼事象、心臓事象など）。基本語の詳細な一覧表は表 5に示した。
- 重要な心血管イベントに相当する事象。関連する SMQ の一覧は2.7.4.1.1.8項に記載した。

2.7.4.2.1.6.1 LABA の潜在的なクラスエフェクトに相当する事象

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データについて、LABA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象の発現割合を表 21に示す。

表 21 LABA のクラスエフェクトに関連する可能性がある有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

医学概念 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
1 件以上の有害事象発現例数	158 (9.9)	142 (10.4)	135 (9.9)	65 (9.6)	500 (10.0)
心臓事象	66 (4.2)	55 (4.0)	56 (4.1)	38 (5.6)	215 (4.3)
高血圧	28 (1.8)	21 (1.5)	20 (1.5)	24 (3.5)	93 (1.9)
心房細動	9 (0.6)	7 (0.5)	9 (0.7)	2 (0.3)	27 (0.5)
血圧上昇	6 (0.4)	6 (0.4)	9 (0.7)	2 (0.3)	24 (0.5)
頻脈	5 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	13 (0.3)
動悸	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.3)	10 (0.2)
急性心筋梗塞	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.1)	9 (0.2)
狭心症	3 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	8 (0.2)
心室性期外収縮	3 (0.2)	4 (0.3)	0	0	7 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.1)
洞性頻脈	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	6 (0.1)
心房粗動	1 (0.1)	0	3 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.1)
不安定狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
不整脈	3 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.1)
期外収縮	0	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
上室性頻脈	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.1)
上室性不整脈	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
心房頻脈	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
上室性期外収縮	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
頭痛	30 (1.9)	35 (2.6)	31 (2.3)	7 (1.0)	103 (2.1)
頭痛	30 (1.9)	35 (2.6)	31 (2.3)	7 (1.0)	103 (2.1)

表 21　LABA のクラスエフェクトに関連する可能性がある有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

医学概念 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
筋痙縮	23 (1.4)	20 (1.5)	6 (0.4)	5 (0.7)	54 (1.1)
筋痙縮	23 (1.4)	20 (1.5)	6 (0.4)	5 (0.7)	54 (1.1)
高血糖	13 (0.8)	11 (0.8)	17 (1.2)	10 (1.5)	51 (1.0)
血中ブドウ糖増加	4 (0.3)	7 (0.5)	12 (0.9)	5 (0.7)	28 (0.6)
高血糖	9 (0.6)	4 (0.3)	5 (0.4)	5 (0.7)	23 (0.5)
不安	15 (0.9)	14 (1.0)	16 (1.2)	3 (0.4)	48 (1.0)
不安	13 (0.8)	12 (0.9)	16 (1.2)	3 (0.4)	44 (0.9)
びくびく感	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	3 (0.1)
神経過敏	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
睡眠への影響	11 (0.7)	11 (0.8)	15 (1.0)	2 (0.3)	38 (0.8)
不眠症	11 (0.7)	11 (0.8)	14 (1.0)	2 (0.3)	38 (0.8)
睡眠障害	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
低カリウム血症	6 (0.4)	7 (0.5)	12 (0.9)	3 (0.4)	28 (0.6)
低カリウム血症	5 (0.3)	7 (0.5)	11 (0.8)	3 (0.4)	26 (0.5)
血中カリウム減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
振戦	10 (0.6)	8 (0.6)	3 (0.2)	0	21 (0.4)
振戦	10 (0.6)	7 (0.5)	3 (0.2)	0	20 (0.4)
安静時振戦	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
激越	0	0	4 (0.3)	0	4 (0.1)
激越	0	0	4 (0.3)	0	4 (0.1)

略語－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、LABA：長時間作用性β_2刺激薬、MDI：定量噴霧式吸入剤
第 III 相併合解析 表 3.2.3.2 から引用

合計で被験者の 10.0%において、LABA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象が認められた。LABA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象のうち、最も高頻度に発現した事象の医学概念は心臓事象であった。基本語では、最も高頻度に発現した、LABA に関連する可能性がある有害事象は頭痛（2.1%）で実薬治療群（1.9%～2.6%）とプラセボ MDI（1.0%）との間でわずかな不均衡が認められた。個々の基本語の報告の多くは低頻度（1.0%未満）であり、プラセボ MDI と比較して、GFF MDI において少数の基本語でのみ発現割合が高かった（振戦：0.6% VS 0%、筋痙縮：1.4% vs 0.7%）。全体として、LABA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象の発現割合はプラセボ MDI と比較して、実薬投与群で低いか、又は同様であった。

2.7.4.2.1.6.2 LAMA の潜在的クラスエフェクトに相当する事象

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データについて、LAMA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象の発現割合を表 22に示す。

表 22 LAMA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

医学概念 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
1 件以上の有害事象	152 (9.6)	109 (8.0)	120 (8.8)	40 (5.9)	421 (8.4)
消化管事象及びその他	79 (5.0)	64 (4.7)	67 (4.9)	23 (3.4)	233 (4.7)
口腔咽頭痛	18 (1.1)	23 (1.7)	16 (1.2)	5 (0.7)	62 (1.2)
便秘	6 (0.4)	18 (1.3)	13 (1.0)	5 (0.7)	42 (0.8)
口内乾燥	17 (1.1)	7 (0.5)	13 (1.0)	1 (0.1)	38 (0.8)
腹痛	10 (0.6)	9 (0.7)	10 (0.7)	5 (0.7)	42 (0.8)
歯膿瘍	17 (1.1)	7 (0.5)	8 (0.6)	2 (0.3)	34 (0.7)
咽喉乾燥	2 (0.1)	0	7 (0.5)	2 (0.3)	11 (0.2)
齲歯	7 (0.4)	0	1 (0.1)	2 (0.3)	10 (0.2)
口内炎	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	6 (0.1)
嚥下障害	3 (0.2)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
腹部不快感	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.1)
中枢神経系への影響	47 (3.0)	32 (2.3)	44 (3.2)	10 (1.5)	133 (2.7)
浮動性めまい	21 (1.3)	13 (0.9)	20 (1.5)	6 (0.9)	60 (1.2)
不安	13 (0.8)	12 (0.9)	16 (1.2)	3 (0.4)	44 (0.9)
転倒	13 (0.8)	7 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.1)	26 (0.5)
激越	0	0	4 (0.3)	0	4 (0.1)
錯乱状態	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.1)
心臓事象	15 (0.9)	7 (0.5)	9 (0.7)	5 (0.7)	36 (0.7)
頻脈	5 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	13 (0.3)
動悸	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.3)	10 (0.2)
心拍数増加	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.1)
洞性頻脈	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	6 (0.1)
心房頻脈	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
眼事象	12 (0.8)	6 (0.4)	8 (0.6)	2 (0.3)	28 (0.6)
霧視	3 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.1)	10 (0.2)
眼乾燥	5 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	7 (0.1)
視力障害	3 (0.2)	0	2 (0.1)	0	5 (0.1)
眼圧上昇	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	3 (0.1)
眼痛	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	2 (<0.1)
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

表 22　LAMA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

医学概念 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
視力低下	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
泌尿器系への影響	10 (0.6)	6 (0.4)	5 (0.4)	2 (0.3)	23 (0.5)
排尿困難	3 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	8 (0.2)
尿閉	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	0	8 (0.2)
頻尿	3 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	7 (0.1)
尿失禁	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

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、LAMA：長時間作用性抗コリン薬、MDI：定量噴霧式吸入剤
第 III 相併合解析 表 3.2.3.3 から引用

合計で被験者の 8.4%において、LAMA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象が認められた。LAMA のクラスエフェクトと関連する可能性がある有害事象の発現割合はプラセボ MDI（5.9%）と比較して、LAMA 含有製剤群の GFF MDI（9.6%）及び GP MDI（8.8%）でわずかに高かった。LAMA のクラスエフェクトに関連する可能性がある有害事象（基本語）のうち、プラセボ MDI と比較して GFF MDI で発現割合が高かったものには、口腔咽頭痛、口内乾燥、歯膿瘍、浮動性めまい、不安、転倒及び尿閉が含まれる。しかし、全体として、LAMA のクラスエフェクトと関連する可能性があるいずれの基本語についても、それらの有害事象の発現割合は全治療群で低かった（2%未満）。

2.7.4.2.1.6.3　心血管イベント

主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データにおける、注目すべき心血管系有害事象（脳血管系の基本語を含む）の発現割合を表 23に示す。

表 23　注目すべき心血管系の有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

SMQ／グループ化検索用語 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
不整脈（SMQ）；不整脈用語（徐脈性不整脈及び頻脈性不整脈を含む［SMQ］）	30 (1.9)	23 (1.7)	20 (1.5)	9 (1.3)	82 (1.6)
心房細動	9 (0.6)	7 (0.5)	9 (0.7)	2 (0.3)	27 (0.5)

表 23　注目すべき心血管系の有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

SMQ／グループ化検索用語 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
洞性頻脈	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	6 (0.1)
心房粗動	1 (0.1)	0	3 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.1)
上室性頻脈	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.1)
上室性不整脈	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
心房頻脈	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
上室性期外収縮	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
心室性期外収縮	3 (0.2)	4 (0.3)	0	0	7 (0.1)
心室性不整脈	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
心室細動	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
期外収縮	0	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
心電図 QT 延長	3 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.3)	10 (0.2)
右脚ブロック	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.1)
房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)
第一度房室ブロック	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
左脚ブロック	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
完全房室ブロック	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
洞性徐脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
結節性不整脈	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
洞結節機能不全	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
不整脈	3 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.1)
虚血性心疾患 SMQ	14 (0.9)	12 (0.9)	11 (0.8)	7 (1.0)	44 (0.9)
冠動脈疾患	4 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)	13 (0.3)
狭心症	3 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	8 (0.2)
不安定狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
心筋虚血	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
冠動脈狭窄	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.1)
冠動脈硬化症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
虚血性心筋症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
冠動脈攣縮	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞の心電図所見	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
急性心筋梗塞	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.1)	9 (0.2)
心筋梗塞	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.4)	8 (0.2)
不安定狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
冠動脈閉塞	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
トロポニン増加	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)

表 23　注目すべき心血管系の有害事象－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

SMQ／グループ化検索用語 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=1588 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=1370 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=1364 n (%)	プラセボ MDI N=678 n (%)	全被験者 N=5000 n (%)
不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状を示す基本語	7 (0.4)	6 (0.4)	10 (0.7)	4 (0.6)	27 (0.5)
頻脈	5 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	13 (0.3)
徐脈	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.1)	7 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.1)
心拍数減少	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ	5 (0.3)	6 (0.4)	8 (0.6)	4 (0.6)	23 (0.5)
心電図 QT 延長	3 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.3)	10 (0.2)
失神	1 (0.1)	0	4 (0.3)	2 (0.3)	7 (0.1)
心停止	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)
意識消失	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
心室性不整脈	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
心室細動	0	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
心不全 SMQ	8 (0.5)	7 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.1)	19 (0.4)
うっ血性心不全	3 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	7 (0.1)
肺性心	1 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	4 (0.1)
心不全	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	3 (0.1)
肺水腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)
急性左室不全	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
急性心不全	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
慢性心不全	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
死亡関連の基本語	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	4 (0.1)
心停止	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)
死亡	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	2 (<0.1)

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、MedRA：ICH 国際医薬用語集、MDI：定量噴霧式吸入剤、SMQ：MedDRA 標準検索式
第 III 相併合解析 表 3.2.3.1 から引用

SMQ 別にみた心血管系有害事象の発現割合は治療群間で同様であったが、GFF MDI における心不全 SMQ の発現割合はプラセボ MDI と比較してわずかに高く（0.5% vs 0.1%）、これは GFF MDI でみられたいくつかの個々の基本語の発現割合がわずかに高いことに起因すると考えられる。これらのデータは、心血管系有害事象の全体としての発現割合が低いことを考慮のうえ、慎重に解釈する必要がある。基本語別にみると、注目すべき心血管系の有害事象のうち、最も高頻度に発現した事象は心房細動（発現割合 0.5%）であった。その他の心血管系有害事象はすべて、全体でも個々の治療群においても発現割合は 0.5%未満であった。基本語別では、心房細動、頻脈の発

現割合が、GFF MDI でプラセボ MDI と比較してわずかに高かった（それぞれ、0.6% vs 0.3%及び 0.3% vs 0.1%）。

2.7.4.2.2 日本人集団における有害事象の解析

2.7.4.2.2.1 主要第 III 相 24 週間試験（PT003014 試験）

2.7.4.2.2.1.1 有害事象の概要（PT003014 試験）

日本人集団と全体集団における有害事象の概要を表 24に示す。

日本人集団において、有害事象は GFF MDI で 27 例（55.1%）、FF MDI で 24 例（54.5%）、GP MDI で 30 例（71.4%）、プラセボ MDI で 6 例（40.0%）に認められた。本試験において、有害事象の発現割合は、個々の単剤治療群（GP MDI 及び FF MDI）と比較して、GFF MDI で高い傾向はみられなかった。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、投与中止に至った有害事象の発現割合は治療群間で著明な違いは認められなかった。本試験において、死亡及び治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

表 24　　日本人集団における有害事象の概要（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=49 n (%) [件数]	FF MDI 9.6 µg N=44 n (%) [件数]	GP MDI 14.4 µg N=42 n (%) [件数]	プラセボ MDI N=15 n (%) [件数]	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=551 n (%) [件数]	FF MDI 9.6 µg N=480 n (%) [件数]	GP MDI 14.4 µg N=474 n (%) [件数]	プラセボ MDI N=235 n (%) [件数]
有害事象	27 (55.1) [52]	24 (54.5) [46]	30 (71.4) [70]	6 (40.0) [12]	306 (55.5) [778]	256 (53.3) [594]	250 (52.7) [623]	131 (55.7) [310]
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [a]	1 (2.0) [1]	2 (4.5) [2]	1 (2.4) [1]	0	55 (10.0) [86]	46 (9.6) [74]	51 (10.8) [82]	23 (9.8) [40]
重篤な有害事象	6 (12.2) [9]	3 (6.8) [3]	4 (9.5) [5]	1 (6.7) [1]	53 (9.6) [67]	40 (8.3) [48]	34 (7.2) [42]	19 (8.1) [22]
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象 [a]	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	4 (0.8) [5]	4 (0.8) [5]	2 (0.9) [2]
投与中止に至った有害事象	4 (8.2) [6]	1 (2.3) [2]	4 (9.5) [4]	1 (6.7) [1]	27 (4.9) [37]	24 (5.0) [49]	25 (5.3) [33]	10 (4.3) [10]
死亡（全事象）								
治験薬投与期間中	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
治験薬投与期間+14 日	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

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

a　治験薬と関連ありとは、治験責任医師等により、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合をいう。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.1.1 及び表 3.1.2 から引用

2.7.4.2.2.1.2 比較的発現頻度の高かった有害事象（PT003014 試験）

表 25に日本人集団及び全体集団において比較的発現頻度の高かった有害事象（日本人集団での発現頻度が合計 3 例以上）の要約を示した。

日本人集団において、有害事象の SOC（器官別大分類）で最も報告が多かったのは、「感染症および寄生虫症」であった。治療群を通じて、高頻度に認められ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。

表 25　日本人集団において高頻度に認められた有害事象（日本人集団において 3 例以上）及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
器官別大分類 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=49 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=44 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=42 n (%)	プラセボ MDI N=15 n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=551 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=480 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=474 n (%)	プラセボ MDI N=235 n (%)
有害事象	27 (55.1)	24 (54.5)	30 (71.4)	6 (40.0)	306 (55.5)	256 (53.3)	250 (52.7)	131 (55.7)
感染症および寄生虫症	12 (24.5)	16 (36.4)	22 (52.4)	5 (33.3)	149 (27.0)	126 (26.3)	129 (27.2)	71 (30.2)
ウイルス性上気道感染	6 (12.2)	8 (18.2)	12 (28.6)	2 (13.3)	50 (9.1)	46 (9.6)	44 (9.3)	16 (6.8)
気管支炎	1 (2.0)	3 (6.8)	4 (9.5)	2 (13.3)	4 (0.7)	6 (1.3)	8 (1.7)	5 (2.1)
インフルエンザ	1 (2.0)	1 (2.3)	4 (9.5)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	7 (1.5)	1 (0.4)
肺炎	0	1 (2.3)	3 (7.1)	2 (13.3)	9 (1.6)	5 (1.0)	5 (1.1)	6 (2.6)
上気道感染	2 (4.1)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	37 (6.7)	29 (6.0)	33 (7.0)	20 (8.5)
胃腸障害	1 (2.0)	4 (9.1)	7 (16.7)	1 (6.7)	53 (9.6)	38 (7.9)	45 (9.5)	15 (6.4)
下痢	0	0	2 (4.8)	1 (6.7)	6 (1.1)	6 (1.3)	9 (1.9)	4 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.1)	0	6 (14.3)	0	69 (12.5)	46 (9.6)	52 (11.0)	24 (10.2)
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1)	0	3 (7.1)	0	16 (2.9)	13 (2.7)	12 (2.5)	7 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.1)	3 (6.8)	3 (7.1)	0	46 (8.3)	40 (8.3)	32 (6.8)	12 (5.1)
背部痛	1 (2.0)	0	2 (4.8)	0	15 (2.7)	5 (1.0)	7 (1.5)	1 (0.4)
神経系障害	4 (8.2)	1 (2.3)	3 (7.1)	0	34 (6.2)	26 (5.4)	34 (7.2)	8 (3.4)
浮動性めまい	2 (4.1)	0	1 (2.4)	0	8 (1.5)	4 (0.8)	12 (2.5)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	2 (4.1)	1 (2.3)	0	0	10 (1.8)	4 (0.8)	5 (1.1)	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	2 (4.1)	1 (2.3)	0	0	6 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤.
PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.2.1.1.1 及び表 3.2.1.1.2 から引用

2.7.4.2.2.1.3 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（PT003014 試験）

日本人集団において、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及び全体集団における同事象の発現頻度を表 26に示す。

日本人集団において、治験薬と関連ありと判断された有害事象は、GFF MDI の良性前立腺肥大症 1 例（2.0%）、FF MDI の便秘及び舌苔各 1 例（2.3%）、GP MDI の呼吸困難 1 例（2.4%）で認められ、プラセボ MDI では認められなかった。

表 26　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
器官別大分類 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 μg N=49 n (%)	FF MDI 9.6 μg N=44 n (%)	GP MDI 14.4 μg N=42 n (%)	プラセボ MDI N=15 n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 μg N=551 n (%)	FF MDI 9.6 μg N=480 n (%)	GP MDI 14.4 μg N=474 n (%)	プラセボ MDI N=235 n (%)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [a]	1 (2.0)	2 (4.5)	1 (2.4)	0	55 (10.0)	46 (9.6)	51 (10.8)	23 (9.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.4)	0	15 (2.7)	13 (2.7)	16 (3.4)	6 (2.6)
呼吸困難	0	0	1 (2.4)	0	6 (1.1)	4 (0.8)	5 (1.1)	3 (1.3)
胃腸障害	0	2 (4.5)	0	0	8 (1.5)	8 (1.7)	12 (2.5)	0
便秘	0	1 (2.3)	0	0	0	2 (0.4)	0	0
舌苔	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (2.0)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤

a　治験薬と関連ありとは、治験責任医師等により、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合をいう。

PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.4.1 及び表 3.4.2 から引用

2.7.4.2.2.1.4 重症度別の有害事象（PT003014 試験）

日本人集団と全体集団における重症度別の有害事象の要約を表 27に、日本人集団における重度の有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度を表 28に示す。

日本人集団において、大半の有害事象は、治療群を通じて軽度から中等度であった。重度の有害事象は、GFF MDI の 4 例（8.2%）、FF MDI の 3 例（6.8%）、GP MDI の 4 例（9.5%）、プラセボ MDI の 1 例（6.7%）で認められた。

日本人集団において、高頻度で報告された重度の有害事象の SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。日本人集団の治療群において、2 例以上で報告された重度の有害事象（基本語）は、慢性閉塞性肺疾患のみであり、その内訳は GFF MDI で 2 例、GP MDI で 3 例であった。

表 27　　重症度別の有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	FF MDI 9.6 µg	GP MDI 14.4 µg	プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg	FF MDI 9.6 µg	GP MDI 14.4 µg	プラセボ MDI
	N=49	N=44	N=42	N=15	N=551	N=480	N=474	N=235
最も高い重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	27 (55.1)	24 (54.5)	30 (71.4)	6 (40.0)	306 (55.5)	256 (53.3)	250 (52.7)	131 (55.7)
軽度	14 (28.6)	16 (36.4)	19 (45.2)	3 (20.0)	124 (22.5)	121 (25.2)	112 (23.6)	59 (25.1)
中等度	9 (18.4)	5 (11.4)	7 (16.7)	2 (13.3)	137 (24.9)	99 (20.6)	107 (22.6)	51 (21.7)
重度	4 (8.2)	3 (6.8)	4 (9.5)	1 (6.7)	45 (8.2)	36 (7.5)	31 (6.5)	21 (8.9)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.11.1.1、表 3.11.1.2、表 3.11.2.1、表 3.11.2.2、表 3.11.3.1、表 3.11.3.2、表 3.11.4.1 及び表 3.11.4.2 から引用

表 28　　日本人集団において認められた重度の有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	FF MDI 9.6 µg	GP MDI 14.4 µg	プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg	FF MDI 9.6 µg	GP MDI 14.4 µg	プラセボ MDI
器官別大分類	N=49	N=44	N=42	N=15	N=551	N=480	N=474	N=235
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重度の有害事象	4 (8.2)	3 (6.8)	4 (9.5)	1 (6.7)	45 (8.2)	36 (7.5)	31 (6.5)	21 (8.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.1)	0	4 (9.5)	0	17 (3.1)	16 (3.3)	15 (3.2)	8 (3.4)
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1)	0	3 (7.1)	0	16 (2.9)	13 (2.7)	12 (2.5)	7 (3.0)
呼吸困難	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (6.7)	7 (1.3)	8 (1.7)	6 (1.3)	5 (2.1)
肺炎	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (6.7)	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)
上腕骨骨折	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

表 28　日本人集団において認められた重度の有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
器官別大分類 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=49 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=44 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=42 n (%)	プラセボ MDI N=15 n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=551 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=480 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=474 n (%)	プラセボ MDI N=235 n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (1.3)
胃癌	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
喉頭癌	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	1 (2.0)	0	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.6)	0
てんかん	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0
精神障害	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.4)
身体症状症	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
治験総括報告書 表 3.11.1.1、表 3.11.1.2、表 3.11.2.1、表 3.11.2.2、表 3.11.3.1、表 3.11.3.2、表 3.11.4.1 及び表 3.11.4.2 から引用

2.7.4.2.2.1.5 死亡（PT003014 試験）

日本人集団において、治験薬投与期間中又は投与終了後 14 日以内の死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.2.1.6 重篤な有害事象（PT003014 試験）

日本人集団における重篤な有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度を表 29に示す。

日本人集団において、重篤な有害事象は GFF MDI で 6 例（12.2%）、FF MDI で 3 例（6.8%）、GP MDI で 4 例（9.5%）、プラセボ MDI で 1 例（6.7%）に認められた。最も高頻度で報告された重篤な有害事象の基本語は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。なお、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

日本人集団のみで重篤な有害事象として報告された事象は、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。これらの事象は全て、治験薬と関連なしと判断された。

