2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 10
臨床試験一覧表 12
1 製品開発の根拠 17
1.1 目標適応症及び開発の根拠 17
1.1.1 気管支喘息の臨床的／病態生理学的特性 17
1.1.2 気管支喘息に対する現在の治療法とその問題点 18
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 20
1.2 臨床開発計画 21
1.2.1 外国での臨床開発計画の概略 21
1.2.2 国内での臨床開発計画の概略 23
1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 24
1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 24
2 生物薬剤学に関する概括評価 26
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 26
2.1.1 吸収 26
2.1.2 インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の比較 26
2.1.3 MF の吸入器の比較 27
2.1.4 QMF 成分間の薬物間相互作用 27
2.1.5 既承認の単剤との曝露量の比較 27
2.2 食事の影響 27
3 臨床薬理に関する概括評価 28
3.1 薬物動態 28
3.1.1 吸収 28
3.1.2 用量比例性 28
3.1.3 分布及び蛋白結合 29
3.1.4 代謝 29
3.1.5 排泄 29
3.1.6 部分集団における薬物動態 29
3.1.7 薬物間相互作用 30
3.2 薬力学 31
3.2.1 薬力学試験の概略 31

3.2.2 曝露-反応関係 32
3.3 臨床薬理の結論 32
4 有効性の概括評価 34
4.1 有効性評価の計画 34
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 34
4.1.2 有効性の評価方法 37
4.2 第 III 相検証試験の用法・用量設定の根拠 39
4.2.1 インダカテロール酢酸塩 39
4.2.2 MF 41
4.2.3 QMF 内での各有効成分の用量 41
4.3 目標適応症に対する有効性 42
4.3.1 被験者の内訳 42
4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 43
4.3.3 有効性の結果 43
4.4 特別な患者集団での有効性 54
4.4.1 部分集団での検討 54
4.4.2 日本人被験者での有効性 55
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 57
4.5.1 効果の持続 57
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 60
5 安全性の概括評価 61
5.1 安全性評価の計画 61
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 61
5.1.2 安全性の評価方法 61
5.1.3 全般的な曝露状況 64
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 65
5.2 有害事象 65
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 66
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 67
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 70
5.3.1 臨床的に注目すべき有害事象の概要 71
5.3.2 比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象 72
5.3.3 IAC により判定された「重篤な喘息転帰」 78
5.4 ICS の用量別の検討 79
5.5 臨床検査，バイタルサイン及び心電図検査 79
5.6 特別な患者集団での安全性 80
5.6.1 部分集団での検討 80

5.6.2 日本人 80
5.7 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 83
5.8 安全性に関するその他の事項 83
5.8.1 過量投与 83
5.8.2 妊娠，出産，及び授乳 83
5.8.3 長期投与時の安全性 84
6 ベネフィットとリスクに関する結論 86
6.1 治療の背景 86
6.1.1 疾患又は症状 86
6.1.2 現行の治療 86
6.2 ベネフィット 87
6.3 リスク 89
6.4 ベネフィット・リスク評価 92
7 参考文献 94

表一覧

Table 1-1 QMF の有効成分の製品情報 23
Table 1-2 B2301 試験及び B2303 試験の概略 24
Table 4-1 本書で示す有効性評価項目（B2301 試験及び B2303 試験） 37
Table 4-2 有効性の解析対象集団の定義（B2301 試験及び B2303 試験） 37
Table 4-3 Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（主要評価項目）（B2301 試験，FAS） 44
Table 4-4 Week 26 までのトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 45
Table 4-5 Week 12 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（主要評価項目）（B2303 試験，FAS） 46
Table 4-6 Week 12 までのトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS） 46
Table 4-7 Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率（B2301 試験，FAS） 52
Table 5-1 安全性データを併合した試験 62
Table 5-2 死亡例の一覧（Asthma S-db，SAF） 68
Table 5-3 臨床的に注目すべき有害事象の OccR（Asthma S-db，SAF） 71
Table 5-4 「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF） 73

図一覧

Figure 1-1 喘息治療ステップ（JGL 2018） 19
Figure 4-1 Day 1 の post dose FEV_1 (L)のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 48
Figure 4-2 Forest plot：Week 1～26 の朝及び夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の群間比較の結果（B2301 試験，FAS） 50
Figure 4-3 Forest plot: Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 51
Figure 4-4 データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率の比（B2301 試験，FAS） 54
Figure 4-5 トラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS） 58
Figure 4-6 喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率の比（B2301 試験，FAS） 59
Figure 6-1 Forest plot：FEV_1 (L)の群間比較の結果（B2301 試験，FAS） 88
Figure 6-2 主要リスクの概要：QMF 及び MF の OccR 及び OccR 差（B2301 試験，SAF） 91

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ACQ	Asthma Control Questionnaire	—
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	臨床的に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	American Thoracic Society	—
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	0 時間から投与後時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC0-t,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	定常状態での 0 時間から投与後時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCall	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the time of the last observation regardless of whether the last concentration is measureable or not)	0 時間から最終定量時点までの曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	0 時間から最終定量可能時点までの曲線下面積
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	0 時間から投与間隔終了時 tau までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCtau,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	定常状態での 0 時間から投与間隔終了時 tau までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg / (身長 m)^2］
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CCV	cerebro-/cardiovascular event	脳心血管事象
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma concentration	定常状態での最高血漿中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	—
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
DALY	disability-adjusted life years	障害調整生存年
DPI	dry powder inhaler	ドライパウダー吸入器
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERS	European Respiratory Society	—
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEF	forced expiratory flow	努力呼気流量
$FEF_{25-75\%}$	forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity	FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量
FeNO	fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
Fgi	fraction of systemic bioavailability due to gastrointestinal absorption	全身バイオアベイラビリティに対する消化管吸収の割合
Flung	fraction of systemic bioavailability due to pulmonary absorption	全身バイオアベイラビリティに対する肺吸収の割合
FPM	fine particle mass	気管支へ到達可能な微粒子量
Frel	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
Frel,cc	relative bioavailability in the presence of activated charcoal	活性炭併用下での相対的バイオアベイラビリティ
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA	Global Initiative for Asthma	—
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位用語
IAC	independent adjudication committee	独立判定委員会
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IEC	independent ethics committee	独立倫理委員会
IL	interleukin	インターロイキン
IR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で調整した有害事象発現被験者数
IRB	institutional review board	治験審査委員会
ITT	intention-to-treat	—
JGL	Asthma Prevention and Management Guideline	喘息予防・管理ガイドライン
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LMM	linear mixed model	線形混合モデル
LS mean	least square mean	最小二乗平均
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
MACE	major adverse cardiovascular event	主要な心血管イベント
MAR	missing at random	—
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MDI	metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MMRM	mixed model for repeated measure	反復測定混合
NA	not applicable	該当なし
NE	not evaluated	未評価
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
OccR	exposure adjusted occurrence rate	曝露期間で調整した有害事象発現件数
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDCO	Paediatric Committee of the European Medicines Agency	欧州医薬品庁小児用医薬品委員会
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
Racc	accumulation ratio	累積係数
RAN	randomized population	ランダム化された対象集団
REB	Research Ethics Board	研究倫理委員会
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SABA	short acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
Tmax,ss	steady state time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	定常状態での最高血漿中薬物濃度到達時間
ULN	upper limit normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関
γ-GT，γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記	薬剤名は以下のとおり表記した。 • グリコピロニウム臭化物：グリコピロニウム • モメタゾンフランカルボン酸エステル：MF • インダカテロール酢酸塩／MF の配合剤：QMF149 又は QMF • インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム／MF の配合剤：QVM149 又は QVM • サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤：S/F
吸入器	各薬剤の投与に用いる吸入器（いずれもドライパウダー吸入器）を以下に示す。 • Concept1（販売名 Breezhaler）：QMF 及び QVM の吸入器 • Accuhaler（販売名 Diskus）：アドエア（S/F 市販製剤）の吸入器 • Twisthaler：アズマネックス（MF 市販製剤）の吸入器
用量の表記	以下の薬剤はフリー体の用量として表記した。 • インダカテロール酢酸塩，インダカテロールマレイン酸塩，インダカテロールキシナホ酸塩（フリー体：インダカテロール） • グリコピロニウム臭化物（フリー体：グリコピロニウム） • サルメテロールキシナホ酸塩（フリー体：サルメテロール） 以下の薬剤はエステル体の用量として表記した。 • モメタゾンフランカルボン酸エステル • フルチカゾンプロピオン酸エステル 製剤中の有効成分 X 及び Y の含量がそれぞれ x μg 及び y μg である配合剤及び用量は，X/Y x/y μg と表記した。 QMF 及び QVM の有効成分の用量は，それぞれ LABA/ICS 及び LABA/LAMA/ICS の順に表記した。 以下の薬剤は，1 日投与量に応じて低用量，中用量，又は高用量と表記した。

	1 日投与量（μg）		
	QMF	QVM	MF
低用量	150/80	なし	200
中用量	150/160	150/50/80	400
高用量	150/320	150/50/160	800

QMF の申請用法用量及び各有効成分の製品情報：

	QMF			国内の各有効成分の製品情報		
	有効成分	各有効成分の申請用量	QMF の申請用法/吸入器	有効成分/適応症	承認用量	承認用法/吸入器
LABA	インダカテロール酢酸塩	150 μg	1 日 1 回，Breezhaler	インダカテロールマレイン酸塩/COPD	150 μg	1 日 1 回，Breezhaler
ICS	MF	80 μg，160 μg，320 μg [a)]		MF/喘息	200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日	1 日 2 回，Twisthaler

a) Twisthaler 使用時の MF の用量（200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）は，Breezhaler 使用時の QMF に装填される MF の用量（それぞれ 80 μg，160 μg，320 μg）と同等

用語	定義			
投与群の表記	各試験の投与群は以下のとおり表記した。			
	試験番号	本文	図表	説明
	B2301	QMF 中用量群	QMF 150/160 又は QMF medium	
		QMF 高用量群	QMF 150/320 又は QMF high	
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		MF 中用量群	MF 400 又は MF medium	
		MF 高用量群	MF 800 又は MF high	
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		S/F 群	S/F 50/500 又は S/F	
	B2303	QMF 低用量群	QMF 150/80 又は QMF low	
		MF 低用量群	MF 200 又は MF low	
	B1305	QMF 高用量群	QMF 150/320 又は QMF high	
	併合解析	QMF 全用量併合群	QMF all	B2301 の QMF 中用量群と高用量群と B2303 の QMF 低用量群の併合
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	B2301 の QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		QMF 高用量併合群	QMF high	B2301 と B2302 の QMF 高用量群の併合
		MF 全用量併合群	MF all	B2301 の MF 中用量群と高用量群と B2303 の MF 低用量群の併合
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	B2301 の MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		S/F 併合群	S/F 50/500	B2301 と B2302 の S/F 群の併合
試験の表記	各臨床試験は治験実施計画書番号の下 5 字で示した。 例）QVM149B2301 試験→B2301 試験			

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a)]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験											
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験	E2101	外国	安全性，忍容性，PK，相対 BA	第 I 相，非盲検，2 パート，クロスオーバー	パート 1： MF 400 µg 単回吸入（Twisthaler） MF 50 µg 単回吸入（Breezhaler） MF 100 µg 単回吸入（Breezhaler） MF 200 µg 単回吸入（Breezhaler） MF 400 µg 単回吸入（Breezhaler） パート 2： MF 800 µg 単回経口 MF 800 µg + 活性炭 単回経口	パート 1： 24/24/16 パート 2： 8/8/8	健康被験者	単回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.1.2-1
臨床薬物動態（PK）試験											
健康被験者における PK 及び初期忍容性	E1101	国内	安全性，忍容性，PK	第 I 相，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，日本人と白人の比較	QMF 150/80 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） QMF 150/320 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	48/48/47 [24/24/24]	日本人及び白人の健康被験者	各投与期 14 日 合計 28 日	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.1-1
健康被験者における PK 及び初期忍容性	E2102	外国	安全性，忍容性，PK	第 I 相，多施設共同，ランダム化，非盲検，4 期クロスオーバー	QMF 150/320 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） MF 320 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロール酢酸塩 150 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロール酢酸塩 150 µg + MF 320 µg いずれも 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	64/64/57	健康被験者	各投与期 14 日 合計 56 日	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.1-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a)]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
臨床薬力学（PD）試験											
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	E2203	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	導入期： MF 低用量 1 日 1 回吸入（200 µg，Twisthaler） 二重盲検期： インダカテロール酢酸塩（75 µg，Breezhaler）＋ MF（200 µg，Twisthaler） いずれも 1 日 1 回吸入 ＋インダカテロール酢酸塩（150 µg，Breezhaler）＋ MF（200 µg，Twisthaler） いずれも 1 日 1 回吸入 プラセボ（Breezhaler）＋ MF（200 µg，Twisthaler） いずれも 1 日 1 回吸入	330/335/317 [-/74/71]	喘息患者	導入期：2 週 二重盲検期：12 週	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.4.2-1
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	QVA149A2210	外国	有効性，安全性，忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，6 期クロスオーバー	導入期： ICS 吸入（試験を通じて一定用量）[c)] 二重盲検期： インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（37.5 µg，Breezhaler）＋ ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（55 µg，Breezhaler）＋ ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（75 µg，Breezhaler）＋ ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（150 µg，Breezhaler）＋ ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 2 回吸入（27.5 µg，Breezhaler）＋ ICS 吸入 プラセボ（Breezhaler）1 日 2 回吸入＋ ICS 吸入	90/91/84	喘息患者	導入期：14 日 各投与期：1 日 合計 6 日	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.2-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2357	外国	有効性，安全性，忍容性	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	導入期： ICS 吸入（試験を通じて一定用量） 二重盲検期： インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（18.75 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（37.5 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（75 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（150 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 プラセボ 1 日 2 回吸入+ ICS 吸入 LABA + ICS [b] 吸入	558/511/483	喘息患者	導入期：14 日 二重盲検期：14 日	完了/完全な報告書	参考	5.3.4.2-3
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2203	外国	PK/PD，有効性，安全性，忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー	インダカテロール酢酸塩 150 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロールマレイン酸塩 150 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） プラセボ 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	54/54/51	喘息患者	各投与期 14 日 合計 42 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-4
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	D2301	外国	PK/PD，有効性，安全性，忍容性	第 IIa 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，4 期クロスオーバー	インダカテロール酢酸塩 400 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロールマレイン酸塩 400 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロールキシナホ酸 400 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） プラセボ 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	32/30/27	喘息患者	各投与期 7 日 合計 28 日	完了/完全な報告書	参考	5.3.4.2-5

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	E2201	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	導入期 1： MF 高用量 1 日 1 回 2 週間吸入（800 µg，Twisthaler） 導入期 2： コントロール不良の被験者は MF 低用量 1 日 1 回 2 週間吸入（200 µg，Twisthaler） コントロール不十分の被験者は 2 週間休薬 二重盲検期： MF 低用量 1 日 1 回吸入（80 µg，Breezhaler） MF 高用量 1 日 1 回吸入（320 µg，Breezhaler） MF 低用量 1 日 1 回吸入（200 µg，Twisthaler） MF 高用量 1 日 1 回吸入（800 µg，Twisthaler）	616/739/702 [-/74/69]	12 歳以上の喘息患者	導入期：2 又は 4 週 二重盲検期：4 週	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-6
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2209	外国	PD，有効性，安全性，忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー	朝にプラセボ，夕に QVM 150/50/80 µg 吸入（Breezhaler） 朝に QVM 150/50/80 µg，夕にプラセボ吸入（Breezhaler） 朝，夕ともにプラセボ吸入（Breezhaler）	36/37/34	喘息患者	各投与期 14～18 日 合計 42～54 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-7
有効性及び安全性試験											
申請する適応症に関する比較対照試験	B2301	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	導入期： ICS 低用量吸入 [d] 二重盲検期： QMF 中用量 1 日 1 回吸入（150/160 µg，Breezhaler） QMF 高用量 1 日 1 回吸入（150/320 µg，Breezhaler） MF 中用量 1 日 1 回吸入（400 µg，Twisthaler） MF 高用量 1 日 2 回吸入（400 µg，Twisthaler） LABA/ICS 高用量吸入 [e]	2000/2216/2054 [-/118/110]	12 歳以上の喘息患者	導入期：14 日 二重盲検期：52 週	完了/完全な報告書	評価	5.3.5.1-1 主要解析 最終解析

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
申請する適応症に関する比較対照試験	B2303	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	導入期： ICS 低用量吸入 [d] 二重盲検期： QMF 低用量 1 日 1 回吸入（150/80 µg，Breezhaler） MF 低用量 1 日 1 回吸入（200 µg，Twisthaler）	1000/802/777 [-/52/52]	12 歳以上の喘息患者	導入期：3 週 二重盲検期：12 週	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.1-2
申請する適応症に関する比較対照試験	B2302	国際共同	有効性，安全性，忍容性 PK	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	導入期： LABA/ICS 中用量吸入 [f] 二重盲検期： QMF 中用量 1 日 1 回吸入（150/160 µg，Breezhaler） QMF 高用量 1 日 1 回吸入（150/320 µg，Breezhaler） QVM 中用量 1 日 1 回吸入（150/50/80 µg，Breezhaler） QVM 高用量 1 日 1 回吸入（150/50/160 µg，Breezhaler） LABA/ICS 高用量吸入 [e]	2980/3092/2901 [-/78/71]	喘息患者	導入期：14 日 二重盲検期：52 週	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.1-3 主要解析 最終解析
非対照試験	B1305	国内	長期安全性，忍容性，有効性	第 III 相，多施設共同，非盲検，非対照	QMF 高用量 1 日 1 回吸入（150/320 µg，Breezhaler）	66/51/48 [66/51/48]	日本人喘息患者	52 週	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.2-1 中間解析 最終解析

ICS：吸入ステロイド，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，MF：モメタゾンフランカルボン酸エステル，QMF：QMF149（インダカテロール酢酸塩／モメタゾンフランカルボン酸エステル），QVM：QVM149（インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物／モメタゾンフランカルボン酸エステル）

QMF149 製剤中のインダカテロール酢酸塩及び MF の含量がそれぞれ x µg 及び y µg のときは QMF x/y µg，QVM149 製剤中のインダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム臭化物，及び MF の含量がそれぞれ x µg，y µg，及び z µg のときは QVM x/y/z µg と表記した。薬剤 m と薬剤 n の併用投与は薬剤 m＋薬剤 n と表記した。

B2301 試験，B2302 試験，B1305 試験はいずれも，すべての被験者が Week 26 の評価が完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で主要解析又は中間解析を実施した。データカットオフ日：B2301 試験（主要解析）＝20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B2302 試験（主要解析）＝20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B1305 試験（中間解析）＝20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

a) [ ] は日本人被験者数
b) サルメテロールキシナホ酸塩 50 µg 1 日 2 回吸入（Diskus）
c) フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 1 日 2 回吸入（Flovent Diskus）
d) フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 1 日 2 回吸入（Accuhaler）
e) サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル 50/500 µg 1 日 2 回吸入（Accuhaler）
f) サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル 50/250 µg 1 日 2 回吸入（Accuhaler）

1 製品開発の根拠

QMF149（以下，QMF）は，長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるインダカテロール酢酸塩と吸入ステロイド薬（ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）の 2 有効成分固定用量配合剤であり，気管支喘息を目標適応症として開発した。本剤は，単容量型ドライパウダー吸入器（Concept 1，販売名：Breezhaler）を用いて，1 日 1 回投与する吸入用カプセルで，ICS 含量に応じて低用量，中用量，及び高用量の 3 製剤がある。また，QMF の LABA/ICS と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（以下，グリコピロニウム）の 3 有効成分固定用量配合剤である QVM149（以下，QVM）も同時に開発した。なお，本邦では，インダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩が Breezhaler を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療薬として承認されており，MF が Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている（Table 1-1）。

本書では，QMF の気管支喘息に対する適応症取得を目的とした開発計画で得られたデータを概括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 気管支喘息の臨床的／病態生理学的特性

気管支喘息（以下，喘息）は，気道の慢性炎症，可逆性の気道狭窄，及び気道過敏症の亢進を特徴とする気道の慢性炎症性疾患である。気道炎症が持続することによって，気道障害とそれに引き続く気道構造の変化（リモデリング）を惹起し，非可逆的な気道制限をもたらし，気道過敏症が亢進する。

喘息に罹患すると，繰り返し起こる咳，喘鳴，息切れ，胸部圧迫感等の臨床症状を伴う。これらの変動性を持った気道狭窄に伴う臨床症状は特に夜間又は早朝にみられるが，可逆的であり，自然経過とともに治まるか治療により回復する。その一方で，さまざまな要因により喘息が重症化すると，生命を脅かすほどの喘息増悪をきたすこともあり，救急外来受診や入院治療を余儀なくされる（JGL 2018，GINA 2018）。

喘息患者数は世界で約 3 億人と推定され（GINA 2018），各国の有病率は 1%～18%と地域差がある（Masoli et al. 2004）。Global Burden of Asthma Report によれば，喘息の推定障害調整生存年（DALY）は，23700 万 DALY であり，全世界の疾病負荷の 1%に相当する。さらに，世界保健機構は，2015 年に喘息により死亡した患者数は約 40 万人と推定した（WHO 2017）。国内の推定有病率は 6.7%であり，2017 年に厚生労働省が行った患者調査では，国内の推定喘息患者数は 124.6 千人であった（Masoli et al. 2004，JGL 2018）。国内で喘息死は近年減少傾向にあり，2016 年度の人口 10 万人対の喘息死亡率は 1.2（1454 人）と最低値になったものの，2017 年には 1794 人となり，死亡率の減少に鈍化傾向がみられており，いまだ喘息死はゼロとなっておらず，依然

として夜間救急外来を受診する患者も少なくない。このように，喘息は世界規模で深刻な健康問題となっている。

1.1.2 気管支喘息に対する現在の治療法とその問題点

喘息の治療に際し，国内では日本アレルギー学会が監修した喘息予防・管理ガイドライン（Asthma Prevention and Management Guideline，以下，JGL）が，外国では，国際的な喘息管理の指針である Global Initiative for Asthma（GINA）が参照されるが，国内外のガイドラインで診断方法，治療目標，及び治療体系に大差はない。

喘息の治療目標は，呼吸機能を改善・維持し，喘息症状をコントロールし，患者が支障なく日常生活を送れるようにすることである。また，非可逆性の気流制限を抑制し，将来的に喘息増悪や喘息治療薬に伴う副作用の発現リスクを回避できるように，長期間にわたり，喘息コントロールを維持することが重要である（JGL 2018，GINA 2018）。

喘息の長期管理には，気道炎症の抑制と十分な気道拡張の達成を目的とした薬物治療が主体となる。喘息の薬物治療では，臨床症状や喘息コントロールの状態に応じて治療強度を調整する段階的アプローチが用いられており，強力な抗炎症作用を有する ICS を基礎治療薬とし，ICS に LABA，LAMA，ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA），テオフィリン徐放製剤等の薬剤を追加する（GINA 2018，Figure 1-1）。なかでも，強力な気管支拡張作用を有する LABA は，ICS 単剤で喘息コントロールが不十分な場合の追加薬剤として推奨されている。また，LABA の単独使用は喘息増悪や喘息死のリスクが懸念されていることから，ICS との併用が必須であり，LABA の単独使用を防ぐ利点のある LABA/ICS 配合剤が臨床現場で広く使用されている（JGL 2018，GINA 2018）。

Figure 1-1　　喘息治療ステップ（JGL 2018）

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
長期管理薬	基本治療	ICS（低用量）	ICS（低～中用量）	ICS（中～高用量）	ICS（高用量）
		上記が使用できない場合，以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 *症状が稀なら必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか 1 剤を併用 LABA （配合剤使用可） LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか 1 剤，あるいは複数を併用 LABA （配合剤使用可） LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を併用 LABA （配合剤使用可） LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤 抗 IgE 抗体 抗 IL-5 抗体 抗 IL-5Rα 抗体 経口ステロイド薬 気管支熱形成術
	追加治療	LTRA 以外の抗アレルギー薬			
発作治療		SABA	SABA	SABA	SABA

ICS＝吸入ステロイド薬，LABA＝長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA＝長時間作用性抗コリン薬，LTRA ＝ロイコトリエン受容体拮抗薬，SABA＝短時間作用性 β_2 刺激薬，IgE＝免疫グロブリン E，IL＝インターロイキン
Source：JGL 2018 より抜粋

このように，喘息に対する LABA/ICS の 2 剤併用療法が確立されてきたが，薬物治療の一つの課題として，長期管理薬の服薬アドヒアランス低下による喘息コントロールの悪化が指摘されている。喘息コントロールが不十分になると，仕事や学業に支障をきたし，日常生活の活動も制限されるため，患者の QOL の低下を招くことになる（Public Health Agency of Canada 2007，足立他 2012）。

服薬アドヒアランスの低下にはさまざまな原因が考えられるが，煩雑な投与方法（1 日に複数回の吸入，異なる吸入器の使用）や吸入器の使いにくさ等がある（GINA 2018）。現に，喘息患者の 50%近くが服薬を継続していないか，吸入器を正しく使えず，結果としてアドヒアランスの低下を招いているとの報告がある（Bourdin et al. 2012）。1 日 2 回吸入する LABA 及び ICS があるが，喘息患者の服薬アドヒアランスを評価したシステマティックレビューでは，喘息患者の多くで服薬アドヒアランスが低く，1 日 2 回の用法は，1 日 1 回の用法に比べ服薬アドヒアランス不良になるリスクが高いと結論づけられている（Engelkes et al. 2015，Price et al. 2010）。また，単剤併用時に比べ配合剤（LABA/ICS）でアドヒアランスが高いとの報告もあることから（Murphy and Bender 2009），単一の吸入器で使用回数を減少させ，利便性を上げることが喘息を長期管理する上で重要となる。

このような背景や LABA/ICS 併用療法の普及により，単一の吸入器で投与できる LABA/ICS 配合剤が開発及び製造販売されてきた。しかしながら，本邦で市販されている LABA/ICS 配合剤はほとんどが 1 日 2 回の用法のため服薬アドヒアランスの低下が懸念され，1 日 1 回の用法の配合剤でも，治療ガイドラインで定められている ICS の用量をすべて持ちあわせていない。これらのことから，1 日 1 回の投与で，かつ治療ガイドラインで推奨されているすべての ICS の用量を持ち，患者の症状に応じ用量を選択できる LABA/ICS 配合剤が治療選択肢の一つとして求められている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

QMF は，LABA（インダカテロール酢酸塩）及び ICS（MF）の 2 有効成分固定用量配合剤である。本剤の薬理学的作用はインダカテロールによる気管支拡張作用並びに MF による抗炎症作用に基づくものである（2.6.2-2 項）。

インダカテロール

インダカテロールは高い効力並びに高い固有活性を有する β_2 刺激薬で，β_1 受容体及び β_3 受容体刺激作用は弱い（Battram et al. 2006）。ヒト摘出気管支標本又は覚醒モルモットを用いた試験において作用発現が速やかで他の β_2 刺激薬と比較し長時間の作用持続性（～24 時間）を示すことが確認された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.2-2 項，Battram et al. 2006，Naline et al. 2007）。

モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）

MF はヒトグルココルチコイド受容体に対して高親和性を示す合成ステロイドである（Valotis et al. 2004）。その親和性は類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも高く，フルチカゾンフランカルボン酸エステルよりも低いが（Valotis and Hoegger 2007），NF-κB に対する活性抑制等の作用強度はいずれも同程度であることが確認されている（Salter et al. 2007）。非臨床試験成績から，MF の抗炎症作用が報告されている。ヒト気道上皮細胞株又は初代培養ヒトヘルパーT 細胞を用いた *in vitro* 試験において，MF は細胞接着分子（VCAM-1：vascular cell adhesion molecule-1）並びに炎症性サイトカイン［インターロイキン（IL）-4，IL-5］の発現を抑制した他（Umland et al. 1997，Atsuta et al. 1999），能動感作マウスを用いた *in vivo* 試験において，MF は気管支肺胞洗浄液中のヘルパーT 細胞数及び好酸球数を減少させた（Chapman et al. 1998）。

