2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 製剤開発の経緯 5
1.2 生物薬剤学試験の概観 6
1.3 結論 9
1.3.1 薬物動態 9
1.3.2 被験者間及び被験者内変動 11
1.3.3 *In vitro / in vivo* 相関 11
1.3.4 食事の影響 11
1.4 分析方法 11
2 個々の試験結果の要約 13
2.1 健康被験者における試験 13
2.2 喘息患者における試験 13
3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ 13
3.1.1 インダカテロール 13
3.1.2 MF 14
3.1.3 QMF149 16
3.2 被験者間及び被験者内変動 20
3.3 *In vitro* / *in vivo* の相関 20
3.3.1 インダカテロール 20
3.3.2 MF 21
3.4 食事の影響 21
4 付　録 22
4.1 Appendix 22

表一覧

Table 1-1 生物薬剤学の評価を行った臨床試験において使用した製剤，用量及び吸入器の一覧 6
Table 1-2 生物薬剤学の評価を行った臨床試験の概要 7
Table 1-3 臨床試験において使用した分析方法の詳細 12
Table 3-1 単剤又は QMF149 投与時のインダカテロールの全身曝露量比の予測値及び実測値 21
Table 3-2 単剤又は QMF149 投与時の MF の全身曝露量比の予測値及び実測値 21

図一覧

Figure 3-1 健康被験者に MF を単回吸入又は静脈内投与したときの平均血漿中 MF 濃度推移 15
Figure 3-2 喘息患者又は COPD 患者に QMF149 又は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 Ctrough,ss 18
Figure 3-3 喘息患者に Concept1 を用いて QMF149 又はツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの MF の Ctrough,ss 19

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	定常状態での 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-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血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
bid	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
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
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
Ctrough	trough drug plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
Ctrough,ss	steady state trough drug plasma concentration	定常状態でのトラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DPI	dry powder inhaler	ドライパウダー吸入器
FDC	fixed dose combination	固定用量配合剤
FPF	fine particle fraction	-
FPM	fine particle mass	微粒子量
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
LABA	long acting beta-2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MDI	metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
od	omne in die	1 日 1 回
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）

1 背景及び概観

QMF149 は，長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting beta-2 agonist，LABA）であるインダカテロール酢酸塩及び吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（mometasone furoate，MF）の 2 剤の固定用量配合剤（fixed dose combination，FDC）であり，維持療法として成人喘息患者に 1 日 1 回吸入投与する。

QMF149 は，単容量型ドライパウダー吸入器である Concept1 を用いて投与される乳糖混合吸入粉末カプセル剤として製剤化されている。

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 Concept1 を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）治療薬として，MF が吸入器としてツイストヘラー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。

QMF149 における個々の成分の用量は，単剤の承認用量に基づき，申請製剤は，QMF149 150/80 μg（LABA/低用量 ICS）（以下，QMF149 低用量），QMF149 150/160 μg（LABA/中用量 ICS）（以下，QMF149 中用量），及び QMF149 150/320 μg（LABA/高用量 ICS）（以下，QMF149 高用量）の 3 製剤である。QMF149 中の MF 80 μg，160 μg 及び 320 μg は，ツイストヘラーを用いた MF 200 μg，400 μg 及び 800 μg の曝露量にそれぞれ相当する。

本文書では，QMF149 低，中及び高用量の 3 製剤を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の生物薬剤学的特性を要約する。また，QMF149 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も要約した。なお，本書には，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 3 剤から成る FDC である QVM149 の第 III 相臨床試験における QMF149 の結果も含まれる。

本文書では，特に記載のない限り，インダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩の用量及び血漿中濃度はインダカテロール遊離塩基として示した。また，単剤投与の試験結果は，一般名（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及び MF）を用いて記載した。

1.1 製剤開発の経緯

インダカテロールマレイン酸塩は 150 μg の 1 日 1 回投与で COPD の適応で承認されている。

QMF149 ではインダカテロール酢酸塩が使用されている。QVM149B2203 試験において，喘息患者にインダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩を吸入したときの両塩間の全身曝露量が同程度であることが示された。

MF は，吸入器としてツイストヘラーを用い，200 μg/日（100 μg 1 日 2 回投与，低用量 ICS），400 μg/日（200 μg 1 日 2 回投与，中用量 ICS）及び 800 μg/日（400 μg 1 日 2 回投与，高用量 ICS）の用法用量で承認されている。ツイストヘラーと Concept1 による MF 投与は，吸入器に加え製剤処方が異なる（3.2.P.2-2）。そのため，QMF149 開発に際し，[redacted]によりツイスト

ヘラーによる MF 用量に相当する Concept1 による MF 用量を検討した。その結果，Concept1 を用いた MF 80 µg，160 µg 及び 320 µg は，ツイストヘラーを用いた MF 200 µg，400 µg 及び 800 µg にそれぞれ相当した（2.7.2-3.5 項）。

また，QMF149 の成分であるインダカテロール酢酸塩と MF 間に，*in vitro* 及び *in vivo* 薬物間相互作用はみられなかった。そのため，MF の用量は，Concept1 で投与したとき，ツイストヘラーを用いた場合に相当する上記の用量とした。

さらに，[redacted]ために，[redacted]となるよう製剤設計を行った。

臨床試験で使用した治験薬の用量及びロットの概要は 3.2.P.2-2 に示した。Table 1-1に生物薬剤学の評価を行った臨床試験において使用した製剤，用量及び吸入器を示した。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（3.2.P.2-2）。

Table 1-1　生物薬剤学の評価を行った臨床試験において使用した製剤，用量及び吸入器の一覧

製剤及び用量（吸入器）	試験番号
インダカテロールマレイン酸塩 150 µg（Concept1）	QVM149B2203
インダカテロール酢酸塩 150 µg（Concept1）	QVM149B2203，QMF149E2102
MF 50 µg，200 µg（Concept1）[1)]	QMF149E2101
MF 80 µg（Concept1）	QMF149E2201
MF 320 µg（Concept1）	QMF149E2102，QMF149E2201
MF 200 µg（ツイストヘラー）	QMF149E2101[1)]，QMF149E2201，QVM149B2303
MF 400 µg（ツイストヘラー）	QMF149E2201[2)]，QVM149B2301[3)]
QMF149 150/80 µg（Concept1）	QVM149B2303
QMF149 150/160 µg（Concept1）	QVM149B2301，QVM149B2302
QMF149 150/320 µg（Concept1）	QMF149E2102，QVM149B2301，QVM149B2302

1) QMF149E2101 試験：MF 100 µg（Concept1）は 2 × 50 µg を投与，MF 400 µg（Concept1）は 2 × 200 µg を投与，MF 400 µg（ツイストヘラー）は 2 × 200 µg を投与した。

2) QMF149E2201 試験：MF 800 µg（ツイストヘラー）は 1 日 1 回 2 × 400 µg を投与した。

3) QMF149B2301 試験：MF（ツイストヘラー）の用法用量は，MF 400 µg（ツイストヘラー）を 1 日 1 回及び MF 400 µg を 1 日 2 回投与した。

1.2　生物薬剤学試験の概観

以下に，生物薬剤学の評価を行った臨床試験の概要を示す（Table 1-2）。

インダカテロール

インダカテロールを吸入投与したときのバイオアベイラビリティ，肺及び消化管からの吸収率は，単剤開発時に Concept1 を用いてインダカテロールマレイン酸塩を投与したときに評価されている（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.1-3.2 項：QAB149B2106 試験）。

一方，QMF149 FDC ではインダカテロールは酢酸塩，単剤ではマレイン酸塩が使用されている。そのため，喘息患者を対象にインダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩を吸入投与し，薬物動態（pharmacokinetics，PK）を比較した（QAB149D2301 試験及び QVM149B2203 試験）。

MF

健康被験者を対象に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した（QMF149E2101 試験）。また，MF を単独経口投与及び活性炭と併用経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを比較した。

QMF149

健康被験者を対象に Concept1 を用いてインダカテロール酢酸塩単剤又は MF 単剤を吸入投与，インダカテロール酢酸塩単剤及び MF 単剤の併用吸入投与，及び QMF149 としてインダカテロール酢酸塩及び MF を吸入投与したときの両薬剤の PK を比較した（QMF149E2102 試験）。

喘息患者を対象とした第 III 相試験（QVM149B2301 試験，QVM149B2302 試験及び QVM149B2303 試験）では，QMF149 を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の PK を評価した。また，Concept1 を用いて QMF149 を投与したときの MF の PK とツイストヘラーを用いて MF 単剤を吸入投与したときの PK を比較した。

Table 1-2　　生物薬剤学の評価を行った臨床試験の概要

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団	被験者数 [a]	投与期間	吸入器・用法用量 [b]／PK 測定 [c]	添付資料番号／資料区分
インダカテロール単剤試験					
QVM149B2203 外国	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及び PK の比較／ 喘息患者	54	14 日間 反復	Concept1 マレイン酸塩 150 µg od 酢酸塩 150 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-4 評価
QAB149D2301 外国	各インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，酢酸塩）の有効性及び PK の比較／ 喘息患者	30	7 日間 反復	Concept1 マレイン酸塩 400 µg od キシナホ酸塩 400 µg od 酢酸塩 400 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-5 参考

試験番号／ 実施国	試験の目的／ 試験対象集団	被験者数 [a)]	投与期間	吸入器・用法用量 [b)]／ PK 測定 [c)]	添付資料番号 ／資料区分
MF 単剤試験					
QMF149E2101 外国	MF を Concept1 及びツイストヘラーを用いて投与したときの PK 比較並びに活性炭の併用・非併用における相対的バイオアベイラビリティの検討／ 健康被験者	32	単回	パート 1 Concept1 MF 50 µg MF 2 × 50 µg MF 200 µg MF 2 × 200 µg ツイストヘラー MF 2 × 200 µg パート 2 経口投与 MF 800 µg 単独 MF 800 µg 活性炭併用／ フル PK	5.3.1.2-1 評価
QMF149 試験					
QMF149E2102 外国	インダカテロールの単剤投与，MF の単剤投与，インダカテロール及び MF の併用投与並びに QMF149 を投与したときのインダカテロール及び MF 間の薬物間相互作用の検討／ 健康被験者	64	14 日間反復	Concept1 インダカテロール酢酸塩 150 µg od MF 320 µg od インダカテロール酢酸塩 150 µg 及び MF 320 µg の併用 od QMF149 150/320 µg od／ フル PK	5.3.3.1-2 評価
QVM149B2301 国際共同	MF 及び Seretide と比較した QMF149 の有効性及び安全性の検証（第 III 相）／ 喘息患者	2216	52 週反復	Concept1 QMF149 150/160 µg od QMF149 150/320 µg od ツイストヘラー MF 400 µg od MF 400 µg bid（1 日 800 µg） ディスカス サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 50/500 µg（Seretide）bid ／ 284 名でスパース PK	5.3.5.1-1 評価

試験番号／ 実施国	試験の目的／ 試験対象集団	被験者数 a)	投与期間	吸入器・用法用量 b)／ PK 測定 c)	添付資料番号 ／資料区分
QVM149B2302 国際共同	QMF149 及び Seretide と比較した QVM149 の有効性及び安全性の検証（第 III 相）／ 喘息患者	3092	52 週 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od QVM149 150/50/160 µg od QMF149 150/160 µg od QMF149 150/320 µg od ディスカス d) サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 50/500 µg（Seretide） bid ／ 270 名でスパース PK	5.3.5.1-3 評価
QVM149B2303 国際共同	ツイストヘラーを用いた MF と Concept1 を用いた QMF149 の有効性及び安全性の比較（第 III 相）／ 喘息患者	802	12 週 反復	Concept1 QMF149 150/80 µg od（夕投与） プラセボ ツイストヘラー MF 200 µg od （夕投与） プラセボ／ 97 名でスパース PK	5.3.5.1-2 評価

a）ランダム化された被験者数

b）用法の記載がない場合は吸入投与。od：1 日 1 回投与。bid：1 日 2 回投与。

c）フル PK：投与後 24 時間で 8 採血時点以上，スパース PK：投与後 24 時間で 4 採血時点以下

d）吸入器

1.3 結論

1.3.1 薬物動態

1.3.1.1 吸収

Concept1 を用いて QMF149 を単回及び反復吸入投与したとき，インダカテロール及び MF のいずれも速やかに吸収され，それぞれ 0.25 時間及び 1.0 時間（中央値）で最高血漿中濃度（Cmax）に達した（QMF149E2102 試験）。

Concept1 を用いて QMF149 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。

Concept1 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，Concept1 による MF 吸入投与した場合に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティは 9.2～10%と推定され（QMF149E2101 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。

1.3.1.2 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

喘息患者に Concept1 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 日目の定常状態での最高血漿中薬物濃度（Cmax,ss）及び定常状態での 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（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（QVM149B2203 試験）。

1.3.1.3 MF の吸入器の比較

Concept1 を用いて QVM149 及び QMF149 を吸入投与したときの MF の用量は，以下に示す[redacted]により，ツイストヘラーを用いて 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。

[redacted]では，[redacted]μg[redacted]μg[redacted]された[redacted]

[redacted]を考慮し，[redacted]により，[redacted]μg とした。[redacted]と[redacted]に基づき，[redacted]MF の用量は，低，中，高用量でそれぞれ[redacted]μg，[redacted]μg，[redacted]μg と決定した[redacted]

喘息患者を対象とした試験（QMF149E2201 試験）において Concept1 を用いて MF の低用量（80 μg）及び高用量（320 μg）を吸入投与したときの定常状態における全身曝露量は，ツイストヘラーを用いて MF 200 μg 及び 800 μg で MF を吸入投与したときとそれぞれ同程度であった[redacted]

1.3.1.4 QMF149 成分間の薬物間相互作用

健康被験者を対象に，Concept1 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 QMF149 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。QMF149 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（QMF149E2102 試験），薬物間相互作用はみられなかった。

1.3.1.5 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（QVM149B2301 試験，QVM149B2302 試験及び QVM149B2303 試験）において，QMF149 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におけるインダカテロールの血漿トラフ濃

度（Ctrough,ss）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 Ctrough,ss と同程度であった（Demin et al. 2016）。

MF の Ctrough,ss は，QMF149 の 3 用量において，対応するツイストヘラーによる MF 投与の場合と用量間で同程度であった（QVM149B2303 試験）。

1.3.2 被験者間及び被験者内変動

健康被験者に QMF149，インダカテロール単剤，MF 単剤，及びインダカテロール単剤と MF 単剤を併用投与したときのインダカテロール及び MF の PK パラメータを用いて，被験者間及び被験者内変動を評価した。

インダカテロールの被験者間変動は Cmax,ss で 21.4%，AUC0-24h,ss で 22.2%，被験者内変動は Cmax,ss で 16.6%，AUC0-24h,ss で 11.9%であった。MF の被験者間変動は Cmax で 16.1%～20.1%，AUC0-24h で 18.7%～19.7%，被験者内変動は Cmax で 16.8%～17.8%，AUC0-24h で 14.9%～15.8%であった。

1.3.3 *In vitro / in vivo* 相関

Concept1 を用いて吸入投与した製剤について，全身曝露量比の予測値と実測値の AUC 比により，*in vitro / in vivo* 相関を評価した。インダカテロール及び MF の全身曝露量比の予測値及び実測値は同程度であった。

1.3.4 食事の影響

QMF149 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。QMF149 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 QMF149 の肺への到達に影響を与えないと考えられる。

1.4 分析方法

臨床試験において使用したインダカテロール及び MF の分析方法の詳細をTable 1-3に示す。

インダカテロール単剤及び MF 単剤の開発時には，インダカテロールは血清中濃度，MF は血漿中濃度を測定した。QMF149 の臨床試験においては，インダカテロール及び MF のいずれも液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）法により血漿中濃度を測定した。インダカテロール及び MF の内部標準物質として，それぞれ $^{13}CD_3$-QAB149（インダカテロール）及び D_3-MF を使用した。

インダカテロールの血漿中濃度は 3 つの異なる LC-MS/MS 法（Method ID：QAB-A，QAB-B 及び QAB-C）で測定し，定量下限（lower limit of quantification，LLOQ）は 10.0 pg/mL（QAB-A）又は 5.00 pg/mL（QAB-B 及び QAB-C）であった。MF の血漿中濃度は 4 つの異なる LC-MS/MS 法（Method ID：MF-A，MF-B，MF-C 及び MF-D）で測定し，LLOQ はいずれも 0.250 pg/mL であった。

ヒト血漿中においてインダカテロールは−15℃ 未満で少なくとも 504 日間，−70℃ 未満で 306 日間の安定性が確認されている（QAB-B）。ヒト血漿中において MF は−20℃ 未満で 1653 日間の安定性が確認されている（MF-A）。

なお，各測定法のバリデーション試験において，十分な精度が確認されている。

Table 1-3　　臨床試験において使用した分析方法の詳細

測定対象物質	分析方法（Method ID）	試料	定量下限 (pg/mL)	真度及び精度（日間変動）	添付資料番号	臨床試験番号
インダカテロール	LC-MS/MS 法 (QAB-A)	血漿	10.0	真度：−11.9%～−3.3% 精度：4.5%～14.1%	5.3.1.4-1-DMPK R0800444a	QAB149D2301 QMF149A2210 QMF149E1101 QMF149E2102
インダカテロール	LC-MS/MS 法 (QAB-B)	血漿	5.00	真度：−6.0%～6.0% 精度：1.7%～9.5%	5.3.1.4-2-DMPK R0800444d	QMF149E2203 QMF149F2202 QVM149B2301 QVM149B2302
インダカテロール	LC-MS/MS 法 (QAB-C)	血漿	5.00	真度：1.9%～10.3% 精度：1.7%～6.4%	5.3.1.4-15-DMPK R1701170	QVM149B2203 QVM149B2301 QVM149B2302 QVM149B2303
MF	LC-MS/MS 法 (MF-A)	血漿	0.250	真度：−9.3%～0.1% 精度：2.8%～18.1%	5.3.1.4-3-LCMSD 345.1 V2，5.3.1.4-4-LCMSD 345.1 V2-01，5.3.1.4-4-LCMSD 345.1 V2 (a8)	QMF149A2210 QMF149E2101
MF	LC-MS/MS 法 (MF-B)	血漿	0.250	真度：−2.5%～0.2% 精度：4.1%～16.8%	5.3.1.4-12- LCMSD 345.1 V3	QMF149E1101 QMF149E2102 QMF149E2201 QMF149F2202
MF	LC-MS/MS 法 (MF-C)*	血漿	0.250	真度：0.9%～9.5% 精度：−5.2%～−0.8%	5.3.1.4-14- DMPK R1701040	QVM149B2301 QVM149B2302
MF	LC-MS/MS 法 (MF-D)*	血漿	0.250	真度：−2.8%～16.3% 精度：1.0%～9.8%	5.3.1.4-9-DMPK R1701172	QVM149B2301 QVM149B2302 QVM149B2303

* QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験の血漿中インダカテロール及び MF 濃度を，2 つの異なる施設で測定した。これら施設間のクロスバリデーションは確認されている（5.3.1.4-10-DMPK R1701170-01，5.3.1.4-9-DMPK R1701172）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

健康被験者を対象とした QMF149E2101 試験及び QMF149E2102 試験の結果は，「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.2 喘息患者における試験

喘息患者を対象とした QVM149B2203 試験，QVM149B2301 試験，QVM149B2302 試験及び QVM149B2303 試験の結果は，「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ

3.1.1 インダカテロール

3.1.1.1 インダカテロールを Concept1 により吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

Concept1 により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静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは 43.2%であった。吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティは 45.8%であった（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.1-3.2 項）。

3.1.1.2 活性炭併用及び非併用下でインダカテロールを Concept1 により吸入投与したときの相対的バイオアベイラビリティ

活性炭併用及び非併用下で Concept1 によりインダカテロールマレイン酸塩を吸入投与したときの非併用下に対する併用時での相対的バイオアベイラビリティは 74%であった。したがって，インダカテロール吸入投与時の全身曝露量の 74%が肺吸収によるものであり，26%が消化管吸収によるものと考えられた（1.13.1-3-ウルティブロ CTD 2.7.2-2.1.2 項）。

3.1.1.3 インダカテロールを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

インダカテロールマレイン酸塩を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 24%と予測された（1.13.1-3-ウルティブロ CTD 2.7.2-2.1.2 項）。

3.1.1.4 インダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩を Concept1 により吸入投与したときの相対的バイオアベイラビリティ

喘息患者を対象に，Concept1 を用いてインダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩の反復吸入投与を行い，定常状態におけるインダカテロールの PK を評価した（QVM149B2203 試験）。投与 14 日目のインダカテロール酢酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.891（0.847，0.939）及び 0.897（0.854，0.942）であり（5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2），酢酸塩及びマレイン酸塩の曝露量は同程度であることが示された。

また，QAB149D2301 試験では，喘息患者を対象に Concept1 を用いてインダカテロールマレイン酸塩，インダカテロール酢酸塩及びインダカテロールキシナホ酸塩の反復吸入投与を行い，定常状態におけるインダカテロールの PK を検討した。投与 7 日目の酢酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.976（0.885，1.08）及び 0.975（0.908，1.05）であり（5.3.4.2-5-QAB149D2301 試験-Table 14.2-4.2），酢酸塩及びマレイン酸塩の曝露量は同程度であることが示された。

これらの結果から，インダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩は薬物動態的に同様であると考えられる。

3.1.2 MF

3.1.2.1 MF をツイストヘラー又は Concept1 により吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

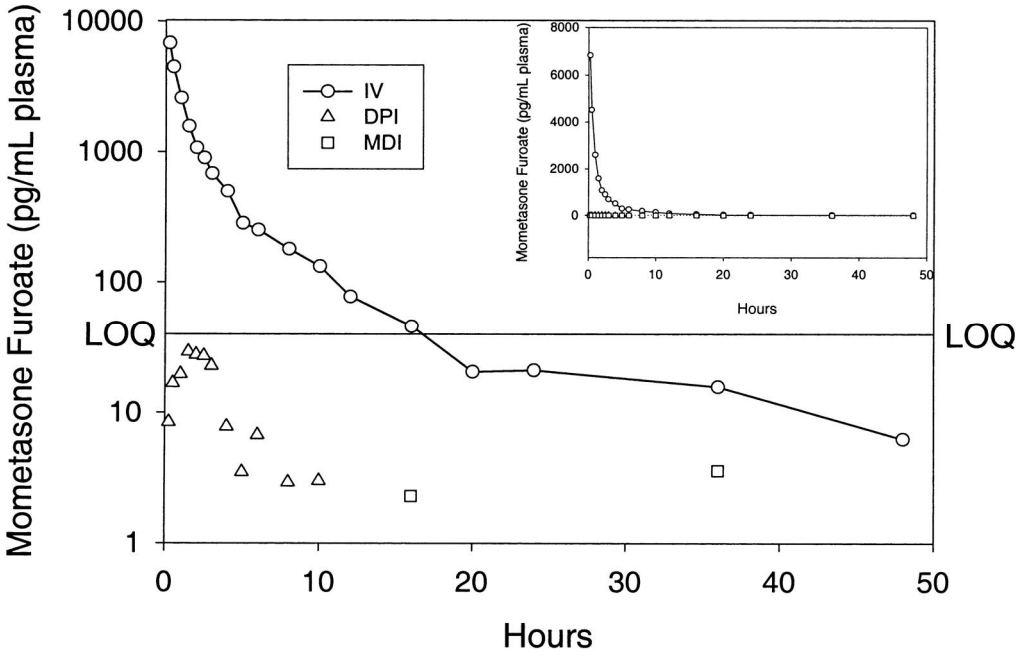
健康被験者を対象に，ツイストヘラー又は定量噴霧式吸入器（metered dose inhaler，MDI）を用いて MF 400 µg を単回吸入したときの静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティを評価した（Affrime et al. 2000a）。本検討に用いた血漿中 MF 濃度の測定法の LLOQ は 50 pg/mL であり，MF 400 µg を単回吸入投与後の血漿中 MF 濃度は，ほとんどの被験者で LLOQ 付近又はそれ未満であった（Figure 3-1）。MF を単回吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは，1%未満と推定された。

一方，QMF149 開発時に実施したツイストヘラーによる MF 単剤吸入投与の QMF149E2101 試験では，血漿中 MF 濃度測定法の LLOQ は 0.25 pg/mL であり，Affrime らの試験で用いた測定方法の 200 倍高感度であった。そのため，QMF149E2101 試験では，ツイストヘラーにより MF 400 µg を吸入投与したときの AUC は Affrime らの報告値と比較して高かったが（Affrime らの試験：91.6 h·pg/mL，QMF149E2101 試験：904 h·pg/mL），Cmax は同程度であった（Affrime らの試験：49.8 pg/mL，QMF149E2101 試験：64.8 pg/mL）（2.7.2-Table 2-2）。また，別の報告では，測定感度の違いにより，ツイストヘラーで吸入投与したときの MF のバイオアベイラビリティは，Affrime らの試験の報告値よりも高い可能性が示唆されている（Derendorf et al. 2002）。

QMF149E2101 試験で得られた AUClast（904 h·pg/mL）と，Affrime らの試験で静脈内投与したときの AUClast（9491 h·pg/mL）の試験間比較に基づくと，ツイストヘラーを用いて吸入投与したときの MF の絶対的バイオアベイラビリティは 9.52%と推定された。しかしながら，静脈内投与の AUClast は LLOQ が 50 pg/mL の測定方法を用いたため過小評価された可能性が考えられる。したがって，ツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの実際の絶対的バイオアベイラビリティは，1%超ではあるが，10%未満と推定される。

喘息患者に Concept1 を用いて MF を吸入投与したときの曝露量は，ツイストヘラーで対応する MF の用量で吸入投与したときと同程度であり（2.7.2-2.2 項），Concept1 を用いて吸入投与したときの MF の絶対的吸入バイオアベイラビリティも 10%未満（ツイストヘラーを用いて MF を投与したときの用量として）と予想される。

Figure 3-1　健康被験者に MF を単回吸入又は静脈内投与したときの平均血漿中 MF 濃度推移



Source：Affrime et al. 2000a

健康成人に MDI 又はドライパウダー吸入器（dry powder inhaler，DPI：ツイストヘラー）を用いて吸入投与，並びに静脈内投与（400 µg）したときの平均血漿中 MF 濃度。

Figure は対数-線形及び線形-線形（右上）で示した。

吸入投与時のほとんどの個々の血漿中 MF 濃度は LLOQ（50 pg/mL の線）を下回っていたため，MDI 及び DPI の平均値は LLOQ を下回った。

3.1.2.2 MF の Concept1 による吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティ

MF の Concept1 による吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティ（経口投与時の用量補正した AUClast／Concept1 を用いた吸入投与時の用量補正した AUClast）は，9.2～10%と推定された（2.7.2-2.2.1.1 項）。

3.1.2.3 MF を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

MF 800 μg を経口投与したときの AUClast（320 h·pg/mL：2.7.2-Table 2-3）（QMF149E2101 試験）と，MF 400 μg を静脈内投与したときの AUClast（Affrime et al. 2000a）の試験間比較に基づくと，MF を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 1.69%と推定された。静脈内投与時の AUClast は濃度測定法の感度が低かったため過小評価されていることが考えられる。実際の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 1.69%よりも低いと考えられる。

3.1.2.4 活性炭併用又は非併用下で MF を経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ

健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用により単回経口投与し，非併用に対する併用時の相対的バイオアベイラビリティを評価した。MF を経口投与したときの AUC は，活性炭の併用下で 74%抑制された（2.7.2-2.2.1.1 項）。

3.1.3 QMF149

3.1.3.1 QMF149 を Concept1 により吸入投与したときのインダカテロール及び MF の絶対的バイオアベイラビリティ

QMF149 を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の絶対的バイオアベイラビリティを評価した臨床試験は実施していない。

健康被験者に Concept1 を用いて QMF149，インダカテロール単剤と MF 単剤の併用，インダカテロール単剤単独及び MF 単剤単独を反復吸入投与し，定常状態におけるインダカテロール及び MF の薬物間相互作用を評価した（QMF149E2102 試験）。QMF149 投与時のインダカテロールの曝露量は，インダカテロール単剤と MF 単剤との併用投与，インダカテロール単剤を投与したときの曝露量と同程度であった。同様に，QMF149 投与時の MF の曝露量は，MF 単剤とインダカテロール単剤の併用投与，MF 単剤を投与したときの曝露量と同程度であった。したがって，QMF149 を Concept1 により吸入投与しときの絶対的バイオアベイラビリティは，単剤投与時の結果より，インダカテロールは 45%，MF は 10%未満と考えられる。

3.1.3.2 QMF149 を Concept1 により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

3.1.3.2.1 健康被験者

健康被験者を対象として，インダカテロール及び MF の単剤投与時の曝露量に対する QMF149 吸入投与時又は単剤併用時の曝露量の相対的バイオアベイラビリティを評価した（QMF149E2102 試験）。QMF149 投与時のインダカテロール及び MF の曝露量は，Concept1 を用いて 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投与したときの曝露量と同程度であった。

3.1.3.2.2 喘息患者

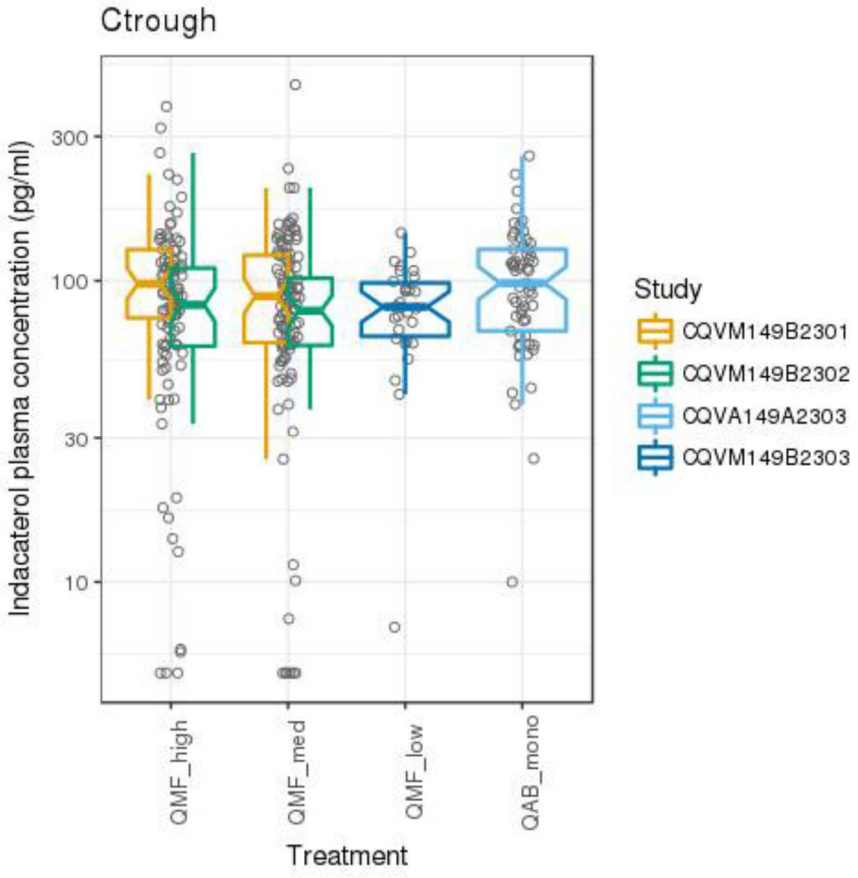
第 III 相試験（QVM149B2301 試験，QVM149B2302 試験及び QVM149B2303 試験）では，Concept1 を用いて QMF149，又はツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの定常状態におけるインダカテロール及び MF の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

インダカテロール

第 III 相試験では，インダカテロールの単剤投与を行っていないため，喘息患者に QMF149 としてインダカテロール酢酸塩を投与したときのインダカテロールの全身曝露量を，COPD 患者にインダカテロールマレイン酸塩 150 µg を投与したときのインダカテロールの全身曝露量（Demin et al. 2016：QVA149A2303 試験）と比較した（Figure 3-2）。

喘息患者において QMF149 150/320 µg（高用量），150/160 µg（中用量）及び 150/80 µg（低用量）を投与したときのインダカテロールの Ctrough,ss 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 Ctrough,ss と同程度であった。

Figure 3-2　喘息患者又は COPD 患者に QMF149 又は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 Ctrough,ss



Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Figure 9-29

データは個別値，中央値及び四分位範囲の箱ひげ図として示した。

high：高用量，med：中用量，low：低用量

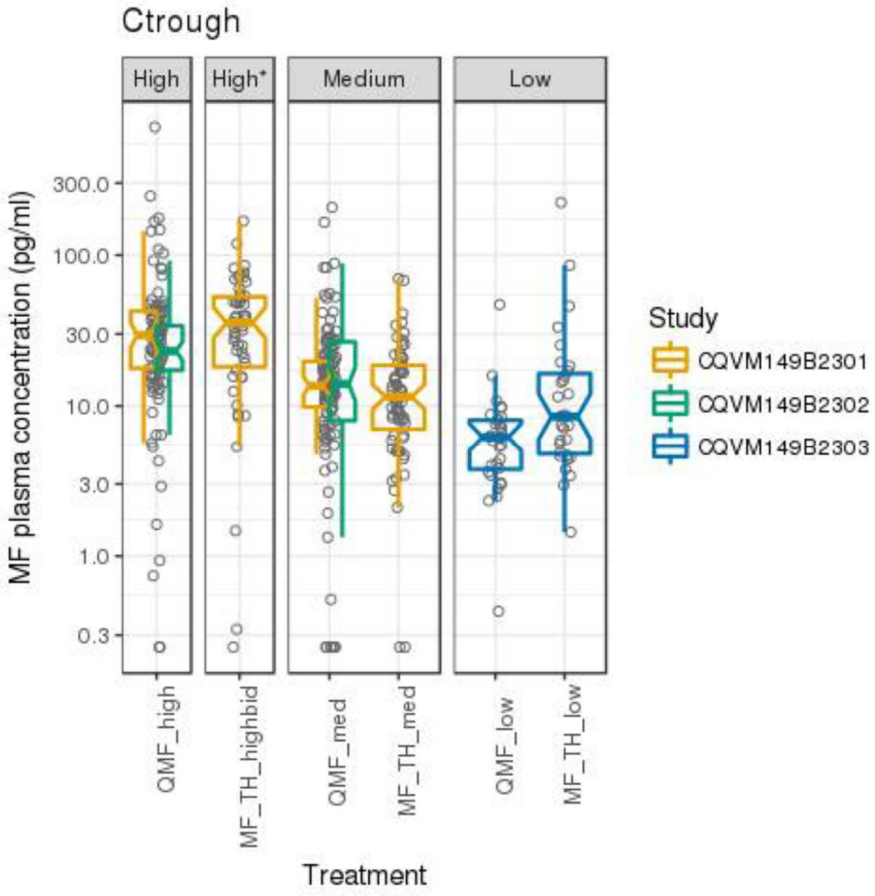
インダカテロールの用量はすべて 150 µg である。インダカテロールは，QMF ではインダカテロール酢酸塩として喘息患者に，QAB_mono ではインダカテロールマレイン酸塩として COPD 患者に投与された。

製剤は QMF149 中の MF 用量に従い QMF_high（320 µg），QMF_mid（160 µg），及び QMF_low（80 µg）に分類し，すべての群で 1 日 1 回投与された。QMF_high 及び QMF_mid の用量について，QVM149B2301 試験の結果を左に，QVM149B2302 試験の結果を右に示した。

MF

喘息患者を対象とした第 III 相試験（QVM149B2301 試験，QVM149B2302 試験及び QVM149B2303 試験）では，QMF149 並びに対応する用量の MF 単剤（ツイストヘラーによる投与）を吸入投与した。用量間で MF の Ctrough を比較した結果，いずれも同程度であった（Figure 3-3）。

Figure 3-3　喘息患者に Concept1 を用いて QMF149 又はツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの MF の Ctrough,ss



Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report–Figure 9-32

データは個別値，中央値及び四分位範囲の箱ひげ図として示した。

TH：ツイストヘラー，high：高用量，med：中用量，low：低用量

各群は MF の用量ごとに示し，MF の用量は QMF_high（320 µg），MF_TH_high bid（400 µg b.i.d），QMF_med（160 µg），MF_TH_med（400 µg），QMF_low（80 µg）及び MF_TH_low （200 µg）である。

MF_TH_high bid 群を除くすべての群に 1 日 1 回投与した。

QMF_high 及び QMF_med の群は，QVM149B2301 試験の結果を左に，QVM149B2302 試験の結果を右に示した。

健康被験者及び喘息患者の結果から全身曝露量は，QMF149 とインダカテロールの単剤投与，並びに QMF149 と MF（ツイストヘラーによる吸入投与）の対応する用量の単剤投与との間で同程度であることが示唆された。QMF149 を吸入投与したとき，インダカテロールと MF との間に臨床的に意味のある薬物間相互作用は認められなかった。

QMF149 として投与したときの MF の Ctrough,ss と対応する用量の MF 単剤をツイストヘラーで投与したときの Ctrough,ss が同程度であったことから，Concept 1 を用いて QMF149 として投与する場合の MF の用量として選択した 80，160，320 µg の妥当性が示された。

3.2 被験者間及び被験者内変動

健康被験者に QMF149，インダカテロール単剤，MF 単剤，及びインダカテロール単剤と MF 単剤を併用投与したときのインダカテロール及び MF の PK パラメータを用いて，被験者間及び被験者内変動を評価した。

インダカテロールの被験者間変動は Cmax,ss で 21.4%，AUC0-24h,ss で 22.2%，被験者内変動は Cmax,ss で 16.6%，AUC0-24h,ss で 11.9%であった（QMF149E2102 試験）（4.1 項-Table 1-1.2）。

MF の被験者間変動は Cmax で 16.1%～20.1%，AUC0-24h で 18.7%～19.7%，被験者内変動は Cmax で 16.8%～17.8%，AUC0-24h で 14.9%～15.8%であった（QMF149E2101 試験及び QMF149E2102 試験）（4.1 項-Table 1-1.1，Table 1-1.2）。

3.3 *In vitro / in vivo* の相関

In vitro / in vivo の相関は，健康被験者に Concept1 を用いてインダカテロール及び MF を吸入投与した生物薬剤学試験の結果を用いて評価した。

インダカテロールについては，QMF149 及びインダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩の 2 種類の単剤製剤（QVM149B2203 試験及び QMF149E2102 試験），MF については QMF149 及び単剤製剤（QMF149E2102 試験）を評価した。なお，ツイストヘラーによる MF の製剤及び処方は，Concept1 による MF と異なるため，*in vitro/in vivo* 相関の評価対象とはしなかった。

吸入投与後の全身曝露量は，肺吸収及び消化管吸収の合計により求められる。エアロゾル中の粒子径が[redacted]μm 未満の粒子の割合である fine particle fraction（FPF）は，下気道へ送達される可能性のあるエアロゾルの指標として広く用いられている[redacted] FPM は，肺に送達されると考えられる微粒子の量（表示量×FPF）である。全身曝露量に寄与する肺吸収を評価するために，FPM は実質的な肺投与量であり，血流中に吸収されると仮定した。全身曝露量に寄与する消化管吸収量は，送達量と肺投与量の差に絶対的経口バイオアベイラビリティを乗じることにより求めることができる。

3.3.1 インダカテロール

QVM149B2203 試験及び QMF149E2102 試験で用いた QMF149 及び単剤投与製剤（インダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩）の各バッチにおける送達量（Concept1 吸入器のマウスピースから放出される薬物量），対応するインダカテロールの FPM 及びインダカテロールの全身曝露量に対する消化管吸収の寄与率の予測値を 2.3.P-Table 2-5 に示した。各製剤の全身曝露量（肺と消化管吸収の寄与の合計）の予測値，並びにインダカテロールの肺及び全身曝露量の製剤間の比の予測値を，2.3.P-Table 2-5 に示した。

インダカテロールの全身曝露量比（マレイン酸塩単剤に対する酢酸塩単剤及び酢酸塩単剤に対する QMF149）の予測値は，実測値の AUC 比と同程度であった（Table 3-1）。

Table 3-1 単剤又は QMF149 投与時のインダカテロールの全身曝露量比の予測値及び実測値

試験	全身曝露量比の予測値	実測値の AUC 比 1)	実測比に対する予測比(%)
QVM149B2203 試験 酢酸塩／マレイン酸塩	0.889	0.897	99.1
QMF149E2102 試験 QMF149 150/320 µg／酢酸塩	0.973	1.13	86.1

Source：5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2，5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table 14.2-1.9，2.3.P-Table 2-5
1)：投与 14 日目における AUC0-24h,ss の幾何平均値の比

3.3.2 MF

QMF149E2102 試験で用いた QMF149 及び単剤投与製剤（Concept1 による MF 投与）の各バッチにおける，送達量，対応する MF の FPM 及び MF の全身曝露量に対する消化管吸収の寄与率の予測値を 2.3.P-Table 2-6 に示した。各製剤の全身曝露量（肺と消化管吸収の寄与の合計）の予測値，並びに MF の肺及び全身曝露量の製剤間の比の予測値を，2.3.P-Table 2-6 に示した。

MF の全身曝露量比（MF 単剤に対する QMF149）の予測値は，実測値の AUC 比と同程度であった（Table 3-2）。

Table 3-2 単剤又は QMF149 投与時の MF の全身曝露量比の予測値及び実測値

試験	全身曝露量比の予測値	実測値の AUC 比 1)	実測比に対する予測比(%)
QMF149E2102 試験 QMF149 150/320 µg／MF（Concept1）320 µg	0.919	1.14	80.6

Source：5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table 14.2-1.10，2.3.P-Table 2-6
1)：投与 14 日目における AUC0-24h,ss の幾何平均値の比

3.4 食事の影響

QMF149 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。インダカテロール及び MF の全身曝露量に対する消化管吸収の寄与率はそれぞれ 26%及び 10%以下と低かった（3.1.1 項及び3.1.2 項）。さらに，QMF149 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 QMF149 の肺への到達に影響を与えないと考えられた。

4 付 録

4.1 Appendix

Table 1-1.1 (Page 1 of 1)
Inter- and Intra-subject variability and intraclass correlation coefficient of AUC0-24h and Cmax at steady state for Mometasone furoate - Study CQMF149E2101
PK analysis set

Analyte	param	Inter-subject CV (%)	Intra-subject CV (%)	Intra-class correlation coefficient
Mometasone furoate	AUC(0-24h)	18.7	14.9	0.61
Mometasone furoate	Cmax	20.1	16.8	0.59

Log-transformed values for each parameter were analyzed using a linear mixed effects model with log dose as covariate and subject as a random effect.