表 29　　日本人集団における重篤な有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg	FF MDI 9.6 µg	GP MDI 14.4 µg	プラセボ MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg	FF MDI 9.6 µg	GP MDI 14.4 µg	プラセボ MDI
器官別大分類	N=49	N=44	N=42	N=15	N=551	N=480	N=474	N=235
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重篤な有害事象	6 (12.2)	3 (6.8)	4 (9.5)	1 (6.7)	53 (9.6)	40 (8.3)	34 (7.2)	19 (8.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.1)	0	3 (7.1)	0	18 (3.3)	14 (2.9)	13 (2.7)	8 (3.4)
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1)	0	3 (7.1)	0	16 (2.9)	13 (2.7)	12 (2.5)	7 (3.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (6.7)	11 (2.0)	6 (1.3)	7 (1.5)	4 (1.7)
肺炎	0	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (6.7)	7 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6.1)	0	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (1.3)
大腸腺腫	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃癌	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
喉頭癌	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
小細胞肺癌	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	0	0	0	4 (0.7)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.4)
上腕骨骨折	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0
神経系障害	1 (2.0)	0	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)	4 (0.8)	0
てんかん	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)
身体症状症	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1 及び表 3.7.1.2 から引用

2.7.4.2.2.1.7 その他の重要な有害事象（PT003014 試験）

2.7.4.2.2.1.7.1 投与中止に至った有害事象（PT003014 試験）

日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象及び全体集団における同有害事象の発現頻度を表 30に示す。

日本人集団では、GFF MDI の 4 例（8.2%）、FF MDI の 1 例（2.3%）、GP MDI の 4 例（9.5%）及びプラセボ MDI の 1 例（6.7%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。日本人集団で認められた治験薬の投与中止至った有害事象のうち、2 例以上で認められた事象は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のみであった。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を除き、すべて治験薬と関連なしと判断された。

GFF MDI で投与中止に至った有害事象のうち、日本人集団のみで認められた投与中止に至った有害事象は、上腕骨骨折、脊椎圧迫骨折、胃癌及びてんかんであった。これらの事象はすべて、治験薬と関連なしと判断された。

表 30　日本人集団における投与中止に至った有害事象及び全体集団における同事象の発現頻度（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	日本人集団				全体集団			
器官別大分類 基本語	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=49 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=44 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=42 n (%)	プラセボ MDI N=15 n (%)	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=551 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=480 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=474 n (%)	プラセボ MDI N=235 n (%)
投与中止に至った有害事象	4 (8.2)	1 (2.3)	4 (9.5)	1 (6.7)	27 (4.9)	24 (5.0)	25 (5.3)	10 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.1)	0	4 (9.5)	0	14 (2.5)	13 (2.7)	15 (3.2)	7 (3.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1)	0	3 (7.1)	0	12 (2.2)	9 (1.9)	10 (2.1)	7 (3.0)
呼吸困難	0	0	1 (2.4)	0	0	2 (0.4)	3 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (2.3)	0	1 (6.7)	3 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	0	1 (2.3)	0	1 (6.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
上腕骨骨折	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.2)	5 (1.0)	0	0
疲労	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.9)
胃癌	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	1 (2.0)	0	0	0	4 (0.7)	4 (0.8)	4 (0.8)	0
てんかん	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

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、MDI：定量噴霧式吸入剤
PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 及び表 3.5.2 から引用

2.7.4.2.2.1.7.2 注目すべき有害事象（PT003014 試験）

PT003014 試験においては、注目すべき有害事象として、心血管系、振戦、泌尿器系、眼科系、消化器系及び抗コリン作用に関する有害事象が評価された。各事象の詳細な定義については、PT003014 の治験総括報告書 表 5-10 を参照のこと。

日本人集団において、注目すべき心血管系の有害事象は狭心症が GFF MDI の 1 例で報告され、注目すべき泌尿器系有害事象は血尿が GP MDI の 1 例で報告された。注目すべき抗コリン作用に関する有害事象は、浮動性めまい（GFF MDI 2 例［4.1%］、GP MDI 1 例［2.4%］）及び眼乾燥（GFF MDI 1 例［2.0%］）が報告された。これらの事象はいずれも軽度で、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。日本人集団において、振戦、眼科系、消化器系の注目すべき有害事象の報告はなかった。

2.7.4.2.2.2 第 III 相長期継続投与試験（PT010007 試験）

PT010006 試験に参加した日本人被験者は、24 週間の PT010006 試験終了後、PT010007 試験に移行し、通算で最大 52 週間の投与を受けることとされた。52 週間の長期投与データを本項に提示する。

2.7.4.2.2.2.1 有害事象の要約（PT010007 試験）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI における有害事象の全般的概要を表 31に示す。GFF MDI において有害事象は 114 例（82.6%）に認められた。また、死亡に至った有害事象は 1 例（0.7%）、治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は 7 例（5.1%）に認められた。

表 31 GFF MDI における有害事象の全般的概要（PT010007 試験、日本人安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=138 n（%）
有害事象	114 (82.6)
治験薬と関連ありと判断された有害事象 [a]	16 (11.6)
重篤な有害事象	30 (21.7)
治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象 [a]	7 (5.1)
投与中止に至った有害事象	12 (8.7)
投与中止に至った重篤な有害事象	9 (6.5)
死亡	
治験薬投与期間中	1 (0.7)
治験薬投与終了後	0
死亡理由	
心血管系の要因	1 (0.7)

GFF：グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤
a 治験薬と関連ありとは、治験責任医師等により、治験薬と「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判断された場合をいう。
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.1.13 から引用

2.7.4.2.2.2.2 比較的発現頻度の高かった有害事象（PT010007 試験）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI において、比較的発現頻度の高かった有害事象（日本人安全性解析対象集団の GFF MDI において 3 例以上）を表 32に示した。GFF MDI で最も高頻度で報告された SOC は「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で、基本語は、上咽頭炎 43 例（31.2%）、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患各 11 例（8.0%）であった。

表 32 GFF MDI において比較的発現頻度の高かった有害事象（GFF MDI で 3 例以上、PT010007 試験、日本人安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=138 n（%）
有害事象	114 (82.6)
感染症および寄生虫症	77 (55.8)
上咽頭炎	43 (31.2)
気管支炎	11 (8.0)
上気道感染	8 (5.8)
インフルエンザ	7 (5.1)
咽頭炎	5 (3.6)
肺炎	5 (3.6)
胃腸炎	3 (2.2)
尿路感染	3 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (23.2)
慢性閉塞性肺疾患	11 (8.0)
上気道の炎症	7 (5.1)
胃腸障害	19 (13.8)
便秘	5 (3.6)
齲歯	4 (2.9)
胃炎	3 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	22 (15.9)
筋痙縮	6 (4.3)
背部痛	4 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	14 (10.1)
湿疹	3 (2.2)
神経系障害	10 (7.2)
頭痛	3 (2.2)
代謝および栄養障害	9 (6.5)
糖尿病	3 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.8)
発熱	6 (4.3)
眼障害	10 (7.2)
白内障	4 (2.9)

表 32　GFF MDI において比較的発現頻度の高かった有害事象（GFF MDI で 3 例以上、PT010007 試験、日本人安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=138 n（%）
免疫系障害	3 (2.2)
季節性アレルギー	3 (2.2)

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
PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.2.1.2 から引用

2.7.4.2.2.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010007 試験）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI において、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うち、最も発現割合の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は慢性閉塞性肺疾患（3 例［2.2%］）で、その他の事象はすべて 1 例のみで報告された（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.4.2）。

2.7.4.2.2.2.4　死亡（PT010007 試験）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI において、死亡に至った有害事象が 1 例報告されたが、当該事象の因果関係は否定された（判定委員会により MACE と判定された）（表 33）。当該被験者は 7[redacted] 歳、男性、現喫煙者（喫煙歴は 60 年）で、COPD の重症度は重度であり、狭心症、心房細動、糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞、末梢血管障害、脳卒中、一過性脳虚血発作及び高血圧といった心血管系の既往歴を有し、試験期間中も高血圧の治療を受けていた。死亡前の直近の来院時に有害事象の兆候や症状の悪化は認められなかったが、投与開始から第 153 日目に自宅にて、倒れて死亡しているところを家族に発見された（PT010006 試験の治験総括報告書 11.6 項）。

表 33　GFF MDI において死亡に至った有害事象（PT010007 試験、日本人安全性解析対象集団）

被験者番号	有害事象（基本語）	発現時点	初回投与から事象発現までの期間（日）	直近の投与から死亡までの期間（日）	有害事象に対する治療	因果関係	判定委員会による判定結果
GFF MDI 14.4/9.6 µg							
[redacted]	心肺停止（心肺停止 ）	投与中	153	2	No	なし	Cardiovascular

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
PT010007 試験の治験総括報告書表 3.15.2.2 から作成

2.7.4.2.2.2.5 重篤な有害事象（PT010007 試験）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI において、重篤な有害事象は 30 例（21.7%）に認められた。最も発現割合の高い重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患 11 例（8.0%）、次いで肺炎 3 例（2.2%）、気胸 2 例（1.4%）で、その他の事象は全て 1 例のみで報告された（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.2）。

報告された重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患 3 例（2.2%）、肺炎、細菌性肺炎、不安定狭心症及び冠動脈疾患各 1 例（0.7%）であった（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.9.2）。

2.7.4.2.2.2.6 投与中止に至った有害事象（PT010007 試験）

日本人安全性解析対象集団の GFF MDI において、投与中止に至った有害事象は 12 例（8.7%）に認められた。最も発現割合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（3.6%）であり、その他の事象は全て 1 例のみで報告された（不安定狭心症、心肺停止、結腸癌、喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群、呼吸困難、関節リウマチ、脂肪肝）（PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.5.2）。

2.7.4.2.3 症例の叙述

本申請資料に含めた各試験で認められたすべての死亡、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象の文章による説明（症例の叙述）は、表 34に示す通り、各試験の治験総括報告書に記載している。

表 34 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び ALT、AST 又は総ビリルビンの増加が認められた被験者に関する症例の叙述の記載箇所

試験番号	症例の叙述の場所
COPD 患者を対象とした主要第 III 相 24 週間試験	
PT003006 [a]	CSR PT003006 Subject Narratives
PT003007 [a]	CSR PT003007 Subject Narratives
PT003014	CSR PT003014 Subject Narratives
COPD 患者を対象とした第 III 相長期投与試験	
PT003008 [a]	CSR PT003008 Subject Narratives
COPD 患者を対象とした第 IIIb 相試験	
PT010006	CSR PT010006 Section 11.6
PT010007	CSR PT010007 Section 11.5
PT003016	CSR PT003016 Section 8.2.2
PT003011	CSR PT003011 Section 11
PT003012	CSR PT003012 Section 11
PT003013	CSR PT003013 Section 12
PT003018	CSR PT003018 Section 11.5
COPD 患者を対象とした第 IIb 相反復投与（7～28 日間）試験	
PT001002	CSR PT001002 Section 8.3.2

表 34　死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び ALT、AST 又は総ビリルビンの増加が認められた被験者に関する症例の叙述の記載箇所

試験番号	症例の叙述の場所
PT001003	CSR PT001003 Section 8.3.2
PT0031002	CSR PT0031002 Section 8.3.2
PT003003	CSR PT003003 Section 7.7.2
PT003004	CSR PT003004 Section 8.3.2
PT003005	CSR PT003005 Section 8.3.2
PT001004	CSR PT001004 SAE Narratives
PT009001	CSR PT009001 Section 9.2.5
COPD 患者を対象とした第 I/II 相単回投与試験	
PT0010801	CSR PT0010801 Section 8.3.2
PT0050801	CSR PT0050801 Section 8.3.2
PT005003	CSR PT005003 Section 8.3.2
健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験	
PT0030901	CSR PT0030901 Section 8.3.2
PT003009	CSR PT003009 Section 7.4
PT003010	CSR PT003010 Section 8.3
PT003020	NA [b]
PT010001	CSR PT010001 Section 7.3

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、COPD：慢性閉塞性肺疾患、CSR：治験総括報告書、NA：該当なし、SAE：重篤な有害事象

a　基準値上限の 3 倍を超える ALT 若しくは AST の増加又は基準値上限の 1.5 倍を超える総ビリルビンの増加が認められた PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003008 試験の被験者に関する叙述を記載。

b　PT003020 試験では、重篤な有害事象、有害事象による中止例及び死亡例は認められなかったため、本試験に関する症例の叙述は存在しない。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

血糖値及びカリウム値の変動は LABA のクラスエフェクトによる潜在的影響と考えられる。したがって、本概要では、主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データ、第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）データ、並びに第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験（PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）の併合データに基づき、これらの血液生化学検査値を評価した。なお、上記以外の第 I 相、第 II 及び第 III 相試験で得られた血糖値及びカリウム値のデータからは、安全性上のさらなる懸念は生じなかったため、本概要では、これらのデータの考察は行っていない。

上記以外の臨床検査データ（血液学的検査項目、その他の血液生化学検査項目、尿検査、及び腎機能検査データ）の解析結果からは、これらの検査値に臨床的に重要な一貫した変動は認められず、LABA 又は LAMA のクラスエフェクトに関連した影響もみられなかった。したがって、これらの検査項目についても本概要では考察していない。ただし、腎機能障害を有する被験者（PT003013 試験に組入れられた被験者）については、特別な患者集団として2.7.4.5.1項で考察した。

腎機能検査データを含め、すべての臨床検査値の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に記載している。

2.7.4.3.1 血糖値

2.7.4.3.1.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づくと、平均血糖値のベースライン値からの経時的変化量は概ねわずか（0.25 mmol/L 未満）であり、治療群間で差は認められなかった（第 III 相併合解析 表 3.19）。

ベースライン以降にみられた血糖値の変化（上昇）を表 35にまとめた。

表 35 血糖値のベースラインからの変化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

パラメータ 治療群	ベースライン時の CTCAE Grade	N	ベースライン後の最も高い CTCAE Grade n (%)				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
高血糖							
GFF MDI 14.4/9.6 µg	Grade 0	889	453 (51.0)	419 (47.1)	16 (1.8)	1 (0.1)	0
	Grade 1	585	86 (14.7)	436 (74.5)	53 (9.1)	9 (1.5)	1 (0.2)
	Grade 2	79	2 (2.5)	17 (21.5)	44 (55.7)	16 (20.3)	0
	Grade 3	12	0	1 (8.3)	5 (41.7)	6 (50.0)	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0

表 35　血糖値のベースラインからの変化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

パラメータ 治療群	ベースライン時の CTCAE Grade	N	ベースライン後の最も高い CTCAE Grade n (%)				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
FF MDI 9.6 µg	Any Grade	1565	541 (34.6)	873 (55.8)	118 (7.5)	32 (2.0)	1 (0.1)
	Grade 0	763	395 (51.8)	349 (45.7)	19 (2.5)	0	0
	Grade 1	511	61 (11.9)	387 (75.7)	55 (10.8)	8 (1.6)	0
	Grade 2	62	2 (3.2)	18 (29.0)	28 (45.2)	13 (21.0)	1 (1.6)
	Grade 3	14	0	3 (21.4)	4 (28.6)	7 (50.0)	0
	Grade 4	1	0	0	0	0	1 (100.0)
GP MDI 14.4 µg	Any Grade	1351	458 (33.9)	757 (56.0)	106 (7.8)	28 (2.1)	2 (0.1)
	Grade 0	744	379 (50.9)	357 (48.0)	8 (1.1)	0	0
	Grade 1	514	66 (12.8)	385 (74.9)	58 (11.3)	5 (1.0)	0
	Grade 2	67	0	16 (23.9)	32 (47.8)	18 (26.9)	1 (1.5)
	Grade 3	16	0	1 (6.3)	6 (37.5)	9 (56.3)	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
Placebo MDI	Any Grade	1341	445 (33.2)	759 (56.6)	104 (7.8)	32 (2.4)	1 (0.1)
	Grade 0	370	180 (48.6)	185 (50.0)	5 (1.4)	0	0
	Grade 1	254	27 (10.6)	186 (73.2)	36 (14.2)	5 (2.0)	0
	Grade 2	27	0	11 (40.7)	7 (25.9)	9 (33.3)	0
	Grade 3	8	0	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75.0)	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Any Grade	659	207 (31.4)	383 (58.1)	49 (7.4)	20 (3.0)	0

CTCAE：有害事象共通用語規準、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、MDI：定量噴霧式吸入剤

注：ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4 時点）の治験薬による治療開始前に得られた直近の測定値とした。N は、治験薬による治療を受け、高血糖に関するベースライン時の CTCAE グレード分類データが存在し、かつ、ベースライン以降に欠測データがない被験者数を示している。n は、高血糖に関するベースライン時及びベースライン以降の CTCAE グレード分類に該当した被験者数を示している。

注：グレードの判定基準は米国国立がん研究所の CTCAE Version 4.03（Grade 0 = いずれのグレードの高血糖も認めず）に準じた。Grade 1：空腹時血糖値 >基準値上限-160 mg/dL 又は基準値下限-8.9 mmol/L、Grade 2：空腹時血糖値 >160-250 mg/dL 又は>8.9-13.9 mmol/L、Grade 3：250-500 mg/dL；13.9-27.8 mmol/L；入院を要する、Grade 4：>500 mg/dL；>27.8 mmol/L；生命を脅かす。

第 III 相併合解析 表 3.22 から引用

高血糖の点からみて、大多数の被験者のベースライン以降の最高血糖値はグレード 0 又はグレード 1 であった。血糖値がベースライン時のグレード 0 から、ベースライン以降にグレード 3 に変化したのは 1 例（GFF MDI の被験者）のみであり、ベースライン時のグレード 1 から、ベースライン以降にグレード 3 に変化した被験者も少数であった（全治療群を通じ、被験者の 1.0%～2.0%）。しかし、少数の被験者は、血糖値がベースライン時のグレード 3 以下から、ベースライン以降にグレード 4 に変化した（GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI 各 1 例）。さらに、FF MDI の 1 例はベースライン時もベースライン以降もグレード 4 の血糖値を示していた。プラセボ MDI では、ベースライン以降にグレード 4 へ変化した被験者は認められなかった。

全体としては、治療群を通じ、ベースライン以降に血糖値が高血糖へと変化する傾向はみられず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

ベースライン以降にみられた PCS（potentially clinically significant：臨床的に重要と考えられる変動範囲）に該当する血糖値変動の発現又は悪化について、その要約を表 36に示す。

表 36　ベースライン以降にみられた臨床的に重要と考えられる変動に該当する血糖値変動の発現又は悪化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

検査項目	PCS の閾値 [a]	GFF MDI 14.4/9.6 µg n/N (%)	FF MDI 9.6 µg n/N (%)	GP MDI 14.4 µg n/N (%)	プラセボ MDI n/N (%)
血糖値 [b]	<2.2 mmol/L	1/1566 (0.1)	1/1351 (0.1)	2/1341 (0.1)	0
	>13.9 mmol/L	33/1566 (2.1)	30/1351 (2.2)	33/1341(2.5)	20/659 (3.0)

CTCAE：有害事象共通用語規準、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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲
注：N は当該治療群のサブグループの被験者数を示しており、n は PCS に該当する値の閾値分類に分類された被験者数を示している。
a　閾値は CTCAE グレード 3 以上とした。
b　CTCAE Version 4.03 のグレード判定基準は空腹時血糖値に基づく。しかし、PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験では、被験者に対して、血糖値測定前の絶食を義務づけていなかった。
第 III 相併合解析 表 3.21 から引用

すべての治療群を通じ、PCS に該当する血糖値低下の新たな発現又は悪化が認められた被験者はごく少数（0.1%以下）であった。また、PCS に該当する血糖値上昇の新たな発現又は悪化が認められた被験者の割合は低く（全治療群で 3.0%以下）、すべての治療群で同様（2.1%～3.0%）であった。

2.7.4.3.1.2　第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）

第 III 相長期継続投与試験の全 52 週間の治療期間を通じ、いずれの治療群においても、治療終了時点の血糖値のベースラインからの増加量（平均値）に著明な変化は認められなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.3.1.2 項）。

全 52 週間の治療期間では、GFF MDI の 1 例（0.1%）でベースライン時のグレード 1 からグレード 4 の高血糖への変化がみられ、FF MDI の 2 例（0.2%）についてはベースライン時のグレード 2 からグレード 4 の高血糖への変化が認められた。なお、GP MDI 及び Spiriva ではグレード 4 の高血糖への変化は認められなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.3.2.2 項）。ベースライン以降にベースライン時よりも高グレード（グレード 1、2 又は 3）の高血糖へと変化した被験者の割合はすべての治療群で同様であった。28 週間の継続投与期間においても、同様の傾向が認められた。

全 52 週間の治療期間を通じ、ベースライン以降にみられた PCS に該当する血糖値上昇の新たな発現又は悪化の発現割合はすべての治療群で同様（範囲：2.4%～3.2%）であった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.3.3.1 項）。なお、安全性解析対象集団の全被験者の 15.2%は糖尿病の病歴があり、その割合はすべての治療群で概ね同様（範囲：12.6%～16.2%）であった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 1.9.1.1）。

GP MDI 及び Spiriva の各 2 例（それぞれ 0.2%及び 0.4%）及び FF MDI の 1 例（0.1%）において、PCS に該当する血糖値低下の新たな発現又は悪化が認められた。なお、GFF MDI ではいずれの被験者においても、試験期間中、PCS に該当する血糖値低下は認められなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.3.3.1 項）。

FF MDI 及び Spiriva では、血糖値関連の重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.6.4.1、表 4.11.6.3、7.3.3.1 項）。一方、GFF MDI の 1 例は重篤な有害事象の高血糖（PCS に該当する高血糖を伴わず）を発現し、GP MDI の 1 例で重篤な有害事象の低血糖（PCS に該当する低血糖を伴わず）が認められた。FF MDI の 1 例及び GP MDI の 1 例は血糖値関連の有害事象により治験薬の投与中止に至ったが、これらの事象はいずれも PCS に該当する血糖値を伴うものではなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.5.1、表 4.11.6.3）。

2.7.4.3.1.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

治療終了時点の血糖値のベースラインからの増加はわずかで、プラセボを含むすべての治験薬投与で同程度であり、臨床的に問題となるものではなかった。また、いずれの治験薬投与時においても、明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。

併合対象の第 IIb 相反復投与試験のいずれにおいても、試験期間中、グレード 4 の高血糖への変化は認められなかった。ベースライン時のいずれかのグレードの高血糖から、ベースライン以降にグレード 3 の高血糖に変化した被験者の割合はすべての治験薬投与を通じ低かった（3 例以下、5.3%以下）。

2.7.4.3.2 カリウム値

2.7.4.3.2.1 主要第 III 相 24 週間試験の併合データ

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づくと、ベースライン値と比較した平均カリウム値の経時的変化量はわずか（0.10 mmol/L 未満）で、治療群間で差は認められなかった（第 III 相併合解析 表 3.20）。

ベースライン以降にみられたカリウム値の変化（低下）を表 37にまとめた。

表 37 カリウム値のベースラインからの変化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

パラメータ 治療群	ベースラインの CTCAE Grade	N	ベースライン後の最も高い CTCAE Grade n (%)				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
低カリウム血症							
GFF MDI 14.4/9.6 µg	Grade 0	1556	1518 (97.6)	0	35 (2.2)	3 (0.2)	0
	Grade 1 [a]	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	9	7 (77.8)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0