β_2 刺激薬とステロイドの薬理作用にはクロストークが存在し，LABA/ICS 併用によって作用の増強が確認されている（2.6.2-2.2.2 項）。ヒト気管支上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験においてインダカテロールの上乗せにより MF の作用が増強することが示された（2.6.2-2.1 項）。このことから，QMF は単剤治療に比べ喘息症状に対する治療効果を増強させると期待できる。

1.2 臨床開発計画

QMF は気管支喘息を目標適応症に，単一の吸入器を用いた 1 日 1 回の吸入で LABA 及び ICS の 2 有効成分の併用を可能にする吸入用カプセルとして開発した。QMF の専用吸入器である Breezhaler は，吸気抵抗が低く（Krüger et al. 2014），吸気流速の程度によらず，一定量の薬剤を到達させる吸入器であり，多くの患者にとって使いやすい設計となっている（Pavkov et al. 2010, Compton et al. 2013）。吸入回数の減少や使いやすい吸入器設計は，服薬アドヒアランスの向上につながると期待される。

LABA/ICS の併用療法を必要とする喘息患者で，国内外の治療ガイドライン（GINA 2018，JGL 2018）で推奨されるすべての ICS の投与量を症状の程度に応じて選択できるよう，MF 低，中，又は高用量を含有する 3 製剤を開発する計画とした。なお，本剤の開発と並行して，QMF の 2 有効成分と LAMA であるグリコピロニウムの 3 有効成分固定用量配合剤である QVM の開発を進めた。

1.2.1 外国での臨床開発計画の概略

QMF の有効成分であるインダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩の吸入用カプセル，及びインダカテロールマレイン酸塩とグリコピロニウムの 2 有効成分配合剤の吸入用カプセルは，Breezhaler を用いて吸入する COPD 治療薬として国内外で承認されている。MF は Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として国内外で承認されている（Table 1-1）。したがって，QMF の気管支喘息に対する臨床開発では，インダカテロールマレイン酸塩とインダカテロール酢酸塩の有効性，安全性及び PK を確認するとともに，配合剤として Breezhaler を用いて 1 日 1 回吸入投与するときの各有効成分の用量を検討し，それらの用量を含有する QMF 製剤を用いて第 III 相検証試験を実施する計画とした（臨床試験一覧表）。[redacted] 及び [redacted] 及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議の上決定した。

インダカテロール酢酸塩単剤の Breezhaler を用いた用法用量は，喘息患者を対象に ICS 単剤との併用下で実施した用量反応試験（B2357 試験，E2203 試験，A2210 試験）の結果に基づき，150 μg を 1 日 1 回と設定した。当該用法用量は，インダカテロールマレイン酸塩の COPD での承認用法用量と同一である。また，喘息患者を対象に，塩が異なる複数のインダカテロールの有効性，安全性，及び PK を比較した結果（D2301 試験，B2203 試験），インダカテロール酢酸塩を選択した（4.2.1 項）。

MF 単剤の用法用量は，吸入器を Twisthaler から Breezhaler に変更するため，Twisthaler 使用時の MF 低，中，高用量（それぞれ 200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）に相当する Breezhaler 使用時の MF 用量を，[redacted] 。その結果，Breezhaler 使用時の MF 単剤の低，中，高用量をそれぞれ 80 μg，160 μg，320 μg に決定した（4.2.2 項）。なお，[redacted]

[redacted]ことについて，PMDA との[redacted]相談で[redacted]よう助言を得た（1.13.2-1-PMDA 議事録 2011）。

インダカテロール酢酸塩と MF の配合にあたり，薬物相互作用試験（E2102 試験）を実施した結果，QMF の 2 有効成分に薬物相互作用は認められず，2 有効成分配合時の用量調整は不要であると考えられた。したがって，第 III 相検証試験で用いる QMF 製剤には上記で検討した各有効成分の単剤用量を配合することとし，MF の低，中，高用量はそれぞれ 80 μg，160 μg，320 μg，インダカテロール酢酸塩は一律 150 μg に決定した（4.2.3 項）。

QMF の第 III 相検証試験として，多施設共同，ランダム化，二重盲検，国際共同試験である B2301 試験及び B2303 試験を実施した。B2301 試験は，GINA Step 3 以上の喘息患者を対象に，Week 26 のトラフ FEV_1 を指標として MF 中用量に対する QMF 中用量の優越性，又は MF 高用量に対する QMF 高用量の優越性を検証することを目的とした 52 週投与試験である。B2303 試験は，GINA Step 2 及び 3 の喘息患者を対象に，Week 12 のトラフ FEV_1 を指標として MF 低用量に対する QMF 低用量の優越性を検証することを目的とした 12 週投与試験である。また，これら 2 試験と並行で，QMF を対照とした QVM の検証試験（B2302 試験）を実施した。B2302 試験は，GINA Step 4 以上の喘息患者を対象に，Week 26 のトラフ FEV_1 を指標として QMF 中用量に対する QVM 中用量の優越性，又は QMF 高用量に対する QVM 高用量の優越性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，52 週投与，国際共同試験であり，QMF の安全性データの補完に用いた。

B2301 試験の主要解析及び B2303 試験の最終解析，並びに B2302 試験の主要解析を実施した。いずれの主要解析もすべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施し，データカットオフ日（B2301 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B2302 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で約 60%の被験者が 52 週間の投与を完了していた。これらの解析の結果，喘息患者で MF に対する QMF の呼吸機能改善効果が 3 用量すべてで検証されるとともに QMF の安全性及び忍容性が確認されたことから，気管支喘息を目標適応症として，2019 年 5 月に欧州で QMF 低，中，高 3 用量の承認申請を行った。同時に，B2302 試験の主要解析の結果を主たる資料として，QVM 中，高 2 用量も気管支喘息を目標適応症として承認申請を行った。

Table 1-1 QMF の有効成分の製品情報

有効成分	製品名（製造販売会社）	適応症	吸入器	欧州及び日本の承認用法用量
インダカテロールマレイン酸塩	オンブレス（ノバルティス）	慢性閉塞性肺疾患	Breezhaler	150 µg を 1 日 1 回
インダカテロールマレイン酸塩及びグリコピロニウム（配合剤）	ウルティブロ（ノバルティス）	慢性閉塞性肺疾患	Breezhaler	インダカテロール 110 µg，グリコピロニウム 50 µg を 1 日 1 回
MF	アズマネックス（MSD）	気管支喘息	Twisthaler	200 µg/日～800 µg/日 a)

a) 日本は 1 日 2 回，欧州は 1 日 2 回又は 1 日 1 回

1.2.2 国内での臨床開発計画の概略

喘息の診断基準及び治療体系に国内外で大きな違いはない（1.1.2 項）。インダカテロールマレイン酸塩の有効性，安全性，PK に民族差がないことは，COPD に対する単剤及びグリコピロニウムとの配合剤の臨床開発で確認されている（1.13.1-1，1.13.1-3）。また，喘息患者でインダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の有効性，安全性，及び PK は同程度であることが確認されている（4.2.1.1 項）。したがって，喘息患者でインダカテロール酢酸塩の有効性，安全性，PK に民族差はないと考えられた。一方 MF は，喘息に対する臨床開発で日本人の PK パラメータが外国人に比べて高いことが示されている（MF インタビューフォーム）。したがって，QMF の喘息に対する国内臨床開発では，Breezhaler を用いて QMF を吸入投与したときの各有効成分の PK が日本人と白人の健康被験者間で同程度であることを確認した上で（E1101 試験），日本も第 III 相国際共同試験（B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験）に参加する計画とした。さらに，QMF は長期投与が想定される薬剤であることから，ICH-E1 ガイドラインに基づき，QMF の国内長期安全性試験（B1305 試験）を実施する計画とした。B1305 試験は GINA Step 3 以上の喘息患者を対象に QMF 高用量を投与する，多施設共同，非盲検，単群，52 週投与試験である。

今般，B2301 試験の主要解析，B2303 試験の最終解析，B2302 試験の主要解析に加えて，B1305 試験の中間解析を実施した。B1305 試験は，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点でデータカットオフし（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），Week 26 の評価までのデータを対象に解析した。これらの解析の結果，喘息患者で MF に対する QMF の呼吸機能改善効果が 3 用量すべてで検証され，QMF の安全性及び忍容性が確認されるとともに，全体集団と日本人集団の結果に一貫性が示され，B1305 試験と B2301 試験の結果にも一貫性が示された。以上より，気管支喘息を目標適応症として，臨床試験一覧表に示す臨床データパッケージで QMF 低，中，高 3 用量の承認申請を行うこととした。同時に，QVM 中，高 2 用量も気管支喘息を目標適応症として承認申請を行うこととした。

なお，52 週投与試験である B2301 試験，B1305 試験，及び B2302 試験は，本承認申請時は進行中であり，審査期間中に最終解析結果を提出予定である。

1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

QMF の第 III 相検証試験（B2301 試験，B2303 試験）の概略を Table 1-2 に，各試験デザインの詳細は 4.1.1 項に示した。いずれの試験デザインもガイドライン（GINA 2018，EMA 2015）を踏まえて設定しており，[redacted] PMDA との協議の上決定した [redacted]議事録 2014，1.13.2-2-PMDA 議事録 2015）。試験デザイン（対象患者，対照薬，有効性評価項目）の設定根拠は 4.1.1 項に，QMF の用量設定根拠は 4.2 項に，解析方法は 4.1.2.3 項に示した。

B2301 試験では，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で主要解析を実施した。52 週間の全投与期を通して試験データの完全性が維持されるよう，手順書を作成した上で，試験実施を担当する盲検チームと主要解析及びその治験総括報告書作成，並びに申請業務を担当する非盲検チームに分かれてそれぞれの業務を遂行した。

Table 1-2 B2301 試験及び B2303 試験の概略

	B2301	B2303
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	
投与群	治験薬群： QMF 高用量 QMF 中用量 被験薬群： MF 高用量 MF 中用量 S/F	治験薬群： QMF 低用量 被験薬群： MF 低用量
割付比	1：1：1：1：1	1：1
投与期間	52 週間	12 週間
喘息の重症度	GINA Step 3 以上	GINA Step 2 及び 3
主な選択基準	GINA ガイドラインに基づき，スクリーニング前 1 年以上にわたり喘息と診断	GINA ガイドラインに基づき，スクリーニング前 3 ヵ月以上にわたり喘息と診断
	ICS 中用量，ICS 高用量，又は LABA/ICS 低用量をスクリーニング前 3 ヵ月以上投与，1 ヵ月以上は用量が一定	ICS 低用量をスクリーニング前 1 ヵ月以上にわたり一定用量で投与
	導入期開始時，終了時ともに気管支拡張薬吸入前の FEV_1 の予測正常値に対する割合が 50%以上 85%未満	導入期開始時，終了時ともに気管支拡張薬吸入前の FEV_1 の予測正常値に対する割合が 60%以上 90%未満
	導入期開始時及び終了時に ACQ-7 ≥ 1.5 の喘息症状を有する	
	導入期開始時の SABA 吸入後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加し，気道可逆性を有する	
主要評価項目	Week 26 のトラフ FEV_1	Week 12 のトラフ FEV_1
主要な副次評価項目	Week 26 の ACQ-7 [a)]	Week 12 の ACQ-7

GINA：Global Initiative for Asthma

a) QMF の中高用量群併合を MF の中高用量群併合と比較

1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託

した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

なお，B2301 試験ではインドの 1 治験実施医療機関，B2302 試験ではインドとスイスの各 1 治験実施医療機関でデータの信頼性に影響を及ぼす可能性のある GCP 違反があった。これら 2 試験では，感度分析として，当該医療機関の全被験者を除外した集団を対象に，有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目，並びに有害事象及び重篤な有害事象の解析を再実施し，非除外の結果と同様であることを確認した（5.3.5.1-1-B2301 試験，5.3.5.1-3-B2302 試験）。本書では，これらの被験者を含む成績を提示する。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

QMF は，インダカテロール酢酸塩，MF，及び賦形剤として乳糖水和物の乾燥粉末製剤を含有し，吸入用カプセルとして製剤化した。QMF カプセルは，単容量型ドライパウダー吸入器である Breezhaler を用いて投与する。喘息患者を対象とした第 III 相試験では申請用製剤を使用した。

QMF における個々の成分の用量は，単剤の承認用量に基づき，以降に示すように単剤使用時と同様になるよう設定した（インダカテロールは単剤と同じ用量を，MF は単剤と違う用量を採用）。また本書では，QMF の個々の成分であるインダカテロール及び MF に関して，既に報告されている単剤で投与したときの生物薬剤学的特性を要約する。

2.1.1 吸収

Breezhaler を用いて QMF を吸入投与したときのインダカテロール酢酸塩及び MF の絶対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 45%及び 10%未満と推定された。

Breezhaler を用いてインダカテロールを吸入投与したときの全身曝露量は，主に肺からの吸収によるものであり（全身曝露量の 74%），消化管からの吸収（26%）もみられた（1.13.1-3-ウルティブロ CTD 2.7.2-2.1.2 項）。また，Breezhaler により MF を吸入投与した場合に対する相対的経口バイオアベイラビリティは 9.2%～10%と推定され（E2101 試験），MF の全身曝露量も，主に肺からの吸収によるものと考えられた。

Breezhaler を用いて QMF，インダカテロールと MF の単剤併用，インダカテロール及び MF 単剤の反復吸入投与を行って成分間の相互作用を評価した結果，インダカテロール及び MF 間に相互作用は認められなかった。定常状態における QMF の各成分の全身曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss）は，MF とインダカテロールの単剤併用，MF 単剤及びインダカテロール単剤と同程度であった。QMF を吸入投与したときインダカテロール及び MF は速やかに吸収された。1 日 1 回反復吸入投与後の定常状態において，Tmax,ss（中央値）はそれぞれ 15 分及び 1 時間であった。QMF 投与と，インダカテロールと MF の単剤併用，インダカテロール単剤及び MF 単剤の投与間で Tmax に差は認められなかった（E2102 試験）。

2.1.2 インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の比較

QMF では，COPD で承認されているインダカテロールマレイン酸塩とは異なるインダカテロール酢酸塩を選択した。

喘息患者に Breezhaler を用いてインダカテロール酢酸塩 150 µg 又はインダカテロールマレイン酸塩 150 µg を 1 日 1 回反復吸入投与したとき，投与 14 日目の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss のマレイン酸塩に対する酢酸塩の幾何平均値の比（90%信頼区間，CI）は，それぞれ 0.891（0.847，0.939）及び 0.897（0.854，0.942）で，インダカテロールの PK プロファイル及び全身曝露量は，

両塩間で同様であった（B2203 試験）。また，2.1.4 項に示すように，薬物間相互作用もみられなかったことから，QMF でのインダカテロールの用量は，単剤と同じ用量とした。

2.1.3 MF の吸入器の比較

Breezhaler を用いて QMF を吸入投与したときの MF の用量は，[redacted]により，Twisthaler を用いて MF 単剤を吸入投与したときと同様になるように調節された。

QMF 150/80 μg，QMF 150/160 μg 及び QMF 150/320 μg 中の MF 80 μg，160 μg 及び 320 μg は，Twisthaler を用いた MF 200 μg，400 μg 及び 800 μg にそれぞれ相当した（2.7.2.-3.5 項，E2101 試験及び E2201 試験）。

2.1.4 QMF 成分間の薬物間相互作用

健康被験者を対象に，Breezhaler を用いて単剤で吸入投与したインダカテロール酢酸塩 150 μg 及び MF 320 μg に対する QMF 150/320 μg を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の相対的バイオアベイラビリティを評価した。QMF 150/320 μg を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の AUC0-24h,ss は，それぞれ単剤投与したときと同程度であり（E2102 試験），薬物間相互作用はみられなかった。

2.1.5 既承認の単剤との曝露量の比較

喘息患者を対象とした第 III 相試験（B2301 試験，B2302 試験及び B2303 試験）において，QMF 150/80 μg（低用量），150/160 μg（中用量）及び 150/320 μg（高用量）を吸入投与したときの定常状態でのインダカテロールの血漿中トラフ濃度は，COPD 患者にインダカテロールマレイン酸塩 150 μg を単剤で吸入投与したときの定常状態での血漿中トラフ濃度と同程度であった（Demin et al. 2016）。

MF の定常状態での血漿中トラフ濃度は，QMF の 3 用量において，対応する Twisthaler による MF 投与の場合と用量間で同程度であった（B2303 試験）。

2.2 食事の影響

QMF は吸入投与されるため，食事の影響試験は実施しなかった。QMF は吸入により肺に到達し，薬理作用を示す薬剤であることから，食事は QMF の肺への到達に影響を与えないと考えられる。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

QMF の臨床薬物動態の評価は個々の成分であるインダカテロール及び MF に関して，既に報告されている単剤の結果に基づいている。

また QMF に関する新たな試験として，健康被験者を対象とした 2 試験を実施した（E1101 試験及び E2102 試験）。E1101 試験では，日本人及び白人健康被験者を対象に薬物動態に及ぼす民族の影響を評価した。E2102 試験では，QMF の成分であるインダカテロール及び MF 間の薬物間相互作用を評価した。喘息患者を対象として，インダカテロールマレイン酸塩から，インダカテロール酢酸塩への塩変更の妥当性を示すために B2203 試験及び D2301 試験を実施した。日本人を含む喘息患者を対象とした第 III 相試験では，QMF 及び QVM を投与し，母集団薬物動態を評価した。新たな試験の結果を以下に示す。

3.1.1 吸収

健康被験者での検討結果については 2.1.1 項に示した。

喘息患者における QMF 低用量，QMF 中用量及び QMF 高用量を投与したときのインダカテロールの定常状態での血漿中トラフ濃度は，COPD 患者におけるインダカテロールマレイン酸塩 150 µg 単独投与したときの定常状態での血漿中トラフ濃度と同程度であった（B2301 試験及び B2302 試験）。喘息患者における MF の定常状態での血漿中トラフ濃度は，QMF の 3 用量すべてにおいて（QMF 150/80 µg，QMF 150/160 µg，QMF 150/320 µg），対応する用量の MF（200 µg，400 µg，800 µg Twisthaler）と同程度であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。

3.1.2 用量比例性

QMF 投与時のインダカテロールの用量は 1 用量（150 µg）のみを使用したため，インダカテロールの用量比例性は検討していない。

健康被験者における QMF 投与時の MF の用量比例性は，日本人及び白人健康被験者に Breezhaler を用いて QMF 低用量及び QMF 高用量を反復吸入投与したときの初回投与及び投与 14 日目の結果を用いて検討した（E1101 試験）。

QMF 中の MF 用量の 80 µg から 320 µg の 4 倍の増加で，日本人及び白人ともに，投与初日及び 14 日目の MF の AUC0-24h は約 4 倍に増加し，用量比に応じた増加が認められた。

喘息患者における QMF 投与時の MF の曝露量の増加は用量比を下回った。喘息患者における QMF 投与時の MF の用量比例性は，第 III 相試験の結果を併合した母集団薬物動態解析により評価した。母集団 PK モデルからシミュレーションで求めた QMF 高用量の平均 AUC0-24h 及び平均 Cmax は，QMF 中用量と比較して用量比 2 に対し 1.7 であった。QMF 低用量が投与された試験と

の試験間比較では，QMF 高用量の シミュレーションで求めた平均 Cmax は，QMF 低用量の投与 12 週目の投与後 1 時間の血漿中濃度と比較して用量比 4 に対し 2.8 であった。

3.1.3 分布及び蛋白結合

QMF の個々の成分の分布及び血漿蛋白結合率は，単剤開発時に検討されているため，既知のそれぞれの情報を 2.7.2-3.1.5 項に示した。また，分布及び血漿蛋白結合率が，QMF 製剤にすることにより変動することは考えられないため，QMF を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

3.1.4 代謝

インダカテロール及び MF の単剤開発時に検討された既知の *in vitro* 及び *in vivo* データに基づくと，QMF としてインダカテロール及び MF を吸入投与したとき，薬物間相互作用が生じる可能性は低い。さらに，臨床試験においてインダカテロール及び MF 間の薬物間相互作用試験（E2102 試験）を行った結果，インダカテロール及び MF の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss は，QMF，単剤，及び MF とインダカテロールの併用投与間で同程度であることが示された。したがって，QMF を用いた新たな *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験は実施していない。インダカテロール及び MF の既知のデータは 2.7.2-3.1.6 項に示した。

3.1.5 排泄

インダカテロール及び MF の排泄は単剤開発時に検討されている。QMF の排泄について単剤との差は予想されないため，QMF を用いた追加の臨床試験は実施していない。インダカテロール及び MF の既知のデータは 2.7.2-3.1.7 項に示した。

3.1.6 部分集団における薬物動態

QMF を吸入投与したとき，健康被験者と喘息患者との間で，インダカテロール及び MF の定常状態の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

QMF を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F（末梢コンパートメント）に対して，体重，年齢，性別，人種（民族），喫煙状態，並びにベースラインの推定糸球体濾過量及び FEV_1 は臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった。

QMF は成人喘息患者を治療対象とし，12 歳未満の患者では評価されていない。青年期の喘息患者（12～18 歳）より得られたデータに基づくと，インダカテロール及び MF の定常状態での血漿中トラフ濃度及び Cmax,ss は，成人患者と青年期の患者間で同程度であった。

日本人及び白人健康被験者に QMF を反復投与したときの投与初日及び 14 日目の，インダカテロール及び MF の薬物動態に民族の影響は認められなかった（E1101 試験）。喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析では，QMF を投与したときのインダカテロール及び MF の AUC0-24h 及び Cmax について，日本人患者は日本人以外の患者と比較して，臨床的に意味のある民族の影響は認められなかった。

腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした QMF の臨床試験は実施していない。QMF の薬物間相互作用試験（E2102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果から，QMF 投与時とインダカテロール及び MF の単剤投与時の全身曝露量は同程度であった。さらに母集団薬物動態解析において，ベースラインの推定糸球体濾過量は，インダカテロール及び MF の共変量ではなかったことから，腎機能障害患者に対する推奨用量は，単剤投与時の結果を QMF に外挿できると考えられる。QMF を投与したときの腎機能障害患者に対するインダカテロール及び MF の薬物動態への影響は検討されていないが，単剤の薬物動態プロファイルに基づくといずれも用量調節は必要ないと考えられた。

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした QMF の臨床試験は実施していない。QMF の薬物間相互作用試験（E2102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果から，QMF 投与時とインダカテロール及び MF の単剤投与時の全身曝露量は同程度であったことから，肝機能障害患者に対する推奨用量は，単剤投与時の結果を QMF に外挿できると考えられる。

軽度及び中等度肝機能障害患者では，インダカテロール及び MF の全身曝露量に肝障害による変化は認められなかった。

以上より，軽度及び中等度の肝機能障害患者では，インダカテロール及び MF のいずれも用量調整は必要ないと考えられた。高度の肝機能障害患者における QMF の薬物動態への影響は不明である。

3.1.7 薬物間相互作用

Breezhaler を用いて QMF 高用量，インダカテロールと MF の単剤併用，インダカテロール及び MF 単剤の反復吸入投与を行って薬物間相互作用を評価した結果，インダカテロール及び MF 間に相互作用は認められなかった（E2102 試験）。

QMF を用いた薬物間相互作用試験は実施していないため，QMF の薬物間相互作用に関する情報は，個々の成分の薬物間相互作用の情報に基づいている。インダカテロール及び MF の既知のデータは 2.7.2-3.2 項に示した。

3.2 薬力学

QMF149 の開発プログラムにおいて，QMF（低用量，中用量，高用量）では，対応する MF（200，400，800 μg）に比べて一貫して呼吸機能が改善した。

3.2.1 薬力学試験の概略

QMF149 の主要及び副次的な薬力学的効果を以下に示す。

投与直後の FEV_1

投与開始当日（Day 1）の投与後 5 分から気管支拡張効果を示した（B2301 試験）。

- Day 1 の投与後 5 分の FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 高用量群で 0.176 L，MF 高用量群で 0.035 L，QMF 中用量群で 0.167 L，MF 中用量群で 0.015 L，S/F 50/500 μg 群で 0.122 L であった。
- Day 1 の投与後 5 分の FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（LS mean）は，QMF 高用量群 − MF 高用量群で 0.142 L，QMF 中用量群 − MF 中用量群で 0.152 L，QMF 高用量群 − S/F 50/500 μg 群で 0.0553 L であり，いずれも改善の程度は QMF 群の方が大きかった（$p < 0.001$）。

投与後 1 時間の FEV_1

Day 1 の投与後 1 時間の FEV_1 の LS mean は，QMF 高用量群で 0.241 L，MF 高用量群で 0.063 L，QMF 中用量群で 0.244 L，MF 中用量群で 0.039 L，S/F 50/500 μg 群で 0.234 L であった（B2301 試験）。また，Day 1 の投与後 1 時間の FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 高用量群で 0.194 L，QMF 中用量群で 0.182 L，S/F 50/500 μg 群で 0.157 L であった（B2302 試験）。

FEV_1 の 24 時間プロファイル

QMF149 の投与後 24 時間までの FEV_1 プロファイルを MF と比較した試験はないが，Day 2 のトラフ FEV_1（pre-dose FEV_1）の変化量の群間差は，QMF 高用量群 − MF 高用量群で 0.136 L，QMF 中用量群 − MF 中用量群で 0.181 L であった（B2301 試験）。この結果は，MF の持続的な肺機能の改善効果，及びインダカテロール単剤の投与後 24 時間にわたる肺機能の改善効果とも一致する（A2210 試験）。

朝及び夕投与時の FEV_1

LAMA（グリコピロニウム）を加えた 3 剤配合剤である QVM149 の臨床試験（B2209 試験）では，Day 14 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の加重平均値のプラセボ群との群間差（LS mean）は，QVM 朝投与で 0.610 L，夕投与で 0.615 L であった。また，朝投与と夕投与の比較では，FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の差（LS mean）は−0.006 L であり，投与時間（朝又は夕投与）の影響を受けることなく FEV_1 を改善した。

LAMA は薬力学作用に投与時間が影響しないことから（Calverley et al. 2003），QVM149 での結果は QMF149 にも同様にあてはまると考えられる。

効果減弱

効果減弱することなく投与期間を通して呼吸機能（トラフ FEV_1）の改善が持続した（B2301 試験）。

QMF の各配合有効成分のデータ，QMF と各配合有効成分との薬力学データを評価していることから，QMF 及び各配合有効成分の副次的な薬力学的作用を評価する新たな試験は実施していない。

3.2.2 曝露-反応関係

QMF のインダカテロール及び MF の作用は肺に局所的であるため血漿中濃度-有効性の反応関係は検討しなかった。

3.3 臨床薬理の結論

Breezhaler を用いて QMF で使用されるインダカテロール酢酸塩及びインダカテロールマレイン酸塩を吸入投与したときのインダカテロールの全身曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss）は，両塩間で同程度であった（B2203 試験）。

Breezhaler を用いて QMF，インダカテロールと MF の単剤併用，インダカテロール及び MF 単剤の反復吸入投与を行って薬物間相互作用を評価した結果，インダカテロール及び MF 間に相互作用は認められなかった（E2102 試験）。

定常状態における QMF の各成分の全身曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss）は，MF とインダカテロールの単剤併用，MF 単剤及びインダカテロール単剤と同程度であった（E2102 試験）。喘息患者における MF の定常状態での血漿中トラフ濃度は，QMF の 3 用量すべてにおいて（QMF 150/80 µg，QMF 150/160 µg，QMF 150/320 µg），対応する用量の MF（200 µg，400 µg，800 µg Twisthaler）間で同程度であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。

QMF を吸入投与したとき，健康被験者と喘息患者との間で，インダカテロール及び MF の定常状態の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