TABLE 1-1.2 (Page 1 of 1)
Inter- and Intra-subject variability and intra-class correlation coefficient of AUC0-24h and Cmax at steady state for QMF149 components - Study CQMF149E2102
PK analysis set

Analyte parent	Parameter	Inter-subject CV (%)	Intra-subject CV (%)	Intra-class correlation coefficient
QAB149	AUC0-24h,ss (hr*pg/mL)	22.2	11.9	0.77
QAB149	Cmax,ss (pg/mL)	21.4	16.6	0.62
MOMETASONE FUROATE	AUC0-24h,ss (hr*pg/mL)	19.7	15.8	0.61
MOMETASONE FUROATE	Cmax,ss (pg/mL)	16.1	17.8	0.45

Log-transformed values for each parameter were analyzed using a linear mixed effects model with treatment, period, sequence as fixed effects factor and subject as a random effect nested within sequence

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 5
略号一覧 7
1 背景及び概観 9
1.1 概　観 9
1.1.1 臨床薬理試験の概観 9
1.2 薬理学の概要 13
1.3 結論 14
1.3.1 用量選択 14
1.3.2 薬物動態 16
1.3.3 薬力学 17
1.3.4 曝露反応関係 19
2 個々の試験結果の要約 20
2.1 インダカテロール単剤 20
2.1.1 健康被験者における試験 20
2.1.2 喘息患者における試験 20
2.2 MF 単剤 28
2.2.1 健康被験者における試験 28
2.2.2 喘息患者における試験 34
2.3 QMF149（インダカテロール酢酸塩及び MF） 36
2.3.1 健康被験者における試験 36
2.3.2 喘息患者における試験 47
2.4 QVM149（インダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム及び MF） 49
2.4.1 健康被験者における試験 49
2.4.2 喘息患者における試験 49
3 全試験を通しての結果の比較と解析 53
3.1 薬物動態 53
3.1.1 吸収 53
3.1.2 用量比例性 54
3.1.3 健康被験者の薬物動態 55
3.1.4 喘息患者の薬物動態 57
3.1.5 分布 58
3.1.6 代謝 58
3.1.7 排泄 59

3.1.8 母集団薬物動態 60
3.1.9 部分集団における薬物動態 63
3.2 薬物間相互作用 67
3.2.1 *In vitro* 試験 67
3.2.2 *In vivo* 試験 67
3.3 薬力学 68
3.3.1 QVM149 の配合有効成分の薬力学 68
3.3.2 QMF149 の薬力学 74
3.4 副次的薬理作用，安全性及び忍容性 78
3.5 QMF149 の用量反応関係と用量選択 79
3.5.1 MF の用量選択 80
3.6 曝露反応関係 82
4 特別な試験 82

表 一 覧

Table 1-1 臨床試験の一覧 11
Table 1-2 各成分の単剤投与における承認用量と対応する QMF149 及び QVM149 中の用量 14
Table 2-1 喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩を単回投与したときの有効性の概要（QVA149A2210 試験） 21
Table 2-2 喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩を 14 日間投与したときの有効性の概要（QAB149B2357 試験） 22
Table 2-3 喘息患者にインダカテロール酢酸塩を 12 週間投与したときの有効性の概要（QMF149E2203 試験） 24
Table 2-4 喘息患者に Concept1 を用いてインダカテロールを反復吸入投与したときの PK パラメータ（QMF149E2203 試験） 25
Table 2-5 喘息患者にインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩を 14 日間投与したときの有効性の概要（QVM149B2203 試験） 26
Table 2-6 喘息患者に 3 種の異なるインダカテロール塩を 7 日間投与したときの有効性の概要（QAB149D2301 試験） 27
Table 2-7 インダカテロール酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する幾何平均値の比（QAB149D2301 試験） 28
Table 2-8 健康被験者に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を単回吸入投与したときの PK パラメータ（QMF149E2101 試験） 31
Table 2-9 健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用により単回経口投与したときの PK パラメータ（QMF149E2101 試験） 33
Table 2-10 健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用下で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（QMF149E2101 試験） 33

Table 2-11 喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の MF の PK パラメータ（QMF149E2201 試験） 35
Table 2-12 日本人喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 MF 濃度（QMF149E2201 試験） 36
Table 2-13 日本人及び白人健康被験者に QMF149 の低用量又は高用量を反復吸入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の PK パラメータ（QMF149E1101 試験） 39
Table 2-14 白人に対する日本人の血漿中インダカテロールの PK パラメータの幾何平均値の比（QMF149E1101 試験） 40
Table 2-15 日本人及び白人健康被験者に QMF149（低用量又は高用量）を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の PK パラメータ（QMF149E1101 試験） 42
Table 2-16 白人に対する日本人の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比（QMF149E1101 試験） 43
Table 2-17 QMF149 の低用量に対する高用量の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比（QMF149E1101 試験） 43
Table 2-18 健康被験者に QMF149，MF とインダカテロールの単剤併用，又はインダカテロール単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ（QMF149E2102 試験） 44
Table 2-19 配合剤として投与及び併用投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量への影響（QMF149E2102 試験） 45
Table 2-20 健康被験者に QMF149，MF とインダカテロールの単剤併用，又は MF 単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目の MF の PK パラメータ（QMF149E2102 試験） 46
Table 2-21 配合剤として投与及び併用投与したときの MF の血漿中曝露量への影響（QMF149E2102 試験） 46
Table 2-22 喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2301 試験） 47
Table 2-23 喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2301 試験） 48
Table 2-24 喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2303 試験） 48
Table 2-25 喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2303 試験） 49
Table 2-26 QVM 中用量を 14 日間投与したときの有効性の概要（QVM149B2209 試験） 50
Table 2-27 喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2302 試験） 51

Table 2-28 喘息患者に QVM149 を反復吸入投与したときのグリコピロニウムの PK パラメータ（QVM149B2302 試験） 51
Table 2-29 喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2302 試験） 52
Table 3-1 QMF149 を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ並びに肺及び消化管吸収率の推定値 53
Table 3-2 健康被験者に Concept1 を用いて MF を単回吸入投与したときの用量比例性（QMF149E2101 試験） 55
Table 3-3 健康被験者に QMF149 又は各単剤を反復投与したときのインダカテロール及び MF のトラフ濃度（QMF149E2102 試験） 57
Table 3-4 最終モデルのインダカテロールの母集団 PK パラメータ推定値（第 II 相及び第 III 相試験併合） 61
Table 3-5 最終モデルの MF の母集団 PK パラメータ推定値（第 II 相及び第 III 相試験併合） 62
Table 3-6 喘息患者及び健康被験者に QMF149 を 1 日 1 回反復吸入投与したときのインダカテロール及び MF の定常状態における PK パラメータの比較 63
Table 3-7 民族別の喘息患者（体重 75 kg）におけるインダカテロールの Cmax 及び AUC0-24h の推定値 65
Table 3-8 Pre-dose FEV_1（L）のベースラインからの変化量（反復測定混合効果モデル）（QVM149B2301 試験） 75
Table 3-9 投与後 5 分及び 15 分の post-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（反復測定混合効果モデル）（QVM149B2301 試験） 76

図 一 覧

Figure 2-1 健康被験者に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を単回吸入投与したときの血漿中濃度推移（QMF149E2101 試験） 30
Figure 2-2 健康被験者に Concept1 を用いて MF を単回吸入投与したときの AUClast と用量の関係（QMF149E2101 試験） 32
Figure 2-3 日本人及び白人健康被験者に QMF149 の低用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中インダカテロール濃度推移（QMF149E1101 試験） 38
Figure 2-4 日本人及び白人健康被験者に QMF149（低用量又は高用量）を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中 MF 濃度推移（QMF149E1101 試験） 41
Figure 3-1 FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量（LS mean）の 24 時間プロファイル（QVA149A2210 試験） 69
Figure 3-2 Day 1 の FEV_1 の LS mean の 24 時間プロファイル（QMF149E2203 試験） 70

Figure 3-3 投与後 12 週の FEV_1 の LS mean の 24 時間プロファイル（QMF149E2203 試験） 71
Figure 3-4 トラフ FEV_1 のプラセボに対するインダカテロール群の変化量の群間差の LS mean（QMF149E2203 試験） 71
Figure 3-5 トラフ FEV_1 のプラセボに対するインダカテロール群の変化量の群間差と 95% CI（QVM149B2203 試験） 72
Figure 3-6 投与後 4 週のトラフ FEV_1：Concept 1 とツイストヘラーの比較（ベースラインの ICS 感受性を共変量に加えた場合）（QMF149E2201 試験） 74
Figure 3-7 Day 1 投与後の FEV_1 プロファイル（QVM149B2301 試験） 76
Figure 3-8 Day 14（朝又は夕投与）の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$（QVM149B2209 試験） 77
Figure 3-9 Day 14 の FEV_1 の 24 時間プロファイル（QVM149B2209 試験） 78

略号一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ACQ	asthma control questionnaire	-
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Ae0-48h	amount of unchanged drug excreted into urine from time 0 to 48 hours after administration	投与後 0～48 時間までの尿中未変化体排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	定常状態での 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-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血漿中薬物濃度-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血漿中濃度-時間曲線下面積
bid	bis in die	1 日 2 回
Cav,ss	mean or average steady state drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態における平均血漿（血清/血液）中薬物濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
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
Cmin,ss	steady state minimum drug plasma concentration	定常状態での最低血漿中薬物濃度
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
Ctrough	trough drug plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
Ctrough,ss	steady state trough drug plasma concentration	定常状態でのトラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FDC	fixed dose combination	固定用量配合剤
$FEF_{25-75\%}$	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
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FEV_1 AUC_{0-12h}	area under the forced expiratory volume in 1 secondtime curve (time 0 to 12h)	1 秒量-時間曲線下面積（0～12 時間）
FEV_1 AUC_{0-24h}	area under the forced expiratory volume in 1 secondtime curve (time 0 to 24h)	1 秒量-時間曲線下面積（0～24 時間）
FEV_1 AUC_{12-24h}	area under the forced expiratory volume in 1	1 秒量-時間曲線下面積（12～24 時間）

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
	secondtime curve (time 12 to 24h)	
FEV_1 $AUC_{5min–23h45min}$	area under the forced expiratory volume in 1 secondtime curve (time 5min to 23h45min)	1 秒量-時間曲線下面積（5 分～23 時間 45 分）
FPM	fine particle mass	気管支へ到達可能な微粒子量
FVC	forced vital capacity	努力（性）肺活量
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
ka	absorption rate constant	吸収速度定数（一次反応）
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
od	omne in die	1 日 1 回
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
Racc	accumulation ratio	累積率
SD	standard deviation	標準偏差
T1/2	elimination half life	消失半減期
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	定常状態における最高血漿中薬物濃度到達時間
UGT	uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-5'-グリコシルトランスフェラーゼ
Vc/F	apparent distribution volume of the central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	apparent distribution volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

1 背景及び概観

1.1 概　観

QMF149 は，長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting β_2 agonist，LABA）であるインダカテロール酢酸塩及び吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（metasone furoate，MF）の固定用量配合剤（fixed dose combination，FDC）であり，維持療法として成人喘息患者に 1 日 1 回吸入投与する。

QMF149 は，単容量型ドライパウダー吸入器である Concept1 で投与される乳糖混合吸入粉末カプセルとして製剤化されている。

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 Concept1 を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）治療薬として承認されており，MF がツイストヘラー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。

QMF149 における個々の成分の申請用量は，単剤の承認用量に基づく（ただし，インダカテロールはマレイン酸塩として，MF は 1 日 2 回投与として）。QMF149 の申請製剤は，QMF149 150/80 µg（LABA/低用量 ICS）（以下，QMF149 低用量），QMF149 150/160 µg（LABA/中用量 ICS）（以下，QMF149 中用量），及び QMF149 150/320 µg（LABA/高用量 ICS）（以下，QMF149 高用量）の 3 製剤である。QMF149 中の MF 80 µg，160 µg 及び 320 µg は，それぞれツイストヘラーによる MF 投与の 200 µg，400 µg 及び 800 µg に相当する。

本文書では，QMF149 低，中及び高用量の 3 製剤を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の臨床薬理の試験結果を要約する。さらに，QMF149 開発のために行った，インダカテロール酢酸塩及び MF の臨床薬理試験結果を要約する。また，QMF149 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臨床薬理の試験成績を要約した。なお，本書には，QVM149 の製品コードの第 III 相臨床試験で検討した QMF149 の結果も含まれる。QVM149 は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 から成り，QMF149 と同時に開発した。

1.1.1 臨床薬理試験の概観

臨床薬理の評価に用いた健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験の一覧をTable 1-1に示す。生物薬剤学の評価に用いた試験成績の詳細については，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

インダカテロール

喘息患者を対象とした 5 試験において，インダカテロール単剤を投与した。QVA149A2210 試験，QAB149B2357 試験及び QMF149E2203 試験の 3 試験は，QMF149 におけるインダカテロール

150 μg 吸入投与の妥当性を確認するため実施した。QVM149B2203 試験及び QAB149D2301 試験の 2 試験は，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確認するために実施した。

MF

健康被験者及び喘息患者を対象とした 2 試験において，MF の単剤を投与した。健康被験者を対象とした QMF149E2101 試験では，ツイストヘラーを用いて MF を吸入したときに対する，Concept1 を用いて MF を吸入したときの MF の相対的バイオアベイラビリティを評価した。日本人を含む喘息患者を対象とした QMF149E2201 試験では，Concept1 とツイストヘラーを用いて MF を 1 日 1 回吸入後の MF の有効性及び薬物動態を比較評価した。

QMF149

健康被験者を対象とした 2 試験（QMF149E1101 試験及び QMF149E2102 試験）において QMF149 を投与した。QMF149E1101 試験では，日本人及び白人健康被験者を対象に実施し，薬物動態に及ぼす民族の影響を評価した。QMF149E2102 試験では，インダカテロール単剤，MF 単剤，インダカテロール及び MF 併用並びに QMF149 を投与し，インダカテロールと MF 間の薬物間相互作用を評価した。

日本人を含む喘息患者を対象とした 3 試験（QVM149B2301 試験，QVM149B2302 試験及び QVM149B2303 試験）において QMF149 を投与し，得られた結果を用いて母集団薬物動態解析を実施した。喘息患者を対象とした QVM149B2209 試験では， QVM149 の朝又は夕投与を行い投与時間の違いの有効性への影響を評価した。得られた試験結果を，QMF149 の用法設定根拠に用いた。

Table 1-1 臨床試験の一覧

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団 [a]	被験者数 [b]	投与期間	吸入器・用法用量 [c] ／PK 測定の有無 [d]	添付資料番号／資料区分
インダカテロール単剤試験					
QVA149A2210 外国	インダカテロールマレイン酸塩の用量設定・有効性及び安全性／ 喘息患者	91	単回（1 日 1 回又は 2 回）	Concept1 マレイン酸塩 27.5 µg bid マレイン酸塩 37. 5 µg od マレイン酸塩 55 µg od マレイン酸塩 75 µg od マレイン酸塩 150 µg od プラセボ／ なし	5.3.4.2-2 参考
QAB149B2357 外国	インダカテロールマレイン酸塩の用量設定・有効性及び安全性／ 喘息患者	511	14 日間反復	Concept1 マレイン酸塩 18.75 µg od マレイン酸塩 37. 5 µg od マレイン酸塩 75 µg od マレイン酸塩 150 µg od ディスカス [e] サルメテロール 50 µg bid プラセボ／ なし	5.3.4.2-3 参考
QMF149E2203 国際共同	インダカテロール酢酸塩の用量設定・有効性，安全性及び PK／ 喘息患者	335	12 週間反復	Concept1 酢酸塩 75 µg od 酢酸塩 150 µg od プラセボ／ スパース PK（全被験者） 87 名でフル PK	5.3.4.2-1 評価
QVM149B2203 外国	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 比較／ 喘息患者	54	14 日間反復	Concept1 マレイン酸塩 150 µg od 酢酸塩 150 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-4 評価
QAB149D2301 外国	各インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，酢酸塩）の有効性，安全性及び PK の比較／ 喘息患者	30	7 日間反復	Concept1 マレイン酸塩 400 µg od キシナホ酸塩 400 µg od 酢酸塩 400 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-5 参考

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団 [a]	被験者数 [b]	投与期間	吸入器・用法用量 [c] ／PK 測定の有無 [d]	添付資料番号／資料区分
MF 単剤試験					
QMF149E2101 外国	MF を Concept1 及びツイストヘラーを用いて投与したときの PK 比較及び活性炭の有無による相対的バイオアベイラビリティの検討／ 健康被験者	32	単回	パート 1 Concept1 MF 50 µg MF 50 µg × 2 MF 200 µg MF 200 µg × 2 ツイストヘラー MF 200 µg × 2 パート 2 経口投与 MF 800 µg 単独 MF 800 µg 及び活性炭を併用／ フル PK	5.3.1.2-1 評価
QMF149E2201 国際共同	MF を Concept1 及びツイストヘラーを用いて投与したときの有効性及び安全性比較／ 喘息患者	739	4 週間 反復	Concept1 MF 80 µg od MF 320 µg od ツイストヘラー MF 200 µg od MF 800 µg od／ 106 名でセミ PK	5.3.4.2-6 評価
QMF149 試験					
QMF149E1101 国内	日本人と白人の PK 比較／ 日本人健康被験者	48	14 日間 反復	Concept1 QMF149 150/80 µg od QMF149 150/320 µg od／ フル PK	5.3.3.1-1 評価
QMF149E2102 外国	単剤，併用及び QMF149 として投与したインダカテロールと MF 間の薬物動態学的相互作用／ 健康被験者	64	14 日間 反復	Concept1 インダカテロール酢酸塩 150 µg od MF 320 µg od インダカテロール酢酸塩 150 µg 及び MF 320 µg の併用 od QMF149 150/320 µg od／ フル PK	5.3.3.1-2 評価
QVM149B2301 国際共同	第 III 相 QMF 及び Seretide と比較した QMF149 の有効性及び安全性の検証／ 喘息患者	2216	52 週間 反復	Concept1 QMF149 150/160 µg od QMF149 150/320 µg od ツイストヘラー MF 400 µg od MF 400 µg bid （1 日 800 µg） ディスカス [e] サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 50/500 µg（Seretide）bid／ 284 名でスパース PK	5.3.5.1-1 評価

試験番号／実施国	試験の目的／試験対象集団 [a]	被験者数 [b]	投与期間	吸入器・用法用量 [c] ／PK 測定の有無 [d]	添付資料番号／資料区分
QVM149B2302 国際共同	QMF149 及び Seretide と比較した QVM149 の有効性及び安全性の検証／ 喘息患者	3092	52 週間 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od QVM149 150/50/160 µg od QMF149 150/160 µg od QMF149 150/320 µg od ディスカス [e] サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 50/500 µg（Seretide）bid ／ 270 名でスパース PK	5.3.5.1-3 評価
QVM149B2303 国際共同	ツイストヘラーを用いた MF と Concept1 を用いた QMF149 の有効性及び安全性の比較／ 喘息患者	802	12 週間 反復	Concept1 QMF149 150/80 µg od（夕投与） プラセボ ツイストヘラー MF 200 µg od （夕投与） プラセボ／ 97 名でスパース PK	5.3.5.1-2 評価
QVM149 試験					
QVM149B2209 外国	QVM149 の朝投与と夕投与における気管支拡張作用の比較／ 喘息患者	37	14 日間 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od（朝投与） QVM149 150/50/80 µg od（夕投与） ／ なし	5.3.4.2-7 評価

a）日本人を対象とした試験については日本人と記載，国際共同は日本も参加。

b）ランダム化された被験者数

c）用法の記載がない場合は吸入投与。od：1 日 1 回投与。bid：1 日 2 回投与。

d）フル PK：投与後 24 時間で 8 採血時点以上，セミ PK：投与後 24 時間で 5～7 採血時点，スパース PK：投与後 24 時間で 4 採血時点以下

e）吸入器

1.2 薬理学の概要

QMF149 はインダカテロール酢酸塩及び MF を含有する FDC である。各成分の薬理作用及び QMF149 の要約を以下に示す。この情報は主に，個々の成分の既知の情報に基づいている。

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 CTD 2.6.2-2 項，Battram et al. 2006，Naline et al. 2007）。

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）。

QMF149

QMF149 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。QMF149 の薬理作用は，インダカテロール（LABA）による気管支平滑筋弛緩作用並びに MF による抗炎症作用であると考えられる（2.4-3.1.2 項）。

1.3 結論

1.3.1 用量選択

1.3.1.1 用量選択の概要

QMF149 は 3 つの製剤があり，それぞれに含まれる MF の用量が異なる。これにより疾患の状態に応じて ICS の用量を調節する喘息のガイドライン（GINA 2018）に則した治療が可能になる。Concept1 を用いた QMF149（LABA/ICS）の臨床用量は QMF149 150/320 µg（LABA/高用量 ICS：QMF 高用量），QMF149 150/160 µg（LABA/中用量 ICS：QMF 中用量）及び QMF149 150/80 µg（LABA/低用量 ICS：QMF 低用量）の 3 用量あり，インダカテロール酢酸塩の用量はすべて同じで，MF の用量が異なる。選択した用量は，単剤療法で承認されたインダカテロール及び MF に対応している（Table 1-2）。

Table 1-2 各成分の単剤投与における承認用量と対応する QMF149 及び QVM149 中の用量

インダカテロールの 1 日用量（Concept1）[1]			
	インダカテロール単剤用量 150 µg [2]	QMF149 150 µg	QVM149 150 µg
MF の 1 日用量			
用量	MF 単剤用量（ツイストヘラー）[3]	QMF149（Concept1）	QVM149（Concept1）
低用量	200 µg	80 µg [4]	—
中用量	400 µg	160 µg [4]	80 µg
高用量	800 µg	320 µg [4]	160 µg

1) QMF149 及び QVM149 中のインダカテロールは酢酸塩，COPD の適応で承認済みのインダカテロールはマレイン酸塩

2) インダカテロールマレイン酸塩として，1 日 1 回 150 µg 吸入投与が COPD の適応で承認済み

3) 気管支喘息に対して，1 回 100 µg を 1 日 2 回，1 日の最大投与量は 800 µg として承認済み

4) QMF149 中の MF の用量を，対応する MF 単剤用量（ツイストヘラー）と一致するように[redacted]した。QMF149 中のインダカテロールに用量調整は不要。

1.3.1.2 インダカテロールの用量選択

QMF149 の 1 日用量の単剤成分は，COPD（インダカテロール：Concept1 を用いて 150 μg 投与）の適応で承認されている。

喘息患者における臨床試験の結果，インダカテロール酢酸塩はマレイン酸塩と比較して吸入後の咳の発生率が低いため，QMF149 に使用された。また，2 製剤の吸入後の有効性，安全性及び全身曝露量は同程度であることが示された（QVM149B2203 試験，QAB149D2301 試験）。

インダカテロールの投与量選択の詳細については「2.7.3 臨床的有効性」に記載する。

1.3.1.3 MF の用量選択

ツイストヘラーを用いた MF の投与（以下，MF ツイストヘラー）と Concept1 を用いた MF の投与（以下，MF Concept1）は，吸入器及び製剤の両方が異なる（2.3.P.2.2.1）。ツイストヘラーによる吸入用 MF は，200 μg（100 μg 1 日 2 回投与，低用量 ICS），400 μg（200 μg 1 日 2 回投与，中用量 ICS）及び 800 μg（400 μg 1 日 2 回投与，高用量 ICS）の用量で，気管支喘息の適応で承認されている。

Concept1 を用いた MF の投与

ツイストヘラーを用いた MF 投与と同等になる Concept1 を用いた MF 投与における用量を同定するために，[redacted]を行った。

[redacted]

[redacted]において，[redacted]μg [redacted]μg であった。[redacted]ため[redacted]，[redacted]において[redacted]と考えられた。

[redacted]

[redacted]を考慮し，[redacted]により，[redacted]μg とした。[redacted]と[redacted]に基づき，[redacted] MF 用量は，低，中，高用量でそれぞれ[redacted]μg，[redacted]μg，[redacted]μg と決定した[redacted]。

[redacted]

喘息患者を対象とした試験（QMF149E2201 試験）により，MF Concept1 の用量 80 μg 及び 320 μg は有効性及び曝露量の観点で，それぞれ MF ツイストヘラーの 200 μg 及び 800 μg に相当することが確認された。

QMF149 中の MF 用量の選択

QMF149 の各成分間の薬物間相互作用を検討した臨床試験（QMF149E2102 試験）では，臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は認められなかったため，MF Concept1 で選択した MF の用量を QMF149 中の MF 用量とし，150/80 μg 1 日 1 回（低用量 ICS），150/160 μg（中用量 ICS）及び 150/320 μg（高用量 ICS）で，以降の開発を行った。

喘息患者を対象とした第 III 相試験では，QMF149 と MF ツイストヘラーの対応する MF 用量間で，同程度の血漿中 MF トラフ濃度（Ctrough,ss）が示された（2.7.1-3.1.3 項）。

1.3.2 薬物動態

QMF149 の臨床 PK 評価は，過去に承認された単剤の臨床 PK 評価を参照した。本項では，新たに得られた情報を要約する。

1.3.2.1 インダカテロールと MF の薬物動態学的相互作用

定常状態における QMF149 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。QMF149 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。QMF149 を 1 日 1 回反復吸入投与後の定常状態において，定常状態における最高血漿中薬物濃度到達時間（Tmax,ss）（中央値）はそれぞれ 15 分及び 1 時間であった。QMF149 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 単剤の投与間で最高血漿中薬物濃度到達時間（Tmax）に差は認められなかった（QMF149E2102 試験）。

Concept1 を用いて QMF149，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。

1.3.2.2 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

Concept1 を用いてインダカテロール酢酸塩単剤又はインダカテロールマレイン酸塩単剤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，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間で同程度であった（QVM149B2203 試験）。

1.3.2.3 健康被験者と喘息患者間における全身曝露量の比較

QMF149 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 の全身曝露量（Cmax,ss，AUC0-24h,ss,及び Cmin,ss）に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report，QMF149E2102 試験）。

1.3.2.4 喘息患者と COPD 患者間におけるインダカテロールの Ctroguh,ss の比較

喘息患者における QMF149 150/80 µg，QMF149 150/160 µg 及び QMF149 150/320 µg を投与したときのインダカテロールの Ctrough,ss は，COPD 患者におけるインダカテロールマレイン酸 150 µg 単独投与したときの Ctrough,ss と同程度であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。

1.3.2.5 MF の血漿中トラフ濃度（QMF149 と MF 単剤間の比較）

喘息患者における MF の Ctrough,ss は，QMF149 の 3 用量すべてにおいて（QMF149 150/80 µg, QMF149 150/160 µg，QMF149 150/320 µg），対応する MF 用量（200 µg，400 µg，800 µg ツイストヘラー）間で同程度であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report，2.7.1-3 項）。

1.3.2.6 共変量の影響

QMF149 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（eGFR）及び FEV_1 は臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。

1.3.2.7 部分集団における薬物動態及び薬物間相互作用

各成分間の薬物間相互作用を検討した QMF149E2102 試験の結果，並びに喘息患者の定常状態における QMF149 の各成分の Ctrough,ss が QMF149 と単剤で同程度であった第 III 相試験（QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験）の結果から，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 QMF149 に外挿することができると考えられる。

1.3.2.8 民族の影響

日本人及び白人健康被験者を対象とした試験（QMF149E1101 試験），並びに喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）において，QMF149 を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の全身曝露に民族の影響は認められなかった。

1.3.3 薬力学

QMF149 は，LABA（インダカテロール）による気管支拡張効果と ICS（MF）による抗炎症作用を併せ持つ。QMF149 の開発プログラムでは，QMF（低用量，中用量，高用量）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。

1.3.3.1 主要な薬理作用

投与直後の 1 秒量（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（QVM149B2301 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（QVM149B2301 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（QVM149B2302 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（QVM149B2301 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 時間にわたる呼吸機能の改善効果とも一致する（QVA149A2210 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（QVM149B2209 試験）では，Day 14 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$［1 秒量-時間曲線下面積（0～24 時間）］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

投与後 4 週，12 週及び 26 週の pre-dose 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 0.122～0.132 L，QMF 中用量群－MF 中用量群で 0.184～0.196 L であり，効果減弱することなく 26 週間にわたり呼吸機能（トラフ FEV_1）の改善が持続した（QVM149B2301 試験）。

1.3.3.2 副次的薬理作用

QMF149 とその成分の単剤投与時の副次的薬理作用を評価するための新たな試験は実施しなかったが，QMF149 及びその単剤成分の開発中に，心拍数補正 QT 間隔（QTc）並びにグルコース及びカリウム濃度に関連する QMF149 の副次的薬理作用は認められなかった。

1.3.4 曝露反応関係

QMF149 のインダカテロール及び MF は肺に局所的に作用するため血漿中濃度-有効性の反応関係は検討しなかった。

2 個々の試験結果の要約

本項では，健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験の結果を個別に要約する。安全性の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。なお，特記した場合を除き，トラフ FEV_1 は投与後 23 時間 10 分と 23 時間 45 分の FEV_1 の平均値と定義した。

2.1 インダカテロール単剤

2.1.1 健康被験者における試験

該当なし。

2.1.2 喘息患者における試験

2.1.2.1 外国人喘息患者を対象としたインダカテロールマレイン酸塩の用量検討

QVA149A2210 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，6 期，6 投与順序のクロスオーバー試験であり，持続型喘息患者 91 名を対象に，ICS 併用下（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 1 日 2 回）でインダカテロールマレイン酸塩 5 用量（37.5 µg，55 µg，75 µg，及び 150 µg をそれぞれ 1 日 1 回，27.5 µg 1 日 2 回）を Concept1 を用いて 1 日投与したときの有効性（主要評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$）及び安全性を評価した。なお，各投与期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値（標準偏差：SD）は 68.6%（9.93）であり，気道可逆性の平均値（SD）は 23.9%（10.67）であった。

インダカテロールマレイン酸塩 5 用量のうち 3 用量（37.5 µg，75 µg，及び 150 µg）を単回投与したときの有効性の概要をTable 2-1に示す。なお，55 µg 1 日 1 回投与と 75 µg 1 日 1 回投与，27.5 µg 1 日 2 回投与と 75 µg 1 日 1 回投与したときの呼吸機能については，投与間で大きな違いはみられなかった（5.3.4.2-2-QVA149A2210 試験）。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各投与期のベースラインからの変化量（LS mean）は，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べて有意に改善し（$p < 0.001$），その改善効果は 150 µg 投与で最も大きかった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差［LS mean（95%信頼区間：95% CI）］は，150 µg 群－75 µg 群で 0.043（0.014，0.073） L，75 µg 群－37.5 µg 群で 0.045（0.015，0.074） L であり，用量反応性が認められた。副次評価項目である FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$，FEV_1 $AUC_{12\text{-}24h}$，トラフ FEV_1（投与後 23 時間 15 分と 23 時間 45 分の FEV_1 の平均値），ピーク FEV_1 及び FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ の各投与期のベースラインからの変化量についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

Table 2-1 喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩を単回投与したときの有効性の概要（QVA149A2210 試験）

Variable (units)	Treatment difference of 150 µg, 75 µg, and 37.5 µg indacaterol maleate vs. placebo LS Mean (95% CI); p < 0.001 for all analyses		
	Indacaterol maleate 150 µg od	Indacaterol maleate 75 µg od	Indacaterol maleate 37.5 µg od
Primary endpoint			
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ (L)	0.187 (0.157, 0.216)	0.143 (0.114, 0.173)	0.099 (0.069, 0.128)
Secondary endpoints			
Trough FEV_1 (L)	0.184 (0.148, 0.219)	0.138 (0.103, 0.173)	0.105 (0.069, 0.140)
Peak FEV_1 (L)	0.189 (0.159, 0.218)	0.132 (0.102, 0.161)	0.091 (0.061, 0.120)
FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ (L)	0.131 (0.094, 0.168)	0.104 (0.067, 0.141)	0.069 (0.033, 0.106)

Source: 5.3.4.2-2-QVA149A2210 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.9，Table 14.2-1.11，Table 14.2-2.1

FVC: forced vital capacity

Note: The data for the indacaterol maleate doses 55 µg od and 27.5 µg bid are not shown here, as they are not relevant for this submission. Change from baseline (period baseline) is presented for FEV_1.

インダカテロールマレイン酸塩（5 用量）を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は 75 µg 投与及び 150 µg 投与でわずかに高かったものの，投与間でほぼ同程度であった。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。発現率が最も高かった有害事象は咳嗽で 5.8%～9.4%の被験者に発現したものの，用量依存的な傾向は認められなかった。第 5 期の投与終了 11 日後に 27.5 µg 1 日 2 回投与の 1 名で中等度の帯状疱疹を認め投与中止となったが，治験薬との関連なしと判断された。死亡及び投与中止に至った治験薬と関連ありと判断された有害事象（以下，投与中止に至った副作用）は認められなかった。重篤な有害事象（SAE）が 37.5 µg 投与で 1 名（小腸閉塞），55 µg 投与で 1 名（肝機能検査異常），75 µg 投与で 1 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：ALT 増加）の計 3 名に発現したが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

QAB149B2357 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照の並行群間比較試験であり，持続型喘息患者 511 名を対象に，ICS 併用下でインダカテロールマレイン酸塩 4 用量（18.75 µg，37.5 µg，75 µg，及び 150 µg 1 日 1 回）を Concept1 を用いて 14 日間投与したときの有効性（主要評価項目：Day 15 のトラフ FEV_1）及び安全性をプラセボ及びサルメテロール 50 µg 1 日 2 回（ディスカスを使用）と比較した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 70.1%（10.79），気道可逆性の平均値（SD）は 22.4%（11.12）であった。

インダカテロールマレイン酸塩 4 用量を 14 日間投与したときの有効性の概要をTable 2-2に示す。

プラセボとの比較において，Day 15 のトラフ FEV_1 の差はインダカテロール 75 µg 群で最も大きく，群間差は 0.17 L であった。Day 15 のトラフ FEV_1 の群間差は，150 µg 群－プラセボ群で 0.12 L，サルメテロール群－プラセボ群で 0.13 L と同程度であった。トラフ FEV_1 の 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群のプラセボ群との群間差は小さく，それぞれ 0.09 L 及び 0.11 L であった。副次評価項目である Day 2 と Day 14 のトラフ FEV_1，ピーク FEV_1 及び FEV_1 AUC のプラセボ群との群間差についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

Table 2-2　喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩を 14 日間投与したときの有効性の概要（QAB149B2357 試験）

Variables (Units)	LS mean treatment difference (95% CI); p-value				
	Indacaterol 18.75 µg	Indacaterol 37.5 µg	Indacaterol 75 µg	Indacaterol 150 µg	Salmeterol
Primary endpoint					
Trough FEV_1 (L) at Day 15	0.09 (0.00, 0.17); 0.048	0.11 (0.02, 0.19); 0.020	0.17 (0.08, 0.26); < 0.001	0.12 (0.04, 0.21); 0.006	0.13 (0.04, 0.21); 0.005
Secondary endpoints					
Trough FEV_1 (L) at Day 2	0.02 (−0.05, 0.08); 0.623	0.08 (0.01, 0.15); 0.027	0.09 (0.03, 0.16); 0.006	0.16 (0.09, 0.22); < 0.001	0.21 (0.14, 0.27); < 0.001
Trough FEV_1 (L) at Day 14	0.10 (0.02, 0.19); 0.019	0.10 (0.02, 0.19); 0.020	0.17 (0.08, 0.26) < 0.001	0.13 (0.05, 0.22); 0.003	0.13 (0.05, 0.22); 0.003
Peak FEV_1 (L) at Day 1	0.04 (−0.01, 0.09); 0.080	0.04 (−0.01, 0.09); 0.101	0.12 (0.07, 0.17); < 0.001	0.15 (0.10, 0.20); < 0.001	0.23 (0.18, 0.28); < 0.001
Peak FEV_1 (L) at Day 14	0.12 (0.05, 0.20); < 0.001	0.14 (0.06, 0.21); < 0.001	0.23 (0.15, 0.30); < 0.001	0.20 (0.13, 0.27); < 0.001	0.22 (0.15, 0.30); < 0.001
FEV_1 $AUC_{5min-23h45min}$ (L) at Day 14	0.19 (0.09, 0.28); < 0.001	0.15 (0.05, 0.25); 0.002	0.27 (0.17, 0.37); < 0.001	0.22 (0.12, 0.31); < 0.001	0.25 (0.16, 0.35); < 0.001

Source: 5.3.4.2-3-QAB149B2357 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.5

インダカテロールマレイン酸塩（4 用量）を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は投与群間でほぼ同程度であった（11.9%～26.2%）。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。発現率が最も高かった有害事象は頭痛及び咳嗽であった。死亡及び治験薬と関連ありと判断された SAE は認められなかった。8 名（サルメテロール群 4 名，プラセボ群，18.75 µg 群，37.5 µg 群及び 150 µg 群の各 1 名）が有害事象により投与を中止し，うち 3 名が治験薬と関連ありと判断された。内訳はサルメテロール群 2 名（1 名：頭痛，悪心及び嘔吐，1 名：側腹部痛），インダカテロール 37.5 µg 群 1 名（心室性期外収縮）であった。150 µg 群の 1 名で SAE（物質乱用）が発現し投与中止となったが，治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.1.2.2 喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩の用量検討

QMF149E2203 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照の並行群間比較試験であり，持続型喘息患者 335 名（日本人 74 名を含む）を対象に，ICS（MF 200 µg 1 日 1 回）併用下でインダカテロール酢酸塩 75 µg 及び 150 µg を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 12 週間投与したときの有効性（主要評価項目：投与後 12 週のトラフ FEV_1），安全性及び薬物動態を評価した。本試験では投与 1 日目及び 14 日目の投与前 25 分，投与後 15 及び 30 分，1，2，4 及び 6 時間（6～8 時間），及び 23 時間 35 分にフル PK 用の血液を採取した。また，投与 1，14，29，57 及び 84 日目の投与前 25 分に，全被験者から血漿中トラフ濃度測定用の血液をスパースサンプリングで採取した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 62.0%（9.97），気道可逆性の平均値（SD）は 28.2%（17.23）であった。

インダカテロール酢酸塩 75 µg 及び 150 µg 1 日 1 回，12 週間投与したときの有効性の概要を Table 2-3に示す。

投与後 12 週のトラフ FEV_1 のの群間差［LS mean（95% CI）］は，150 µg 群－プラセボ群で 0.106（0.0403，0.1722） L，75 µg 群－プラセボ群で 0.080（0.0133，0.1471） L であり，いずれの用量もプラセボに比べて有意に改善した。Day 2 から投与後 12 週までのすべての評価ポイントで，トラフ FEV_1 の改善の程度は 75 µg 群に比べて 150 µg 群で大きかった。投与後 12 週の ACQ-5（Asthma Control Questionnaire-5）スコアはインダカテロール群とプラセボ群で大きな違いはみられなかったものの，いずれの投与群でも約 70%の被験者で臨床的に意味のある改善（0.5 以上の低下）が認められた。その他の副次評価項目であるピークフロー（PEF：peak expiratory flow）及びレスキュー薬の使用回数については主要評価項目の結果と同様，改善の程度は 150 µg 群の方が大きかった。

Table 2-3 喘息患者にインダカテロール酢酸塩を 12 週間投与したときの有効性の概要（QMF149E2203 試験）

Variable (units)	Treatment difference vs. placebo LS mean (95% CI; p-value)	
	Indacaterol acetate 150 µg	Indacaterol acetate 75 µg
Primary endpoint		
Trough FEV_1 (L) at Week 12	0.106 (0.0403, 0.1722; p = 0.002)	0.080 (0.0133, 0.1471; p = 0.019)
Secondary endpoints		
Trough/pre-dose FEV_1 (L) - Day 2	0.153 (0.0989, 0.2068; p < 0.001)	0.086 (0.0314, 0.1399; p = 0.002)
Trough/pre-dose FEV_1 (L) - Day 15	0.130 (0.0711, 0.1885; p < 0.001)	0.100 (0.0409, 0.1594; p < 0.001)
Trough/pre-dose FEV_1 (L) - Day 29	0.139 (0.0757, 0.2028; p < 0.001)	0.123 (0.0591, 0.1871; p < 0.001)
Trough/pre-dose FEV_1 (L) - Day 57	0.128 (0.0628, 0.1938; p < 0.001)	0.082 (0.0156, 0.1479; p = 0.016)
Peak FEV_1 (L) at Week 12	0.188 (0.1168, 0.2590; p < 0.001)	0.131 (0.0592, 0.2018; p < 0.001)
FEV_1 $AUC_{5min-4h}$ (L) at Week 12	0.190 (0.1211, 0.2588; p < 0.001)	0.133 (0.0635, 0.2015; p < 0.001)
Morning PEF (L/Min) at 8-12 weeks *	17.80 (5.513, 30.085; p = 0.005)	12.82 (0.564, 25.076; p = 0.040)
Evening PEF (L/Min) at 8-12 weeks *	26.13 (13.853, 38.399; p < 0.001)	16.34 (4.085, 28.593; p = 0.009)
ACQ-5 at Week 12	0.10 (−0.104, 0.311; p = 0.329)	−0.01 (−0.220, 0.203; p = 0.936)
Rescue medication (puffs/day) at Week 12	−0.32 (−0.670, 0.031; p = 0.074)	−0.23 (−0.574, 0.122; p = 0.202)
Percentage of days with no rescue medication at Week 12	7.25 (0.048, 14.442; p = 0.048)	5.15 (−2.019, 12.316; p = 0.159)

Source: 5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-1.11a2，Table 14.2-2-2.2，Table 14.2-1.14a.2，Table 14.2-1.15a.2，Table 14.2-1.16a.2，Table 14.2-1.17，Table 14.2-1.18，Table 14.2-4.2a2，Table 14.2-4.2b2，Table 14.2-5.2a2，Table 14.2-5.2b2，Table 14.2-5.2c2，Table 14.2-5.4.2

* During last 4 weeks of treatment phase

インダカテロール酢酸塩（75 µg 及び 150 µg）を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は 150 µg 群で 27.8%，75 µg 群で 35.5%，プラセボ群で 39.1%であった。発現率が高かった有害事象はいずれの投与群も喘息（150 µg 群：8.3%，75 µg 群：8.2%，プラセボ群：10.4%）及び鼻咽頭炎であった。死亡は認められなかった。SAE がプラセボ群で 2 名（脳梗塞 1 名，喘息及び心房粗動：1 名，同一症例），75 µg 群で 2 名（臍ヘルニア 1 名，喘息及び気管支炎：1 名，同一症例）の計 4 名に発現したが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象の発現率は 150 µg 群で 0.9%，75 µg 群で 2.7%，プラセボ群で 4.3%と低く，投与中止に至った副作用は認められなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

Concept1 によりインダカテロール酢酸塩（75 µg 及び 150 µg）を反復吸入投与したときのインダカテロールの投与初日及び 14 日目の PK パラメータをTable 2-4に示す。

インダカテロールの平均血漿中濃度はいずれの用量とも投与後速やかに上昇し，Tmax の中央値は 0.250～0.309 時間であった。投与初日及び 14 日目の曝露量（AUClast 及び Cmax）は，インダカテロール 75 µg 群及び 150 µg 群間で用量に依存した増加を示した。また，投与初日及び 14

日目におけるインダカテロールの曝露量はいずれの用量でも日本人と外国人間でほぼ同程度であった（5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-9.1j1）。

Table 2-4　喘息患者に Concept1 を用いてインダカテロールを反復吸入投与したときの PK パラメータ（QMF149E2203 試験）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	群			
		インダカテロール 75 µg		インダカテロール 150 µg	
		Day 1 (n = 20)	Day 14 (n = 21)	Day 1 (n = 20)	Day 14 (n = 21)
Cmax (pg/mL)	Mean (CV%)	70.7 (41.1)	129 (37.7)	164 (42.3)	285 (37.8)
AUClast (h·pg/mL)	Mean (CV%)	274 (53.0)	1090 (31.5)	728 (28.9)	2060 (29.9)
Tmax (h)	Median	0.292	0.250	0.309	0.283
	[Min; Max]	[0.22; 0.60]	[0.02; 1.00]	[0.17; 0.87]	[0.00; 0.52]

Source：5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-9.1.