表 37　カリウム値のベースラインからの変化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

パラメータ 治療群	ベースラインの CTCAE Grade	N	ベースライン後の最も高い CTCAE Grade n (%)				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
FF MDI 9.6 µg	Any Grade	1565	1525 (97.4)	0	36 (2.3)	4 (0.3)	0
	Grade 0	1344	1311 (97.5)	0	32 (2.4)	1 (0.1)	0
	Grade 1 [a]	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	9	4 (44.4)	0	5 (55.6)	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
GP MDI 14.4 µg	Any Grade	1353	1315 (97.2)	0	37 (2.7)	1 (0.1)	0
	Grade 0	1331	1297 (97.4)	0	34 (2.6)	0	0
	Grade 1 [a]	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	10	3 (30.0)	0	7 (70.0)	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
Placebo MDI	Any Grade	1341	1300 (96.9)	0	41 (3.1)	0	0
	Grade 0	651	636 (97.7)	0	15 (2.3)	0	0
	Grade 1 [a]	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	8	7 (87.5)	0	0	1 (12.5)	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Any Grade	659	643 (97.6)	0	15 (2.3)	1 (0.2)	0

CTCAE：有害事象共通用語規準、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、LLN：基準値下限、MDI：定量噴霧式吸入剤
注：ベースライン値は、第 1 日目（Visit 4 時点）の治験薬による治療開始前に得られた直近の測定値とした。
注：Grade 1: 基準値下限未満-3.0 mmol/L、Grade 2: 基準値下限未満-3.0 mmol/L；症状がある；治療を要する、Grade 3: 3.0 未満-2.5 mmol/L；入院を要する、Grade 4: 2.5 mmol/L 未満；生命を脅かす、Grade 0 はいずれのグレードのカリウム値低下も認めない。
a　グレード 1 の低カリウム血症の判定基準はカリウム値が LLN 未満～3.0 mmol/L の場合とされており、グレード 2 の低カリウム血症の判定基準もカリウム値は LLN 未満～3.0 mmol/L であるが、臨床症状を随伴し、治療を要することも規定されている。統計解析において、症状及び治療の有無を特定してプログラム化することは不可能であるため、LLN 未満～3.0 mmol/L のカリウム値はすべて、保守的にグレード 2 の値に分類した。
第 III 相併合解析 表 3.22 から引用

低カリウム血症の点からみて、大多数の被験者のベースライン以降の最高カリウム値はグレード 0 であった。少数の被験者（GFF MDI の被験者の 0.2%及び FF MDI の被験者の 0.1%）については、カリウム値のベースライン時のグレード 0 から、ベースライン以降にグレード 3 への変化が認められた。なお、ベースライン時もベースライン以降もグレード 4 のカリウム値を示した被験者はいなかった。

全体としては、治療群を通じ、ベースライン以降にカリウム値が低カリウム血症へと変化する傾向はみられず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

ベースライン以降にみられた PCS に該当するカリウム値の新たな発現又は悪化について、その要約を表 38に示す。

表 38　ベースライン以降にみられた臨床的に重要と考えられる変動範囲（PCS）に該当する臨床検査値の新たな発現又は悪化－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

パラメータ	PCS の閾値 [a]	GFF MDI 14.4/9.6 µg n/N (%)	FF MDI 9.6 µg n/N (%)	GP MDI 14.4 µg n/N (%)	Placebo MDI n/N (%)
カリウム値	<3.0 mmol/L	4/1588 (0.3)	1/1370 (0.1)	0	1/678 (0.1)
	>6.0 mmol/L	10/1588 (0.6)	8/1370 (0.6)	9/1364 (0.7)	6/678 (0.9)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲
注：N は当該治療群のサブグループの被験者数を示しており、n は PCS に該当する値の閾値分類に分類された被験者数を示している。
a　閾値はグレード 3 以上とした。
第 III 相併合解析 表 3.21 から引用

すべての治療群を通じ、PCS に該当する低カリウム値の新たな発現又は悪化が認められた被験者はごく少数（0%～0.3%）であり、PCS に該当する高カリウム値についても少数（0.6%～0.9%）であった。PCS に該当するカリウム値の発現割合はすべての治療群で同様であった。

2.7.4.3.2.2　第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）

第 III 相長期継続投与試験の全 52 週間の治療期間を通じ、いずれの治療群においても、治療終了時点のカリウム値のベースラインからの変化量（平均値）に顕著な低下は認められなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.3.1.2 項）。

全 52 週間の治療期間では、Spiriva の 1 例（0.2%）でベースライン時のグレード 1 からグレード 4 の低カリウム血症への変化が認められた（PT003008 試験の治験総括報告書 7.3.2.2 項）。また、GFF MDI の 5 例（0.5%）でグレード 3 の低カリウム血症への変化（4 例はグレード 0 のベースライン値からの変化、残り 1 例はグレード 2 のベースライン値からの変化）がみられ、FF MDI の 1 例（0.1%）でベースライン時のグレード 0 からグレード 3 の低カリウム血症への変化が認められ、さらに Spiriva の 2 例（0.4%）でもグレード 3 の低カリウム血症への変化（1 例はグレード 0 のベースライン値からの変化、他の 1 例はグレード 2 のベースライン値からの変化）が認められた。Spiriva の別の 1 例はベースライン時及びベースライン以降にグレード 3 のカリウム値を示した。GP MDI ではグレード 3 の低カリウム血症への変化は認められなかった。28 週間の継続投与期間においても、同様の傾向が認められた。

全 52 週間の治療期間を通じ、GFF MDI の 5 例（0.5%）、Spiriva の 4 例（0.9%）、及び FF MDI の 1 例（0.1%）において PCS に該当する低カリウム値の新たな発現又は悪化が認められた（PT003008 試験の治験総括報告書 7.3.3.2 項）。なお、GP MDI では、試験期間中、いずれの被験者においても、PCS に該当する低カリウム値は認められなかった。新たに発現又は悪化した PCS に該当する高カリウム値の発現割合は低く（1.1%未満）、すべての治療群で同様であった。

重篤な有害事象に該当する低カリウム血症又は高カリウム血症の発現例はなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.6.1、7.3.3.2 項）。GP MDI の 1 例は低カリウム血症、FF MDI の 1 例は高カリウム血症の有害事象により治験薬の投与中止に至ったが、これらの事象はいずれも PCS に該当するカリウム値を伴うものではなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 4.5.1）。

2.7.4.3.2.3 第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験の併合データ

治療終了時点のカリウム値のベースラインからの低下量はわずかで、プラセボを含むすべての治験薬投与で同程度であり、臨床的に問題となるものではなかった。また、いずれの治験薬投与時においても、明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。

併合対象の第 IIb 相反復投与試験のいずれにおいても、試験期間中、グレード 4 の低カリウム血症への変化は認められなかった。ベースライン時のいずれかのグレードの低カリウム血症から、ベースライン以降にグレード 1、グレード 2 又はグレード 3 の低カリウム血症に変化した被験者はすべての治験薬投与を通じ少数であった（1 例以下、1.8%以下）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）並びに第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）について、バイタルサインに関するデータの要約を個別に記載する。なお、残りの第 I 相、第 II 及び第 III 相試験からはバイタルサインに関連する追加の安全性上の懸念は確認されていないことから、本概要では、これらの試験データの考察は行っていない。

バイタルサインの測定項目の詳細な解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に記載している。

2.7.4.4.1.1 経時的なバイタルサイン

2.7.4.4.1.1.1 主要第 III 相 24 週間試験

PT003014 試験

治療群を通じ、治療終了時点のバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）には臨床的に問題となるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（PT003014 試験の治験総括報告書の表 3.15.1）。

PT003006 試験

第 1 日目及び治療終了時点の治験薬投与 30 分後及び 2 時間後に測定したバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に問題となるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 3.15.1）。

PT003007 試験

第 1 日目及び治療終了時点の治験薬投与 30 分後及び 2 時間後に測定したバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に問題となるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.15.1）。

2.7.4.4.1.1.2 第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験の全 52 週間の治療期間では、治療群を通じ、第 1 日目及び治療終了時点の治験薬投与 30 分後及び 2 時間後に測定したバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に問題となるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.4.1 項）。

2.7.4.4.1.2 臨床的に重要と考えられる変動範囲に該当するバイタルサインの変動

2.7.4.4.1.2.1 主要第 III 相 24 週間試験

PT003014 試験

主要第 III 相 24 週間試験の PT003014 試験について、全 24 週間の治療期間中に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合を表 39に示す。

表 39　ベースライン以降に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003014 試験（PT003014 試験の安全性解析対象集団）

パラメータ PCS 値判定基準	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=551 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=480 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=474 n (%)	プラセボ MDI N=235 n (%)
収縮期血圧				
180 mmHg 以上で、かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇	3 (0.5)	4 (0.8)	0	4 (1.7)
90 mmHg 以下で、かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	13 (2.4)	4 (0.8)	9 (1.9)	4 (1.7)
拡張期血圧				
105 mmHg 以上で、かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇	10 (1.8)	5 (1.0)	3 (0.6)	4 (1.7)
50 mmHg 以下で、かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	8 (1.5)	10 (2.1)	3 (0.6)	4 (1.7)
頻脈事象				
110 bpm 以上で、かつベースラインから 15%以上上昇	5 (0.9)	8 (1.7)	5 (1.1)	4 (1.7)
徐脈事象				
50 bpm 以下で、かつベースラインから 15%以上低下	26 (4.7)	16 (3.3)	27 (5.7)	10 (4.3)

bpm：1 分間あたりの心拍数、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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲
注：ベースライン値とは、第 1 日目の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.15.2 から引用

PCS に該当する血圧の変化及び頻脈事象の発現割合は治療群間で同様（0%～2.4%の範囲）であった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.15.2）。徐脈事象の発現割合も、治療群間で同様（3.3%～5.7%の範囲）であった。

以下の 2 例において、バイタルサインの異常値を伴う重篤な有害事象が認められた（PT003014 試験の治験総括報告書の表 3.7.1.1 及び表 3.8.1）。しかし、これら 2 例のいずれにおいても、PCS に該当するバイタルサインの変化は認められなかった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.15.3 及び表 3.15.4）。

- GFF MDI の被験者 [redacted] において、高血圧クリーゼが重篤な有害事象として報告された。同事象は治験責任医師等により、重度で治験薬と関連なしと判断され、発現から 3 日後に消失した。
- FF MDI の被験者 [redacted] において、処置による低血圧（報告用語：ステント抜去術後低血圧）が重篤な有害事象として報告された。同事象は治験責任医師等により、中等度で治験薬との関連なしと判断され、発現から 2 日後に消失した。

以下の 2 例はバイタルサインの異常値を伴う計 3 件の有害事象により治験薬の投与中止に至った（PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.5.1 及び表 3.6）。

- GP MDI の被験者 [redacted]において心拍数低下及び血圧上昇が認められ、これらの事象は治験責任医師等により、それぞれ軽度及び中等度で治験薬と関連なしと判断され、それぞれ発現から 3 日後及び 92 日後に消失した。なお、この被験者でこれらの有害事象に関連する PCS に該当する変化は認められなかった（PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.15.3 及び表 3.15.4）。
- FF MDI の被験者 [redacted] において高血圧が認められ、治験責任医師等により中等度で治験薬と関連なしと判断された。本事象は消失しなかった。なお、この被験者は拡張期血圧低下及び徐脈について PCS に該当する変化が認められた（PT003014 試験の治験総括報告書の表 3.15.3 及び表 3.15.4）。なお、この被験者は、治験薬の投与中止に至った有害事象として、腎不全や心不全など、さらに 8 件の事象も発現していた。詳細については、症例の叙述を参照されたい。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象については、主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の全試験データの要約をそれぞれ2.7.4.2.1.4.1項及び2.7.4.2.1.5.1項に記載している。

PT003006 試験

主要第 III 相 24 週間試験の PT003006 試験について、全 24 週間の治療期間中に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合を表 40に示す。

表 40　　ベースライン以降に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003006 試験（PT003006 試験の安全性解析対象集団）

パラメータ	PCS 値判定基準	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=526 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=452 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=451 n (%)	プラセボ MDI N=220 n (%)	Spiriva 18 µg N=451 n (%)
収縮期血圧の上昇	180 mmHg 以上で、かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇	7 (1.3)	6 (1.3)	8 (1.8)	6 (2.7)	9 (2.0)
収縮期血圧の低下	90 mmHg 以下で、かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	13 (2.5)	6 (1.3)	14 (3.1)	3 (1.4)	12 (2.7)
拡張期血圧の上昇	105 mmHg 以上で、かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇	5 (1.0)	3 (0.7)	10 (2.2)	4 (1.8)	3 (0.7)
拡張期血圧の低下	50 mmHg 以下で、かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	11 (2.1)	12 (2.7)	13 (2.9)	4 (1.8)	10 (2.2)
頻脈事象	110 bpm 以上で、かつベースラインから 15%以上上昇	7 (1.3)	4 (0.9)	8 (1.8)	2 (0.9)	3 (0.7)
徐脈事象	50 bpm 以下で、かつベースラインから 15%以上低下	20 (3.8)	19 (4.2)	31 (6.9)	6 (2.7)	27 (6.0)

bpm：1 分間あたりの心拍数、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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲
注：ベースライン値とは、第 1 日目の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 3.15.2 から引用

PCS に該当する低値又は高値の収縮期血圧及び拡張期血圧並びに頻脈事象に関連した PCS 高値の発現割合は低く、すべての治療群で同様であった。一方、徐脈事象に関連した PCS 値の発現割合は GFF MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI と比較して GP MDI 及び Spiriva で高かった。

全体で、以下の 4 例において、バイタルサインの異常値に関連した重篤な有害事象が報告された（PT003006 試験の治験総括報告書の表 3.7.1 及び表 3.8.1）。

- GFF MDI の 1 例で心房頻脈が重篤な有害事象として報告された。
- GP MDI の 1 例で徐脈が重篤な有害事象として報告された。
- FF MDI では、1 例で高血圧クリーゼが、別の 1 例で低血圧がそれぞれ重篤な有害事象として報告された。

バイタルサイン関連の上記の重篤な有害事象の発現例のうち、報告された重篤な有害事象に関連する可能性のある PCS 値をベースライン以降に示した被験者はいなかった。

さらに、GP MDI の 1 例は高血圧の有害事象により、治験薬の投与中止に至った（PT003006 試験の治験総括報告書の表 3.5）。なお、本症例は試験期間中、PCS に該当する高値の収縮期血圧又は拡張期血圧は記録されていなかった（PT003006 試験の治験総括報告書の表 3.6 及び表 3.15.3）。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象については、主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）全試験の要約をそれぞれ2.7.4.2.1.4.1項及び2.7.4.2.1.5.1項に記載している。

PT003007 試験

主要第 III 相 24 週間試験の PT003007 試験について、全 24 週間の治療期間中に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合を表 41に示す。

表 41　ベースライン以降に認められた、PCS に該当するバイタルサイン値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003007 試験（PT003007 試験の安全性解析対象集団）

パラメータ	ベースライン以降の PCS 値判定基準	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=510 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=438 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=439 n (%)	プラセボ MDI N=223 n (%)
収縮期血圧					
上昇	180 mmHg 以上で、かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇	11 (2.2)	8 (1.8)	6 (1.4)	4 (1.8)
低下	90 mmHg 以下で、かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	10 (2.0)	20 (4.6)	12 (2.7)	2 (0.9)
拡張期血圧					
上昇	105 mmHg 以上で、かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇	8 (1.6)	8 (1.8)	10 (2.3)	5 (2.2)
低下	50 mmHg 以下で、かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	14 (2.7)	10 (2.3)	18 (4.1)	7 (3.1)
心拍数					
頻脈	110 bpm 以上で、かつベースラインから 15%以上上昇	8 (1.6)	6 (1.4)	12 (2.7)	1 (0.4)
徐脈	50 bpm 以下で、かつベースラインから 15%以上低下	16 (3.1)	12 (2.7)	28 (6.4)	11 (4.9)

bpm：1 分間あたりの心拍数、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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲
注：ベースライン値とは、第 1 日目（Visit 4）の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。
PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.15.2 から引用

PCS に該当する高値の収縮期血圧及び拡張期血圧、低値の拡張期血圧並びに頻脈事象に関連した PCS 高値の発現割合は低く、すべての治療群で同様であった。収縮期血圧の低下を伴う PCS 値については、GFF MDI、FF MDI 及び GP MDI における発現割合がプラセボ MDI と比較して高かった。徐脈事象を伴う PCS 値の発現割合は、GP MDI 及びプラセボ MDI と比較して、GFF MDI 及び FF MDI で低かった。

全体で、以下の 6 例において、バイタルサインの異常値に関連した重篤な有害事象が報告された（PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.7.1）。

- GP MDI の 1 例で徐脈、2 例で高血圧、及び 1 例で本態性高血圧がそれぞれ重篤な有害事象として報告された。
- FF MDI の 1 例で、高血圧が重篤な有害事象として報告された。
- プラセボ MDI の 1 例で、低血圧が重篤な有害事象として報告された。

バイタルサイン値に関連した上記の重篤な有害事象の発現例のうち、重篤な有害事象に関連する可能性のある PCS 値をベースライン以降に示した被験者はいなかった（PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.8.1、表 3.15.3 及び表 3.15.4）。

さらに、GP MDI の 2 例（0.5%）及びプラセボ MDI の 1 例（0.4%）は有害事象の高血圧により、治験薬の投与中止に至った（PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.5）。なお、これらの被験者はいずれも、試験期間中、PCS に該当する高値の収縮期血圧又は拡張期血圧は記録されていなかった（PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.6 及び表 3.15.3）。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象については、主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の全試験について、要約を2.7.4.2.1.4.1項及び2.7.4.2.1.5.1項に記載している。

2.7.4.4.1.2.2 第 III 相長期継続投与試験

全 52 週間の治療期間を通じ、PCS に該当する低値又は高値の収縮期血圧及び拡張期血圧並びに頻脈事象に関連した PCS 高値の発現割合は低く、すべての治療群で同様であった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.4.1 項）。徐脈事象に関連した PCS 値については、GP MDI 及び Spiriva における発現割合（それぞれ 7.0%及び 6.2%）が GFF MDI（4.3%）及び FF MDI（3.8%）と比較して高かった。

全体で、11 例（GFF MDI の 3 例、FF MDI の 3 例及び GP MDI の 5 例）においてバイタルサインの異常値を伴う重篤な有害事象が認められ、3 例（全例 GP MDI）がバイタルサイン関連の有害事象により、治験薬の投与中止に至った。これらの症例については、PT003008 試験の治験総括報告書 7.4.1 項に記載している。

2.7.4.4.2 心血管系に対する安全性

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）並びに第 III 相長期継続投与試験（PT003008 試験）について、心血管系に関するデータの要約を個別に記載する。さらに、PT003009 試験（thorough QT/QTc 評価［TQT］試験）及び PT003003 試験（24 時間連続ホルター心電図検査試験）からは重要な心血管系のデータが得られており、これらについても簡潔に考察する。なお、併合対象の第 IIb 相反復投与（7～14 日間）試験（PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験）について

得られた心血管系に関するデータは、薬効群及び試験対象集団から、予想されたとおりのデータであったため、本概要では考察していない。また、残りの第 I 相、第 II 及び第 III 相試験からは心血管系パラメータに関連する追加の安全性上の懸念は確認されておらず、したがって、本概要では、これらの試験データの考察も行っていない。

心血管系に関するデータの詳細な解析結果は、各試験の治験総括報告書に記載している。

2.7.4.4.2.1 12 誘導心電図

2.7.4.4.2.1.1 心電図パラメータの経時変化

主要第 III 相 24 週間試験

PT003014 試験

治療群を通じ、治療終了時点における心拍数（PT003014 試験の治験総括報告書の図 3.16.1c 及び図 3.16.1d）、Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QTcF）、PR 間隔及び QRS 間隔（PT003014 試験の治験総括報告書の表 3.16.1）のベースラインからの平均変化量はわずかで、概ね同様であった。これらのベースラインからの変化はいずれも、臨床的に問題となるものではないと考えられる。心電図データの解析結果の詳細は、PT003014 試験の治験総括報告書 8.4.2 項に記載している。

PT003006 試験

第 1 日目及び治療終了時点の投与 30 分後と 2 時間後の補正 QTc 間隔（QTcF）、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数に臨床的に問題となるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（PT003006 試験の治験総括報告書本文中の表 12-27）。GFF MDI、FF MDI 又は GP MDI 投与時には、第 1 日目及び 12 週時の投与後 12 時間以内、投与開始から 24 週時までの期間、いずれにおいても、プラセボ MDI 投与時と比較して、QT 延長所見（QTcF）は認められなかった。心電図データの解析結果の詳細は、PT003006 試験の治験総括報告書 12.4.2 項に記載している。

PT003007 試験

第 1 日目及び治療終了時点の投与 30 分後と 2 時間後の心拍数、補正 QT 間隔（QTcF）、PR 間隔、及び QRS 間隔に臨床的に問題となるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（PT003007 試験の治験総括報告 表 11-27）。GFF MDI、FF MDI 又は GP MDI 投与時には、第 1 日目及び 12 週時の投与後 12 時間以内、投与開始から 24 週時までの期間、いずれにおいても、プラセボ MDI 投与時と比較して、QT 延長所見（QTcF）は認められなかった。心電図データの解析結果の詳細は、PT003007 試験の治験総括報告書 11.4.2 項に記載している。

第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続試験の全 52 週間の治療期間では、治療群を通じ、第 1 日目及び治療終了時点の投与 30 分後と 2 時間後の補正 QT 間隔（QTcF）、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった（PT003008 試験の治験総括報告書 表 7-51）。GFF MDI、FF MDI、GP MDI 又は Spiriva による全 52 週間の治療後においても、補正 QT 間隔（QTcF）、PR 間隔若しくは QRS 間隔の延長所見は認められなかった。心電図データの解析結果の詳細は、PT003008 試験の治験総括報告書 7.4.2 項に記載している。

2.7.4.4.2.1.2 臨床的に重要と考えられる変動範囲に該当する心電図パラメータ値の発現例

主要第 III 相 24 週間試験

PT003014 試験

主要な第 III 相 24 週間試験の PT003014 試験において、ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合の要約を表 42に示す。

表 42　ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003014 試験（PT003014 試験の安全性解析対象集団）

パラメータ	PCS 値判定基準	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=551 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=480 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=474 n (%)	プラセボ MDI N=235 n (%)
補正 QT 間隔（QTcF）	男性：>450 msec、女性：>470 msec	103 (18.7)	71 (14.8)	64 (13.5)	25 (10.6)
	>500 msec	3 (0.5)	0	2 (0.4)	2 (0.9)
	ベースラインから>30 msec の延長	73 (13.2)	56 (11.7)	64 (13.6)	23 (9.8)
	ベースラインから>60 msec の延長	8 (1.5)	4 (0.8)	6 (1.3)	3 (1.3)
	実測値>500 msec、かつ>30 msec の延長	3 (0.5)	0	2 (0.4)	2 (0.9)
	実測値>500 msec、かつ>60 msec の延長	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)
PR 間隔の延長	ベースラインから>50 msec の延長	11 (2.0)	10 (2.1)	11 (2.4)	3 (1.3)
QRS 間隔の延長	ベースラインから>40 msec の延長	4 (0.7)	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲、QTcF：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
注：ベースライン値とは、第 1 日目の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。
注：QTc の単位は msec とすることが慣例となっているため、本概要においてもそれを踏襲している。
PT003014 試験の治験総括報告書 表 3.16.2 から引用

補正 QT 間隔（QTcF）500 msec 超又はベースラインから 60 msec を超える QT 延長（QTcF）の発現割合は低く、治療群間で同様であった（1.5%以下）。男性で 450 msec 超又は女性で 470 msec 超の PCS に該当する補正 QT 間隔（QTcF）の発現割合は GFF MDI で最も高く（18.7%）、FF MDI と GP MDI は同程度（それぞれ 14.8%及び 13.5%）で、プラセボ MDI で最も低かった（10.6%）。GFF MDI、FF MDI 又は GP MDI を投与時に、プラセボ MDI 投与時と比較して、PR 又は QRS 間隔が延長する所見は認められなかった。