喘息患者における QMF 低用量，QMF 中用量及び QMF 高用量を投与したときのインダカテロールの定常状態での血漿中トラフ濃度は，COPD 患者におけるインダカテロールマレイン酸塩 150 µg を単独投与したときの定常状態での血漿中トラフ濃度と同程度であった（B2301 試験及び B2302 試験）。

QMF を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F に対して，体重，年齢，性別，人種（民族），喫煙状態，並びにベースラインの推定糸球体濾過量及び FEV_1 は臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった。日本人及び白人健康被験者を対象とした

E1101 試験，並びに喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析において，QMF を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の全身曝露量に民族の影響は認められなかった。

各成分間の薬物間相互作用を検討した E2102 試験の結果，及び第 III 相試験で定常状態における QMF と各単剤投与間で血漿中トラフ濃度が同程度であったことから，部分集団（肝障害及び腎障害患者）における用量調整並びに薬物間相互作用に関する情報は単剤投与の結果を QMF に外挿することができると考えられる。

QMF149 の主な薬力学的効果を以下に示す。

- 投与開始当日（Day 1）の投与後 5 分から気管支拡張効果を示した。
- 投与後 24 時間のトラフ FEV_1 は，対応する用量の QMF 群に比べて改善した。
- 投与後 1 時間の FEV_1 は，S/F 50/500 μg に比べて改善した。
- 投与時間（朝又は夕投与）の影響を受けることなく呼吸機能を改善した。
- 効果減弱することなく投与期間を通して呼吸機能（トラフ FEV_1）の改善が持続した。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

QMF の喘息に対する有効性は，3 つの第 III 相試験（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験）を評価資料として評価した。B2301 試験及び B2303 試験は QMF の有効性を検証した国際共同第 III 相比較対照試験であり，いずれも日本が参加した。B1305 試験は QMF 高用量の長期投与時の安全性評価を主要目的とした国内非対照試験である。

B2301 試験及び B1305 試験は，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で主要解析（データカットオフ日：B2301 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）又は中間解析（B1305 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し，すべての被験者が 52 週間の評価及び追跡調査を完了するか，治験参加を早期に中止した時点で最終解析を実施した。本書では，B2301 及び B2303 試験の主要解析結果を主に示し，B2301 試験及び B2303 試験の主要解析での日本人部分集団の結果及び B1305 試験の中間解析の結果は 4.4.2 項に示す。また，最終解析で得られた B2301 試験及び B1305 試験の 52 週間投与時の長期有効性の結果は 4.5.1 項に示す。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

QMF の有効性を評価した第 III 相試験（B2301 試験，B2303 試験，及び B1305 試験）の試験デザインの概略を以下に示す。各試験の試験デザインの詳細は，2.7.3-1.1.1 項に示した。

検証試験（B2301 試験）

B2301 試験は，ICS 中用量又は高用量若しくは LABA/ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者を対象に QMF の有効性，安全性，及び薬物動態を評価する，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（MF，S/F），トリプルダミー，並行群間比較試験である。主要目的は，Week 26 のトラフ FEV_1 を指標に，QMF 中用量（150/160 μg）の MF 中用量（400 μg）に対する優越性又は QMF 高用量（150/320 μg）の MF 高用量（800 μg）に対する優越性を検証することとした。また，QMF 高用量の S/F（LABA/ICS 高用量に相当）（販売名：アドエア）に対する有効性（非劣性）を評価することとした。

本試験は，スクリーニング期（最長 2 週間），導入期（2 週間），二重盲検期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 4 期から構成される。

導入期では，スクリーニング期で適格性が確認されたすべての被験者に対し，治験薬投与前の喘息治療薬を一定にする目的で，ICS 低用量であるフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg を 1 日 2 回 2 週間，非盲検下で投与した。導入期終了時に ICS 低用量を服用しても喘息コントロールが不十分であった被験者は，二重盲検期へ移行した。二重盲検期では，Day 1 に，年齢（12～17 歳又は 18 歳以上）及び地域を層別因子とし，被験者を QMF 中用量群，QMF 高用量群，MF 中用量群，MF 高用量群，又は S/F 群のいずれかに 1：1：1：1：1 の比でランダム化した。QMF

は Breezhaler を用いて中用量又は高用量を 1 日 1 回，MF は Twisthaler を用いて中用量は 1 日 1 回，高用量は 1 日 2 回，S/F は Accuhaler（別名：Diskus）を用いて 50/500 μg を 1 日 2 回，二重盲検下で 52 週間吸入投与した。[redacted]ため，QMF の試験（B2301 試験及び B2303 試験）では，[redacted] MF の用量 [redacted]μg，[redacted]μg，[redacted]μg）[redacted]となるよう，Breezhaler 使用時の MF の用量をそれぞれ 80 μg，160 μg，320 μg と設定した（4.2 項）。なお，本試験では，3 種類の吸入器を用いることから，トリプルダミー法を用い盲検性を維持した。

レスキュー薬は，試験期間を通じて短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist，SABA）であるサルブタモール（別名アルブテロール）を使用可とした。評価への影響を除外するため，スパイロメトリー測定前 6 時間以内の使用は可能な限り避けることとした。

検証試験（B2303 試験）

B2303 試験は，ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者を対象に QMF の有効性及び安全性を評価する，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（MF），ダブルダミー，並行群間比較試験である。主要目的は，Week 12 のトラフ FEV_1 を指標に，QMF 低用量（150/80 μg）の MF 低用量（200 μg）に対する優越性を検証することとした。

本試験は，スクリーニング期（最長 2 週間），導入期（3 週間），二重盲検期（12 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 4 期から構成される。

導入期では，スクリーニング期で適格性が確認されたすべての被験者に対し，治験薬投与前の喘息治療薬を一定にする目的で，ICS 低用量であるフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg を 1 日 2 回 3 週間，非盲検下で投与した。導入期終了時に ICS 低用量を服用しても喘息コントロールが不十分であった被験者は，二重盲検期へ移行した。二重盲検期では，Day 1 に，年齢（12～17 歳又は 18 歳以上）及び地域を層別因子とし，被験者を QMF 低用量群又は MF 低用量群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。QMF は Breezhaler を用いて低用量を 1 日 1 回，MF は Twisthaler を用いて低用量を 1 日 1 回，二重盲検下で 12 週間吸入投与した。なお，本試験では，2 種類の吸入器を用いることから，ダブルダミー法を用い盲検性を維持した。レスキュー薬の使用方法は B2301 試験と同一とした。

第 III 相検証試験（B2301 試験及び B2303 試験）の試験デザインの妥当性

第 III 相検証試験（B2301 試験及び B2303 試験）の対象患者，対照薬，及び有効性評価項目の設定根拠を以下に示す。

- 対象患者

B2301 試験では，GINA step 3（JGL の治療ステップ 2 相当）以上の「ICS 中用量又は高用量若しくは LABA/ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者」を，B2303 試験では，LABA/ICS 低用量の併用投与が考慮される GINA step 2 及び 3（JGL の治療ステップ 1 及び 2 相当）の「ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者」を対象とした（Figure 1-1）。また，有効性評価に影響を

及ぼす可能性のある喘息以外の慢性肺疾患を有する患者は除外した（2.7.3-Table 6-1 及び Table 6-2）。

B2301 試験及び B2303 試験ともに，12 歳以上 75 歳以下（日本は 16 歳以上）の男女を対象とした。[redacted]からの助言に基づき，[redacted]こととしたが，日本では，対照薬の MF が小児喘息に対する適応がなく，また，小児に対する ICS の推奨用量は成人と異なることから 16 歳以上と設定した。

- 対照薬

B2301 試験及び B2303 試験ともに，ICS 併用下での LABA（インダカテロール）の上乗せ効果を検証するため，MF を対照薬として設定した。B2301 試験では，喘息治療薬として広く使用されている LABA/ICS 配合剤の S/F（販売名：アドエア）も対照薬として設定し，QMF 高用量の S/F 50/500 μg（LABA/ICS 高用量に相当）に対する非劣性（多重性調整なし）を評価することとした。また，MF 高用量 1 日 2 回投与群を設定し，QMF 高用量 1 日 1 回投与の MF 高用量 1 日 2 回投与に対する優越性を確認することとした。

- 有効性評価項目

B2301 試験及び B2303 試験ともに，EMA の喘息治療薬の臨床評価ガイドライン（EMA 2015）に準拠し，主要評価項目及び主要な副次評価項目をそれぞれトラフ FEV_1 及び ACQ-7 と設定した。FEV_1 は呼吸機能検査項目の一つであり，気流制限の程度を表す客観的な指標である（Reddel et al. 2009，EMA 2015）。ACQ-7 は，一般診療及び臨床試験で喘息コントロールを評価する目的で開発及びバリデートされた疾患特異的な質問票である（Juniper et al. 1999，Juniper et al. 2005，Juniper et al. 2006）。これらの評価項目は，いずれも国際的に用いられている喘息コントロールの指標である（EMA 2015，JGL 2018）。主要評価項目及び主要な副次的評価項目の評価時点は，他の喘息治療薬の臨床試験を参考に B2301 試験は Week 26，B2303 試験は Week 12 と設定した。

長期投与試験（B1305 試験）

B1305 試験は，ICS 中用量又は高用量と 1 剤以上の長期管理薬（LABA，LTRA，テオフィリン，又は抗アレルギー薬）の併用投与でコントロール不十分な日本人喘息患者を対象に，QMF の安全性及び有効性を評価する，第 III 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要目的は，有害事象を指標に，QMF 高用量（150/320 μg）を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。有効性は副次目的として評価した。

本試験は，スクリーニング期（2～4 週間），非盲検投与期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 3 期から構成される。非盲検投与期で，スクリーニング期で適格性が確認された被験者に対し，Breezhaler を用いて QMF 高用量を 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。レスキュー薬の使用方法は B2301 試験と同一とした。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，検証試験である B2301 試験及び B2303 試験の有効性評価項目，解析対象，及び解析手法の概略を示す。B2301 試験及び B2303 試験の評価方法の詳細及び B1305 試験の評価方法は 2.7.3-1.2 項及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 評価項目

本書で示す B2301 試験及び B2303 試験の有効性評価項目を Table 4-1 に示す。各評価項目の評価方法は，2.7.3-1.2 項に示した。

Table 4-1 本書で示す有効性評価項目（B2301 試験及び B2303 試験）

評価項目	B2301 試験 (Week 26)	B2303 試験 (Week 12)	解析対象集団
呼吸機能 a)			
トラフ FEV_1	◎	◎	FAS，PPS
pre-dose FEV_1	○	○	FAS
post-dose FEV_1	○	○	FAS
トラフ FVC	○	○	FAS
トラフ $FEF_{25-75\%}$	○	○	FAS
朝及び夜の PEF	○	○	FAS
喘息コントロール			
ACQ-7 スコア	●	●	FAS
ACQ-7 のレスポンダー率（ベースラインから 0.5 以上の改善）	○	○	FAS
喘息増悪			
喘息増悪の年間発現率	○	—	FAS
入院を要する又は投与中止に至った喘息増悪の発現被験者数及び発現割合	○	—	FAS

◎：主要評価項目，●：主要な副次評価項目，○：その他の副次評価項目

— = 記載なし

a) トラフ = 夕投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の測定値の平均値
pre-dose = 夕投与 45 分前及び 15 分前の測定値の平均値

4.1.2.2 解析対象集団

B2301 試験及び B2303 試験の有効性解析対象集団の定義を Table 4-2 に示す。本試験の有効性の主要解析対象集団は FAS とした。

Table 4-2 有効性の解析対象集団の定義（B2301 試験及び B2303 試験）

解析対象集団	定義
RAN	治験薬投与の有無を問わず，ランダム化されたすべての被験者。
FAS	RAN のうち，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者。 ITT の原則に従い，ランダム化された投与群に基づいて解析した。

解析対象集団	定義
PPS	FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者。 実際の投与群に基づいて解析した。

RAN = ランダム化集団，FAS = 最大の解析対象集団，PPS = per protocol set，ITT = intention-to-treat

4.1.2.3 解析方法

本項では，主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析方法の概要を示す。その他の副次評価項目，部分集団解析の詳細は 2.7.3-1.2.3 項に示した。

4.1.2.3.1 B2301 試験

主要評価項目

主要評価項目を Week 26 のトラフ FEV_1（夕投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値）とし，QMF 中用量の MF 中用量に対する優越性，及び QMF 高用量の MF 高用量に対する優越性を，以下の帰無仮説に基づき検証した。

- H_1：Week 26 のトラフ FEV_1 で QMF 中用量群は MF 中用量群と差がない。
- H_2：Week 26 のトラフ FEV_1 で QMF 高用量群は MF 高用量群と差がない。

主要解析には反復測定混合効果モデル（MMRM）を用い，各投与群の最小二乗平均（LS mean），群間差（QMF 群－MF 群）の推定値，標準誤差，両側 95%信頼区間（CI），及び p 値を推定した。推定には，制限付き最尤法を使用した。モデルには，投与群，年齢（12～17 歳又は 18 歳以上），地域，来院（Week 52 までの，データが得られたすべての規定来院を含む），及び投与群と来院の交互作用を固定効果，ベースライン（Day 1 の初回投与 45 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値），ベースラインと来院の交互作用，可逆性検査での SABA 吸入前の FEV_1 及び吸入 15～30 分後の FEV_1 を共変量，地域でネストした実施医療機関を変量効果として含めた。この混合効果モデルでは，無構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。分母の自由度は Kenward-Roger（Kenward and Roger 1997）近似法を用いて推定した。Missing at random（MAR）の仮定の下，欠測値は補完しなかった。

補助的解析及び感度分析

主要解析結果の頑健性を評価するため，PPS を対象に主要解析と同じ MMRM を用い補助的解析を実施した。また，FAS を対象に，主要解析の MAR の仮定からの逸脱の影響を評価する感度分析（tipping point analysis）を実施した。

主要な副次評価項目

主要な副次評価項目を Week 26 の ACQ-7 スコアとし，QMF（中高用量併合群）の MF（中高用量併合群）に対する優越性を，以下の帰無仮説に基づき検証した。併合群間差から MF 併用下でのインダカテロールの上乗せ効果を推定した。

- H_3：Week 26 の ACQ-7 スコアで QMF 中高用量併合群は MF 中高用量併合群と差がない。

主要解析と同じ MMRM を用い，ベースラインの FEV_1 の代わりにベースラインの ACQ-7 スコアを用いて解析した。ACQ-7 の各項目に対する欠測方法は 2.7.3-1.2.3 項に示した。

検定の多重性の調整

主要評価項目及び主要な副次評価項目に対する解析では，3 つの帰無仮説（H_1，H_2，H_3）を trimmed Simes test（Brannath et al. 2009）に基づく検定手順により，全体の第 1 種の過誤率を両側 5%に制御した。その他の解析では，検定の多重性は調整しなかった（2.7.3-1.2.3 項）。

4.1.2.3.2 B2303 試験

主要評価項目は Week 12 のトラフ FEV_1，主要な副次評価項目は Week 12 の ACQ-7 スコアとした。各評価項目について，QMF 低用量の MF 低用量に対する優越性を，B2301 試験の主要解析及び主要な副次評価と同様の解析方法により評価した。ただし，主要評価項目の検定で p 値が 0.05 以下であった場合に限り主要な副次評価を実施することにより，多重性を調整した。その他の解析では，検定の多重性は調整しなかった（2.7.3-1.2.3 項）。

4.2 第 III 相検証試験の用法・用量設定の根拠

QMF の第 III 相検証試験で設定した用法用量は，単剤承認時の用法用量及び各有効成分の臨床薬理試験成績に基づき検討した。本項では，第 III 相検証試験で設定した各有効成分の用法用量の設定根拠をインダカテロール酢酸塩，MF の順に示す。申請用法用量の設定根拠の詳細は，2.7.3-4 項に示した。なお，QMF の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要を 2.7.3-Table 1-4 に示し，各臨床薬理試験の成績は「2.7.2 臨床薬理試験」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各治験総括報告書に示した。

4.2.1 インダカテロール酢酸塩

本項では，インダカテロールの塩の選択及び選択したインダカテロール酢酸塩の用法用量を検討した結果を以下に示す。

4.2.1.1 インダカテロールの塩の選択

外国人喘息患者 30 名を対象に，インダカテロールマレイン酸塩，酢酸塩，及びキシナホ酸塩 400 µg を Breezhaler を用いて 1 日 1 回 7 日間投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した，4 期クロスオーバー試験（D2301 試験）の結果，主要評価項目である Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（インダカテロール－プラセボ）及び曝露量は群間で同程度であった。Day 1，Day 2，及び Day 7 の吸入 5 分以内の咳嗽の発現率は，マレイン酸塩（45%～59%）に比べ酢酸塩（7%～14%）で低かった（5.3.4.2-5-D2301 試験-Table 14.3-6.1）。また，外国人喘息患者 54 名を対象に，インダカテロールマレイン酸塩及び酢酸塩 150 µg を Breezhaler を用いて 1 日 1 回 14 日間投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した，3 期クロスオーバー試験（B2203 試験）の結果，主要評価項目である Day 14 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変

化量の群間差（インダカテロール－プラセボ）及び曝露量は，群間で同程度であり，安全性及び忍容性が確認された。咳嗽の発現率はマレイン酸塩（23.5%）に比べ酢酸塩（0%）で低かった（5.3.4.2-4-B2203 試験-Table 14.3.1-1.1）。以上を踏まえ，インダカテロール酢酸塩を選択した。

4.2.1.2 インダカテロールの用量−反応関係

インダカテロールマレイン酸は COPD の適応で承認されており，COPD に対する有効性及び安全性は，開発及び市販後データから裏付けられている。喘息は，COPD と病態及び病因が異なるものの，いずれの疾患も気流制限を伴う気道閉塞を特徴とし（Fabbri et al. 2003，Soriano et al. 2003），気管支拡張を基礎治療の一つとしている点が共通している。また，国内外で既に市販されている気管支拡張薬の LABA（サルメテロール），及び LABA/ICS 配合剤（ビランテロール/フルチカゾン）は，喘息及び COPD で同一の承認用量である。

インダカテロール酢酸塩の用法用量（150 µg，1 日 1 回）は，喘息患者を対象に ICS 単剤との併用下で実施した 3 つのインダカテロールの用量反応試験（外国 B2357 試験，外国 A2210 試験，国際共同 E2203 試験）の結果に基づき検討した。なお，いずれの試験も Breezhaler を用いた。

B2357 試験で，インダカテロールマレイン酸塩 18.75 µg，37.5 µg，75 µg，又は 150 µg を 14 日間，1 日 1 回投与した結果，主要評価項目である Day 15 のトラフ FEV_1 はプラセボ群に対しインダカテロール 75 µg 群で有意に大きくなり，150 µg 群でも 75 µg 群と同程度の FEV_1 の改善が確認された（5.3.4.2-3-B2357 試験-Table 14.2-1.1）。また，A2210 試験で，インダカテロールマレイン酸塩 37.5 µg，55 µg，75 µg，又は 150 µg（いずれも 1 日 1 回），27.5 µg（1 日 2 回）を単回投与した結果，主要評価項目である Day 1 の FEV_1 AUC0-24h のベースラインからの変化量は，いずれの用量でもプラセボに対し有意な差が認められ，37.5 µg，75 µg，及び 150 µg で用量-反応関係がみられた（5.3.4.2-2-A2210 試験-Figure 11-1）。

E2203 試験で，喘息患者 335 名（うち，日本人 74 名）を対象にインダカテロール酢酸塩 75 µg 又は 150 µg を 1 日 1 回，12 週間投与した結果，主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（インダカテロール－プラセボ）［LS mean（95%CI）］は，75 µg 群で 0.080（0.0133，0.1471） L，150 µg 群で 0.106（0.0403，0.1722） L であり，いずれの用量でもプラセボ群に対し有意な差が認められた（それぞれ $p = 0.019$，$p = 0.002$，MMRM モデル）。インダカテロールの用量間では，Week 12 までのすべての評価時点でトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は 75 µg 群に比べ 150 µg 群で大きく，PEF 及びレスキュー薬の使用回数でも，75 µg 群に比べ 150 µg 群で改善の程度は大きかった（5.3.4.2-1-E2203 試験-Table 14.2-1.11a2，Table 14.2-4.2a1，Table 14.2-4.2b1，Table 14.2-5.4.2）。安全性はいずれの用量群でもプラセボ群と大きな違いはみられず，安全性及び忍容性は用量間で同程度であった（5.3.4.2-1-E2203 試験-Table 14.3.1-2.1）。また，Day 1 及び Day 14 の全身曝露量は，インダカテロール 75 µg 群及び 150 µg 群で用量に依存し増加した（5.3.4.2-1-E2203 試験-Table 14.2-9.2）。

4.2.2 MF

国内の治療ガイドラインでは，ICS を中心に治療することが推奨されており，症状に応じ ICS の用量を低，中，又は高用量に増減する。MF（販売名アズマネックス）は，気管支喘息に対し適応を取得しており，Twisthaler を用い，200 μg/日，400 μg/日，又は 800 μg/日を 1 日 2 回（欧州では 1 日 1 回又は 1 日 2 回）吸入投与する。MF の用量は，治療ガイドライン上，それぞれ低，中，高用量と位置づけられている（JGL 2018）。

Breezhaler での MF の用量

本剤の開発では，吸入器として Breezhaler を使用するため，Twisthaler 使用時の MF 低，中，高用量（それぞれ 200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）に相当する Breezhaler 使用時の MF 用量を，[redacted]を踏まえて設定した。本検討結果の詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「2.7.2 臨床薬理試験」に示した。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

項），Breezhaler 使用時の QMF に配合する MF の用量は低，中，高用量でそれぞれ 80 µg，160 µg，320 µg と決定された。

以上を踏まえ，QMF の各有効成分の用量を，150/80 µg，150/160 µg，150/320 µg と設定した。

4.3 目標適応症に対する有効性

国際共同第 III 相検証試験である B2301 試験及び B2303 試験の有効性の結果を本項に，国内長期投与試験である B1305 試験の有効性の結果を 4.4.2 項に示す。

4.3.1 被験者の内訳

B2301 試験

3890 名がスクリーニングされ，このうち 2216 名がランダム化された（QMF 高用量群 445 名，QMF 中用量群 439 名，MF 高用量群 442 名，MF 中用量群 444 名，S/F 群 446 名，以下同順）。Week 26 のデータカットオフ時点で Week 52 の投与を完了した被験者，継続中であった被験者，中止した被験者の割合は，いずれの群でもそれぞれ約 60%，約 30%，約 10%であり，群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は，いずれの投与群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（4.0%～7.9%）。

ランダム化された 2216 名のうち，治験薬が投与されなかった 9 名を除く 2207 名（443 名，437 名，440 名，443 名，444 名）を FAS に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱があった 309 名を除く 1901 名（372 名，382 名，381 名，386 名，380 名）を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，いずれの投与群も選択・除外基準違反であった（2.7.3-3.1.2 項）。

最終解析の結果，ランダム化された 2216 名のうち，52 週間の治験薬投与期を完了した被験者は 2054 名（92.7%）であった。治験薬投与を完了した被験者の割合及び治験薬を投与中止した被験者の割合は，いずれの群でもそれぞれ約 90%，約 10%であり，投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は，いずれの群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（2.7.3-3.1.2 項）。

B2303 試験

1362 名がスクリーニングされ，このうち 802 名がランダム化された（QMF 低用量群 398 名，MF 低用量群 404 名，以下同順）。ランダム化された 802 名のうち 7 名（2 名，5 名）は治験薬を投与されず，残りの 768 名が試験を完了し，27 名が中止した。中止した被験者の割合は QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも低かった（2.5%，4.2%）。主な中止理由は，いずれの投与群も有害事象，被験者又は代諾者の申し出であった。

ランダム化された 802 名のうち，治験薬が投与されなかった 7 名及び 2 回以上又は他試験にランダム化された 1 名を除く 794 名（395 名，399 名）を FAS に含めた。FAS のうち，治験実施計

画書からの重大な逸脱があった 73 名を除く 721 名（359 名，362 名）を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，いずれの投与群も選択・除外基準違反であった（2.7.3-3.1.2 項）。

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

B2301 試験

RAN 全体での年齢の平均値は 47.9 歳であり，12～17 歳が 4.8%，18～64 歳が 81.8%を占めた。女性（58.3%）の割合が男性（41.7%）よりも高かった。人種は白人が 70.4%を占め，次いでアジア人（22.2%）が多かった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 10.6（0.6～72.7）年であり，約半数の被験者が喘息と診断されてから 10 年を超えていた。約 3 割の被験者が試験開始前 1 年以内に喘息増悪の経験があった。約 7 割の被験者が LABA/ICS 低用量，約 3 割が LABA/ICS 中又は高用量の治療を受けていた。導入期開始時及びランダム化前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値はそれぞれ 65.4%，67.3%であり，気道可逆性は，約 9 割の被験者が導入期の検査から，約 1 割が過去の記録から確認された。導入期開始時の FEV_1 の可逆性の平均値は 22.8%（FEV_1 変化量の平均値は 0.451 L）であった。ランダム化前の ACQ-7 スコアの平均値は 2.30 であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.3，2.7.3-3.1.3 項）。本試験の被験者集団は，ICS 中用量又は高用量若しくは LABA/ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者の特徴をよく反映していた。主な背景因子，疾患特性，及び呼吸機能検査値に群間で不均衡はみられなかった。

B2303 試験

RAN 全体での年齢の平均値は 45.6 歳であり，18～64 歳が 78.6%を占めた。女性（60.8%）の割合が男性（39.2%）よりも高かった。人種は白人が 65.7%を占め，次いでアジア人（24.8%）が多かった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 10.3（0.3～63.9）年であり，約半数の被験者が喘息と診断されてから 10 年を超えていた。約 4 割の被験者が ICS 低用量，約 6 割が LABA/ICS 低用量の治療を受けていた。導入期開始時及びランダム化前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値はそれぞれ 72.7%，75.1%であり，気道可逆性は，約 9 割の被験者が導入期の検査から，約 1 割が過去の記録から確認された。導入期開始時の FEV_1 の可逆性の平均値は 20.7%（FEV_1 変化量の平均値は 0.456 L）であった。ランダム化前の ACQ-7 スコアの平均値は 2.27 であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.3，2.7.3-3.1.3 項）。本試験の被験者集団は，ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者の特徴をよく反映していた。主な背景因子，疾患特性，及び呼吸機能検査値に群間で不均衡はみられなかった。

4.3.3 有効性の結果

本項では，呼吸機能，喘息コントロール，喘息増悪の順に有効性の結果を示す。その他の有効性の結果は 2.7.3-3.2 項に示した。

4.3.3.1 呼吸機能

4.3.3.1.1 トラフ FEV_1

トラフ FEV_1 は，投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値と定義した。

B2301 試験

Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 高用量群 0.279 L，MF 高用量群 0.150 L，QMF 中用量群 0.286 L，MF 中用量群 0.075 L であった（Table 4-4）。

主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.130（0.086，0.173） L，中用量で 0.211（0.167，0.255） L であった。いずれの用量でも群間に有意な差が認められ，QMF 高用量の MF 高用量に対する優越性及び QMF 中用量の MF 中用量に対する優越性が検証されたことから（いずれも調整後 $p < 0.001$），LABA（インダカテロール）配合による気管支拡張効果が示された（Table 4-3）。

また，PPS を対象とした補助的解析，MMRM モデルでの MAR の仮定からの逸脱の影響を評価した感度分析（tipping point analysis）の結果，主要解析の結果の頑健性が示された（2.7.3-3.2.1 項）。

Table 4-3 Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（主要評価項目）（B2301 試験，FAS）

Comparison	LS mean (SE)	(95% CI)	p-value	Adjusted p-value [a)]
QMF high – MF high	0.130 (0.0224)	(0.086, 0.173)	< 0.001	< 0.001*
QMF medium – MF medium	0.211 (0.0224)	(0.167, 0.255)	< 0.001	< 0.001*

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.1

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in trough FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline FEV_1*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

a) A testing procedure based on the trimmed Simes test is used to control the family-wise type-I error rate at the two-sided 5% significance level. The family for the overall type-I error rate control contains 3 hypotheses: 2 hypotheses for the primary endpoint trough FEV_1 (for comparing QMF high vs. MF high and QMF medium vs. MF medium) and one hypothesis for the key secondary endpoint ACQ-7 (for comparing QMF vs. MF combined doses). * indicates statistically significant.