血漿中インダカテロールのトラフ濃度は投与 14 日目から投与 84 日目にかけてほぼ同様な値を示し，インダカテロール 150 µg 群の血漿中濃度はインダカテロール 75 µg 群の約 2 倍であった（5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-9.3）。また，血漿中インダカテロールのトラフ濃度は日本人と外国人の間でほぼ同程度であった（5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Listing 16.2.6-7.3）。

2.1.2.3　外国人喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩の比較

QVM149B2203 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，3 期，6 投与順序のクロスオーバー試験であり，持続型喘息患者 54 名を対象に，ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩 150 µg を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 14 日間投与したときの有効性（主要評価項目：Day 14 のトラフ FEV_1），安全性及び薬物動態を評価した。なお，各投与期の間に 7～14 日間の休薬期間を設けた。本試験では投与 14 日目の投与直前，投与後 5，10，15 及び 30 分，1，2，4，8 及び 12 時間，及び第 3 期の投与 14 日目の投与後 24 時間にフル PK 用の血液を採取した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 71%（11），気道可逆性の平均値（SD）は 21%（10）であった。

インダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩 150 µg 1 日 1 回，14 日間投与したときの有効性の概要をTable 2-5に示す。

投与後 14 日のトラフ FEV_1 のプラセボとの群間差［LS mean（95% CI）］は，酢酸塩 150 µg 群－プラセボ群で 0.146（0.090，0.203） L，マレイン酸塩 150 µg 群－プラセボ群で 0.186（0.129，0.243） L であり，いずれもプラセボに比べて有意に改善した（$p < 0.001$）。酢酸塩とマレイン酸塩の比較（酢酸塩 150 µg 群－マレイン酸塩 150 µg 群）では，トラフ FEV_1 の群間差［LS mean（95% CI）］は−0.0398（−0.0942，0.0147） L であり，大きな違いはみられなかった。副次評価

項目である FEV_1 $AUC_{0\text{-}4h}$，ピーク FEV_1，ピーク FEV_1 に達するまでの時間，Day 8～14 の PEF（朝，夕，全体），レスキュー薬の使用回数については主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

Table 2-5　喘息患者にインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩を 14 日間投与したときの有効性の概要（QVM149B2203 試験）

Variables (units)	LS mean treatment difference vs. placebo (95% CI); p-value	
	Indacaterol maleate 150 µg	Indacaterol acetate 150 µg
Primary endpoint		
Trough FEV_1 (L)	0.186 (0.129, 0.243); p < 0.001	0.146 (0.090, 0.203); p < 0.001
Secondary endpoints		
FEV_1 $AUC_{0\text{-}4h}$ (L)	0.248 (0.186, 0.310); p < 0.001	0.245 (0.183, 0.307); p < 0.001
Peak FEV_1 (L)	0.251 (0.191, 0.310); p < 0.001	0.230 (0.171, 0.290); p < 0.001
Morning PEF (L/min)	30.9 (21.7, 40.1); p < 0.001	29.6 (20.4, 38.8); p < 0.001
Evening PEF (L/min)	34.8 (27.0, 42.6); p < 0.001	32.7 (24.9, 40.5); p < 0.001
Overall PEF (L/min)	33.0 (25.6, 40.3); p < 0.001	30.8 (23.5, 38.2); p < 0.001
Morning number of puffs of rescue medication (puffs/day)	−0.26 (−0.42, −0.09); p = 0.003	−0.24 (−0.41, −0.08); p = 0.005
Evening number of puffs of rescue medication (puffs/day)	−0.19 (−0.37, −0.01); p = 0.042	−0.20 (−0.38, −0.02); p = 0.033
Overall number of puffs of rescue medication (puffs/day)	−0.42 (−0.73, −0.11); p = 0.009	−0.42 (−0.73, −0.11); p = 0.008

Source: 5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-2.4.1，Table 14.2-2.4.2，Table 14.2-2.5，Table 14.2-3.2，Table 14.2-4.2

インダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩 150 µg を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は酢酸塩 150 µg 群で 13.5%（7/52 名），マレイン酸塩 150 µg 群で 27.5%（14/51 名），プラセボ群で 17.0%（9/53 名）であった。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。発現率が最も高かった有害事象は咳嗽及び上気道感染であった。咳嗽の発現率はマレイン酸塩 150 µg 群で 23.5%（12/51 名）であったが，酢酸塩 150 µg 群では認められなかった。死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。酢酸塩 150 µg 群の 1 名で SAE（レンサ球菌性咽頭炎及び副鼻腔炎）が発現したが，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

インダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩を反復投与したときの投与 14 日目の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss を比較した。Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（酢酸塩投与時／マレイン酸塩投与時）は，それぞれ 0.891［90% CI：0.847，0.939］及び 0.897［90% CI：0.854，0.942］であった（5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2）。Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss ともに生物学的同等性の基準域 0.80～1.25 の範囲内であり，インダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩間の同等性が示された。

QAB149D2301 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期，4 投与順序のクロスオーバー試験であり，持続型喘息患者 30 名を対象に，ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩，マレイン

酸塩及びキシナホ酸塩（インダカテロールとして 400 µg）を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 7 日間投与したときの有効性（主要評価項目：投与後 7 日のトラフ FEV_1），安全性及び薬物動態を評価した。なお，各投与期の間に 7 日間以上（第 4 期は 3～5 日間）の休薬期間を設けた。本試験では各期の投与 7 日目の投与前，投与後 15，30 分，1，2，4，12，及び 24 時間に PK 用の血液を採取した。

スクリーニング時の FEV_1，FVC 及び $FEF_{25-75\%}$の平均値（SD）はそれぞれ 2.508（0.634） L，3.936（0.885） L 及び 1.485（0.582） L/sec であった。

インダカテロール酢酸塩，マレイン酸塩及びキシナホ酸塩（インダカテロールとして 400 µg）1 日 1 回，7 日間投与したときの有効性の概要をTable 2-6に示す。

Day 7 のトラフ FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差［LS mean（90% CI）］は，酢酸塩投与－プラセボ投与で 0.212（0.112，0.311） L，マレイン酸塩投与－プラセボ投与で 0.208（0.107，0.308） L，キシナホ酸塩投与－プラセボ投与で 0.216（0.115，0.361） L であり，いずれもプラセボに比べて有意に改善した（$p < 0.001$）。塩違いのインダカテロールの投与間の比較では，トラフ FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量にほとんど違いはみられなかった（$p > 0.8$）。副次的評価項目である Day 1 のトラフ FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量，Day 1 及び Day 7 の FEV_1 AUC_{0-4h}，Day 7 の PEF についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。いずれの塩も Day 7 投与後のピーク FEV_1 までの時間は 2 時間であった。

Table 2-6　喘息患者に 3 種の異なるインダカテロール塩を 7 日間投与したときの有効性の概要（QAB149D2301 試験）

Variable (units)	LS mean treatment difference to placebo (90% CI) p-value		
	Indacaterol maleate 400 µg	Indacaterol acetate 400 µg	Indacaterol xinafoate 400 µg
Primary endpoint			
Change from baseline in FEV_1 (L) on Day 7	0.208 (0.107, 0.308); p < 0.001	0.212 (0.112, 0.311); p < 0.001	0.216 (0.115, 0.361); p < 0.001
Secondary endpoint			
Change from baseline in FEV_1 (L) on Day 1	0.153 (0.064, 0.242); p = 0.003	0.177 (0.088, 0.265); p < 0.001	0.197 (0.108, 0.286); p < 0.001

Source: 5.3.4.2-5-QAB149D2301 試験-Table 14.2-1.3.1

インダカテロール酢酸塩，マレイン酸塩及びキシナホ酸塩（インダカテロールとして 400 µg）を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は酢酸塩投与で 27%（8/30 名），マレイン酸塩投与で 31%（9/29 名），キシナホ酸塩投与で 35%（10/29 名），プラセボ投与で 28%（8/29 名）であった。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。発現率が最も高かった有害事象は頭痛及び咳嗽であった。Day 1 の吸入 5 分以内の咳嗽の発現率はマレイン酸塩投与で 58.6%（17/29 名）であったが，酢酸塩及びキシナホ酸塩ではそれぞれ 6.7%及び 10.3%と低かった。死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。キシナホ酸塩の 1 名で高度の有害事象（咽頭浮腫，多汗症，充血），中等度の腹痛及び下痢，軽度の呼吸困難を認

め投与中止となったが，治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する PK パラメータの幾何平均値の比をTable 2-7に示す。

投与 7 日目のインダカテロールの曝露量［0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC0-24h）及び Cmax］は 3 種の塩形態で同程度であった。吸入投与後，インダカテロールは速やかに吸収され，すべての塩形態で投与後 0.5 時間までに Cmax に到達した。酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する AUC0-24h の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.975（0.908，1.05）及び 0.949（0.884，1.02），Cmax はそれぞれ 0.976（0.885，1.08）及び 0.885（0.802，0.976）であった（Table 2-7）。

Table 2-7　インダカテロール酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する幾何平均値の比（QAB149D2301 試験）

PK パラメータ（単位）	投与	Adjusted geometric mean	マレイン酸塩に対する各塩の幾何平均値の比（90% CI）
Cmax (pg/mL)	マレイン酸塩 400 µg	744	—
	酢酸塩 400 µg	726	0.975（0.908，1.05）
	キシナホ酸塩 400 µg	658	0.949（0.884，1.02）
AUC0-24h (h·pg/mL)	マレイン酸塩 400 µg	5390	—
	酢酸塩 400 µg	5250	0.976（0.885，1.08）
	キシナホ酸塩 400 µg	5110	0.885（0.802，0.976）

Source：5.3.4.2-5-QAB149D2301 試験-Table 14.2-4.2

2.2　MF 単剤

2.2.1　健康被験者における試験

2.2.1.1　Concept1 及びツイストヘラー間の MF の曝露の比較並びに経口及び肺吸収評価の試験（QMF149E2101 試験）

外国人健康被験者 32 名を対象に，Concept1 又はツイストヘラーにより MF を単回吸入投与したときの全身曝露の比較（パート 1），並びに Concept1 により MF を単回投与したときの，全身曝露に対する経肺吸収／消化管吸収の寄与を検討した（パート 2）。

パート 1 では，24 名に投与期 A から E まで順に投与を行った。投与期 A ではツイストヘラーを用いて MF 400 µg（2 × 200 µg）を単回吸入投与，投与期 B，C，D，及び E では Concept1 を用いて MF 50 µg，100 µg（2 × 50 µg），200 µg，及び 400 µg（2× 200 µg）を単回吸入投与した。パート 2 では，8 名に投与期 F，G の順に投与を行い，投与期 F では MF 800 µg を単回経口投与し，投与期 G では MF 800 µg を活性炭とともに単回併用経口投与した。投与期 H 及び I では Concept1 で MF を単回吸入投与したときの活性炭の影響の検討を計画していたが，活性炭併用下で経口投

与したとき，消化管吸収が 85%以上の阻害を示さなかったため，投与期 H 及び I は実施しなかった。

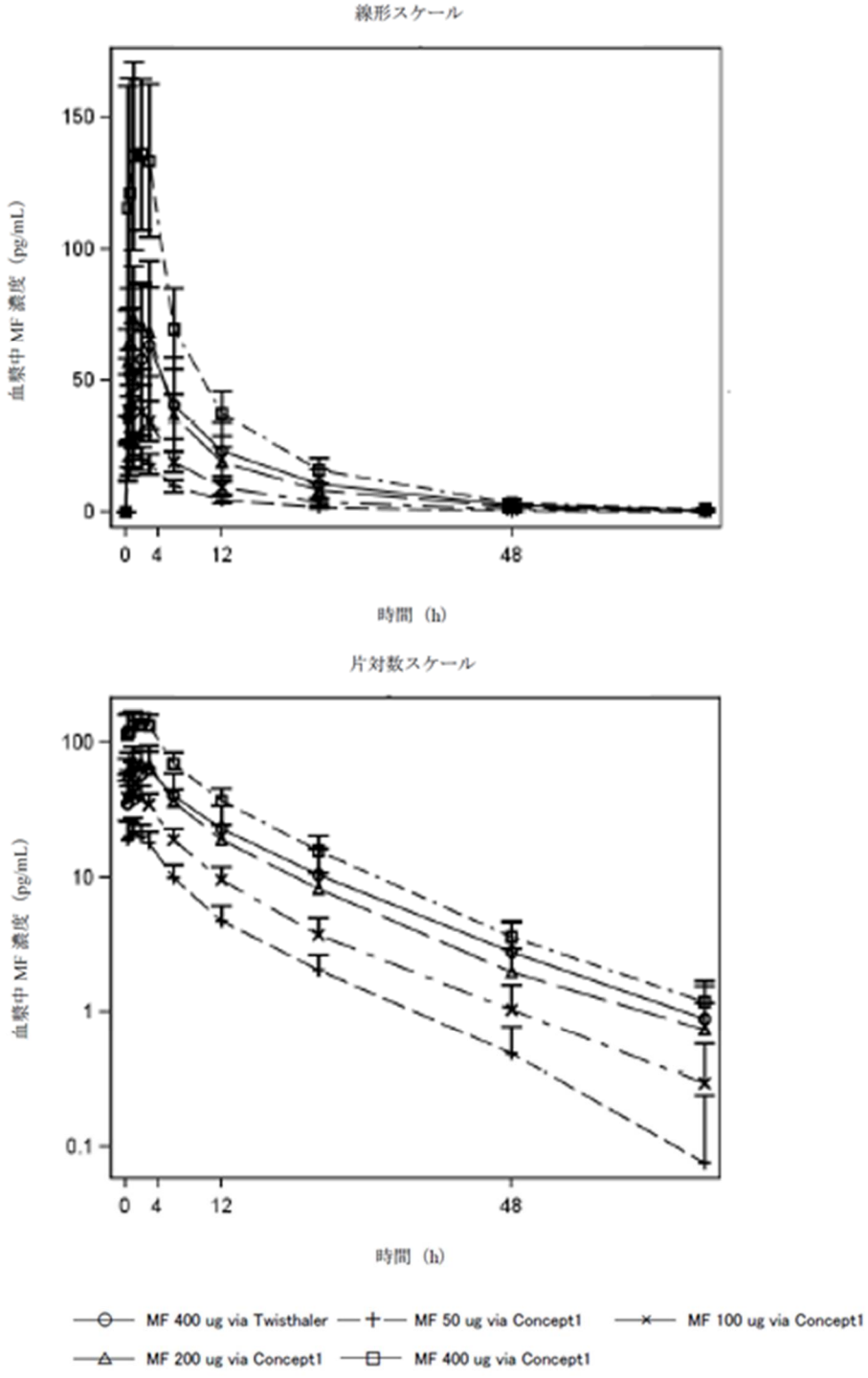
1）パート 1

Concept1 又はツイストヘラーにより MF を単回吸入投与したときの血漿中 MF 濃度推移を Figure 2-1に，PK パラメータをTable 2-8に示す。

Concept1 及びツイストヘラーにより MF を投与したとき，投与後 3 時間以内に Cmax に達した。Concept1 により MF 50～400 µg を投与したときの Tmax の中央値は 0.375～2.00 時間であり，ツイストヘラーにより MF 400 µg 投与したときは 3.00 時間であった。Concept1 により MF 50～400 µg を投与したとき，AUC は用量に比例して増加した。MF の消失半減期（elimination half life，T1/2）は 12～13 時間であり，Concept1 及びツイストヘラー間で同程度であった。

ツイストヘラーにより MF 400 µg を投与したときと同等の AUClast が得られる Concept1 での MF の投与量（等価用量）は，195 µg（90%CI：175，215 µg）と推定された（Figure 2-2）。

Figure 2-1　健康被験者に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を単回吸入投与したときの血漿中濃度推移（QMF149E2101 試験）



Source：5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験-Figure 14.2-1.2

血漿中 MF 濃度は，Mean ± SD（線形スケール）又は Mean + SD（片対数スケール）で示した。

MF 400 µg（ツイストヘラー）（n = 24），MF 50 µg（Concept1）（n = 21），MF 100 µg（Concept1）（n = 22），MF 200 µg（Concept1）（n = 20），MF 400 µg（Concept1）（n = 20）

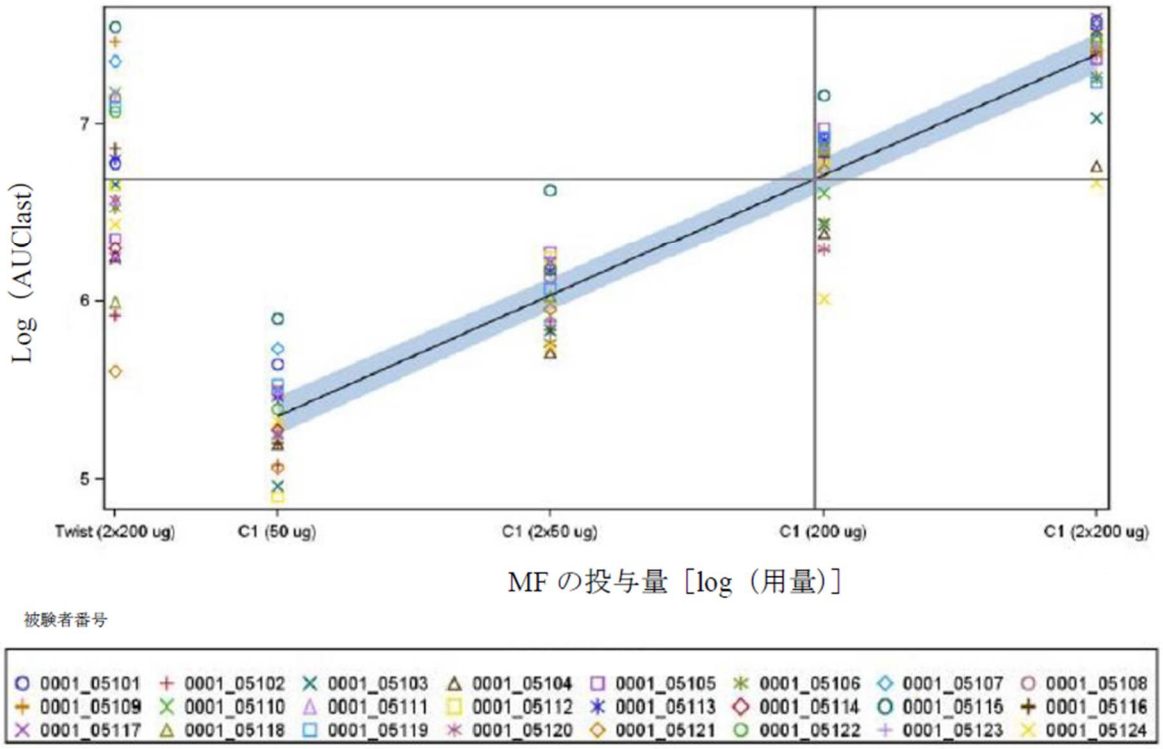
Table 2-8 健康被験者に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を単回吸入投与したときの PK パラメータ（QMF149E2101 試験）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	MF 400 µg ツイストヘラー N = 24	MF 50 µg Concept1 N = 24	MF 100 µg Concept1 N = 22	MF 200 µg Concept1 N = 20	MF 400 µg Concept1 N = 20
Cmax (pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	64.8 (32.3)	23.4 (5.80)	44.1 (10.4)	76.5 (19.5)	148 (38.4)
	CV (%)	49.8	24.7	23.7	25.5	25.9
AUC0-24h (h·pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	699 (330)	185 (40.2)	358 (80.5)	687 (171)	1330 (272)
	CV (%)	47.3	21.7	22.5	25.0	20.5
AUCinf (h·pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	924 (450)	226 (56.2)	440 (109)	862 (231)	1630 (343)
	CV (%)	48.7	24.9	24.7	26.7	21.0
AUClast (h·pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	904 (440)	217 (56.0)	430 (105)	847 (224)	1600 (340)
	CV (%)	48.7	25.8	24.5	26.4	21.3
Tmax (h)	n	24	21	22	20	20
	Median (Min, Max)	3.00 (0.500, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	0.375 (0.250, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	2.00 (0.250, 3.00)
T1/2 (h)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	13.2 (1.92)	11.6 (3.30)	12.6 (2.47)	13.0 (2.01)	12.1 (2.28)
	CV (%)	14.5	28.5	19.6	15.5	18.8

Source：5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験-Table 14.2-1.2.1a, Table 14.2-1.2.2a

SD = 標準偏差，CV = 変動係数

Figure 2-2　健康被験者に Concept1 を用いて MF を単回吸入投与したときの AUClast と用量の関係（QMF149E2101 試験）



Source：5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験-Figure 14.2-1.1

Twist = MF （ツイストヘラー），C1 = MF（Concept1）

各シンボルは個々の被験者の AUClast を，影付きの領域は用量比例性の解析（被験者を変量効果として含めた線形混合効果モデル）であてはめた直線の 90%信頼区間を示す。水平線はツイストヘラーにより MF 400 µg を投与したときの AUClast の推定幾何平均を，垂直線は水平線との交点（Concept1 により MF を投与したときの平均等価用量の推定値，195.04 µg）を示す。

2）パート 2

健康被験者に MF を単回経口投与（活性炭非併用）又は MF と活性炭を単回併用経口投与したときの PK パラメータをTable 2-9に，活性炭非併用下に対する併用下での相対的バイオアベイラビリティをTable 2-10に示す。

MF 800 µg を単独で単回投与したときの Tmax は 2～24 時間であり，ばらつきが大きかった。MF 800 µg と活性炭を併用投与したときの MF の Tmax は 1.00～6.00 時間であり，単独投与時よりも早かった。

MF の単独投与及び MF と活性炭の併用投与したとき曝露量の比較から，活性炭併用下で経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ（Frel,cc）及び MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果（1−Frel,cc）を推定した。AUClast に基づく Frel,cc 及びは 1−Frel,cc はそれぞれ 0.26 及び 0.74 と推定された。

パート 1 とパート 2 の結果を用いて推定した MF の吸入投与に対する経口投与の相対的バイオベイラビリティ（単独経口投与時の用量補正した AUClast／Concept1 での吸入投与時の用量補正した AUClast）は 9.2%～10%［0.4 (h·pg/mL)/μg／4～4.34 (h·pg/mL)/μg］であった。

Table 2-9 健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用により単回経口投与したときの PK パラメータ（QMF149E2101 試験）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	MF 800 μg（活性炭非併用） N = 8	MF 800 μg（活性炭併用） N = 8
Cmax (pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	10.6 (5.64)	4.85 (3.15)
	CV (%)	53.2	65.0
AUC0-24h (h·pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	172 (87.0)	54.0 (11.8)
	CV (%)	50.5	21.9
AUCinf (h·pg/mL)	n	7	7
	Mean (SD)	387 (196)	96.7 (22.8)
	CV (%)	50.8	23.5
AUClast (h·pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	320 (183)	76.6 (25.8)
	CV (%)	57.3	33.7
Tmax (h)	n	8	8
	Median (Min, Max)	9.00 (2.00, 24.00)	3.00 (1.00, 6.00)
T1/2 (h)	n	7	8
	Mean (SD)	18.9 (10.1)	21.5 (4.72)
	CV (%)	53.6	22.0

Source：5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験-Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.2b

Table 2-10 健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用下で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（QMF149E2101 試験）

PK パラメータ（単位）	Adjusted geometric mean		比 [a)] (Frel,cc)	90% CI	1-Frel,cc [b)]
	800 μg（活性炭非併用）	800 μg（活性炭併用）			
AUC0-24h (h·pg/mL)	153.51	52.89	0.34	0.270, 0.440	0.66
AUCinf (h·pg/mL)	347.09	93.48	0.27	0.209, 0.347	0.73
AUClast (h·pg/mL)	279.42	73.01	0.26	0.192, 0.355	0.74

Source：5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験-Table 14.2-1.4b

Frel,cc = 活性炭併用下で経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ

a) 各 AUC パラメータの幾何平均値の比［800 μg（活性炭併用）／800 μg（活性炭非併用）］

b) 1−Frel,cc は，MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を示す。

2.2.2 喘息患者における試験

2.2.2.1 喘息患者（日本人を含む）を対象とした MF の用量検討

QMF149E2201 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間試験であり，持続型喘息患者 739 名（日本人 74 名を含む）を対象に，MF 80 µg 及び 320 µg（以下，MF 80 C 及び MF 320 C）を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 4 週間投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を，ツイストヘラーを用いて MF 200 µg 及び 800 µg（以下，MF 200 T 及び MF 800 T）を 1 日 1 回投与したときの結果と比較した。本試験では投与初日及び投与 28 日目の投与前 25 分，投与後 30 分，1，4 及び 12 時間，及び 23 時間 35 分に PK 用の血液を 106 名の被験者から採取した。また，投与初日及び投与 28 日目の投与前 25 分，投与後 1 時間，投与後 23 時間 35 分に，日本人被験者 73 名から血漿中トラフ濃度測定用の血液をスパースサンプリングで採取した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 62.2%（11.1），気道可逆性の平均値（SD）は 26.69%（14.70）であった。ベースライン時点で，466 名（63.1%）はコントロールが不十分，残りは部分的なコントロール状態の被験者であった。

投与後 4 週のトラフ FEV_1 の MF 80 C 群と MF 200 T 群との群間差（LS mean）は 0.068 L，97.5% CI の下限は−0.0000 L であった。また，トラフ FEV_1 の MF 320 C 群と MF 800 T 群との群間差（LS mean）は 0.025 L，97.5% CI の下限は−0.0427 L であった。いずれの投与群間の比較でも 97.5% CI の下限が−0.0900 L を上回ったことから，MF 80 C の MF 200 T に対する非劣性，MF 320 C の MF 800 T に対する非劣性が示された。本試験では，固定効果として投与群，性別，地域，喘息コントールレベル，共変量としてベースラインの FEV_1 と年齢，変量効果として地域でネストした施設を解析モデルに含めた。トラフ FEV_1 に寄与する ICS 感受性の被験者割合に投与群間で不均等が認められたことから，ICS 感受性を共変量に加えて事後解析を実施した（5.3.4.2-6-QMF149E2201 試験-CSR-addendum）。その結果，対応する投与群間でトラフ FEV_1 に大きな違いはなく，MF 80 C 群と MF 200 T 群との群間差［LS mean（95% CI）］は 0.027（−0.0342，0.0890） L，MF 320 C 群と MF 800 T 群では 0.000（−0.0598，0.0608） L であった。同一吸入器を用いた場合の用量間の比較では，投与後 4 週のトラフ FEV_1 の群間差［LS mean（95% CI）］は，MF 320 C 群－MF 80 C 群で 0.048（−0.0200，0.1157） L，MF 800 T 群－MF 200 T 群で 0.092（0.0235，0.1599） L であり，改善の程度はいずれも高用量群の方が大きかった。

投与後 4 週の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量について，いずれの投与群でも臨床的に意味のある改善（0.5 以上の低下）が認められた。用量間の比較では，ACQ-5 スコアの改善の程度は高用量群の方がわずかに大きかったが，臨床的に意味のある違いは認められなかった。

すべての投与群で安全性及び忍容性が確認された。全体を通して有害事象の発現率は 17.7%～22.8%であり，投与群間で大きな違いはなかった。安全性プロファイルは MF 80 C 群と MF 200 T

群，MF 320 C 群と MF 800 T 群で類似していた。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。発現率が最も高かった有害事象は血漿コルチゾール減少，鼻咽頭炎，頭痛及び口腔咽頭痛であった。死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。SAE が MF 320 C 群で 1 名（肺炎及び喘息）に発現したが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値，血漿コルチゾール，バイタルサイン及び ECG の変動はわずかであり，投与群間で大きな違いはなかった。

Concept1 により MF（80 µg 及び 320 µg）又はツイストヘラーにより MF（200 µg 及び 800 µg）を 1 日 1 回反復吸入投与したときの 28 日目の MF の PK パラメータをTable 2-11に示す。

血漿中 MF 濃度は，Concept1 及びツイストヘラーのいずれを使用した場合も，投与後速やかに上昇し，投与後約 1 時間で Cmax に達した（Tmax の中央値：Concept1 による投与で 0.958～0.983 時間，ツイストヘラーによる投与で 1.00～1.07 時間）。投与初日及び投与 28 日目の MF の曝露量（AUC 及び Cmax）は，ツイストヘラー（MF 200 µg 及び 800 µg）と比べて Concept1（MF 80 µg 及び 320 µg）でいずれの用量においても低かった。また，Concept1 及びツイストヘラーともに，投与初日及び投与 28 日目における曝露量は，用量比を下回った増加を示した。

Table 2-11　喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の MF の PK パラメータ（QMF149E2201 試験）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	投与群			
		低用量		高用量	
		MF 80 µg Concept1	MF 200 µg ツイストヘラー	MF 320 µg Concept1	MF 800 µg ツイストヘラー
Cmax (pg/mL)	n	26	23	23	25
	Mean (CV%)	54.7 (96.5)	63.4 (43.1)	133 (38.8)	132 (43.8)
AUClast (h·pg/mL)	n	26	23	23	25
	Mean (CV%)	493 (94.7)	672 (48.6)	1230 (37.7)	1490 (48.1)
AUC0-23h35min	n	25	21	22	22
(h·pg/mL)	Mean (CV%)	486 (97.8)	654 (51.1)	1230 (38.7)	1390 (50.7)
Tmax (h)	n	26	23	23	25
	Median	0.983	1.02	0.967	1.00
	(Min; Max)	(0.467; 12.0)	(0.367; 4.05)	(0.483; 4.08)	(0.433; 12.1)

Source：5.3.4.2-6-QMF149E2201 試験-Table 14.2-8.3

日本人喘息患者に，Concept1 により MF（80 µg 及び 320 µg）又はツイストヘラーにより MF（200 µg 及び 800 µg）を 1 日 1 回反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 MF 濃度をTable 2-12に示す。

投与初日及び 28 日目ともに，Concept1 により MF 80 µg 及び 320 µg で投与したときの投与 1 時間後の血漿中 MF 濃度は，それぞれツイストヘラーにより MF 200 µg 及び 800 µg を投与したときの投与 1 時間後の値と同程度であった。また，投与 1 時間後の血漿中 MF 濃度並びにトラフ濃度

（投与前及び投与 23 時間 35 分後）は，24 時間 PK プロファイルの検討で得られた結果と同程度であった（5.3.4.2-6-QMF149E2201 試験-Table 14.2-8.2）。

Table 2-12 日本人喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 MF 濃度（QMF149E2201 試験）

評価時点	要約統計量	投与群			
		低用量		高用量	
		MF 80 µg Concept1	MF 200 µg ツイストヘラー	MF 320 µg Concept1	MF 800 µg ツイストヘラー
Day 28 0 h	n	15	15	18	17
	Mean (CV%)	8.48 (78.9)	9.53 (50.6)	27.3 (33.5)	26.0 (40.4)
Day 28 1 h	n	17	16	18	17
	Mean (CV%)	49.3 (50.0)	58.0 (59.7)	140 (32.9)	159 (47.2)
Day 28 23 h35 min	n	17	16	18	18
	Mean (CV%)	5.95 (48.2)	9.45 (42.8)	23.2 (38.4)	26.5 (56.6)

Source：5.3.4.2-6-QMF149E2201 試験-Table 14.2-8.1j

2.3 QMF149（インダカテロール酢酸塩及び MF）

2.3.1 健康被験者における試験

2.3.1.1 日本人及び外国人健康被験者を対象とした反復投与試験（QMF149E1101 試験）

日本人健康男性被験者 24 名及び白人健康男性被験者 24 名を対象に，Concept1 を用いて QMF149 の低用量（インダカテロール酢酸塩/MF：150/80 µg）及び高用量（インダカテロール酢酸塩/MF：150/320 µg）を反復吸入投与したときの薬物動態について検討した。

2 期クロスオーバー試験で実施し，第 1 期及び 2 期には，QMF149 低用量及び高用量のいずれかを投与し，各投与期 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。本試験に組み入れた日本人と白人被験者は，年齢及び体重で対応させた。

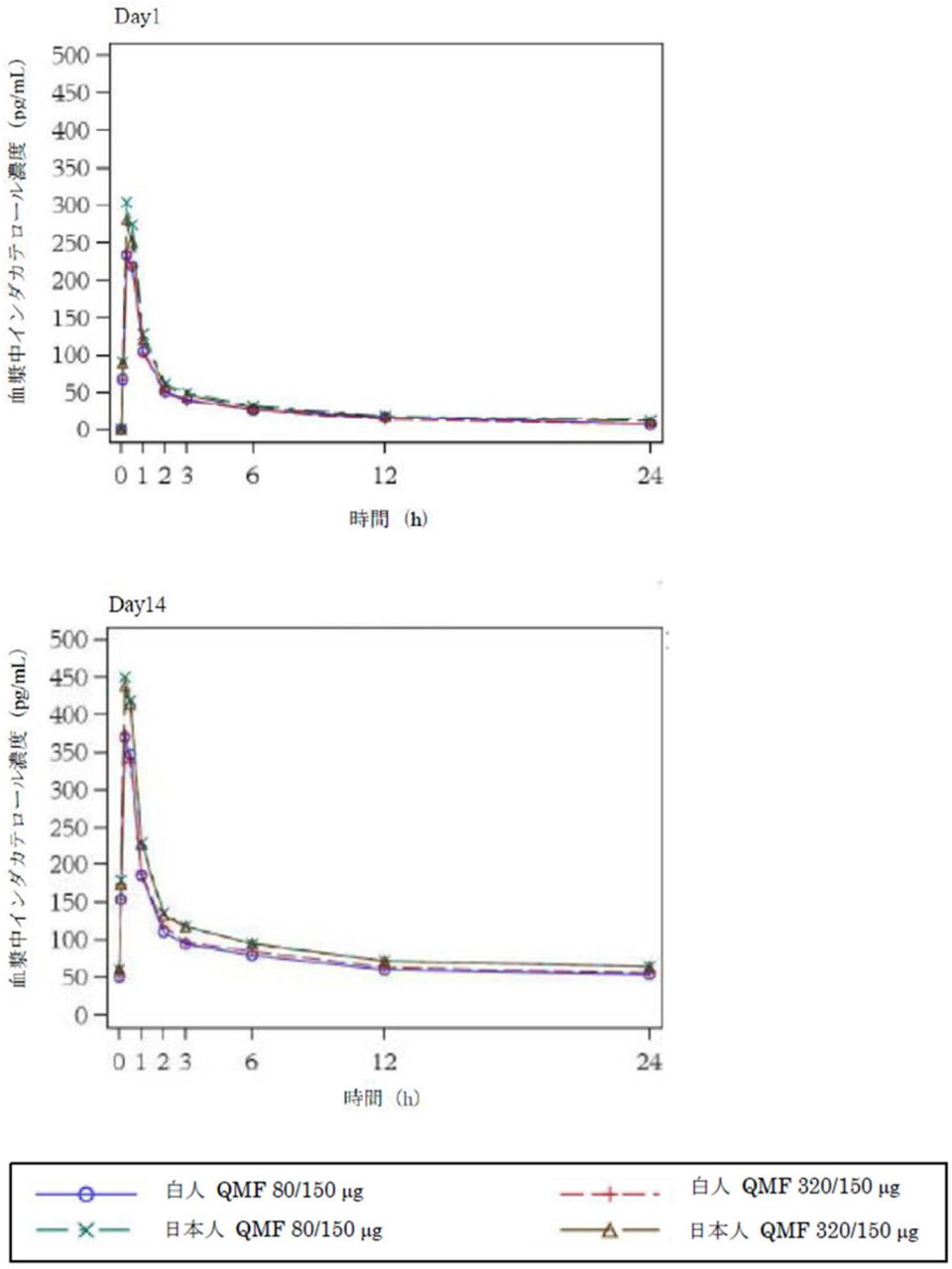
1）インダカテロール

QMF149 の低用量及び高用量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の血漿中濃度推移をFigure 2-3に，PK パラメータをTable 2-13に示す。また，白人に対する日本人の曝露量の幾何平均値の比をTable 2-14に示す（混合効果モデル解析による調整幾何平均値の結果。以降，同様）。

血漿中インダカテロールはすべての被験者で投与後 0.25～0.5 時間で Cmax に達した（Tmax の中央値：投与初日及び 14 日目ともに 0.25 時間）。血漿中濃度推移はいずれの用量でも，日本人と白人で類似していたが，血漿中濃度は白人と比較して日本人で高い傾向がみられた。累積率（accumulation ratio，Racc）は，AUC0-24h で 2.80～3.16，Cmax で 1.53～1.61 であった。

投与 14 日目の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，低用量及び高用量でそれぞれ 1.23（1.11，1.38）及び 1.19（1.07，1.33）であった。AUC0-24h の幾何平均値の比はそれぞれ 1.22（1.09，1.36）及び 1.19（1.06，1.33）であった。投与初日でも同様の傾向が認められた。なお，共変量として年齢及び体重を含めた解析では，投与 14 日目の Cmax の幾何平均値の比は，低用量及び高用量でそれぞれ 1.13（1.00，1.28）及び 1.09（0.96，1.24），AUC0-24h の幾何平均値の比はそれぞれ 1.13（1.00，1.28）及び 1.10（0.97，1.25）であった（5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.5）。

Figure 2-3　日本人及び白人健康被験者に QMF149 の低用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中インダカテロール濃度推移（QMF149E1101 試験）



Source：5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Figure 14.2-1.1

血漿中インダカテロール濃度は Mean で示した。

白人 QMF 低用量（80/150 µg）（n = 24），白人 QMF 高用量（320/150 µg）（n = 24），日本人 QMF 低用量（80/150 µg）（n = 24），日本人 QMF 高用量（320/150 µg）（n = 24）

Table 2-13 日本人及び白人健康被験者に QMF149 の低用量又は高用量を反復吸入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の PK パラメータ（QMF149E1101 試験）

PK パラメータ（単位）		要約統計量	Day 1		Day 14	
			日本人	白人	日本人	白人
QMF 80/150 µg	Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
		Mean ± SD	307 ± 68.7	239 ± 44.4	456 ± 74.1	374 ± 86.2
		(CV%)	(22.4)	(18.6)	(16.3)	(23.1)
	AUC0-24h (h·pg/mL)	n	23	22	24	24
		Mean ± SD	840 ± 195	673 ± 185	2290 ± 391	1900 ± 405
		(CV%)	(23.2)	(27.5)	(17.1)	(21.3)
	Tmax (h)	n	24	24	24	24
		Median	0.250	0.250	0.250	0.250
		(Min; Max)	(0.250; 0.500)	(0.250; 0.500)	(0.250; 0.500)	(0.250; 0.500)
	Racc （AUC） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			2.80 ± 0.511	2.91 ± 0.655
		(CV%)			(18.2)	(22.5)
	Racc （Cmax） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			1.53 ± 0.319	1.58 ± 0.319
		(CV%)			(20.9)	(20.2)
QMF 320/150 µg	Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
		Mean ± SD	282 ± 76.0	241 ± 67.3	440 ± 94.5	377 ± 107
		(CV%)	(26.9)	(27.9)	(21.5)	(28.3)
	AUC0-24h (h·pg/mL)	n	21	20	24	24
		Mean ± SD	794 ± 186	672 ± 220	2280 ± 447	1970 ± 575
		(CV%)	(23.5)	(32.8)	(19.6)	(29.2)
	Tmax (h)	n	24	24	24	24
		Median	0.250	0.250	0.250	0.250
		(Min; Max)	(0.250; 0.500)	(0.250; 0.500)	(0.250; 0.500)	(0.250; 0.500)
	Racc （AUC） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			3.03 ± 0.583	3.16 ± 0.728
		(CV%)			(19.3)	(23.0)
	Racc （Cmax） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			1.61 ± 0.342	1.60 ± 0.396
		(CV%)			(21.2)	(24.7)

Source：5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.9

—：該当なし

a) Racc は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。Racc（AUC）の算出には AUC0-24h（AUC0-24h が欠測の場合は AUCall）を使用した。

Table 2-14 白人に対する日本人の血漿中インダカテロールの PK パラメータの幾何平均値の比（QMF149E1101 試験）

Day	用量	PK パラメータ（単位）	Adjusted geometric mean [a)]		幾何平均値の比 [a)]（日本人／白人）		
			日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QMF 80/150 µg	Cmax (pg/mL)	300	235	1.28	1.14	1.43
		AUC0-24h (h·pg/mL)	822	651	1.26	1.10	1.45
	QMF 320/150 µg	Cmax (pg/mL)	273	232	1.18	1.05	1.32
		AUC0-24h (h·pg/mL)	758	626	1.21	1.05	1.39
Day 14	QMF 80/150 µg	Cmax (pg/mL)	450	364	1.23	1.11	1.38
		AUC0-24h (h·pg/mL)	2260	1860	1.22	1.09	1.36
	QMF 320/150 µg	Cmax (pg/mL)	431	362	1.19	1.07	1.33
		AUC0-24h (h·pg/mL)	2240	1890	1.19	1.06	1.33

Source：5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.1

対数変換した PK パラメータを，混合効果モデルで解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2）MF

QMF149 の低用量及び高用量を反復投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の血漿中濃度推移をFigure 2-4に，PK パラメータをTable 2-15に示す。また，白人に対する日本人の曝露量の幾何平均値の比をTable 2-16に示す。

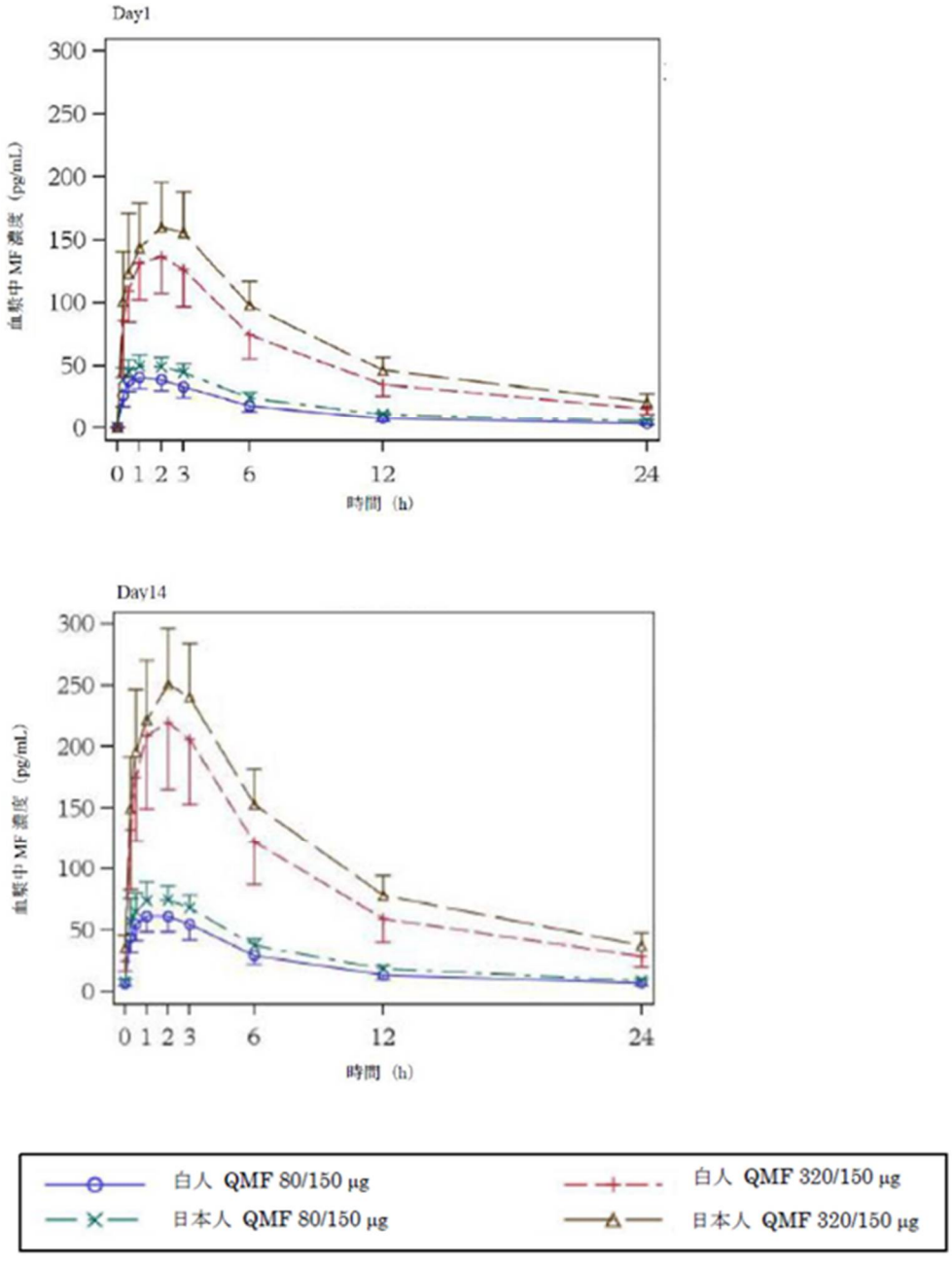
血漿中 MF はすべての被験者で投与後 3 時間以内に Cmax に達した（Tmax の中央値：QMF149 低用量で 1.00～2.00 時間，QMF149 高用量で 2.00 時間）。血漿中濃度推移はいずれの用量でも，日本人と白人で類似していたが，血漿中濃度は白人と比較して日本人で高い傾向がみられた。Racc は，AUC0-24h で 1.61～1.71，Cmax で 1.49～1.58 であった。

投与 14 日目の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，低用量及び高用量でそれぞれ 1.24（1.11，1.38）及び 1.17（1.05，1.30）であった。AUC0-24h の幾何平均値の比はそれぞれ 1.30（1.18，1.44）及び 1.26（1.14，1.39）であった。投与初日でも同様の傾向が認められた。なお，共変量として年齢及び体重を含めた解析では，投与 14 日目の Cmax の幾何平均値の比は，低用量及び高用量でそれぞれ 1.15（1.02，1.30）及び 1.09（0.97，1.23），AUC0-24h の幾何平均値の比はそれぞれ 1.20（1.07，1.35）及び 1.16（1.03，1.31）であった（5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.6）。

投与 14 日目の血漿中 MF の AUC0-24 の低用量に対する高用量の幾何平均値の比は，日本人 3.77（3.55，4.00），白人 3.89（3.66，4.12）と，日本人及び白人ともに用量比 4 と同様の増加を示したが，Cmax は日本人 3.28（3.10，3.48），白人 3.47（3.28，3.67）と用量比を下回った。投与初日も同様であり，AUC0-24h の幾何平均値の比は日本人 3.70（3.49，3.93），白人 3.96（3.73，

4.21）と用量比に伴った増加を示したが，Cmax は日本人 3.10（2.89，3.33），白人 3.40（3.16，3.65）と用量比を下回った（Table 2-17）。

Figure 2-4　日本人及び白人健康被験者に QMF149（低用量又は高用量）を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中 MF 濃度推移（QMF149E1101 試験）



Source：5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Figure 14.2-1.2
血漿中 MF 濃度は，Mean + SD（日本人）又は Mean − SD（白人）で示した。

白人 QMF 80/150 µg（n = 24），白人 QMF 320/150 µg（n = 24），日本人 QMF 80/150 µg（n = 24），日本人 QMF 320/150 µg（n = 24）

Table 2-15 日本人及び白人健康被験者に QMF149（低用量又は高用量）を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の PK パラメータ（QMF149E1101 試験）

PK パラメータ（単位）		要約統計量	Day 1		Day 14	
			日本人	白人	日本人	白人
QMF 80/150 µg	Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
		Mean ± SD	52.5 ± 8.11	42.4 ± 8.59	77.4 ± 14.1	63.0 ± 12.8
		(CV%)	(15.5)	(20.2)	(18.3)	(20.4)
	AUC0-24h (h·pg/mL)	n	24	24	24	24
		Mean ± SD	438 ± 68.5	326 ± 74.7	694 ± 94.0	543 ± 121
		(CV%)	(15.7)	(22.9)	(13.5)	(22.3)
	Tmax (h)	n	24	24	24	24
		Median	1.00	1.00	1.03	2.00
		(Min; Max)	(0.250; 2.00)	(0.500; 3.00)	(0.250; 2.00)	(0.500; 2.07)
	Racc （AUC） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			1.61 ± 0.275	1.71 ± 0.355
		(CV%)			(17.0)	(20.8)
	Racc （Cmax） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			1.49 ± 0.268	1.52 ± 0.312
		(CV%)			(17.9)	(20.6)
QMF 320/150 µg	Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
		Mean ± SD	165 ± 36.7	146 ± 39.9	254 ± 45.7	222 ± 56.8
		(CV%)	(22.2)	(27.3)	(18.0)	(25.6)
	AUC0-24h (h·pg/mL)	n	24	24	24	24
		Mean ± SD	1640 ± 316	1290 ± 290	2630 ± 482	2140 ± 590
		(CV%)	(19.3)	(22.5)	(18.3)	(27.5)
	Tmax (h)	n	24	24	24	24
		Median	2.00	2.00	2.00	2.00
		(Min; Max)	(0.500; 3.00)	(0.250; 3.00)	(2.00; 3.00)	(1.00; 3.00)
	Racc （AUC） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			1.65 ± 0.315	1.67 ± 0.366
		(CV%)			(19.2)	(21.9)
	Racc （Cmax） a)	n	—	—	24	24
		Mean ± SD			1.58 ± 0.304	1.56 ± 0.354
		(CV%)			(19.2)	(22.8)

Source：5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.10

—：該当なし

a) Racc は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。Racc（AUC）の算出には AUC0-24h（AUC0-24h が欠測の場合は AUCall）を使用した。

Table 2-16　白人に対する日本人の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比（QMF149E1101 試験）

Day	用量　PK パラメータ（単位）		Adjusted geometric mean [a)]		幾何平均値の比 [a)]（日本人／白人）		
			日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QMF 80/150 µg	Cmax (pg/mL)	51.8	41.6	1.25	1.12	1.38
		AUC0-24h (h·pg/mL)	433	317	1.36	1.23	1.51
	QMF 320/150 µg	Cmax (pg/mL)	161	141	1.14	1.03	1.26
		AUC0-24h (h·pg/mL)	1600	1260	1.27	1.15	1.41
Day 14	QMF 80/150 µg	Cmax (pg/mL)	76.1	61.6	1.24	1.11	1.38
		AUC0-24h (h·pg/mL)	688	529	1.30	1.18	1.44
	QMF 320/150 µg	Cmax (pg/mL)	250	214	1.17	1.05	1.30
		AUC0-24h (h·pg/mL)	2590	2060	1.26	1.14	1.39

Source：5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.2

対数変換した PK パラメータを，混合効果モデルで解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

Table 2-17　QMF149 の低用量に対する高用量の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比（QMF149E1101 試験）

Day	PK パラメータ（単位）		Adjusted geometric mean [a)]		幾何平均値の比 [a)]（QMF 320/150 µg／QMF 80/150 µg）		
			QMF 320/150 µg	QMF 80/150 µg	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	日本人	Cmax (pg/mL)	161	51.8	3.10	2.89	3.33
		AUC0-24h (h·pg/mL)	1600	433	3.70	3.49	3.93
	白人	Cmax (pg/mL)	141	41.6	3.40	3.16	3.65
		AUC0-24h (h·pg/mL)	1260	317	3.96	3.73	4.21
Day 14	日本人	Cmax (pg/mL)	250	76.1	3.28	3.10	3.48
		AUC0-24h (h·pg/mL)	2590	688	3.77	3.55	4.00
	白人	Cmax (pg/mL)	214	61.6	3.47	3.28	3.67
		AUC0-24h (h·pg/mL)	2060	529	3.89	3.66	4.12

Source：5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.3

対数変換した PK パラメータを，混合効果モデルで解析した。モデルには，民族，投与順序，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，日本人及び白人の対応するペア及び対応するペアにネスト化した被験者を変量効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2.3.1.2　インダカテロールと MF の薬物間相互作用試験（QMF149E2102 試験）

健康被験者 64 名を対象に，Concept1 を用いて QMF149 高用量，インダカテロール単剤 150 µg と MF 単剤 320 µg の併用，インダカテロール単剤 150 µg 又は MF 単剤 320 µg を 1 日 1 回 14 日間

反復吸入投与し，定常状態におけるインダカテロール及び MF 間の薬物間相互作用を検討した。本試験は 4 つの投与期，4 つの投与順序から成り，各投与期に各薬剤を投与した。

1）インダカテロール

QMF149，インダカテロールと MF の単剤併用，又はインダカテロール単剤の反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータをTable 2-18に，インダカテロールを単剤投与，MF と併用投与，MF との配合剤として投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量の比較をTable 2-19に示す。