4 例において、心電図パラメータ値の異常に関連する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（PT003014 試験の治験総括報告書の表 3.6 及び表 3.8.1）。これらの 4 例のうち、PCS に該当する心電図パラメータ値を示した被験者に含まれたのは以下の 2 例のみであった（PT003014 試験の治験総括報告書の表 3.16.3［QTcF］、表 3.16.4［PR］及び表 3.16.5［QRS］）。

- GFF MDI の被験者 [redacted] において重篤な有害事象の心房細動が認められ、同事象は治験責任医師等により、重度で治験薬とおそらく関連ありと判断され、発現から 6 日後に消失した。この被験者は QT 間隔の延長（QTcF）に関連する PCS 値が示されていた。
- FF MDI の被験者 [redacted] において重篤な有害事象の洞結節機能不全（報告用語：洞不全症候群）が認められ、同事象は治験責任医師等により重度で治験薬と関連なしと判断され、発現から 43 日後に消失した。この被験者は QT 間隔の延長（QTcF）に関連する PCS 値が認められた。

PT003006 試験

主要な第 III 相 24 週間試験の PT003006 試験について、ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合の要約を表 43に示す。

表 43　ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003006 試験（PT003006 試験の安全性解析対象集団）

パラメータ	PCS 値判定基準	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=526 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=452 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=451 n (%)	プラセボ MDI N=220 n (%)	Spiriva 18 µg N=451 n (%)
補正 QT 間隔（QTcF）	男性：>450 msec、女性：>470 msec	106 (20.2)	86 (19.0)	85 (18.8)	54 (24.5)	89 (19.7)
	>500 msec	4 (0.8)	4 (0.9)	5 (1.1)	3 (1.4)	6 (1.3)
	ベースラインから>30 msec の延長	94 (17.9)	78 (17.3)	85 (18.9)	40 (18.2)	65 (14.5)
	ベースラインから>60 msec の延長	9 (1.7)	11 (2.4)	12 (2.7)	9 (4.1)	7 (1.6)
	実測値>500 msec、かつ>30 msec の延長	2 (0.4)	4 (0.9)	4 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.1)
	実測値>500 msec、かつ>60 msec の延長	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (1.4)	2 (0.4)
PR 間隔の延長	ベースラインから>50 msec の延長	10 (1.9)	7 (1.6)	10 (2.3)	3 (1.4)	7 (1.6)
QRS 間隔の延長	ベースラインから>40 msec の延長	5 (1.0)	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (1.4)	3 (0.7)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲
注：ベースライン値とは、第 1 日目の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。
注：QTc の単位は msec とすることが慣例となっているため、本概要においてもそれを踏襲している。
PT003006 試験の治験総括報告書 表 3.16.2 から引用

ベースライン以降に認められた PCS に該当する心電図パラメータ値（補正 QT 間隔［QTcF］、PR 間隔及び QRS 間隔の延長を示す PCS 高値）の発現割合はすべての治療群で同様であった。心電図パラメータ値の異常に関連する、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例は少数（1 治療群あたり 1 例以下）であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 3.5 及び表 3.7.1）。これらの被験者のうち、PCS に該当する心電図パラメータ値を示したのは 3 例のみであり、その内訳は GP MDI の 2 例（有害事象の期外収縮及び脚ブロック各 1 例）とプラセボ MDI の 1 例（有害事象の房室ブロック）であった（PT003006 試験の治験総括報告書 表 3.6、表 3.8.1、表 3.16.3、表 3.16.4 及び表 3.16.5）。

PT003007 試験

主要な第 III 相 24 週間試験の PT003007 試験において、ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合の要約を表 44に示す。

表 44　ベースライン以降に認められた、PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合－主要第 III 相 24 週間試験の PT003007 試験（PT003007 試験の安全性解析対象集団）

パラメータ	PCS 値判定基準	GFF MDI 14.4/9.6 µg N=510 n (%)	FF MDI 9.6 µg N=438 n (%)	GP MDI 14.4 µg N=439 n (%)	プラセボ MDI N=223 n (%)
補正 QT 間隔（QTcF）	男性：>450 msec、女性：>470 msec	98 (19.2)	84 (19.2)	88 (20.0)	43 (19.3)
	>500 msec	0	0	9 (2.1)	1 (0.4)
	ベースラインから>30 msec の延長	103 (20.2)	72 (16.5)	68 (15.6)	44 (19.7)
	ベースラインから>60 msec の延長	14 (2.8)	9 (2.1)	9 (2.1)	8 (3.6)
	実測値>500 msec、かつ>30 msec の延長	0	0	7 (1.6)	1 (0.4)
	実測値>500 msec、かつ>60 msec の延長	0	0	2 (0.5)	1 (0.4)
PR 間隔の延長	ベースラインから>50 msec の延長	10 (2.0)	14 (3.2)	13 (3.0)	5 (2.3)
QRS 間隔の延長	ベースラインから>40 msec の延長	5 (1.0)	5 (1.1)	5 (1.1)	1 (0.4)

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、MDI：定量噴霧式吸入剤、PCS：臨床的に重要と考えられる変動範囲、QTcF：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
注：ベースライン値とは、第 1 日目（Visit 4）の治験薬投与開始前に測定した投与前値の平均値とした。
注：Spiriva に無作為割付けされたのは PT003006 試験の被験者のみであった。
注：QTc の単位は msec とすることが慣例となっているため、本概要においてもそれを踏襲している。
PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.16.2 から引用

ベースライン以降に認められた PCS に該当する心電図パラメータ値（補正 QT 間隔［QTcF］、PR 間隔及び QRS 間隔の延長を示す PCS 高値）の発現割合は治療群間で概ね同様であった。ベースライン以降にみられた PCS の補正 QT 間隔（QTcF）500 msec 超の発現割合はプラセボ MDI（0.4%）と比較して、GP MDI で高く（2.1%）、それらのほとんどは補正 QT 間隔（QTcF）が 500 msec 超で、かつベースラインから 30 msec を超える延長が認められた症例であった。しかし、GFF MDI ではこのようなパターンはみられず、補正 QT 間隔（QTcF）が 500 msec を超えた症例の報告はなかった。

心電図パラメータ値の異常に関連する、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例は少数（1 実薬群あたり 1 例以下）であった（PT003007 試験の治験総括報告書の表 3.5 及び表 3.7.1）。これらの被験者のうち、PCS に該当する心電図パラメータ値を示したのは 6 例のみであり、その内訳は GFF MDI の 4 例（重篤な有害事象の心房細動 1 例と有害事象の心房細動、左脚ブロック及び心電図 QT 延長各 1 例）、FF MDI の 1 例（有害事象の洞性頻脈）、並びに GP MDI の 1 例（重篤な有害事象の第二度房室ブロック、心電図 QT 延長及び心房粗動を各 1 件発現）であった（PT003007 試験の治験総括報告書 表 3.6、表 3.8.1、表 3.16.3、表 3.16.4 及び表 3.16.5）。

第 III 相長期継続投与試験

第 III 相長期継続投与試験の全 52 週間の治療期間を通じ、ベースライン以降に認められた PCS に該当する心電図パラメータ値（すなわち、補正 QT 間隔［QTcF］、PR 間隔及び QRS 間隔の延長を示す PCS 高値）の発現割合はすべての治療群で同様であった（PT003008 試験の治験総括報告書 7.4.2 項）。9 例において心電図パラメータ値の異常に関連する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、これら 9 例は PCS に該当する心電図パラメータ値の発現例に含まれた。これらの症例については PT003008 試験の治験総括報告書 7.4.2 項で説明している。

2.7.4.4.2.2 QT/QTc 評価試験（Thorough QT/QTc 試験：PT003009 試験）

GFF MDI の臨床開発プログラムの一環として、第 I 相 TQT 試験（PT003009 試験）を実施した。本試験では、各治験薬（GFF MDI 14.4/9.6 µg、GFF MDI 115/38.4 µg［臨床用量を著しく超える用量、以下「Supra-therapuetic Dose」］、GP MDI 115.2 µg［Supra-therapuetic Dose］、プラセボ MDI、及び経口用モキシフロキサシン 400 mg［陽性対照］）を 5 期の投与期に分けて各被験者にそれぞれ、無作為割付けされた投与順序で単回投与した。各投与期の間には 5～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

GFF MDI 14.4/9.6 µg を単回投与した場合、個別に補正した QT のベースラインからの変化量をプラセボ投与時のデータで補正した ΔΔQTcI は投与後約 10 分で最大となり、その最小二乗平均値は 3.1 msec で、90%信頼区間（CI）上限は 4.7 msec であった（PT003009 試験の治験総括報告書 7.2.2 項）。GFF MDI 115.2/38.4 µg 単回投与後では、ΔΔQTcI の最大値は投与 20 分後に認められ、その最小二乗平均値は 7.6 msec で、90%CI 上限は 9.2 msec であった。GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GP MDI 115.2 µg の単回投与後にみられた ΔΔQTcI の 90%CI は、全ての時点で 5 msec 未満となり、この値は事前に定めた限界値の 10 msec を大きく下回っていた。したがって、これらの治療薬を単回投与しても、QT 間隔に対する臨床的に重要な影響は生じなかったと結論づけられる。GFF MDI 115.2/38.4 µg 投与時にはわずかな影響が認められ、一部の点推定値が 5 msec を超えていた。しかし、90%CI 上限は全て 10 msec 未満であり、CI に基づく TQT 試験結果陰性の基準を満たしていた。

2.7.4.4.2.3 24 時間連続ホルター心電図検査（PT003007 試験及び PT003003 試験）

24 時間にわたるホルター心電図検査は、第 IIb 相試験の PT003003 試験では第 14 日目に、第 III 相試験の PT003007 試験では一部の被験者を対象に第 28 日目に実施した。両試験とも、日中及び夜間の平均心拍数、最大心拍数及び最小心拍数の推定平均変化はわずかで、臨床的に問題となるものではなかった。心室性及び上室性異所性イベントの発現頻度の治療群間差の中央値もわずかで、臨床的に問題となるものではなった。評価したホルター心電図パラメータのいずれについても、治験薬と関連した明らかな所見は確認されなかった。

要約表を含むさらに詳細なデータは、PT003003 試験の治験総括報告書 7.5 項及び PT003007 試験の治験総括報告書 12 項に記載している。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性因子

内因性因子が GFF MDI の安全性に及ぼす影響を検討するため、主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データについてサブグループ解析を実施した。検討した内因性因子は、年齢（2.7.4.5.1.1項）、性別（2.7.4.5.1.2項）、人種（2.7.4.5.1.3項）、COPD の重症度（2.7.4.5.1.4項）及び糖尿病合併（2.7.4.5.1.5項）であった。これら因子の GFF MDI の安全性に対する影響の大きさは、有害事象の発現割合、有害事象として報告された副作用（企業中核データシート／製品特性概要に基づく副作用）の発現割合、及び重篤な有害事象の発現割合により評価した。心血管系イベントに関する結果は、吸入 LABA 及び LAMA による既知の二次的な薬理学的作用に基づき、それぞれの内因性因子別に具体的に考察した。さらに、腎機能障害に対する影響も第 III 相 PT003013 試験の関連データを用いて検討した（2.7.4.5.1.6項）。

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データにおける、内因性因子サブグループ別の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は第 III 相併合解析 表 3.14.1、表 3.14.2、表 3.14.3、表 3.14.4 及び表 3.14.7 に示している。内因性因子サブグループ別の曝露量及び治療コンプライアンスは、第 III 相併合解析 表 3.16.1、表 3.16.2、表 3.16.3、表 3.16.4 及び表 3.16.7 に示している。

主要な第 III 相 24 週間試験の GFF MDI において、有害事象として報告された GFF MDI 治療に関連する副作用（企業中核データシートに基づく）は、年齢、性別、人種のサブグループごとに表 45に、COPD 重症度、糖尿病合併状態ごとに表 46に示した。これらの副作用については、以降の項で考察する。

表 45　年齢、性別、人種別の GFF MDI において有害事象として報告された副作用－主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	全有害事象	年齢			性別		人種		
		<65 歳	65-74 歳	≥75 歳	男性	女性	白人	アジア人	黒人
	N=1588	N=837	N=630	N=121	N=971	N=617	N=1257	N=230	N=94
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
不安	13 (0.8)	9 (1.1)	4 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.5)	8 (1.3)	13 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	9 (0.6)	3 (0.4)	6 (1.0)	0 (0.0)	8 (0.8)	1 (0.2)	8 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)
胸痛	18 (1.1)	11 (1.3)	7 (1.1)	0 (0.0)	10 (1.0)	8 (1.3)	15 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.1)
浮動性めまい	21 (1.3)	9 (1.1)	6 (1.0)	6 (5.0)	14 (1.4)	7 (1.1)	15 (1.2)	4 (1.7)	0 (0.0)
口内乾燥	17 (1.1)	9 (1.1)	8 (1.3)	0 (0.0)	12 (1.2)	5 (0.8)	14 (1.1)	1 (0.4)	2 (2.1)
頭痛	30 (1.9)	22 (2.6)	7 (1.1)	1 (0.8)	15 (1.5)	15 (2.4)	24 (1.9)	2 (0.9)	3 (3.2)
高血糖	9 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	1 (0.4)	2 (2.1)
過敏症	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	11 (0.7)	9 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.8)	5 (0.5)	6 (1.0)	8 (0.6)	0 (0.0)	3 (3.2)
筋痙縮	23 (1.4)	10 (1.2)	13 (2.1)	0 (0.0)	9 (0.9)	14 (2.3)	16 (1.3)	3 (1.3)	3 (3.2)
悪心	22 (1.4)	12 (1.4)	9 (1.4)	1 (0.8)	13 (1.3)	9 (1.5)	19 (1.5)	0 (0.0)	3 (3.2)
動悸	4 (0.3)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
頻脈	5 (0.3)	5 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	10 (0.6)	4 (0.5)	5 (0.8)	1 (0.8)	4 (0.4)	6 (1.0)	9 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿閉	4 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)

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
第 III 相併合解析 表 3.2.1.1、表 3.17.1、表 3.17.2、表 3.17.3 から引用

表 46　COPD 重症度及び糖尿病合併ごとの GFF MDI において有害事象として報告された副作用－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	全有害事象	COPD の重症度			糖尿病合併	
		中等症	重症	最重症	あり	なし
	N=1588	N=882	N=633	N=946	N=237	N=1351
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
不安	13 (0.8)	10 (1.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.1)	8 (0.6)
心房細動	9 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (0.6)
胸痛	18 (1.1)	10 (1.1)	7 (1.1)	1 (1.6)	1 (0.4)	17 (1.3)
浮動性めまい	21 (1.3)	14 (1.6)	6 (0.9)	1 (1.6)	3 (1.3)	18 (1.3)
口内乾燥	17 (1.1)	8 (0.9)	7 (1.1)	2 (3.1)	1 (0.4)	16 (1.2)
頭痛	30 (1.9)	19 (2.2)	10 (1.6)	1 (1.6)	5 (2.1)	25 (1.9)
高血糖	9 (0.6)	3 (0.3)	5 (0.8)	1 (1.6)	2 (0.8)	7 (0.5)
過敏症	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.1)
不眠症	11 (0.7)	6 (0.7)	5 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	9 (0.7)
筋痙縮	23 (1.4)	21 (2.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	22 (1.6)
悪心	22 (1.4)	15 (1.7)	7 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	19 (1.4)
動悸	4 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.2)
頻脈	5 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.6)	1 (0.4)	4 (0.3)
振戦	10 (0.6)	6 (0.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.7)
尿閉	4 (0.3)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)

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
第 III 相併合解析 表 3.2.1.1、表 3.17.4、表 3.17.7 から引用

2.7.4.5.1.1 年齢

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく有害事象の年齢別要約は第 III 相併合解析 表 3.17.1 に示している。検討した年齢群は、65 歳未満（N=847、52.7%）、65～74 歳（N=630、39.7%）、75 歳以上（N=121、7.6%）であった（注：GFF MDI 群の例数）。特に 75 歳以上のサブグループについては、患者例数がかなり少ないことから、データの解釈は慎重に行う必要がある。

GFF MDI では、65 歳未満の被験者で報告された有害事象の発現割合は 65～74 歳の被験者及び 75 歳以上の被験者と比較して概ね同様（それぞれ 56.9%、59.8%及び 57.9%）であった。GFF MDI の被験者でみられた「心臓障害」の SOC に分類される事象の発現割合も、年齢群間で同様であった（65 歳未満の被験者で 3.8%、65～74 歳の被験者で 3.3%、及び 75 歳以上の被験者で 4.1%）。

表 45に示した通り、GFF MDI で有害事象として報告された副作用の発現割合は年齢群間で概ね同様であった。最も高齢の 75 歳以上のサブグループで発現割合が高かった事象の基本語は浮動性めまいのみであった（75 歳以上：5.0% vs 1.6%［プラセボ］）。尿閉は 4 件報告され、これらは全て 65～74 歳の年齢群で発現したものであった（0.6%）。臨床的に重要な差異は認められなかった。

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく年齢別の重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.1 に示している。報告された重篤な有害事象の発現割合は、GFF MDI の 65 歳未満の被験者で 7.4%、65～74 歳の被験者で 9.2%及び 75 歳以上の被験者で 10.7%と、年齢の増加に伴いわずかに上昇する傾向が示された。重篤な有害事象と年齢に関しては、上記以外に追加すべき所見は認められなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、年齢サブグループ別にみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体としては、わずかな数値上の差が認められたものの、最も高齢の被験者サブグループで浮動性めまいのわずかな増加が認められた点、65 歳未満の被験者サブグループで尿閉が認められなかった点を除けば、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与を受けた被験者において年齢別で、副作用の発現割合に臨床的に重要な差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく有害事象の男女別要約は第 III 相併合解析 表 3.17.2 に示している。GFF MDI の投与を受けた被験者において、男性は 971 例（61.1%）、女性は 617 例（38.9%）であった。

全体として、GFF MDI で報告された有害事象の発現割合は男性被験者（57.3%）と女性被験者（59.5%）で同様であった。GFF MDI における「心臓障害」の SOC に分類される事象の発現割合は、女性被験者で 2.4%、男性被験者で 4.4%であり、プラセボ（女性被験者 1.5%、男性被験者 3.6%）と同様の傾向が認められた。

表 45に示したとおり、GFF MDI で有害事象として報告された副作用の発現割合は、男性被験者と女性被験者で概ね同様であり、偶発的と考えられるごくわずかな差異があったものの、臨床的に重要な差異ではないと考えられた。少数例で尿閉（4 例、0.4%）が報告され、これらは全て男性被験者での報告であった。

主要な第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく男女別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.2 に示している。全体として、GFF MDI では、男性被験者（8.2%）で報告された重篤な有害事象の発現割合は女性被験者（8.6%）と同様であった。重篤な有害事象と性別に関しては、上記以外に追加すべき所見はなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、性別サブグループ別にみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、わずかな数値上の差異が認められたものの、性別において、男性のみで尿閉が報告された点を除いては、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与を受けた被験者において性別で、副作用の発現率に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 人種

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく人種別サブグループ別にみた有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.17.3 に示している。GFF MDI では、白人が 1257 例（79.2%）、アジア人 230 例（14.5%）、及び黒人 94 例（5.9%）であった。これらの人種に関するデータは、特に黒人被験者数が比較的少ない点を考慮の上、慎重に解釈する必要がある。

全体として、GFF MDI では、白人（57.8%）、アジア人（57.0%）、及び黒人（64.9%）で報告された有害事象の発現割合は同様であった。GFF MDI において、「心臓障害」に分類される SOC の事象の発現割合は、白人（3.7%）、アジア人（4.3%）及び黒人（2.1%）であり、これら 3 つのサブグループにおいて意味のある差は認められなかった。

表 45に示したとおり、全体として、人種別サブグループ間で有害事象として報告された副作用の発現割合にわずかな差が認められた。特に、いくつかの事象が黒人サブグループでわずかに発現割合が高かったが（不眠症、筋痙縮、悪心、頭痛）、これらの差異は例数が少ないサブグループで比較的少ない件数（各 3 例）の事象であったことから、偶発的なものと考えられる。人種別サブグループを通して、副作用の発現割合に臨床的に重要な差異は認められなかった。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく人種別サブグループ別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.3 に示している。全体として、サブグループの例数を考慮すると、GFF MDI で認められた重篤な有害事象の発現割合は、白人（7.6%）、アジア人（10.4%）及び黒人（13.8%）で同様であった。重篤な有害事象と人種に関して、上記以外に追加の所見はなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、人種サブグループ別にみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、人種別サブグループ間で有害事象の発現割合にわずかな数値上の差が認められたが、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与を受けた被験者において人種別で、副作用の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 COPD の重症度

主要第 III 相 24 週間試験の併合データに基づく COPD の重症度別サブグループ別にみた有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.17.4 に示している。COPD の重症度の定義（GOLD 2018 に基づく）は以下のとおりとした。

- 軽症（GOLD 1）：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 80%以上
- 中等症（GOLD 2）：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 50%以上、80%未満
- 重症（GOLD 3）：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 30%以上、50%未満
- 最重症（GOLD 4）：気管支拡張薬投与後 FEV_1 が予測値の 30%未満

GFF MDI において、最重症の COPD 被験者（N=64、4.0%）は、中等症 COPD 被験者（N=882、55.5%）、重症 COPD 被験者（N=633、39.9%）と比較して、かなり少なかった。そのため、これらのデータは最重症 COPD の被験者が少数である点を考慮の上、慎重に解釈する必要がある。

全体として、GFF MDI では、中等症の COPD 被験者（58.5%）、重症の COPD 被験者（57.3%）及び最重症の COPD 被験者（60.9%）で報告された有害事象の発現割合は同様であった。GFF MDI において、「心臓障害」の SOC に分類される事象の発現割合は、中等症の COPD 被験者（3.3%）、重症の COPD 被験者（4.3%）、最重症の COPD 被験者（3.1%）で同様であった。

表 46で示したとおり、全体として、COPD の重症度別サブグループ間で有害事象の発現割合にわずかな差が認められた。特に最重症の COPD 被験者でいくつかの事象（口内乾燥など）の発現割合がわずかに高かったが、例数の少ないサブグループで生じた比較的件数の少ない事象（2例）であることから、これらの差は偶発的なものと考えられた。COPD の重症度サブグループ間で臨床的に意義のある差は認められなかった。実薬群を通して、中等度又は重度の COPD 被験者と比較して、GFF MDI（17.2%）の最重症の COPD 被験者では、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC の発現割合が高かったが、プラセボ MDI の最重症の COPD 被験者でも、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難及び咳嗽の発現割合が高かったため、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC の発現割合は高かった（第 III 相併合解析 表 3.17.4）。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく COPD（中等症、重症及び最重症）サブグループ別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.4 に示している。全体として、GFF MDI では、中等症（7.4%）、重症（10.1%）及び最重症（6.3%）の COPD の被験者で報告された重篤な有害事象の発現割合は同様であった。「心臓障害」の SOC に分類される重篤な有害事象は最重症 COPD の被験者では認められず、中等症又は重症 COPD の被験者でもその発現割合は低かった（各 1.1%）。重篤な有害事象と COPD の重症度に関しては、上記以外に追加すべき所見はなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、COPD の重症度サブグループ別にみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、わずかな数値上の差が認められたが、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与を受けた被験者において COPD の重症度別で副作用の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.4.5.1.5 糖尿病