QMF 高用量群と S/F 群の比較では，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 高用量群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は 0.036（−0.008，0.080） L であり，95% CI の下限が非劣性マージンである−90 mL を上回ったことから，QMF 高用量の S/F に対する非劣性が示された（2.7.3-3.2.1 項）。

Day 2 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.136（0.104，0.168） L，中用量で 0.181（0.149，0.212） L であり，

トラフ FEV_1 は，Day 2 及び Week 26 のいずれの評価時点でも，QMF 高用量群及び QMF 中用量群では，対応する用量の MF 群に比べて改善した。

S/F 群との比較では，Day 2 及び Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 高用量群 − S/F 群）［LS mean（95% CI）］は，それぞれ−0.001（−0.033，0.030） L，0.036（−0.008，0.080） L であり，QMF 高用量群と S/F 群で同程度に改善した（Table 4-4）。

Table 4-4 Week 26 までのトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Visit	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
						LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 2	QMF high	432	2.118	0.212 (0.0117)	QMF high − MF high	0.136 (0.0163)	(0.104, 0.168)	< 0.001
					QMF high − S/F	−0.001 (0.0162)	(−0.033, 0.030)	0.927
	QMF medium	430	2.125	0.206 (0.0118)	QMF medium − MF medium	0.181 (0.0161)	(0.149, 0.212)	< 0.001
	QMF medium + high	862	2.122	0.209 (0.0085)	QMF medium+high − MF medium+high	0.158 (0.0115)	(0.136, 0.181)	< 0.001
	MF high	410	2.133	0.076 (0.0120)				
	MF medium	435	2.083	0.025 (0.0117)				
	MF medium + high	845	2.107	0.051 (0.0087)				
	S/F	419	2.048	0.213 (0.0119)				
Day 184	QMF high	396	2.127	0.279 (0.0159)	QMF high − MF high	0.130 (0.0224)	(0.086, 0.173)	< 0.001
					QMF high − S/F	0.036 (0.0222)	(−0.008, 0.080)	0.106
	QMF medium	389	2.124	0.286 (0.0160)	QMF medium − MF medium	0.211 (0.0224)	(0.167, 0.255)	< 0.001
	QMF medium + high	785	2.126	0.283 (0.0115)	QMF medium+high − MF medium+high	0.170 (0.0159)	(0.139, 0.201)	< 0.001
	MF high	373	2.130	0.150 (0.0163)				
	MF medium	376	2.111	0.075 (0.0162)				
	MF medium + high	749	2.120	0.112 (0.0117)				
	S/F	391	2.024	0.243 (0.0160)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.2

Number of patients included in the analysis: QMF high: N = 439, QMF medium: N = 433, MF high: N = 435, MF medium: N = 441, S/F: N = 441

n: the number of patients with data at respective visit. Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective visit.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in trough FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV_1 * visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

The comparison of QMF medium+high vs. MF medium+high is based on combined effects of QMF medium & high and MF medium & high derived by weighting treatment groups equally.

Baseline raw means are not from the model.

Day 184 = Week 26

B2303 試験

主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群 − MF 群）［LS mean（95% CI）］は，0.182（0.148，0.217） L であった。群間に有意な差が認

められ，QMF 低用量の MF 低用量に対する優越性が検証されたことから（調整後 $p < 0.001$），LABA（インダカテロール）配合による気管支拡張効果が示された（Table 4-5）。

また，PPS を対象とした補助的解析，MMRM モデルでの MAR の仮定からの逸脱の影響を評価した感度分析（tipping point analysis）の結果，主要解析の結果の頑健性が示された（2.7.3-3.2.1 項）。

Table 4-5 Week 12 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（主要評価項目）（B2303 試験，FAS）

Treatment comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value	Reject null hypothesis
QMF low − MF low	0.182 (0.0175)	(0.148, 0.217)	< 0.001	Yes

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-1.1

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in trough FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + age group (12-17, ≥18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline FEV_1*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Day 2 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群 − MF 群）［LS mean（95% CI）］は，0.132（0.105，0.158）L であり，トラフ FEV_1 は，Day 2 及び Week 12 のいずれの評価時点でも，QMF 低用量群では MF 低用量群に比べて改善した（Table 4-6）。

Table 4-6 Week 12 までのトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS）

						Treatment difference		
Visit	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 2	QMF low	389	2.326	0.162 (0.0108)	QMF low − MF low	0.132 (0.0134)	(0.105, 0.158)	< 0.001
	MF low	393	2.317	0.030 (0.0108)				
Day 85	QMF low	377	2.346	0.234 (0.0134)	QMF low − MF low	0.182 (0.0175)	(0.148, 0.217)	< 0.001
	MF low	375	2.323	0.051 (0.0134)				

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-1.2

Number of patients included in the analysis: QMF low: N = 394, MF low: N = 395

n is the number of patients with data at respective visit. Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective visit.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in trough FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV_1 * visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

Day 85 = Week 12

4.3.3.1.2 Pre-dose FEV_1

B2301 試験

Pre-dose FEV_1 は，投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV_1 の平均値と定義した。

Week 26 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 高用量群 0.261 L，MF 高用量群 0.137 L，QMF 中用量群 0.248 L，MF 中用量群 0.054 L，S/F 群 0.224 L であった。群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.124（0.081，0.166） L，中用量で 0.194（0.151，0.237） L であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群では，対応する用量の MF 群に比べて Week 26 の pre-dose FEV_1 が改善した。S/F 群との群間差（QMF 高用量群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は 0.037（−0.006，0.079） L であり，Week 26 の pre-dose FEV_1 は QMF 高用量群と S/F 群で同程度に改善した（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.1，2.7.3-3.2.1 項）。

B2303 試験

Week 4，Week 12 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，Week 4 で 0.176（0.145，0.207） L，Week 12 で 0.177（0.144，0.210） L であり，いずれの時点でも，QMF 低用量群では，MF 低用量群に比べて pre-dose FEV_1 が改善した（2.7.3-3.2.1 項）。

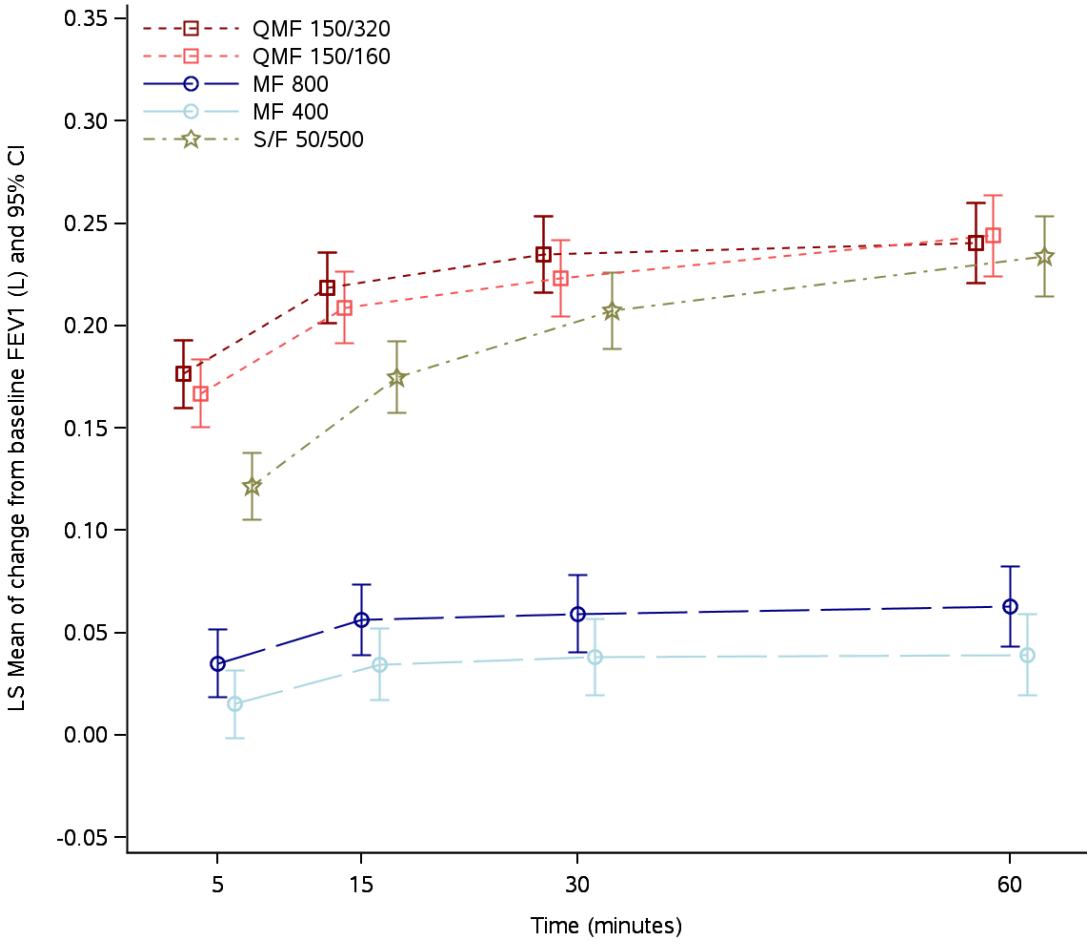
4.3.3.1.3 Post-dose FEV_1

効果発現が早く，かつ持続的な効果を示す気管支拡張薬は，喘息症状を速やかに緩和させることから患者の治療満足度が高く，服薬アドヒアランスの改善につながることが期待されている（Cazzola et al. 2015，Murphy and Bender 2009）。

B2301 試験

QMF 高用量群及び QMF 中用量群の Day 1 の投与 5 分～1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量は，対応する用量の MF 群に比べ大きかった。Day 1 の投与 5 分～1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）（LS mean）は，高用量で 0.142～0.178 L，中用量で 0.152～0.205 L であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群では，対応する用量の MF 群に比べて投与後早期から FEV_1 が改善した。S/F 群との比較では，Day 1 の投与 5 分～1 時間後の FEV_1 の群間差（QMF 高用量群－S/F 群）（LS mean）は 0.007～0.055 L であった。投与 5 分後の FEV_1 の群間差［LS mean（95% CI）］は，0.055（0.032，0.078） L であり，QMF 高用量群で S/F 群に比べ投与直後の FEV_1 が改善した（Figure 4-1，2.7.3-3.2.1 項）。

Figure 4-1 Day 1 の post dose FEV_1 (L)のベースラインからの変化量（B2301 試験, FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.2

B2303 試験

QMF 低用量群での Day 1 の投与 5 分～1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量は，MF 低用量群に比べ大きかった。Day 1 の投与 5 分～1 時間後の FEV_1 の群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）（LS mean）は 0.129～0.164 L であり，QMF 低用量群では，MF 低用量群に比べて投与後早期から FEV_1 が改善した（2.7.3-3.2.1 項）。

4.3.3.1.4 スパイロメーターによるその他の呼吸機能検査

B2301 試験及び B2303 試験の結果から，QMF 群のいずれの用量でも，対応する用量の MF 群に比べて Week 26（又は Week 12）のトラフ FVC 及びトラフ $FEF_{25-75\%}$が改善した。また，QMF 高用量群と S/F 群でトラフ FVC 及びトラフ $FEF_{25-75\%}$で同程度の改善が確認された（2.7.3-3.2.1 項）。

4.3.3.1.5 PEF

最大呼気流量（ピークフロー，PEF）は，FEV_1 と同様に気流制限の程度を表す客観的指標である。医療機関で測定する FEV_1 と異なり，PEF は患者自身が簡易機器（ピークフローメーター）を用い自宅で測定できる。定期的な測定により PEF の日内変動を把握でき，自覚症状が乏しい場合でも喘息増悪の兆候としてみられる PEF の低下を早期に把握することで，喘息増悪に対する治療介入を可能とする。また，喘息症状が悪化しやすい夜間及び早朝は PEF が低下するため，朝の PEF は呼吸機能の重要な指標の一つである（Bagg and Hughes 1980，Pincus et al. 1995，JGL 2018）。

B2301 試験及び B2303 試験では，患者自身が朝（起床後）及び夜（治験薬の投与直前）の 1 日 2 回 PEF を測定した。

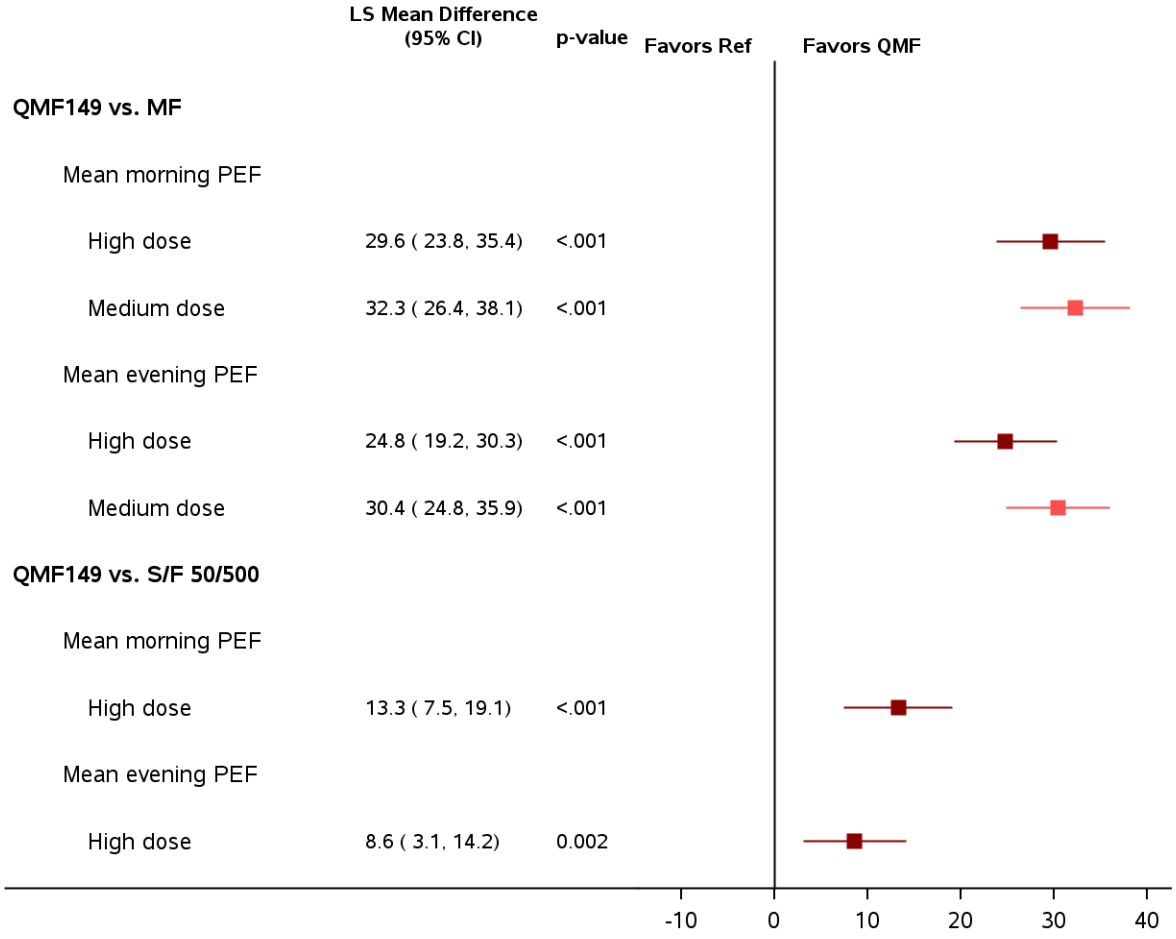
B2301 試験

Week 1～26 の朝の PEF のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 29.6（23.8，35.4） L/min，中用量で 32.3（26.4，38.1） L/min であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群で，対応する用量の MF 群に比べて Week 1～26 の朝の PEF が改善した。S/F 群との群間差（QMF 高用量群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は 13.3（7.5，19.1） L/min であり，QMF 高用量群で S/F 群に比べて Week 1～26 の朝の PEF が改善した（Figure 4-2）。

Week 1～26 の夜の PEF の結果も同様であり，群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 24.8（19.2，30.3） L/min，中用量で 30.4（24.8，35.9） L/min であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群で，対応する用量の MF 群に比べて Week 1～26 の夜の PEF が改善した。S/F 群との群間差（QMF 高用量群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は 8.6（3.1，14.2） L/min であり，QMF 高用量群で S/F 群に比べて Week 1～26 の夜の PEF が改善した（Figure 4-2）。

また，朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量を 4 週間隔で評価した結果，Week 28 までの朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も，QMF 高用量群及び QMF 中用量群で，対応する用量の MF 群に比べて大きく，QMF 高用量群で S/F 群に比べて大きかった（2.7.3-Figure 3-1，Figure 3-2）。

Figure 4-2 Forest plot：Week 1～26 の朝及び夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の群間比較の結果（B2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-4.1

B2303 試験

Week 1～12 の朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量の群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）［LS mean（95% CI）］は，朝の PEF が 27.2（22.1，32.4） L/min，夜の PEF が 26.1（21.0，31.2） L/min であり，QMF 低用量群で，MF 低用量群に比べて Week 1～12 の朝及び夜の PEF が改善した（2.7.3-3.2.1 項）。

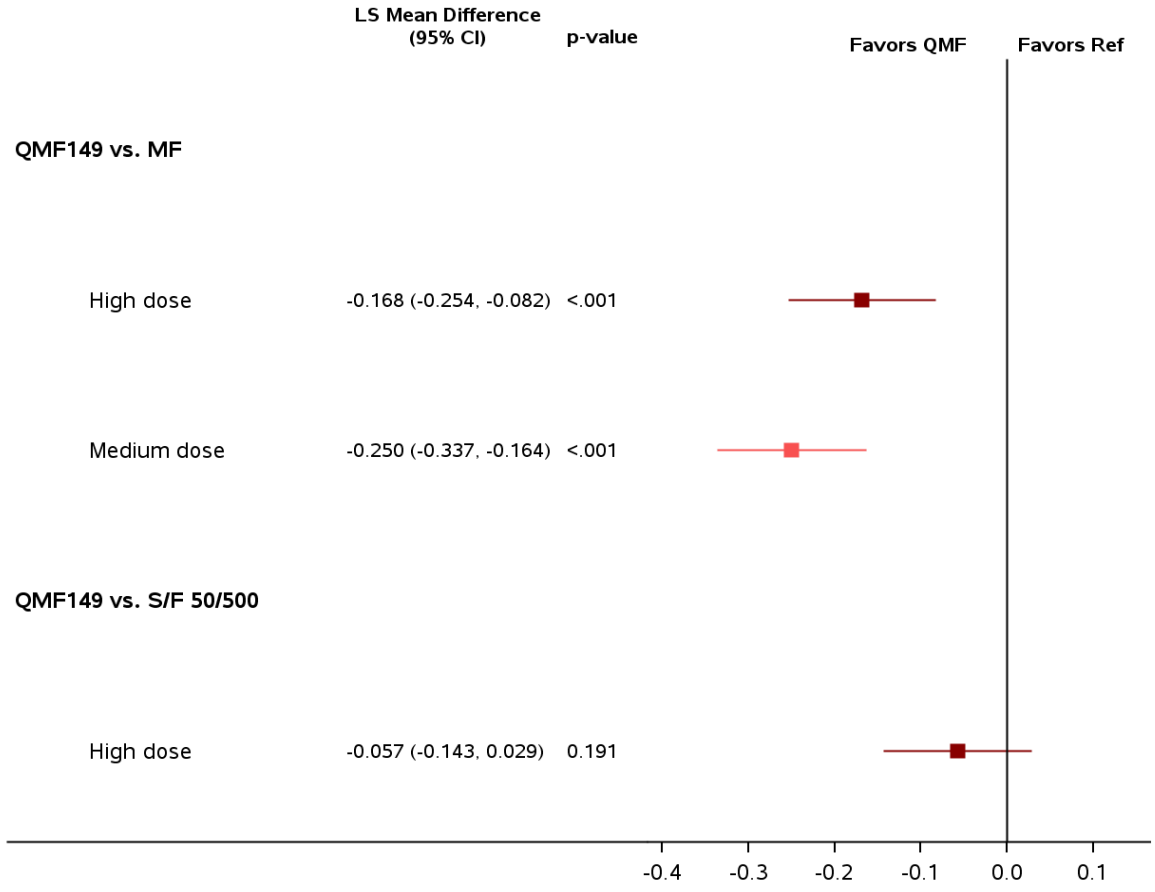
4.3.3.2 喘息コントロール（喘息症状）

B2301 試験

ACQ-7（主要な副次評価項目）

主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間差（QMF 中高用量併合群－MF 中高用量併合群）［LS mean（95% CI）］は，−0.209（−0.270，−0.148）であり，群間に有意な差が認められ，QMF 中高用量併合群の MF 中高用量併合群に対する優越性が確認された（調整後 $p < 0.001$）（2.7.3-3.2.2 項）。用量間の比較では，Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で−0.168（−0.254，−0.082），中用量で−0.250（−0.337，−0.164）であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群の Week 26 の ACQ-7 スコアは，対応する用量の MF 群に比べて改善（低下）した（Figure 4-3）。

Figure 4-3 Forest plot: Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.1

ACQ-7 のレスポンダー率

ACQ-7 のレスポンダー率をベースラインから 0.5 以上の低下（臨床的に意味のある最小の差）を示した被験者の割合と定義し，評価した。

Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は，QMF 中高用量併合群（76.3%）で MF 中高用量併合群（69.7%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）：1.51（1.21，1.89），ロジスティック回帰モデル］（Table 4-7）。用量間の比較でも，Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は，QMF 群で MF 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）：高用量 1.31（0.95，1.80），中用量 1.74（1.27，2.38）］。QMF 高用量群と S/F 群でレスポンダー率は同程度であった（QMF 高用量：76.4%，S/F：75.9%）（2.7.3-3.2.2 項）。

Table 4-7 Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率（B2301 試験，FAS）

Visit Treatment	n/M (%)	Comparison	Odds Ratio	95% CI	p-value
QMF high (N = 443)	311/407 (76.4)	QMF high / MF high	1.31	(0.95, 1.80)	0.099
		QMF high / S/F	1.04	(0.75, 1.45)	0.795
QMF medium (N = 437)	310/407 (76.2)	QMF medium / MF medium	1.74	(1.27, 2.38)	< 0.001
QMF medium + high (N = 880)	621/814 (76.3)	QMF medium + high / MF medium + high	1.51	(1.21, 1.89)	< 0.001
MF high (N = 440)	293/405 (72.3)				
MF medium (N = 443)	263/393 (66.9)				
MF (N = 883)	556/798 (69.7)				
S/F (N = 444)	311/410 (75.9)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.3

n: The number of patients with an improvement of at least 0.5 units, i.e. a decrease of ≥ 0.5 units in ACQ-7.

M: The number of patients with data at the respective visit. N: Number of patients in the analysis set.

Logistic regression model will be implemented via the generalized estimating equations with multiple imputation method. The model is: Logit (proportion) = treatment + baseline ACQ + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment * visit interaction + baseline ACQ * visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol.

The comparison of QMF medium+high vs. MF medium+high is based on combined effects of QMF medium & high and MF medium & high derived by weighting treatment groups equally.

B2303 試験

ACQ-7（主要な副次評価項目）

主要な副次評価項目である Week 12 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）［LS mean（95% CI）］は，−0.218（−0.293，−0.143）であり，群間に有意な差が認められ，QMF 低用量の MF 低用量に対する優越性が確認された（調整後 $p < 0.001$）（2.7.3-3.2.2 項）。

ACQ-7 のレスポンダー率

Week 12 の ACQ-7 のレスポンダー率は，QMF 低用量群（74.7%）で MF 低用量群（64.9%）に比べ高かった［オッズ比（95% CI）：1.69（1.23，2.33），ロジスティック回帰モデル］（2.7.3-3.2.2 項）。

4.3.3.3 喘息増悪

喘息の治療目標の一つは，将来的な喘息増悪の発現リスクを減らすことである（GINA 2018, JGL 2018）。喘息治療が確立されてきているにもかかわらず，さまざまな要因により喘息が重症化すると，生命を脅かすほどの喘息増悪をきたすことがあり，救急外来受診や入院治療を余儀なくされる。

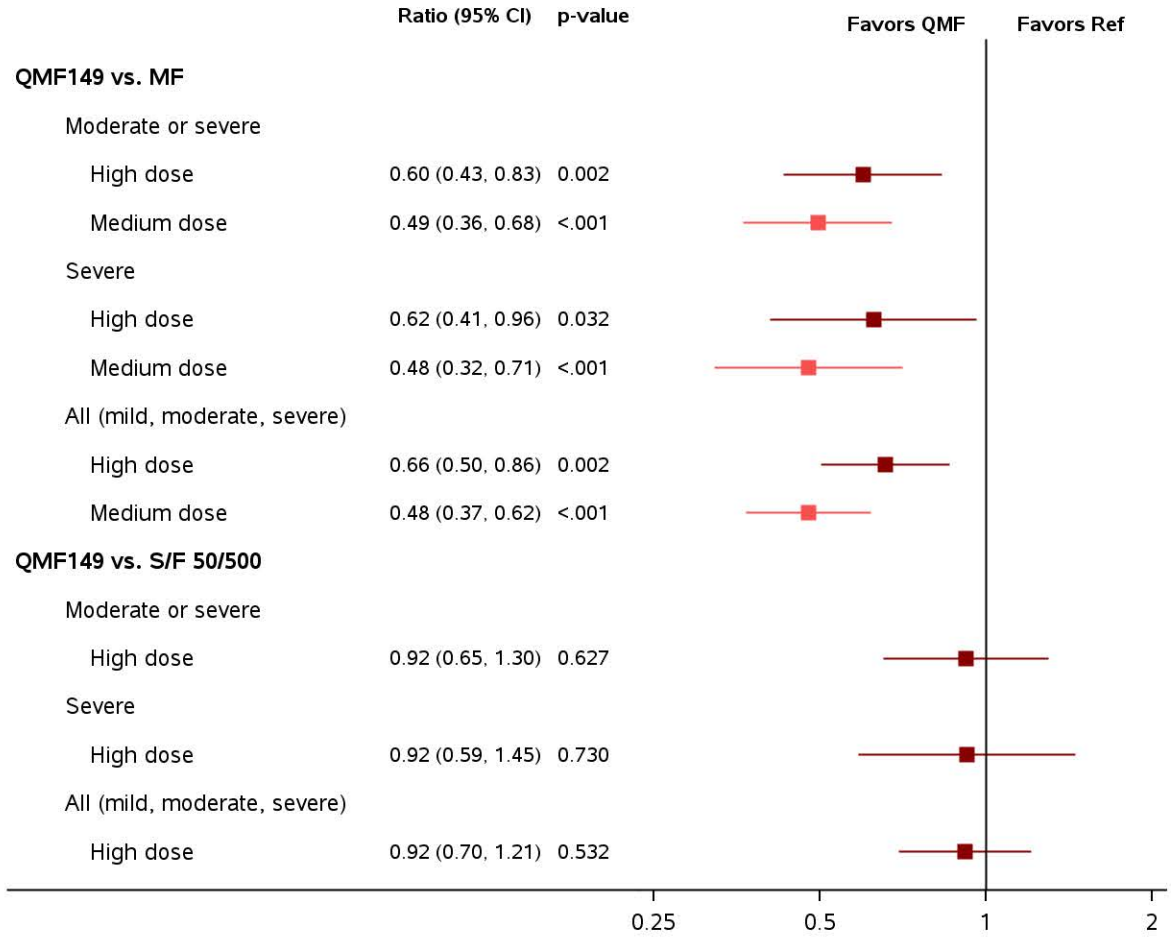
本項では，B2301 試験で，初回投与からデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現した喘息増悪の結果に基づき，一般化線形モデルで推定した年間発現率を評価した。B2303 試験は軽度喘息患者を対象とした 12 週間投与試験のため，喘息増悪はその他の副次評価項目として設定し，その結果は治験総括報告書に示した。