インダカテロール 150 µg 単剤投与時に対する QMF149 投与時におけるインダカテロールの Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.18（1.12，1.25）及び 1.13（1.09，1.17）であり，インダカテロール単剤投与時と QMF149 投与時で同程度であった。インダカテロールと MF の単剤併用時に対する QMF149 投与時も同様に，インダカテロールと MF の単剤併用時と QMF149 投与時で同程度の結果であった。また，インダカテロール 150 µg 単剤投与時に対するインダカテロールと MF の単剤併用時の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の幾何平均値の比は 0.99 及び 1.00 であった。

定常状態での最低血漿中薬物濃度（Cmin,ss）は QMF149 及びインダカテロール単剤で，それぞれ 58.0 及び 52.3 pg/mL と同程度であった。定常状態における平均血漿中薬物濃度（Cav,ss）についても同様の傾向が認められた。

Table 2-18　健康被験者に QMF149，MF とインダカテロールの単剤併用，又はインダカテロール単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ（QMF149E2102 試験）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	Ind 150 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF149 150/320 µg N = 59
Cmax,ss (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	317 (72.5)	307 (89.7)	374 (105)
	CV (%)	22.9	29.2	27.9
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	1950 (418)	1910 (480)	2180 (511)
	CV (%)	21.4	25.1	23.4
AUClast (h·pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	8080 (1670)	7970 (1970)	8640 (2160)
	CV (%)	20.7	24.7	24.9
Tmax,ss (h)	n	57	58	59
	Median	0.25	0.25	0.25
	(Min; Max)	(0.23; 0.50)	(0.17; 0.53)	(0.17; 0.50)
Cmin,ss (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	52.3 (11.5)	51.3 (14.2)	58.0 (14.1)
	CV (%)	22.0	27.6	24.4
Cav,ss (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	81.3 (17.4)	79.7 (20.0)	90.9 (21.3)
	CV (%)	21.4	25.1	23.4

Source：5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4

Ind＝インダカテロール

Table 2-19 配合剤として投与及び併用投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量への影響（QMF149E2102 試験）

PK パラメータ（単位）	比較	Adjusted geometric means [a)]			幾何平均値の比 (90% CI)[a)]
		Ind 150 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF149 320/150 µg	
Cmax,ss (pg/mL)	QMF 320/150 µg/Ind 150 µg	303	—	359	1.18 (1.12, 1.25)
	MF 320 µg + Ind 150 µg /Ind 150 µg	303	300	—	0.99 (0.94, 1.04)
	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg + Ind 150 µg	—	300	359	1.20 (1.14, 1.26)
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	QMF 320/150 µg/ Ind 150 µg	1870	—	2110	1.13 (1.09, 1.17)
	MF 320 µg + Ind 150 µg /Ind 150 µg	1870	1870	—	1.00 (0.96, 1.04)
	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg + Ind 150 µg	—	1870	2110	1.13 (1.09, 1.17)

Source: 5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table 14.2-1.9

Ind＝インダカテロール，—：該当なし

対数変換した PK パラメータについて，固定効果モデルで解析した。モデルには，投与順序，投与順序にネスト化した被験者，投与期，及び投与を固定効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2）MF

QMF149，インダカテロールと MF の単剤併用，又は MF 単剤を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータをTable 2-20に，MF を単剤投与，インダカテロールと併用投与，インダカテロールとの配合剤として投与したときの MF の血漿中曝露量の比較をTable 2-21に示す。

MF 320 µg 単剤投与時に対する QMF149 投与時における MF の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.19（1.13，1.26）及び 1.14（1.09，1.20）であり，MF 単剤投与時と QMF149 投与時で同程度であった。インダカテロールと MF の単剤併用時に対する QMF149 投与時も同様に，インダカテロールと MF の単剤併用時と QMF149 投与時で同程度の結果であった。また，MF 150 µg 単剤投与時に対する MF とインダカテロールの単剤併用時の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の幾何平均値の比は 1.07 及び 1.03 であった。

MF の Cmin,ss は QMF149 及び単剤で，それぞれ 18.7 及び 18.4 pg/mL と同程度であった。Cav,ss についても同様の傾向が認められた。

Table 2-20 健康被験者に QMF149，MF とインダカテロールの単剤併用，又は MF 単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目の MF の PK パラメータ（QMF149E2102 試験）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	MF 320 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF149 320/150 µg N = 59
Cmax,ss (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	183 (44.5)	202 (50.9)	217 (45.6)
	CV (%)	24.3	25.2	21.0
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1560 (377)	1710 (431)	1780 (402)
	CV (%)	24.2	25.2	22.5
AUClast (h·pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1980 (885)	2040 (965)	1970 (709)
	CV (%)	44.6	47.3	36.1
Tmax,ss (h)	n	58	58	59
	Median	1.23	1.00	1.00
	(Min; Max)	(0.23; 3.00)	(0.23; 3.00)	(0.25; 3.00)
Cmin,ss (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	18.4 (5.99)	19.2 (6.22)	18.7 (5.84)
	CV (%)	32.5	32.4	31.2
Cav,ss (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	64.8 (15.7)	71.2 (18.0)	74.3 (16.7)
	CV (%)	24.2	25.2	22.5

Source：5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.6

Ind = インダカテロール

Table 2-21 配合剤として投与及び併用投与したときの MF の血漿中曝露量への影響（QMF149E2102 試験）

PK パラメータ（単位）	比較	Adjusted geometric means [a)]			幾何平均値の比 (90% CI)[a)]
		Ind 150 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF149 320/150 µg	
Cmax,ss (pg/mL)	QMF 320/150 µg/MF 320 µg	178	—	211	1.19 (1.13, 1.26)
	MF 320 µg + Ind 150 µg /MF 320 µg	178	197	—	1.11 (1.05, 1.17)
	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg + Ind 150 µg	—	197	211	1.07 (1.01, 1.13)
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg	1500	—	1710	1.14 (1.09, 1.20)
	MF 320 µg + Ind 150 µg /MF 320 µg	1500	1670	—	1.11 (1.06, 1.17)
	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg + Ind 150 µg	—	1670	1710	1.03 (0.98, 1.08)

Source：5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table 14.2-1.10

Ind = インダカテロール，— : 該当なし

対数変換した PK パラメータについて，固定効果モデルで解析した。モデルには，投与順序，投与順序にネスト化した被験者，投与期，及び投与を固定効果として含めた。

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2.3.2 喘息患者における試験

2.3.2.1 喘息患者における検証試験

QVM149B2301 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照の並行群間比較試験（第 III 相）であり，中～高用量 ICS 又は LABA/低用量 ICS の治療歴が 3 ヵ月以上の持続型喘息患者 2,216 名を対象に，QMF 中用量（LABA/ICS：150/160 µg）及び高用量（150/320 µg）を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 52 週間投与したときの有効性（主要評価項目：投与 26 週後のトラフ FEV_1）及び安全性を，対応する用量の MF［（中用量（MF 400 µg）及び高用量（MF 800 µg）］（ツイストヘラーを使用）と比較した。本試験では 284 名の被験者で，投与 4 週目及び投与 12 週目の投与 25 分前，投与 15 分後，及び投与 1 時間後のインダカテロール及び MF の血漿中濃度を評価した。

1）インダカテロール

QMF149 150/320 µg 又は QMF149 150/160 µg を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータをTable 2-22に示す。

投与 12 週目のインダカテロールの血漿中トラフ濃度は，QMF149 150/320 µg（高用量）及び QMF149 150/160 µg（中用量）で，それぞれ 107 及び 94 pg/mL，Cmax はそれぞれ 302 及び 340 pg/mL で，血漿中トラフ濃度及び Cmax ともに QMF149 の用量間で同程度であった。

Table 2-22 喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2301 試験）

群	投与（週）	トラフ（pg/mL）	Cmax（pg/mL）
QMF149 150/320 µg	4	83.6 (45)	325 (123)
QMF149 150/320 µg	12	107 (71.6)	302 (112)
QMF149 150/160 µg	4	87.6 (39.4)	351 (137)
QMF149 150/160 µg	12	94 (62.6)	340 (121)

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-8
Mean (SD)

2）MF

QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータをTable 2-23に示す。

投与 12 週目の MF の血漿中トラフ濃度は，QMF149 150/320 µg（高用量）及び MF 800 µg で，それぞれ 50 及び 40.3 pg/mL，QMF149 150/160 µg（中用量）及び MF 400 µg では，それぞれ 17.7 及び 14.8 pg/mL であり，QMF149 及び対応する MF の用量間で同程度であった。

Table 2-23 喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2301 試験）

群	投与（週）	トラフ（pg/mL）	Cmax（pg/mL）
QMF149 150/320 µg	4	27.7 (20.9)	175 (66)
QMF149 150/320 µg	12	50 (103.1)	199 (123)
QMF149 150/160 µg	4	17.7 (20.5)	110 (38.9)
QMF149 150/160 µg	12	17.7 (25.3)	105 (42.8)
MF 800 µg	4	40.1 (29.3)	78.8 (48.7)
MF 800 µg	12	40.3 (31.3)	76.7 (42.6)
MF 400 µg	4	15.9 (13.5)	50.1 (23.6)
MF 400 µg	12	14.8 (13)	50.4 (25.6)

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-10
Mean (SD)

QVM149B2303 試験

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照の並行群間比較試験（第 III 相）であり，低用量 ICS を含む治療歴が 1 ヵ月以上の持続型喘息患者 802 名を対象に，Concept1 を用いて QMF 低用量（LABA/ICS：150/80 µg）を 1 日 1 回，12 週間投与したときの有効性（主要評価項目：投与 26 週後のトラフ FEV_1）及び安全性を，対応する用量の MF（低用量：MF 200 µg）（ツイストヘラーを使用）と比較した。

本試験では薬物動態は 97 名の被験者で，投与 4 週目及び 12 週目の投与 25 分前，投与 15 分後，投与 1 時間後のインダカテロール及び MF の血漿中濃度を評価した。

1）インダカテロール

QMF149 150/80 µg（低用量）を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータを Table 2-24に示す。

投与 12 週目のインダカテロールの血漿中トラフ濃度及び Cmax は，それぞれ 82.8，308 pg/mL あった。

Table 2-24 喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2303 試験）

群	投与（週）	トラフ（pg/mL）	Cmax（pg/mL）
QMF149 150/80 µg	4	85.5 (42.6)	328 (106)
QMF149 150/80 µg	12	82.8 (27.1)	308 (89.5)

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-8
Mean (SD)

2）MF

QMF149 150/80 µg（低用量）及び MF 200 µg を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータをTable 2-25に示す。

投与 12 週目の MF の血漿中トラフ濃度は，QMF149 150/80 µg 及び MF 200 µg で，それぞれ 7.4 及び 20.5 pg/mL，Cmax はそれぞれ 54 及び 67.8 pg/mL であり，血漿中トラフ濃度及び Cmax ともに，QMF149 及び MF 間で同程度であった

Table 2-25　喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2303 試験）

群	投与（週）	トラフ（pg/mL）	Cmax（pg/mL）
QMF149 150/80 µg	4	10.1 (19.3)	58 (37)
QMF149 150/80 µg	12	7.4 (7.9)	54 (13.8)
MF 200 µg	4	10.5 (10.4)	42.9 (18.5)
MF 200 µg	12	20.5 (41)	67.8 (61.4)

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-10
Mean (SD)

2.4　QVM149（インダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム及び MF）

2.4.1　健康被験者における試験

該当なし。

2.4.2　喘息患者における試験

2.4.2.1　喘息患者における QVM の投与時期（朝及び夕）の検討（QVM149B2209 試験）

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，3 期，6 投与順序のクロスオーバー試験であり，低～中用量 ICS で治療中の持続型喘息患者 37 名を対象に，QVM 中用量（LABA/LAMA/ICS：150/50/80 µg）を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 14 日間投与（朝又は夕）したときの有効性（主要評価項目：Day 14 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$）及び安全性を比較した。なお，本試験各投与期の間に 14～21 日間の休薬期間を設けた。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 75.8%（9.04），気道可逆性の平均値（SD）は 18.9%（7.83）であった。約 84%の被験者が低用量 ICS で治療中であった。なお，治験薬の投与開始前に治療中の ICS は中止した。

QVM 中用量 1 日 1 回，14 日間投与したときの有効性の概要をTable 2-26に示す。

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（90% CI）］は，朝投与で 0.610（0.538，0.681） L，夕投与で 0.615（0.544，0.687） 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（90% CI）］は−0.0057（−0.0760，0.0647） L で

あり，気管支拡張効果に対する投与時間（朝又は夕）の明らかな影響は認められなかった。トラフ FEV_1 及び PEF の朝と夕投与の比較でも主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

Table 2-26 QVM 中用量を 14 日間投与したときの有効性の概要（QVM149B2209 試験）

Parameters (units)	QVM149 vs. Placebo LS mean Treatment difference (90% CI)	
	QVM149 150/50/80 µg a.m. dosing vs. Placebo	QVM149 150/50/80 µg p.m. dosing vs. Placebo
Primary endpoint		
FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ (L)	0.610 (0.538, 0.681)	0.615 (0.544, 0.687)
Secondary endpoints		
Morning trough FEV_1 (L)	0.621 (0.534, 0.708)	0.735 (0.647, 0.823)
Evening trough FEV_1 (L)	0.555 (0.472, 0.638)	0.481 (0.396, 0.567)
Morning average PEF (L/min)	72.1 (61.3, 82.9)	86.9 (76.1, 97.8)
Evening average PEF (L/min)	73.1 (61.9, 84.2)	58.7 (47.5, 69.9)

Source: 5.3.4.2-7-QMF149B2209 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2

QVM 中用量を朝又は夕投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は QVM 朝投与で 51.4%（18/35 名），夕投与で 65.7%（23/35 名），及びプラセボ群で 50.0%（18/36 名）であり，投与間で同程度であった。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。高度の有害事象が朝投与で 2 件（インフルエンザ，細菌性食中毒）認められたが，治験薬との関連性はなしと判断された。発現率が最も高かった有害事象は頭痛，上咽頭炎及び口腔咽頭痛であった。死亡，SAE 及び投与中止に至った副作用は認められなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.4.2.2 喘息患者における検証試験（QVM149B2302 試験）

本試験は多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照の並行群間比較試験（第 III 相）であり，LABA/中～高用量 ICS の治療歴が 3 ヵ月以上の持続型喘息患者 3,092 名を対象に，QVM149 中用量（インダカテロール/グリコピロニウム/MF：150/50/80 µg）及び高用量（150/50/160 µg）を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 52 週間投与したときの有効性（主要評価項目：投与 26 週後のトラフ FEV_1）及び安全性を，対応する用量の QMF149［（中用量（インダカテロール/MF：150/160 µg）及び高用量（150/320 µg））及び S/F 50/500 µg（ディスカスで 1 日 2 回投与）と比較した。なお，QVM149 中の MF の用量と対応する QMF149 中の MF の用量が異なるが，MF の用量は FPM が一致するように調整した（Table 1-2）。薬物動態は 270 名の被験者で，投与後 4 週目及び 12 週目の投与 25 分前，投与 2 分後，投与 15 分後，及び投与 1 時間後のインダカテロール，グリコピロニウム（QVM149 投与群のみ）及び MF の血漿中濃度を評価した。

1）インダカテロール

QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータをTable 2-27に示す。

投与 12 週目のインダカテロールの血漿中トラフ濃度は，QVM149 150/50/160 µg（高用量）及び QVM149 150/50/80 µg（中用量）でそれぞれ 96.6 及び 101 pg/mL，QMF149 150/320 µg（高用量）及び QMF149 150/160 µg（中用量）でそれぞれ 84.7 及び 87 pg/mL であった。Cmax は，QVM149 150/50/160 µg 及び QVM149 150/50/80 µg でそれぞれ 275 及び 286 pg/mL，QMF149 150/320 µg 及び QMF149 150/160 µg でそれぞれ 262 及び 265 pg/mL であった。血漿中トラフ濃度及び Cmax ともに QVM149 及び QMF149 の用量間で同程度であった。

Table 2-27 喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2302 試験）

群	投与（週）	トラフ（pg/mL）	Cmax（pg/mL）
QVM149 150/50/160 µg	4	89 (47.2)	274 (128)
QVM149 150/50/160 µg	12	96.6 (50.9)	275 (126)
QVM149 150/50/80 µg	4	77.6 (35.6)	275 (99.2)
QVM149 150/50/80 µg	12	101 (56.6)	286 (97.8)
QMF149 150/320 µg	4	83 (67.8)	268 (123)
QMF149 150/320 µg	12	84.7 (41.9)	262 (91.2)
QMF149 150/160 µg	4	85.4 (37.9)	273 (140)
QMF149 150/160 µg	12	87 (44.8)	265 (112)

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-8
Mean (SD)

2）グリコピロニウム

QVM149 を反復吸入投与したときのグリコピロニウムの PK パラメータをTable 2-28に示す。

投与 12 週目のグリコピロニウムの血漿中トラフ濃度は，QVM149 150/50/160 µg（高用量）及び QVM149 150/50/80 µg（中用量）でそれぞれ 13.1 及び 12.3 pg/mL，Cmax はそれぞれ 141 及び 158 pg/mL で，血漿中トラフ濃度及び Cmax ともに QVM149 の用量間で同程度であった。

Table 2-28 喘息患者に QVM149 を反復吸入投与したときのグリコピロニウムの PK パラメータ（QVM149B2302 試験）

群	投与（週）	トラフ（pg/mL）	Cmax（pg/mL）
QVM149 150/50/160 µg	4	14.6 (18.2)	154 (104)
QVM149 150/50/160 µg	12	13.1 (11.4)	141 (113)
QVM149 150/50/80 µg	4	10.4 (5.2)	161 (92.6)
QVM149 150/50/80 µg	12	12.3 (7.5)	158 (106)

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-9

Mean (SD)

3）MF

QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータをTable 2-29に示す。

投与 12 週目の MF の血漿中トラフ濃度は，QVM149 150/50/160 µg（高用量） 及び QMF149 150/320 µg（高用量）でそれぞれ 32.9 及び 35.4 pg/mL，QVM149 150/50/80 µg（中用量）及び QMF149 150/160 µg（中用量）でそれぞれ 19.1 及び 23.8 pg/mL であった。Cmax は，QVM149 150/50/160 µg（高用量） 及び QMF149 150/320 µg（高用量）でそれぞれ 189 及び 158 pg/mL，QVM149 150/50/80 µg（中用量）及び QMF149 150/160 µg（中用量）でそれぞれ 111 及び 94.1 pg/mL であった。血漿中トラフ濃度及び Cmax ともに，QVM149 と QMF149 の対応する MF の用量間で同程度であった。

Table 2-29 喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2302 試験）

群	投与（週）	トラフ（pg/mL）	Cmax（pg/mL）
QVM149 150/50/160 µg	4	32.7 (29.6)	196 (75.7)
QVM149 150/50/160 µg	12	32.9 (34.4)	189 (77.5)
QVM149 150/50/80 µg	4	18.2 (19.8)	119 (47.6)
QVM149 150/50/80 µg	12	19.1 (25.7)	111 (37.4)
QMF149 150/320 µg	4	35.2 (38.7)	159 (62)
QMF149 150/320 µg	12	35.4 (37.4)	158 (49.5)
QMF149 150/160 µg	4	28.8 (33.2)	100 (49.7)
QMF149 150/160 µg	12	23.8 (28.4)	94.1 (37.6)

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-10

Mean (SD)

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

Concept1 を用いて QMF149 並びに，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。また，喘息患者の定常状態における QMF149 の各成分の Ctrough,ss は，COPD 患者のインダカテロール単剤及び喘息患者の MF 単剤と同程度であった。以上のことから，吸収，分布，代謝，排泄，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 QMF149 に外挿することができると考えられる。

3.1.1 吸収

3.1.1.1 経口及び肺吸収

QMF149 を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの検討は実施していないが，インダカテロール及び MF 単剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティの結果が得られている。QMF149 を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の曝露量は，対応する用量での単剤投与時の曝露量と同程度であったことから（QMF149E2102 試験），QMF149（150/80 µg，150/160 µg 及び 150/320 µg）吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティは各単剤の吸入投与時と同様と考えられる。

QMF149 の各成分について，単剤の吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ，並びに肺及び消化管吸収からの全身曝露量への寄与率を示す（Table 3-1）。各パラメータの詳細は 2.7.1-3.1 項を参照。

Table 3-1 QMF149 を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ並びに肺及び消化管吸収率の推定値

パラメータ	インダカテロール	MF
絶対的バイオアベイラビリティ（%）	45%	1%未満～10%未満
肺吸収（%）	74%	90%
消化管吸収（%）	26%	10%

Source：2.7.1-3.1 項

3.1.1.2 食事の影響

QMF149 は吸入投与されるため，薬物動態に及ぼす食事の影響は検討していない。

3.1.2 用量比例性

3.1.2.1 QMF149 の用量比例性

QMF149 投与時の MF の用量比例性を健康被験者（QMF149E1101 試験）及び喘息患者（QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験）の結果を用いて検討した。なお，QMF149 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。

3.1.2.1.1 健康被験者

健康被験者における QMF149 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 Concept1 を用いて QMF149 低用量及び QMF149 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（QMF149E1101 試験）。

投与 14 日目の QMF 低用量に対する高用量の MF の血漿中曝露量の幾何平均値の比（90% CI）について，AUC0-24h は日本人 3.77（3.55，4.00），白人 3.89（3.66，4.12）であり，Cmax は日本人 3.28（3.10，3.48），白人 3.47（3.28，3.67）であった。投与初日では，AUC0-24h は日本人 3.70（3.49，3.93），白人 3.96（3.73，4.21）であり，Cmax は日本人 3.10（2.89，3.33），白人 3.40（3.16，3.65）であった（Table 2-17）。

QMF149 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 日目で 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。一方，Cmax はいずれも用量比を下回る増加であった。

3.1.2.1.2 喘息患者

喘息患者における QMF149 投与時の MF の用量比例性は，2 試験（QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験）の結果を併合した母集団薬物動態解析（QVM149B-PopPK-Report）により評価した。両試験とも，QMF149 150/160 µg（中用量）及び 150/320 µg（高用量）が喘息患者に投与された。

母集団 PK モデルからシミュレーションで求めた QMF149 高用量の平均 AUC0-24h は 1590 h·pg/mL であり，QMF149 中用量（957 h·pg/mL）と比較して 1.7 倍で用量比 2 に比べ小さかった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-5）。同様に母集団 PK モデルからシミュレーションで求めた QMF149 高用量の平均 Cmax は 151 pg/mL であり，QMF149 中用量（90.9 pg/mL）と比較して 1.7 倍であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-6）。QMF149 低用量が投与された試験（QVM149B2303 試験）では Cmax にほぼ相当すると考えられる投与後 1 時間値の評価であるが，試験間比較の結果，QMF149 高用量のシミュレーションで求めた Cmax は，QMF149 低用量の投与 12 週目の投与後 1 時間の血漿中濃度（53.4 pg/mL：5.3.5.1-2-QVM149B2303 試験-Table 14.2-11.2）と比較して 2.8 倍で，用量比 4 に比べて小さかった。以上の結果から，喘息患者における QMF149 投与時の MF の曝露の増加は用量比を下回った。

3.1.2.2 インダカテロール単剤の用量比例性

3.1.2.2.1 喘息患者

インダカテロールの用量比例性は，Concept1 を用いてインダカテロールを 75 及び 150 µg で反復吸入投与したときの喘息患者の結果（QMF149E2203 試験）を用いて評価した。

投与初日及び 14 日目共に，インダカテロール 150 µg 群はインダカテロール 75 µg 群に対して用量比と同程度の曝露量（AUClast 及び Cmax）の増加を示した（Table 2-4）。

3.1.2.3 MF 単剤の用量比例性

3.1.2.3.1 健康被験者

健康被験者における MF の用量比例性は，Concept1 を用いて MF を 50～400 µg の範囲で単回吸入投与したときの結果（QMF149E2101 試験）を用いて評価した（Table 3-2）。

50～400 µg 用量範囲において，パワーモデルによる解析で AUC の傾きの推定値はほぼ 1 であり，MF の AUC は用量比例的に増加した。Cmax の傾きの推定値は 0.90 であり，用量比をわずかに下回ったが，ほぼ用量比例的に増加した。

Table 3-2 健康被験者に Concept1 を用いて MF を単回吸入投与したときの用量比例性（QMF149E2101 試験）

PK パラメータ（単位）	傾きの推定値	傾きの 90%信頼区間	
		下限	上限
Cmax (pg/mL)	0.90	0.83	0.96
AUClast (h·pg/mL)	0.98	0.92	1.04
AUCinf (h·pg/mL)	0.97	0.91	1.03
AUC0-24h (h·pg/mL)	0.96	0.90	1.02

Source：5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験-Table14.2-1.4a

3.1.2.3.2 喘息患者

喘息患者における MF の用量比例性は，Concept1 を用いて MF を 80 及び 320 µg，又はツイストヘラーを用いて MF を 200 及び 800 µg で反復投与したときの結果（QMF149E2201 試験）を用いて評価した（Table 2-11）。

Concept1 及びツイストヘラーともに，投与初日及び投与 28 日目の低用量群と比較した高用量群の曝露の増加の程度は，用量比を下回った。

3.1.3 健康被験者の薬物動態

QMF149 を単回投与したときの薬物動態は，日本人及び白人健康被験者を対象とした QMF149E1101 試験（QMF149 150/80 µg 及び 150/320 µg）の投与初日で評価した。QMF149 を反復投与したときの薬物動態は，QMF149E1101 試験及び外国人健康被験者を対象とした QMF149E2102 試験（QMF149 150/320 µg）で評価した。

3.1.3.1 最高血漿中濃度到達時間（Tmax）

インダカテロールは Concept1 を用いて QMF149 又は単剤のインダカテロール酢酸塩 150 µg として吸入投与後，速やかに吸収された。健康被験者に QMF149 を単回投与及び反復投与したとき又はインダカテロール 150 µg 単剤を反復投与したときのインダカテロールの Tmax（中央値）はいずれも 0.25 時間（範囲：0.17～0.5 時間）であった（Table 2-13，Table 2-18）。

MF は Concept1 を用いて QMF149 又は単剤の MF 320 µg を吸入投与後，速やかに吸収された。健康被験者に QMF149 150/320 µg を単回投与及び反復投与したときの MF の Tmax（中央値）は 2 時間（範囲：0.25～3 時間）であった（Table 2-15）。健康被験者に MF 320 µg 単剤を反復投与したときの Tmax（中央値）は 1.23 時間（範囲：0.23～3 時間）であった（Table 2-20）。

3.1.3.2 全身曝露量（Cmax 及び AUC）

全体として，QMF149 を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の定常状態における Cmax 及び AUC0-24h は，単剤投与時と比較して同程度であった。また，インダカテロール及び MF を同時に投与したとき，薬物間相互作用は認められなかった（Table 2-19，Table 2-21）。

3.1.3.3 定常状態における濃度／トラフ濃度（Cmin,ss）

インダカテロール及び MF の血漿中トラフ濃度は，QMF149 又は各単剤として反復吸入投与したとき，投与 12 日目から 14 日目まで同程度で推移し，投与 12 日目までに定常状態に到達したと考えられた（Table 3-3）。投与 14 日目のインダカテロールの Cmin,ss は QMF149 及び単剤で，それぞれ 58.0 及び 52.3 pg/mL，MF は 18.7 及び 18.4 pg/mL と同程度であった。

インダカテロール及び MF の Cav,ss についても，QMF149 と単剤は同程度で，同様の傾向が認められた（Table 2-18，Table 2-20）。

健康被験者を対象にインダカテロール 150，300，及び 600 µg を Concept1 を用いて 14 日間反復吸入投与したときに得られた血清中曝露量より，インダカテロールは投与後 14 日目までには定常状態に達することが示された（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.1.5 項）。

Table 3-3 健康被験者に QMF149 又は各単剤を反復投与したときのインダカテロール及び MF のトラフ濃度（QMF149E2102 試験）

成分	投与日（投与前に採血）	群	血漿中濃度 (pg/mL)
インダカテロール	12 日目	QMF149 150/320 µg	65.5 (30.3) [59]
		インダカテロール 150 µg	56.9 (24.4) [60]
	13 日目	QMF149 150/320 µg	65.7 (26.3) [59]
		インダカテロール 150 µg	58.1 (24.0) [60]
	14 日目	QMF149 150/320 µg	58.6 (24.8) [59]
		インダカテロール 150 µg	52.5 (22.4) [57]
MF	12 日目	QMF149 150/320 µg	22.0 (30.4) [59]
		MF 320 µg	22.1 (31.8) [59]
	13 日目	QMF149 150/320 µg	21.7 (30.6) [59]
		MF 320 µg	21.6 (32.6) [57]
	14 日目	QMF149 150/320 µg	19.2 (32.5) [59]
		MF 320 µg	19.3 (33.6) [58]

Source：5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table14.2-1.1，Table14.2-1.2
Mean (CV%) [N]

3.1.3.4 累積率

健康被験者に QMF149 を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのインダカテロールの累積率（Racc）は， AUC0-24h で 2.80～3.16，Cmax で 1.53～1.61 であった（Table 2-13）。MF の Racc は， AUC0-24h で 1.61～1.71，Cmax で 1.49～1.58 であった（Table 2-15）。

健康被験者を対象にインダカテロール 150，300，及び 600 µg を Concept1 を用いて 14 日間反復吸入投与したときに得られた血清中曝露量より，Cmax 及び AUC0-24h より求めた 14 日間反復吸入投与後の Racc の平均値は，それぞれ 1.65～1.85 及び 2.93～3.48 であった（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.1.5 項）。

3.1.4 喘息患者の薬物動態

3.1.4.1 QMF149

喘息患者における QMF149 投与後のインダカテロール及び MF の薬物動態，並びにツイストヘラーを用いて MF 単剤投与後の MF の薬物動態は，第 III 相試験（QVM149B2301，QVM149B2302 及び QVM149B2303 試験）におけるスパース PK データから構築した母集団薬物動態解析により評価した（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。

喘息患者を対象とした第 III 相試験において，QMF149 高用量，中用量及び低用量で得られた定常状態のインダカテロールの血漿中トラフ濃度（Ctrough,ss）は，COPD 患者を対象としたインダカテロールマレイン酸塩 150 µg 単剤投与時の血漿中トラフ濃度（Demin et al. 2016）と同程度

であった。定常状態の MF の Ctrough,ss は，QMF149 高用量，中用量及び低用量と，それぞれ対応するツイストヘラーを用いた MF 単剤間で同程度であった（2.7.1-3.1.3.2.2 項）。

3.1.4.2 インダカテロール

喘息患者にインダカテロール単剤を吸入投与したときの薬物動態は，インダカテロールマレイン酸塩と酢酸塩の比較試験（QVM149B2203）で評価した。

喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩を反復吸入投与したときの定常状態における PK パラメータは，両塩間で同程度であった。マレイン酸塩に対する酢酸塩の PK パラメータの幾何平均値の比（90% CI）は，Cmax,ss で 0.891（0.847，0.939），AUC0-24h,ss で 0.897（0.854，0.942）であり（5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2），定常状態における曝露量は，酢酸塩とマレイン酸塩間で同程度であった。

3.1.4.3 MF

喘息患者に Concept1（80 µg 及び 320 µg）又はツイストヘラー（200 µg 及び 800 µg）により MF を 4 週間投与した試験（QMF149E2201 試験）で，MF の薬物動態を評価した。

血漿中 MF 濃度は，いずれの吸入器も吸入投与後に急速に上昇し，投与後約 1 時間で Cmax に達した。投与 28 日目の MF の Cmax 及び AUC は，Concept1 を用いた MF 投与（80 µg 及び 320 µg）と対応する MF 用量のツイストヘラーを用いた MF 投与（200 µg 及び 800 µg）間で同程度であった（Table 2-11）。

3.1.5 分布

QMF149 の個々の成分であるインダカテロールと MF の血球移行及び血漿蛋白結合率は，単剤開発時に検討されている（1.13.1-1-オンブレス CTD）。血球移行及び血漿蛋白結合率は，インダカテロールと MF を FDC にすることにより変動することは考えられないため，QMF149 を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

3.1.5.1 インダカテロール

点滴静注後のインダカテロールの分布容積は 2560 L であり，広範な分布を示した。*in vitro* ヒト血清中及びヒト血漿中蛋白結合率はそれぞれ 94.1%～95.3%及び 95.1%～96.2%であった（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.1.2 項）。

3.1.5.2 MF

MF を静脈内投与したときの定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state, Vss）は 152 L である。*In vitro* ヒト血漿蛋白結合率は，99.0%～99.5%である。

3.1.6 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，QMF149 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（QMF149E2102 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，QMF149，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（Table 2-19，Table 2-21）。したがって，QMF149 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 の既知のデータを以下に要約する（1.13.1-1-オンブレス CTD）。

3.1.6.1 インダカテロール

In vitro の結果から，インダカテロールは主に CYP3A4 により代謝され，グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT1A1 が関与している。ヒト ADME 試験で標識体マレイン酸インダカテロールを経口投与したとき，ヒト血清中には未変化体が最も多く，総放射能濃度の AUC0-24h の 32.5%を占めた。ヒト血清中の総放射能濃度の AUC0-24h に対する代謝物の中では水酸化代謝物（P26.9）が最も多く，その割合は総放射能の 12.4%であった。ヒトにおける主な代謝経路は，1）ベンジル炭素の一水酸化，2）グルクロン酸抱合，3）酸化的開裂，及び 4）N-脱アルキル化反応と推察された（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.1.3 項）。インダカテロールの薬物動態について，UGT1A1 の変異型を有する被験者は，定常状態時では血清中曝露量（Cmax，AUC）は，野生型の被験者の 1.16～1.18 倍であった（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.2.1 項）。

3.1.6.2 MF

In vitro 試験では広範な代謝が確認され，種々の代謝物の一つとして 6β 位水酸化体が同定されている。この β 位水酸化に介在する cytochrome P450（CYP）分子種は主に CYP3A4 であることが確認された。

3.1.7 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。QMF149 の排泄について単剤との差は予想されないため，QMF149 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 の既知のデータを以下に要約する（1.13.1-1-オンブレス CTD）。

3.1.7.1 インダカテロール

日本人健康被験者にインダカテロールを単回吸入投与したときの未変化体の尿中排泄量は投与量の 1.56%～1.88%であった。腎クリアランス（renal clearance，CLr）は 1.19～1.67 L/h であり，全身クリアランス（clearance，CL）（23.3 L/h）との比較から，腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。

放射能標識インダカテロールを経口投与したヒト ADME 試験では，投与量の 85.3%が糞中に排泄され，尿中への排泄率は 9.7%であった。糞中には主に未変化体（投与量の 54.4%），並びに水酸化代謝物（P26.9 及び P30.3）が 17.4%（P26.9）及び 6.33%（P30.3）認められた。

健康被験者にインダカテロールを 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの，定常状態時の Racc より求めた有効半減期（平均値）は，39.8～49.1 時間であった（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.1.4 項）。

3.1.7.2 MF

健康被験者に放射能標識 MF 約 971 μg を吸入投与したとき，放射能は主に糞中に 73.5%排泄され，尿中へ 7.57%排泄された。

MF を吸入投与したときの T1/2（平均値）は 12～13 時間であり，Concept1 及びツイストヘラー間で同程度であった（QMF149E2101 試験）。

3.1.8 母集団薬物動態

喘息患者を対象とした第 III 相試験（QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験）及び第 II 相試験（QMF149E2201 試験）のデータを用いてインダカテロール及び MF それぞれの母集団薬物動態解析を行った（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。インダカテロール及び MF でそれぞれ 359 名（2245 点）及び 687 名（4858 点）の患者データを解析に用いた（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 5-1）。また，喘息患者を対象とした第 III 相試験（QVM149B2303 試験）のデータを加えてモデル診断を行った。それぞれの最終モデルの母集団 PK パラメータ推定値をTable 3-4及びTable 3-5に示す。

3.1.8.1 インダカテロール

母集団薬物動態解析の結果，インダカテロールの喘息患者における吸入投与時の薬物動態は，0 次と一次吸収過程及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで示された。また，ベースモデル構築過程で，試験の効果及び異なる製剤の効果を評価した結果，Vc/F への QVM149B2302 試験の影響が認められた。

共変量の影響を検討した結果，Q/F 及び Vp/F に対する体重の影響をアロメトリックスケール因子として固定値として含めた。さらに，CL/F 及び Vc/F に対する体重，並びに Vc/F に対する日本人及び日本人以外の外国人が，インダカテロールの CL/F 及び Vc/F への影響の大きい予測因子とされた。その他の共変量（性別，年齢，喫煙状況，ベースライン時の FEV_1 及び eGFR）のインダカテロールの CL/F，Vc/F，Vp/F 及び Q/F に対する影響は認められなかった。

Table 3-4 最終モデルのインダカテロールの母集団 PK パラメータ推定値（第 II 相及び第 III 相試験併合）

母集団 PK パラメータ	推定値（%RSE）	Shrinkage (%)
CL/F（L/h）	54 (3%)	
Vc/F（L）	600 (4.7%)	
Q/F（L/h）	380 (3.5%)	
Vp/F（L）	5700 (15%)	
Ka（h^{-1}）	50 (固定)	
0 次吸収時間（h）	0.055 (8.2%)	
0 次吸収で吸収される割合（Fr）	0.33 (15%)	
試験間差		
Vc/F への QVM149B2302 試験の影響	0.25 (21%)	
個体間変動（SD）		
CL/F	0.48 (5.3%)	9%
Vc/F	0.38 (6.4%)	16%
Q/F	0.15 (15%)	78%
Vp/F	1.3 (8%)	45%
Fr	1.2 (14%)	39%
共変量		
CL/F に対する体重の影響	0.28 (46%)	
Vc/F に対する体重の影響	0.43 (29%)	
Vc/F に対する日本人の影響	−0.29 (32%)	
Vc/F に対する日本人以外の外国人の影響	−0.077 (100%)	
Q/F に対する体重の影響	0.75 (固定)	
Vp/F に対する体重の影響	1 (固定)	

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 5-7

%RSE: 推定値の相対 SE = SD／推定値 × 100

3.1.8.2 MF

母集団解析の結果，MF の喘息患者における吸入投与時の薬物動態は，0 次と一次吸収過程及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで示された。また，ベースモデル構築過程で，試験の効果及び異なる製剤の効果を評価した結果，Vc/F への QVM149B2302 試験の試験間差，並びに Vc/F 及び F への製剤間差が認められた。

共変量の影響を検討した結果，Q/F 及び Vp/F に対する体重の影響をアロメトリックスケール因子として固定値として含めた。さらに，CL/F，Vc/F に対する体重，並びに CL/F 及び Vc/F に対するベースラインの FEV_1 が，MF の CL/F 及び Vc/F への影響の大きい予測因子とされた。その他の共変量（性別，人種，年齢，喫煙状況，及び eGFR）の MF の CL/F，Vc/F，Vp/F 及び Q/F に対する影響は認められなかった。

Table 3-5 最終モデルの MF の母集団 PK パラメータ推定値（第 II 相及び第 III 相試験併合）

母集団 PK パラメータ	推定値（%RSE）	Shrinkage (%)
CL/F（L/h）	210 (2.8%)	
Vc/F（L）	1800 (5.2%)	
Q/F（L/h）	250 (7.4%)	
Vp/F（L）	3700 (21%)	
Ka（h^{-1}）	2.4 (9.8%)	
0 次吸収時間（h）	0.01 (固定)	
0 次吸収で吸収される割合（Fr）	0.37 (3.3%)	
相対的バイオアベイラビリティ（F）	1 (固定)	
試験間差		
Vc/F への QVM149B2302 試験の影響	0.19 (30%)	
個体間変動（SD）		
CL/F	0.49 (3.4%)	10%
Vc/F	0.39 (4.6%)	21%
Q/F	0.39 (16%)	79%
Vp/F	2 (7.5%)	56%
Fr	0.22 (14%)	76%
共変量		
CL/F に対する体重の影響	0.34 (28%)	
CL/F に対するベースラインの FEV_1 の影響	−0.17 (38%)	
Vc/F に対する体重の影響	0.33 (27%)	
Vc/F に対するベースラインの FEV_1 の影響	−0.23 (27%)	
Q/F に対する体重の影響	0.75 (固定)	
Vp/F に対する体重の影響	1 (固定)	
第 III 相試験の製剤間差		
Vc/F に対する MF ツイストヘラー	0.66 (11%)	
Vc/F に対する QVM149	−0.32 (19%)	
F に対する MF ツイストヘラー	−0.29 (15%)	
F に対する QMF 中用量及び QVM 中用量	0.18 (19%)	
第 II 相試験の製剤間差		
Vc/F に対する MF 高用量ツイストヘラー	0.3 (29%)	
Vc/F に対する MF 低用量ツイストヘラー	0.38 (24%)	
Vc/F に対する MF 高用量	0.26 (33%)	
Vc/F に対する MF 低用量	0.16 (61%)	
F に対する MF 高用量ツイストヘラー	−0.2 (25%)	
F に対する MF 低用量ツイストヘラー	0.43 (15%)	
F に対する MF 高用量	−0.19 (24%)	
F に対する MF 低用量	0.072 (100%)	
Vp/F に対する 400 µg ツイストヘラー吸入器	−0.96 (50%)	
Vp/F に対する 200 µg ツイストヘラー吸入器	−2.7 (22%)	

Source：5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 5-13

%RSE: 推定値の相対 SE = SD／推定値 × 100

母集団薬物動態解析からシミュレーションした結果， MF 高用量間の比較で，MF 高用量（ツイストヘラーによる 400 µg 1 日 2 回投与）の AUC0-24h は QMF149 高用量（150/320 µg）より 25%低かった。MF 中用量間の比較で，MF 中用量（ツイストヘラーによる 400 µg 1 日 1 回投与）の AUC0-24h は QMF149 中用量（150/160 µg）より 37%低かった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-5）。第 III 相試験で評価された喘息患者の PK パラメータのばらつきを考慮すると，これらの差に臨床的な意味はないと考えられる。

3.1.9 部分集団における薬物動態

3.1.9.1 患者と健康被験者

喘息患者を対象とした QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験で得られた QMF149 投与後のインダカテロール及び MF の血漿中濃度から母集団薬物動態解析により算出した PK パラメータと健康被験者（QMF149E2102 試験）で得られた PK パラメータを比較した（Table 3-6）。

母集団薬物動態モデルからシミュレートした喘息患者のインダカテロールの AUC0-24h は健康成人より約 1.4 倍高かった。シミュレートした喘息患者の MF の AUC0-24h は健康成人より約 11%低かった。

母集団薬物動態モデルからシミュレートした喘息患者のインダカテロール及び MF の Cmin は健康成人より高かったが，2 倍未満であった。

全体として，第 III 相試験で評価された喘息患者の PK パラメータのばらつきを考慮すると，これらの差に臨床的な意味はないと考えられる。

Table 3-6 喘息患者及び健康被験者に QMF149 を 1 日 1 回反復吸入投与したときのインダカテロール及び MF の定常状態における PK パラメータの比較

試験及び成分	集団	Cmax,ss (pg/mL)	AUC0-24h,ss (h·pg /mL)	Cmin,ss (pg/mL)
インダカテロール				
QMF149E2102 試験	健康成人	374 (105)	2180 (511)	58.0 (14.1)
母集団薬物動態解析 (QMF149 150/320 µg)	喘息患者	343 (126)	3014 (1395)	101 (55.9)
MF				
QMF149E2102 試験	健康成人	217 (45.6)	1780 (402)	18.7 (5.84)
母集団薬物動態解析 (QMF149 150/320 µg)	喘息患者	151 (53.8)	1590 (822)	34.6 (28.9)

Source：5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.6，5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-1，Table 6-2，Table 6-5，Table 6-6，Table 9-13，Table 9-15

Mean (SD)

喘息患者は 75 kg としてシミュレートした

QMF149E2102 試験では QMF149 150/320 µg を投与した

3.1.9.2 性別

母集団薬物動態解析（300 名の男性及び 398 名の女性，5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 5-4）の結果，QMF149 投与後のインダカテロール及び MF の CL/F に性別の影響は認められなかった。

3.1.9.3 体重

母集団薬物動態解析の結果，体重（検討範囲：33.6～156 kg）はインダカテロールの CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F に対して，MF の CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F に対して影響を及ぼすことが示された。

インダカテロール

第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析からシミュレーションした結果，55 kg 及び 105 kg の体重の患者は，体重 75 kg の患者と比較して，AUC0-24h がそれぞれ 10%増加及び 10%減少した。Cmax はそれぞれ 12%増加及び 12%減少した（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-1，Table 6-2）。

MF

第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析から FEV_1 が 2 L の患者をシミュレーションした結果，55 kg 及び 105 kg の体重の患者は，体重 75 kg の患者と比較して，AUC0-24h がそれぞれ 11%増加及び 11%減少した。Cmax はそれぞれ 11%増加及び 11%減少した（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-5，Table 6-6）。

3.1.9.4 民族

QMF149 の薬物動態の日本人と外国人の比較は，日本人及び白人健康被験者を対象とした QMF149E1101 試験で検討した。また，E1101 試験での比較に加え，喘息患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析により QMF149 の薬物動態に対する民族（日本人）の影響を検討した。

3.1.9.4.1 健康被験者

日本人及び白人健康男性被験者を対象に，QMF149 低用量及び QMF149 高用量を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのインダカテロール及び MF の薬物動態について検討した（QMF149E1101 試験）。

投与 14 日目の定常状態におけるインダカテロールの PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24h）の幾何平均値の比（日本人／白人）は，両用量群とも 1.19～1.23 の範囲であった（Table 2-14）。また，投与 14 日目の定常状態における MF の PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24h）の幾何平均値の比（日本人／白人）は，両用量群とも 1.17～1.30 の範囲であった（Table 2-16）。白人被

験者の平均体重は日本人被験者よりも重く（約 14%），日本人被験者においてインダカテロール及び MF の曝露量がわずかに高かった原因の一つと考えられた。

全体として，健康被験者に QMF149 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。

3.1.9.4.2 喘息患者

第 II 相及び第 III 相試験結果を用いた母集団薬物動態解析において，インダカテロール及び MF の CL/F 及び Vc/F に対する人種の影響を検討した。喘息患者の人種は 523 名の白人，115 名のアジア人，7 名の黒人，23 名のアメリカ先住民，及び 30 名のその他の人種であった。アジア人患者 115 人のうち 107 名は日本人であったことから，白人（523 名），日本人（107 名）及びその他（68 名）のグループで，QMF149 の薬物動態に対する民族（日本人）の影響を検討した（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-7）。