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データにおける糖尿病合併・非合併別サブグループ別にみた有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.17.7 に示している。GFF MDI の被験者では、237 例（14.9%）が糖尿病を合併、1351 例（85.1%）が非合併例であった。糖尿病合併例の例数が少ないことから、これらのデータは慎重に解釈する必要がある。

全体として、GFF MDI では、糖尿病合併例で報告された有害事象の発現割合は糖尿病非合併例と同様であった（60.8% vs 57.7%）。GFF MDI における「心臓障害」の SOC に該当する事象の報

告頻度は、糖尿病合併例（4.6%）と非合併例（3.5%）で同様であった。糖尿病合併例では、個々の心血管系基本語の報告は 1 件のみであった。

表 46において、有害事象として報告された副作用の発現割合は GFF MDI の糖尿病合併例と非合併例で同様であった。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく糖尿病合併・非合併別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.7 に示している。全体として、GFF MDI では、糖尿病合併例（11.0%）で報告された重篤な有害事象の発現割合は、糖尿病非合併例（7.9%）と比較して同様であった。「心臓障害」の SOC に分類される重篤な有害事象は、糖尿病合併例及び糖尿病非合併例とも、発現件数が少なく、発現割合も低かった（1.7%［6 件］vs 1.0%［14 件］）。全体として、糖尿病の合併状態別にみても、重篤な有害事象の発現割合に臨床的に重要な変化は認められなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、糖尿病合併有無のサブグループ別でみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、わずかな数値上の差は認められたものの、GFF MDI 14.4/9.6 µg 投与を受けた被験者において糖尿病合併状態により、副作用の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。

糖尿病の合併状態別にみた血糖値のベースラインからの変化量

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく糖尿病合併・非合併別にみた血糖値のベースラインからの平均変化量の要約は第 III 相併合解析 表 3.19 に示している。

全体として、血糖値のベースラインからの平均変化量はわずかで、全治療群を通じ、治療終了時点の血糖値のベースラインからの変化量は糖尿病合併例と非合併例で同様であった。

糖尿病の合併状態別にみた PCS 高値の血糖値の発現割合

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS 高値の血糖値の全 24 週間における糖尿病の合併・非合併別発現割合は第 III 相併合解析 表 3.21 に示している。

全 24 週間に新たに発現又は悪化した PCS 高値の血糖値の発現割合は全治療群を通じて、糖尿病合併例、非合併例で同様であった。ただし、糖尿病合併例で新たに発現又は悪化した PCS 高値の血糖値の発現割合は、実薬投与群（範囲：11.9%～13.7%）と比較して、プラセボ MDI でより高かった（20.5%）。

2.7.4.5.1.6 腎機能

PT0030013 試験では、腎機能障害（すなわち、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上、50 mL/min 未満）を有する被験者 11 例の組入れも行った。組入れられた 11 例の腎機能障害被験者について、個別症例一覧表を再検討した結果、新たな安全性上のシグナルは確認されなかった（PT003013 試験の治験総括報告書 一覧表 8.1、一覧表 8.2、一覧表 8.3）。

2.7.4.5.2 外因性因子

本概要で検討した外因性因子は、喫煙歴、ベースライン時の ICS 使用、β 遮断薬使用、及び利尿薬使用であった。外因性因子に関する有害事象のサブグループ解析は、内因性因子に関する解析と同一の方法で実施した（2.7.4.5.1項参照）。

主要な第 III 相 24 週間試験の併合データ（PT003006、PT003007 及び PT003014 試験）における外因性因子のサブグループ別の人口統計学的及びベースライン特性は第 III 相併合解析 表 3.14.5、表 3.14.6、表 3.14.8 及び表 3.14.9 に示した。曝露量と治療コンプライアンスについては、第 III 相併合解析 表 3.16.5、表 3.16.6、表 3.16.8 及び表 3.16.9 に示した。

主要な第 III 相 24 週間試験の併合データの GFF MDI において有害事象として報告された GFF MDI の副作用（企業中核データシート/製品特性概要に基づく）を、表 47に喫煙歴、ICS 使用、β 遮断薬使用、利尿薬使用のサブグループ別に提示し、以降の項において考察する。

表 47　GFF MDI で有害事象として報告された喫煙歴、ICS 使用、β 遮断薬使用、利尿薬使用別の副作用－主要第 III 相 24 週間試験（PT003006/PT003007/PT003014 試験の併合安全性解析対象集団）

	有害事象	喫煙歴		ICS 使用		β 遮断薬使用		利尿薬使用	
		現喫煙者	元喫煙者	あり	なし	あり	なし	あり	なし
	N=1588	N=801	N=787	N=538	N=1050	N=245	N=1343	N=254	N=1334
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
不安	13 (0.8)	9 (1.1)	4 (0.5)	6 (1.1)	7 (0.7)	3 (1.2)	10 (0.7)	4 (1.6)	9 (0.7)
心房細動	9 (0.6)	6 (0.7)	3 (0.4)	5 (0.9)	4 (0.4)	4 (1.6)	5 (0.4)	5 (2.0)	4 (0.3)
胸痛	18 (1.1)	8 (1.0)	10 (1.3)	10 (1.9)	8 (0.8)	4 (1.6)	14 (1.0)	4 (1.6)	14 (1.0)
浮動性めまい	21 (1.3)	11 (1.4)	10 (1.3)	5 (0.9)	16 (1.5)	4 (1.6)	17 (1.3)	2 (0.8)	19 (1.4)
口内乾燥	17 (1.1)	11 (1.4)	6 (0.8)	7 (1.3)	10 (1.0)	2 (0.8)	15 (1.1)	2 (0.8)	15 (1.1)
頭痛	30 (1.9)	18 (2.2)	12 (1.5)	5 (0.9)	25 (2.4)	7 (2.9)	23 (1.7)	2 (0.8)	28 (2.1)
高血糖	9 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.5)	5 (0.9)	4 (0.4)	4 (1.6)	5 (0.4)	4 (1.6)	5 (0.4)
過敏症	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.1)
不眠症	11 (0.7)	9 (1.1)	2 (0.3)	3 (0.6)	8 (0.8)	6 (2.4)	5 (0.4)	4 (1.6)	7 (0.5)
筋痙縮	23 (1.4)	11 (1.4)	12 (1.5)	7 (1.3)	16 (1.5)	3 (1.2)	20 (1.5)	4 (1.6)	19 (1.4)
悪心	22 (1.4)	13 (1.6)	9 (1.1)	7 (1.3)	15 (1.4)	5 (2.0)	17 (1.3)	5 (2.0)	17 (1.3)
動悸	4 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.3)
頻脈	5 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.8)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.4)
振戦	10 (0.6)	5 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.7)	6 (0.6)	1 (0.4)	9 (0.7)	2 (0.8)	8 (0.6)
尿閉	4 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.2)

GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、ICS：吸入ステロイド、MDI：定量噴霧式吸入剤
第 III 相併合解析 表 3.2.1.1、表 3.17.5、表 3.17.6、表 3.17.8、表 3.17.9 から引用

2.7.4.5.2.1 喫煙歴

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく喫煙歴別サブグループ別にみた有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.17.5 に示している。GFF MDI では、現喫煙者の被験者は 801 例（50.4%）、元喫煙者の被験者は 787 例（49.6%）であった。

全体として、GFF MDI で現喫煙者の被験者（56.4%）で報告された有害事象の発現割合は元喫煙者の被験者（59.8%）と同様であった。「心臓障害」の SOC に分類される有害事象の発現割合は、GFF MDI の現喫煙者及び元喫煙者でそれぞれ 4.1%及び 3.2%となり、プラセボ MDI（それぞれ 3.4%及び 2.1%）と同様であった。

表 47に示したとおり、有害事象として報告された副作用の発現割合は現喫煙者及び元喫煙者で概ね同様であった。尿閉は元喫煙者でのみ報告されたが、件数は少なく（4 例）、これは偶発的、あるいは現喫煙者よりも元喫煙者の方が年齢が高かったことによる交絡が生じていたことが考えられる（第 III 相併合解析 表 3.14.5）。これの点以外は、有害事象として報告された副作用の発現割合に臨床的に重要な差異は認められなかった。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく喫煙歴別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.5 に示している。現喫煙者（7.6%）で報告された重篤な有害事象の発現割合は元喫煙者（9.1%）と同様であった。「心臓障害」の SOC に分類される重篤な有害事象は、現喫煙者及び元喫煙者とも、発現件数はわずかで発現割合も低かった（それぞれ 1.1%及び 1.0%）。重篤な有害事象と喫煙歴に関しては、上記以外に追加すべき所見はなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、喫煙歴別でみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、数値上のわずかな差は認められたものの、GFF MDI 14.4/9.6 μg 投与を受けた被験者において喫煙歴に関して、副作用の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.5.2.2 ベースライン時の ICS 使用

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づくベースライン時の ICS 使用・非使用別にみた有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.17.6 に示している。GFF MDI において、ベースライン時の ICS 使用例は 538 例（33.9%）、ベースライン時の ICS 非使用例は 1050 例（66.1%）であった。

全体として、GFF MDI における有害事象の発現割合は、ベースライン時の ICS 使用例（61.7%）とベースライン時の ICS 非使用例（56.3%）で同様であった。また、「心臓障害」の SOC に分類される事象の発現割合も同様で、その内訳はベースライン時の ICS 使用例で 4.5%、ICS 非使用例で 3.2%であり、プラセボ投与例でも同様の傾向が認められた（それぞれ 3.3%及び 2.5%）。

表 47に示したとおり、有害事象として報告された副作用の発現割合は ICS 使用例と ICS 非使用例で概ね同様であり、臨床的に重要な差異は認められなかった。尿閉は ICS 非使用例のみで報告されたが、件数は少なく（4 件）、ICS 使用例は例数が少ないことから、これは偶発的なものと考えられる。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づくベースライン時の ICS 使用・非使用別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析表 3.18.6 に示している。全体として、GFF MDI では、ベースライン時の ICS 使用例（9.5%）で報告された重篤な有害事象の発現割合はベースライン時の ICS 非使用例（7.8%）と同様であった。「心臓事象」の SOC 重篤な有害事象の発現割合も同様で、その内訳はベースライン時の ICS 使用例で 1.3%、ベースライン時の ICS 非使用例で 1.0%であった。重篤な有害事象と ICS の使用状態に関しては、上記以外に追加すべき所見はなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、ICS 使用の有無別にみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、わずかな数値上の差は認められたものの、GFF MDI 14.4/9.6 μg 投与を受けた被験者において ICS 使用の有無で、副作用の発現割合に臨床的に重要な差異は認められなかった。

2.7.4.5.2.3 β 遮断薬の使用

主要な第 III 相 24 週間試験の併合データにおける β 遮断薬使用の有無別の有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.17.8 に示す。GFF MDI において、β 遮断薬非使用例は 1343 例（84.6%）、β 遮断薬使用例は 245 例（15.4%）であった。β 遮断薬使用例のサブグループの例数は少ないことから、これらのデータの解釈は慎重に行う必要がある。β 遮断薬は心疾患の患者に対して処方されるため、β 遮断薬使用例のグループは心血管系の事象の報告が多いことが予想される。

全体として、GFF MDI では、β 遮断薬併用例（62.4%）で報告された有害事象の発現割合は β 遮断薬非併用例（57.3%）と比較してわずかに高かった。予想された通り、特に心疾患の SOC に該当する事象は β 遮断薬使用例（9.0%）で、β 遮断薬非使用例（2.7%）と比較して、発現割合が高かった。この所見は、プラセボ MDI でも認められた（β 遮断薬使用例、非使用例それぞれ 8.8%及び 1.4%）。したがって、治療に関連した発現割合増加のエビデンスはなく、予想されたとおりの結果であった。さらに、尿閉は β 遮断薬非使用例でのみ報告されたが、件数は少なく（4 例）、β 遮断薬使用例の例数が比較的少ないことからも、これは偶発的なものと考えられる。この点を除けば、治療群を通して、β 遮断薬の使用の有無で、「心臓障害」の SOC に分類される事象の発現割合に臨床的に重要な差異は認められなかった。

表 47に示したとおり、有害事象として報告された副作用の発現割合は β 遮断薬の使用例と非使用例で概ね同様であり、臨床的に重要な違いは認められなかった。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく β 遮断薬使用・非使用別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.8 に示している。有害事象の発現割合と同様に、GFF MDI では、重篤な有害事象の発現割合は β 遮断薬使用例（13.5%）で、β 遮断薬非使用例（7.4%）と比較して高かった。「心臓障害」の SOC に分類される重篤な有害事象については、GFF MDI の β 遮断薬使用例における発現割合が同群の β 遮断薬非使用例と比較して高かった（4.1% vs 0.5%）。同様の傾向はプラセボ MDI でも認められた（それぞれ 3.2% vs 0.4%）。重篤な有害事象と β 遮断薬の使用状態に関しては、上記以外に追加すべき所見はなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、β 遮断薬の使用の有無別にみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、心血管系事象で予想された差異を除いては、GFF MDI 14.4/9.6 μg 投与を受けた被験者において β 遮断薬の使用の有無で、副作用の発現割合に臨床的に重要な差異は認められなかった。

2.7.4.5.2.4 利尿薬の使用

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく利尿薬の使用の有無別にみた有害事象の要約は、第 III 相併合解析 表 3.17.9 に示している。GFF MDI において、利尿薬使用例は 254 例（16.0%）、利尿薬非使用例は 1334 例（84.0%）であった。利尿薬使用例のサブグループの例数が小さいことから、これらのデータの解釈は慎重に行う必要がある。さらに、利尿薬は心不全や高血圧の治療に処方されるため、利尿薬を処方された患者は併存疾患に関連する事象の報告が多くなることが予想される。

全体として、GFF MDI において、有害事象は利尿薬使用例（58.3%）と非使用例（58.1%）で同様の発現割合であった。予想された通り、「心臓障害」に分類される SOC の事象の発現割合は GFF MDI において、利尿薬非使用例（2.9%）と比較して、利尿薬使用例（7.5%）で高かった。この傾向はプラセボ MDI でも認められ、発現割合は利尿薬使用例で 3.4%、非使用例で 2.7%であった。さらに、浮腫及び高血圧の事象の発現割合は、GFF MDI、プラセボ MDI ともに、利尿薬使用例で、非使用例と比較して同様又は高かった。他の有害事象の発現割合について、臨床的に重要な差異は認められなかった。

表 47に示したとおり、有害事象として報告された副作用の発現割合は、利尿薬使用例での心房細動の増加（2.0% vs 0.3%）を除けば、利尿薬使用例と非使用例で概ね同様であった。しかし、GFF MDI において、利尿薬非使用例での心房細動の発現割合は、プラセボ MDI の被験者と同程度であった（各 0.3%）。

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく利尿薬使用の有無別にみた重篤な有害事象の要約は第 III 相併合解析 表 3.18.9 に示している。全体として、GFF MDI では、利尿薬使用例（11.0%）で報告された重篤な有害事象の発現割合は利尿薬非使用例（7.9%）と比較してわずかに高かった。同様の傾向はプラセボ MDI でも認められた（11.2% vs 6.8%）。「心臓障害」の SOC に分類される重篤な有害事象については、GFF MDI の利尿薬使用例（2.8%）における発現割合が同群の利尿薬非使用例（0.7%）と比較して高かったが、プラセボ MDI の利尿薬使用例と非使用例についても、同様の結果が認められた（1.1% vs 0.8%）。重篤な有害事象と利尿薬の使用に関しては、上記以外に追加すべき所見はなかった。

全体的な安全性解析対象集団の項で記載した点以外に、利尿薬使用の有無別にみて、治療群間で有害事象の発現割合に著明な差は認められなかった。

全体として、利尿薬を処方された被験者の併存疾患から予想される差は認められたが、GFF MDI 14.4/9.6 μg 投与例で利尿薬の使用の有無で、副作用の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。

利尿薬の使用・非使用別にみたカリウム値のベースラインからの平均変化量

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データに基づく利尿薬併用・非併用別にみたカリウム値の平均変化量は第 III 相併合解析 表 3.20 にまとめている。

すべての治療群を通じ、利尿薬使用例及び利尿薬非使用例の治療終了時に測定したカリウム値のベースラインからの平均変化量はわずかで、治療群間で同様であった（それぞれ、0.00～0.05 mmol/L の範囲、及び-0.07～0.01 mmol/L の範囲）。

利尿薬の使用・非使用別にみた PCS に該当する低カリウム値の発現割合

主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データについては、ベースライン以降にみられた PCS に該当する低カリウム値の新たな発現又は悪化の利尿薬使用・非使用別発現割合を第 III 相併合解析 表 3.21 に示している。

全 24 週間を通じ、ベースライン以降にみられた PCS に該当する低カリウム値の新たな発現又は悪化の発現割合はすべての治療群の利尿薬併用例（0～0.8%の範囲）及び利尿薬非併用例（0～0.2%の範囲）の両方で同様に低かった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

GFF MDI に含まれる 2 種類の有効成分であるグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩については、食事の影響、アルコール（エタノール）の影響及び薬物相互作用に関する正式な試験はこれまで実施していない。そのため、以下に示す情報は、既承認のホルモテロールフマル酸塩及び／又はグリコピロニウム含有製剤並びに薬効分類名が LAMA 及び LABA の既承認品目の添付文書に基づいている。

COPD 治療薬：GFF MDI と他の抗コリン薬及び／又は長時間作用性 β2 刺激薬含有医薬品との併用はこれまで検討していないため、推奨されない。抗コリン薬との併用は、相加的な相互作用が生じる可能性がある。したがって、GFF MDI と他の抗コリン薬含有製剤との併用は抗コリン作用による副作用の増大を招くおそれがあるため、行わないこと。

代謝過程の相互作用：ホルモテロール及びグリコピロニウムは、治療有効濃度で CYP450 酵素を阻害しない。

Organic cation transporter 2（OCT2）は、グリコピロニウムの腎排泄に寄与していると考えられている。公表されている健康成人における薬物間相互作用試験において（Dumitras 2013）、OCT2 阻害剤であるシメチジンにより、吸入グリコピロニウムの曝露量（AUC）は 22%増大し、腎クリアランスは 23%低下した。これらの変化の大きさから、吸入グリコピロニウムをシメチジンやその他の OCT2 阻害剤と併用投与しても、臨床的に重要な薬物相互作用が生じるとは予想されない。

薬剤性の低カリウム血症：非カリウム保持性利尿薬などの併用薬により初期の低カリウム血症が増強される可能性があり、このことは特に β_2 刺激薬が推奨用量を超える場合に顕著である。

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阻害する場合がある。β 遮断薬と GFF MDI を同時に投与すると、互いの効果を損なう可能性がある。COPD 患者においては、β 遮断薬は β_2 刺激薬の治療効果を阻害するだけでなく、重度の気管支痙攣を引き起こすおそれもある。

その他の薬力学的相互作用：アドレナリン受容体作動薬の心血管系に対する作用は、QTc 間隔を延長することが既知の医薬品によって増強される可能性があるため、これらの医薬品による治療を受けている患者には GFF MDI を慎重に投与すること。QTc 間隔を延長することが既知の薬剤は心室性不整脈のリスクを増大させるおそれがある。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

GFF MDI 又はその個々の成分であるグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の妊婦への投与については、十分なデータが得られていない。

単回投与による臨床試験で、ごく少量のグリコピロニウムの胎盤通過が認められた。ホルモテロールについては、妊婦への投与に関する十分なデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験において、ホルモテロールは非常に高い全身曝露量レベルで有害な影響を引き起こした。

動物を用いたホルモテロールの生殖発生毒性試験の結果、高い全身曝露量レベルで雄ラットの生殖能が若干低下し、臨床使用時の全身曝露量よりもかなり高い全身曝露量レベルで着床胚損失だけでなく、早期出生後生存児数及び出生時体重の減少も認められた。しかし、これらの動物試験結果はヒトとはほとんど関連性がない。ホルモテロールを投与したラット及びマウスにおいて子宮平滑筋腫の発現割合がわずかに増加した。この影響は、げっ歯類に高用量の β2 刺激薬を長期間投与したときのクラスエフェクトと考えられる。

動物を用いたグリコピロニウム生殖発生毒性試験では、催奇形性作用は認められなかったが、ラット及びウサギにおいて、胎児体重の減少及び離乳前のラットの仔で体重増加抑制が認められた。しかし、これらの観察所見が認められたのは、ヒトでのグリコピロニウムの最大曝露量よりもさらに高い用量投与時に限られていた（非臨床試験の概括評価 2.4.4.5 項）。

GFF MDI は、妊娠時には、予測される治療上のベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。

授乳

グリコピロニウム又はホルモテロールがヒトの乳汁中に分泌されるかどうかは明らかでない。ラットでは、少量のホルモテロールが母動物の乳汁中に検出されている。授乳中の女性へのホルモテロールの投与は、予測される母体への治療上のベネフィットが乳児への潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ考慮すること。

受胎能・生殖能

ラットを用いた試験において、ヒトでのホルモテロールの最大曝露量よりもかなり高い用量でのみ、わずかな受胎能の低下が認められている。GFF MDI を推奨用量でヒトに投与した場合には、ヒトの受胎能に影響が生じる可能性は低いと考えられる（非臨床試験の概括評価 2.4.4.5 項）。

2.7.4.5.5 過量投与

GFF MDI の過量投与の管理に関するエビデンスは限られている。GFF MDI の過量投与が生じた場合、抗コリン作用及び β_2 刺激作用による過度の徴候・症状が発現する可能性がある。これらのうち、高頻度にみられる徴候・症状としては、霧視、口内乾燥、悪心、筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧などが挙げられる。

2.7.4.5.6 薬物乱用

GFF MDI 又は個々の成分製剤である GP MDI 及び FF MDI については、患者による乱用や依存性の可能性を示唆するエビデンスはなく、そのような可能性はないと予想される。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

主要な第 III 相 24 週間試験では、各試験の追跡調査期間に有害事象データを収集し、これらのデータを基に、治験薬投与後の影響を評価した。

2.7.4.5.7.1 治療終了以降の有害事象

併合対象の主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験）において治験薬最終投与日以降に発現した有害事象は第 III 相併合解析 表 3.2.1.2 に示している。

全体で 187 例（3.7%）の被験者において治療終了以降の有害事象が報告された。これら 187 例の治療群別内訳は、GFF MDI 68 例（4.3%）、FF MDI 36 例（2.6%）、GP MDI 55 例（4.0%）及びプラセボ MDI 28 例（4.1%）であった。基本語別にみると、治療群を通じ、最も高頻度に発現した治療終了以降の有害事象は慢性閉塞性肺疾患（0.3%）であり、次いで咳嗽、呼吸困難、肺炎及び気管支炎（各 0.2%）であった。

治療終了以降の有害事象の発現割合は低く（1%未満）、治療群間で概ね同様であった。

2.7.4.5.7.2 治験薬による治療終了以降の重篤な有害事象

併合対象の主要第 III 相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験）において治験薬最終投与日以降に発現した重篤な有害事象は第 III 相併合解析 表 3.7.2 に示している。

全体で、治験薬による治療終了以降の重篤な有害事象の発現割合は低かった（45 例［0.9%］）。これら 45 例の治療群別内訳は、GFF MDI 16 例（1.0%）、FF MDI 9 例（0.7%）、GP MDI 10 例（0.7%）及びプラセボ MDI 10 例（1.5%）であった。基本語別にみると、治療群を通じ、最も高頻度に発現した治験薬による治療終了以降の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（11 例［0.2%］）であった。その他すべての治験薬による治療終了以降の重篤な有害事象は発現割合が 0.1%以下であった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転や機械操作能力に及ぼす影響に関する試験はこれまで実施していない。薬理学的プロファイル（薬理作用）に基づくと、GFF MDI、GP MDI 又は FF MDI が自動車運転や機械操作能力に影響を及したり、精神機能を障害するというエビデンスはなく、このような影響は生じないと予想される。