QMF 高用量群及び QMF 中用量群の喘息増悪の年間発現率は，対応する用量の MF 群と比べて低かった。また，中等度以上，重度の喘息増悪の年間発現率でも同様の結果であった。

中等度以上の喘息増悪の年間発現率の比（QMF 群/MF 群，95%CI）は，高用量で 0.60（0.43, 0.83），中用量で 0.49（0.36，0.68）であり，QMF 群で MF 群と比べてそれぞれ 40%，51%低かった。QMF 高用量群の S/F 群に対する年間発現率の比は 0.92（0.65，1.30）であった（Figure 4-4）。

入院を要する喘息増悪の発現頻度は，いずれの投与群も 2%未満と低かった。投与中止に至った喘息増悪は QMF 高用量群及び QMF 中用量群で発現しなかった（2.7.3-3.2.3 項）。

Figure 4-4　データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率の比（B2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.5

4.4　特別な患者集団での有効性

4.4.1　部分集団での検討

B2301 試験及び B2303 試験の FAS を対象に，事前に計画したベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性別に主要評価項目であるトラフ FEV_1 を評価した（2.7.3-1.2.4 項）。トラフ FEV_1 を部分集団別に解析した結果，一部の部分集団で被験者数が少なく結果の解釈に注意を要するものの，B2301 試験では，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，ほとんどの部分集団で QMF 高用量群及び中用量群で対応する用量の MF 群に比べて大きく，全体集団と同様の結果が得られた（2.7.3-3.3.1 項）。また，B2303 試験でも，Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，いずれの部分集団でも QMF 低用量群で MF 低用量群に比べて大きかった（2.7.3-3.3.1 項）。

4.4.2 日本人被験者での有効性

4.4.2.1 B2301 試験

被験者の内訳

218 名がスクリーニングされ，このうち 118 名がランダム化された（QMF 高用量群 23 名，QMF 中用量群 23 名，MF 高用量群 24 名，MF 中用量群 24 名，S/F 群 24 名，以下同順）。ランダム化された 118 名のうち 1 名（MF 高用量群）は治験薬を投与されず，残りの 117 名が治験薬を 1 回以上投与された。Week 26 のデータカットオフ時点で，117 名中 12 名（1 名，3 名，3 名，3 名，2 名）が治験薬を投与中止し，中止理由はいずれの投与群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった。

ランダム化された 118 名のうち，治験薬が投与されなかった 1 名を除く 117 名（23 名，23 名，23 名，24 名，24 名）を FAS に含めた。FAS に含めた被験者数は群間で同程度であった（2.7.3-3.3.4 項）。

最終解析の結果，Week 26 のデータカットオフ以降に新たに投与を中止した被験者は 1 名（QMF 高用量群）であり，中止理由は有害事象であった（2.7.3-3.3.4 項）。

人口学的特性及びその他の特性

RAN での年齢の平均値は 47.4 歳であり，女性の割合は 44.1%であった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 24.4（1.9～62.6）年であり，約 6 割の被験者で罹病期間が 20 年を超えていた。ほとんどの被験者（95.8%）でスクリーニング前 1 年間の喘息増悪歴がなかった。半数の被験者が LABA/ICS 低用量，残りの半数が ICS 中用量又は高用量の治療を受けていた。導入期開始時及びランダム化前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値はそれぞれ 68.7%，69.2%であり，導入期開始時の気道可逆性の平均値は 30.2%（FEV_1 変化量の平均値は 0.601 L）であった。ランダム化前の ACQ-7 スコアの平均値は 2.08 であった（2.7.3-3.3.4 項）。

喘息の罹病期間は全体集団（中央値：10.6 年）と比べて日本人部分集団で長かったが，それ以外の主な背景因子，疾患特性，及び呼吸機能検査値に，全体集団及び日本人部分集団で大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.1.3 項）。

有効性の結果

Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 高用量群 0.382 L，MF 高用量群 0.343 L，QMF 中用量群 0.442 L，MF 中用量群 0.092 L，S/F 群 0.389 L であった。QMF 群と MF 群の比較では，Week 26 のトラフ FEV_1 の変化量の群間差（QMF 群－MF 群）（LS mean）は高用量で 0.039 L，中用量で 0.350 L であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群では，対応する用量の MF 群に比べて Week 26 のトラフ FEV_1 が改善した。QMF 高用量群と S/F 群との比較では，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は同程度であった（2.7.3-3.3.4 項）。

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 高用量群−0.921，MF 高用量群−0.759，QMF 中用量群−1.072，MF 中用量群−0.542，S/F 群−0.869 であり，QMF 高用量群及び QMF 中用量群の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は，対応する用量の MF 群と比べ大きかった。Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は QMF 高用量群及び中用量群（各群約 70%）で対応する用量の MF 群（各群約 60%）に比べ高かった。その他の有効性の結果は 2.7.3-3.3.4 項に示した。日本人部分集団の評価の結果，全体集団と同様に，QMF 高用量及び中用量の有効性が確認された。

4.4.2.2 B2303 試験

被験者の内訳

80 名がスクリーニングされ，このうち 52 名がランダム化され（QMF 低用量群 26 名，MF 低用量群 26 名，以下同順），52 名全員が投与を完了した。ランダム化された 52 名を FAS に含めた（2.7.3-3.3.4 項）。

人口学的特性及びその他の特性

RAN での年齢の平均値は 46.9 歳であり，女性の割合は 55.8%であった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 15.1（0.9～63.9）年であり，約 4 割の被験者で罹病期間が 20 年を超えていた。ほとんどの被験者（92.3%）でスクリーニング前 1 年間の喘息増悪歴がなかった。約 6 割の被験者が ICS 低用量，約 4 割が LABA/ICS 低用量の治療を受けていた。導入期開始時及びランダム化前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値はそれぞれ 74.5%，77.1%であり，導入期開始時の気道可逆性の平均値は 22.9%（FEV_1 変化量の平均値は 0.475 L）であった。ランダム化前の ACQ-7 スコアの平均値は 2.07 であった（2.7.3-3.3.4 項）。

喘息の罹病期間は全体集団（中央値：10.3 年）と比べて日本人部分集団で長かったが，それ以外の主な背景因子，疾患特性，及び呼吸機能検査値に，全体集団及び日本人部分集団で大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.1.3 項）

有効性の結果

Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 低用量群 0.332 L，MF 低用量群 0.115 L であった。Week 12 のトラフ FEV_1 の変化量の群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）（LS mean）は 0.217 L であり，QMF 低用量群では，MF 低用量群に比べて Week 12 のトラフ FEV_1 が改善した（2.7.3-3.3.4 項）。

Week 12 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（LS mean）は，QMF 低用量群−1.007，MF 低用量群−0.750 であり，QMF 低用量群の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は，MF 低用量群と比べ大きかった。Week 12 の ACQ-7 のレスポンダー率は QMF 低用量群（84.6%）で

MF 低用量群（68.0%）と比べて高かった。その他の有効性の結果は 2.7.3-3.3.4 項に示した。日本人部分集団の評価の結果，全体集団と同様に，QMF 低用量の有効性が確認された。

4.4.2.3 B1305 試験

被験者の内訳

スクリーニングされた 86 名のうち 51 名が本試験に組み入れられ，51 名全員に QMF 高用量が投与された。51 名のうち 50 名（98.0%）が Week 26 の投与を完了し，1 名（2.0%）が Week 26 までに中止した。中止理由は被験者又は代諾者の申し出であった。組み入れられた 51 名全員が FAS の対象となった（2.7.3-3.3.4 項）。

最終解析の結果，非盲検投与期に移行した 51 名のうち 48 名（94.1%）が Week 52 の投与を完了し，3 名（5.9%）が Week 52 までに投与を中止した。中止理由はいずれも被験者又は代諾者の申し出であった（2.7.3-3.3.4 項）。

人口学的特性及びその他の特性

FAS の年齢の平均値は 51.9 歳であり，女性の割合は 54.9%であった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 20.3（1～61）年であり，約半数の被験者で罹病期間が 20 年を超えていた。7 割以上の被験者で，試験開始前 12 ヵ月間に治療を要する喘息増悪の既往がなかった。ほとんどの被験者（88.2%）で低用量以外の LABA/ICS の治療を受けていた。FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 73.2%，気道可逆性の平均値は 17.8%（FEV_1 変化量の平均値は 0.3646 L）であった。ACQ-7 スコアの平均値は 1.983 であった（2.7.3-3.3.4 項）。

有効性の結果

Week 12 及び Week 26 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0.2191 L 及び 0.2417 L であり，pre-dose FEV_1 はいずれの評価時点でもベースラインから増加した（2.7.3-3.3.4 項）。

Week 12 及び Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ−0.739 及び−0.689 であり，いずれの評価時点でも，臨床的に意味のある改善がみられた。Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は 64.7%であった（2.7.3-3.3.4 項）。その他の有効性の結果は 2.7.3-3.3.4 項に示した。

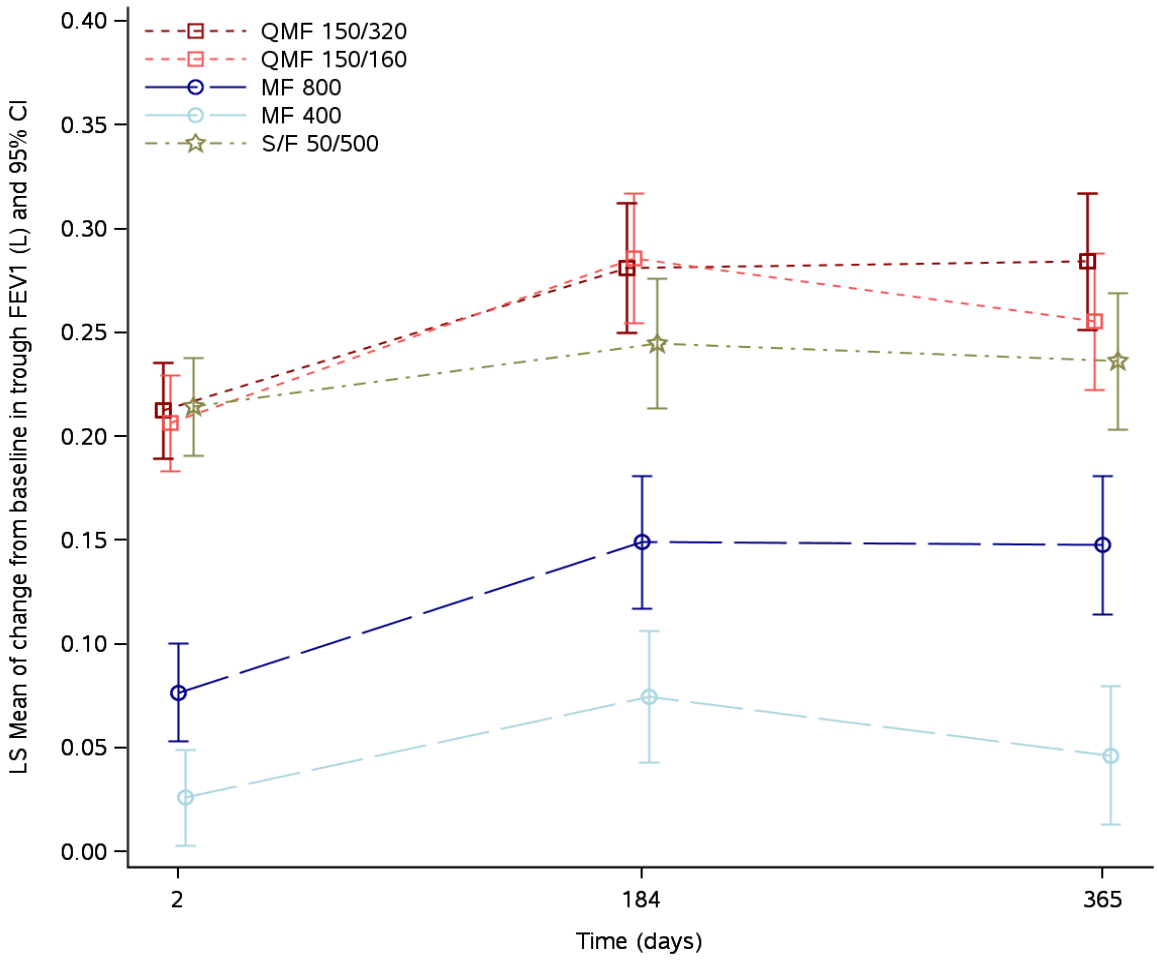
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

B2301 試験での Day 2，Week 26 及び Week 52 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，QMF 高用量群及び QMF 中用量群で，対応する用量の MF 群と比べ大きく，投与後早期から QMF 高用量及び中用量の気管支拡張効果が確認され，その効果は減弱することなく投与期間を

通して持続した。QMF 高用量群と S/F 群との比較では，Week 26 及び Week 52 で同程度の気管支拡張効果が確認された（Figure 4-5，2.7.3-Table 6-13）。また，Week 52 までの pre-dose FEV_1，post-dose FEV_1，PEF，及び ACQ-7 の評価は，Week 26 までの結果と同様であり，効果の持続が確認された（2.7.3-5.1 項）。

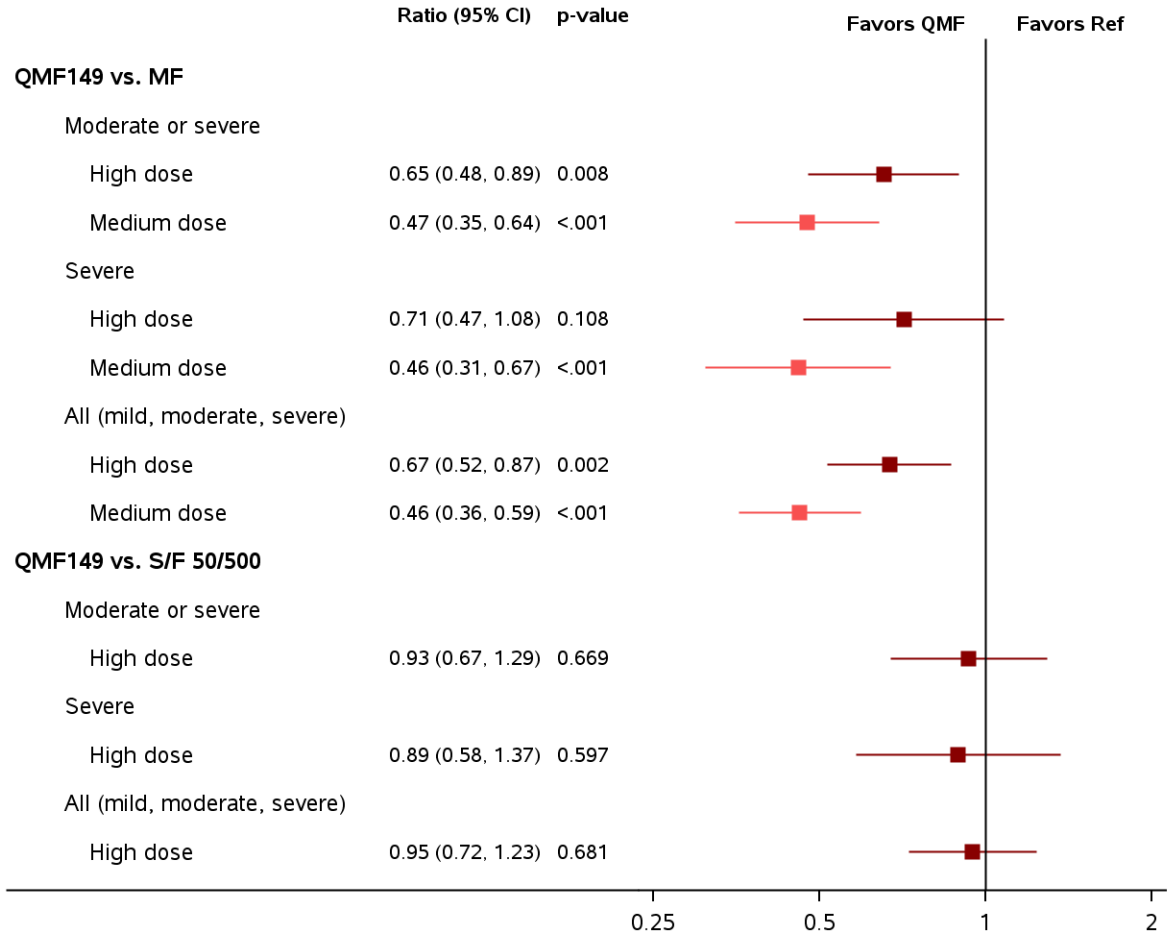
Figure 4-5　　トラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.2-最終解析

最終解析時の QMF 高用量群及び QMF 中用量群の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の発現割合は，対応する用量の MF 群よりも低く，QMF 高用量群と S/F 群の比較では，QMF 高用量群の方が S/F 群よりも低かった。中等度以上の喘息増悪の年間発現率は，QMF 高用量群及び QMF 中用量群で対応する用量の MF 群よりもそれぞれ 35%及び 53%低く，QMF 高用量群で S/F 群よりも 7%低かった（Figure 4-6，2.7.3-Table 6-19）。

Figure 4-6　喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率の比（B2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.5-最終解析

以上より，長期投与時の QMF 高用量及び中用量の有効性が確認された。

B2301 試験の日本人部分集団では，概ね全体集団と同様の傾向が認められ，QMF 高用量及び中用量の長期有効性が示された。QMF 高用量群及び QMF 中用量群のトラフ FEV_1 は投与後早期から改善し，Week 52 まで改善を維持した（2.7.3-5.1 項）。

B2303 試験での Day 2 及び Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，QMF 低用量群で，MF 低用量群と比べ大きく，投与後早期から QMF 低用量の気管支拡張効果が確認され，その効果は Week 12 でも確認された（Table 4-6）。

B1305 試験の結果からも，pre-dose FEV_1 はベースラインから増加し，Week 52 までその増加が維持され（4.4.2 項，2.7.3-5.1 項），B2301 試験で認められた長期有効性を支持する結果が得られた。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

インダカテロール酢酸塩，MF 吸入剤，及び市販されている LABA の使用経験から，離脱症状及び反跳現象に関して問題となる報告はないため，QMF の離脱症状及び反跳現象の評価は実施しなかった（2.7.3-5.2 項）。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

喘息患者に対する QMF の安全性は，4 つの第 III 相試験（B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験，B1305 試験）を評価資料として評価した。B2301 試験は QMF 中，高用量の国際共同第 III 相比較対照試験（52 週投与），B2303 試験は QMF 低用量の国際共同第 III 相比較対照試験（12 週投与），B2302 試験は QMF 中，高用量を対照とした QVM の国際共同第 III 相比較対照試験（52 週投与）であり，いずれも日本が参加した。B1305 試験は QMF 高用量の長期安全性評価を主要目的とした国内長期投与試験（52 週投与）である（臨床試験一覧表）。B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験の概要は 4.1.1 項に，B2302 試験の概要は 2.7.4-1.1.1.1 項に示す。

52 週投与試験である B2301 試験，B2302 試験，及び B1305 試験は，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で主要解析（データカットオフ日：B2301 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B2302 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）又は中間解析（B1305 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。B2301 試験及び B2302 試験の主要解析ではデータカットオフ日までに得られたすべてのデータを，B1305 試験の中間解析では Week 26 の評価までのデータを安全性評価に用いた。

QMF の安全性を評価する上で，試験ごとの検討では傾向が評価しにくい安全性データを包括的に検討することが必要であると考え，QMF を投与した比較対照試験である B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験の安全性データを併合し，全体集団と日本人集団別に集計し，評価した（併合解析の詳細は 5.1.2.2 項参照）。本章では，B2301 試験及び B2302 試験の主要解析データ，並びに B2303 試験の最終解析データを含むデータベースを用いた主要併合解析結果のうち，データベースの規模が大きい全体集団での結果を主に示し，日本人集団の結果は B1305 試験の中間解析結果と併せて 5.6.2 項に示す。B2301 試験及び B2302 試験の主要解析データ，並びに B2303 試験の最終解析データを用いた ICS 用量別の安全性の検討結果はその概要を 5.4 項に示す。B2301 試験，B2302 試験，及び B2303 試験の最終解析データを含むデータベースを用いた最終併合解析結果及び B1305 試験の最終解析結果の概要は 5.8.3 項に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，本書に示した安全性データの評価方法の概略を示す。安全性の評価資料とした 4 試験の安全性評価方法は同様であり，B2301 試験の評価方法の詳細を「2.7.4 臨床的安全性」に示す。

5.1.2.1 評価項目

本書に示した安全性評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図である。

有害事象の定義，収集方法，判定基準等の詳細は，2.7.4-1.1.2.1.1 項に示す。

臨床的に注目すべき有害事象は，QMF の各有効成分の class effects 又は関連が疑われる事象（2.7.4-Table 1-2），「投薬過誤（吸入器の取り違い又はカプセル誤飲）」，「肝毒性」に関連する事象を MedDRA 標準検索式を用いてグループ化し（2.7.4-Table 7-1），評価した。

安全性の評価資料とした 4 試験では，外部委員で構成される独立判定委員会（IAC）を設置した。IAC は規定の手順に従い，重篤な喘息関連事象，すべての死亡，すべての人工呼吸を評価し，「重篤な喘息転帰」（喘息に関連する入院，挿管，又は死亡）に該当するかどうかを判定した。また，B2302 試験では，LAMA 投与による潜在的な心血管リスク増加を評価するため，「重篤な脳心血管事象」及び「心房細動及び心房粗動」も評価した。

5.1.2.2 安全性データの併合

本章では，QMF の安全性を評価する上で，試験ごとの検討では傾向が評価しにくい安全性データを包括的に検討することが必要であると考え，QMF を投与した比較対照試験である B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験の安全性データを併合し，評価した。MF にインダカテロール酢酸塩を配合したときの安全性を検討するための QMF と MF の比較，及び QMF と LABA/ICS 配合剤として確立されている S/F の比較を目的に，対象患者，投与期間，ICS の投与量等を考慮し，以下に示す 3 つの併合解析を実施した。

Table 5-1 安全性データを併合した試験

併合解析	併合解析目的	比較した併合群	併合した投与群	安全性解析対象集団 N	安全性解析対象集団（併合） N	試験	喘息患者 GINA Step	投与期間（週）
1	QMF と MF の比較（中高用量）	QMF 中高用量併合群	QMF 高用量	443	880	B2301	3	52
			QMF 中用量	437				
		MF 中高用量併合群	MF 高用量	440	883			
			MF 中用量	443				
2	QMF と MF の比較（全用量）	QMF 全用量併合群	QMF 高用量	443	1276	B2301	3	52
			QMF 中用量	437				
			QMF 低用量	396		B2303	2, 3	12
		MF 全用量併合群	MF 高用量	440	1282	B2301	3	52
			MF 中用量	443				
			MF 低用量	399		B2303	2, 3	12
3	QMF と S/F の比較（高用量）	QMF 高用量併合群	QMF 高用量	443	1056	B2301	3	52
			QMF 高用量	613		B2302	4, 5	52
		S/F 併合群	S/F 50/500	444	1062	B2301	3	52
			S/F 50/500	618		B2302	4, 5	52

MF = モメタゾン，S/F 50/500= サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤の高用量
投与期間は治験実施計画書で規定した投与期間を示した。
併合解析 2 は，有害事象解析のみ実施した。

有害事象の併合解析には，B2301 試験，B2302 試験及び B2303 試験で構成されるデータベース（Asthma S-db）を用いた。主要併合解析では B2301 試験及び B2302 試験の主要解析データ，並びに B2303 試験の最終解析データを，最終併合解析では 3 試験の最終解析データを Asthma S-db に含めた。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図データの併合解析には，B2301 試験及び B2302 試験で構成されるデータベース（Asthma 6-month S-db）を用いた。主要併合解析では 2 試験の Week 26 の評価来院までのデータを，最終併合解析では 2 試験の最終解析データを Asthma 6-month S-db に含めた。

5.1.2.3 解析対象

併合解析及び各試験の安全性解析対象集団（SAF）は，「治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者」とした。安全性データは，実際に投与された治験薬に基づき解析した。

5.1.2.4 解析方法

本項では，併合解析及び各試験の解析方法の概略を示し，詳細は 2.7.4-1.1.3.3 項に示す。

有害事象は，原疾患である喘息の増悪も含めて，治験薬投与開始から最終投与後 7 日（重篤な有害事象の場合は最終投与後 30 日）以内に発現又は悪化した事象を群別に集計し，器官別大分類（system organ class，SOC）別及び基本語（preferred term，PT）別に示した。有害事象の併合解析は，Asthma S-db の SAF を対象に，曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（occurrence rate，OccR）を算出した。OccR は「［全被験者での有害事象発現件数の合計／曝露期間の合計（人年）］× 100」と定義し，同一の被験者で同一の有害事象が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。曝露期間の合計（人年）は「全被験者の曝露日数の合計／365.25」と定義し，各被験者の曝露日数は有害事象の発現の有無によらず全曝露日数（最終投与日 − 初回投与日 + 1）をカウントした。また，各 QMF 併合群で OccR が最も高かった 5 事象（有害事象及び重篤な有害事象），及び IAC により判定された「重篤な喘息転帰」について，併合群間の OccR 比とその 95% CI を治療及び試験を因子とする Poisson 回帰モデルを用いて推定し，併合群間の OccR 差とその 95% CI を，試験を層とする Mantel-Haenszel の方法（Greenland and Robins 1985）を用いて推定した。試験別の有害事象集計では，SAF を対象に有害事象発現被験者数とその割合（%）を算出した。最終併合解析では，全有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，並びにいずれかの併合群で発現割合が 2%以上であった PT について，治験薬投与開始から 3 ヵ月ごとの発現被験者数とその割合（%）も算出した。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図データの併合解析は，Asthma 6-month S-db の SAF を対象に実施した。連続変数は各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を併合群別に算出し，カテゴリカル変数は各評価時点の値及びベースライン後の最悪値の度数分布表を併合群別に提示した。また，注目すべき値の基準を設定し（2.7.4-Table 1-6～Table 1-9），

ベースライン後の各評価時点及びいずれかの時点で，新たに異常基準に該当又は悪化した被験者数及びその割合を併合群別に算出した。

部分集団別の検討では，Asthma S-db の SAF を対象に，曝露期間，有害事象，重篤な有害事象，及び臨床的に注目すべき有害事象を年齢，性別，人種，脳心血管事象のリスク因子等の因子別に評価した（2.7.4-Table 1-10）。

5.1.3 全般的な曝露状況

5.1.3.1 被験者の内訳

Asthma S-db の SAF は，QMF と MF の中高用量併合群がそれぞれ 880 名と 883 名，QMF と MF の全用量併合群がそれぞれ 1276 名と 1282 名，QMF 高用量併合群と S/F 併合群がそれぞれ 1056 名と 1062 名であった。

主要併合解析で，治験薬投与期を完了した被験者割合は，進行中の 52 週投与試験のみの併合である QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群はいずれも約 60%であり，完了した 12 週投与試験を含む QMF 全用量併合群と MF 全用量併合群はいずれも約 70%であった。投与継続中であった被験者割合は，QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群はいずれも約 30%であり，QMF 全用量併合群と MF 全用量併合群はいずれも約 20%であった。治験薬の投与を中止した被験者割合は，いずれの 6 併合群でも約 10%であり，中止理由は被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（いずれの併合群でも約 5%）（2.7.4-1.2.1 項）。