インダカテロールについて，75 kg の日本人患者と白人患者におけるシミュレートした AUC0-24h は同程度で，Cmax は日本人患者では白人患者よりも 20%高かった（Table 3-7）。

MF について，AUC0-24h 及び Cmax に民族の影響は認められなかった。

以上の結果より，QMF149 を投与したときのインダカテロール及び MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss に臨床的に意味のある民族の影響は認められなかった。

Table 3-7 民族別の喘息患者（体重 75 kg）におけるインダカテロールの Cmax 及び AUC0-24h の推定値

PK パラメータ	民族	median (90% prediction interval)	mean (SD)	平均値の比
Cmax （pg/mL）	白人	279 (147.3-469)	293 (108)	1.00
	日本人	330 (181-567)	352 (129)	1.20
	その他	292 (155-492)	307 (113)	1.05
AUC0-24h (h·pg /mL)	白人	2700 (1420-5560)	3010 (1400)	1.00
	日本人	2710 (1420-5560)	3010 (1400)	1.00
	その他	2700 (1420-5560)	3010 (1400)	1.00

Source: 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-1，Table 6-2

3.1.9.5 高齢者

高齢被験者を対象とした臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析において，年齢（範囲：11～79 歳，50 歳を標準年齢として評価）はインダカテロール及び MF の CL/F に影響を及ぼさなかった。

3.1.9.6 小児

QMF149 は青年期及び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（12～18 歳）の喘息患者（インダカテロール：4 名，MF：11 名）より得られたデータ（QVM149B2301 試験）に基づくと，インダカテロール及び MF の Ctrough,ss 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（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-11，Table 9-12）。

母集団薬物動態解析において，年齢はインダカテロール及び MF の CL/F に影響を与えなかった。体重はインダカテロール及び MF の薬物動態に影響を与えるが，青年期の患者の体重を 35 kg と想定してシミュレートした AUC0-24h は，典型的な成人（75 kg）患者と比較して，インダカテロールでは 25%高く，MF では 31%高かった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-1, Table 6-5）。

以上より，QMF149 投与後のインダカテロール及び MF の薬物動態は，喘息の成人患者と青年患者（12～18 歳）間で同程度であると考えられる。

3.1.9.7 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした QMF149 の臨床試験は実施していない。QMF149 の薬物相互作用試験（QMF149E2102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果から，QMF149 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 QMF149 に外挿できると考えられる。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 QMF149 の薬物動態への影響は不明である。以下に，単剤投与時の結果を要約する。

インダカテロール

軽度及び中等度肝機能障害患者の血清中曝露量（Cmax，AUC）は，健康被験者のそれぞれ 0.87～1.01 倍，0.77～1.12 倍であった。また，肝機能障害患者の血清中蛋白結合率は，健康被験者と比べ変化はなかった。高度の肝機能障害患者に対する検討は行っていない（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.2.1 項）。

MF

軽度（n = 4），中等度（n = 4）及び高度（n = 4）の肝機能障害患者にツイストヘラーを用いて MF 400 μg を単回吸入投与したとき，MF の Cmax（50～105 pg/mL）が検出されたのは各群で 1～2 例であった。Cmax は肝障害の重症度に伴って増加する可能性はあるが，検出可能な血漿中濃度の検体数はわずかであった（NDA 205641 - Clinical Pharmacology Review）。

3.1.9.8 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした QMF149 の臨床試験は実施していない。QMF149 の薬物相互作用試験（QMF149E2102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果から，QMF149 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，また，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（eGFR）は，インダカテロール及び MF のいずれについても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，単剤の結果を

QMF149 に外挿できると考えられる。QMF149 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，単剤の結果に基づくといずれも用量調節は必要ないと考えられた。以下に，単剤の結果を要約する。

インダカテロール

インダカテロールの尿中排泄率は低いため，腎機能障害患者を対象としたインダカテロールの臨床試験は実施しなかった（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.2.1 項）。

MF

腎機能障害患者を対象とした MF の臨床試験は実施していない。MF の尿中排泄率は低いため，腎機能障害が MF の薬物動態に影響することはないと予想される。放射能標識した MF を吸入投与したとき，放射能は主に糞中に排泄され（73.5%），尿中への排泄はわずかであった（7.57%）。

3.2 薬物間相互作用

3.2.1 *In vitro* 試験

QMF149 の各成分に関する *in vitro* 試験では，インダカテロール及び MF が，主要な CYP による代謝及び臨床的に重要な薬物トランスポーターによる吸収又は分布の影響を受けている薬物の CL を変化させる可能性は低いと考えられた（2.6.4-7 項）。

インダカテロールは，ヒト初代肝細胞における肝酵素，並びに P-glycoprotein（P-gp）及び multidrug resistance associated protein（MRP）2 の誘導能を検討した結果，臨床的に重要な誘導はないことが示唆された（2.6.4-7 項）。

インダカテロール又は MF の代謝を阻害する強力な CYP3A4 阻害薬，あるいはインダカテロールの薬物動態に影響を及ぼす P-gp 阻害薬を除き，併用薬が QMF149 の各成分の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（2.6.4-7 項）。

3.2.2 *In vivo* 試験

3.2.2.1 QMF149

インダカテロールマレイン酸塩及び MF の単剤開発時に実施された *in vitro* 試験及び臨床薬物間相互作用試験に基づくと（1.13.1-1-オンブレス CTD），インダカテロール酢酸塩と MF 間の薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

Concept1 を用いて QMF149，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投与後のインダカテロール及び MF の定常状態の曝露量は，単剤併用と単剤で同程度であった。インダカテロール及び MF の単剤併用と単剤単独の全身曝露量（幾何平均値の比：0.99～1.11）並びに，QMF149 と単剤単独の全身曝露量（幾何平均値の比：1.13～1.19）は同程度であり，薬物間相互作用は認められなかった（QMF149E2102 試験）。

3.2.2.2 インダカテロール

インダカテロールマレイン酸塩の単剤又は配合剤開発時に CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬（ケトコナゾール，エリスロマイシン，ベラパミル及びリトナビル）を用いて薬物間相互作用試験を実施した。P-gp の阻害薬としてベラパミルを併用投与したところ，インダカテロールの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.53 倍及び 1.35～2.00 倍に増加した。CYP3A4 の阻害薬としてエリスロマイシンを併用投与したところ，Cmax が 1.15 倍，AUC が 1.44～1.61 倍に増加した。CYP3A4 及び P-gp の阻害薬としてケトコナゾールを併用投与したところ，Cmax が 1.31 倍，AUC が 1.88～1.92 倍に増加した（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.3.2 項）。リトナビル併用投与時のインダカテロールの Cmax 及び AUC は，インダカテロール単独投与時のそれぞれ 1.08 倍及び 1.58～1.77 倍に増加した（1.13.1-3-ウルティブロ CTD 2.7.2-2.1.2 項）。

以上より，インダカテロールの全身 CL は P-gp 及び CYP3A4 の阻害薬の影響を受け，強力な P-gp 及び CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールの併用によって生じる 2 倍の AUC 増加が最大の影響であると考えられる。主要な試験（QAB149B2334 試験）で 600 µg で 1 年間安全に使用できることが確認された安全性の結果を考慮すると，薬物間相互作用による曝露量の増加は，治療用量 150 µg において安全性の懸念はないと考えられる（1.13.1-1-オンブレス CTD）。

3.2.2.3 MF

MF の吸入投与後の血漿中濃度は非常に低いため，臨床的に意味のある薬物間相互作用が生じる可能性は低い。しかし，強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール及びリトナビル等）の併用により，MF の曝露量が増加する可能性がある。MF を吸入投与時に強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを併用投与したとき，MF の Cmax について，ケトコナゾール併用群では 12 例中 4 例が，プラセボ併用群における最高値を明らかに上回った。

軽度から中等度の持続性喘息患者に，ツイストヘラーを用いて MF 800 µg 1 日 2 回反復吸入投与（Concept1 を用いて MF 320 µg を 1 日 2 回投与に相当）したときの安全性の結果（Affrime et al. 2000b）から，薬物間相互作用による曝露量の増加は，QMF149 中の MF の投与量（Concept1 を用いて 80，160，320 µg を 1 日 1 回吸入投与）において安全性の懸念はないと考えられる。

3.3 薬力学

3.3.1 QVM149 の配合有効成分の薬力学

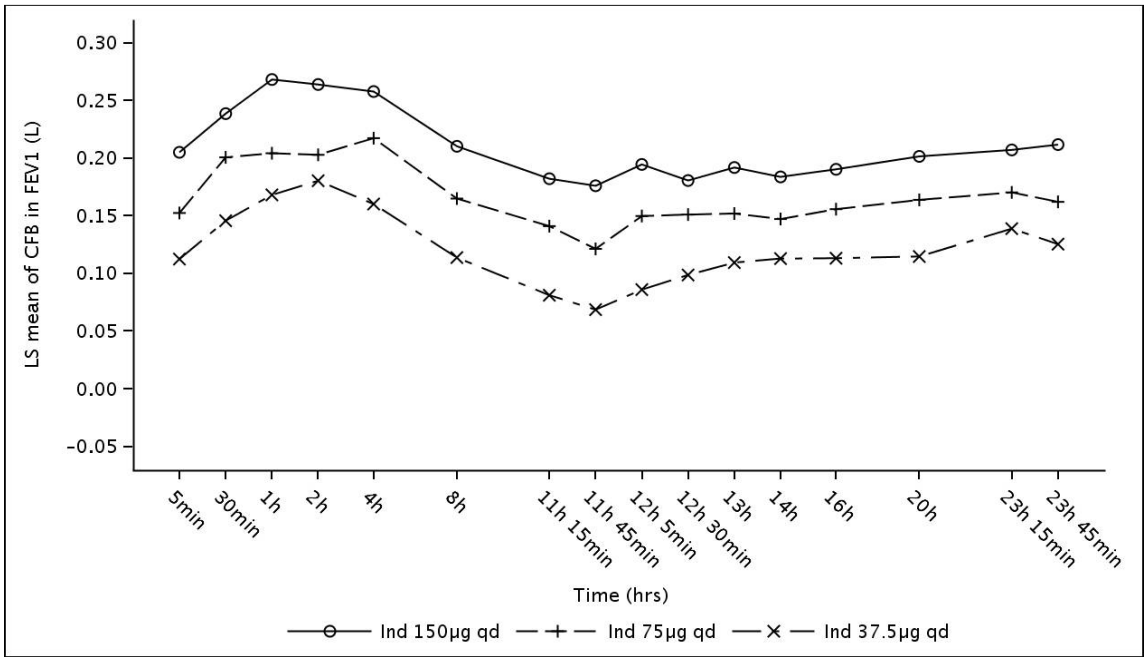
3.3.1.1 インダカテロール

3.3.1.1.1 インダカテロールの Day 1 の気管支拡張効果

QVA149A2210 試験では，ICS 併用下でインダカテロールマレイン酸塩（37.5 µg，55 µg，75 µg，及び 150 µg をそれぞれ 1 日 1 回，27.5 µg 1 日 2 回）を Concept1 を用いて 1 日投与したときの気管支拡張効果（主要評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$）をプラセボと比較した。その結果，インダカテロ

ール投与時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各投与期のベースラインからの変化量（LS mean）は，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べて有意に改善し（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），その改善効果は 150 µg 投与で最も大きかった。また，FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量（LS mean）に 37.5，75，150 µg で用量反応性を認め（Figure 3-1），FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差でも 37.5，75，150 µg で用量反応性が認められた（2.1.2.1 項）。副次評価項目（トラフ FEV_1，ピーク FEV_1 及び FVC $AUC_{0\text{-}24h}$ の各投与期のベースラインからの変化量等）についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

Figure 3-1　FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量（LS mean）の 24 時間プロファイル（QVA149A2210 試験）

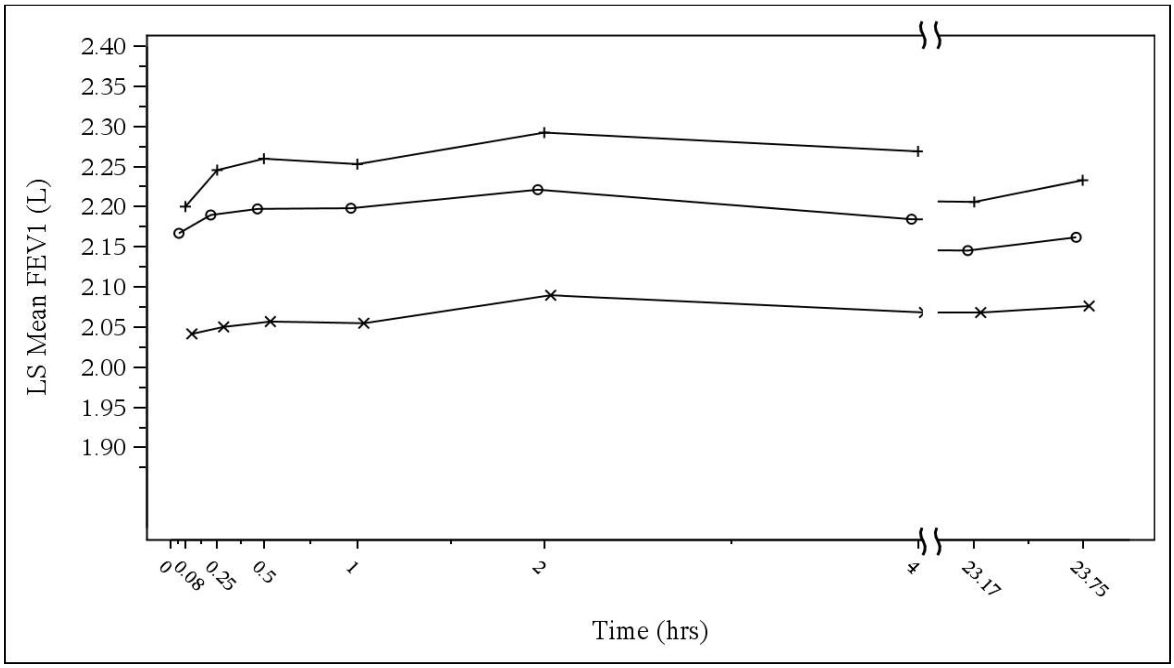


Source: 5.3.4.2-2-QVA149A2210 試験-Table 14.2-1.13

LS: least squares, CFB: change from baseline

QMF149E2203 試験は，ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩 75 µg 及び 150 µg を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 12 週間投与したときの気管支拡張効果（主要評価項目：投与後 12 週のトラフ FEV_1）をプラセボと比較した試験であるが，Day 1 の FEV_1 の 24 時間プロファイルについても評価した。その結果，Day 1 の投与後 5 分～24 時間のすべての評価ポイントにおいて FEV_1 はプラセボに比べて改善し，その効果には用量反応性が認められた（Figure 3-2）。

Figure 3-2 Day 1 の FEV_1 の LS mean の 24 時間プロファイル（QMF149E2203 試験）



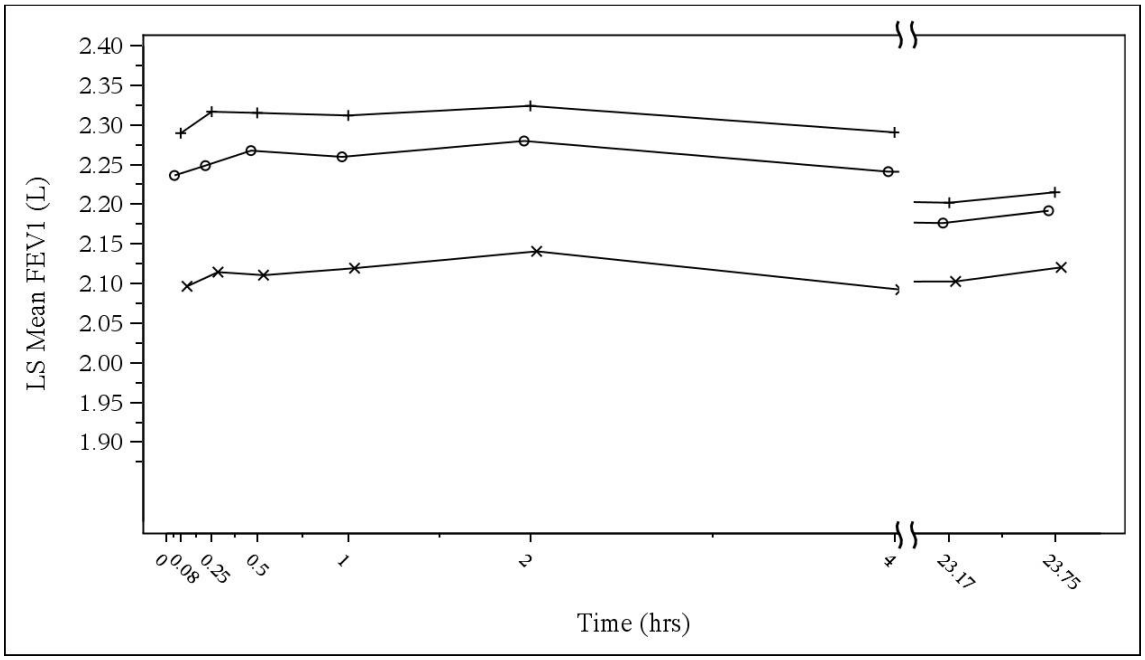
Source: 5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-1.11C1

3.3.1.1.2 インダカテロールの投与後 12 週の気管支拡張効果

QMF149E2203 試験の結果，投与後 12 週のトラフ FEV_1 のプラセボとの群間差［LS mean（95% CI）］は，150 µg 群－プラセボ群で 0.106（0.0403，0.1722） L，75 µg 群－プラセボ群で 0.080（0.0133，0.1471） L であり，いずれの用量もプラセボに比べて有意に改善した（それぞれ $p = 0.002$ 及び $p = 0.019$）。トラフ FEV_1 は，投与後 12 週までのすべての評価ポイントでプラセボ群に比べてインダカテロール群で改善し，改善の程度は一貫して 150 µg 群の方が大きかった（Figure 3-3，Figure 3-4）。副次評価項目であるトラフ FEV_1（Day 2，15，29，57），ピーク FEV_1 及び FVC $AUC_{5min-4h}$，朝夕の PEF 及びレスキュー薬の使用回数についても主要評価項目の結果と同様，改善の程度は 150 µg 群の方が大きかった。

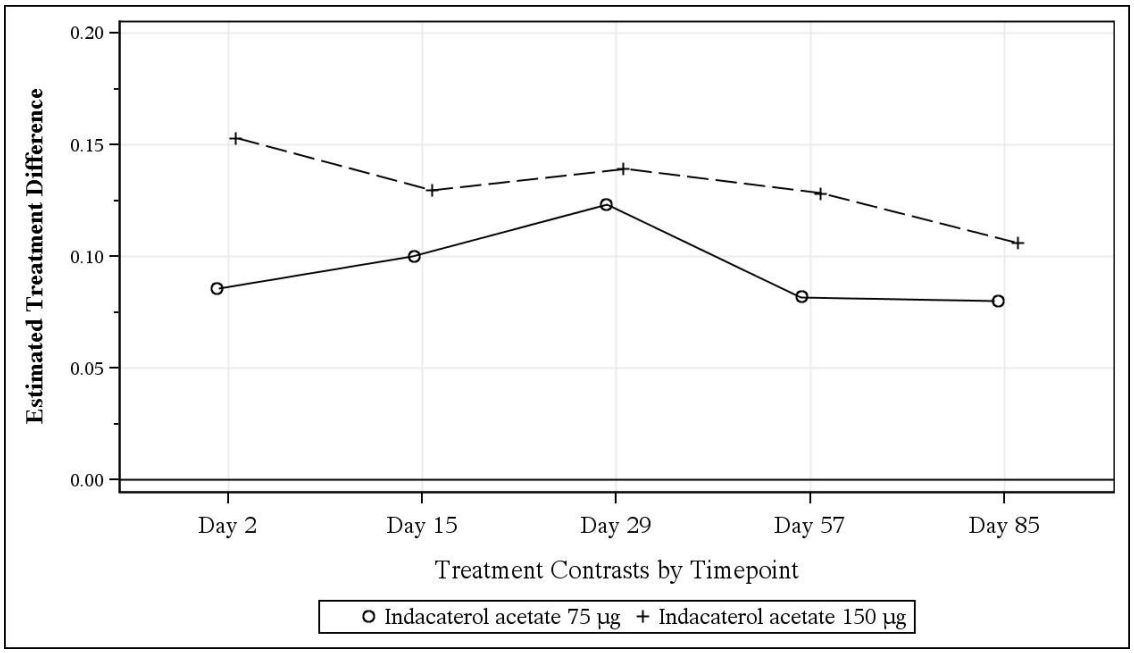
以上より，喘息患者に対して Concept1 を用いて QVM149 を吸入投与するときのインダカテロールの用量を 150 µg とすることは妥当と考えた。

Figure 3-3 投与後 12 週の FEV_1 の LS mean の 24 時間プロファイル（QMF149E2203 試験）



Source: 5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-1.11C1

Figure 3-4 トラフ FEV_1 のプラセボに対するインダカテロール群の変化量の群間差の LS mean（QMF149E2203 試験）



Source: 5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-1.11A1

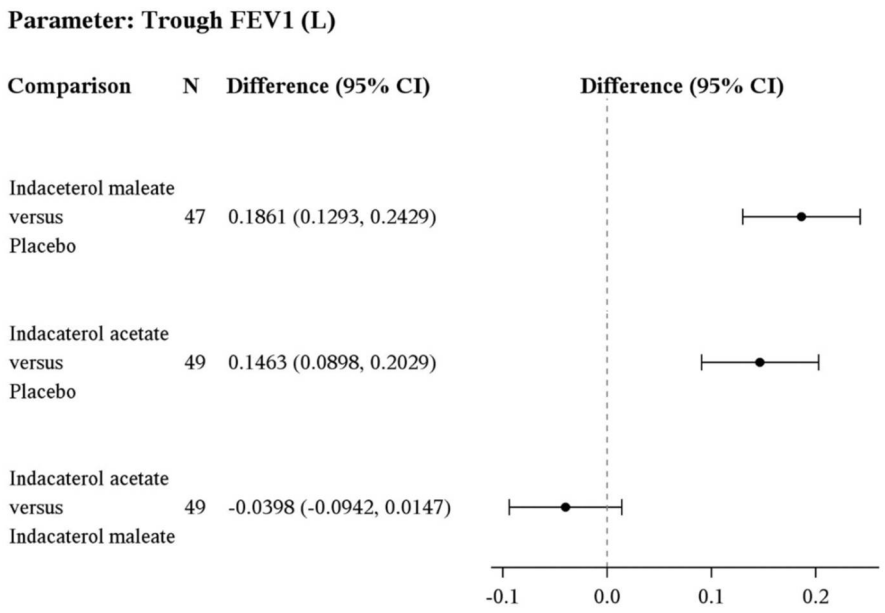
3.3.1.1.3 インダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩との比較

インダカテロールドライパウダー（酢酸塩及びマレイン酸塩）は吸入後に気道粘膜で溶解し，インダカテロール水和カチオン及びそれぞれの酸アニオンを形成する。インダカテロール水和カチオンは，酸アニオン（使用したインダカテロール塩の種類）にかかわらず，気道平滑筋上に存在する β_2 アドレナリン受容体においてアゴニストとして作用する。このため，インダカテロールの薬力学は酸アニオンの違い（塩の違い）に影響されないと考えられる。

QVM149 は市販されているインダカテロールマレイン酸塩とは異なる酢酸塩を含有するため，喘息患者を対象に 2 つの試験（QVM149B2203 試験及び QAB149D2301 試験）を実施し，塩違いのインダカテロールの有効性及び安全性を評価した。

QVM149B2203 試験では，ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩 150 µg を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 14 日間投与したときの気管支拡張効果（主要評価項目：Day 14 のトラフ FEV_1）をプラセボと比較した。その結果，Day 14 のトラフ FEV_1 のプラセボとの群間差［LS mean（95% CI）］は，酢酸塩群－プラセボ群で 0.146（0.090，0.203） L，マレイン酸塩群－プラセボ群で 0.186（0.129，0.243） L であり，いずれもプラセボに比べて有意に改善した（$p < 0.001$）。酢酸塩とマレイン酸塩との比較では，トラフ FEV_1 の群間差に大きな違いはみられなかった（Figure 3-5）。また，咳嗽の発現率はマレイン酸塩 150 µg 群で 23.5%（12/51 名）であったが，酢酸塩 150 µg 群では認められなかった（2.1.2.3 項）。

Figure 3-5　トラフ FEV_1 のプラセボに対するインダカテロール群の変化量の群間差と 95% CI（QVM149B2203 試験）



Source: 5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-2.4.1，Table 14.2-2.4.2

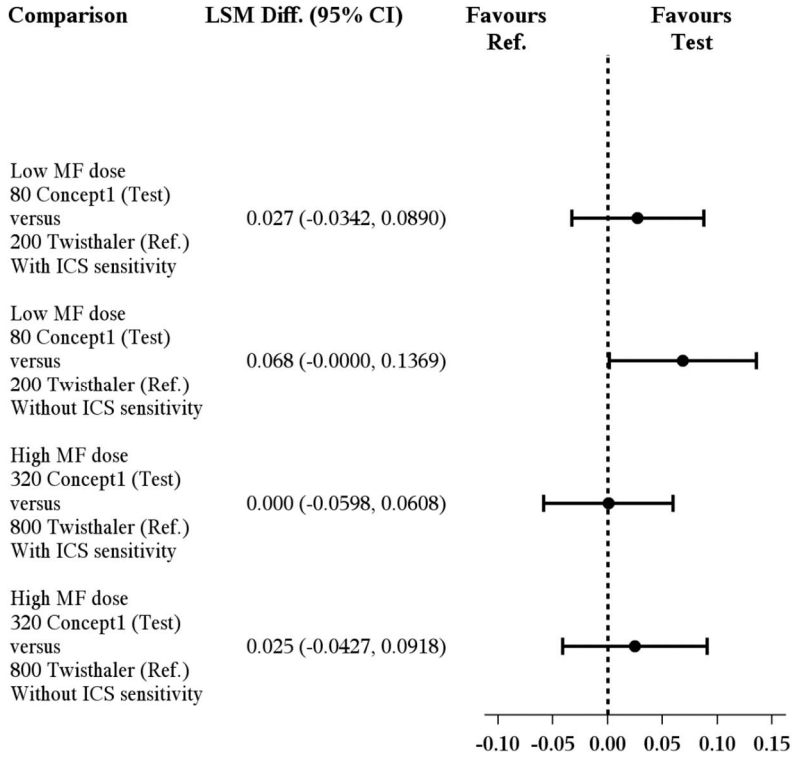
QAB149D2301 試験では，ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩，マレイン酸塩及びキシナホ酸塩（インダカテロールとして 400 µg）を 1 日 1 回，Concept1 を用いて 7 日間投与したときの気管支拡張効果をプラセボと比較した。その結果，QVM149B2203 試験の結果と同様，Day 7 のトラフ FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量のプラセボとの投与間差［LS mean（90% CI）］は，酢酸塩群－プラセボ群で 0.212（0.112，0.311） L，マレイン酸塩群－プラセボ群で 0.208（0.107，0.308） L，キシナホ酸塩群－プラセボ群で 0.216（0.115，0.361） L であり，いずれもプラセボ群に比べて有意に改善した（$p < 0.001$）。また，全身曝露及び PK プロファイルは塩違いのインダカテロール間で同程度であった。

QVM149B2203 試験及び QAB149D2301 試験の結果から，喘息患者にインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩を 150 µg 投与したときの薬力学及び PK は類似することが示された。

3.3.1.2 MF

QMF149E2201 試験では，MF 80 µg 及び 320 µg（MF 80 C 及び MF 320 C）を 1 日 1 回，Concept1 を用いて投与したときの気管支拡張効果を，ツイストヘラーを用いて MF 200 µg 及び 800 µg（MF 200 T 及び MF 800 T）を投与したときの結果と比較した。本試験では，固定効果として投与群，性別，地域，喘息コントロールレベル，共変量としてベースラインの FEV_1 と年齢，変量効果として地域でネストした施設を解析モデルに含めた。トラフ FEV_1 に寄与する ICS 感受性の被験者割合に投与群間で不均等が認められたことから，ICS 感受性を共変量に加えて事後解析を実施した。事後解析の結果，トラフ FEV_1 の MF 80 C 群と MF 200 T 群との群間差［LS mean（95% CI）］は 0.027（−0.0342，0.0890） L，MF 320 C 群と MF 800 T 群では 0.000（−0.0598，0.0608） L であり，対応する投与群間でトラフ FEV_1 に大きな違いはなかった（Figure 3-6）。

Figure 3-6 投与後 4 週のトラフ FEV_1：Concept 1 とツイストヘラーの比較（ベースラインの ICS 感受性を共変量に加えた場合）（QMF149E2201 試験）



Source: 5.3.4.2-6-QMF149E2201 試験-CSR addendum-Table 11-6，Table 11-6a
Low MF dose: LS mean treatment difference between MF 80 µg Concept1 vs. MF 200 µg Twisthaler
High MF dose: LS mean treatment difference between MF 320 µg Concept1 vs. MF 800 µg Twisthaler

3.3.2 QMF149 の薬力学

以下に，結果の要約を示す。

3.3.2.1 FEV_1 の推移

3.3.2.1.1 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，QMF149 の第 III 相試験（QVM149B2301 試験及び QVM149B2303 試験）では，Day 1 投与後のトラフ FEV_1 は対応する用量の MF に比べて改善した。この結果は，MF の持続的な呼吸機能の改善効果，及びインダカテロール単剤の投与後 24 時間にわたる呼吸機能の改善効果とも一致する（5.3.4.2-2-QVA149A2210 試験）。

3.3.2.1.2 長期間投与したとき気管支拡張効果

QVM149B2301 試験では，QMF 高用量及び中用量ともに，効果が減弱することなく 26 週間にわたり呼吸機能（トラフ FEV_1）の改善が持続した（Table 3-8）。

Table 3-8 Pre-dose FEV_1（L）のベースラインからの変化量（反復測定混合効果モデル）（QVM149B2301 試験）

Treatment comparison	Time point	Treatment difference		
		LS mean	95% CI	p-value
QMF149 versus MF				
QMF149 150/320 µg – MF 800 µg	Day 30	0.132	0.094, 0.170	< 0.001
	Day 86	0.122	0.083, 0.161	< 0.001
	Day 183	0.124	0.081, 0.166	< 0.001
QMF149 150/160 µg – MF 400 µg	Day 30	0.196	0.158, 0.234	< 0.001
	Day 86	0.184	0.145, 0.224	< 0.001
	Day 183	0.194	0.151, 0.237	< 0.001
QMF149 versus S/F				
QMF149 150/320 µg – S/F 50/500 µg	Day 30	0.035	−0.002, 0.073	0.065
	Day 86	0.037	−0.002, 0.076	0.065
	Day 183	0.037	−0.006, 0.079	0.09

Source: 5.3.5.1-1-QVM149B2301 試験-Table 14.2-3.1

Note: QMF149 was dosed od; S/F was dosed bid.; S/F: salmeterol/fluticasone

QVM149B2303 試験でも，効果が減弱することなく 12 週間にわたり QMF149 低用量による呼吸機能の改善が持続した。投与後 4 週及び 12 週の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QMF149 低用量群－MF 低用量群）は，それぞれ 0.176（95% CI：0.145，0.207） L 及び 0.177（0.144，0.210） L と一定であった。

以上の結果から，QMF149 は効果が減弱することなく気管支拡張効果が持続することが示された。

3.3.2.2 投与後 1 時間の FEV_1

QVM149B2301 試験（QMF149 の第 III 相試験）では，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 0.241 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。

また，QVM149B2302 試験（QVM149 の第 III 相試験）では，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。

3.3.2.3 投与直後の FEV_1

QVM149B2301 試験では，Day 1 の投与後 5 分から post-dose FEV_1 が有意に改善した（Table 3-9）。Day 1 の投与後 5 分の FEV_1 のベースラインからの変化量は，QMF 高用量群（QMF 150/320 µg）で 0.176 L，MF 高用量群（MF 800 µg）で 0.035 L，QMF 中用量群（QMF149 150/160 µg）で 0.167 L，MF 中用量群（MF 400 µg）で 0.015 L，S/F 50/500 µg 群で 0.122 L であった。また，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，いずれの群間比較でも QMF 群の方が改善した（$p < 0.001$）。

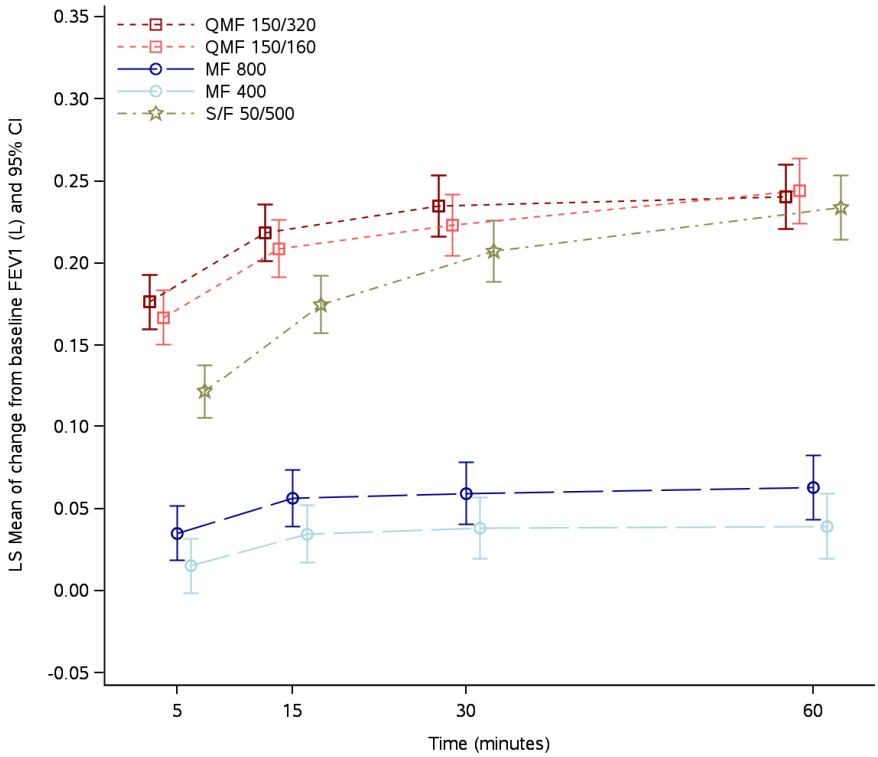
以上の結果から，QMF149 投与後の気管支拡張効果は対応する用量の MF 及び S/F 50/500 µg に比べて速やかであることが示された（Figure 3-7）。

Table 3-9　投与後 5 分及び 15 分の post-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（反復測定混合効果モデル）（QVM149B2301 試験）

		Treatment difference		
Time point	Comparison	LS Mean	(95% CI)	p-value
5 min (Day 1)	QMF149 150/320 µg – MF 800 µg	0.142	0.119, 0.164	< 0.001
	QMF149 150/320 µg – S/F 50/500 µg	0.055	0.032, 0.078	< 0.001
	QMF149 150/160 µg – MF 400 µg	0.152	0.129, 0.175	< 0.001
15 min (Day 1)	QMF149 150/320 µg – MF 800 µg	0.162	0.138, 0.186	< 0.001
	QMF149 150/320 µg – S/F 50/500 µg	0.044	0.020, 0.068	< 0.001
	QMF149 150/160 µg – MF 400 µg	0.174	0.150, 0.198	< 0.001

Source: 5.3.5.1-1-QVM149B2301 試験-Table 14.2-3.2

Figure 3-7　Day 1 投与後の FEV_1 プロファイル（QVM149B2301 試験）



Source: 5.3.5.1-1-QVM149B2301 試験-Table 14.2-3.2

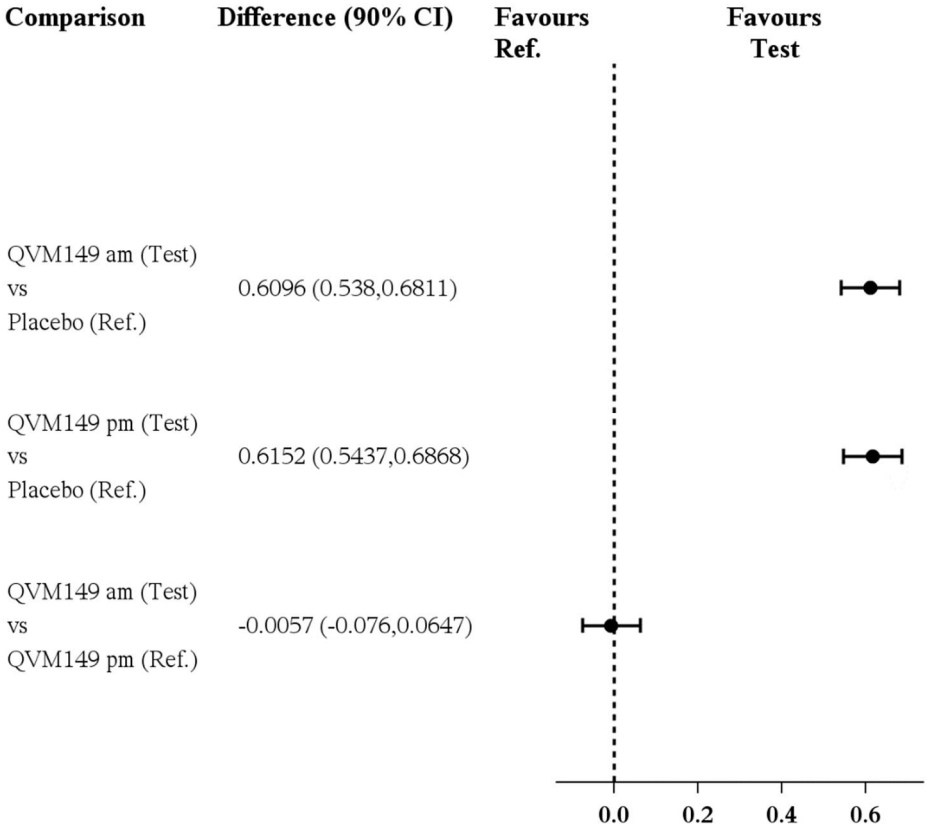
3.3.2.4 投与時間

QMF149 の投与時間を評価する試験は実施していない。しかし，LAMA（グリコピロニウム）では薬力学作用に投与時間が影響しないこと（Calverley et al. 2003），チオトロピムでも投与時間にの制限を受けることなく喘息患者の add-on 治療として承認されていることから，QVM149 での結果は QMF149 にも同様にあてはまると考えられる。

グリコピロニウムを加えた 3 剤配合剤である QVM149 の試験（QVM149B2209 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（90% CI）］は，朝投与で 0.6096（0.5380，0.6811） L，夕投与で 0.6152（0.5437，0.6868） L であった（Figure 3-8）。朝投与と夕投与の比較では，FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の差［LS mean（90% CI）］は−0.0057（−0.0760，0.0647） L であり，気管支拡張効果に対する投与時間（朝又は夕）の明らかな影響は認められなかった。また，Day 14 の FEV_1 の 3 時間ごとの 24 時間プロファイルでは，一貫した FEV_1 の改善が示された（Figure 3-9）。

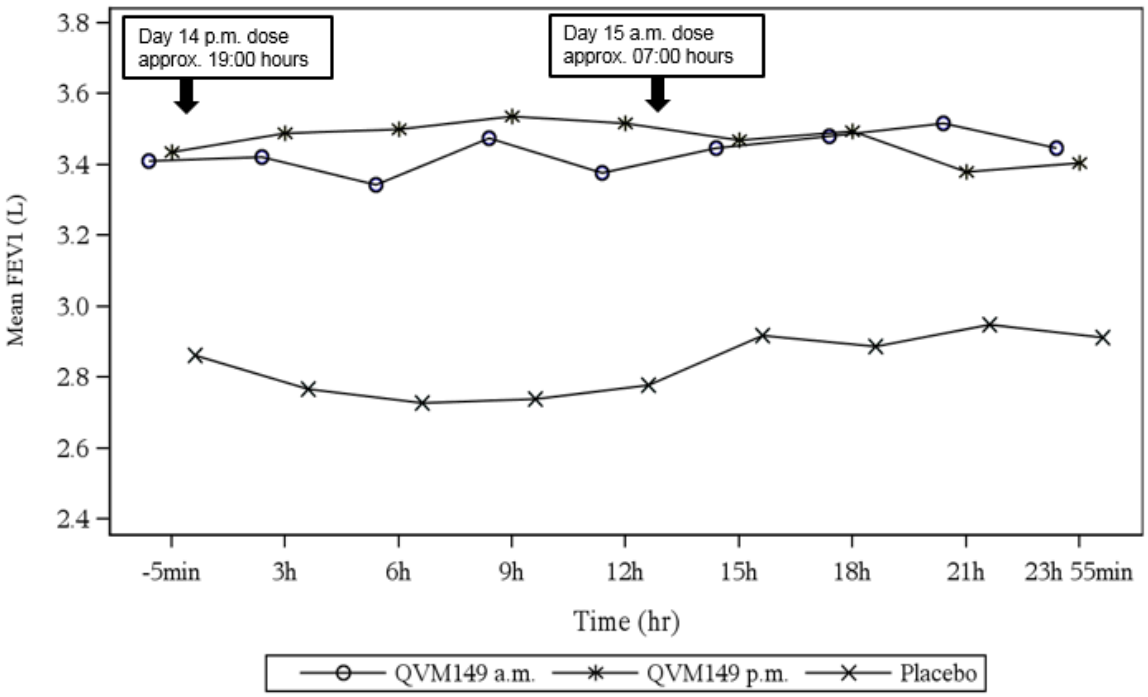
以上の結果から，QMF149 は投与時間の影響を受けることなく投与可能であると考えられた。

Figure 3-8 Day 14（朝又は夕投与）の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$（QVM149B2209 試験）



Source: 5.3.4.2-7-QVM149B2209 試験-Figure 14.2-1.1

Figure 3-9 Day 14 の FEV_1 の 24 時間プロファイル（QVM149B2209 試験）



Source: 5.3.4.2-7-QVM149B2209 試験-Figure 14.2-1.3
Time in x-axis was relative to Day 14 evening dosing
Second last morning dose (Day 14 morning dose) was administered before 24 h spirometry
Last morning dose (Day 15 morning dose) was administered 12 h after start of 24 h spirometry
Day 15 a.m. dose was administered approx. 5 minutes after 12 h assessment timepoint.