2.7.4.6 市販後データ

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、GFF MDI は米国のみで承認され、販売されていた。GP MDI 及び FF MDI については、いずれの国においても承認、販売されていなかった。データカットオフ時点での吸入剤の出荷量に基づき、市販後の総曝露量は、12338 人・年未満と推定される。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、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 例の症例報告が入力されている。これらの内訳は、316 例が自発報告、142 例が患者サポートプログラム又は非介入試験からの報告であった。このうち、重篤な症例報告は 74 例（16.2%）で、死亡報告は 13 例（2.8%）であった。

458 例の症例報告では、320 種類の基本語に分類される有害事象が 1356 件報告されており、うち、重篤な有害事象は 78 種類の基本語に分類される 133 件であった。重篤な有害事象として高頻度に報告された基本語は慢性閉塞性肺疾患（12 件）、死亡（9 件）、呼吸困難（8 件）、肺炎（8 件）、心筋梗塞（6 件）、悪性新生物（3 件）、及び頻脈（3 件）であった。その他の重篤な事象は 13 種類の基本語に関する 2 件の報告と、58 種類の基本語に関する 1 件の報告からなるものであった。

16 件の非重篤な尿閉が報告された。大半の報告は情報が限られていたが、いくつかの症例を潜在的なシグナルとしてアストラゼネカ社で精査した結果、尿閉を GFF MDI に関連する副作用として企業中核データシートに追加した。

この他に市販後データから GFF MDI に関して、追加の安全性シグナルは特定されていない。

2.7.4.7　臨床的安全性　付録

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。

表目次

表 1　日本人集団における有害事象の要約（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....4
表 2　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....7
表 3　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....68
表 4　日本人集団と日本人以外の集団で GFF MDI 群の器官別大分類又は基本語の発現率に 5%以上差がある有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....83
表 5　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....84
表 6　日本人集団における重症度別の有害事象：FF MDI 9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....87
表 7　日本人集団における重症度別の有害事象：GP MDI 14.4 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....90
表 8　日本人集団における重症度別の有害事象：プラセボ群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....94
表 9　日本人集団において死亡に至った有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....95
表 10　日本人集団における重篤な有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....96
表 11　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）....98
表 12　日本人集団における有害事象の要約（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....100
表 13　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....102
表 14　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....125
表 15　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....130
表 16　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....138
表 17　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....145
表 18　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....151
表 19　日本人集団において死亡に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....156
表 20　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）....157

表 21　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）.....161

表 1　　日本人集団における有害事象の要約（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	All Subjects (N=150)
	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
Subjects With at Least One TEAE [a]	27 (55.1) [52]	24 (54.5) [46]	30 (71.4) [70]	6 (40.0) [12]	87 (58.0) [180]
Subjects With TEAEs Related to Study Treatment [b]	1 (2.0) [1]	2 (4.5) [2]	1 (2.4) [1]	0	4 (2.7) [4]
Subjects With Serious TEAEs	6 (12.2) [9]	3 (6.8) [3]	4 (9.5) [5]	1 (6.7) [1]	14 (9.3) [18]
Subjects With Serious TEAEs Related to Study Treatment [b]	0	0	0	0	0
Subjects With TEAEs Leading to Early Discontinuation	4 (8.2) [6]	1 (2.3) [2]	4 (9.5) [4]	1 (6.7) [1]	10 (6.7) [13]
Deaths - All Causes					
During Treatment Period [c]	0	0	0	0	0
During Treatment Period + 14 Days [c]	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Cardiovascular Cause					
During Treatment Period [c]	0	0	0	0	0
During Treatment Period + 14 Days [c]	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Respiratory Cause					
During Treatment Period [c]	0	0	0	0	0
During Treatment Period + 14 Days [c]	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Cause Other than Cardiovascular or Respiratory					
During Treatment Period [c]	0	0	0	0	0

表 1　　日本人集団における有害事象の要約（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	All Subjects (N=150)
	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
During Treatment Period + 14 Days [c]	0	0	0	0	0
Subjects With at Least One TEAE [a]	279 (55.6) [726]	232 (53.2) [548]	220 (50.9) [553]	125 (56.8) [298]	856 (53.8) [2125]
Subjects With TEAEs Related to Study Treatment [b]	54 (10.8) [85]	44 (10.1) [72]	50 (11.6) [81]	23 (10.5) [40]	171 (10.8) [278]
Subjects With Serious TEAEs	47 (9.4) [58]	37 (8.5) [45]	30 (6.9) [37]	18 (8.2) [21]	132 (8.3) [161]
Subjects With Serious TEAEs Related to Study Treatment [b]	3 (0.6) [3]	4 (0.9) [5]	4 (0.9) [5]	2 (0.9) [2]	13 (0.8) [15]
Subjects With TEAEs Leading to Early Discontinuation	23 (4.6) [31]	23 (5.3) [47]	21 (4.9) [29]	9 (4.1) [9]	76 (4.8) [116]
Deaths - All Causes					
During Treatment Period [c]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	4 (0.3) [4]
During Treatment Period + 14 Days [c]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	4 (0.3) [4]
Deaths - Probable Cardiovascular Cause					
During Treatment Period [c]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
During Treatment Period + 14 Days [c]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	2 (0.1) [2]
Deaths - Probable Respiratory Cause					

表 1　　日本人集団における有害事象の要約（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	All Subjects (N=150)
	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
During Treatment Period [c]	0	0	0	0	0
During Treatment Period + 14 Days [c]	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Cause Other than Cardiovascular or Respiratory					
During Treatment Period [c]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	2 (0.1) [2]
During Treatment Period + 14 Days [c]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.5) [1]	2 (0.1) [2]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Related = Possibly, Probably, or Definitely.
[c] For the purpose of determining that a death occurred during the Treatment Period, the end of the Treatment Period was defined as the date of Visit 11 or the last date of treatment, the date of the Discontinuation Visit or the last date of treatment whichever was later, or if these dates were missing, the date of the last data collection (i.e., date of death).
MedDRA 20.0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	27 (55.1) [52]	24 (54.5) [46]	30 (71.4) [70]	6 (40.0) [12]	306 (55.5) [778]	256 (53.3) [594]	250 (52.7) [623]	131 (55.7) [310]
感染症および寄生虫症	12 (24.5) [20]	16 (36.4) [20]	22 (52.4) [32]	5 (33.3) [8]	149 (27.0) [204]	126 (26.3) [167]	129 (27.2) [174]	71 (30.2) [89]
ウイルス性上気道感染	6 (12.2) [10]	8 (18.2) [8]	12 (28.6) [16]	2 (13.3) [2]	50 (9.1) [56]	46 (9.6) [52]	44 (9.3) [55]	16 (6.8) [17]
上気道感染	2 (4.1) [3]	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [1]	0	37 (6.7) [44]	29 (6.0) [34]	33 (7.0) [40]	20 (8.5) [24]
肺炎	0	1 (2.3) [1]	3 (7.1) [3]	2 (13.3) [2]	9 (1.6) [9]	5 (1.0) [5]	5 (1.1) [5]	6 (2.6) [6]
気管支炎	1 (2.0) [1]	3 (6.8) [3]	4 (9.5) [4]	2 (13.3) [2]	4 (0.7) [5]	6 (1.3) [7]	8 (1.7) [8]	5 (2.1) [5]
咽頭炎	0	1 (2.3) [1]	0	0	11 (2.0) [11]	4 (0.8) [4]	3 (0.6) [3]	0
鼻炎	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	9 (1.9) [9]	3 (0.6) [3]	3 (1.3) [3]
副鼻腔炎	0	0	1 (2.4) [1]	0	3 (0.5) [3]	5 (1.0) [5]	5 (1.1) [5]	3 (1.3) [3]
胃腸炎	0	0	0	0	7 (1.3) [7]	1 (0.2) [1]	4 (0.8) [4]	3 (1.3) [5]
尿路感染	0	0	0	0	6 (1.1) [7]	1 (0.2) [1]	5 (1.1) [5]	2 (0.9) [2]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
インフルエンザ	1 (2.0) [1]	1 (2.3) [1]	4 (9.5) [4]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	7 (1.5) [7]	1 (0.4) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (2.3) [1]	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	3 (0.6) [3]	2 (0.9) [3]
結膜炎	0	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [1]	0	3 (0.5) [3]	3 (0.6) [3]	4 (0.8) [4]	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
蜂巣炎	0	0	0	0	5 (0.9) [5]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]
肺感染	0	0	0	0	0	5 (1.0) [5]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]
膀胱炎	1 (2.0) [1]	1 (2.3) [1]	0	0	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]
気道感染	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]
歯感染	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0
耳感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	0
中耳炎	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
下気道感染	0	0	0	0	0	0	3 (0.6) [4]	0
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
憩室炎	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0
丹毒	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]
細菌感染	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
眼感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
歯肉炎	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
歯周炎	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
処置後感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
扁桃炎	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (6.7) [2]	0	0	0	1 (0.4) [2]
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
歯槽骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
ボレリア感染	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
胃感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
痔核感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
C型肝炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
感染性皮膚嚢腫	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
腎感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
食道カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
精巣炎	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
細菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
膿尿	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
根管感染	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
白癬感染	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
膣蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
外陰膣真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.1) [4]	0	6 (14.3) [8]	0	69 (12.5) [91]	46 (9.6) [54]	52 (11.0) [72]	24 (10.2) [32]
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1) [2]	0	3 (7.1) [3]	0	16 (2.9) [16]	13 (2.7) [13]	12 (2.5) [12]	7 (3.0) [7]
咳嗽	0	0	0	0	13 (2.4) [14]	8 (1.7) [8]	10 (2.1) [11]	2 (0.9) [3]
呼吸困難	0	0	1 (2.4) [1]	0	11 (2.0) [11]	7 (1.5) [7]	6 (1.3) [8]	7 (3.0) [7]
湿性咳嗽	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	3 (0.6) [3]	3 (0.6) [3]	2 (0.9) [2]
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.4) [1]	0	4 (0.7) [5]	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
鼻出血	0	0	2 (4.8) [2]	0	4 (0.7) [4]	1 (0.2) [1]	4 (0.8) [4]	0
喀痰増加	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]
上気道の炎症	0	0	1 (2.4) [1]	0	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
咽喉刺激感	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [3]	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]
発声障害	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
鼻漏	1 (2.0) [1]	0	0	0	3 (0.5) [3]	0	1 (0.2) [1]	0
喀血	0	0	0	0	2 (0.4) [3]	0	1 (0.2) [1]	0
鼻閉	0	0	0	0	2 (0.4) [3]	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
低酸素症	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	2 (0.9) [2]
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
鼻甲介異常	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
肺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
慢性的咳払い	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肺過膨脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
鼻茸	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
鼻中隔弯曲	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
肺線維症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
鼻痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
くしゃみ	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
胃腸障害	1 (2.0) [2]	4 (9.1) [4]	7 (16.7) [8]	1 (6.7) [1]	53 (9.6) [64]	38 (7.9) [43]	45 (9.5) [59]	15 (6.4) [20]
下痢	0	0	2 (4.8) [2]	1 (6.7) [1]	6 (1.1) [6]	6 (1.3) [7]	9 (1.9) [9]	4 (1.7) [4]
歯痛	0	0	0	0	7 (1.3) [7]	3 (0.6) [3]	6 (1.3) [6]	2 (0.9) [2]
口内乾燥	0	0	0	0	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	7 (1.5) [7]	0
悪心	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	2 (0.4) [2]	7 (1.5) [7]	1 (0.4) [1]
上腹部痛	0	0	0	0	5 (0.9) [5]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
胃食道逆流性疾患	1 (2.0) [1]	0	0	0	5 (0.9) [5]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
便秘	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [3]
腹痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	3 (1.3) [3]
胃炎	0	1 (2.3) [1]	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
消化不良	0	0	1 (2.4) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]
嘔吐	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
慢性胃炎	1 (2.0) [1]	0	1 (2.4) [1]	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	0
大腸ポリープ	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]
鼡径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	0	1 (0.4) [1]
腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0
齲歯	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
血便排泄	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0
痔出血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]
痔核	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
口内炎	0	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
歯嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
憩室	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
十二指腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
胃潰瘍	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
胃腸の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
歯肉紅斑	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
舌痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
血栓性痔核	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
肛門肥大乳頭	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
食道潰瘍	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
舌苔	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
歯の脱落	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.1) [2]	3 (6.8) [4]	3 (7.1) [3]	0	46 (8.3) [63]	40 (8.3) [51]	32 (6.8) [39]	12 (5.1) [13]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
背部痛	1 (2.0) [1]	0	2 (4.8) [2]	0	15 (2.7) [16]	5 (1.0) [5]	7 (1.5) [7]	1 (0.4) [1]
関節痛	0	0	0	0	7 (1.3) [10]	7 (1.5) [8]	4 (0.8) [5]	2 (0.9) [2]
筋骨格痛	0	1 (2.3) [1]	0	0	6 (1.1) [6]	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
筋痙縮	1 (2.0) [1]	0	0	0	7 (1.3) [7]	4 (0.8) [4]	0	1 (0.4) [1]
頚部痛	0	0	0	0	5 (0.9) [5]	0	5 (1.1) [5]	1 (0.4) [1]
四肢痛	0	0	0	0	5 (0.9) [6]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [3]
椎間板変性症	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	0	0
椎間板突出	0	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [1]	0	0	2 (0.4) [3]	1 (0.2) [1]	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	2 (0.4) [2]	0
関節炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]
側腹部痛	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0
関節障害	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0
筋肉痛	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0
骨喪失	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
軟骨軟化症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
軟骨疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
外骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
四肢拘縮	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
関節拘縮	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
筋緊張	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
頚部腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
病的骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
肋骨の変形	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
脊椎関節障害	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
臨床検査	1 (2.0) [1]	2 (4.5) [4]	2 (4.8) [3]	0	33 (6.0) [54]	25 (5.2) [38]	33 (7.0) [50]	17 (7.2) [44]
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	6 (1.3) [6]	4 (1.7) [4]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.3) [1]	0	0	3 (0.5) [3]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	3 (1.3) [3]
尿中蛋白陽性	0	0	1 (2.4) [1]	0	5 (0.9) [6]	0	2 (0.4) [2]	3 (1.3) [3]
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [5]	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	0	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
尿中白血球陽性	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
好酸球数増加	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	3 (0.6) [3]	0
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	2 (0.9) [2]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	3 (1.3) [3]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]
好酸球百分率増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]
白血球数増加	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.4) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
血中リン減少	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
血中リン増加	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.9) [2]
糸球体濾過率減少	0	0	1 (2.4) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9) [2]
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9) [2]
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]
リンパ球数増加	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
好中球数減少	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0
尿中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
体重増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
心電図異常	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	0	0
血中アルブミン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
血中ビリルビン異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
血中ビリルビン減少	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
血中マグネシウム増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
癌胎児性抗原増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
心雑音	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
努力呼気量減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
血液学的検査異常	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
心拍数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
ヘリコバクター検査陽性	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
平均赤血球容積減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
単球百分率減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
単核球数異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
血中ミオグロビン増加	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
好中球百分率増加	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
耳穿刺	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
末梢脈拍数減少	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
尿蛋白	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
子宮頚部スミア異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
トロポニン増加	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
神経系障害	4 (8.2) [4]	1 (2.3) [1]	3 (7.1) [3]	0	34 (6.2) [42]	26 (5.4) [32]	34 (7.2) [40]	8 (3.4) [8]
頭痛	0	0	0	0	15 (2.7) [15]	10 (2.1) [11]	11 (2.3) [11]	3 (1.3) [3]
浮動性めまい	2 (4.1) [2]	0	1 (2.4) [1]	0	8 (1.5) [8]	4 (0.8) [4]	12 (2.5) [12]	1 (0.4) [1]
坐骨神経痛	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0
振戦	0	0	0	0	2 (0.4) [3]	1 (0.2) [1]	0	0
感覚鈍麻	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
頚動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
手根管症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
片頭痛	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
神経根障害	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
味覚消失	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
失声症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
頚動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
脳うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
脳出血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
頚髄神経根障害	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
認知障害	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
脳症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
てんかん	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
顔面麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
頭部不快感	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
低血糖昏睡	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
虚血性脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
神経変性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
脳卒中後てんかん	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
外傷後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
偽性根症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
代謝および栄養障害	1 (2.0) [1]	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [1]	1 (6.7) [1]	29 (5.3) [33]	25 (5.2) [30]	29 (6.1) [30]	19 (8.1) [22]
高脂血症	0	0	0	0	6 (1.1) [6]	2 (0.4) [2]	6 (1.3) [6]	2 (0.9) [2]
高コレステロール血症	0	0	0	0	4 (0.7) [4]	4 (0.8) [4]	6 (1.3) [6]	1 (0.4) [2]
低カリウム血症	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	4 (0.8) [4]	3 (0.6) [3]	2 (0.9) [2]
糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	1 (0.4) [1]
高血糖	1 (2.0) [1]	0	0	0	4 (0.7) [4]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]
食欲減退	0	0	1 (2.4) [1]	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	0
２型糖尿病	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
高カリウム血症	0	0	0	0	0	3 (0.6) [3]	0	2 (0.9) [2]
痛風	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	3 (0.6) [3]	0	1 (0.4) [1]
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
脱水	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	2 (0.4) [2]	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [1]
低リン酸血症	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
体液貯留	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
低血糖	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0	1 (0.4) [1]
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
代謝障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
肥満	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.1) [3]	2 (4.5) [3]	3 (7.1) [3]	0	28 (5.1) [35]	19 (4.0) [27]	24 (5.1) [27]	12 (5.1) [14]
挫傷	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	4 (0.8) [5]	2 (0.4) [2]	2 (0.9) [2]
靭帯捻挫	1 (2.0) [1]	0	0	0	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]
転倒	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
四肢損傷	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	2 (0.4) [2]	0
肉離れ	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]
裂傷	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
肋骨骨折	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	3 (1.3) [3]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
節足動物刺傷	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0
上腕骨骨折	1 (2.0) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0
皮膚擦過傷	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]
歯牙破折	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0	0
節足動物咬傷	0	0	2 (4.8) [2]	0	0	0	2 (0.4) [2]	0
胸部損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
足骨折	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
腱損傷	0	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
熱射病	0	1 (2.3) [2]	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	0
アルコール中毒	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
剥離骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
関節損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
靭帯断裂	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
半月板嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
筋断裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
交通事故	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
脊柱損傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
創傷	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0) [1]	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [1]	0	30 (5.4) [34]	21 (4.4) [27]	15 (3.2) [22]	11 (4.7) [13]
疲労	0	1 (2.3) [1]	0	0	4 (0.7) [4]	5 (1.0) [5]	4 (0.8) [4]	1 (0.4) [1]
胸部不快感	0	0	0	0	5 (0.9) [6]	3 (0.6) [3]	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]
胸痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	6 (1.3) [6]	1 (0.2) [1]	4 (1.7) [5]
末梢性浮腫	1 (2.0) [1]	0	0	0	6 (1.1) [6]	4 (0.8) [4]	2 (0.4) [2]	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	4 (0.7) [4]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]
発熱	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
口渇	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
浮腫	0	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	2 (0.4) [2]	0
倦怠感	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
無力症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
慢性疲労症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
医療機器関連損傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
小結節	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
異物感	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
圧痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
血管ステント血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.1) [2]	3 (6.8) [3]	4 (9.5) [4]	0	21 (3.8) [24]	20 (4.2) [24]	15 (3.2) [15]	3 (1.3) [3]
発疹	0	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [1]	0	6 (1.1) [7]	4 (0.8) [5]	3 (0.6) [3]	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [6]	4 (0.8) [4]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
湿疹	1 (2.0) [1]	0	1 (2.4) [1]	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.4) [1]
そう痒症	0	0	1 (2.4) [1]	0	3 (0.5) [3]	0	2 (0.4) [2]	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0
乾癬	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]
多汗症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
嵌入爪	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
脂漏性皮膚炎	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
蕁麻疹	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
血管障害	0	0	0	0	26 (4.7) [28]	8 (1.7) [8]	7 (1.5) [8]	12 (5.1) [17]
高血圧	0	0	0	0	16 (2.9) [17]	3 (0.6) [3]	6 (1.3) [7]	8 (3.4) [10]
血腫	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	1 (0.4) [2]
動脈硬化症	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0
静脈瘤	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	1 (0.4) [1]
大動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]
不安定高血圧	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
コントロール不良の血圧	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
末梢動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
静脈炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
心臓障害	1 (2.0) [1]	0	0	0	20 (3.6) [26]	17 (3.5) [20]	11 (2.3) [14]	4 (1.7) [4]
心房細動	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]
冠動脈疾患	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	1 (0.2) [1]	0
狭心症	1 (2.0) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
肺性心	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]
頻脈	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	0	0	1 (0.4) [1]
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0
心不全	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
不整脈	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
急性左室不全	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
大動脈弁硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
拡張機能障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
左房肥大	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
心筋虚血	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
心筋炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (2.4) [1]	0	6 (1.1) [8]	17 (3.5) [21]	12 (2.5) [17]	5 (2.1) [6]
血尿	0	0	1 (2.4) [1]	0	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	4 (0.8) [4]	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [2]
腎結石症	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
腎不全	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0
頻尿	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
尿管結石症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
尿閉	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
膀胱結石	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
白血球尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
腎石灰沈着症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
多尿	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
腎腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
尿管瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
眼障害	2 (4.1) [4]	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [2]	0	14 (2.5) [19]	7 (1.5) [7]	11 (2.3) [16]	5 (2.1) [6]
白内障	1 (2.0) [1]	1 (2.3) [1]	0	0	4 (0.7) [5]	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [4]	0
霧視	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	3 (0.6) [3]	1 (0.4) [1]
眼乾燥	1 (2.0) [1]	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
眼痛	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
視力障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0
眼瞼紅斑	1 (2.0) [2]	0	0	0	1 (0.2) [2]	0	0	0
加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
眼精疲労	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
結膜充血	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
複視	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
眼脂	0	0	1 (2.4) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
眼の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
緑内障	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
変視症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
眼部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
老視	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
睫毛乱生	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
硝子体剥離	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
眼球乾燥症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
精神障害	1 (2.0) [1]	2 (4.5) [2]	1 (2.4) [1]	0	6 (1.1) [8]	9 (1.9) [11]	10 (2.1) [10]	5 (2.1) [5]
不眠症	0	0	1 (2.4) [1]	0	2 (0.4) [2]	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [5]	0
不安	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	3 (0.6) [3]	3 (1.3) [3]
うつ病	0	0	0	0	0	3 (0.6) [3]	0	2 (0.9) [2]
異常な夢	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
アルコール乱用	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
アルコール症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
双極性障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
薬物使用障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
短時間睡眠	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
精神障害	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
身体疾患による精神病性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
身体症状症	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (6.7) [1]	6 (1.1) [8]	9 (1.9) [9]	6 (1.3) [6]	3 (1.3) [3]
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]
脂肪肝	0	0	0	1 (6.7) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	0	1 (0.4) [1]
胆石症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
肝嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0
肝硬変	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
肝損傷	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肝不全	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
肝病変	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
門脈圧亢進症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6.1) [4]	0	0	0	9 (1.6) [10]	4 (0.8) [6]	5 (1.1) [5]	4 (1.7) [4]
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	1 (0.2) [1]	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
肝臓血管腫	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]
肝の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
乳房新生物	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
心臓粘液腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
大腸腺腫	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
胃癌	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
血管周囲細胞腫	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肝新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
喉頭癌	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
肝転移	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
肺転移	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
小細胞肺癌	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
生殖系および乳房障害	2 (4.1) [2]	1 (2.3) [1]	0	0	10 (1.8) [11]	4 (0.8) [4]	5 (1.1) [6]	1 (0.4) [1]
良性前立腺肥大症	2 (4.1) [2]	1 (2.3) [1]	0	0	6 (1.1) [6]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	0
前立腺炎	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [1]	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.4) [1]