5.1.3.2 総合的な曝露の程度

主要併合解析で，Asthma S-db の SAF での曝露期間の平均値は，進行中の 52 週投与試験のみの併合である QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群はいずれも約 320 日であり，完了した 12 週投与試験を含む QMF 全用量併合群及び MF 全用量併合群はいずれも約 245 日であった。曝露期間カテゴリー別の被験者割合は，QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群では，いずれも 26 週以上が約 93%，52 週以上が約 55%であり，QMF 全用量併合群及び MF 全用量併合群はいずれも 26 週以上が約 65%，52 週以上が約 40%であった。QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群で，曝露期間カテゴリーが 52 週以上の被験者割合（約 55%）が 52 週間の治験薬投与期を完了した被験者割合（約 60%）より低く算出された。これは，52 週間の治験薬投与期を完了した被験者のうち，治験薬投与開始日から Week 52 の評価来院日までの期間が 365 日未満であった被験者が，52 週以上のカテゴリーで集計されていないためである。

なお，主要解析時点での総曝露は，B2301 試験全体が 1937 人年，B2302 試験全体が 2644 人年であった。ランダム化されたすべての被験者が規定どおり 52 週間の治験薬投与を完了したと仮定した場合の総曝露（人年）に対する実際の総曝露（人年）の割合は，B2301 試験が 87%，

B2302 試験が 85%であった。B2303 試験では，QMF 低用量群及び MF 低用量群のいずれでも，少なくとも 75%の被験者は曝露期間が 84 日（12 週）以上であり，試験全体の総曝露は 182 人年であった（2.7.4-1.2.2 項）。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

Asthma S-db の SAF の人口統計学的特性に，比較した併合群間で不均衡はなく，6 併合群間でも不均衡はなかった。各併合群の平均年齢は 46.9～51.2 歳であった。年齢カテゴリー別の被験者割合は，いずれの併合群でも 18 歳以上 64 歳以下が約 80%と最も高く，65 歳以上が約 15%，18 歳未満が約 5%であった。性別は女性が約 60%であり，人種は白人が最も多く（約 70%），次いでアジア人（約 20%）の順であった（2.7.4-1.3.1 項）。

喘息の疾患特性に，比較した併合群間で不均衡はなかった。6 併合群間では一部の疾患特性に違いが認められたが，これは B2302 試験がより重症な喘息患者を対象としていることによるものである。喘息の罹病期間の中央値は 10.3～11.9 年で，非喫煙者の割合は 80.7%～84.3%であった。スクリーニング前 12 ヵ月間に喘息増悪が認められた被験者割合は，QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 全用量併合群，及び MF 全用量併合群では 26.6%～30.3%であり，B2302 試験を併合した QMF 高用量併合群及び S/F 併合群ではそれぞれ 71.0%，71.8%であった。ベースラインでの LABA 使用割合は，QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 全用量併合群，及び MF 全用量併合群では 67.2%～73.2%であり，QMF 高用量併合群及び S/F 併合群ではそれぞれ 87.8%，89.5%であった。

呼吸機能に，比較した併合群間及び 6 併合群間で不均衡はなかった。脳心血管事象のリスク因子及び特定の既往歴又は合併症に，比較した併合群間及び 6 併合群間で不均衡はなかった。7 つの脳心血管事象リスク因子のうち，保有割合は高血圧合併が最も高かった（27.7%～37.4%）。脳心血管事象リスク因子数別の被験者割合は，0 個が 38.5%～49.5%，1～2 個が 41.8%～49.1%，3 個以上が 8.7%～12.4%であった。既往歴を有する被験者割合は，心不整脈が 2.4%～3.3%，心房細動／心房粗動が 0.1%～0.5%であった（2.7.4-1.3.2 項）。

5.2 有害事象

本項では主要併合解析結果を，「QMF と MF の比較」，「QMF 高用量と S/F の比較」の順に提示する。QMF の中高用量併合群と全用量併合群，及び MF の中高用量併合群と全用量併合群で発現した有害事象及びその OccR は同様であり，QMF と MF の中高用量併合群間の比較結果及び全用量併合群間の比較結果も同様であったことから，以降「QMF と MF の比較」では，主に QMF 中高用量併合群と MF 中高用量併合群の比較結果について述べる。ICS 用量別の QMF の安全性検討結果は 5.4 項に示す。最終併合解析結果の概要は 5.8.3 項に示す。

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

QMF と MF の比較

Asthma S-db の SAF で，全有害事象の OccR（件/100 人年）は，QMF 中高用量併合群（206.8）で MF 中高用量併合群（265.5）に比べて低かった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（QMF 中高用量併合群 68.2，MF 中高用量併合群 92.1，以下同順）であり，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（62.8，102.1）の順であった。これらの SOC の OccR はいずれも QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べて低かった。その他の SOC の OccR はいずれの併合群でも 15.0 未満であった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別では，QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった有害事象は喘息（48.7，87.1）であり，次いで上咽頭炎（17.6，24.3）の順であった。QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べて OccR が 1.0 以上高かった事象は，背部痛（3.7，2.2）及び発声障害（2.1，0.9）であった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった 5 事象（喘息，上咽頭炎，頭痛，上気道感染，気管支炎）について，MF 中高用量併合群に対する QMF 中高用量併合群の OccR 比及び OccR 差を算出した。その結果，喘息［OccR 差（95% CI）＝−38.3（−46.5，−30.1），以下同様］，上咽頭炎［−6.7（−11.2，−2.1）］，上気道感染［−5.8（−9.0，−2.7）］の OccR は，QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べて低かった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）の OccR は，QMF 中高用量併合群で 10.5，MF 中高用量併合群で 14.2 であり，併合群間で同程度であった。PT 別では，QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった副作用は発声障害（1.2，0.7）であり，次いで喘息（0.9，3.8）であった。これらの副作用のうち，喘息の OccR は QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べて低かった（2.7.4-2.1.1.2 項）。

有害事象の重症度は，いずれの併合群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の OccR は，QMF 中高用量併合群（19.4）で MF 中高用量併合群（34.1）に比べて低かった。PT 別では，QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった高度の有害事象は喘息（13.2，24.5）であり，次いでウイルス性上気道感染（0.4，1.2），気管支炎（0.4，0.4），及び細菌性上気道感染（0.4，0.4）であった。これらの事象のうち，喘息の OccR は QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べて低かった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

QMF 高用量と S/F の比較

Asthma S-db の SAF で，全有害事象の OccR は QMF 高用量併合群（237.7）で S/F 併合群（283.5）に比べて低かった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった SOC は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QMF 高用量併合群 84.4，S/F 併合群 105.5，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（76.1，97.2）の順であった。これらの SOC の OccR はいずれも QMF 高用量併合群で S/F 併合群に比べて低かった。その他の SOC の OccR はいずれの併合群でも 15.0 未満であった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別では，QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった有害事象は喘息（70.9，90.1）であり，次いで上咽頭炎（14.7，18.1）の順であった。QMF 高用量併合群で S/F 併合群に比べて OccR が 1.0 以上高かった事象は歯痛（1.4，0.3）であった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった 5 事象（喘息，上咽頭炎，上気道感染，気管支炎，頭痛）について，S/F 併合群に対する QMF 高用量併合群の OccR 比及び OccR 差を算出した。その結果，喘息［OccR 差（95% CI）＝−19.5（−27.7，−11.3）］の OccR は QMF 高用量併合群で S/F 併合群に比べて低かった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

副作用の OccR は，QMF 高用量併合群で 11.1，S/F 併合群で 15.2 であり，併合群間で同程度であった。PT 別では，QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった副作用は発声障害（1.3，1.4）であり，次いで喘息（0.8，2.8）であった。これらの副作用のうち，喘息は QMF 高用量併合群で S/F 併合群に比べて低かった（2.7.4-2.1.1.2 項）。

有害事象の重症度は，いずれの併合群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の OccR は，QMF 高用量併合群（36.0）で S/F 併合群（45.5）に比べて低かった。PT 別では，QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった高度の有害事象は喘息（25.0，33.4）であり，次いでウイルス性上気道感染（1.3，1.7）であった。これらの事象のうち，喘息の OccR は QMF 高用量併合群で S/F 併合群に比べて低かった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

Asthma S-db の SAF では 5 名に死亡が報告され，このうち 4 名は B2302 試験の QMF 高用量群，1 名は B2301 試験の MF 中用量群の被験者であった。QMF 高用量群 4 名の主な死因は，急性冠動脈症候群，心突然死，中枢神経系リンパ腫，事故であり，いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，IAC により喘息と関連なしと判定された。MF 中用量群の 1 名の主な死因は喘息発作重積であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，IAC により死因カテゴリー／サブカテゴリーは「呼吸器／肺炎を伴わない喘息増悪」と判定された。

Table 5-2 死亡例の一覧（Asthma S-db，SAF）

被験者情報	主な死因（PT）	IAC により判定された死因カテゴリー/サブカテゴリー/喘息との関連	その他の情報	治験薬との関連
B2302 試験　QMF 高用量群				
被験者番号：1294002 62 歳/男性/アジア人 a) 死亡日：Day 283 （二重盲検期） 最終投与日：Day 283	急性冠動脈症候群 b)	心血管事象/ 突然死/ なし	関連する既往歴，合併症の報告なし	なし
被験者番号：1574003 71 歳/男性/白人 死亡日：Day 76 （二重盲検期） 最終投与日：Day 76	心突然死	心血管事象/ 突然死/ なし	関連する合併症：高血圧，冠動脈疾患，慢性心不全，冠動脈硬化症，大動脈硬化症，心房細動，末梢動脈閉塞性疾患，腕頭動脈硬化症，静脈瘤等	なし
被験者番号：1146013 66 歳/男性/白人 死亡日：Day 343 （追跡調査期） 最終投与日：Day 305	中枢神経系リンパ腫	がん/ その他のがん/ なし	治験薬の投与開始から約 7 ヵ月後に中枢神経系リンパ腫と診断された。	なし
被験者番号：1617001 69 歳/男性/白人 死亡日：Day 241 （二重盲検期） 最終投与日：Day 241	事故 c)	その他/ 事故/ なし	電車事故。うつ病，不眠症，不安，アルコール乱用等の本事象に関連する既往歴，合併症の報告なし。	なし
B2301 試験　MF 中用量群				
被験者番号：1010004 17 歳/女性/白人 死亡日：Day 314 （二重盲検期） 最終投与日：Day 314	喘息発作重積	呼吸器/ 肺炎を伴わない喘息増悪/ あり	関連する既往歴なし。死亡日に重篤な有害事象として高度の窒息が発現したが，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬コンプライアンスは約 80%と低かった。	なし

Source: 5.3.5.1-3-B2302 試験-14.3.3 項，Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 16.2.4-1.5，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 16.2.4-1.5，Listing 16.2.5-1.2
Day は二重盲検期の初日を起点にカウントした。
IAC = 独立判定委員会

a) 非日本人

b) 重篤な有害事象の PT は急性心イベント

c) 重篤な有害事象の PT は損傷

5.2.2.2 重篤な有害事象

QMF と MF の比較

Asthma S-db の SAF で，重篤な有害事象の OccR は QMF 中高用量併合群（6.9）と MF 中高用量併合群（9.1）で同程度であった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった重篤な有害事象は，喘息（QMF 中高用量併合群 0.6，MF 中高用量併合群 1.8，以下同順）であり，次いで肺炎（0.5，0.9）であった。これらの事象の OccR はいずれも併合群間で同程度であった。

QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった 5 つの重篤な有害事象（喘息，肺炎，急性心筋梗塞，虫垂炎，胆石症）について，MF 中高用量併合群に対する QMF 中高用量併合群の OccR 比及び OccR 差を算出した。その結果，いずれの事象も QMF 中高用量併合群と MF 中高用量併合群で OccR に大きな違いはなかった。

QMF 中高用量併合群で投与中止に至った重篤な有害事象は，網膜剥離 1 件（QMF 高用量群）であった。本事象は加療により消失し，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。その他の重篤な有害事象では，加療又は治験薬の休薬により，治験薬の投与継続が可能であった。

中高用量併合と全用量併合の差分である B2303 試験で，重篤な有害事象は QMF 低用量群（SAF = 396 名）の 5 名に 6 件，MF 低用量群（SAF = 399 名）の 7 名に 11 件発現した。QMF 低用量群で 2 件以上発現した重篤な有害事象はなく，重篤な喘息は 1 件発現した。QMF 低用量群では重篤な有害事象による治験薬の投与中止はなかった（2.7.4-2.1.3.1 項）。

QMF 高用量と S/F の比較

Asthma S-db の SAF で，重篤な有害事象の OccR は QMF 高用量併合群（10.7）と S/F 併合群（8.9）で同程度であった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった重篤な有害事象は喘息（QMF 高用量併合群 1.9，S/F 併合群 1.2）であり，OccR は併合群間で同程度であった。

QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった 5 事象（喘息，急性心筋梗塞，下気道感染，白内障，肺塞栓症）について，S/F 併合群に対する QMF 高用量併合群の OccR 比及び OccR 差を算出した。その結果，いずれの事象も QMF 高用量併合群と S/F 併合群で OccR に大きな違いはなかった。

QMF 高用量併合群では，重篤な有害事象 16 件が治験薬の投与中止に至った。これらの事象は，B2301 試験の網膜剥離（1 件），B2302 試験の喘息（2 件），子宮癌，子宮内膜癌（同一被験者に各 1 件），急性心筋梗塞，肝損傷，中枢神経系リンパ腫，心筋梗塞，肺の悪性新生物，肝酵素上昇，失神，上室性頻脈，心突然死，損傷（事故），血管浮腫（各 1 件）であった。このうち，中枢神経系リンパ腫，心突然死，損傷（事故）は死亡に至り（5.2.2.1 項），心筋梗塞，肺の悪性新生物は最終報告時点で持続していたが，その他の事象は消失したか改善傾向であった。投与中止に至った重篤な有害事象のうち，心筋梗塞，喘息，上室性頻脈，血管浮腫（各 1 件）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。その他の重篤な有害事象では，加療又は治験薬の休薬により，治験薬の投与継続が可能であった（2.7.4-2.1.3.1 項）。

5.2.2.3 その他の重要な有害事象

本書では，「治験薬の投与中止に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。安全性の評価資料とした 4 試験では，治験薬の休薬は，有害事象の治療のために必要と治験責任医師が判断した場合に限り最短期間許容されていたため，治験薬の休薬を要した有害事象はその他の重要な有害事象として設定しなかった。

5.2.2.3.1 投与中止に至った有害事象

QMF と MF の比較

Asthma S-db の SAF で，投与中止に至った有害事象の OccR は，QMF 中高用量併合群（1.8）で MF 中高用量併合群（4.8）に比べて低かった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった投与中止に至った有害事象は，霧視（QMF 中高用量併合群 0.3，MF 中高用量併合群 0）であった。QMF 中高用量併合群で発現したその他の投与中止に至った有害事象はいずれも 1 件であり，喘息による治験薬の投与中止はなかった。MF 中高用量併合群では喘息（OccR = 1.3）による治験薬の投与中止が最も多かった。QMF 中高用量併合群で投与中止に至った有害事象のうち，心房細動（QMF 高用量群 1 名）は最終報告時点で持続していたが，その他の事象は消失又は改善傾向であった。

中高用量併合と全用量併合の差分である B2303 試験で，投与中止に至った有害事象は QMF 低用量群（SAF = 396 名）の 3 名に 7 件，MF 低用量群（SAF = 399 名）の 8 名に 11 件発現した。QMF 低用量群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象はなく，喘息による治験薬の投与中止もなかった。QMF 低用量群で投与中止に至った有害事象はいずれも消失した（2.7.4-2.1.4.1 項）。

QMF 高用量と S/F の比較

Asthma S-db の SAF で，投与中止に至った有害事象の OccR は，QMF 高用量併合群で 3.5，S/F 併合群で 4.7 であった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった投与中止に至った有害事象は喘息（QMF 高用量併合群 0.7，S/F 併合群 1.3）であった。QMF 高用量併合群で発現したその他の投与中止に至った有害事象はいずれも 1 件であった。QMF 高用量併合群で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，中枢神経系リンパ腫，心突然死，損傷（事故）は死亡に至り（5.2.2.1 項），心房細動（B2301 試験 1 件），心筋梗塞，肺の悪性新生物（各 B2302 試験 1 件，いずれも重篤な有害事象）は最終報告時点で持続していたが，その他の事象は消失又は改善傾向であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，QMF 投与に関連した安全性の問題やリスクを検討するため，「臨床的に注目すべき有害事象」を定義し（2.7.4-Table 1-2），関連する臨床検査値，心電図等の結果と併せて包括的に評価した。本項では主要併合解析の結果を提示する。

5.3.1 臨床的に注目すべき有害事象の概要

臨床的に注目すべき有害事象の OccR を Table 5-3 に示す。いずれの QMF 併合群でも，対照併合群に比べて OccR が明らかに高い臨床的に注目すべき有害事象はなく，QMF 投与によりリスクが増加する傾向は認められなかった。

Table 5-3 臨床的に注目すべき有害事象の OccR（Asthma S-db，SAF）

リスク名	QMF medium+high N=880 exp.=777.4 m (OccR)	MF medium+high N=883 exp.=766.2 m (OccR)	QMF all N=1276 exp.=868.6 m (OccR)	MF all N=1282 exp.=857.1 m (OccR)	QMF high N=1056 exp.=916.0 m (OccR)	S/F 50/500 N=1062 exp.=921.1 m (OccR)
臨床的に注目すべき有害事象	577 (74.2)	921 (120.2)	634 (73.0)	1046 (122.0)	940 (102.6)	1158 (125.7)
重篤な臨床的に注目すべき有害事象	16 (2.1)	40 (5.2)	17 (2.0)	47 (5.5)	48 (5.2)	37 (4.0)
投与中止に至った臨床的に注目すべき有害事象	5 (0.6)	26 (3.4)	5 (0.6)	34 (4.0)	18 (2.0)	26 (2.8)
過敏症	437 (56.2)	740 (96.6)	475 (54.7)	826 (96.4)	716 (78.2)	918 (99.7)
免疫抑制	58 (7.5)	84 (11.0)	62 (7.1)	94 (11.0)	102 (11.1)	141 (15.3)
脳心血管事象	30 (3.9)	28 (3.7)	32 (3.7)	30 (3.5)	48 (5.2)	39 (4.2)
糖尿病及び高血糖	20 (2.6)	17 (2.2)	23 (2.6)	19 (2.2)	30 (3.3)	25 (2.7)
肝毒性	15 (1.9)	28 (3.7)	18 (2.1)	33 (3.9)	17 (1.9)	18 (2.0)
骨折	9 (1.2)	9 (1.2)	10 (1.2)	14 (1.6)	16 (1.7)	9 (1.0)
投薬過誤（吸入器取り違い又はカプセル誤飲）	2 (0.3)	8 (1.0)	8 (0.9)	22 (2.6)	1 (0.1)	2 (0.2)
喘息関連事象による挿管，入院，又は死亡	4 (0.5)	14 (1.8)	5 (0.6)	15 (1.8)	17 (1.9)	11 (1.2)
QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用	4 (0.5)	3 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)
白内障	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	0
骨密度減少	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)
緑内障及び眼圧上昇	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
奇異性気管支痙攣	0	6 (0.8)	0	6 (0.7)	0	1 (0.1)
膀胱閉塞（尿閉）	0	2 (0.3)	0	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
低カリウム血症	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
高コルチコイド症及び副腎抑制	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Source: 5.3.5.3-2-SCS-Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS

exp. = 曝露期間の合計（人年），m = 有害事象発現件数，OccR = 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数

リスクは QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一のリスクに該当する事象が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に発現した有害事象を集計した。

5.3.2 比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象

本項では，QMF 併合群のいずれかで OccR が 3.0 以上であった「脳心血管事象」，「糖尿病及び高血糖」，「過敏症」，「免疫抑制」を「比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象」として定義し，その詳細を示す。5.2 項と同様に，本項では併合解析の結果を「QMF と MF の比較」，「QMF 高用量と S/F の比較」の順に提示し，「QMF と MF の比較」では，主に QMF と MF の中高用量併合群の比較を述べる。

5.3.2.1 脳心血管事象

LABA は心臓に作用することが知られていることから，「脳心血管事象」を定義し（2.7.4-Table 7-1）評価した。また，脳心血管事象のリスク因子別の「脳心血管事象」の部分集団解析結果，B2302 試験で IAC により MACE と判定された「重篤な脳心血管事象」及び IAC により判定された「心房細動及び心房粗動」，並びに心電図検査の結果も併せて評価した。

QMF と MF の比較

「脳心血管事象」の OccR は，QMF 中高用量併合群（3.9）と MF 中高用量併合群（3.7）で同程度であった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった「脳心血管事象」のサブカテゴリーは「虚血性心疾患」であり，次いで「伝導異常」の順であった（Table 5-4）。「脳心血管事象」のサブカテゴリーのうち，特に重要と考えられた「虚血性心疾患」，「心筋梗塞」，「頻脈性不整脈」，及び「心房細動」に加えて，QMF 中高用量併合群で OccR が高かった「伝導異常」の詳細を以下に示す。

「虚血性心疾患」の OccR は，QMF 中高用量併合群で 1.0，MF 中高用量併合群で 1.0 であり，QMF 中高用量併合群では，狭心症が 5 件，冠動脈疾患が 2 件，虚血性心筋症が 1 件発現した。このうち，冠動脈疾患 1 件は重篤な有害事象として報告された。本事象は加療により消失し，治験薬の投与は継続され，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は高血圧等を合併していた。

「心筋梗塞」の OccR は，QMF 中高用量併合群で 0.3，MF 中高用量併合群で 0 であり，QMF 中高用量併合群では急性心筋梗塞が 2 名に 2 件発現した。いずれの事象も重篤な有害事象として報告されたが，加療又は休薬により消失し，治験薬の投与は継続され，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。いずれの被験者も高血圧等を合併していた。

「頻脈性不整脈」の OccR は，QMF 中高用量併合群で 0.5，MF 中高用量併合群で 0.3 であった。QMF 中高用量併合群では，頻脈が 3 件，心拍数増加が 1 件発現し，いずれの事象も非重篤であった。

「心房細動」の OccR は，QMF 中高用量併合群で 0.4，MF 中高用量併合群で 0.7 であった。QMF 中高用量併合群では心房細動が 3 件発現し，いずれの事象も非重篤であった。1 件は治験薬の投与中止に至り，最終報告時点で持続していた。

「伝導異常」の OccR は，QMF 中高用量併合群で 0.8，MF 中高用量併合群で 0.1 であった。QMF 中高用量併合群では，右脚ブロックが 3 件，第一度房室ブロックが 3 件発現し，いずれの事象も非重篤であった。

なお，中高用量併合と全用量併合の差分である B2303 試験の QMF 低用量群で，「脳心血管事象」は 2 件発現した。サブカテゴリー別では，「非特異的不整脈」（PT は不整脈）及び「伝導異常」（PT は右脚ブロック）が各 1 件発現し，いずれの事象も非重篤であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.4-1.5，5.3.5.1-2-B2303 試験-Listing 14.3.1-3.1）。

Table 5-4　「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF）

リスク名	QMF medium+high N=880 exp.=777.4 m (OccR)	MF medium+high N=883 exp.=766.2 m (OccR)	QMF all N=1276 exp.=868.6 m (OccR)	MF all N=1282 exp.=857.1 m (OccR)	QMF high N=1056 exp.=916.0 m (OccR)	S/F 50/500 N=1062 exp.=921.1 m (OccR)
脳心血管事象	30 (3.9)	28 (3.7)	32 (3.7)	30 (3.5)	48 (5.2)	39 (4.2)
重篤な脳心血管事象	4 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.5)	13 (1.4)	10 (1.1)
投与中止に至った脳心血管事象	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)	5 (0.5)	5 (0.5)
心不整脈						
伝導異常	6 (0.8)	1 (0.1)	7 (0.8)	1 (0.1)	5 (0.5)	3 (0.3)
頻脈性不整脈	4 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.2)	11 (1.2)	5 (0.5)
再分極異常	4 (0.5)	3 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)
心房細動	3 (0.4)	5 (0.7)	3 (0.3)	6 (0.7)	7 (0.8)	8 (0.9)
異所性興奮	1 (0.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.5)	6 (0.7)
非特異的不整脈	0	0	1 (0.1)	0	0	0
徐脈性不整脈	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
突然死及び心突然死	0	0	0	0	1 (0.1)	0
虚血性心疾患	8 (1.0)	8 (1.0)	8 (0.9)	8 (0.9)	7 (0.8)	3 (0.3)
脳血管事象	2 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.7)	9 (1.0)
心筋梗塞	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	5 (0.5)	2 (0.2)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS

exp. = 曝露期間の合計（人年），m = 有害事象発現件数，OccR = 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数

リスクは QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一のリスクに該当する事象が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に発現した有害事象を集計した。

QMF 高用量と S/F の比較

「脳心血管事象」の OccR は，QMF 高用量併合群（5.2）と S/F 併合群（4.2）で同程度であった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった「脳心血管事象」のサブカテゴリーは「頻脈性不整脈」であり，次いで「心房細動」及び「虚血性心疾患」の順であった（Table 5-4）。「脳心血管事象」のサブカテゴリーのうち，特に重要と考えられた「虚血性心疾患」，「心筋梗塞」，「頻脈性不整脈」「心房細動」の詳細を以下に示す。

「虚血性心疾患」の OccR は，QMF 高用量併合群で 0.8，S/F 併合群で 0.3 であり，QMF 高用量併合群では，冠動脈疾患が 3 件（B2302 試験 1 件），狭心症が 2 件（B2302 試験 1 件），急性心イベント及び心筋虚血が各 1 件（いずれも B2302 試験）発現した。このうち，急性心イベントは死亡に至り（5.2.2.1 項），冠動脈疾患 1 件（B2301 試験）は重篤な有害事象として報告された（「QMF と MF の比較」参照）。

「心筋梗塞」の OccR は，QMF 高用量併合群で 0.5，S/F 併合群で 0.2 であった。QMF 高用量併合群では，急性心筋梗塞が 3 件（B2302 試験 1 件），心筋梗塞及び急性心イベントが各 1 件（いずれも B2302 試験）発現し，いずれの事象も重篤な有害事象として報告された。急性心筋梗塞 1 件（B2302 試験）は治験薬の投与中止に至ったが，加療により消失し，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（急性心筋梗塞 2 件は「QMF と MF の比較」参照）。心筋梗塞は治験薬の投与中止に至り，加療も最終報告時点で持続しており，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。急性心筋梗塞が発現した 3 名は，高血圧等を合併していた。

「頻脈性不整脈」の OccR は，QMF 高用量併合群で 1.2，S/F 併合群で 0.5 であり，QMF 高用量併合群では，頻脈が 6 件（B2302 試験 4 件），洞性頻脈及び上室性頻脈が各 2 件（いずれも B2302 試験），心拍数増加が 1 件（B2301 試験）発現した。このうち，上室性頻脈 1 件は重篤な有害事象として報告された。本事象は治験薬の投与中止に至ったが，加療により消失し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本被験者は慢性心不全，高血圧，狭心症等を合併していた。

「心房細動」の OccR は，QMF 高用量併合群で 0.8，S/F 併合群で 0.9 であり，QMF 高用量併合群では心房細動が 7 件（B2302 試験 5 件）発現した。このうち 1 件（B2302 試験）は重篤な有害事象として報告されたが，加療により治験薬の投与が継続された。本事象は最終報告時点で持続しており，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は上室性期外収縮を合併していた。（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 16.2.4-1.5）。