3.3.2.5 MF 及び S/F との比較

3.3.2.5.1 QMF149 と MF の比較

QMF149 と MF の比較では，投与後 26 週のトラフ FEV_1 の群間差は，QMF 高用量群－MF 高用量群で 0.130 L，QMF 中用量群－MF 中用量群で 0.211 L であった（QVM149B2301 試験）。また，QMF 高用量及び中用量では対応する MF 群に比べて喘息増悪のすべてのカテゴリー（中等度～重度，重度，軽度～重度の増悪）で発現頻度が減少した。

3.3.2.5.2 QMF149 と S/F 50/500 の比較

QMF149 と S/F 50/500 の比較では，投与後 26 週のトラフ FEV_1 の群間差（QMF 高用量群－S/F 50/500 μg 群）は 0.036 L あり，S/F 50/500 に比べて劣らない結果が示された（QVM149B2301 試験）。

3.4 副次的薬理作用，安全性及び忍容性

承認された各単剤成分であるインダカテロール及び MF について，QMF149 又は単剤成分の副次的薬理作用を評価する新たな臨床試験は実施しなかった。

臨床開発プログラムにおいて，単剤成分の既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性所見は認められなかった。

単剤成分の副次的薬理作用を本項に示す。QMF149 の副次的薬理作用，安全性及び忍容性の臨床所見の総合評価は，「2.7.4 臨床的安全性」に記載する。

インダカテロール

吸入 β_2-アドレナリン作動薬の特徴的な副次的薬理作用は，全身性 β アドレナリン受容体の活性化，特に治療用量超での活性化により生じる。これらの作用は肺への局所投与，低臨床用量，及び一部の経口吸収された薬剤が肝臓で初回通過効果を受けることによって低く抑えられる。β_2-アドレナリン作動薬を含む薬剤に共通する有害作用には，骨格筋の振戦，頻脈，血漿中カリウムの減少及び血糖値の増加等がある。インダカテロール単剤での心血管系の安全性薬理試験の結果から，QTc の延長は認められなかった（1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-2.1.2 項）。

MF

細胞内コルチコステロイド受容体の調節により，MF 等の ICS に特徴的な副次的薬理作用が生じる。MF は臨床用量では全身バイオアベイラビリティが低いことが示されているが，高用量では全身活性を示すことがある。そのため，視床下部－下垂体－副腎皮質（HPA）系への影響を小さくするため，MF の臨床用量を超えてはならず，個々の患者に対して有効な最小用量までの投与とするべきである。

MF の副次的薬理作用による全身性の作用には，クッシング症候群，クッシング様症状，副腎皮質機能抑制，小児の成長遅延，骨密度の低下，白内障及び緑内障が発現する可能性がある。

外因性コルチコステロイドの全身曝露は，フィードバック阻害による HPA 系の抑制につながり，コルチゾールの分泌低下をもたらす可能性がある。喘息患者を対象とした第 III 相試験（QVM149B2302 試験）の結果からは，Concept1 を用いて投与した QVM149 の成分としての治療用量の MF 80 μg（中用量）及び 160 μg（高用量）が，HPA 系に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示した「2.7.4 臨床的安全性」。

以上より，MF を吸入投与したときの全身曝露量は低いが，ICS としての MF の副次的薬力学作用はステロイド経口投与と同様である可能性はある。しかし，第 III 相試験の結果からは，いずれの MF 用量の QMF149 も臨床的に重要な MF の副次的薬理作用の徴候は認められなかった「2.7.4 臨床的安全性」。

3.5 QMF149 の用量反応関係と用量選択

QMF149（LABA/ICS）の臨床用量は 3 用量（150/80 μg：低用量 ICS，150/160 μg：中用量 ICS，150/320 μg：高用量 ICS）あり，インダカテロール酢酸塩の用量はすべて同じで，MF の用量が異なる。選択した用量は単剤投与で承認されたインダカテロール及び MF の 1 日用量に対応している。

QMF149 の 1 日用量の単剤成分は，COPD（インダカテロール：Concept1 を用いて 150 μg 投与）又は喘息［MF：200 μg（100 μg 1 日 2 回投与），400 μg（200 μg 1 日 2 回投与）及び 800 μg（400 μg 1 日 2 回投与）］の適応で承認されている。QMF149 は承認されたインダカテロール製剤と同様の乳糖ベースで製剤化され，MF が 2 つ目の成分として含まれている。気管支喘息に対して承認されているツイストヘラーを用いて投与した MF の 1 日用量は，それぞれ Concept1 を用いて投与した MF の 1 日用量と対応している。

喘息患者における臨床試験の結果，インダカテロール酢酸塩はマレイン酸塩と比較して吸入後の咳の発生率が低いため，QMF149 に使用された。また，2 製剤の吸入後の有効性，安全性及び全身曝露量は同程度であることが示された（QVM149B2203 試験，QAB149D2301 試験）。

インダカテロールの投与量選択については「2.7.3 臨床的有効性」に記載する。QMF149 の MF の用量設定の妥当性は臨床薬理試験の結果（*in vitro*，PK 及び有効性データ）に基づいている。

3.5.1 MF の用量選択

ツイストヘラーによる吸入用 MF は，200 μg（100 μg 1 日 2 回投与，低用量 ICS），400 μg（200 μg 1 日 2 回投与，中用量 ICS）及び 800 μg（400 μg 1 日 2 回投与，高用量 ICS）の用量で，気管支喘息の適応で承認されている。

Concept1 を用いた MF の投与

MF ツイストヘラーと MF Concept1 は，吸入器及び製剤の両方が異なる（3.2.P.2-2）。そのため，ツイストヘラーを用いた MF 投与と同等になるよう，Concept1 を用いた MF 投与での用量を調節するために[redacted]を行った。以下に示す[redacted]により，低用量，中用量及び高用量の MF Concept1 の用量（80 μg，160 μg 及び 320 μg）は，MF ツイストヘラーの 200 μg，400 μg 及び 800 μg の MF 用量に相当することが確認された。

[redacted]

[redacted]

Concept1 による吸入投与したときの MF の AUClast は，50～400 μg の範囲で用量に比例して増加した。[redacted]

活性炭併用又は非併用下で MF を経口投与したとき，MF の相対的経口バイオアベイラビリティ（Concept1 による吸入投与に対する経口投与）は低く，活性炭非併用下の経口投与と Concept1

による吸入投与の用量補正した AUClast の比較から，9.2%～10%の範囲であると推定された。この結果からも，全身曝露量は主に肺吸収によると考えられ，[redacted]であることが示された。

また，健康被験者に MF を Concept1 又はツイストヘラー（Affrime et al. 2000b）で吸入投与したとき，MF の曝露量は用量に比例するため，中用量の MF ツイストヘラー（400 µg）の結果を，既承認の MF ツイストヘラーの 1 日用量 200 µg（低用量）及び 800 µg（高用量）に外挿可能と判断した。

[redacted]

[redacted]MF の比較臨床試験（QMF149E2201）

喘息患者を対象とした試験（QMF149E2201 試験）を実施し，MF Concept1 の用量の 80 µg 及び 320 µg が有効性及び曝露量の観点で，それぞれ MF ツイストヘラーの 200 µg 及び 800 µg に相当することを確認した。

その結果，薬力学の観点ではトラフ FEV_1 について MF Concept1 80 µg 及び 320 µg が，それぞれ MF ツイストヘラー200 µg 及び 800 µg に対して非劣性であることが検証された。曝露量の観点でも，MF の曝露量は MF Concept1 の低用量及び高用量のいずれにおいても，それぞれ MF ツイストヘラーの低用量及び高用量と比較して同程度であった。

以上より，[redacted]では Concept1 で吸入される QMF149 中の MF 80 µg 及び 320 µg が，ツイストヘラーで吸入される 200 µg 及び 800 µg に相当すると考えられた。

QMF149 中の MF 用量

In vitro 試験及び QMF149 の薬物間相互作用試験（QMF149E2102 試験）では，臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は認められなかったため，[redacted]に基づき，MF ツイストヘラーの低用量（200 µg），中用量（400 µg）及び高用量（800 µg）に対応する用量を，それぞれ Concept1 を用いる QMF149 製剤中の MF の 80 µg，160 µg 及び 320 µg と定義した。

また，第 III 相試験では，QMF149 と MF ツイストヘラーの対応する MF 用量間で，同程度の血漿中 MF トラフ濃度が示された（2.7.1-3.1.3.2 項）。

3.6 曝露反応関係

QMF149 のインダカテロール及び MF は肺に局所的に作用するため血漿中濃度-有効性の反応関係は検討しなかった。

4 特別な試験

該当なし

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 11
1 背景及び概観 13
1.1 有効性評価の計画 13
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 14
1.2 有効性の評価方法 22
1.2.1 評価項目 22
1.2.2 解析対象 25
1.2.3 統計方法 26
1.2.4 部分集団の検討 31
2 個々の試験結果の要約 32
3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
3.1 試験対象集団 33
3.1.1 選択・除外基準の比較 33
3.1.2 被験者の内訳 34
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 36
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 43
3.2.1 呼吸機能 43
3.2.2 喘息症状 57
3.2.3 喘息増悪 65
3.2.4 レスキュー薬の使用 68
3.2.5 QOL 70
3.2.6 併合解析結果 71
3.3 部分集団における結果の比較 73
3.3.1 呼吸機能に関する評価：トラフ FEV_1 73
3.3.2 喘息症状に関する評価：ACQ-7 スコア 75
3.3.3 喘息増悪に関する評価：喘息増悪の年間発現率 75
3.3.4 日本人被験者での有効性（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験） 76
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 81
4.1 用法・用量の検討 81
4.1.1 第 III 相試験の用法用量の設定根拠 82
4.1.2 QMF の申請用法用量の妥当性 84

4.2 血中濃度-反応関係 85
4.3 部分集団での検討 86
5 効果の持続，耐薬性 87
5.1 効果の持続 87
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 89
6 付録 90

表一覧

Table 1-1 有効性の臨床データパッケージ 14
Table 1-2 比較対照試験の概略 19
Table 1-3 非対照試験の概略 20
Table 1-4 QMF の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要 20
Table 1-5 本書に提示した有効性の測定項目の定義 23
Table 1-6 喘息増悪の重症度の定義 24
Table 1-7 本書に提示した有効性評価項目 25
Table 1-8 解析対象集団 26
Table 3-1 主な選択基準・除外基準（B2301 試験，B2303 試験） 33
Table 3-2 データカットオフ時点の被験者の内訳（B2301 試験，RAN） 35
Table 3-3 被験者の内訳（B2303 試験，RAN） 36
Table 3-4 人口統計学的特性（B2301 試験，RAN） 37
Table 3-5 ベースラインの疾患特性（B2301 試験，RAN） 38
Table 3-6 導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2301，RAN） 39
Table 3-7 人口統計学的特性（B2303 試験，RAN） 40
Table 3-8 ベースラインの疾患特性（B2303 試験，RAN） 41
Table 3-9 導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2303 試験，RAN） 42
Table 3-10 Week 26 のトラフ FEV1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（B2301 試験，FAS） 43
Table 3-11 Week 12 のトラフ FEV1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（B2303 試験，FAS） 44
Table 3-12 Week 26 までのトラフ FEV1（L）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 46
Table 3-13 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） 47
Table 3-14 Day 1 の post-dose FEV1（L）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 49
Table 3-15 Day 1 の post-dose FEV1（L）のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS） 50

Table 3-16 Week 26 までの朝の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 52
Table 3-17 Week 26 までの夜の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 52
Table 3-18 Week 12 までの朝の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS） 55
Table 3-19 Week 12 までの夜の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS） 55
Table 3-20 Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間比較（B2301 試験，FAS） 58
Table 3-21 Week 26 の ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合（B2301 試験，FAS） 60
Table 3-22 Week 12 の ACQ-7 スコア及びベースラインからの変化量の群間比較（B2303 試験，FAS） 61
Table 3-23 Week 12 の ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合（B2303 試験，FAS） 63
Table 3-24 Week 26 までの平均総症状スコアのベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 63
Table 3-25 Week 26 までの喘息症状なしの日の割合（%）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 64
Table 3-26 Week 26 までの夜間覚醒なしの夜の割合（%）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 65
Table 3-27 Week 26 のデータカットオフ時点の喘息増悪の発現状況（B2301 試験，FAS） 66
Table 3-28 Week 26 のデータカットオフ時点の中等度以上，重度，及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率（B2301 試験，FAS） 67
Table 3-29 Week 26 までのレスキュー薬の 1 日あたりの平均使用回数のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 69
Table 3-30 Week 26 までのレスキュー薬を使用しなかった日の割合（%）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 69
Table 3-31 Week 26 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 70
Table 3-32 Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の併合群間比較（Asthma E-db，FAS1-2） 72
Table 3-33 Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の併合群間比較（Asthma E-db，FAS1-2） 72
Table 3-34 Week 26 の日本人部分集団の主な有効性の結果（B2301 試験，FAS） 77
Table 3-35 Week 12 の日本人部分集団の主な有効性の結果（B2303 試験，FAS） 79
Table 4-1 QMF の効能・効果及び用法・用量（案） 81

Table 4-2 喘息患者に対する QMF の申請用法用量及び国内の各有効成分の製品情報 81
Table 6-1 選択基準の一覧（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験） 90
Table 6-2 除外基準の一覧（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験） 92
Table 6-3 日本人部分集団の人口統計学的データ（B2301 試験，RAN） 97
Table 6-4 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（B2301 試験，RAN） 98
Table 6-5 日本人部分集団の導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2301 試験，RAN） 99
Table 6-6 Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果（B2301 試験，FAS） 100
Table 6-7 Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪（B2301 試験，FAS） 101
Table 6-8 日本人部分集団の人口統計学的データ（B2303 試験，RAN） 101
Table 6-9 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（B2303 試験，RAN） 102
Table 6-10 日本人部分集団の導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2303 試験，RAN） 103
Table 6-11 日本人部分集団のその他の有効性の結果（B2303 試験，FAS） 104
Table 6-12 日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪（B2303 試験，FAS） 105
Table 6-13 Week 52 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） 105
Table 6-14 Week 52 までの ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 106
Table 6-15 Week 52 までの ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合（B2301 試験，FAS） 107
Table 6-16 Week 52 までの朝の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 108
Table 6-17 Week 52 までの夜の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 108
Table 6-18 Week 52 までの喘息増悪の発現状況（B2301 試験，FAS） 109
Table 6-19 Week 52 までの中等度以上，重度，及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率（B2301 試験，FAS） 110
Table 6-20 Week 52 までの日本人部分集団のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS） 111
Table 6-21 Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：ACQ-7 スコア及び PEF（B2301 試験，FAS） 112
Table 6-22 Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪（B2301 試験，FAS 112

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（B2301 試験） 15
Figure 1-2 試験デザイン（B2303 試験） 18
Figure 3-1 Week 28 までの 4 週ごとの朝の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS） 53
Figure 3-2 Week 28 までの 4 週ごとの夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS） 54
Figure 3-3 4 週ごとの朝の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の推移（B2303 試験，FAS） 56
Figure 3-4 4 週ごとの夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の推移（B2303 試験，FAS） 57
Figure 3-5 Week 26 までの ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS） 59
Figure 3-6 ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の推移（B2303 試験，FAS） 62
Figure 3-7 背景因子別の Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 高用量群と MF 高用量群の比較（B2301 試験，FAS） 73
Figure 3-8 背景因子別の Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 中用量群と MF 中用量群の比較（B2301 試験，FAS） 74
Figure 3-9 背景因子別の Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 高用量群と S/F 群の比較（B2301 試験，FAS） 74
Figure 3-10 背景因子別の Week 12 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 低用量群と MF 低用量群の比較（B2303 試験，FAS） 75
Figure 5-1 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） 88

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
Ctrough,ss	steady state trough drug plasmaconcentration	定常状態でのトラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
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： • インダカテロール酢酸塩／モメタゾンの配合剤：QMF149 又は QMF • インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム／モメタゾンの配合剤：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（モメタゾン市販製剤）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	モメタゾン
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	モメタゾン	80 μg，160 μg，320 μg [a)]		モメタゾン/喘息	200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日	1 日 2 回，Twisthaler

a) Twisthaler 使用時のモメタゾンの用量（200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）は，Breezhaler 使用時の QMF に装填されるモメタゾンの用量（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	QVA149A2210 試験及び QMF149A2210 試験は治験実施計画書番号を示し，その他の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

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

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，モメタゾン又は MF）の 2 有効成分固定用量配合剤であり，気管支喘息（以下，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（Concept1，販売名：Breezhaler）を用いて，1 日 1 回投与する吸入用カプセルである。国内外の治療ガイドライン（GINA 2018，JGL 2018）ともに，LABA/ICS 併用時は，患者の症状に応じて，ICS は低，中，高用量のいずれかを選択するよう推奨していることから，QMF は低用量（150/80 μg），中用量（150/160 μg），及び高用量（150/320 μg）の ICS を含有する 3 製剤を開発した。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，モメタゾンが 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。

本書では，喘息患者に対する QMF の目標適応症及び用法用量を支持する臨床試験の有効性の結果を示す。

有効性の臨床データパッケージを Table 1-1 に示す。喘息に対する QMF の有効性は，喘息患者を対象とした 4 つの第 III 相試験（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験，B2302 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。この他に，QMF を投与群（対照薬）に設定した QVM の第 III 相比較対照試験（B2302 試験）から得られたデータを併合解析し，QMF の有効性を補完的に検討した。

B2301 試験，B1305 試験，及び B2302 試験は 52 週投与の試験であり，いずれの試験も，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，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。B2303 試験は 12 週投与の試験であり，完了データを用いた。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 3.3.4 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 5.1 項に示す。なお，B2302 試験の有効性成績は，「2.7.3 (QVM) 臨床的有効性」に詳細を示した。

Table 1-1 有効性の臨床データパッケージ

試験の種類		試験番号 / 地域	本書での主な評価目的	資料区分
比較対照	検証	B2301 / 国際共同	QMF（高用量，中用量）の MF に対する有効性の検証	評価
比較対照	検証	B2303 / 国際共同	QMF（低用量）の MF に対する有効性の検証	評価
比較対照	併合解析に使用した試験	B2302 / 国際共同	QMF の S/F に対する有効性の検討 a)	評価
非対照	長期投与	B1305 / 国内	QMF の長期投与時の有効性評価	評価

いずれの試験も喘息患者対象

S/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の固定用量配合剤

a) 本書では，B2302 試験の QMF 高用量群及び中用量群を用量別に B2301 試験の QMF 高用量群，中用量群と併合し，S/F に対する QMF の有効性を検討した結果も提示する。

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本項では，比較対照試験（B2301 試験，B2303 試験），非対照試験（B1305 試験）の順に試験デザインの概略を示す。なお，B2302 試験の試験デザインの概略は 2.7.4-1.1 項に示した。

1.1.1.1 比較対照試験

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ことを目的とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（モメタゾン，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 を指標として，QMF 中用量（150/160 µg）のモメタゾン中用量（400 µg）に対する優越性又は QMF 高用量（150/320 µg）のモメタゾン高用量（800 µg）に対する優越性を検証することである。

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 期で構成された。

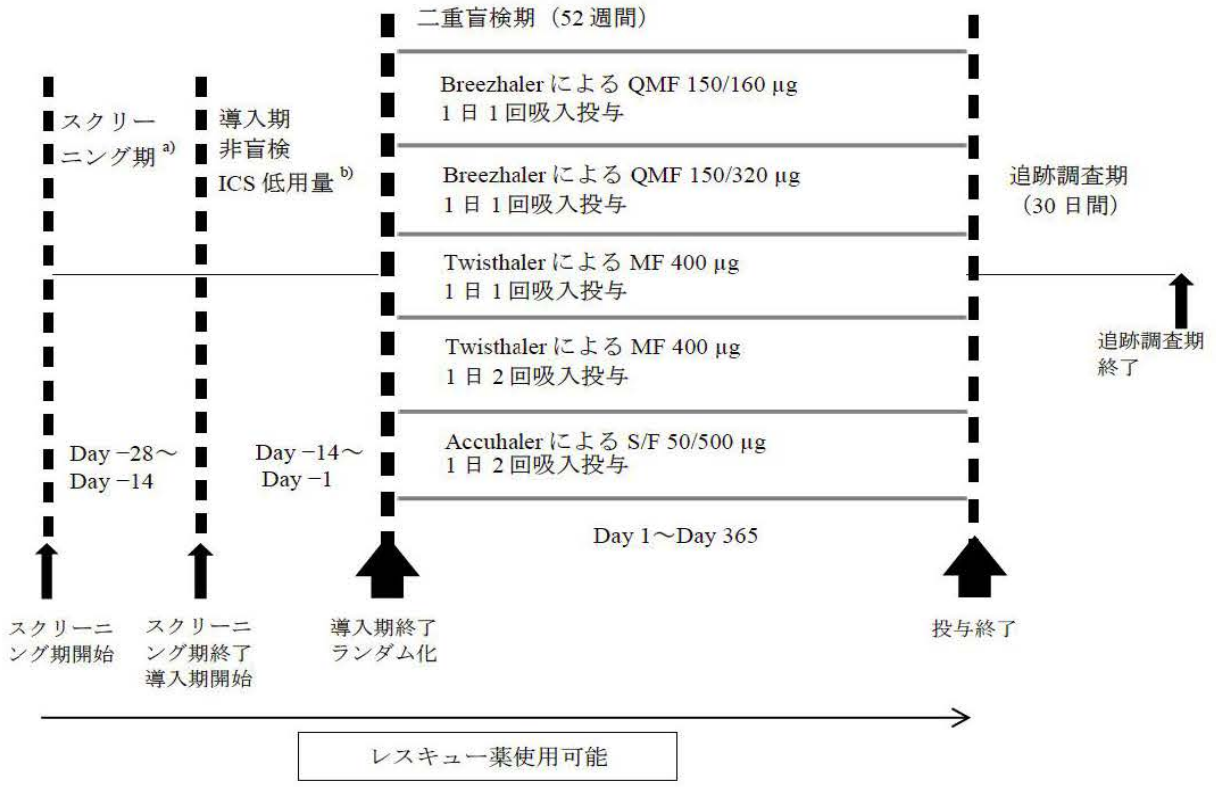
スクリーニングで適格性が確認された被験者は導入期へ移行し，ICS 低用量であるフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を 1 日 2 回 2 週間，非盲検下で投与した。

導入期終了時に適格性が確認された被験者を，二重盲検期の Day 1 に，QMF 中用量群，QMF 高用量群，MF 中用量群，MF 高用量群，又は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）群のいずれかに 1：1：1：1：1 の比でランダム化した。ランダム化では年齢（12～17 歳又は 18 歳以上）及び地域を層別因子とした。QMF 中用量群及び高用量群ではそれぞれ QMF 150/320 µg 及び 150/160 µg を Breezhaler により 1 日 1 回，MF 中用量群ではモメタゾン 400 µg を Twisthaler により 1 日 1 回，MF 高用量群ではモメタゾン 400 µg を 1 日 2

回，S/F 群では S/F 50/500 µg を Accuhaler により 1 日 2 回（LABA/ICS 高用量に相当），二重盲検下で 52 週間吸入投与した。なお，[redacted]ため，QMF の試験（B2301 試験及び B2303 試験）では，[redacted]モメタゾンの用量（[redacted]µg，[redacted]µg，[redacted]µg）[redacted]となるよう，Breezhaler 使用時のモメタゾンの用量をそれぞれ 80 µg，160 µg，320 µg と設定した（4.1.1.2 項）。

試験期間を通じて，喘息増悪に対するレスキュー薬として短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist，SABA）であるサルブタモール又はアルブテロールをスパイロメトリー測定前 6 時間以内を避けて使用可とした。

Figure 1-1　　試験デザイン（B2301 試験）



Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 9-1

a) 併用禁止の喘息治療薬を使用中の場合は，併用可能な薬剤に切り替えた。

b) フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を Accuhaler により 1 日 2 回投与した。Accuhaler を利用できない場合，定量噴霧式吸入器により 125 µg を 1 日 2 回投与した。いずれも利用できない場合は，同等量の低用量フルチカゾンプロピオン酸エステル代替製剤を使用した。

対照薬の設定根拠

B2301 試験では，モメタゾン（ICS）へのインダカテロール酢酸塩（LABA）の上乗せ効果を評価するため，QMF（LABA/ICS）の対照薬をモメタゾンとした。また，既存の LABA/ICS 配合剤であり，喘息治療用のドライパウダー吸入製剤として国内外で承認されている S/F も対照薬とし

て選択した。さらに，本試験では，モメタゾンの用法を 1 日 2 回から 1 日 1 回に変更するため（Table 4-2），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。

被験者数の設定根拠

以下を考慮して目標ランダム化被験者数を 2000 名（各群 400 名）と設定した。

1. QMF とモメタゾンの高用量での比較，中用量での比較ともに，主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 の投与群間差（各用量での QMF 群 − MF 群）を 100 mL，標準偏差を 380 mL と仮定し，90%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。
2. 主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコアの併合群間差（QMF 中高用量併合群 − MF 中高用量併合群）を−0.15，標準偏差を 0.80 と仮定し，80%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。

なお，上記 1 及び 2 の群間差及び標準偏差は，喘息患者を対象とした QMF149A2210 試験（Twisthaler を用いた QMF 及びモメタゾンの，重篤な喘息増悪を指標とした event-driven 試験），E2201 試験（モメタゾンでの Breezhaler と Twisthaler の治療学的同等性評価），及び E2203 試験（インダカテロール酢酸塩の用量反応試験）の結果，並びに文献データ（LABA/ICS へのチオトロピウム上乗せ療法の臨床試験，Kerstjens et al. 2012）を参考にして見積もった。脱落率は 10%と仮定した。

治験実施計画書の主な変更

B2301 試験では，試験開始後に治験実施計画書を 3 回改訂した。主な変更点を以下に示す。いずれの改訂もデータカットオフより前に行われた。

- 前治療の規定及びスクリーニング時の FEV_1 上限値の変更（改訂 4）
  ICS 又は LABA/ICS による前治療の最短期間を 1 年間から 3 ヵ月間に，スクリーニング時の FEV_1（予測正常値に対する割合）の上限値を 80%未満から 85%未満に変更した。喘息治療現場では患者の症状に応じて治療薬が迅速に増量されることがあり治療パターンが多様化していること，及び FEV_1 は変動性が高いことを考慮し，治験責任医師からの意見に基づいて変更した。
  また，LAMA による前治療を認めない最短期間を導入期開始前 7 日間から 3 ヵ月間に変更した。
- 脱落率の見直し及び目標被験者数の変更（改訂 4）
  Week 26 の脱落率の仮定を 15%から 10%に修正し，目標被験者数を 2800 名から 2650 名に変更した。
- 主要な副次目的の修正及び目標被験者数の変更（改訂 5）
  主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコアを指標とした QMF とモメタゾンの比較を，中用量及び高用量での比較から両用量の併合データでの比較に変更した。この解析は，主要評価項目（Week 26 のトラフ FEV_1）で QMF のモメタゾンに対する優越性がいずれの用

量でも示された場合に限り実施することとした。本変更に伴って多重性の調整方法を修正し，目標被験者数を 2650 名から 2000 名に変更した。

- 主要解析の実施時期の変更（改訂 5）
  主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析のためのデータカットオフ時期を，全被験者が Week 52 の評価を完了（又は試験を中止）した時点から，主要評価時点である Week 26 の評価を完了（又は Week 26 までに試験を中止）した時点に変更した。変更後の主要解析時点では一部の被験者で二重盲検期を実施中となることから，盲検性を維持するための手順をあらかじめ規定した。

検証試験（B2303 試験）

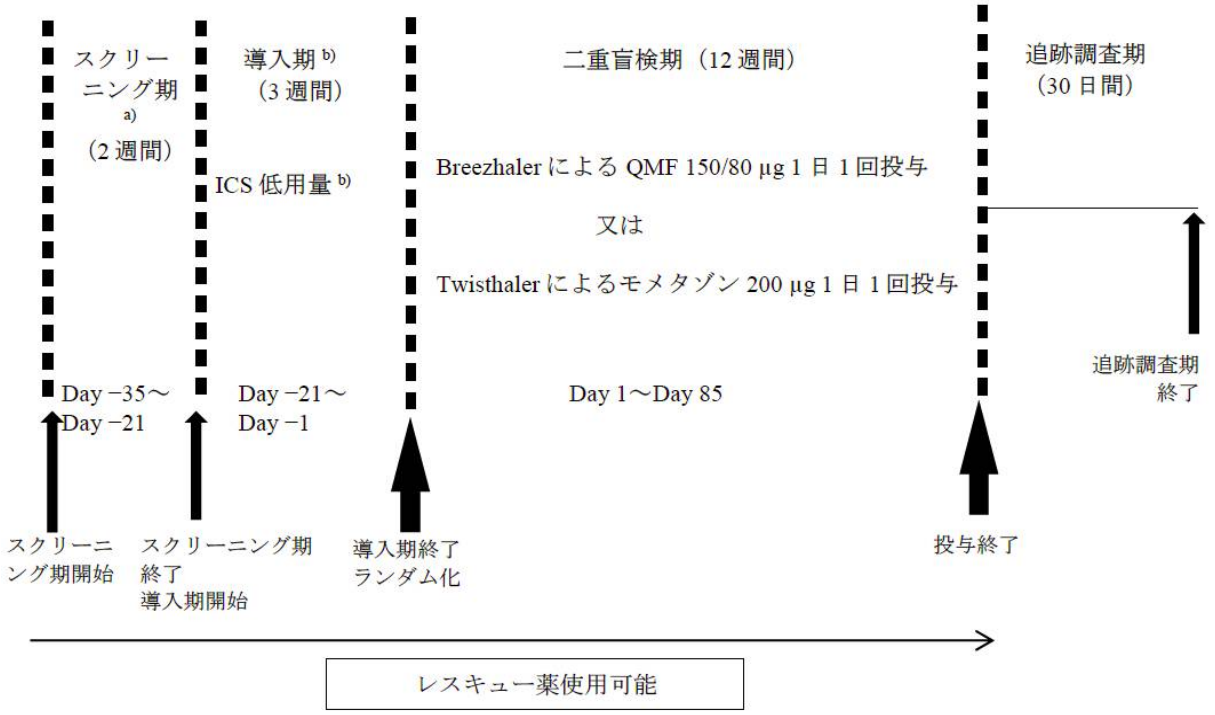
B2303 試験は，ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者を対象に QMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間比較試験である。主要目的は，Week 12 のトラフ FEV_1 を指標として，QMF 低用量（150/80 μg）のモメタゾン低用量（200 μg）に対する優越性を検証することである。

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 期で構成された。

スクリーニングで適格性が確認された被験者は導入期へ移行し，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。

導入期終了時に適格性が確認された被験者を，二重盲検期の Day 1 に，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。ランダム化では年齢及び地域を層別因子とした。QMF 低用量群では QMF 150/80 μg を Breezhaler により 1 日 1 回，MF 低用量群ではモメタゾン 200 μg を Twisthaler により 1 日 1 回，二重盲検下で 12 週間吸入投与した。レスキュー薬の使用方法は B2301 試験と同一であった。

Figure 1-2　　試験デザイン（B2303 試験）



Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Figure 9-1

a) 併用禁止の喘息治療薬を使用中の場合は，併用可能な薬剤に切り替えた。

b) フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg を Accuhaler により 1 日 2 回投与した。Accuhaler を利用できない場合，定量噴霧式吸入器により 125 µg を 1 日 2 回投与した。いずれも利用できない場合は，同等量の低用量フルチカゾンプロピオン酸エステル代替製剤を使用した。

対照薬の設定根拠

B2301 試験と同様に，QMF の有効成分であるモメタゾンへのインダカテロール酢酸塩の上乗せ効果を評価するため，モメタゾン単剤の吸入剤を対照薬とした。

被験者数の設定根拠

以下を考慮して目標ランダム化被験者数を 750 名（各群 375 名）と設定した。脱落率は 10%と仮定した。

1. 主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 について，QMF149A2210 試験，E2201 試験，及び E2203 試験の結果，並びに文献データを参考にして，投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）を 100 mL，標準偏差を 380 mL と仮定し，90%以上の検出力を確保する。
2. 主要な副次評価項目である Week 12 の ACQ-7 スコアについて，QMF149A2210 試験結果を参考にして，投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）を−0.18，標準偏差を 0.80 と仮定し，75%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。

治験実施計画書の主な変更

B2303 試験では，試験開始後に治験実施計画書を 2 回改訂した。主な変更点を以下に示す。

- 前治療の規定の変更（改訂 1）
  LAMA による前治療を認めない最短期間を導入期開始前 7 日間から 3 ヵ月間に変更した。
- ACQ-7 スコアの投与群間差の仮定の見直し及び目標被験者数の変更（改訂 2）
  主要な副次評価項目である Week 12 の ACQ-7 スコアの投与群間差の仮定を−0.15 から−0.18 に修正し，これに伴って目標被験者数を 1000 名から 750 名に変更した。

Table 1-2　　比較対照試験の概略

試験番号	デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	有効性解析対象 （FAS）	投与期間	資料区分
B2301 (国際共同)	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 [a)] 二重盲検期 [b)]： 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 [c)]	2207 名（うち日本人 117 名）	導入期： 14 日 二重盲検期： 52 週	評価
B2303 (国際共同)	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 [a)] 二重盲検期 [b)]： 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）	794 名（うち日本人 52 名）	導入期： 21 日 二重盲検期： 12 週	評価

a) 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）

b) トリプルダミー又はダブルダミーのためのプラセボも使用した。

c) 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）

1.1.1.2　非対照試験

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ことを目的とした，第 III 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要目的は，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，有害事象の発現割合及び重症度を指標として評価することである。

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 期で構成された。スクリーニングで適格性が確認された被験者は非盲検投与期に移行し，Breezhaler を用いて QMF 150/320 µg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。試験期間を通じて，

喘息増悪に対するレスキュー薬としてサルブタモールをスパイロメトリー測定前 6 時間以内を避けて使用可とした。

Table 1-3 非対照試験の概略

試験番号	デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	有効性解析対象 （FAS）	投与期間	資料区分
B1305 (国内)	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）	51 名	52 週	評価

1.1.1.3 併合解析に使用した試験

QMF の個々の試験で得られた有効性成績を補足するため，B2301 試験及び B2302 試験の QMF 高用量群及び中用量群を用量別に併合し，B2301 試験及び B2302 試験の S/F 併合群に対する QMF の有効性を検討した。

1.1.1.4 その他の情報源

QMF の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要を Table 1-4 に示す。各試験成績は「2.7.2 臨床薬理試験」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各試験総括報告書に示した。QMF の用法用量の設定根拠は 4 章に示した。

Table 1-4 QMF の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要

試験番号/地域	対象/ N = 登録被験者数（日本人被験者数）	本書で評価した 主な目的	試験デザイン/投与期間/ 主要評価項目	吸入器/ 各有効成分の用法用量	資料区分
インダカテロール（LABA）					
D2301/ 外国	喘息患者/ N = 30	インダカテロールの塩の比較（マレイン酸塩，酢酸塩，キシナホ酸塩）	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/各投与期 7 日間/トラフ FEV_1	Breezhaler/ 400 µg od	参考
B2203/ 外国	喘息患者/ N = 54	インダカテロールの塩の比較（マレイン酸塩，酢酸塩）	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/ 各投与期 14 日間/トラフ FEV_1	Breezhaler/ 150 µg od	評価
B2357/ 外国	喘息患者/ N = 511	インダカテロールマレイン酸塩の用量反応	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/14 日間/ トラフ FEV_1	Breezhaler/ 18.75 µg od, 37.5 µg od，75 µg od, 150 µg od	参考

試験番号/地域	対象/ N = 登録被験者数（日本人被験者数）	本書で評価した 主な目的	試験デザイン/投与期間/ 主要評価項目	吸入器/ 各有効成分の用法用量	資料区分
QVA149A2210/ 外国	喘息患者/ N = 91	インダカテロールマレイン酸塩の用量反応	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/ 各投与期 1 日/ FEV AUC0-24h	Breezhaler/ 37.5 µg od，55 µg od, 75 µg od，150 µg od, 27.5 µg bid	参考
E2203/ 国際共同	喘息患者/ N = 335 (74)	インダカテロール酢酸塩の用量反応	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/12 週間/ トラフ FEV_1	Breezhaler/ 75 µg od，150 µg od	評価
モメタゾン（ICS）					
E2101/ 外国	健康被験者/ N = 24 （パート 1） N = 8 （パート 2）	Breezhaler と Twisthaler の吸入器間の全身曝露量の比較（パート 1） モメタゾンの相対バイオアベイラビリティ（パート 2）	単施設，非盲検, 2 パート，クロスオーバー/ 単回/ 全身曝露量（パート 1）， 全身曝露量に対する肺及び消化管吸収への寄与（パート 2）	Breezhaler/ 50 µg，100 µg, 200 µg，400 µg, Twisthaler/ 400 µg （パート 1） 800 µg, 800 µg + 活性炭 （パート 2）	評価
E2201/ 国際共同	喘息患者 N = 739 (74)	吸入器間の治療学的同等性の比較 （Breezhaler vs. Twisthaler）	多施設共同，ランダム化, 二重盲検，実薬対照, 並行群間比較/4 週間/ トラフ FEV_1	Breezhaler/ 80 µg od, 320 µg od, Twisthaler/ 200 µg od, 800 µg od	評価
QMF					
E2102 外国	健康被験者/ N = 64	単剤投与，単剤併用投与，及び配合剤投与時のインダカテロール酢酸塩及びモメタゾン間の相互作用	多施設共同, ランダム化, 非盲検, 4 期クロスオーバー/ 各投与期 14 日間/ 薬物相互作用	Breezhaler/ Ind 150 µg od, MF 320 µg od, Ind 150 µg od + MF 320 µg od, QMF 150/320 µg od	評価
E1101 国内	健康被験者/ N = 48 (24)	日本人と白人の PK の比較	単施設，ランダム化, 非盲検, 2 期クロスオーバー/ 各投与期 14 日間/PK	Breezhaler/ QMF 150/320 µg od, QMF 150/320 µg od	評価

od = 1 日 1 回，bid = 1 日 2 回，Ind = インダカテロール酢酸塩，MF = モメタゾン

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 評価項目

B2301 試験，B2303 試験，及び B2302 試験ともに，欧州当局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 スコアと設定した。いずれの評価項目も，一般診療及び臨床試験の喘息コントロールの評価指標として国際的に用いられている（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 試験及び B2302 試験は Week 26，B2303 試験は Week 12 と設定した。

本書に示した有効性の測定項目の定義を Table 1-5，喘息増悪の重症度の定義を Table 1-6 に示す。特記しない限り，これらの定義は B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験，及び B1305 試験で同じであった。

Table 1-5　　本書に提示した有効性の測定項目の定義

測定項目	定義
呼吸機能	
FEV_1	最大吸気位から努力呼出したときの最初の 1 秒間に呼出できる量（L）。QMF 及び QVM の臨床試験では，ATS / ERS 基準に適合したスパイロメトリーを用いて実施医療機関で測定し，中央評価機関で評価した。FEV_1 の予測正常値は，年齢，性別，及び身長を因子としたモデルを用いて算出した（詳細は各試験総括報告書）。
FVC	最大吸気位から努力呼出したときの呼出できる量（L）。
$FEF_{25-75\%}$ [a)]	FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（L/s）。
PEF	最大吸気位から努力呼出したときの最大呼気流量（L/min）。QMF 及び QVM の臨床試験では，被験者がピークフローメーターを用いて毎朝及び毎夕の治験薬投与前に測定した。
喘息症状	
ACQ-7	臨床試験の被験者及び臨床現場の患者の喘息コントロールを評価する尺度。症状に関する 5 項目，レスキュー薬使用に関する 1 項目，並びに呼吸機能（FEV_1 の予測正常値に対する割合）に関する 1 項目の合計 7 項目からなる質問票を用いる。初めの 6 項目は被験者が過去 1 週間の状態を回想して評価し，残りの 1 項目はスパイロメトリーのデータを使用する。各項目を 0～6 の 7 段階の Likert 尺度で採点し，0 はコントロールが完全な状態，6 は極めて不良な状態を表す。各項目の重み付けは均等とみなし，7 項目の平均値を ACQ-7 スコアとする。スコアが高いほどコントロールが不良であることを示す。ACQ-7 スコアが 1.5 以上の場合にコントロール不十分とされる。患者内の ACQ-7 スコアの MCID は 0.5 である（Juniper et al. 2006）。
臨床症状	以下の喘息症状に関する質問に対して被験者が回答し，電子日誌に記録した。 • 日中の症状：5 項目（息切れ，喘鳴，咳，胸部圧迫感，呼吸症状による日常活動の制限）に対して過去 12 時間の状態を毎夜回答 • 夜間覚醒：夜間覚醒に関する 1 項目に対して毎朝回答 • 起床時の症状：起床時の喘息症状に関する 1 項目に対して毎朝回答 いずれの質問も各項目を 0～4 の 5 段階で採点し，0 は問題なし，4 は極めて重度であることを表す。日中の症状は 5 項目の平均値を算出した。日中の症状スコア平均値，夜間覚醒スコア，及び起床時の症状スコアの和を総症状スコアとした。総症状スコアの範囲は 0～12 となり，総症状スコアが高いほど症状が重度であることを示す。 日中の症状 5 項目がいずれも 0 の日を「日中の喘息症状なしの日」，夜間覚醒が 0 の日を「夜間覚醒なしの夜」，起床時の症状が 0 の日を「起床時の喘息症状なしの日」，日中の症状，夜間覚醒，及び起床時の症状がいずれも 0 の日を「喘息症状なしの日」とした。
喘息増悪	Table 1-6 のいずれかに該当するものを喘息増悪とした。
レスキュー薬の使用	短時間作用性 β_2 刺激薬であるサルブタモール又はアルブテロールの過去 12 時間の使用回数を，被験者が毎日朝と夜に電子日誌に記録した。
QOL	
AQLQ [a)]	喘息患者の QOL の評価尺度。症状（12 項目），活動の制限（11 項目），感情面（5 項目），及び環境による刺激（4 項目）の 4 つのドメイン（全 32 項目）からなる質問票に患者が過去 2 週間の経験を回想して回答する。各項目を 1～7 の 7 段階で採点し，1 は最大の障害，7 は障害なしを表す。各ドメインの平均値をドメインスコア，32 項目の平均値を AQLQ スコアとする。スコアが高いほど喘息に関連する QOL が良好であることを示す。患者内の AQLQ スコアの MCID は 0.5 である（Juniper et al. 1994）。 QMF 及び QVM の臨床試験では，質問票は標準化されたバージョンを使用し，B2301 試験及び B2303 試験では 12 歳以上を対象とした質問票を使用した。

ACQ = Asthma Control Questionnaire，AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire，ATS / ERS = American Thoracic Society / European Respiratory Society，MCID = minimal clinically important difference，PEF = ピークフロー
a) B1305 試験では測定しなかった。

Table 1-6 喘息増悪の重症度の定義

喘息増悪の重症度	定義
重度	3 日間以上連続で全身性ステロイドを要する喘息症状（息切れ，咳嗽，喘鳴，胸部絞扼感等）の悪化，若しくは喘息による救急受診，入院，又は死亡
中等度	以下のうち 2 つ以上が生じた場合 1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，胸部絞扼感等の 1 つ以上の喘息症状の進行性の悪化 2. レスキュー薬使用回数の増加 a) 3. 2 日間以上持続するが，2 日間を超える全身性ステロイドの使用又は入院を要するほど重度ではない呼吸機能の悪化 b)
軽度 c)	以下のいずれか 1 つが生じた場合 1. 息切れ，咳嗽，喘鳴，胸部絞扼感等の 1 つ以上の喘息症状の悪化 2. レスキュー薬使用回数の増加 a) 3. 2 日間以上持続するが，全身性ステロイドの使用又は入院を要するほど重度ではない呼吸機能の悪化 b)

a) 以下のいずれかに該当する場合とした。
- 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間で，レスキュー薬の使用量がベースラインから 50%を超えて増加し，かつ使用回数が 8 回を超える
- 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間以上でレスキュー薬を要する夜間覚醒がみられる

b) 以下のいずれかに該当する場合とした。
- FEV_1 がベースラインから 20%を超えて低下
- 連続する任意の 3 日間のうち 2 日間で朝又は夜の PEF がベースラインから 20%以上低下
- PEF がベースラインの 60%未満に低下

c) B1305 試験では定義しなかった。

本書に示した有効性評価項目を Table 1-7 に示す。

なお，B2301 試験及び B2302 試験の併合解析では，トラフ FEV_1，ACQ-7，喘息増悪の結果を提示した。

Table 1-7　　本書に提示した有効性評価項目

評価項目	B2301（Week 26）	B2303（Week 12）	B1305
呼吸機能			
トラフ FEV_1	◎	◎	-
pre-dose FEV_1	○	○	○
post-dose FEV_1	○	○	-
トラフ FVC	○	○	-
トラフ $FEF_{25-75\%}$	○	○	-
朝及び夜の PEF	○	○	○
喘息症状			
ACQ-7 スコア	●	●	○
ACQ-7 スコアで 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合	○	○	○
総症状スコア	○	○	-
喘息症状なしの日の割合	○	○	-
夜間覚醒なしの夜の割合	○	○	-
喘息増悪（長期管理）			
喘息増悪の発現被験者数及び発現割合	○	○	-
入院を要する喘息増悪の発現被験者数及び発現割合	○	○	-
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	○	○	-
喘息増悪の年間発現率	○	○	-
喘息増悪の初回発現までの期間	○	○	-
レスキュー薬の使用			
レスキュー薬の 1 日使用回数	○	○	-
レスキュー薬を使用しなかった日の割合	○	○	-
QOL			
AQLQ スコア	○	○	-
AQLQ スコアで 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合	○	○	-

◎：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

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
post-dose = 夕投与 5 分後，15 分後（Day 1 のみ），30 分後，及び 1 時間後の測定値

1.2.2　　解析対象

B2301 試験，B2303 試験，及び B1305 試験，並びに併合解析で用いた解析対象集団の定義を Table 1-8 に示す。いずれの試験も FAS を有効性の解析対象集団とした。B2301 試験及び B2303 試験では PPS を主要解析の補助的解析に使用した。

Table 1-8 解析対象集団

	試験	
各試験		
ランダム化集団（RAN）	B2301 B2303 B2302	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。割り当てられた投与群に基づいて解析した。
最大の解析対象集団（FAS）	B2301 B2303 B2302	RAN のうち治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，割り当てられた投与群に基づいて解析した。
	B1305	非盲検投与期に移行し，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
per protocol set（PPS）	B2301 B2303	FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際の投与群に従って解析した。
併合解析		
FAS 1-2	—	B2301 試験及び B2302 試験で FAS に含まれた被験者。

1.2.3 統計方法

本書に示した有効性の評価項目の解析手法の概要を示す。その他の評価項目の解析手法は各試験総括報告書に示した。

1.2.3.1 比較対照試験

B2301 試験

主要解析

B2301 試験では，有効性の主要評価項目を 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 中用量のモメタゾン中用量に対する優越性，及び QMF 高用量のモメタゾン高用量に対する優越性を評価した。以下の帰無仮説を検証した。

- 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。

解析には反復測定混合効果モデル（mixed model for repeated measure，MMRM）を用いた。モデルでは，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，地域にネストする実施医療機関を変量効果とした。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。Kenward-Roger（Kenward and Roger 1997）近似を用いて，分母の自由度を推定した。最小二乗平均（LS mean）の投与群間差の推定値を，標準誤差，両側 95% CI，及び p 値とともに示した。推定には制限付き最尤法を使用した。

主要な副次評価

主要な副次評価項目は 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，モメタゾンへのインダカテロール酢酸塩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，共変量のベースラインの FEV_1 はベースラインの ACQ-7 スコアに置き換えて解析した。

欠測値の取扱い

トラフ FEV_1 の算出に使用する 2 時点の FEV_1（夕投与 23 時間 15 分後と 23 時間 45 分後）のいずれかが，レスキュー薬の使用後 6 時間以内，全身性ステロイドの使用後 7 日以内，又はステロイドデポ注射剤の単回投与後 3 ヵ月以内に測定された場合，若しくは測定時刻が許容範囲から逸脱した場合は，その値を欠測値として取り扱った。一方の値のみが欠測の場合，もう一方の値をトラフ FEV_1 とした。両値が欠測の場合は，ベースラインでは可逆性検査の SABA 吸入前値をトラフ FEV_1 とし，ベースライン後は補完しなかった。

ACQ-7 の 7 項目のうち，第 2～6 項目のいずれか 1 項目が欠測の場合は，ACQ ユーザーガイドに基づいて補完して ACQ-7 スコアを算出した。第 1 項目（レスキュー薬使用）又は第 7 項目（呼吸機能）が欠測の場合，若しくは 2 項目以上が欠測の場合は補完しなかった。

多重性の調整

3 つの仮説（H_1，H_2，H_3）の検定を通じて有意水準を両側 0.05 に維持するために，trimmed Simes test（Brannath et al. 2009）に基づき，以下に示す検定手順を使用した。

- Step 1：H_1 又は H_2 の検定で p 値が 0.05 以下で，その評価項目の結果が QMF よりモメタゾンで良好な場合は H_1 と H_2 の両方を維持し，検定を中止することとした。それ以外の場合は Step 2 に進んだ。
- Step 2：H_1，H_2 ともに p 値が 0.05 未満の場合は H_1 と H_2 の両方を棄却し，H_3 の検定に進んだ。それ以外の場合は Step 4 に進んだ。
- Step 3：p 値が 0.05 未満の場合は H_3 を棄却し，検定を中止した。
- Step 4：Step 1 及び Step 2 のいずれにも該当しない場合は H_1 及び H_2 に対して Bonferroni test（Bretz et al. 2011）を実施し，H_1 で p 値が 0.025 未満の場合に H_1 を，H_2 で p 値が 0.025 未満の場合に H_2 を棄却し，検定を中止することとした。

主要解析及び主要な副次評価以外の解析は，多重性を調整せずに有意水準 0.05（両側）で実施した。

補助的解析

治験実施計画書を遵守した被験者での治療効果を評価するため，主要評価項目について，主要解析と同じ MMRM を用いた解析を PPS でも実施した。また，B2301 試験では実施医療機関 1 施