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
精巣上体嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
前立腺石灰化	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
陰部そう痒症	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
腟嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	8 (1.5) [10]	3 (0.6) [5]	5 (1.1) [5]	2 (0.9) [2]
好酸球増加症	0	0	0	0	3 (0.5) [3]	1 (0.2) [2]	1 (0.2) [1]	1 (0.4) [1]
白血球増加症	0	0	0	0	4 (0.7) [4]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0
貧血	0	0	0	0	1 (0.2) [3]	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
小球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (6.7) [1]	4 (0.7) [4]	4 (0.8) [4]	1 (0.2) [1]	3 (1.3) [3]
回転性めまい	0	0	0	1 (6.7) [1]	1 (0.2) [1]	2 (0.4) [2]	1 (0.2) [1]	2 (0.9) [2]
耳痛	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	0	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
耳管障害	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
閉塞性角化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
免疫系障害	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	4 (0.8) [4]	1 (0.4) [1]
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	3 (0.6) [3]	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (2.3) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) [1]
内分泌障害	0	0	0	0	0	2 (0.4) [2]	2 (0.4) [2]	0
副腎機能亢進症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0

表 2　　日本人集団及び全体集団におけるすべての有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	1 (0.2) [1]	0
脂肪腫切除	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0
末梢神経除圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0
心筋ブリッジ	0	0	0	0	1 (0.2) [1]	0	0	0

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	1 (2.0) [1]	2 (4.5) [2]	1 (2.4) [1]	0	55 (10.0) [86]	46 (9.6) [74]	51 (10.8) [82]	23 (9.8) [40]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1(2.4) [1]	0	15(2.7) [20]	13(2.7) [16]	16(3.4) [20]	6(2.6) [7]
呼吸困難	0	0	1(2.4) [1]	0	6(1.1) [6]	4(0.8) [4]	5(1.1) [5]	3(1.3) [3]
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1(0.2) [1]	3(0.6) [3]	2(0.4) [2]	2(0.9) [2]
咳嗽	0	0	0	0	4(0.7) [4]	2(0.4) [2]	2(0.4) [2]	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	2(0.4) [2]	1(0.4) [1]
発声障害	0	0	0	0	1(0.2) [1]	3(0.6) [3]	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	2(0.4) [2]	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	1(0.2) [1]	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
鼻閉	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
鼻中隔弯曲	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
鼻痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
鼻漏	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
喀痰増加	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	9(1.6) [11]	8(1.7) [10]	7(1.5) [9]	6(2.6) [7]
上気道感染	0	0	0	0	2(0.4) [2]	4(0.8) [5]	2(0.4) [3]	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	1(0.2) [2]	1(0.2) [1]	2(0.9) [2]
咽頭炎	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	1(0.2) [1]	0
胃腸炎	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	1(0.4) [1]
肺感染	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0
鼻炎	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.4) [1]
気管支炎	0	0	0	0	1(0.2) [2]	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
憩室炎	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
食道カンジダ症	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
胃腸障害	0	2(4.5) [2]	0	0	8(1.5) [8]	8(1.7) [10]	12(2.5) [13]	0
口内乾燥	0	0	0	0	3(0.5) [3]	2(0.4) [2]	6(1.3) [6]	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	2(0.4) [2]	1(0.2) [1]	0	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
上腹部痛	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0
便秘	0	1(2.3) [1]	0	0	0	2(0.4) [2]	0	0
下痢	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	1(0.2) [1]	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	1(0.2) [2]	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
憩室	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
おくび	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
舌苔	0	1(2.3) [1]	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	5(0.9) [5]	6(1.3) [6]	7(1.5) [7]	3(1.3) [3]
胸痛	0	0	0	0	0	3(0.6) [3]	0	2(0.9) [2]
胸部不快感	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	2(0.4) [2]	0
疲労	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	2(0.4) [2]	0
口渇	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	1(0.2) [1]	1(0.4) [1]
無力症	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
慢性疲労症候群	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
発熱	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
神経系障害	0	0	0	0	7(1.3) [10]	4(0.8) [5]	6(1.3) [6]	2(0.9) [2]
頭痛	0	0	0	0	3(0.5) [3]	2(0.4) [2]	3(0.6) [3]	2(0.9) [2]
浮動性めまい	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	2(0.4) [2]	0
振戦	0	0	0	0	1(0.2) [2]	1(0.2) [1]	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
虚血性脳梗塞	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
片頭痛	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
臨床検査	0	0	0	0	5(0.9) [8]	1(0.2) [2]	7(1.5) [8]	3(1.3) [6]
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	2(0.4) [2]	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	1(0.4) [1]
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0
心電図異常	0	0	0	0	1(0.2) [2]	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
血中ビリルビン異常	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
努力呼気量減少	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
血液学的検査異常	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	4(0.7) [4]	4(0.8) [4]	3(0.6) [3]	4(1.7) [5]
高カリウム血症	0	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	2(0.9) [2]

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
高脂血症	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	2(0.4) [2]	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
高尿酸血症	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
代謝障害	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	3(0.5) [3]	6(1.3) [6]	3(0.6) [3]	2(0.9) [2]
心房細動	0	0	0	0	0	2(0.4) [2]	1(0.2) [1]	1(0.4) [1]

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
不安定狭心症	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
不整脈	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
動悸	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1(0.2) [1]	4(0.8) [4]	3(0.6) [4]	2(0.9) [3]

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
蛋白尿	0	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	1(0.4) [2]
血尿	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0
尿閉	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
多尿	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	3(0.5) [3]	2(0.4) [3]	2(0.4) [2]	1(0.4) [1]
発疹	0	0	0	0	3(0.5) [3]	1(0.2) [2]	1(0.2) [1]	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
丘疹	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
血管障害	0	0	0	0	3(0.5) [3]	0	2(0.4) [2]	3(1.3) [3]
高血圧	0	0	0	0	3(0.5) [3]	0	2(0.4) [2]	2(0.9) [2]
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	3(0.5) [3]	2(0.4) [2]	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	2(0.4) [2]	1(0.2) [1]	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	2(0.4) [2]	1(0.4) [1]
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4) [1]

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
霧視	0	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0
視力低下	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
精神障害	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	2(0.4) [2]	0
不眠症	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	2(0.4) [2]	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	2(0.4) [2]	1(0.2) [1]	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0
肝病変	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
生殖系および乳房障害	1(2.0) [1]	0	0	0	2(0.4) [3]	0	0	0
良性前立腺肥大症	1(2.0) [1]	0	0	0	2(0.4) [2]	0	0	0
精巣上体嚢胞	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	0	0

表 3　　日本人集団及び全体集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japan				All Subject			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=551)	FF MDI 9.6 µg (N=480)	GP MDI 14.4 µg (N=474)	Placebo MDI (N=235)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
好酸球増加症	0	0	0	0	2(0.4) [2]	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1(0.2) [1]	1(0.2) [1]	0	0
耳痛	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0
副腎機能亢進症	0	0	0	0	0	1(0.2) [1]	0	0

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Suspected to be drug-related = Possibly, Probably, or Definitely.
MedDRA 20.0

表 4　　日本人集団と日本人以外の集団で GFF MDI 群の器官別大分類又は基本語の発現率に 5%以上差がある有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

	Japanese				Non-Japanese			
	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)	FF MDI 9.6 µg (N=44)	GP MDI 14.4 µg (N=42)	Placebo MDI (N=15)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=502)	FF MDI 9.6 µg (N=436)	GP MDI 14.4 µg (N=432)	Placebo MDI (N=220)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	27 (55.1) [52]	24 (54.5) [46]	30 (71.4) [70]	6 (40.0) [12]	279 (55.6) [726]	232 (53.2) [548]	220 (50.9) [553]	125 (56.8) [298]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.1) [4]	0	6 (14.3) [8]	0	66 (13.1) [87]	46 (10.6) [54]	46 (10.6) [64]	24 (10.9) [32]
胃腸障害	1 (2.0) [2]	4 (9.1) [4]	7 (16.7) [8]	1 (6.7) [1]	52 (10.4) [62]	34 (7.8) [39]	38 (8.8) [51]	14 (6.4) [19]
血管障害	0	0	0	0	26 (5.2) [28]	8 (1.8) [8]	7 (1.6) [8]	12 (5.5) [17]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.0

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	14 (28.6)	9 (18.4)	4 (　8.2)	27 (55.1)
心臓障害	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
狭心症	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
眼障害	1 (　2.0)	1 (　2.0)	0	2 (　4.1)
白内障	0	1 (　2.0)	0	1 (　2.0)
眼乾燥	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
眼瞼紅斑	0	1 (　2.0)	0	1 (　2.0)
胃腸障害	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
慢性胃炎	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
胃食道逆流性疾患	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
末梢性浮腫	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
感染症および寄生虫症	8 (16.3)	4 (　8.2)	0	12 (24.5)
気管支炎	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
膀胱炎	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
インフルエンザ	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
精巣炎	1 (　2.0)	0	0	1 (　2.0)
歯周炎	0	1 (　2.0)	0	1 (　2.0)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
扁桃炎	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)
上気道感染	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)
ウイルス性上気道感染	4 (8.2)	2 (4.1)	0	6 (12.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)
上腕骨骨折	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
靭帯捻挫	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
臨床検査	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
ヘリコバクター検査陽性	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
高血糖	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (4.1)
背部痛	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)
筋痙縮	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (6.1)
大腸腺腫	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)
胃癌	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
喉頭癌	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
小細胞肺癌	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)

表 5　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
神経系障害	3 (6.1)	0	1 (2.0)	4 (8.2)
浮動性めまい	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)
てんかん	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
感覚鈍麻	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
精神障害	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
精神障害	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)
良性前立腺肥大症	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	0	2 (4.1)	3 (6.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2 (4.1)	2 (4.1)
鼻漏	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
くしゃみ	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)
湿疹	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)
脂漏性皮膚炎	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)

[a]　TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.0

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：FF MDI 9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	FF MDI 9.6 µg (N=44)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	16 (36.4)	5 (11.4)	3 (6.8)	24 (54.5)
眼障害	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
白内障	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
胃腸障害	3 (6.8)	1 (2.3)	0	4 (9.1)
便秘	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
胃炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
口内炎	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
舌苔	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
疲労	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
免疫系障害	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	13 (29.5)	2 (4.5)	1 (2.3)	16 (36.4)
細菌感染	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
気管支炎	1 (2.3)	2 (4.5)	0	3 (6.8)
結膜炎	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
膀胱炎	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
口腔カンジダ症	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：FF MDI 9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	FF MDI 9.6 µg (N=44)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
咽頭炎	0	1 (　2.3)	0	1 (　2.3)
肺炎	0	0	1 (　2.3)	1 (　2.3)
白癬感染	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
上気道感染	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
ウイルス性上気道感染	8 (18.2)	0	0	8 (18.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (　2.3)	1 (　2.3)	0	2 (　4.5)
熱射病	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
皮膚擦過傷	0	1 (　2.3)	0	1 (　2.3)
臨床検査	2 (　4.5)	0	0	2 (　4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
血中トリグリセリド増加	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
リンパ球数増加	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
好中球数減少	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
代謝および栄養障害	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
痛風	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (　4.5)	1 (　2.3)	0	3 (　6.8)
椎間板突出	0	1 (　2.3)	0	1 (　2.3)
関節拘縮	0	1 (　2.3)	0	1 (　2.3)
筋骨格痛	1 (　2.3)	0	0	1 (　2.3)

表 6　　日本人集団における重症度別の有害事象：FF MDI 9.6 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	FF MDI 9.6 µg (N=44)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
筋肉痛	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
神経系障害	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
坐骨神経痛	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
精神障害	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (4.5)
短時間睡眠	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
身体症状症	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
良性前立腺肥大症	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	2 (4.5)	0	3 (6.8)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
発疹	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)

[a]　TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.0

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：GP MDI 14.4 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 14.4 µg (N=42)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	19 (45.2)	7 (16.7)	4 (9.5)	30 (71.4)
眼障害	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
結膜充血	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
眼脂	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
胃腸障害	7 (16.7)	0	0	7 (16.7)
慢性胃炎	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
下痢	2 (4.8)	0	0	2 (4.8)
消化不良	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
排便回数増加	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
胃潰瘍	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
大腸ポリープ	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
口内炎	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
倦怠感	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	13 (31.0)	8 (19.0)	1 (2.4)	22 (52.4)
気管支炎	2 (4.8)	2 (4.8)	0	4 (9.5)
結膜炎	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：GP MDI 14.4 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 14.4 µg (N=42)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
インフルエンザ	2 (4.8)	2 (4.8)	0	4 (9.5)
中耳炎	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
肺炎	0	2 (4.8)	1 (2.4)	3 (7.1)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)
副鼻腔炎	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
上気道感染	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
ウイルス性上気道感染	10 (23.8)	2 (4.8)	0	12 (28.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.1)	0	0	3 (7.1)
節足動物咬傷	2 (4.8)	0	0	2 (4.8)
創傷	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
臨床検査	2 (4.8)	0	0	2 (4.8)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
糸球体濾過率減少	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
尿中蛋白陽性	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：GP MDI 14.4 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 14.4 µg (N=42)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (　4.8)	1 (　2.4)	0	3 (　7.1)
背部痛	1 (　2.4)	1 (　2.4)	0	2 (　4.8)
椎間板突出	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
神経系障害	2 (　4.8)	1 (　2.4)	0	3 (　7.1)
頚髄神経根障害	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
浮動性めまい	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
頭部不快感	0	1 (　2.4)	0	1 (　2.4)
精神障害	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
不眠症	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
腎および尿路障害	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
血尿	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (　4.8)	0	4 (　9.5)	6 (14.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	3 (　7.1)	3 (　7.1)
呼吸困難	0	0	1 (　2.4)	1 (　2.4)
鼻出血	2 (　4.8)	0	0	2 (　4.8)
口腔咽頭痛	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)

表 7　　日本人集団における重症度別の有害事象：GP MDI 14.4 µg 群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 14.4 µg (N=42)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
上気道の炎症	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (　7.1)	1 (　2.4)	0	4 (　9.5)
湿疹	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
そう痒症	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)
発疹	0	1 (　2.4)	0	1 (　2.4)
蕁麻疹	1 (　2.4)	0	0	1 (　2.4)

[a]　TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.0

表 8　　日本人集団における重症度別の有害事象：プラセボ群（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo MDI (N=15)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	6 (40.0)
耳および迷路障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
回転性めまい	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
胃腸障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
下痢	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
肝胆道系障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
脂肪肝	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (33.3)
気管支炎	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
皮膚真菌感染	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
肺炎	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (13.3)
ウイルス性上気道感染	0	2 (13.3)	0	2 (13.3)
代謝および栄養障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
低血糖	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)

[a]　TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.0

表 9　　日本人集団において死亡に至った有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

No AE Records found.

表 10　　日本人集団における重篤な有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=44) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=42) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=15) n (%) [Events]	All Subjects (N=150) n (%) [Events]
At Least One Serious TEAE [a]	6 (12.2) [9]	3 (6.8) [3]	4 (9.5) [5]	1 (6.7) [1]	14 (9.3) [18]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.1) [2]	0	3 (7.1) [3]	0	5 (3.3) [5]
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1) [2]	0	3 (7.1) [3]	0	5 (3.3) [5]
感染症および寄生虫症	0	1 (2.3) [1]	2 (4.8) [2]	1 (6.7) [1]	4 (2.7) [4]
肺炎	0	1 (2.3) [1]	2 (4.8) [2]	1 (6.7) [1]	4 (2.7) [4]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6.1) [4]	0	0	0	3 (2.0) [4]
大腸腺腫	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
胃癌	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
喉頭癌	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
小細胞肺癌	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0) [2]	0	0	0	1 (0.7) [2]

表 10　　日本人集団における重篤な有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=44) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=42) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=15) n (%) [Events]	All Subjects (N=150) n (%) [Events]
上腕骨骨折	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
脊椎圧迫骨折	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
免疫系障害	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.7) [1]
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.7) [1]
神経系障害	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
てんかん	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
精神障害	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.7) [1]
身体症状症	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.7) [1]

[a]　TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.0

表 11　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=44) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=42) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=15) n (%) [Events]	All Subjects (N=150) n (%) [Events]
At Least One TEAE Leading to Discontinuation [a] [b]	4 (8.2) [6]	1 (2.3) [2]	4 (9.5) [4]	1 (6.7) [1]	10 (6.7) [13]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.1) [2]	0	4 (9.5) [4]	0	6 (4.0) [6]
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.1) [2]	0	3 (7.1) [3]	0	5 (3.3) [5]
呼吸困難	0	0	1 (2.4) [1]	0	1 (0.7) [1]
感染症および寄生虫症	0	1 (2.3) [1]	0	1 (6.7) [1]	2 (1.3) [2]
肺炎	0	1 (2.3) [1]	0	1 (6.7) [1]	2 (1.3) [2]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0) [2]	0	0	0	1 (0.7) [2]
上腕骨骨折	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
脊椎圧迫骨折	1 (2.0) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.7) [1]
疲労	0	1 (2.3) [1]	0	0	1 (0.7) [1]

表 11　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT003014 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=49) n (%) [Events]	FF MDI 9.6 µg (N=44) n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg (N=42) n (%) [Events]	Placebo MDI (N=15) n (%) [Events]	All Subjects (N=150) n (%) [Events]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (　2.0) [1]	0	0	0	1 (　0.7) [1]
胃癌	1 (　2.0) [1]	0	0	0	1 (　0.7) [1]
神経系障害	1 (　2.0) [1]	0	0	0	1 (　0.7) [1]
てんかん	1 (　2.0) [1]	0	0	0	1 (　0.7) [1]

[a]　TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b]　An AE leading to treatment discontinuation is an AE with ‘Action Taken’ = ‘Permanently Discontinued’, or ‘Outcome’ = ‘Fatal’, or ‘Death’ as reason for Seriousness on Adverse Event CRF.
MedDRA 20.0

表 12　　日本人集団における有害事象の要約（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
Subjects with at least one TEAE [a]	93 (66.9) [213]	92 (66.7) [171]	51 (72.9) [113]	41 (59.4) [84]	277 (66.6) [581]
Subjects with TEAEs related to study treatment [b]	29 (20.9) [37]	11 (8.0) [12]	12 (17.1) [19]	4 (5.8) [4]	56 (13.5) [72]
Subjects with serious TEAEs	11 (7.9) [14]	14 (10.1) [21]	7 (10.0) [7]	6 (8.7) [7]	38 (9.1) [49]
Subjects with serious TEAEs related to study treatment [b]	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [5]	0	0	5 (1.2) [6]
Subjects with TEAEs leading to premature discontinuation	6 (4.3) [9]	6 (4.3) [6]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	16 (3.8) [19]
Subjects with serious TEAEs leading to premature discontinuation	2 (1.4) [4]	5 (3.6) [5]	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	10 (2.4) [12]
Deaths - All Causes					
On-Treatment Period	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	2 (0.5)
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Cardiovascular Cause					
On-Treatment Period	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Respiratory Cause					
On-Treatment Period	0	0	0	0	0

表 12　　日本人集団における有害事象の要約（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths - Probable Cause Other than Cardiovascular or Respiratory					
On-Treatment Period	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0
Deaths Missing Cause					
On-Treatment Period	0	0	0	0	0
Post-Treatment Period	0	0	0	0	0

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Related = Possibly, Probably, or Definitely.
MedDRA 20.1