脳心血管事象のリスク因子別の「脳心血管事象」の部分集団解析

Asthma S-db の SAF で，脳心血管事象のリスク因子数別，心不整脈の既往歴の有無別，心房細動及び心房粗動の既往歴の有無別，糖尿病合併の有無別に「脳心血管事象」の OccR を算出した。一部の部分集団は被験者数が少なく結果の解釈には注意が必要であるものの，いずれの部分集団でも，「脳心血管事象」の OccR に QMF 併合群と対照併合群で大きな違いはなかった（2.7.4-5.1.2 項）。

IAC により MACE と判定された「重篤な脳心血管事象」

B2302 試験では，「重篤な脳心血管事象」（2.7.4-Table 7-2）が MACE に該当するかどうかを IAC が判定した。SAF の QMF 又は S/F が投与された被験者で，QMF 高用量群の 12 名，QMF 中用量群の 12 名，S/F 群の 3 名に「重篤な脳心血管事象」が発現した。このうち，QMF 高用量群

の 1 名，QMF 中用量群の 6 名，S/F 群の 1 名の事象は IAC により MACE と判定された。これらの被験者の多くは MACE 発現のリスク因子を有しており，治験責任医師はいずれの MACE も治験薬と関連なしと判断した（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

IAC により判定された「心房細動及び心房粗動」

B2302 試験では，有害事象として報告された心房細動及び心房粗動，並びに心電図異常所見が「心房細動及び心房粗動」に該当するかどうかに加えて，その新規性を IAC が判定した。SAF の QMF 又は S/F が投与された被験者で，QMF 高用量群の 4 名，QMF 中用量群の 3 名，S/F 群の 2 名に「心房細動及び心房粗動」と判定された事象が発現した。これらの事象はいずれも心房細動であり，QMF 高用量群の 1 名，S/F 群の 2 名では新規性が不明とされたが，その他の被験者ではいずれも新規事象と判定された（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

心電図検査

Asthma 6-month S-db の SAF の QMF 中高用量併合群及び QMF 高用量併合群で，Week 26 の評価来院まで，いずれの心電図パラメータも平均値はベースラインと同程度で推移し，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。QMF 中高用量併合群及び QMF 高用量併合群で，ベースライン後 Week 26 の評価来院までに QTcF が新たに 500 ms を超えた又は悪化した被験者はいなかった。QTcF がベースラインから 30～60 ms 延長した被験者の割合は，QMF 中高用量併合群で 5.1%，QMF 高用量併合群で 6.4%であり，対照併合群と同程度であった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は QMF 中高用量併合群及び MF 中高用量併合群の各 1 名であった。また，QMF 中高用量併合群及び QMF 高用量併合群で，中央検査機関の心臓専門医による異常所見総合判定で異常とされた被験者割合は，いずれの評価時点でもベースライン時（それぞれ 13.6%，15.1%）と同程度であり，対照併合群とも同程度であった（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

「脳心血管事象」の OccR は QMF 併合群と対照併合群で同程度であった。サブカテゴリー別では，「頻脈性不整脈」，「心筋梗塞」，及び「虚血性心疾患」の OccR は QMF 高用量併合群で S/F 併合群に比べてやや高かったものの，これらのサブカテゴリーの OccR は QMF 中高用量併合群と MF 中高用量併合群で大きな違いはなかったことから，QMF 高用量併合群と S/F 併合群の発現頻度の不均衡は偶発性あるいはばらつきによるものと考えられた。したがって，各サブカテゴリーの OccR に，QMF 併合群と対照併合群で明らかな違いはないと考えられた。QMF 併合群で発現した事象に特定の傾向は認められず，多くの事象は休薬又は加療により管理可能であった。また，脳心血管事象のリスク因子別の部分集団での「脳心血管事象」の OccR，IAC により判定された「重篤な脳心血管事象」及び「心房細動及び心房粗動」の結果，及び心電図検査の結果に，QMF 併合群と対照併合群で大きな違いはなかった。したがって，QMF 投与による「脳心血管事象」のリスクの増加は示唆されなかった。

5.3.2.2 糖尿病及び高血糖

LABA 投与により血糖値が上昇する可能性があるため，「糖尿病及び高血糖」を定義し（2.7.4-Table 7-1）評価した。また，臨床検査項目であるグルコースの結果も併せて評価した。

QMF と MF の比較

「糖尿病及び高血糖」の OccR は QMF 中高用量併合群（2.6）と MF 中高用量併合群（2.2）で同程度であった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった PT は糖尿病（QMF 中高用量併合群 0.5，MF 中高用量併合群 0.1，以下同順）及び体重増加（0.5，0.4）であり，次いで高血糖（0.4，0.4），血中ブドウ糖増加（0.3，0.1），低血糖（0.3，0）の順であった。QMF 中高用量併合群で，重篤な又は治験薬の投与中止に至った「糖尿病及び高血糖」の発現はなく，いずれの事象も加療又は無治療で管理可能であった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

QMF 高用量と S/F の比較

「糖尿病及び高血糖」の OccR は QMF 高用量併合群（3.3）と S/F 併合群（2.7）で同程度であった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった PT は糖尿病（QMF 高用量併合群 0.7，S/F 併合群 0.4，以下同順）及び 2 型糖尿病（0.7，0.4）であり，次いで高血糖（0.4，0.4），体重増加（0.3，0.2），高コレステロール血症（0.3，0.1）の順であった。QMF 高用量併合群で，重篤な又は治験薬の投与中止に至った「糖尿病及び高血糖」の発現はなく，いずれの事象も加療又は無治療で管理可能であった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

グルコース

Asthma 6-month S-db の SAF の QMF 中高用量併合群及び QMF 高用量併合群で，Week 26 の評価来院まで，グルコースの平均値はベースラインと同程度で推移し，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。ベースライン後 Week 26 の評価来院までに新たにグルコース高値の異常基準（> 9.99 mmol/L）に該当又は悪化した被験者割合は，QMF 中高用量併合群で 2.7%（24/875 名），MF 中高用量併合群で 3.5%（31/879 名），QMF 高用量併合群で 3.9%（41/1050 名），S/F 併合群で 3.3%（35/1053 名）であり，比較した併合群間で同程度であった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

「糖尿病及び高血糖」の OccR は QMF 併合群と対照併合群で同程度であった。QMF 併合群で，重篤な有害事象の発現はなく，いずれの事象も加療又は無治療で管理可能であった。また，グルコース高値の異常基準に新たに該当又は悪化した被験者割合も QMF 併合群と対照併合群で同程度であった。したがって，QMF 投与による「糖尿病及び高血糖」のリスクの増加は示唆されなかった。

5.3.2.3 過敏症

QMF に対する「過敏症」について，「過敏症（SMQ）」を用いて広く定義し評価した。本定義は原疾患である喘息を含む。

QMF と MF の比較

「過敏症」の OccR は QMF 中高用量併合群（56.2）で MF 中高用量併合群（96.6）に比べて低かった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった PT は喘息（QMF 中高用量併合群 48.7，MF 中高用量併合群 87.1，以下同順）であり，次いでアレルギー性鼻炎（2.2，2.5），蕁麻疹（0.6，0.7），過敏症（0.5，0.1）の順であった。QMF 中高用量併合群でアナフィラキシー反応（0.1，0）の発現は 1 件（医師報告名は anaphylactic rhinitis）と少なく，そう痒症（0，0.3），血管浮腫（0，0.3），顔面腫脹（0，0），咽喉絞扼感（0，0）の発現はなかった。重篤な「過敏症」の OccR（0.6，2.1）は併合群間で同程度であり，QMF 中高用量併合群ではいずれも喘息（0.6，1.8）であった。投与中止に至った「過敏症」の OccR（0.5，1.8）は併合群間で同程度であり，「過敏症」のほとんどは加療等により治験薬の投与継続が可能であった。QMF 中高用量併合群で治験薬の投与中止に至った事象は，紅斑，全身性そう痒症，発疹，蕁麻疹，各 1 件であり，いずれも消失した（2.7.4-2.1.5.2.3 項）。

QMF 高用量と S/F の比較

「過敏症」の OccR は，QMF 高用量併合群（78.2）で S/F 併合群（99.7）に比べて低かった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった PT は喘息（QMF 高用量併合群 70.9，S/F 併合群 90.1，以下同順）であり，次いでアレルギー性鼻炎（1.5，3.1），蕁麻疹（0.5，1.3）の順であった。QMF 高用量併合群で，そう痒症（0.2，0.8），血管浮腫（0.2，0.2），アナフィラキシー反応（0.1，0.2）（いずれも医師報告名は anaphylactic rhinitis），顔面腫脹（0.1，0），咽喉絞扼感（0.1，0）の発現は 1～2 件と少なかった。重篤な「過敏症」の OccR（2.1，1.4）は併合群間で同程度であり，いずれの併合群でもほとんどは喘息（1.9，1.2）であった。QMF 高用量併合群で発現した喘息（17 件）以外の重篤な「過敏症」は，血管浮腫，薬物過敏症，各 1 件であった。治験薬の投与中止に至った「過敏症」の OccR（1.2，1.5）は併合群間で同程度であり，「過敏症」のほとんどは加療等により治験薬の投与継続が可能であった。QMF 高用量併合群で投与中止に至った「過敏症」は，喘息 6 件，紅斑，全身性そう痒症，発疹，蕁麻疹，血管浮腫（重篤な有害事象），各 1 件であり，いずれも消失又は改善傾向であった（2.7.4-2.1.5.2.3 項）。

「過敏症」の多くは原疾患である喘息であり，喘息の OccR は QMF 併合群で対照併合群に比べて低かった。各 QMF 併合群で，アナフィラキシー反応，そう痒症，血管浮腫，顔面腫脹，咽喉絞扼感の発現は少なく，これらの OccR は QMF 併合群と対照併合群で同程度であった。また，QMF 併合群で発現した「過敏症」のほとんどは加療等により管理可能であった。したがって，QMF 投与による「過敏症」のリスクの増加は示唆されなかった。

5.3.2.4 免疫抑制

免疫抑制はステロイド剤の作用の 1 つである。吸入剤は全身への影響は少ないものの免疫抑制の可能性があることから，「免疫抑制」を定義し（2.7.4-Table 7-1）評価した。

QMF と MF の比較

「免疫抑制」の OccR は QMF 中高用量併合群（7.5）で MF 中高用量併合群（11.0）に比べて低かった。QMF 中高用量併合群で OccR が最も高かった PT は気管支炎（QMF 中高用量併合群 5.3，MF 中高用量併合群 5.5，以下同順）で，次いで下気道感染（1.2，1.8），肺炎（0.6，1.3）の順であった。QMF 中高用量併合群で口腔カンジダ症の OccR（0.1，1.0）は低かった。重篤な「免疫抑制」の OccR（0.6，1.0）は併合群間で同程度であり，いずれの併合群でもほとんどは肺炎（0.5，0.9）であった。QMF 中高用量併合群で発現した肺炎（4 件）以外の重篤な「免疫抑制」は，下気道感染 1 件であった。QMF 中高用量併合群で「免疫抑制」による治験薬の投与中止はなく，いずれの事象も加療等により治験薬の投与継続が可能であった（2.7.4-2.1.5.2.4 項）。

QMF 高用量と S/F の比較

「免疫抑制」の OccR は QMF 高用量併合群（11.1）で S/F 併合群（15.3）に比べて低かった。QMF 高用量併合群で OccR が最も高かった PT は気管支炎（QMF 高用量併合群 7.1，S/F 併合群 8.4，以下同順）で，次いで下気道感染（2.3，3.3），肺炎（0.5，1.3），口腔カンジダ症（0.5，1.6）の順であった。重篤な「免疫抑制」の OccR（0.7，0.8）は併合群間で同程度であった。QMF 高用量併合群で発現した重篤な「免疫抑制」は，下気道感染 3 件，肺炎 2 件，感染性胸水 1 件であった。QMF 高用量併合群で，「免疫抑制」による治験薬の投与中止はなく，いずれの事象も加療等により治験薬の投与継続が可能であった（2.7.4-2.1.5.2.4 項）。

「免疫抑制」の OccR は QMF 併合群で対照併合群に比べて低く，多くの事象は気管支炎及び下気道感染であった。QMF 併合群で発現した「免疫抑制」はいずれの事象も加療等により管理可能であった。また，B2301 試験，B2302 試験，及び B2303 試験の QMF 投与群のデータから，ICS の用量増加に伴い「免疫抑制」の発現が多くなる傾向は認められなかった（5.4 項）。したがって，QMF 投与による「免疫抑制」のリスクの増加は示唆されなかった。

5.3.3 IAC により判定された「重篤な喘息転帰」

IAC は，重篤な喘息関連事象，すべての人工呼吸，及びすべての死亡を評価し，「重篤な喘息転帰」（喘息に関連する入院，挿管，死亡）に該当するかどうかを判定した。

Asthma S-db の SAF で，IAC により判定された「重篤な喘息転帰」は，MF 中高用量併合群の死亡 1 件（5.2.2.1 項）を除き，いずれも喘息に関連する入院であり，喘息に関連する挿管はなかった。判定された喘息に関連する入院の OccR は，QMF 中高用量併合群（0.4）で MF 中高用量併合群（1.8）に比べて低く［OccR 差（95% CI）＝−1.4（−2.5，−0.4）］，QMF 高用量併合群

（1.7）と S/F 併合群（1.0）で同程度であった［OccR 差（95% CI）＝0.8（−0.3，1.8）］（2.7.4-2.1.5.3 項）。

5.4 ICS の用量別の検討

B2301 試験及び B2302 試験の主要解析，並びに B2303 試験の最終解析の投与群別データに基づき，QMF 3 用量の安全性を評価した。B2303 試験は 12 週投与試験であり，結果の解釈には注意が必要であるものの，QMF 高用量，中用量及び低用量群のいずれでも，発現が多い事象は同じであり，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，及び IAC により判定された重篤な喘息転帰の発現は少なく，ICS の用量増加に伴い「免疫抑制」等の ICS に関連する事象の発現が多くなる傾向は認められなかった（2.7.4-2.1.1.5.1 項）。したがって，ICS の用量増加に伴う QMF のリスクの増加は示唆されなかった。

5.5 臨床検査，バイタルサイン及び心電図検査

Asthma 6-month S-db の SAF の QMF 中高用量併合群及び QMF 高用量併合群で，Week 26 の評価来院まで，血液学的検査，血液生化学的検査（血漿コルチゾール含む），バイタルサインのいずれの項目も平均値はベースラインと同程度で推移し，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。また，QMF 中高用量併合群及び QMF 高用量併合群で，グルコース高値及びカリウム高値を除き，血液学的検査，血液生化学的検査（肝機能検査含む），バイタルサインのいずれの項目も，ベースライン後 Week 26 の評価来院までに新たに異常基準に該当又は悪化した被験者割合は少なく，その割合は対照併合群と同程度であった。いずれの併合群でも，Hy's law の臨床検査値基準（ALT 又は AST > 3 × ULN，TBL > 2 × ULN，かつ ALP < 2 × ULN）に該当した被験者はいなかった（2.7.4-3 項～4 項）。

グルコース高値の詳細は 5.3.2.2 項に示した。

カリウム高値は，ベースライン後 Week 26 の評価来院までに新たに異常基準（> 6.0 mmol/L）に該当又は悪化した被験者割合は，QMF 中高用量併合群で 2.6%（23/879 名），QMF 高用量併合群で 3.3%（35/1053 名）とやや高かったが，対照併合群と同程度であり，特定の評価時点で発現する等の明らかな傾向は認められなかった。なお，β_2 刺激薬は血中カリウム低下作用を有することが知られているが，ベースライン後 Week 26 の評価来院までに新たにカリウム低値の異常基準（< 3.0 mmol/L）に該当又は悪化した被験者割合は，QMF 中高用量併合群で 0%（0/879 名），QMF 高用量併合群で 0.1%（1/1053 名）と低く，いずれの併合群でも「低カリウム血症」に関連する有害事象の報告はなかった（2.7.4-3.2 項）。

心電図の結果は 5.3.2.1 項に示した。

5.6 特別な患者集団での安全性

5.6.1 部分集団での検討

部分集団別の検討では，Asthma S-db の SAF を対象に，曝露期間，有害事象，重篤な有害事象，及び臨床的に注目すべき有害事象を年齢，性別，人種，脳心血管事象のリスク因子等の因子別に評価した（2.7.4-Table 1-10）。

一部の部分集団は被験者数が少なく，結果の解釈には注意が必要であるものの，主要併合解析の曝露期間及び有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の OccR に，各部分集団と全体集団で明らかな違いはなかった（2.7.4-5.1 項）。

5.6.2 日本人

本項では，主要併合解析での Asthma S-db の SAF の日本人部分集団の成績及び国内長期投与試験（B1305 試験）の中間解析の成績の要約を示す。

5.6.2.1 Asthma S-db の SAF の日本人部分集団

5.6.2.1.1 被験者の内訳

日本人部分集団で，治験薬が 1 回以上投与された被験者は，QMF と MF の中高用量併合群がそれぞれ 46 名と 47 名，QMF と MF の全用量併合群がそれぞれ 72 名と 73 名，QMF 高用量併合群と S/F 併合群がそれぞれ 38 名と 40 名であった。6 併合群で，治験薬投与期を完了した被験者割合は 59.6%～80.6%，投与継続中であった被験者割合は 13.9%～32.5%，治験薬の投与を中止した被験者割合は 5.0%～12.8%であり，中止理由はいずれの併合群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（2.5%～10.6%）（2.7.4-5.1.3.1.1 項）。

5.6.2.1.2 曝露の程度

曝露の程度に日本人部分集団と全体集団で大きな違いはなかった。日本人部分集団での曝露期間の平均値は，進行中の 52 週投与試験のみの併合である QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群はいずれも約 320 日であり，完了した 12 週投与試験を含む QMF 全用量併合群及び MF 全用量併合群はいずれも約 240 日であった。曝露期間カテゴリーが 52 週以上であった被験者割合は，QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群では約 50%であり，QMF 及び MF の全用量併合群では約 30%であった（2.7.4-5.1.3.1.2 項）。

5.6.2.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性に日本人部分集団と全体集団で大きな違いはなかった。日本人部分集団の各併合群の平均年齢は 46.4～50.8 歳であり，18 歳未満の被験者はいなかった。性別は女性が 36.2%～68.4%であった。喘息の罹病期間の中央値は 21.5～27.6 年であり，非喫煙者の割合は 74.5%～82.5%であった。スクリーニング前 12 ヵ月間に喘息増悪が認められた被験者割

合は，QMF 及び MF の中高用量併合群，並びに QMF 及び MF の全用量併合群では 2.1%～8.7%であり，B2302 試験を併合した QMF 高用量併合群及び S/F 併合群ではそれぞれ 42.1%，40.0%であった。7 つの脳心血管事象リスク因子のうち，保有割合は高脂血症合併（17.0%～26.1%）及び元喫煙者（17.5%～25.5%）が高かった。脳心血管事象リスク因子数別の被験者割合は，0 個が 50.0%～63.8%，1～2 個が 25.5%～47.4%，3 個以上が 2.6%～11.0%であった。心不整脈の既往歴を有する被験者割合は 2.1%～6.5%で，心房細動／心房粗動の既往歴を有する被験者はいなかった（2.7.4-5.1.3.1.3 項）。

5.6.2.1.4 有害事象

QMF と MF の比較

全体集団と同様に，Asthma S-db の SAF の日本人部分集団での QMF の中高用量併合群と全用量併合群，及び MF の中高用量併合群と全用量併合群で発現した有害事象及びその OccR は同様であることから，「QMF と MF の比較」では，QMF 中高用量併合群と MF 中高用量併合群の比較を主に示す。

全有害事象の OccR（件/100 人年）は，QMF 中高用量併合群（171.9）と MF 中高用量併合群（172.7）で同程度であった。SOC 別の OccR は，いずれの併合群でも「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QMF 中高用量併合群 88.4，MF 中高用量併合群 107.9，以下同順）が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」（35.8，40.8）の順であった。PT 別の OccR は，いずれの併合群でも喘息（78.8，98.3）の OccR が最も高く，次いで上咽頭炎（23.9，24.0）の順であった。副作用の OccR は QMF 中高用量併合群で 7.2，MF 中高用量併合群で 16.8 であった。

QMF 及び MF の中高用量併合群で死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は QMF 中高用量併合群に 1 件（中用量群）に発現した。本事象は高度の大動脈解離で，治験薬の休薬及び加療により改善傾向であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，QMF 中高用量併合群に 1 件（中用量群）発現した。本事象は軽度の咽頭知覚不全で，無治療で消失し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

臨床的に注目すべき有害事象は，QMF と MF の中高用量併合群のいずれでも，「過敏症」（81.2，107.9）の OccR が最も高く，そのほとんどは喘息（78.8，98.3）であった。このほか，QMF 中高用量併合群で発現した臨床的に注目すべき有害事象は，「脳心血管事象」（9.6，0），「糖尿病及び高血糖」（2.4，2.4），「緑内障及び眼圧上昇」，「免疫抑制」，「肝毒性」，「QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用」，「骨折」，「骨密度減少」，［各（2.4，0）］であり，ほとんどは 1 件（OccR = 2.4）の発現であった。IAC により判定された重篤な喘息転帰はなかった（2.7.4-5.1.3.1.4 項）。

QMF 高用量と S/F の比較

全有害事象の OccR（件/100 人年）は，QMF 高用量併合群（299.5）と S/F 併合群（284.4）で同程度であった。SOC 別の OccR は，いずれの併合群でも「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QMF 高用量併合群 145.4，S/F 併合群 152.3，以下同順）が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」（72.7，77.6）の順であった。PT 別の OccR は，いずれの併合群でも喘息（128.0，146.5）が最も高く，次いで上咽頭炎（34.9，46.0）の順であった。副作用の OccR は QMF 高用量併合群（8.7）と S/F 併合群（8.6）で同程度であった。

QMF 高用量併合群及び S/F 併合群で，死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は，各併合群に 1 件発現した。QMF 高用量併合群の 1 件（B2302 試験）は中等度の半月板損傷で，本事象は治験薬の休薬を要せず加療により消失し，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は，S/F 併合群に 1 件発現した。

臨床的に注目すべき有害事象は，QMF 高用量併合群と S/F 併合群のいずれでも「過敏症」（142.5，163.8）の OccR が最も高く，そのほとんどは喘息（128.0，146.5）であった。このほか，QMF 高用量併合群で発現した臨床的に注目すべき有害事象は，「免疫抑制」（5.8，2.9），「骨折」（5.8，5.7），「糖尿病及び高血糖」，「緑内障及び眼圧上昇」，「骨密度減少」［各（2.9，0）］であり，いずれも 1 件又は 2 件の発現であった。IAC により判定された重篤な喘息転帰はなかった。また，B2302 試験の SAF の日本人被験者で，IAC により MACE と判定された「重篤な脳心血管事象」及び IAC により判定された「心房細動及び心房粗動」の発現はなかった（2.7.4-5.1.3.1.4 項）。

5.6.2.2 国内長期投与試験（B1305 試験）

被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性は，4.4.2.3 項に示す。

SAF の 98.0%が Week 26 の評価を完了しており，曝露期間の平均値は 182.2 日であった（2.7.4-5.1.3.2.2 項）。

SAF での有害事象の発現割合は 70.6%（36/51 名）であった。SOC 別では，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（47.1%）の発現割合が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」（33.3%）の順であった。PT 別では，喘息（47.1%）の発現割合が最も高く，次いで上咽頭炎（15.7%）の順であった。副作用の発現はなかった。有害事象の重症度は，ほとんどの被験者で軽度又は中等度であり，高度の有害事象はいずれも喘息（7.8%）であった。

死亡の報告はなく，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

臨床的に注目すべき有害事象は，「免疫抑制」（7.8%）の発現割合が最も高く，いずれも軽度の気管支炎であった。このほか，「脳心血管事象」，「QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用」（各 3.9%，いずれも PT は心電図 QT 延長），「肝毒性」（2.0%，PT は肝機能異常）が発現した。IAC により判定された重篤な喘息転帰はなかった。な

お，B1305 試験の中間解析時点で，「過敏症」を臨床的に注目すべき有害事象として定義していなかった。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図検査の Week 26 の評価来院までの平均値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，ベースライン後 Week 26 の評価来院までに新たに異常基準に該当又は悪化した被験者割合は少なかった（2.7.4-5.1.3.2.4 項）。

以上より，QMF 併合群で多く発現した有害事象及びそれらの対照併合群と比較した発現傾向に，主要併合解析の Asthma S-db の SAF の全体集団と日本人部分集団で大きな違いはなかった。また，日本人部分集団で死亡の報告はなく，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の発現は少なかった。B1305 試験の中間解析で多く発現した事象は，主要併合解析の Asthma S-db の SAF の全体集団でも多く発現しており，B1305 試験で死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の報告はなく，臨床的に注目すべき有害事象の発現は少なかった。したがって，日本人特有の安全性の問題は認められなかった。

5.7 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

本承認申請時点で，QMF はいずれの国又は地域でも市販されていない。

5.8 安全性に関するその他の事項

5.8.1 過量投与

症状

β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈，振戦，動悸，頭痛，悪心，嘔吐，傾眠，心室性不整脈，代謝性アシドーシス，低カリウム血症及び高血糖等）やステロイド剤による副腎皮質系機能抑制が発現するおそれがある。

処置

β 刺激作用による心血管症状に対する治療剤として心選択性 β 遮断剤があるが，気管支痙攣を誘発する可能性があるため，使用にあたっては十分に注意すること。また，症状が重篤な場合には入院を考慮すること。

5.8.2 妊娠，出産，及び授乳

妊娠

QMF の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。QMF の安全性の評価資料とした 4 試験で QMF が投与された被験者のうち，B2301 試験の 2 名及び B2302 試験の 4 名に妊娠が報告された。B2301 試験の 2 名はいずれも人工中絶を実施し，1 名は治験薬の投与を中止した。B2302 試験の 4 名はいずれも治験薬の投与を中止し，妊娠転帰は不明である。

MF の経皮又は経口投与による動物実験（ラット，ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。インダカテロールの動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性が報告されている。また，インダカテロールの動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。

授乳

インダカテロール，MF の動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。

5.8.3 長期投与時の安全性

本項では最終併合解析の全体集団及び日本人部分集団での結果，並びに B1305 試験の最終解析結果を要約する。いずれの解析でも，QMF の長期投与による新たな安全性の問題は認められなかった。

5.8.3.1 最終併合解析（全体集団）

最終併合解析の Asthma S-db の SAF では，いずれの併合群でも治験薬の投与を完了した被験者割合は約 90%であり，中止した被験者割合は約 10%であった。治験薬の投与中止理由は，いずれの併合群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（4.5%～6.8%）。

曝露期間の平均値は，52 週投与試験のみの併合である QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群はいずれも約 340 日であり，12 週投与試験を含む QMF 全用量併合群及び MF 全用量併合群はいずれも約 260 日であった。

全有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，各臨床的に注目すべき有害事象の OccR，並びに比較的よくみられた有害事象（いずれかの併合群で OccR ≥ 2.5），重篤な有害事象（いずれかの併合群で OccR ≥ 0.3），投与中止に至った有害事象（いずれかの併合群で OccR ≥ 0.2）及びこれらの OccR に，いずれの併合群でも最終解析と主要解析で大きな違いはなかった。治験薬の最終投与日から 30 日以内に新たな死亡はなかったが，30 日超後に MF 高用量群の 1 名に新たな死亡が報告された。本被験者は胃穿孔に対する胃切除術後に敗血症，腹膜炎，急性呼吸窮迫症候群，肺炎，急性呼吸不全が発現し，のちに心肺不全により死亡した。主な死因である心肺不全は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。IAC により判定された「重篤な喘息転帰」（B2301 試験の QMF 高用量群及び QMF 中用量群，B2302 試験の QMF 中用量群，各 1 名）の新たな報告は少なかった。B2302 試験で QMF 又は S/F が投与された被験者で，IAC により MACE と判定された「重篤な脳心血管事象」（QMF 中用量群 1 名）の新たな報告も少なかった。したがって，対照併合群と比較したときの QMF 併合群でのこれらの事象の発現傾向は，主要併合解析と最終併合解析で同様であった。さらに，最終併合解析での全有害事象，比較的よくみられた有害事象（いずれかの併合群で発現割合が 2%以上），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割合を治験薬投与開始から 3 ヵ月ごとに集計した結果，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた事象はなかった。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図検査値のいずれの項目も，各併合群でベースライン後新たに異常基準に該当又は悪化した被験者の割合は低く，最終解析と主要解析で大きな違いはなかった（2.7.4-5.8.1.1 項）。