設で GCP 違反があったことから，主要評価項目及び主要な副次評価項目について，この医療機関の被験者を除外した解析を主要解析と同じ MMRM を用いて実施した。

感度分析

主要評価項目について missing at random 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。

副次的解析

主要評価項目及び主要な副次評価項目について，それぞれ主要解析及び主要な副次評価と同じ MMRM を用いて，QMF 高用量を S/F（LABA/ICS 高用量）と比較した。その際，主要評価項目の解析では QMF 高用量の S/F に対する非劣性を検定した。非劣性マージンを−90 mL として，投与群間差の 95% CI の下限が−90 mL を上回った場合に非劣性が示されるとした。非劣性が示された場合は優越性を検定し，投与群間差の 95% CI の下限が 0 mL を上回った場合に優越性が示されるとした。

また，主要評価項目の探索的解析として，QMF 中高用量併合群を MF 中高用量併合群と比較し，モメタゾンへのインダカテロール酢酸塩の上乗せ効果を評価した。

その他の副次評価項目の解析

以下の副次評価項目について，QMF 高用量とモメタゾン高用量の比較，QMF 中用量とモメタゾン中用量の比較，及び QMF 高用量と S/F の比較を実施した。

- FEV_1，FVC，$FEF_{25-75\%}$

各評価時点のトラフ，pre-dose，及び post-dose FEV_1，トラフ FVC，及びトラフ $FEF_{25-75\%}$のベースライン（Day 1 の初回投与 45 分前及び 15 分前の測定値の平均値）からの変化量について，主要解析と同様の MMRM を用いて群間比較を実施した。LS mean の投与群間差の推定値，95% CI，及び両側 p 値を示した。

- PEF

朝及び夜の PEF について，各被験者の Week 1 から Week 26（又は Week 1 から Week 52）までの平均値を解析に用いた。ベースライン（導入期の平均値）からの変化量について ANCOVA モデルを用いて解析した。モデルでは，投与群，年齢，及び地域を固定効果，ベースラインの朝及び夜の PEF，可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV_1 を共変量，地域にネストする実施医療機関を変量効果とした。LS mean の投与群間差を，両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

また，各被験者の Week 28 又は Week 52 までの 4 週ごとの平均値について，主要解析と同じ MMRM（Week 52 までの，データが得られたすべての評価期間を含む）を用い，共変量のベースラインの FEV_1 は朝又は夜の PEF に置き換えて解析した。

- ACQ-7

各評価時点の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量について，主要な副次評価と同じ MMRM を用いて解析した。また，各評価時点の ACQ-7 スコアでベースラインから 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合（ACQ-7 のレスポンダー率）を算出し，一般化推定方程式によるロジスティック回帰モデルを用いて解析した。モデルでは，投与群，年齢，地域，来院，及び投与群と来院の交互作用を固定効果，ベースラインの ACQ-7 スコア，ベースラインと来院の交互作用，可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV_1 を共変量とした。調整オッズ比の推定値を，両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

- 臨床症状

Week 1 から Week 26 までの総症状スコア（各被験者の Week 1～26 の平均値），喘息症状なしの日の割合，及び夜間覚醒なしの夜の割合のベースライン（導入期のデータ）からの変化量について，PEF と同じ ANCOVA モデルを用い，共変量のベースラインの PEF は臨床症状データに置き換えて解析した。

- レスキュー薬

Week 1 から Week 26 までのレスキュー薬の 1 日使用回数（各被験者の 1 日あたりの測定値の Week 1～26 の平均値）及び使用しなかった日の割合のベースライン（導入期のデータ）からの変化量について，PEF と同じ ANCOVA を用い，共変量のベースラインの PEF はレスキュー薬のデータに置き換えて解析した。

- 喘息増悪

初回投与からデータカットオフ時点までに発現した喘息増悪，入院を要する喘息増悪，及び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を集計した。

喘息増悪の年間発現率を，負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析した。モデルでは，投与群，年齢，地域，及びスクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪の既往を固定効果，可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV_1 を共変量とし，曝露年数の対数をオフセット変数として用いた。推定年間発現率の比を，両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

喘息増悪の初回発現までの期間を，Cox 回帰モデルを用いて解析した。モデルでは，投与群，地域，及びスクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪の既往を固定効果，可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV_1 を共変量とし，年齢で層別した。群間比較には，調整済みハザード比の推定値を両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

いずれの解析結果も，認められた喘息増悪の重症度別（中等度以上，重度，すべて）に示した。また，探索的解析として，喘息増悪（年間発現率）について，QMF 中高用量併合群と MF 中高用量併合群の比較も実施した。

- AQLQ

各評価時点の AQLQ スコア及び各ドメインスコアのベースライン（Day 1）からの変化量について，主要解析と同じ MMRM を用い，共変量のベースラインの FEV_1 は AQLQ スコアに置き換えて群間比較を実施した。AQLQ スコアで 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合（AQLQ のレスポンダー率）は，ACQ-7 スコアと同じロジスティック回帰モデルを用い，共変量のベースラインの ACQ-7 スコアは AQLQ スコアに置き換えて解析した。

なお，最終解析では，最終解析時点で得られたすべてのデータを解析対象とした主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析結果を含めた。主要評価項目及び主要な副次評価項目の検定は，主要解析で全体の第 I 種の過誤確率が両側 0.05 の有意水準になるようコントロールして行ったため，最終解析ではこれらの仮説検定を計画しなかった。最終解析で用いた解析手法の詳細は B2301 試験の治験総括報告書に示した。

B2303 試験

有効性の主要評価項目は 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 低用量のモメタゾン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。欠測値は B2301 試験と同様に取り扱った。

その他の副次評価項目の解析は B2301 試験と同じ項目について実施し，QMF 低用量をモメタゾン低用量と比較した。

B2301 試験と B2302 試験の併合

Week 26 のトラフ FEV_1 と Week 26 の ACQ-7 スコアに対し，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を用いた。ただし，Week 26 のトラフ FEV_1 の解析に用いた MMRM では，投与群，試験，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，年齢，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 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た。Week 26 の ACQ-7 スコアは，Week 26 のトラフ FEV_1 と同じ MMRM を用い，共変量のベースラインの FEV_1 はベースラインの ACQ-7 スコアに置き換えて解析した。喘息増悪の年間発現率に対し，B2301 試験の喘息増悪と同様の解析方法を用いた。ただし，解析に用いたモデルでは，投与群，試験，地域及びスクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪の既往を固定効果，年齢，可逆性検査での SABA 吸入前の FEV_1 及び吸入 30 分後の FEV_1 を共変量とし，曝露年数の対数をオフセット変数として用いた。

1.2.3.2 非対照試験

B1305 試験

Week 12 及び Week 26 の pre-dose FEV_1 及び ACQ-7 スコア，並びに Week 26 までの朝及び夜の PEF について，ベースラインからの変化量の記述統計量を示した。Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率を算出した。Week 52 でも同様の解析を実施した。

1.2.4 部分集団の検討

B2301 試験では主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1，主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコア，及び喘息増悪の推定年間発現率について，B2303 試験では主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 について，以下の因子に基づき部分集団解析を実施した。

- 年齢（12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（白人，アジア人，黒人及びその他）
- ベースラインの FEV_1 の予測正常値に対する割合：
  B2301 試験：50%以上 60%未満，60%以上 85%未満（FEV_1 の部分集団解析），50%以上 65%未満，65%以上 80%未満，80%以上（ACQ-7，喘息増悪の部分集団解析）
  B2303 試験：60%以上 70%未満，70%以上 90%未満
- スクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪歴（なし，あり）
- 導入期前の前治療：
  B2301 試験：ICS 中用量，ICS 高用量，LABA/ICS 低用量
  B2303 試験：ICS 低用量，LABA/ICS 低用量
- ベースラインの ACQ-7 スコア
  B2301 試験：1.5 以上 2 未満，2 以上 2.5 未満，2.5 以上（FEV_1 の部分集団解析），1.5 以上 2.5 未満，2.5 以上（ACQ-7，喘息増悪の部分集団解析）
  B2303 試験：1.5 以上 2 未満，2 以上 2.5 未満，2.5 以上

全体集団での各評価項目の解析と同じモデルを用いて以下の比較を実施した。必要に応じて，モデルには適切な交互作用項を含めた。群間差又はオッズ比の推定値及びその両側 95% CI を算出し，フォレストプロットを作成した。

B2301 試験：

- QMF 高用量群 vs. MF 高用量群
- QMF 中用量群 vs. MF 中用量群
- QMF 高用量群 vs. S/F 群
- QMF 中高用量併合群 vs. MF 中高用量併合群（ACQ-7，喘息増悪についての事後の部分集団解析）

B2303 試験：

- QMF 低用量群 vs. MF 低用量群

また，B2301 試験，B2303 試験，及び B1305 試験の日本人部分集団を対象に有効性を評価した。

2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

3.1.1.1 比較対照試験

B2301 試験，B2303 試験

B2301 試験及び B2303 試験の主な選択・除外基準を Table 3-1 に示す。すべての選択・除外基準は Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。

B2301 試験は，中用量又は高用量の ICS 単剤若しくは低用量の LABA/ICS ではコントロール不十分であり，中用量又は高用量の LABA/ICS による治療の対象となる，すなわち Global Initiative for Asthma（GINA）ガイドラインで治療ステップ 3 以上の喘息の患者を対象とした。

B2303 試験は，低用量の ICS 単剤ではコントロール不十分であり，低用量の LABA/ICS による治療の対象となる，すなわち GINA ガイドラインで治療ステップ 2 及び 3 の喘息の患者を対象とした。

Table 3-1 主な選択基準・除外基準（B2301 試験，B2303 試験）

	B2301	B2303
選択基準		
年齢	12 歳以上（日本では 16 歳以上），75 歳以下	12 歳以上（日本では 16 歳以上），75 歳以下
対象疾患	スクリーニング前 1 年以上にわたる喘息の診断	スクリーニング前 3 ヵ月以上にわたる喘息の診断
	スクリーニング時に喘息症状がみられ，導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上	成人：喘息症状がみられ，導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上 青少年（LABA 併用なし）：喘息症状がみられ，導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上 青少年（LABA 併用あり）：喘息症状がみられ，ACQ-7 スコアが導入期の開始時に 1 以上 1.5 未満，終了時に 1.5 以上
前治療	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
呼吸機能	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
気道可逆性	SABA 吸入後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加	SABA 吸入後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加

	B2301	B2303
除外基準		
喫煙歴	スクリーニング前 6 ヵ月以内の喫煙，又は 10 pack years を超える喫煙歴	スクリーニング前 6 ヵ月以内の喫煙，又は 10 pack years を超える喫煙歴
LAMA の使用	導入期開始前 3 ヵ月以内の LAMA の使用	スクリーニング前 3 ヵ月以内の LAMA の使用
喘息増悪歴	スクリーニング前 6 週間以内の，全身性ステロイド投与，入院，又は救急受診を要する喘息発作又は喘息増悪の既往	成人：スクリーニング前 6 週間以内の，全身性ステロイド投与，入院，又は救急受診を要する喘息発作又は喘息増悪の既往 青少年：スクリーニング前 6 ヵ月以内の，全身性ステロイド投与を要する重篤な喘息発作又は喘息増悪，若しくは本事象による入院又は救急受診の既往
	重度の喘息発作又は喘息増悪による気管内挿管歴	重度の喘息発作又は喘息増悪による気管内挿管歴
合併症	臨床的に重要な口腔咽頭カンジダ症の所見	臨床的に重要な口腔咽頭カンジダ症の所見
	上気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）	上気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）
	1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病	1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病
	ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）	ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）
既往歴	スクリーニング 4 週前から導入期終了時までの気道感染又は喘息悪化の既往	スクリーニング 4 週前から導入期終了時までの気道感染又は喘息悪化の既往
	喘息以外の慢性肺疾患（例：COPD，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，活動性結核）の既往	喘息以外の慢性肺疾患（例：COPD，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，活動性結核）の既往
	過去 5 年間の悪性腫瘍の既往	過去 5 年間の悪性腫瘍の既往

3.1.1.2 非対照試験

B1305 試験

長期投与試験の B1305 試験の選択・除外基準を Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。

B1305 試験は，中用量又は高用量の ICS と長期管理薬の併用療法ではコントロール不十分であり，高用量の LABA/ICS による治療の対象となる，すなわち GINA ガイドラインの治療ステップ 3 以上の喘息の患者を対象とした。B1305 試験の選択・除外基準は，対象年齢（18 歳以上），前治療の要件（中用量又は高用量の ICS と長期管理薬の併用の前治療歴あり）以外は，B2301 試験と同様とした。

3.1.2 被験者の内訳

有効性の評価資料とした試験のうち，検証試験である B2301 試験及び B2303 試験の被験者の内訳を示す。なお，国内長期投与試験である B1305 試験の結果は 3.3.4.2 項に示す。

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）（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.3）。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，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。FAS 及び PPS に含めた被験者数は投与群間で同程度であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.8，Table 14.1-2.1，Listing 14.1-2.1）。

Table 3-2 データカットオフ時点の被験者の内訳（B2301 試験，RAN）

	QMF high N = 445 n (%)	QMF medium N = 439 n (%)	MF high N = 442 n (%)	MF medium N = 444 n (%)	S/F N = 446 n (%)	Total N = 2216 n (%)
ランダム化後未投与	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	9 (0.4)
投与完了 a)	272 (61.1)	279 (63.6)	274 (62.0)	259 (58.3)	284 (63.7)	1368 (61.7)
投与継続中	127 (28.5)	122 (27.8)	122 (27.6)	123 (27.7)	125 (28.0)	619 (27.9)
投与中止	44 (9.9)	36 (8.2)	44 (10.0)	61 (13.7)	35 (7.8)	220 (9.9)
中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	25 (5.6)	26 (5.9)	22 (5.0)	35 (7.9)	18 (4.0)	126 (5.7)
治験担当医師の判断	9 (2.0)	4 (0.9)	7 (1.6)	7 (1.6)	4 (0.9)	31 (1.4)
有害事象	8 (1.8)	3 (0.7)	11 (2.5)	14 (3.2)	10 (2.2)	46 (2.1)
追跡不能	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	9 (0.4)
妊娠	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
死亡	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
技術的な問題	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.4

中止理由は QMF 高用量群の降順とした。

a) 二重盲検期中に投与中止しなかった被験者

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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.3-最終解析，Table 14.1-1.4-最終解析）。

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）（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-1.3）。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。FAS 及び PPS に含めた被験者数は投与群間で同程度であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-1.8，Table 14.1-2.1）。

Table 3-3　　被験者の内訳（B2303 試験，RAN）

	QMF low N = 398 n (%)	MF low N = 404 n (%)	Total N = 802 n (%)
ランダム化後未投与	2 (0.5)	5 (1.2)	7 (0.9)
完了	386 (97.0)	382 (94.6)	768 (95.8)
中止	10 (2.5)	17 (4.2)	27 (3.4)
中止理由			
有害事象	4 (1.0)	9 (2.2)	13 (1.6)
被験者又は代諾者の申し出	4 (1.0)	5 (1.2)	9 (1.1)
治験担当医師の判断	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
追跡不能	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-1.4
中止理由は QMF 低用量群の降順とした。

3.1.3　　人口統計学的特性及びその他の特性

有効性の評価資料とした試験のうち，検証試験である B2301 試験及び B2303 試験の被験者背景を示す。なお，国内長期投与試験である B1305 試験の結果は 3.3.4.2 項に示す。

B2301 試験

RAN の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，及び呼吸機能検査値に投与群間で不均衡はみられなかった。

RAN 全体での年齢の平均値（標準偏差）は 47.9（14.78）歳であり，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（Table 3-4）。

喘息の罹患期間の中央値（最小値～最大値）は 10.6（0.6～72.7）年であり，約半数の被験者で罹病期間が 10 年を超えていた。約 3 割の被験者でスクリーニング前 1 年間に喘息増悪があった。

約 8 割の被験者で喫煙歴がなかった。約 7 割の被験者が LABA/ICS 低用量，3 割弱が ICS 中又は高用量による治療を受けていた。ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 2.30（0.475）であった（Table 3-5）。

FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は導入期開始時で 65.4%，導入期終了時（ランダム化前）で 67.3%であった。SABA 吸入後の 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。全体で 90.1%の被験者で導入期開始時に可逆性が認められた（Table 3-6）。本試験では，導入期開始時に可逆性が認められない場合はスクリーニング前 2 年以内の可逆性検査又は気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可であり，約 10%の被験者がこの基準に基づき組み入れられた（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.3）。

Table 3-4　　人口統計学的特性（B2301 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF high N = 445	QMF medium N = 439	MF high N = 442	MF medium N = 444	S/F N = 446	Total N = 2216
Age (years)						
n	445	439	442	444	446	2216
Mean (SD)	47.1 (14.56)	47.4 (14.76)	47.5 (14.99)	48.7 (14.98)	48.9 (14.59)	47.9 (14.78)
Median	48.0	49.0	50.0	50.0	52.0	49.5
Min - Max	12 - 75	12 - 74	12 - 75	12 - 74	12 - 74	12 - 75
Age group category in years, n (%)						
12 - 17	22 (4.9)	20 (4.6)	21 (4.8)	22 (5.0)	22 (4.9)	107 (4.8)
18 - 64	369 (82.9)	355 (80.9)	369 (83.5)	354 (79.7)	365 (81.8)	1812 (81.8)
≥ 65	54 (12.1)	64 (14.6)	52 (11.8)	68 (15.3)	59 (13.2)	297 (13.4)
Gender, n (%)						
Male	183 (41.1)	186 (42.4)	192 (43.4)	172 (38.7)	190 (42.6)	923 (41.7)
Female	262 (58.9)	253 (57.6)	250 (56.6)	272 (61.3)	256 (57.4)	1293 (58.3)
Race, n (%)						
Caucasian	313 (70.3)	311 (70.8)	318 (71.9)	312 (70.3)	305 (68.4)	1559 (70.4)
Black	5 (1.1)	2 (0.5)	4 (0.9)	8 (1.8)	4 (0.9)	23 (1.0)
Asian	97 (21.8)	98 (22.3)	98 (22.2)	98 (22.1)	102 (22.9)	493 (22.2)
Native American	13 (2.9)	14 (3.2)	11 (2.5)	18 (4.1)	12 (2.7)	68 (3.1)
Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
Other	16 (3.6)	14 (3.2)	11 (2.5)	8 (1.8)	23 (5.2)	72 (3.2)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.1

Age is calculated based on imputed day and month, since only year of birth is collected.

Table 3-5 ベースラインの疾患特性（B2301 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF high N = 445	QMF medium N = 439	MF high N = 442	MF medium N = 444	S/F N = 446	Total N = 2216
Duration of asthma (years)						
n	444	439	442	444	446	2215
Mean (SD)	14.5 (12.64)	14.4 (12.71)	14.7 (12.95)	15.1 (13.03)	14.3 (12.45)	14.6 (12.75)
Median	10.3	10.3	10.8	11.1	10.3	10.6
Min - Max	1.0 - 72.7	0.6 - 67.6	1.0 - 66.3	1.0 - 59.3	1.0 - 63.4	0.6 - 72.7
Duration of asthma category, n (%)						
< 1 year	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.0)
1 - 5 years	111 (24.9)	116 (26.4)	115 (26.0)	116 (26.1)	116 (26.0)	574 (25.9)
> 5 - 10 years	104 (23.4)	94 (21.4)	94 (21.3)	83 (18.7)	101 (22.6)	476 (21.5)
> 10 - 15 years	66 (14.8)	71 (16.2)	71 (16.1)	70 (15.8)	66 (14.8)	344 (15.5)
> 15 - 20 years	44 (9.9)	41 (9.3)	46 (10.4)	55 (12.4)	41 (9.2)	227 (10.2)
> 20 years	119 (26.7)	116 (26.4)	116 (26.2)	120 (27.0)	122 (27.4)	593 (26.8)
Missing	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)						
0	306 (68.8)	310 (70.6)	309 (69.9)	314 (70.7)	301 (67.5)	1540 (69.5)
1	113 (25.4)	103 (23.5)	106 (24.0)	103 (23.2)	108 (24.2)	533 (24.1)
> 1	26 (5.8)	26 (5.9)	27 (6.1)	27 (6.1)	37 (8.3)	143 (6.5)
Smoking status at screening, n (%)						
Never smoker	362 (81.3)	355 (80.9)	367 (83.0)	364 (82.0)	364 (81.6)	1812 (81.8)
Former smoker	83 (18.7)	84 (19.1)	75 (17.0)	80 (18.0)	82 (18.4)	404 (18.2)
Baseline ACQ-7 score						
n	444	439	442	443	446	2214
Mean (SD)	2.28 (0.498)	2.29 (0.463)	2.29 (0.474)	2.30 (0.462)	2.33 (0.476)	2.30 (0.475)
Median	2.29	2.29	2.14	2.14	2.29	2.29
Min - Max	0.43 - 4.43	0.43 - 4.00	0.57 - 5.14	0.71 - 4.29	0.71 - 3.86	0.43 - 5.14
Baseline ACQ-7 score category, n (%)						
< 1.5	12 (2.7)	7 (1.6)	8 (1.8)	2 (0.5)	11 (2.5)	40 (1.8)
1.5 - < 2	81 (18.2)	80 (18.2)	88 (19.9)	86 (19.4)	76 (17.0)	411 (18.5)
2 - < 2.5	220 (49.4)	223 (50.8)	221 (50.0)	224 (50.5)	211 (47.3)	1099 (49.6)
≥ 2.5	131 (29.4)	129 (29.4)	125 (28.3)	131 (29.5)	148 (33.2)	664 (30.0)
Missing	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Prior asthma treatment, n (%)						
ICS low dose	1 (0.2)	7 (1.6)	2 (0.5)	5 (1.1)	4 (0.9)	19 (0.9)
ICS medium dose	75 (16.9)	95 (21.6)	95 (21.5)	82 (18.5)	92 (20.6)	439 (19.8)
ICS high dose	32 (7.2)	24 (5.5)	34 (7.7)	33 (7.4)	31 (7.0)	154 (6.9)
LABA/ICS low dose	316 (71.0)	299 (68.1)	300 (67.9)	308 (69.4)	300 (67.3)	1523 (68.7)
LABA/ICS other than low dose	18 (4.0)	10 (2.3)	7 (1.6)	14 (3.2)	15 (3.4)	64 (2.9)
Missing	3 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.9)	2 (0.5)	4 (0.9)	17 (0.8)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.2
Duration of asthma is calculated from the start date of asthma recorded on the eCRF until the date of Visit 1.
The baseline ACQ-7 score is reported at Day 1, or if missing, at the last visit from run-in visit 101 or unscheduled run-in visits. A baseline score < 1.5 is a deviation from the inclusion criteria.
Prior asthma treatment: ICS dose levels are calculated based on fluticasone propionate equivalent dose. ICS low dose or LABA/ICS other than low dose is a deviation from the inclusion criteria.

Table 3-6 導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2301，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF high N = 445	QMF medium N = 439	MF high N = 442	MF medium N = 444	S/F N = 446	Total N = 2216
FEV_1 (L) pre-bronchodilator at Visit 101						
n	444	439	442	444	446	2215
Mean (SD)	2.051 (0.5977)	2.049 (0.5399)	2.049 (0.5757)	2.006 (0.5909)	1.976 (0.5561)	2.026 (0.5728)
Median	1.960	1.988	1.984	1.902	1.881	1.948
Min - Max	1.032 - 4.498	0.972 - 3.744	0.896 - 4.280	0.790 - 4.864	1.004 - 3.900	0.790 - 4.864
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 101						
n	444	439	442	444	446	2215
Mean (SD)	65.5 (8.86)	65.6 (8.75)	65.2 (8.93)	65.2 (9.16)	65.4 (8.77)	65.4 (8.89)
Median	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0
Min - Max	50 - 96	39 - 91	38 - 91	37 - 93	50 - 85	37 - 96
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) category at Visit 101, n (%)						
< 50%	0	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (1.1)	0	8 (0.4)
50 - < 60%	129 (29.0)	120 (27.3)	135 (30.5)	126 (28.4)	132 (29.6)	642 (29.0)
60 - < 85%	312 (70.1)	317 (72.2)	303 (68.6)	311 (70.0)	313 (70.2)	1556 (70.2)
≥ 85%	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	9 (0.4)
Missing	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
FEV_1 reversibility (% increase) at Visit 101						
n	444	439	442	443	446	2214
Mean (SD)	22.8 (13.65)	22.7 (13.70)	22.9 (12.41)	23.0 (12.82)	22.6 (12.89)	22.8 (13.09)
Median	19.7	19.0	19.7	20.2	19.7	19.6
Min - Max	−5 - 145	−6 - 90	−6 - 85	−3 - 83	−11 - 104	−11 - 145
FEV_1 reversibility (increase in L) at Visit 101						
n	444	439	442	443	446	2214
Mean (SD)	0.455 (0.2822)	0.455 (0.2901)	0.461 (0.2747)	0.444 (0.2512)	0.438 (0.2650)	0.451 (0.2728)
Median	0.399	0.385	0.406	0.385	0.368	0.385
Min - Max	−0.105 - 2.939	−0.110 - 2.259	−0.088 - 1.981	−0.115 - 1.835	−0.193 - 2.196	−0.193 - 2.939
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 102						
n	444	439	441	443	445	2212
Mean (SD)	67.3 (8.63)	67.3 (8.27)	67.6 (8.66)	67.4 (8.64)	66.8 (8.98)	67.3 (8.63)
Median	68.0	67.0	68.0	68.0	67.0	68.0
Min - Max	50 - 85	50 - 87	50 - 92	50 - 87	50 - 92	50 - 92
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) category at Visit 102, n (%)						
50 - < 60%	87 (19.6)	90 (20.5)	91 (20.6)	93 (20.9)	109 (24.4)	470 (21.2)
60 - < 85%	355 (79.8)	347 (79.0)	348 (78.7)	346 (77.9)	334 (74.9)	1730 (78.1)
≥ 85%	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.9)	2 (0.4)	12 (0.5)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.3

For Visit 101 and Visit 102 last available evaluation of scheduled visit, or corresponding repeat visits is presented.

An FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) of < 50% or ≥ 85 is a deviation from the inclusion criteria.

Visit 101 = 導入期開始時, Visit 102 = 導入期終了時

B2303 試験

RAN の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，及び呼吸機能検査値に投与群間で不均衡はみられなかった。

RAN 全体での年齢の平均値（標準偏差）は 45.6（16.26）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（Table 3-7）。

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，約半数の被験者で罹病期間が 10 年を超えていた。約 2 割の被験者でスクリーニング前 1 年間に喘息増悪があった。8 割超の被験者で喫煙歴がなかった。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。ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 2.27（0.393）であった（Table 3-8）。

FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は導入期開始時で 72.7%，導入期終了時で 75.1%であった。SABA 吸入後の 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（Table 3-9）。全体で 87.0%の被験者で導入期開始時に可逆性が認められた。本試験では，導入期開始時に可逆性が認められない場合はスクリーニング前 2 年以内の可逆性検査又は気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可であり，12.0%の被験者がこの基準に基づき組み入れられた（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.3）。

Table 3-7　　人口統計学的特性（B2303 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF low N = 398	MF low N = 404	Total N = 802
Age (years)			
n	398	404	802
Mean (SD)	46.1 (16.26)	45.1 (16.27)	45.6 (16.26)
Median	48.0	47.0	48.0
Min - Max	12 - 75	12 - 75	12 - 75
Age group category in years, n (%)			
12 - 17	31 (7.8)	33 (8.2)	64 (8.0)
18 - 64	312 (78.4)	318 (78.7)	630 (78.6)
≥ 65	55 (13.8)	53 (13.1)	108 (13.5)
Gender, n (%)			
Male	151 (37.9)	163 (40.3)	314 (39.2)
Female	247 (62.1)	241 (59.7)	488 (60.8)
Race, n (%)			
Caucasian	262 (65.8)	265 (65.6)	527 (65.7)
Black	1 (0.3)	5 (1.2)	6 (0.7)
Asian	98 (24.6)	101 (25.0)	199 (24.8)
Other	37 (9.3)	33 (8.2)	70 (8.7)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.1

For adults, age is calculated based on imputed day and month, since only year of birth is collected.

Table 3-8 ベースラインの疾患特性（B2303 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF low N = 398	MF low N = 404	Total N = 802
Duration of asthma (years)			
n	398	404	802
Mean (SD)	14.4 (13.18)	13.6 (12.48)	14.0 (12.83)
Median	10.3	10.3	10.3
Min - Max	0.3 - 62.6	0.3 - 63.9	0.3 - 63.9
Duration of asthma category, n (%)			
< 1 year	23 (5.8)	22 (5.4)	45 (5.6)
1 - 5 years	95 (23.9)	94 (23.3)	189 (23.6)
> 5 - 10 years	78 (19.6)	80 (19.8)	158 (19.7)
> 10 - 15 years	51 (12.8)	76 (18.8)	127 (15.8)
> 15 - 20 years	47 (11.8)	37 (9.2)	84 (10.5)
> 20 years	104 (26.1)	95 (23.5)	199 (24.8)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)			
0	324 (81.4)	319 (79.0)	643 (80.2)
1	70 (17.6)	74 (18.3)	144 (18.0)
> 1	3 (0.8)	10 (2.5)	13 (1.6)
Missing	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Smoking status at screening, n (%)			
Never smoker	338 (84.9)	357 (88.4)	695 (86.7)
Former smoker	60 (15.1)	47 (11.6)	107 (13.3)
Baseline ACQ-7 score			
n	397	402	799
Mean (SD)	2.24 (0.395)	2.30 (0.389)	2.27 (0.393)
Median	2.14	2.29	2.14
Min - Max	0.71 - 3.43	1.57 - 3.57	0.71 - 3.57
Baseline ACQ-7 score category, n (%)			
< 1.5	4 (1.0)	0	4 (0.5)
1.5 - < 2	72 (18.1)	69 (17.1)	141 (17.6)
2 - < 2.5	232 (58.3)	216 (53.5)	448 (55.9)
≥ 2.5	89 (22.4)	117 (29.0)	206 (25.7)
Missing	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
Prior asthma treatment, n (%)			
ICS low dose	177 (44.5)	167 (41.3)	344 (42.9)
ICS other than low dose	1 (0.3)	0	1 (0.1)
LABA/ICS low dose	217 (54.5)	232 (57.4)	449 (56.0)
LABA/ICS other than low dose	3 (0.8)	0	3 (0.4)
Missing	0	5 (1.2)	5 (0.6)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.2
Duration of asthma is calculated from the start date of asthma recorded on the eCRF until the date of Visit 1.
The baseline ACQ-7 score is reported at Day 1, or if missing, at the last visit from run-in visit 101 or unscheduled run-in visits. A baseline score < 1.5 is a deviation from the inclusion criteria.
Prior asthma treatment: ICS dose levels are calculated based on fluticasone propionate equivalent dose.
Prior asthma treatment 'ICS other than low dose' and 'LABA/ICS other than low dose' is a deviation from the inclusion criteria.

Table 3-9 導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2303 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF low N = 398	MF low N = 404	Total N = 802
FEV_1 (L) pre-bronchodilator at Visit 101			
n	396	399	795
Mean (SD)	2.236 (0.6363)	2.222 (0.5835)	2.229 (0.6101)
Median	2.116	2.128	2.123
Min - Max	1.163 - 4.313	1.128 - 4.094	1.128 - 4.313
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 101			
n	396	399	795
Mean (SD)	73.3 (7.57)	72.2 (7.63)	72.7 (7.61)
Median	73.0	71.0	72.0
Min - Max	60 - 89	60 - 90	60 - 90
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) category at Visit 101, n (%)			
60 - < 70%	138 (34.7)	166 (41.1)	304 (37.9)
70 - < 90%	258 (64.8)	232 (57.4)	490 (61.1)
≥ 90%	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Missing	2 (0.5)	5 (1.2)	7 (0.9)
FEV_1 reversibility (% increase) at Visit 101			
n	396	398	794
Mean (SD)	20.6 (11.66)	20.7 (11.94)	20.7 (11.79)
Median	17.8	17.3	17.5
Min - Max	−4 - 91	−2 - 86	−4 - 91
FEV_1 reversibility (increase in L) at Visit 101			
n	396	398	794
Mean (SD)	0.454 (0.2776)	0.457 (0.2847)	0.456 (0.2810)
Median	0.396	0.384	0.389
Min - Max	−0.085 - 1.967	−0.043 - 1.733	−0.085 - 1.967
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 102			
n	396	399	795
Mean (SD)	75.2 (7.76)	75.0 (7.76)	75.1 (7.76)
Median	75.0	75.0	75.0
Min - Max	60 - 91	60 - 89	60 - 91
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) category at Visit 102, n (%)			
60 - < 70%	104 (26.1)	109 (27.0)	213 (26.6)
70 - < 90%	290 (72.9)	290 (71.8)	580 (72.3)
≥ 90%	2 (0.5)	0	2 (0.2)
Missing	2 (0.5)	5 (1.2)	7 (0.9)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.3

For Visit 101 and Visit 102 last available evaluation of scheduled visit, or corresponding repeat visits is presented.

FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) of < 60% or ≥ 90% is a deviation from the inclusion criteria.

Visit 101 = 導入期開始時，Visit 102 = 導入期終了時

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，有効性の評価資料とした試験のうち，検証試験である B2301 試験及び B2303 試験の有効性の結果について，呼吸機能（FEV_1，FVC，$FEF_{25-75\%}$，PEF），喘息症状（ACQ-7，臨床症状），喘息増悪，レスキュー薬の使用，QOL（AQLQ）の順に示す。なお，国内長期投与試験である B1305 試験の結果は 3.3.4.2 項に示す。

3.2.1 呼吸機能

3.2.1.1 トラフ FEV_1（主要評価項目）

B2301 試験

Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の 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 3-12）。Week 26 のトラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の 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 QMF 群での変化量は MF 群よりも有意に大きく，QMF 高用量のモメタゾン高用量に対する優越性及び QMF 中用量のモメタゾン中用量に対する優越性が検証された（いずれも調整後 $p < 0.001$，MMRM）（Table 3-10）。

Table 3-10 Week 26 のトラフ FEV1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（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.

主要評価項目に対する補助的解析

PPS での Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 高用量群 0.276 L，MF 高用量群 0.153 L，QMF 中用量群 0.289 L，MF 中用量群 0.074 L であった。トラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で 0.123（0.076，0.169） L，中用量で 0.216（0.170，0.262） L であった。いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群

よりも変化量が大きく，主要解析の結果を支持するものであった（5.3.5.1-1-B2301 験-Table 14.2-1.3）。

また，B2301 試験では 1 医療機関（インド，ランダム化被験者数は 9 名）で GCP 違反があったことから，この医療機関の被験者を FAS から除外して解析した。その結果，Week 26 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 中用量群のいずれも，対応する用量の MF 群よりも大きく，主要解析の結果を支持するものであった［変化量の投与群間差の LS mean（95% CI）：高用量 0.131（0.087，0.175） L，中用量 0.209（0.165，0.253） L］（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.7）。

主要評価項目に対する感度分析

Week 26 のトラフ FEV_1 について missing at random の仮定からの逸脱の影響を評価する感度分析を実施した。高用量の QMF と MF の比較では tipping point が 0.80 L，中用量の比較では 1.40 L であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.5）。すなわち，QMF 高用量群の欠測のある被験者の Week 26 のトラフ FEV_1 の平均値が欠測のない被験者よりも 0.80 L 低かった場合に主要解析の結果が逆転する。同様に，QMF 中用量群の欠測のある被験者で欠測のない被験者よりも 1.40 L 低かった場合に主要解析の結果が逆転する。いずれの tipping point も臨床的に起こりそうにないことから，missing at random を仮定した主要解析結果は頑健であると判断された。

主要評価項目に対する副次的解析

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投与群間差（QMF 高用量群 − S/F 群）の LS mean（95% CI）は 0.036（−0.008，0.080） L であった。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。QMF 高用量の S/F に対する優越性は示されなかった（Table 3-12）。

B2303 試験

Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 低用量群 0.234 L，MF 低用量群 0.051 L であった（Table 3-13）。Week 12 のトラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は 0.182（0.148，0.217） L であった。トラフ FEV_1 の変化量は QMF 低用量群の方が有意に大きかったことから（$p < 0.001$，MMRM），QMF 低用量の MF 低用量に対する優越性が示された（Table 3-11）。

Table 3-11 Week 12 のトラフ FEV1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（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.

主要評価項目に対する補助的解析

PPS での Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 低用量群 0.231 L，MF 低用量群 0.062 L であった。Week 12 のトラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は 0.169（0.134，0.204） L であった。QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも変化量が大きく，主要解析の結果を支持するものであった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-1.3）。

主要評価項目に対する感度分析

Week 12 のトラフ FEV_1 について missing at random の仮定からの逸脱の影響を評価する感度分析を実施した。QMF 低用量と MF 低用量の比較で tipping point は 2.70 L であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-1.5）。QMF 低用量群の欠測のある被験者の Week 12 のトラフ FEV_1 の平均値が欠測のない被験者よりも 2.70 L 低いことは臨床的に起こりそうにないことから，missing at random を仮定した主要解析結果は頑健であると判断された。

3.2.1.1.1 トラフ FEV_1 の推移

B2301 試験

Day 2 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 高用量群 0.212 L，MF 高用量群 0.076 L，QMF 中用量群 0.206 L，MF 中用量群 0.025 L，S/F 群 0.213 L であった。QMF 群のトラフ FEV_1 の変化量の MF 群との差の 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，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では，投与群間差（QMF 高用量群 − S/F 群）の LS mean（95% CI）は−0.001（−0.033，0.030） L であり，QMF 高用量と S/F 群で変化量は同程度であった。

Day 2 と Week 26 のいずれの時点でも，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 群よりも大きく，また，QMF 高用量群と S/F 群で同程度であった。

Table 3-12 Week 26 までのトラフ FEV1（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

Day 2 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 低用量群 0.162 L，MF 低用量群 0.030 L であった。Day 2 のトラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は 0.132（0.105，0.158） L であり，QMF 低用量群の方が変化量は大きかった（Table 3-13）。

トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，Day 2 と Week 12 のいずれの時点でも QMF 低用量群の方が大きかった。

Table 3-13 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

3.2.1.2 pre-dose FEV_1

B2301 試験

pre-dose FEV_1 はベースライン，Week 4，Week 12，及び Week 26 に測定した。いずれの時点でも，QMF 高用量群及び QMF 中用量群での pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量は，対応する用量の MF 群よりも大きかった。また，QMF 高用量群と S/F 群で変化量は同程度であった。

Week 26 では，pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の 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。QMF 群の変化量の MF 群との差の 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，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量は大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の差の LS mean（95% CI）は 0.037（−0.006，0.079） L であり，変化量は投与群間で同程度であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.1）。

B2303 試験

pre-dose FEV_1 はベースライン，Week 4，及び Week 12 に測定した。pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の 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 であった。いずれの時点でも QMF 群の方が MF 群よりも pre-dose FEV_1 の変化量は大きかった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-3.1）。

3.2.1.3 post-dose FEV_1

B2301 試験

post-dose FEV_1 は Day 1，Week 4，Week 12，及び Week 26 の投与 5 分，15 分（Day 1 のみ），30 分，及び 1 時間後に測定した。

Day 1 では，投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 高用量群 0.176 L，MF 高用量群 0.035 L，QMF 中用量群 0.167 L，MF 中用量群 0.015 L，S/F 群 0.122 L であった。QMF 群の変化量の MF 群との差の LS mean は，高用量で 0.142 L，中用量群で 0.152 L であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量は大きかった。投与 15 分，30 分，及び 1 時間後でも一貫して，post-dose FEV_1 の変化量は QMF 群の方が大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では，投与 5 分～1 時間後の post-dose FEV_1 の変化量は投与群間で同程度であったか，又は QMF 高用量群の方が S/F 群よりも大きかった。

Week 4，Week 12，及び Week 26 でも，投与 5 分～1 時間後のすべての投与後時間で FEV_1 のベースラインからの変化量は QMF 群で MF 群よりも大きかった。Week 26 では，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投与群間差の LS mean は，高用量で 0.164～0.180 L，中用量で 0.243～0.259 L であった。QMF 高用量群と S/F 群の変化量の差の LS mean は 0.039～0.044 L であり，投与群間で変化量は同程度であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.2）。

Table 3-14 Day 1 の post-dose FEV1（L）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Time point	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
						LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
5 min	QMF high	427	2.116	0.176 (0.0084)	QMF high − MF high	0.142 (0.0116)	(0.119, 0.164)	< 0.001
					QMF high − S/F	0.055 (0.0116)	(0.032, 0.078)	< 0.001
	QMF medium	426	2.124	0.167 (0.0085)	QMF medium − MF medium	0.152 (0.0116)	(0.129, 0.175)	< 0.001
	MF high	429	2.138	0.035 (0.0085)				
	MF medium	432	2.096	0.015 (0.0084)				
	S/F	435	2.045	0.122 (0.0084)				
15 min	QMF high	434	2.110	0.219 (0.0088)	QMF high − MF high	0.162 (0.0122)	(0.138, 0.186)	< 0.001
					QMF high − S/F	0.044 (0.0122)	(0.020, 0.068)	< 0.001
	QMF medium	425	2.117	0.209 (0.0089)	QMF medium − MF medium	0.174 (0.0123)	(0.150, 0.198)	< 0.001
	MF high	433	2.136	0.056 (0.0089)				
	MF medium	433	2.094	0.035 (0.0089)				
	S/F	441	2.051	0.175 (0.0088)				
30 min	QMF high	439	2.115	0.235 (0.0095)	QMF high − MF high	0.175 (0.0132)	(0.149, 0.201)	< 0.001
					QMF high − S/F	0.027 (0.0132)	(0.001, 0.053)	0.038
	QMF medium	431	2.121	0.223 (0.0096)	QMF medium − MF medium	0.185 (0.0132)	(0.159, 0.211)	< 0.001
	MF high	434	2.135	0.059 (0.0096)				
	MF medium	438	2.091	0.038 (0.0095)				
	S/F	441	2.051	0.207 (0.0095)				
1 h	QMF high	440	2.118	0.241 (0.0100)	QMF high − MF high	0.178 (0.0139)	(0.150, 0.205)	< 0.001
					QMF high − S/F	0.007 (0.0139)	(−0.021, 0.034)	0.632
	QMF medium	434	2.121	0.244 (0.0101)	QMF medium − MF medium	0.205 (0.0139)	(0.177, 0.232)	< 0.001
	MF high	435	2.140	0.063 (0.0101)				
	MF medium	438	2.091	0.039 (0.0100)				
	S/F	442	2.049	0.234 (0.0100)				

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

Number of patients included in the analysis: QMF high: n = 441, QMF medium: n = 434, MF high: n = 438, MF medium: n = 438, S/F: n = 442

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

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in post-dose FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + time point + treatment*time point interaction + baseline FEV_1*time point 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.

B2303 試験

post-dose FEV_1 は Day 1，Week 4，及び Week 12 の投与 5 分，15 分（Day 1 のみ），30 分，及び 1 時間後に測定した。

Day 1 では，投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量の QMF 低用量群と MF 低用量群の差の LS mean（95% CI）は 0.129（0.108，0.150） L であり，QMF 低用量群の方が変化量は大

きかった。投与 15 分，30 分，及び 1 時間後でも一貫して QMF 低用量群の変化量が MF 低用量群よりも大きかった。

Week 4 及び Week 12 でも，投与 5 分～1 時間後のすべての投与後時間で FEV_1 のベースラインからの変化量は QMF 低用量群で MF 低用量群よりも大きかった。Week 12 では，投与 1 時間後の FEV_1 の変化量の投与群間差の LS mean（95% CI）は 0.218（0.183，0.253） L であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-3.2）。

Table 3-15 Day 1 の post-dose FEV1（L）のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS）

Time point	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
						LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
5 min	QMF low	390	2.327	0.161 (0.0097)	QMF low − MF low	0.129 (0.0108)	(0.108, 0.150)	< 0.001
	MF low	390	2.323	0.032 (0.0096)				
15 min	QMF low	376	2.330	0.196 (0.0107)	QMF low − MF low	0.144 (0.0125)	(0.120, 0.169)	< 0.001
	MF low	376	2.323	0.052 (0.0106)				
30 min	QMF low	390	2.324	0.214 (0.0105)	QMF low − MF low	0.15 (0.0122)	(0.126, 0.174)	< 0.001
	MF low	398	2.319	0.064 (0.0104)				
1 h	QMF low	390	2.321	0.214 (0.0108)	QMF low − MF low	0.164 (0.0127)	(0.139, 0.189)	< 0.001
	MF low	397	2.322	0.050 (0.0107)				

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-3.2

Number of patients included in the analysis: QMF low: n = 393, MF low: n = 398

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

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in post-dose FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + time point + treatment*time point interaction + baseline FEV_1*time point 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.