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One TEAE [a]	93 (66.9) [213]	92 (66.7) [171]	51 (72.9) [113]	41 (59.4) [84]	277 (66.6) [581]
感染症および寄生虫症	55 (39.6) [82]	48 (34.8) [66]	26 (37.1) [42]	28 (40.6) [34]	157 (37.7) [224]
上咽頭炎	29 (20.9) [36]	23 (16.7) [26]	14 (20.0) [18]	16 (23.2) [16]	82 (19.7) [96]
気管支炎	6 (4.3) [7]	6 (4.3) [7]	7 (10.0) [9]	3 (4.3) [3]	22 (5.3) [26]
上気道感染	7 (5.0) [7]	5 (3.6) [7]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	14 (3.4) [16]
インフルエンザ	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [4]	1 (1.4) [1]	4 (5.8) [4]	10 (2.4) [10]
咽頭炎	2 (1.4) [2]	3 (2.2) [3]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	9 (2.2) [9]
肺炎	6 (4.3) [6]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	8 (1.9) [8]
口腔カンジダ症	3 (2.2) [5]	0	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	7 (1.7) [9]
鼻炎	4 (2.9) [4]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
結膜炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
歯肉炎	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
食道カンジダ症	3 (2.2) [3]	0	0	0	3 (0.7) [3]
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
胃腸炎	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
口腔ヘルペス	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
歯周炎	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
細菌性肺炎	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
足部白癬	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
尿路感染	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
モラクセラ性気管支炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
蜂巣炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
膀胱炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
涙嚢炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
感染性皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
真菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
ヘモフィルス感染	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
ヘリコバクター感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
単純ヘルペス	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
帯状疱疹	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
マイコバクテリア感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
中耳炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
敗血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
副鼻腔炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
皮膚細菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
スピロヘータ感染	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
白癬感染	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
トリコフィトン感染症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (18.0) [28]	19 (13.8) [26]	15 (21.4) [17]	9 (13.0) [9]	68 (16.3) [80]
発声障害	9 (6.5) [9]	1 (0.7) [1]	8 (11.4) [8]	3 (4.3) [3]	21 (5.0) [21]
上気道の炎症	4 (2.9) [5]	6 (4.3) [8]	3 (4.3) [5]	0	13 (3.1) [18]
慢性閉塞性肺疾患	4 (2.9) [4]	5 (3.6) [9]	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	12 (2.9) [16]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
口腔咽頭痛	4 (2.9) [4]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
気胸	0	1 (0.7) [2]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [3]
喀血	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
喘息	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
咳嗽	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
鼻出血	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
しゃっくり	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
間質性肺疾患	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
縦隔血腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
鼻閉塞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
口腔咽頭不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
肺結節性リンパ組織過形成	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
呼吸不全	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
鼻漏	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
上気道咳症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	18 (12.9) [20]	9 (6.5) [9]	8 (11.4) [9]	8 (11.6) [8]	43 (10.3) [46]
筋痙縮	12 (8.6) [12]	2 (1.4) [2]	5 (7.1) [6]	2 (2.9) [2]	21 (5.0) [22]
背部痛	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
筋肉痛	0	0	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [2]	3 (0.7) [3]
筋骨格痛	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
筋骨格硬直	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
頚部痛	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
関節痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
側腹部痛	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
関節腫脹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
変形性関節症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
骨粗鬆症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
関節周囲炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
リウマチ性障害	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
顎関節症候群	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
腱炎	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
胃腸障害	19 (13.7) [21]	13 (9.4) [15]	6 (8.6) [8]	4 (5.8) [4]	42 (10.1) [48]
便秘	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	2 (2.9) [2]	0	9 (2.2) [9]
腹痛	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	4 (1.0) [4]
慢性胃炎	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	0	0	3 (0.7) [3]
齲歯	0	2 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
胃炎	0	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
大腸ポリープ	1 (0.7) [1]	0	2 (2.9) [2]	0	3 (0.7) [3]
上腹部痛	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
口唇炎	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
下痢	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
消化不良	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
胃食道逆流性疾患	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
痔核	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
悪心	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
腹部不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
憩室	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
口内乾燥	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胃ポリープ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胃潰瘍	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
歯肉痛	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
口唇浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
舌変色	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
歯痛	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	8 (5.8) [8]	6 (4.3) [6]	3 (4.3) [4]	6 (8.7) [7]	23 (5.5) [25]
湿疹	1 (0.7) [1]	2 (1.4) [2]	2 (2.9) [2]	3 (4.3) [3]	8 (1.9) [8]
発疹	2 (1.4) [2]	0	0	1 (1.4) [2]	3 (0.7) [4]
紅斑	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
円形脱毛症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
水疱	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
接触皮膚炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
爪破損	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
点状出血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
痒疹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
そう痒症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚潰瘍	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚しわ	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
乾皮症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
臨床検査	8 (5.8) [9]	3 (2.2) [5]	5 (7.1) [8]	2 (2.9) [3]	18 (4.3) [25]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4) [2]	0	2 (2.9) [2]	0	4 (1.0) [4]
白血球数増加	0	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	3 (0.7) [3]
好中球数増加	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
体重減少	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4) [2]	0	1 (0.2) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中ビリルビン増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中コレステロール異常	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
血中ブドウ糖減少	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中カリウム増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血圧上昇	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
胸部Ｘ線異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
脂質異常	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
血小板数減少	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.3) [6]	5 (3.6) [10]	3 (4.3) [3]	3 (4.3) [4]	17 (4.1) [23]
挫傷	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
節足動物咬傷	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
熱中症	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
靭帯捻挫	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
転倒	0	1 (0.7) [4]	0	0	1 (0.2) [4]
節足動物刺傷	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
足骨折	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
手骨折	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
頭部損傷	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚創傷	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
歯牙破折	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
創傷	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
手首関節骨折	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
眼障害	5 (3.6) [7]	7 (5.1) [7]	1 (1.4) [2]	0	13 (3.1) [16]
白内障	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
加齢黄斑変性	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
乱視	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
結膜出血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
結膜充血	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
緑内障	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
円錐角膜	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
流涙増加	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
瞼裂斑	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
網膜静脈閉塞	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
眼球乾燥症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
代謝および栄養障害	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [4]	2 (2.9) [2]	3 (4.3) [3]	12 (2.9) [13]
糖尿病	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
痛風	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
高脂血症	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
食欲減退	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
脱水	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
脂質異常症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
耐糖能障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
低血糖	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
低カリウム血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.9) [6]	3 (2.2) [3]	4 (5.7) [4]	0	11 (2.6) [13]
胸痛	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
倦怠感	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.9) [2]	0	2 (0.5) [2]
発熱	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
胸部不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
顔面浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
疲労	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
末梢性浮腫	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
神経系障害	6 (4.3) [6]	1 (0.7) [1]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	11 (2.6) [11]
浮動性めまい	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
頭痛	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
味覚異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
嗅覚減退	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
片頭痛	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
ミオクローヌス	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
末梢性ニューロパチー	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
振戦	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]	3 (4.3) [4]	1 (1.4) [1]	10 (2.4) [11]
結腸癌	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
胃癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
リンパ腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
胸腺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
再発食道癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
前立腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
尿道癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	5 (3.6) [5]	1 (1.4) [1]	3 (4.3) [3]	9 (2.2) [9]
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
不整脈	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心房細動	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
徐脈	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
冠動脈疾患	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心筋虚血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
腎および尿路障害	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	3 (4.3) [3]	8 (1.9) [8]
緊張性膀胱	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
尿路結石	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
糖尿	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
頻尿	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
蛋白尿	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
尿失禁	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
尿閉	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
肝胆道系障害	3 (2.2) [3]	2 (1.4) [5]	1 (1.4) [1]	0	6 (1.4) [9]
胆管結石	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
胆管炎	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
薬物性肝障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
肝嚢胞	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
肝機能異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
脂肪肝	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血管障害	3 (2.2) [3]	0	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	6 (1.4) [6]
高血圧	2 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	4 (1.0) [4]
血圧変動	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
ほてり	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
耳および迷路障害	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [5]
回転性めまい	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	0	4 (1.0) [4]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
突発性難聴	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
生殖系および乳房障害	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [3]
前立腺炎	1 (0.7) [1]	0	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
良性前立腺肥大症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
貧血	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
鉄欠乏性貧血	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
免疫系障害	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
季節性アレルギー	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
精神障害	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
多幸気分	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 13　　日本人集団において認められたすべての有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
不眠症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.1

表 14　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One Drug-Related TEAE [a] [b]	29 (20.9) [37]	11 (8.0) [12]	12 (17.1) [19]	4 (5.8) [4]	56 (13.5) [72]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (7.9) [11]	4 (2.9) [5]	8 (11.4) [9]	3 (4.3) [3]	26 (6.3) [28]
発声障害	8 (5.8) [8]	0	7 (10.0) [7]	3 (4.3) [3]	18 (4.3) [18]
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (1.4) [3]	0	0	2 (0.5) [3]
上気道の炎症	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [2]	0	2 (0.5) [3]
口腔咽頭痛	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
しゃっくり	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
口腔咽頭不快感	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
感染症および寄生虫症	9 (6.5) [12]	2 (1.4) [2]	4 (5.7) [5]	1 (1.4) [1]	16 (3.8) [20]
口腔カンジダ症	3 (2.2) [5]	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	5 (1.2) [7]
気管支炎	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	3 (0.7) [4]

表 14　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
食道カンジダ症	3 (2.2) [3]	0	0	0	3 (0.7) [3]
上咽頭炎	0	0	1 (1.4) [2]	0	1 (0.2) [2]
真菌感染	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
口腔ヘルペス	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
細菌性肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
筋痙縮	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	5 (1.2) [5]
神経系障害	3 (2.2) [3]	0	1 (1.4) [1]	0	4 (1.0) [4]
浮動性めまい	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
味覚異常	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 14　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
ミオクローヌス	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
振戦	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	3 (2.2) [3]	0	0	3 (0.7) [3]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
不整脈	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
冠動脈疾患	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
胃腸障害	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
口内乾燥	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
舌変色	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
臨床検査	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 14　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
血圧上昇	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4) [2]	0	0	0	2 (0.5) [2]
円形脱毛症	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
痒疹	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
眼障害	1 (0.7) [2]	0	0	0	1 (0.2) [2]
白内障	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
緑内障	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
胸痛	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
再発食道癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

表 14　　日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
精神障害	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
多幸気分	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
血管障害	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
ほてり	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] Related = Possibly, Probably, or Definitely.
MedDRA 20.1

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	64 (46.0)	23 (16.5)	6 (4.3)	93 (66.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
回転性めまい	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
眼障害	3 (2.2)	2 (1.4)	0	5 (3.6)
加齢黄斑変性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
白内障	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
結膜充血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
緑内障	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
円錐角膜	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
瞼裂斑	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
眼球乾燥症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	13 (9.4)	6 (4.3)	0	19 (13.7)
腹部不快感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
腹痛	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
口唇炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
慢性胃炎	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
便秘	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
下痢	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
口内乾燥	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃潰瘍	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
大腸ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
口唇浮腫	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
悪心	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
舌変色	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
歯痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胸痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
顔面浮腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
倦怠感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
末梢性浮腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
薬物性肝障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
肝嚢胞	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝機能異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	40 (28.8)	13 (9.4)	2 (1.4)	55 (39.6)
気管支炎	5 (3.6)	1 (0.7)	0	6 (4.3)
結膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
感染性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
真菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
マイコバクテリア感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
上咽頭炎	26 (18.7)	3 (2.2)	0	29 (20.9)
食道カンジダ症	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
口腔カンジダ症	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
歯周炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
咽頭炎	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
肺炎	0	4 (2.9)	2 (1.4)	6 (4.3)
細菌性肺炎	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)
鼻炎	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
皮膚細菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上気道感染	7 (5.0)	0	0	7 (5.0)
尿路感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (3.6)	1 (0.7)	0	6 (4.3)
挫傷	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
靭帯捻挫	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
歯牙破折	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
創傷	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
臨床検査	5 (3.6)	3 (2.2)	0	8 (5.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血中ブドウ糖減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血中カリウム増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血圧上昇	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
胸部X線異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	3 (2.2)	1 (0.7)	0	4 (2.9)
糖尿病	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
耐糖能障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
痛風	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
低血糖	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (10.8)	3 (2.2)	0	18 (12.9)
関節痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
背部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
関節腫脹	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
筋痙縮	9 (6.5)	3 (2.2)	0	12 (8.6)
筋骨格痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
頚部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
変形性関節症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
関節周囲炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
顎関節症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
結腸癌	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胸腺の悪性新生物	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
神経系障害	5 (3.6)	1 (0.7)	0	6 (4.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
味覚異常	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
頭痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
嗅覚減退	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ミオクローヌス	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
糖尿	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
緊張性膀胱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
前立腺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (13.7)	2 (1.4)	4 (2.9)	25 (18.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	4 (2.9)	4 (2.9)
咳嗽	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
発声障害	8 (5.8)	1 (0.7)	0	9 (6.5)
喀血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
間質性肺疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
口腔咽頭不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)

表 15　　日本人集団における重症度別の有害事象：BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
呼吸不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
上気道の炎症	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
上気道咳症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.0)	1 (0.7)	0	8 (5.8)
円形脱毛症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
接触皮膚炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
紅斑	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
痒疹	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
発疹	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
皮膚しわ	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血管障害	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
血圧変動	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
高血圧	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 16　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	62 (44.9)	20 (14.5)	10 (7.2)	92 (66.7)
心臓障害	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (3.6)
不安定狭心症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
不整脈	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
心肺停止	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
冠動脈疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
心筋虚血	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
回転性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
眼障害	4 (2.9)	3 (2.2)	0	7 (5.1)
白内障	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)
結膜出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
眼瞼下垂	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
流涙増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
網膜静脈閉塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	12 (8.7)	1 (0.7)	0	13 (9.4)

表 16　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
腹痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上腹部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
慢性胃炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
便秘	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
齲歯	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
下痢	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
消化不良	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃炎	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
痔核	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
胸痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.4)
胆管結石	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 16　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
胆管炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
脂肪肝	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
季節性アレルギー	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	40 (29.0)	7 (5.1)	1 (0.7)	48 (34.8)
気管支炎	4 (2.9)	2 (1.4)	0	6 (4.3)
モラクセラ性気管支炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
結膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
膀胱炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
歯肉炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.9)
上咽頭炎	22 (15.9)	1 (0.7)	0	23 (16.7)
口腔ヘルペス	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
中耳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 16　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
歯周炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
咽頭炎	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
肺炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
鼻炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)
トリコフィトン感染症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上気道感染	5 (3.6)	0	0	5 (3.6)
尿路感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	3 (2.2)	0	5 (3.6)
挫傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
転倒	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
足骨折	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
手骨折	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
頭部損傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
熱中症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 16　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
靭帯捻挫	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
臨床検査	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
好中球数増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
体重減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
白血球数増加	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
食欲減退	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
糖尿病	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
痛風	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	9 (6.5)	0	0	9 (6.5)
背部痛	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
筋痙縮	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
頚部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
骨粗鬆症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
リウマチ性障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

表 16　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
腱炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.2)
結腸癌	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
胃癌	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
尿道癌	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
緊張性膀胱	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
尿失禁	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (7.2)	4 (2.9)	5 (3.6)	19 (13.8)
喘息	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	5 (3.6)	5 (3.6)

表 16　　日本人集団における重症度別の有害事象：GFF MDI 14.4/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
発声障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
喀血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
しゃっくり	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
気胸	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
鼻漏	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上気道の炎症	4 (2.9)	2 (1.4)	0	6 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.3)	0	0	6 (4.3)
湿疹	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
点状出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
乾皮症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 17　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	40 (57.1)	8 (11.4)	3 (4.3)	51 (72.9)
心臓障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
心房細動	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
眼障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
乱視	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
白内障	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	4 (5.7)	2 (2.9)	0	6 (8.6)
腹痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口唇炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
便秘	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.9)
齲歯	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
憩室	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
大腸ポリープ	0	2 (2.9)	0	2 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.7)	0	0	4 (5.7)
胸痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
疲労	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 17　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
非心臓性胸痛	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
肝胆道系障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
アルコール性肝疾患	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	23 (32.9)	3 (4.3)	0	26 (37.1)
気管支炎	6 (8.6)	1 (1.4)	0	7 (10.0)
蜂巣炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
慢性副鼻腔炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
結膜炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
涙嚢炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
歯肉炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
ヘモフィルス感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
インフルエンザ	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上咽頭炎	14 (20.0)	0	0	14 (20.0)
口腔カンジダ症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.9)
咽頭炎	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
肺炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 17　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
副鼻腔炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
白癬感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上気道感染	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
節足動物咬傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
熱中症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
皮膚創傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
臨床検査	5 (7.1)	0	0	5 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血中コレステロール異常	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
血小板数減少	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
前立腺特異性抗原増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
体重減少	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
脱水	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 17　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
高脂血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.4)	0	0	8 (11.4)
背部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋痙縮	5 (7.1)	0	0	5 (7.1)
筋骨格硬直	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋肉痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)
腺癌	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
再発食道癌	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
前立腺癌	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
神経系障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
頭痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
片頭痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
振戦	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
精神障害	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

表 17　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
多幸気分	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
頻尿	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
前立腺炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (15.7)	2 (2.9)	2 (2.9)	15 (21.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2 (2.9)	2 (2.9)
発声障害	7 (10.0)	1 (1.4)	0	8 (11.4)
気胸	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上気道の炎症	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
湿疹	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
爪破損	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血管障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.9)

表 17　　日本人集団における重症度別の有害事象：BFF MDI 320/9.6 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
ほてり	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 18　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
At Least One TEAE [a]	27 (39.1)	10 (14.5)	4 (5.8)	41 (59.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
貧血	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)	2 (2.9)	0	3 (4.3)
急性冠動脈症候群	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
急性心筋梗塞	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
徐脈	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
耳および迷路障害	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
突発性難聴	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胃腸障害	4 (5.8)	0	0	4 (5.8)
上腹部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
胃炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
歯肉痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	19 (27.5)	8 (11.6)	1 (1.4)	28 (40.6)
気管支炎	0	3 (4.3)	0	3 (4.3)
ウイルス性腸炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

表 18　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
歯肉炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
帯状疱疹	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
インフルエンザ	2 (2.9)	2 (2.9)	0	4 (5.8)
上咽頭炎	16 (23.2)	0	0	16 (23.2)
口腔カンジダ症	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
咽頭炎	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
鼻炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
敗血症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
スピロヘータ感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上気道感染	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.9)	0	1 (1.4)	3 (4.3)
節足動物咬傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
節足動物刺傷	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
挫傷	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
手首関節骨折	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
臨床検査	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)

表 18　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
脂質異常	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
好中球数増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
白血球数増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
脂質異常症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
高脂血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
低カリウム血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.6)	0	0	8 (11.6)
背部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
側腹部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋痙縮	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
筋骨格痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格硬直	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋肉痛	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
リンパ腫	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

表 18　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
神経系障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
不随意性筋収縮	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
精神障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
不眠症	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
尿路結石	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
蛋白尿	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
尿閉	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (11.6)	0	1 (1.4)	9 (13.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
発声障害	3 (4.3)	0	0	3 (4.3)
鼻出血	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
縦隔血腫	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
鼻閉塞	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
肺結節性リンパ組織過形成	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

表 18　　日本人集団における重症度別の有害事象：Symbicort Turbuhaler 400/12 µg 群（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Any Severity n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.8)	2 (2.9)	0	6 (8.7)
水疱	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
湿疹	2 (2.9)	1 (1.4)	0	3 (4.3)
紅斑	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
発疹	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血管障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Only the highest severity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
MedDRA 20.1

表 19　　日本人集団において死亡に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139)	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138)	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70)	Symbicort TBH 400/12 µg (N=69)	All Subjects (N=416)
System Organ Class Preferred Term	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
At Least One AE with Fatal Outcome [a]	0	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [2]
心臓障害	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

[a] AE = Adverse Event with outcome = fatal.
MedDRA 20.1

表 20　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One Serious TEAE [a]	11 (7.9) [14]	14 (10.1) [21]	7 (10.0) [7]	6 (8.7) [7]	38 (9.1) [49]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.6) [6]	6 (4.3) [11]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	15 (3.6) [21]
慢性閉塞性肺疾患	4 (2.9) [4]	5 (3.6) [9]	2 (2.9) [2]	1 (1.4) [1]	12 (2.9) [16]
気胸	0	1 (0.7) [2]	1 (1.4) [1]	0	2 (0.5) [3]
間質性肺疾患	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
呼吸不全	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.4) [2]	3 (2.2) [3]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	9 (2.2) [9]
結腸癌	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	2 (0.5) [2]
腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
胃癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
リンパ腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 20　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
胸腺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
前立腺癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
尿道癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
感染症および寄生虫症	5 (3.6) [5]	1 (0.7) [1]	0	2 (2.9) [2]	8 (1.9) [8]
肺炎	4 (2.9) [4]	0	0	0	4 (1.0) [4]
帯状疱疹	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
インフルエンザ	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
細菌性肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
敗血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	4 (2.9) [4]	0	2 (2.9) [2]	6 (1.4) [6]

表 20　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
冠動脈疾患	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心筋虚血	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
胆管炎	0	1 (0.7) [2]	0	0	1 (0.2) [2]
胃腸障害	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
大腸ポリープ	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 20　　日本人集団における重篤な有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
手首関節骨折	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
生殖系および乳房障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
前立腺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA 20.1

表 21　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
At Least One TEAE Leading to Discontinuation [a] [b]	6 (4.3) [9]	6 (4.3) [6]	2 (2.9) [2]	2 (2.9) [2]	16 (3.8) [19]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2) [4]	3 (2.2) [3]	1 (1.4) [1]	0	7 (1.7) [8]
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.4) [2]	2 (1.4) [2]	0	0	4 (1.0) [4]
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
発声障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
呼吸不全	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	4 (1.0) [4]
結腸癌	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
肺の悪性新生物	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
リンパ腫	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]

表 21　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
心臓障害	0	2 (1.4) [2]	0	0	2 (0.5) [2]
不安定狭心症	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
心肺停止	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
感染症および寄生虫症	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.4) [1]	2 (0.5) [2]
肺炎	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
敗血症	0	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.2) [1]
臨床検査	1 (0.7) [2]	0	0	0	1 (0.2) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
血中ビリルビン増加	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

表 21　　日本人集団における投与中止に至った有害事象（PT010006 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=139) n (%) [Events]	GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=138) n (%) [Events]	BFF MDI 320/9.6 µg (N=70) n (%) [Events]	Symbicort Turbuhaler 400/12 µg (N=69) n (%) [Events]	All Subjects (N=416) n (%) [Events]
筋痙縮	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.2) [1]

[a] TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[b] An AE leading to treatment discontinuation is an AE with ‘Action Taken’ = ‘Permanently Discontinued’, or ‘Outcome’ = ‘Fatal’, or ‘Death’ as reason for Seriousness on Adverse Event CRF.
MedDRA 20.1

2.7.5　参考文献

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。

2.7.5.　参考文献

Ali-Melkkilä et al 1990

Ali-Melkkilä T, Kaila T, Kanto J, Iisalo E. Pharmacokinetics of glycopyrronium in parturients. Anaesthesia. 1990 Aug;45(8):634-7.

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 Dec;42(6):1484-94.

Celli and MacNee 2004

Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004 Jun;23(6):932-46.

Dahl et al 2001

Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Sep 1;164(5):778-84.

Donohue 2005

Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. COPD. 2005 Mar;2(1):111-24.

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(10):1538-46.

Dumitras et al 2013

Dumitras S, Sechaud R, Drollmann A, Pal P, Vaidyanathan S, Camenisch G, et al. Effect of cimetidine, a model drug for inhibition of the organic cation transport (OCT2/MATE1) in the kidney, on the pharmacokinetics of glycopyrronium. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 Oct;51(10):771-9.

Enright et al 2004

Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Jan 15;169(2):235-8.

Evans et al 2012

Evans C, Cipolla D, Chesworth T, Agurell E, Ahrens R, Conner D, et al. Equivalence considerations for orally inhaled products for local action-ISAM/IPAC-RS European Workshop report. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2012 Jun;25(3):117-39.

Fuhr et al 2012

Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falqués M, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 μg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Chest. 2012 Mar;141(3):745-752.

GOLD 2008

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2008. Available from: URL: http://www.goldcopd.org/.

GOLD 2014

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

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

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/.

Haddad et al 1999

Haddad EB, Patel H, Keeling JE, Yacoub MH, Barnes PJ, Belvisi MG. Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. Br J Pharmacol. 1999 May;127(2):413-20.

Hochberg 1988

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

ICH E1 1994

ICH Topic E1: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long term treatment of non-life-threatening conditions; 1994:1-4.

ICH Harmonised Tripartite Guideline 2002

ICH Harmonised Tripartite Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy – M4E(R1), Clinical overview and clinical summary of Module 2 Module 5: Clinical Study Reports; September 2002.

Jones 2005

Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005 Mar;2(1):75-9.

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

Kaltiala et al 1974
Kaltiala E, Penttilä A, Vapaatalo H, Larmi T. The fate of intravenous (3H)glycopyrrolate in man. J Pharm Pharmacol. 1974 May;26(5):352-4.

Kentala et al 1990
Kentala E, Kaila T, Ali-Melkkilä T, Kanto J. beta-Glucuronide and sulfate conjugation of scopolamine and glycopyrrolate. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1990 Nov;28(11):487-9.

Kerwin et al 2012
Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J. 2012 Nov;40(5):1106-14.

Kirvelä et al 1993
Kirvelä M, Ali-Melkkilä T, Kaila T, Iisalo E, Lindgren L. Pharmacokinetics of glycopyrronium in uraemic patients. Br J Anaesth. 1993 Sep;71(3):437-9.

Mahler et al 2004
Mahler DA, Ward J, Fierro-Carrion G, Waterman LA, Lentine TF, Mejia-Alfaro R, et al. Development of self-administered versions of modified baseline and transition dyspnea indexes in COPD. COPD. 2004;1(2):165-72.

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 Oct;132(4):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 Jun;43(6):1599-609.

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 Mar;2(1):99-103.

Martinez et al 2017
Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. Chest. 2017 Dec;152(6):1169-1178.

NHANES III 2011

Centers for Disease Control and Prevention, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 2011. Available from: http://www.cdc.gov/niosh/topics/spirometry/nhanes.html.

Rossi et al 2002

Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest. 2002 Apr;121(4):1058-69.

Sarkar and Chang 1997

Sarkar SK, Chang CK. The Simes Method for Multiple Hypothesis Testing With Positively Dependent Test Statistics. J Am Stat Assoc. 1997;92(440):1601-8.

Sarkar 2008

Sarkar, SK. On the Simes inequality and its generalization. Institute of Mathematical Statistics. 2008; 231-242

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 Nov 18;14:178.

Vogelmeier et al 2010

Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. Respir Res. 2010 Oct 5;11:135.

Wise et al 1995

Wise RA, Connett J, Kurnow K, Grill J, Johnson L, Kanner R, et al. Selection of spirometric measurements in a clinical trial, the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Mar;151(3 Pt 1):675-81.

Witek and Mahler 2003

Witek TJ Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. Eur Respir J. 2003;21(3):267-72.