5.8.3.2 最終併合解析（日本人部分集団）

最終併合解析の日本人部分集団で，併合群別の治験薬の投与を完了した被験者割合は 87.2%～95.0%，中止した被験者割合は 5.0%～12.8%であり，治験薬の投与中止理由はいずれの併合群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（2.5%～10.6%）。

曝露の程度に日本人部分集団と全体集団で大きな違いはなかった。日本人部分集団での曝露期間の平均値は，52 週投与試験のみの併合である QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 高用量併合群，及び S/F 併合群はいずれも約 350 日であり，12 週投与試験を含む QMF 全用量併合群及び MF 全用量併合群はいずれも約 250 日であった。

日本人部分集団での全有害事象，副作用，各臨床的に注目すべき有害事象の OccR，並びにいずれかの併合群で 2 名以上に発現した有害事象及びその OccR に，いずれの併合群でも最終併合解析と主要併合解析で大きな違いはなかった。死亡，重篤な有害事象，IAC により判定された「重篤な喘息転帰」の新たな報告はなく，投与中止に至った有害事象は B2301 試験の QMF 高用量群 1 名（重度の喘息）に新たに報告された。B2302 試験で QMF 又は S/F が投与された日本人被験者で，IAC により MACE と判定された「重篤な脳心血管事象」の新たな報告はなかった（2.7.4-5.8.1.2 項）。

5.8.3.3 B1305 試験の最終解析

B1305 試験の最終解析での被験者の内訳は 4.4.2.3 項に示す。

曝露期間の平均値は 356.0 日であった。

全有害事象の発現割合，並びに比較的よくみられた有害事象（発現割合が 3.0%以上）及びその発現割合に最終解析と中間解析で大きな違いはなかった。また，PT 別の有害事象発現割合を治験薬投与開始から 3 ヵ月ごとに集計した結果，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた PT はなかった。本試験では死亡の報告はなく，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，及び IAC により判定された「重篤な喘息転帰」の発現はなかった。臨床的に注目すべき有害事象は，中間解析で定義していなかった「過敏症」の発現割合が最も高く，その多くは喘息であった。このほか，新たに報告された事象は「免疫抑制」及び「糖尿病及び高血糖」であり，いずれも数名と少なかった。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図検査値のいずれの項目も，ベースライン後新たに異常基準に該当又は悪化した被験者の割合は低く，最終解析と中間解析で大きな違いはなかった（2.7.4-5.8.2 項）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

喘息は，気道の慢性炎症，可逆性の気道狭窄，及び気道過敏症の亢進を特徴とする，気道の慢性炎症性疾患である。喘息に罹患すると，繰り返し起こる咳，喘鳴，息切れ，胸部圧迫感等の臨床症状を伴う。これらの変動性を持った気道狭窄に伴う臨床症状は特に夜間又は早朝にみられるが，可逆的であり，自然経過とともに治まるか治療により回復する。その一方で，さまざまな要因により喘息が重症化すると，生命を脅かすほどの喘息増悪をきたすこともある（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

喘息の治療目標は，呼吸機能を改善・維持し，喘息症状をコントロールし，患者が支障なく日常生活を送れるようにすることである。また，非可逆性の気道制限を抑制し，将来的に喘息増悪や副作用の発現リスクを回避できるように，長期間にわたり，喘息コントロールを維持することが重要である（1.1.2 項）。

喘息の長期管理には，気道炎症の抑制と十分な気道拡張の達成を目的とした薬物治療が主体となる。喘息の薬物治療では，臨床症状や喘息コントロールの状態に応じて治療強度を調整する段階的アプローチが用いられており，強力な抗炎症作用を有する ICS を基礎治療薬とし，ICS に LABA，LAMA，LTRA，テオフィリン徐放製剤等の薬剤を追加する。なかでも，ICS 単剤で喘息コントロールが不十分な患者に対しては，強力な気管支拡張作用を有する LABA の併用療法を推奨しており，LABA 併用の下，症状に応じて ICS を低用量から中用量，高用量と増減する。

近年，喘息の薬物治療は確立されてきたが，いまだ喘息コントロールの不十分な患者が存在する。喘息コントロール不十分の主な原因は，煩雑な投与方法（1 日に複数回の吸入，異なる吸入器の使用）や吸入器の使いにくさ等による服薬アドヒアランスの低下が指摘されている。喘息コントロールが不十分になると，日常生活の活動が制限されるため，患者の仕事や学業に支障をきたし，患者の QOL の低下を招くことになる（1.1.2 項）。

このような背景や LABA/ICS 併用療法の普及により，単一の吸入器で投与できる LABA/ICS 配合剤が開発及び製造販売されてきた。しかしながら，本邦で市販されている LABA/ICS 配合剤はほとんどが 1 日 2 回の用法のため服薬アドヒアランスの低下が懸念され，1 日 1 回の用法の配合剤でも，治療ガイドラインで定められている ICS の用量をすべて持ちあわせていない。これらのことから，1 日 1 回の投与で，かつ治療ガイドラインで推奨されているすべての ICS の用量を持ち，患者の症状に応じ用量を選択できる LABA/ICS 配合剤が治療選択肢の一つとして求められている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

QMF は，LABA（インダカテロール酢酸塩）及び ICS（MF）の 2 有効成分固定用量配合剤であり，インダカテロールによる気管支拡張作用並びに MF による抗炎症作用を有する（1.1.3 項）。喘息の長期管理には，気道炎症の抑制と十分な気道拡張の達成を目的とした薬物治療が主体となることから，QMF は十分な喘息コントロールが得られる治療薬として期待される。また，QMF は，治療ガイドラインで推奨されているすべての ICS の用量を持ち，1 日 1 回吸入投与の配合剤であるため，患者の症状に応じ用量を柔軟に選択でき，かつ簡便な治療選択肢の一つとして期待される。

喘息の治療では，呼吸機能の改善，喘息症状のコントロール，及び喘息増悪の発現リスクの回避が臨床上の重要な課題である（6.1.2 項）。本剤の投与対象は，喘息コントロールの不十分な患者が想定されるため，QMF の主要なベネフィットを「呼吸機能の改善」，「喘息コントロールの改善」，「喘息増悪の発現頻度の低下」と考え，QMF の有効性を検証した B2301 試験及び B2303 試験の結果に基づき評価した。

「呼吸機能の改善」では，気流制限の程度を表す指標である FEV_1（トラフ値，ピーク値，24 時間プロファイル）及び PEF に基づき評価し，「喘息コントロールの改善」では，喘息コントロールの質問票である ACQ-7 を指標に，ベースラインからの変化量及びレスポンダー率（ベースラインから 0.5 以上の低下）を評価した。「喘息増悪の発現頻度の低下」では，中等度以上の喘息増悪の推定年間発現率を評価した。中等度以上の喘息増悪は，医師による治療介入を要するほどの悪化であり，喘息コントロールや将来的な喘息増悪の発現リスクを評価する上で重要である。

呼吸機能の改善

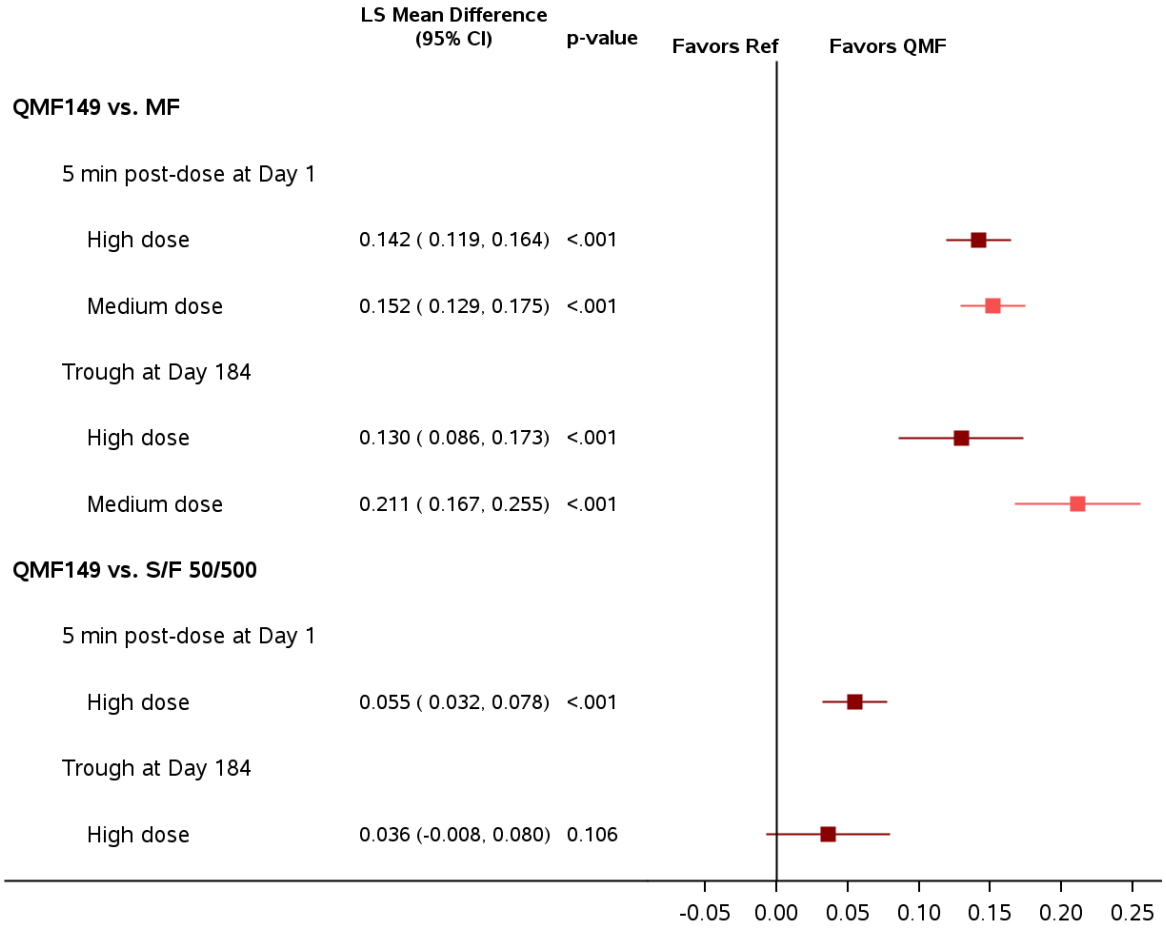
QMF 高用量（150/320 µg）及び中用量（150/160 µg）の有効性を評価した B2301 試験の主要解析の結果，主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 の変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.130（0.086，0.173） L，中用量で 0.211（0.167，0.255） L であり，QMF 群のいずれの用量でも，対応する用量の MF 群に比べて有意な気管支拡張効果が確認された（いずれも調整後 $p < 0.001$）。QMF 低用量（150/80 µg）の有効性を評価した B2303 試験の結果，主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は 0.182（0.148，0.217）L であり，QMF 低用量群では，MF 低用量群に比べて有意な気管支拡張効果が確認された（調整後 $p < 0.001$）。また，喘息治療薬として広く使用されている S/F 群（50/500 µg，高用量 LABA/ICS 相当）との比較では，QMF 高用量群は S/F 群と同程度の気管支拡張効果が確認された（B2301 試験）（4.3.3.1 項）。

QMF の気管支拡張効果は投与後早期から確認されており，Day 1 の投与 5 分～1 時間後の FEV_1 のベースラインからの群間差（QMF 群－MF 群）（LS mean）は高用量で 0.142～0.178 L，中用

量で 0.152～0.205 L，低用量で 0.129～0.164 L であり，QMF 群のいずれの用量も，対応する用量の MF 群に比べて投与直後の FEV_1 が改善した（Figure 6-1，4.3.3.1 項）。

また，FEV_1 と同様に気流制限の程度を表す指標である PEF の結果では，QMF 群のいずれの用量も Week 1～26（又は Week 1～12）の朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量は対応する用量の MF 群に比べて大きく（Figure 4-2，4.3.3.1 項），対応する用量の MF 群に比べ，QMF 高用量で 24.8～29.6 L/min，中用量で 30.4～32.3 L/min，低用量で 26.1～27.2 L/min 改善した。

Figure 6-1　　Forest plot：FEV_1 (L)の群間比較の結果（B2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.2，Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.2
本書では，pre dose trough FEV_1 を pre dose FEV_1 と表記した。

B2301 試験の最終解析の結果，Week 52 の呼吸機能改善効果は，Week 26 までの結果と同様であり，効果の持続が確認された（4.5.1 項）。

以上，QMF 群では，対応する用量の MF 群に比べて気管支拡張効果の発現は速やかであり，また対応する用量の MF 群を上回る気管支拡張効果が Week 52（Week 12）でも一貫して確認さ

れ，LABA（インダカテロール）配合による呼吸機能の改善が示された。また，QMF 高用量群では，S/F 群（LABA/ICS 高用量に相当）と同程度の呼吸機能の改善が示された。

喘息コントロールの改善

B2301 試験の主要解析の結果，Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間差（QMF 中高用量併合群－MF 中高用量併合群）［LS mean（95% CI）］は，−0.209（−0.270，−0.148）であり，QMF 中高用量併合群は，MF 中高用量併合群に比べて有意に喘息コントロールが改善した。また，用量間の比較でも，QMF 高用量群及び中用量群は，対応する用量の MF 群に比べて喘息コントロールが改善した（4.3.3.2 項）。B2303 試験の Week 12 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間差（QMF 群－MF 群）［LS mean（95% CI）］は，−0.218（−0.293，−0.143）であり，QMF 低用量群は，MF 低用量群に比べて有意に喘息コントロールが改善した（4.3.3.2 項）。

Week 26 又は Week 12 の ACQ-7 のレスポンダー率（ベースラインから 0.5 以上の低下）は，QMF 群で MF 群に比べて高く，QMF 群の 70%以上の被験者（中高用量併合群 76.3%，高用量群 76.4%，中用量群 76.2%，低用量群 74.7%）で臨床的に意味のある喘息コントロールの改善が確認された（4.3.3.2 項）。

B2301 試験の最終解析の結果，Week 52 の ACQ-7 の評価は，Week 26 までの結果と同様であり，効果の持続が確認された（4.5.1 項）。

以上，QMF 群では，対応する用量の MF 群に比べて喘息コントロールが改善した。

喘息増悪の発現頻度の低下

B2301 試験では，一般化線形モデルで推定した喘息増悪の年間発現率を評価した。

中等度以上の喘息増悪の年間発現率は，QMF 高用量群で MF 高用量群に比べて 35%低く，QMF 中用量群で MF 中用量群に比べて 53%低かった（4.5.1 項）。

以上，QMF 高用量群及び中用量群では，対応する用量の MF 群に比べ喘息増悪の発現頻度が低かった。

6.3 リスク

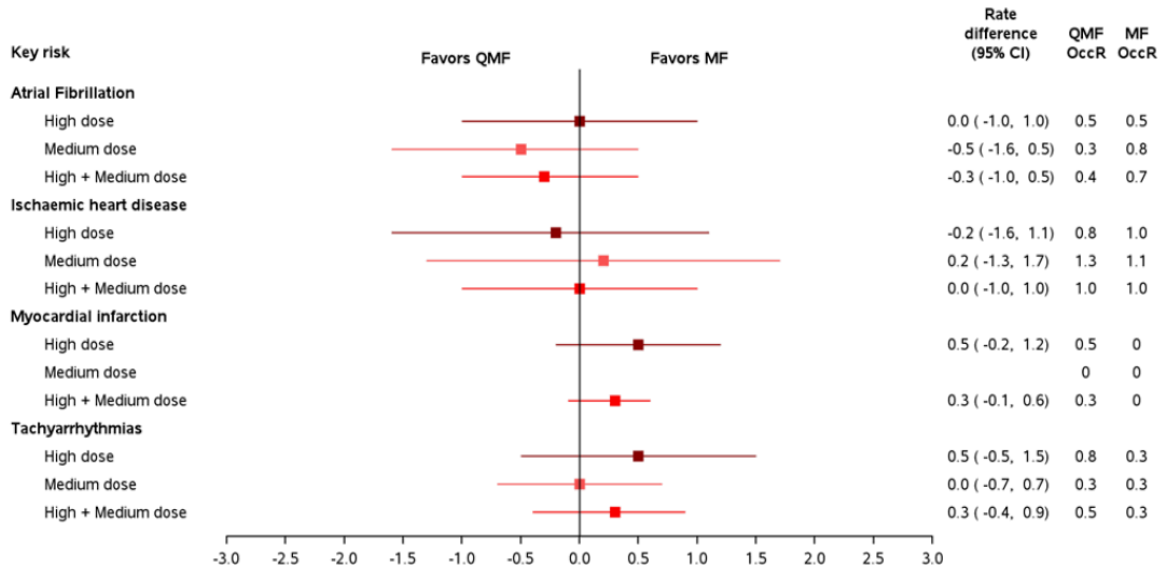
喘息患者に対する QMF の安全性は，B2301 試験，B2302 試験，B2303 試験，及び B1305 試験を評価資料として評価した。

ICS である MF に LABA であるインダカテロール酢酸塩配合時の安全性を検討するため，主要併合解析での QMF と MF の中高用量併合群の安全性データを比較した。その結果，全有害事象の発現頻度は QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べて低く，QMF 中高用量併合群で発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。PT 別では，喘息，上咽頭炎，上気道感染の発現頻度は QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べて低かったが，その他の事象の発現頻度に併合群間で大きな違いはなかった。QMF 中高用量併合群で重篤な有害事

象及び投与中止に至った有害事象の発現は少なく，喘息に関連する死亡の報告はなかった。いずれの臨床的に注目すべき有害事象も，発現頻度に QMF と MF の中高用量併合群で明らかな違いはなく，QMF 併合群で比較的よくみられた「脳心血管事象」，「糖尿病及び高血糖」，「過敏症」，「免疫抑制」のいずれも，QMF 中高用量併合群で発現した事象に特定の傾向は認められず，多くの事象は休薬又は加療により管理可能であった。臨床検査値，バイタルサイン，心電図の結果に，QMF と MF の中高用量併合群で大きな違いはなかった。また，LABA の薬理学的作用に基づき QMF の主要リスクとして考えられた「虚血性心疾患」，「心筋梗塞」，「心房細動」，「頻脈性不整脈」について，MF を対照とした第 III 相検証試験成績を用いて用量別に評価した。その結果，B2301 試験の主要解析では，各主要リスクの発現は QMF 中，高用量群のいずれでも少なく，その発現頻度に QMF 投与群と対応する用量の MF 投与群で大きな違いはなかった（Figure 6-2）。B2303 試験の最終解析では，いずれの主要リスクも QMF 低用量群での発現はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Figure 7-2）。したがって，QMF と MF の安全性プロファイルは同様であり，QMF を投与し，ICS である MF に LABA であるインダカテロール酢酸塩を上乗せしたときのリスク増加は示唆されなかった。

QMF と LABA/ICS 配合剤として確立されている S/F の安全性を比較するため，主要併合解析での QMF 高用量併合群と S/F 併合群の安全性データを比較した結果，QMF 高用量と S/F 高用量の安全性プロファイルも同様であった。また，B2301 試験及び B2302 試験の主要解析，並びに B2303 試験の最終解析の投与群別のデータに基づき，QMF 低，中，高 3 用量の安全性を評価した結果，12 週投与試験である B2303 試験の結果を含めた解釈には限界があるものの，ICS の用量増加に伴い「免疫抑制」等の ICS に関連する事象の発現が多くなる傾向は認められなかった。加えて，主要併合解析での日本人部分集団の結果は全体集団の結果と同様であり，B1305 試験の中間解析結果も主要併合解析の全体集団の結果と同様であったことから，日本人の喘息患者特有の安全性上の懸念は認められなかった。

Figure 6-2　主要リスクの概要：QMF 及び MF の OccR 及び OccR 差（B2301 試験，SAF）



Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Figure 7-1，Table 7-1

さらに，最終併合解析結果は主要併合解析結果と同様であり，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた事象はなかった。日本人部分集団で最終併合解析と主要併合解析の結果は同様であり，B1305 試験でも最終解析と中間解析の結果は同様であった。したがって，QMF の長期投与による新たな安全性の問題は認められなかった。

以上より，QMF の 2 有効成分のリスク以外に，新たに特定された QMF のリスクはなかった。したがって，喘息患者に対してインダカテロールマレイン酸塩及び MF の添付文書と同様の注意喚起により，QMF のリスクを最小化することが可能と考える。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の推奨する使用法は，以下のように設定した。効能・効果（案），用法・用量（案），用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠の詳細は [1.8] に示した。

添付文書（案）

効能・効果	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
用法・用量	通常，成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 80 μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。 なお，症状に応じて以下用量の 1 回 1 カプセルを 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。 • アテキュラ吸入用カプセル中用量（インダカテロールとして 150 μg 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 160 μg） • アテキュラ吸入用カプセル高用量（インダカテロールとして 150 μg 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 320 μg）

QMF は，LABA/ICS の併用療法を必要とする喘息患者で，第 III 相検証試験（B2303 試験，B2301 試験）を実施した。

B2303 試験及び B2301 試験の結果，推奨用法用量と同一の用法用量である QMF 低用量（150/80 μg），中用量（150/160 μg），高用量（150/320 μg）の 1 日 1 回吸入投与の有効性が検証され，投与 5 分後から気管支拡張効果が確認された。また，QMF のいずれの用量でも安全性及び忍容性が確認されたことから，QMF の 3 用量により，治療ガイドラインで推奨されているすべての ICS の用量を患者の症状に応じて選択できる（2.7.3-4 項）。

以上より，気管支喘息患者（吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）に対する QMF の申請用法用量を 150/80 μg，150/160 μg，又は 150/320 μg の 1 日 1 回吸入投与と設定することは妥当と考えた。なお，喘息症状がなくとも患者自身の判断で QMF の使用を中止することのないよう指導することが推奨される。

総合的なベネフィットとリスク

喘息患者に対し，LABA/ICS を 1 日 1 回，単一吸入器で服用でき，かつ治療ガイドラインで推奨されているすべての ICS の用量を持つ LABA/ICS 配合剤が治療選択肢の一つとして求められている。

喘息患者に対する QMF の臨床試験成績から，QMF のいずれの用量も，対応する用量の MF に比べて呼吸機能及び喘息コントロールが改善し，QMF 高用量及び中用量では，対応する用量の MF に比べて喘息増悪の発現頻度が低下した。また，QMF 高用量では，S/F（LABA/ICS 高用量に相当）と同程度の呼吸機能の改善が示された。

QMF の 2 有効成分のリスク以外に，新たに特定された QMF のリスクはなかった。よって，喘息患者に対してインダカテロールマレイン酸塩及び MF の添付文書と同様の注意喚起により，QMF のリスクを最小化することが可能と考える。

以上より，QMF のベネフィットは予測されるリスクを上回ることが示された。したがって，QMF は，LABA/ICS の 2 剤併用が必要な喘息患者に対し有効で，忍容可能な安全性プロファイルを有する喘息治療薬となり得る。また，LABA/ICS の 1 日 1 回投与により服薬アドヒアランスの向上が期待され，かつ治療ガイドラインで推奨されているすべての ICS の用量を患者の症状に応じて選択できる LABA/ICS 配合剤の新たな治療選択肢となり得る。

7 参考文献

[Atsuta J, Plitt J, Bochner BS, et al. (1999)] Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids. Am J Respir Cell Mol Biol; 20(4):643-50.

[Bagg LR and Hughes DT (1980)] Diurnal variation in peak expiratory flow in asthmatics. Eur J Respir Dis; 61(5):298-302.

[Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, et al. (2006)] *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. J Pharmacol Exp Ther; 317(2):762-70.

[Bourdin A, Halimi L, Vachier I, et al. (2012)] Adherence in severe asthma. Clin Exp Allergy; 42(11):1566-74.

[Brannath W, Bretz F, Maurer W, et al. (2009)] Trimmed weighted Simes' test for two one-sided hypotheses with arbitrarily correlated test statistics. Biom J; 51(6):885-98.

[Calverley PM, Lee A, Towse L, et al. (2003)] Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax; 58(10):855-60.

[Cazzola M, Beeh KM, Price D, et al. (2015)] Assessing the clinical value of fast onset and sustained duration of action of long-acting bronchodilators for COPD. Pulm Pharmacol Ther; 31:68-78.

[Chapman RW, Sehring SJ, Garlisi CG, et al. (1998)] Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice. Arzneimittelforschung; 48(4):384-91.

[Compton C, McBryan D, Bucchioni E, et al. (2013)] The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther; 26(5):562-73.

[Demin I, Bartels C, Graham G, et al. (2016)] Population pharmacokinetics of IND/GLY (indacaterol/glycopyrronium) in COPD patients. Int J Clin Pharmacol Ther; 54(6):405-15.

[EMA 議事録 (2014)] Scientific Advice (EMA/CHMP/SAWP/629337/2014). (available upon request)

[Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al (2015)] Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. Eur Respir J; 45(2):396-407.

[European Medicines Agency (EMA) (2015)] Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. Committee for Human Medicinal Products (CHMP), 22 October 2015. CHMP/EWP/2922/01 Rev.1.

[Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. (2003)] Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med; 167(3):418-24.

[GINA (2018)] Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). (Internet) Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (Accessed 20 February 2019).

[Greenland S and Robins JM (1985)] Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. Biometrics; 41(1):55-68.

Japan asthma prevention and management guideline (JGL) (2018) 喘息予防・管理ガイドライン 2018. 東京:協和企画. (available upon request)

[Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. (2006)] Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med; 100(4):616-21.

[Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. (1999)] Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J; 14(4):902-7.

[Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et al. (2005)] Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med; 99(5):553-8.

[Kenward MG and Roger JH (1997)] Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. Biometrics; 53(3):983-97.

[Krüger P, Ehrlein B, Zier M, et al. (2014)] Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). Eur Respir J; 44(Suppl 58):4635.

[Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. (2004)] The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy; 59(5):469-78.

[Murphy KR and Bender BG (2009)] Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. J Asthma Allergy; 2:63-72.

[Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, et al. (2007)] Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. Eur Respir J; 29(3):575-81.

[Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, et al. (2010)] Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. Curr Med Res Opin; 26(11):2527-33.

[Pincus DJ, Beam WR, Martin RJ (1995)] Chronobiology and chronotherapy of asthma. Clin Chest Med; 16(4):699-713.

[Price D, Robertson A, Bullen K, et al. (2010)] Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. BMC Pulm Med; 10:1.

[Public Health Agency of Canada (2007)] Life and breath: respiratory disease in Canada. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/2007/life-breath-respiratory-disease-canada-2007.html> (Accessed 24 June 2019).

[Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. (2009)] An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med; 180(1):59-99.

[Salter M, Biggadike K, Matthews JL, et al. (2007)] Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate *in vitro* and in an *in vivo* model of respiratory inflammatory disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol; 293(3):L660-7.

[Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, et al. (2003)] Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. Am J Respir Med; 2(1):67-74.

[Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. (1997)] The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol; 100(4):511-9.

[Valotis A and Högger P (2007)] Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. Respir Res;8:54.

[Valotis A, Neukam K, Elert O, et al. (2004)] Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. J Pharm Sci; 93(5):1337-50.

[WHO (2017)] World Health Organization. Fact-sheet: Asthma. 31 August 2017. (internet) Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Accessed 24-January-2019)

[足立満, 大田健, Goren Amir, 他 (2012)] 日本の喘息に関する実態　インターネットを使った大規模調査 (National Health Wellness Survey [NHWS])より. アレルギー・免疫; 19(5):776-88.