3.2.1.4 トラフ FVC

B2301 試験

トラフ FVC では，トラフ FEV_1 と同様の結果が認められた。Day 2 と Week 26 のいずれの時点でも，QMF 高用量群及び QMF 中用量群でのトラフ FVC のベースラインからの変化量は，対応する用量の MF 群よりも大きかった。また，QMF 高用量群での変化量は S/F 群と同程度であった。

Week 26 では，トラフ FVC のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で 0.046（−0.006，0.098） L，中用量で 0.144（0.093，0.196） L であり，いずれの用量でも QMF 群の方が変化量は大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の差の LS mean（95% CI）は 0.015（−0.036，0.066） L であり，変化量は同程度であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.4）。

B2303 試験

トラフ FEV_1 と同様に，Day 2 と Week 12 のいずれの時点でも，QMF 低用量群でのトラフ FVC のベースラインからの変化量は MF 低用量群よりも大きかった。トラフ FVC のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は，Day 2 で 0.074（0.040，0.108） L，Week 12 で 0.111（0.070，0.153） L であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-3.4）。

3.2.1.5 トラフ $FEF_{25-75\%}$

B2301 試験

Week 26 のトラフ $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 高用量群 0.394 L/s，MF 高用量群 0.161 L/s，QMF 中用量群 0.360 L/s，MF 中用量群 0.095 L/s であった。変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean は高用量で 0.233（0.166，0.300） L/s，中用量で 0.266（0.198，0.333） L/s であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量は大きかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.7）。

B2303 試験

Day 2 及び Week 12 で，トラフ $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの改善は QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも大きく，トラフ FEV_1 及びトラフ FVC と同じ傾向が示された。トラフ $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の LS mean は，Day 2 で 0.219（0.173，0.266） L/s，Week 12 で 0.312（0.252，0.373） L/s であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-3.7）。

3.2.1.6 PEF

B2301 試験

Week 26 までの朝の PEF（Week 1～26 の平均値）のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean 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，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の投与群間差の LS mean（95% CI）は 13.3（7.5，19.1） L/min であり，QMF 高用量群の方が S/F 群よりも変化量が大きかった（Table 3-16）。

Week 28 までの 4 週ごと（Week 1～4，5～8，9～12，13～16，17～20，21～24，25～28 の平均値）の朝の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も，QMF 群で対応する用量の MF 群よりも大きく，また，QMF 高用量群で S/F 群よりも大きかった（Figure 3-1）。

同様の結果が夜の PEF でも認められた。Week 26 までの夜の PEF のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の 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 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF

高用量群と S/F 群の投与群間差の LS mean（95% CI）は 8.6（3.1，14.2） L/min であり，QMF 高用量群の方が S/F 群よりも変化量が大きかった（Table 3-17）。

Week 28 までの 4 週ごとの夜の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も，QMF 群で対応する用量の MF 群よりも大きく，また，QMF 高用量群で S/F 群よりも大きかった（Figure 3-2）。

Table 3-16 Week 26 までの朝の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2113	321.9					
QMF high	418	322.4	42.4 (2.15)	QMF high − MF high	29.6 (2.96)	(23.8, 35.4)	< 0.001
				QMF high − S/F	13.3 (2.97)	(7.5, 19.1)	< 0.001
QMF medium	418	324.4	38.1 (2.15)	QMF medium − MF medium	32.3 (2.98)	(26.4, 38.1)	< 0.001
MF high	430	327.0	12.8 (2.13)				
MF medium	421	320.0	5.8 (2.15)				
S/F	426	315.6	29.1 (2.14)				

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

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in mean morning PEF = treatment + baseline mean morning PEF + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

Table 3-17 Week 26 までの夜の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2103	333.8					
QMF high	417	335.2	32.5 (2.05)	QMF high − MF high	24.8 (2.82)	(19.2, 30.3)	< 0.001
				QMF high − S/F	8.6 (2.83)	(3.1, 14.2)	0.002
QMF medium	419	337.2	30.4 (2.05)	QMF medium − MF medium	30.4 (2.83)	(24.8, 35.9)	< 0.001
MF high	425	338.4	7.7 (2.04)				
MF medium	419	331.3	0.0 (2.05)				
S/F	423	327.2	23.9 (2.04)				

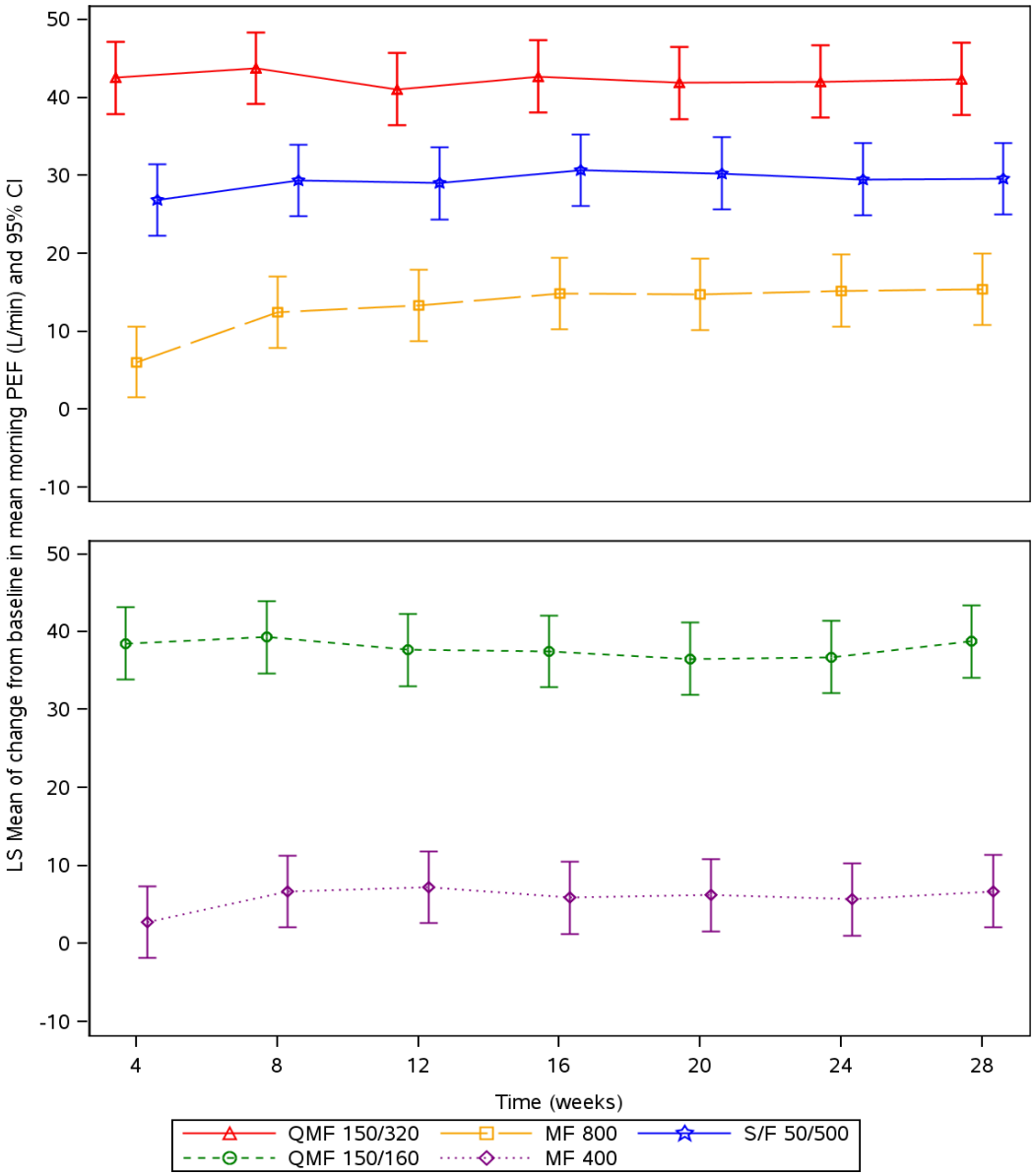
Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-4.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in mean evening PEF = treatment + baseline mean evening PEF + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

Figure 3-1 **Week 28 までの 4 週ごとの朝の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS）**



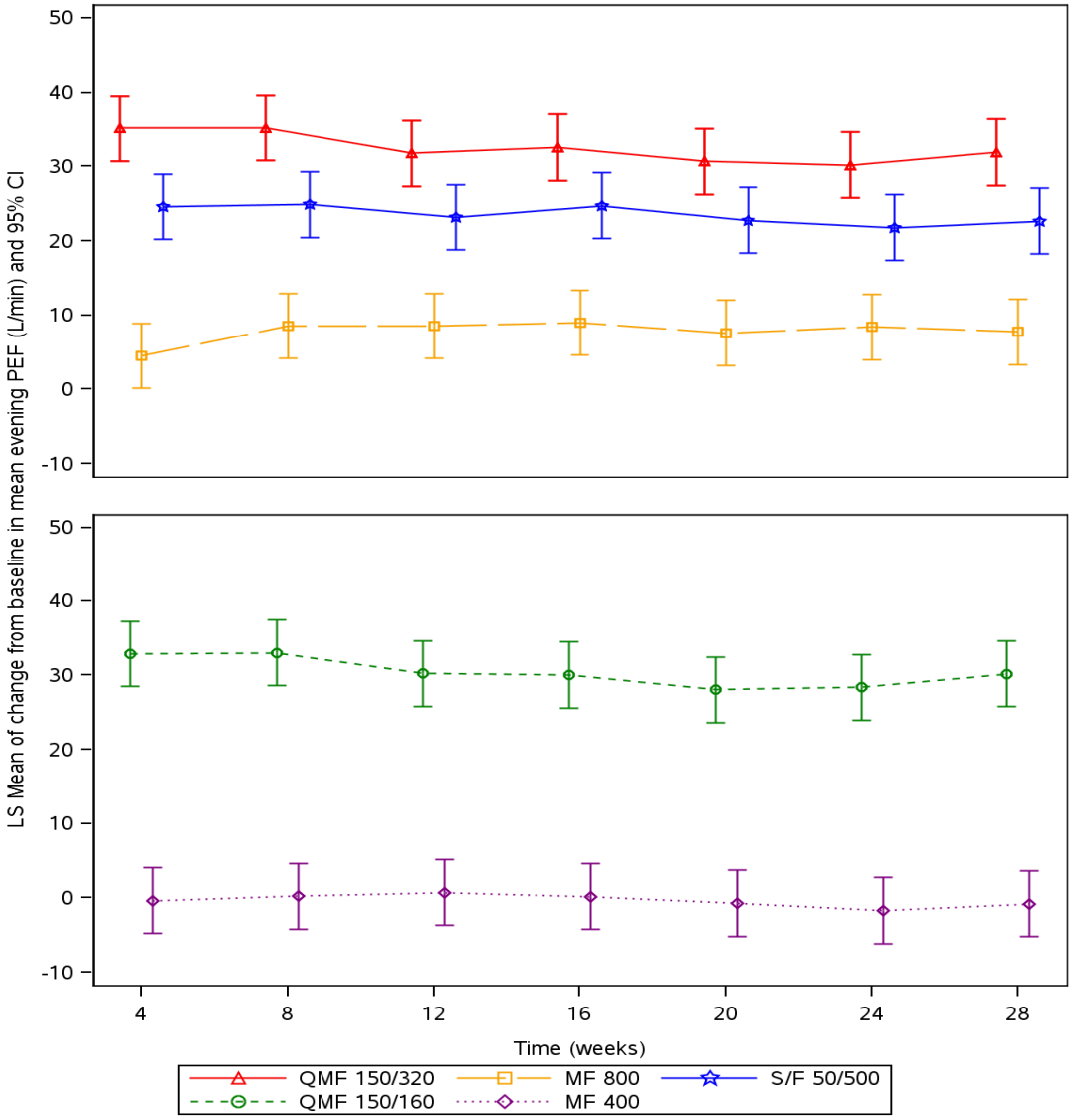
Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-4.3

Number of patients included in the analysis: QMF high: n = 420, QMF medium: n = 421, MF high: n = 432, MF medium: n = 426, S/F: n = 427

Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective time interval.

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

Figure 3-2 Week 28 までの 4 週ごとの夜の PEF（L/min）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 14.2-4.3

Number of patients included in the analysis: QMF high: n = 421, QMF medium: n = 422, MF high: n = 432, MF medium: n = 425, S/F: n = 428

Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective time interval.

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

B2303 試験

Week 12 までの PEF（Week 1～12 の平均値）のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の 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，いずれも QMF 低用量群の方が変化量は大きかった（Table 3-18，Table 3-19）。

Week 12 までの 4 週ごとの朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量は，いずれの期間も，QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも大きかった（Figure 3-3，Figure 3-4）。

Table 3-18 Week 12 までの朝の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	764	352.4					
QMF low	382	353.1	31.0 (1.98)	QMF low − MF low	27.2 (2.62)	(22.1, 32.4)	< 0.001
MF low	382	351.6	3.8 (1.97)				

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-4.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in mean morning PEF = treatment + baseline mean morning PEF + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

Table 3-19 Week 12 までの夜の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2303 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	772	359.9					
QMF low	386	361.4	26.8 (1.84)	QMF low − MF low	26.1 (2.60)	(21.0, 31.2)	< 0.001
MF low	386	358.3	0.7 (1.84)				

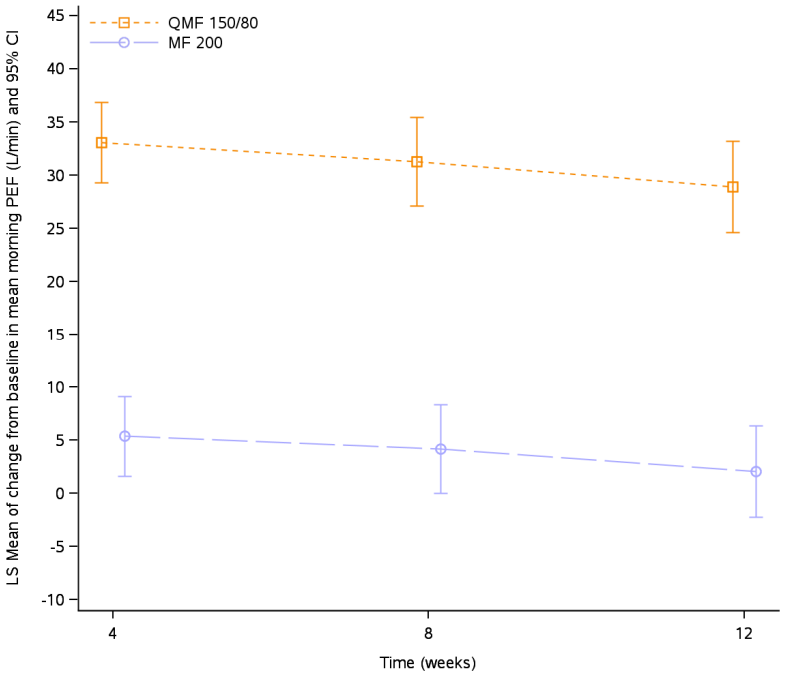
Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-4.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in mean evening PEF = treatment + baseline mean evening PEF + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

Figure 3-3　　4 週ごとの朝の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の推移（B2303 試験，FAS）



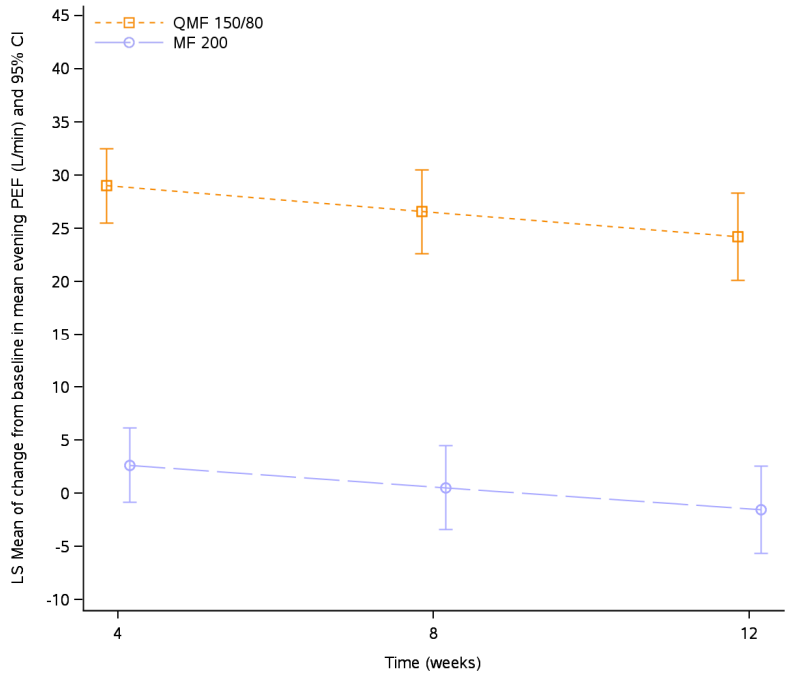
Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-4.2

Number of patients included in the analysis: QMF low: n=385, MF low: n=384

Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective time interval.

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

Figure 3-4　　4 週ごとの夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の推移（B2303 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-4.2

Number of patients included in the analysis: QMF low: n=387, MF low: n=389

Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective time interval.

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

3.2.2　喘息症状

3.2.2.1　ACQ-7 スコア（主要な副次評価項目）

B2301 試験

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の QMF と MF の差（QMF 中高用量併合群 − MF 中高用量併合群）の LS mean（95% CI）は−0.209（−0.270，−0.148）であった。変化量は QMF 中高用量併合群の方が MF 中高用量併合群よりも有意に大きく（調整後 $p < 0.001$，MMRM），QMF の MF に対する優越性が示された。

Table 3-20 Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間比較（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference			
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value	Adjusted p-value [a)]
QMF high	407	2.290	−1.031 (0.0353)	QMF high − MF high	−0.168 (0.0438)	(−0.254, −0.082)	< 0.001	
				QMF high − S/F	−0.057 (0.0438)	(−0.143, 0.029)	0.191	
QMF medium	407	2.288	−1.036 (0.0353)	QMF medium − MF medium	−0.250 (0.0441)	(−0.337, −0.164)	< 0.001	
QMF medium + high	814	2.289	−1.033 (0.0277)	QMF medium+high − MF medium+high	−0.209 (0.0311)	(−0.270, −0.148)	< 0.001	< 0.001*
MF high	405	2.283	−0.863 (0.0355)					
MF medium	393	2.300	−0.785 (0.0357)					
MF medium + high	798	2.292	−0.824 (0.0280)					
S/F	410	2.330	−0.974 (0.0352)					

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1

Number of patients included in the analysis: QMF high: n = 429, QMF medium: n = 427, MF high: n = 431, MF medium: n = 428, S/F: n = 439

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 ACQ-7 score = treatment + baseline ACQ-7 score + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*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.

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.

Baseline raw means are not from the model.

用量別では，Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群 − MF 群）の 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 中用量群の変化量は，対応する用量の MF 群に比べ大きかった（Table 3-20）。

主要な副次評価項目に対する補助的分析

GCP 違反のあった 1 医療機関の被験者を FAS から除外して解析した結果，Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は，QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群よりも大きく，主要な副次評価の結果を支持するものであった［変化量の併合群間差の LS mean（95% CI）：−0.210（−0.271，−0.148）］（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.5）。

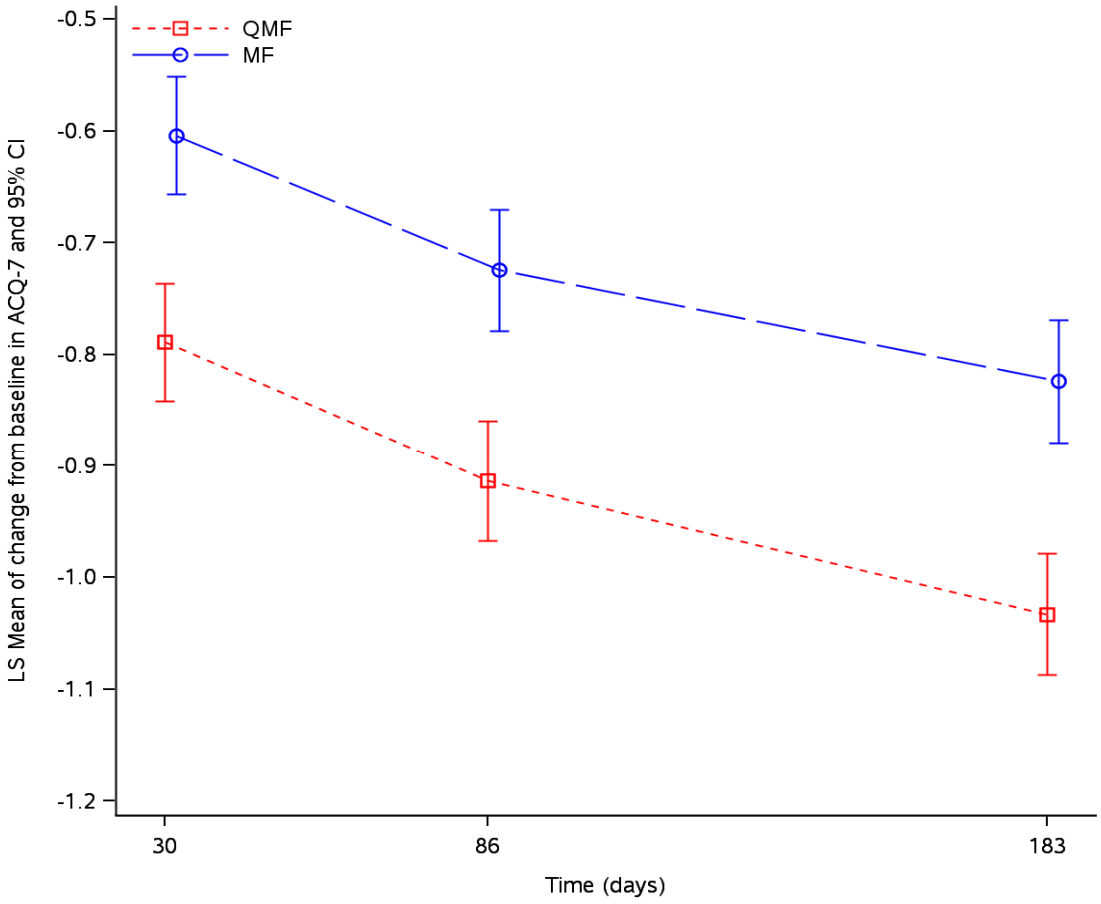
Week 26 までの ACQ-7 スコア

Week 4，Week 12，及び Week 26 のいずれの時点でも，ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併合群に比べ大きかった。変化量の併合群間差（QMF 中高用量併合群 − MF 中高用量併合群）の LS mean（95% CI）は，Week 4 で−0.185

（−0.242，−0.127），Week 12 で−0.189（−0.249，−0.129）であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.1）。

用量別でも，各評価時点の QMF 高用量群及び QMF 中用量群の ACQ-7 スコアの変化量は，対応する用量の MF 群に比べ大きかった。

Figure 3-5　Week 26 までの ACQ-7 スコア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 14.2-2.1

Number of patients included in the analysis: QMF high: n=429, QMF medium: n=427, MF high: n=431, MF medium: n=429, S/F: n=439

Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective visit.

All LS Means and CIs are from an MMRM: Change from baseline in ACQ-7 score = treatment + baseline ACQ-7 score + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*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.

QMF = QMF 中高用量併合群，MF = MF 中高用量併合群

Day 30, 86, 183 = Week 4, 12, 26

ACQ-7 のレスポンダー率

Week 26 の ACQ-7 スコアがベースラインから MCID 以上改善（0.5 以上減少）した被験者の割合（レスポンダー率）は，QMF 中高用量併合群（76.3%）の方が MF 中高用量併合群（69.7%）よりも高かった［MF に対する QMF のオッズ比（95% CI）：1.51（1.21，1.89），ロジスティック回帰モデル］。

用量別でも，Week 26 の ACQ-7 スコアのレスポンダー率は，QMF 群の方が，対応する用量の MF 群よりも高かった［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に明らかな差はなかった。

Table 3-21 Week 26 の ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合（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

Week 12 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は−0.218（−0.293，−0.143）であった。変化量は QMF 低用量群の方が有意に大きく（$p < 0.001$，MMRM），QMF 低用量の MF 低用量に対する優越性が示された。

Table 3-22 Week 12 の ACQ-7 スコア及びベースラインからの変化量の群間比較（B2303 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value [a)]
QMF low	375	2.249	−0.947 (0.0411)	QMF low − MF low	−0.218 (0.0382)	(−0.293, −0.143)	< 0.001
MF low	369	2.293	−0.730 (0.0411)				

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1

Number of patients included in the analysis: QMF low: n = 387, MF low: n = 384

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 ACQ-7 score = treatment + baseline ACQ-7 score + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*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.

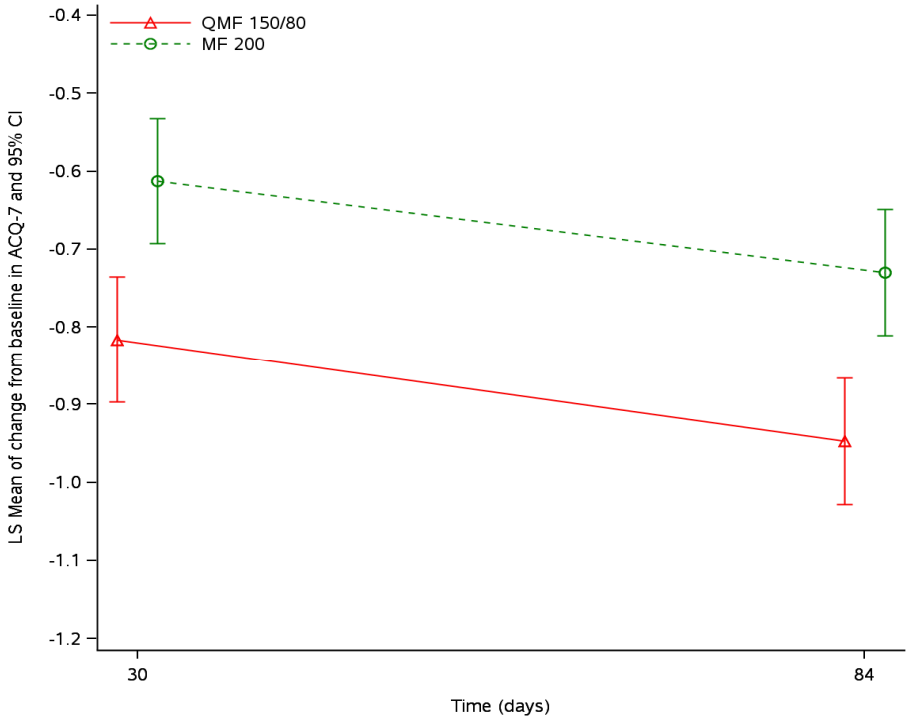
a) A hierarchical testing procedure is used to control the family-wise type-I error rate i.e. the key secondary endpoint ACQ-7 (for comparing QMF low vs. MF low) has been tested if the primary endpoint trough FEV_1 (same treatment comparison) has been rejected at the two-sided 5% significance level.

Baseline raw means are not from the model.

Week 12 までの ACQ-7 スコア

Week 4 及び Week 12 のいずれの時点も，ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも大きかった。変化量の投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は，Week 4 で−0.204（−0.277，−0.131）であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-2.1）。

Figure 3-6　　ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の推移（B2303 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-2.1

Number of patients included in the analysis: QMF low: n=387, MF low: n=384

Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective visit.

All LS Means and CIs are from an MMRM: Change from baseline in ACQ-7 score = treatment + baseline ACQ-7 score + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*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 30, 84 = Week 4, 12

ACQ-7 のレスポンダー率

ACQ-7 のレスポンダー率は，Week 4 及び Week 12 のいずれの時点でも QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも高かった。レスポンダー率の MF 低用量に対する QMF 低用量のオッズ比（95% CI）は，Week 4 が 1.75（1.30，2.36），Week 12 が 1.69（1.23，2.33）であった。

Table 3-23 Week 12 の ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合（B2303 試験，FAS）

Visit Treatment	n/M (%)	Comparison	Odds Ratio	95% CI	p-value
Day 30					
QMF low (N = 395)	243/372 (65.3)	QMF low / MF low	1.75	(1.30, 2.36)	< 0.001
MF low (N = 399)	203/379 (53.6)				
Day 84					
QMF low (N = 395)	280/375 (74.7)	QMF low / MF low	1.69	(1.23, 2.33)	0.001
MF low (N = 399)	240/370 (64.9)				

Source: 5.3.5.1-2-B2303 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.

3.2.2.2 臨床症状

B2301 試験

総症状スコア

電子日誌を用いて収集した喘息症状に基づき算出した総症状スコアについて，Week 26 までの測定値（Week 1～26 の平均値）のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群 − MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で−0.15（−0.27，−0.02），中用量で−0.31（−0.43，−0.18）であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では Week 26 までの総症状スコアの変化量に明らかな差はなかった。

Table 3-24 Week 26 までの平均総症状スコアのベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

					Treatment difference		
Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2041	2.01					
QMF high	406	1.95	−0.85 (0.048)	QMF high − MF high	−0.15 (0.063)	(−0.27, −0.02)	0.019
				QMF high − S/F	−0.07 (0.064)	(−0.20, 0.05)	0.265
QMF medium	404	2.04	−0.79 (0.048)	QMF medium − MF medium	−0.31 (0.064)	(−0.43, −0.18)	< 0.001
MF high	414	1.99	−0.70 (0.048)				
MF medium	407	1.98	−0.49 (0.048)				
S/F	410	2.07	−0.77 (0.048)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-5.1
n = number of patients included in the analysis.
All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in asthma symptom parameter = treatment + baseline asthma symptom parameter + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

喘息症状なしの日の割合

Week 26 までの喘息症状なしの日の割合のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で 6.6%（2.5%，10.7%），中用量で 7.8%（3.7%，12.0%）であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では Week 26 までの喘息症状なしの日の割合の変化量に明らかな差はなかった。

Table 3-25 Week 26 までの喘息症状なしの日の割合（%）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2041	14.3					
QMF high	406	16.1	24.7 (1.59)	QMF high − MF high	6.6 (2.11)	(2.5, 10.7)	0.002
				QMF high − S/F	3.7 (2.12)	(−0.5, 7.8)	0.082
QMF medium	404	12.3	23.2 (1.59)	QMF medium − MF medium	7.8 (2.12)	(3.7, 12.0)	< 0.001
MF high	414	15.0	18.1 (1.58)				
MF medium	407	13.5	15.3 (1.59)				
S/F	410	14.3	21.0 (1.58)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-5.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in asthma symptom parameter = treatment + baseline asthma symptom parameter + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

夜間覚醒なしの夜の割合

Week 26 までの夜間覚醒なしの夜の割合のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で 2.7%（−0.5%，5.9%），中用量で 4.2%（1.0%，7.5%）であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では Week 26 までの夜間覚醒なしの夜の割合の変化量に明らかな差はなかった。

Table 3-26 Week 26 までの夜間覚醒なしの夜の割合（%）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2114	66.0					
QMF high	418	66.2	15.7 (1.22)	QMF high − MF high	2.7 (1.65)	(−0.5, 5.9)	0.104
				QMF high − S/F	0.6 (1.66)	(−2.6, 3.9)	0.711
QMF medium	419	65.4	15.0 (1.22)	QMF medium − MF medium	4.2 (1.66)	(1.0, 7.5)	0.011
MF high	430	66.7	13.0 (1.21)				
MF medium	421	66.4	10.8 (1.21)				
S/F	426	65.1	15.1 (1.21)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-5.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in asthma symptom parameter = treatment + baseline asthma symptom parameter + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

B2303 試験

Week 12 までの平均総症状スコアのベースラインからの変化量の投与群間差［QMF 低用量群 − MF 低用量群，LS mean（95% CI），以下同様］は−0.15（−0.26，−0.05）であり，QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも変化量は大きかった。夜間覚醒なしの夜の割合のベースラインからの変化量の投与群間差は 4.8%（1.8%，7.7%）であり，QMF 低用量群の方が変化量は大きかった。喘息症状なしの日の割合のベースラインからの変化量の投与群間差は 2.7%（−1.0%，6.4%）であり，QMF 低用量群の方が変化量は大きかった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-5.1）。

3.2.3 喘息増悪

B2301 試験

初回投与からデータカットオフ時点までに発現した喘息増悪の結果を以下に示す。

喘息増悪の発現被験者数及び発現割合

中等度以上の喘息増悪の発現割合は，QMF 高用量群及び QMF 中用量群の方が対応する用量の MF 群よりも低かった。また，重度，中等度，軽度，及びすべての喘息増悪の発現割合でも同様の結果であった。入院を要する喘息増悪及び投与中止に至った喘息増悪の発現割合は各群 2%未満と低く，また，QMF 群の方が MF 群よりも低かった。投与中止に至った喘息増悪は QMF 群では認められなかった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では，入院を要する喘息増悪の発現割合が投与群間で同程度であり，その他のカテゴリーの喘息増悪の発現割合は QMF 高用量群の方が S/F 群よりもやや低かった。

Table 3-27 Week 26 のデータカットオフ時点の喘息増悪の発現状況（B2301 試験, FAS）

Type of exacerbation	QMF high N = 443 n (%)	QMF medium N = 437 n (%)	MF high N = 440 n (%)	MF medium N = 443 n (%)	S/F N = 444 n (%)
Moderate or severe asthma exacerbation	58 (13.1)	72 (16.5)	108 (24.5)	130 (29.3)	77 (17.3)
Severe asthma exacerbation	31 (7.0)	42 (9.6)	63 (14.3)	81 (18.3)	47 (10.6)
Moderate asthma exacerbation	29 (6.5)	35 (8.0)	56 (12.7)	64 (14.4)	36 (8.1)
Mild asthma exacerbation	53 (12.0)	50 (11.4)	71 (16.1)	83 (18.7)	62 (14.0)
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation	101 (22.8)	108 (24.7)	151 (34.3)	185 (41.8)	126 (28.4)
Asthma exacerbation requiring hospitalization	3 (0.7)	1 (0.2)	6 (1.4)	7 (1.6)	2 (0.5)
Asthma exacerbation causing permanent discontinuation of study drug	0	0	3 (0.7)	7 (1.6)	2 (0.5)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.1

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

喘息増悪の年間発現率

中等度以上の喘息増悪の年間発現率は，QMF 高用量群の方が MF 高用量群よりも 40%低く，また，QMF 中用量群の方が MF 中用量群よりも 51%低かった［年間発現率の投与群間比（95% CI）：高用量 0.60（0.43，0.83），中用量 0.49（0.36，0.68）］。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 8%低かった［投与群間比（95% CI）：0.92（0.65，1.30）］。

すべての喘息増悪及び重度の喘息増悪の年間発現率でも同様に，QMF 高用量群及び QMF 中用量群で対応する用量の MF 群よりもそれぞれ約 40%及び約 50%低く，QMF 高用量群で S/F 群よりも 8%低かった。

Table 3-28 Week 26 のデータカットオフ時点の中等度以上，重度，及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率（B2301 試験，FAS）

Exacerbation category Treatment	n	Annualized rate (95% CI)	Comparison	Rate ratio	(95% CI)	p-value
Moderate or severe asthma exacerbation						
QMF high (N = 443)	443	0.23 (0.18, 0.29)	QMF high / MF high	0.60	(0.43, 0.83)	0.002
			QMF high / S/F	0.92	(0.65, 1.30)	0.627
QMF medium (N = 437)	437	0.26 (0.21, 0.33)	QMF medium / MF medium	0.49	(0.36, 0.68)	< 0.001
QMF medium+high (N = 880)	880	0.24 (0.21, 0.29)	QMF medium+high / MF medium+high	0.54	(0.43, 0.68)	< 0.001
MF high (N = 440)	440	0.38 (0.31, 0.48)				
MF medium (N = 443)	443	0.53 (0.43, 0.65)				
MF medium+high (N = 883)	883	0.45 (0.39, 0.52)				
S/F (N = 444)	444	0.25 (0.20, 0.32)				
Severe asthma exacerbation						
QMF high (N = 443)	443	0.11 (0.08, 0.16)	QMF high / MF high	0.62	(0.41, 0.96)	0.032
			QMF high / S/F	0.92	(0.59, 1.45)	0.730
QMF medium (N = 437)	437	0.13 (0.10, 0.18)	QMF medium / MF medium	0.48	(0.32, 0.71)	< 0.001
QMF medium+high (N = 880)	880	0.12 (0.10, 0.15)	QMF medium+high / MF medium+high	0.55	(0.41, 0.73)	< 0.001
MF high (N = 440)	440	0.18 (0.14, 0.24)				
MF medium (N = 443)	443	0.27 (0.21, 0.35)				
MF medium+high (N = 883)	883	0.22 (0.18, 0.27)				
S/F (N = 444)	444	0.12 (0.09, 0.17)				
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation						
QMF high (N = 443)	443	0.46 (0.38, 0.56)	QMF high / MF high	0.66	(0.50, 0.86)	0.002
			QMF high / S/F	0.92	(0.70, 1.21)	0.532
QMF medium (N = 437)	437	0.48 (0.39, 0.58)	QMF medium / MF medium	0.48	(0.37, 0.62)	< 0.001
QMF medium+high (N = 880)	880	0.47 (0.41, 0.54)	QMF medium+high / MF medium+high	0.56	(0.46, 0.67)	< 0.001
MF high (N = 440)	440	0.70 (0.59, 0.84)				
MF medium (N = 443)	443	1.00 (0.84, 1.19)				
MF medium+high (N = 883)	883	0.84 (0.74, 0.95)				
S/F (N = 444)	444	0.50 (0.41, 0.61)				

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

n = number of patients included in the analysis
Generalized linear model assuming a negative binomial distribution with fixed effects of treatment, age group (12-17, ≥ 18 years), region, history of asthma exacerbation in the 12 months prior to screening (Yes, No), FEV_1 prior to inhalation and 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.
If an asthma exacerbation episode was duplicated, or nested within another exacerbation episode or within 7 days of another exacerbation then only one exacerbation was counted.
Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

喘息増悪の初回発現までの期間

中等度以上の喘息増悪の初回発現までの期間の Cox 回帰分析の結果，中等度以上の喘息増悪のハザード比（QMF 群／MF 群）（95% CI）は，高用量で 0.50（0.37，0.69），中用量で 0.49（0.37，0.66）であり，QMF 群での喘息増悪の発現リスクは MF 群よりも低かった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では，ハザード比（95% CI）は 0.79（0.56，1.12）であり，明らかな差はなかった。

すべての喘息増悪及び重度の喘息増悪の初回発現までの期間でも同様に，喘息増悪の発現リスクは，QMF 高用量群及び QMF 中用量群で対応する用量の MF 群よりも低く，QMF 高用量群で S/F 群と明らかな差はなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.3）。

B2303 試験

喘息増悪の発現被験者数及び発現割合

中等度以上の喘息増悪の発現割合は QMF 低用量群 2.5%，MF 低用量群 8.0%であり，QMF 低用量群の方が低かった。また，重度，中等度，軽度，及びすべての喘息増悪の発現割合でも同様の結果であった。入院を要する喘息増悪の発現割合はいずれの投与群でも 0.3%（各 1 名），投与中止に至った喘息増悪の発現割合は QMF 低用量群 0%，MF 低用量群 1.0%（4 名）であった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-7.1）。

喘息増悪の年間発現率

中等度以上の喘息増悪の年間発現率の投与群間比（QMF 低用量群／MF 低用量群）（95% CI）は 0.25（0.12，0.52）であり，QMF 低用量群の方が年間発現率は 75%低かった。同様に，すべての喘息増悪の年間発現率は，投与群間比（95% CI）が 0.30（0.18，0.50）であり，QMF 低用量群の方が年間発現率は 70%低かった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-7.5）。

喘息増悪の初回発現までの期間

中等度以上の喘息増悪の初回発現までの期間の Cox 回帰分析の結果，喘息増悪発現の QMF 低用量群の MF 低用量群に対するハザード比（95% CI）は 0.29（0.14，0.59）であり，QMF 低用量群での喘息増悪の発現リスクは MF 低用量群よりも低かった。同様に，すべての喘息増悪発現の MF 低用量群に対するハザード比（95% CI）は 0.30（0.18，0.50）であり，QMF 低用量群の方が発現リスクは低かった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-7.3）。

3.2.4 レスキュー薬の使用

B2301 試験

Week 26 までのレスキュー薬の 1 日あたりの平均使用回数のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で−0.31（−0.46，−0.15）回，中用量で−0.19（−0.35，−0.03）回であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも使用回数が減

少した。QMF 高用量群と S/F 群の比較では Week 26 までのレスキュー薬の平均使用回数の変化量に差はなかった（Table 3-29）。

Week 26 までのレスキュー薬を使用しなかった日の割合のベースラインからの変化量の投与群間差の LS mean（95% CI）は，高用量で 10.1%（6.2%，14.1%），中用量で 8.2%（4.2%，12.1%）であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。また，QMF 高用量群で S/F 群よりも大きかった（Table 3-30）。

Table 3-29 Week 26 までのレスキュー薬の 1 日あたりの平均使用回数のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2146	1.63					
QMF high	426	1.57	−0.96 (0.059)	QMF high − MF high	−0.31 (0.081)	(−0.46, −0.15)	< 0.001
				QMF high − S/F	−0.09 (0.081)	(−0.24, 0.07)	0.289
QMF medium	428	1.62	−0.73 (0.059)	QMF medium − MF medium	−0.19 (0.081)	(−0.35, −0.03)	0.018
MF high	433	1.54	−0.65 (0.059)				
MF medium	427	1.70	−0.54 (0.059)				
S/F	432	1.70	−0.87 (0.059)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-6.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a LMM: Change from baseline in rescue medication parameter = treatment + Baseline raw means are not from the m+ age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

Table 3-30 Week 26 までのレスキュー薬を使用しなかった日の割合（%）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2086	43.9					
QMF high	412	43.3	31.5 (1.53)	QMF high − MF high	10.1 (2.01)	(6.2, 14.1)	< 0.001
				QMF high − S/F	4.1 (2.02)	(0.1, 8.0)	0.045
QMF medium	416	42.6	27.4 (1.53)	QMF medium − MF medium	8.2 (2.02)	(4.2, 12.1)	< 0.001
MF high	424	46.5	21.3 (1.52)				
MF medium	413	43.7	19.2 (1.53)				
S/F	421	43.0	27.4 (1.52)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-6.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a LMM: Change from baseline in rescue medication parameter = treatment + Baseline raw means are not from the m+ age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

B2303 試験

Week 1～12 のレスキュー薬の 1 日あたりの平均使用回数のベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は−0.26（−0.37，−0.14）回であり，QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも変化量は大きかった。レスキュー薬を使用しなかった日数の割合のベースラインからの変化量の投与群間差の LS mean（95% CI）は 8.1%（4.3%，11.8%）であり，QMF 低用量群の方が変化量は大きかった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-6.1）。

3.2.5 QOL

3.2.5.1 AQLQ

B2301 試験

Week 26 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で 0.128（0.025，0.231），中用量で 0.157（0.053，0.260）であり，いずれの用量でも QMF 群の方が MF 群よりも変化量が大きかった。QMF 高用量群と S/F 群で，Week 26 の AQLQ スコアの変化量に明らかな差はなかった（Table 3-31）。

Week 26 の AQLQ スコアがベースラインから MCID（0.5）以上改善した被験者の割合（レスポンダー率）は，QMF 高用量群 61.2%，MF 高用量群 55.1%，QMF 中用量群 60.2%，MF 中用量群 52.7%，S/F 群 58.8%であった。いずれの用量でも QMF で対応する用量の MF 群と比べて高く［オッズ比（95% CI）：高用量 1.32（0.98，1.78），中用量 1.38（1.03，1.86）］，QMF 高用量群と S/F 群で明らかな差はなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験 Table 14.2-8.3）。

Table 3-31 Week 26 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
QMF high	405	4.963	0.757 (0.0372)	QMF high − MF high	0.128 (0.0526)	(0.025, 0.231)	0.015
				QMF high − S/F	0.090 (0.0524)	(−0.013, 0.193)	0.086
QMF medium	407	4.985	0.765 (0.0372)	QMF medium − MF medium	0.157 (0.0529)	(0.053, 0.260)	0.003
MF high	405	5.035	0.629 (0.0372)				
MF medium	393	4.952	0.609 (0.0376)				
S/F	410	4.933	0.667 (0.0369)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-8.1

Number of patients included in the analysis: QMF high: n = 428, QMF medium: n = 427, MF high: n = 431, MF medium: n = 428, S/F: n = 438

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 AQLQ-S+12 score = treatment + baseline AQLQ-S+12 score + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline AQLQ-S+12 score*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol.

Baseline raw means are not from the model.

B2303 試験

Week 12 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の LS mean（95% CI）は 0.149（0.064，0.234）であり，QMF 低用量群の方が MF 低用量群よりも変化量が大きかった（5.3.5.1-2-B2303 試験 Table 14.2-8.1）。

Week 12 の AQLQ のレスポンダー率は，QMF 低用量群（58.5%）の方が MF 低用量群（50.8%）よりも高かった［オッズ比（95% CI）：1.44（1.06，1.96）］（5.3.5.1-2-B2303 試験 Table 14.2-8.3）。

3.2.6 併合解析結果

B2301 試験及び B2302 試験の QMF 高用量群及び S/F 群（LABA/ICS 高用量相当）のデータをそれぞれ併合し，QMF 高用量（以下，QMF 高用量併合群）と S/F（以下，S/F 併合群）の有効性を比較した。なお，B2302 試験は中又は高用量の LABA/ICS でコントロール不十分，かつ過去 1 年以内に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する喘息患者が対象であり，喘息増悪歴の有無を問わない B2301 試験とは対象患者の喘息の重症度に違いがあるものの，B2301 試験に組み入れられた被験者の約 30%は過去 1 年以内に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する被験者であった。

人口統計学的特性及びその他の特性

FAS1-2 での QMF 高用量併合群及び S/F 併合群の人口学的特性及び疾患特性に大きな違いはなかった。年齢の平均値は QMF 高用量併合群で 49.9 歳，S/F 併合群で 51.2 歳であった。いずれの併合群でも，年齢カテゴリー別の被験者の割合は，18 歳以上 64 歳以下が約 80%と最も高く，性別は女性が約 60%であり，人種は白人が約 70%を占め，次いでアジア人（いずれも約 20%）が多かった。喘息の罹患期間の中央値は QMF 高用量併合群で 11.3 年，S/F 併合群で 11.8 年であり，いずれの併合群でも被験者の半数以上は罹患期間が 10 年を超えていた。いずれの併合群でも被験者の約 7 割がスクリーニング前 12 ヵ月間に喘息増悪歴があり，被験者の 80%超は喫煙歴がなかった。ACQ-7 スコアの平均値は QMF 高用量併合群で 2.44，S/F 併合群で 2.41 であった。導入期開始時の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は QMF 高用量併合群で 59.0%，S/F 併合群で 59.6%であった。SABA 吸入後の FEV_1 の可逆性の平均値はそれぞれ 25.9%，26.0%（FEV_1 変化量の平均値はそれぞれ 0.430 L，0.424 L）であった。ほとんどの被験者で導入期開始時に可逆性が認められた（5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 1-1.1FAS1-2，Table 1-1.2FAS1-2，Table 1-1.3FAS1-2）。

呼吸機能に関する評価：トラフ FEV_1

Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 高用量併合群で 0.266 L，S/F 併合群で 0.223 L であり，QMF 高用量併合群では S/F 併合群に比べて変化量が大きかった。

Table 3-32 Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の併合群間比較（Asthma E-db，FAS1-2）

Visit	Treatment	n	Absolute value LS Mean (SE)	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		1.887					
Week 26	QMF high	923	2.154 (0.0104)	0.266 (0.0104)	QMF high − S/F 50/500	0.044 (0.0144)	(0.016, 0.072)	0.002
	QMF medium	915	2.140 (0.0105)	0.252 (0.0105)	QMF medium − S/F 50/500	0.030 (0.0145)	(0.001, 0.058)	0.040
	S/F 50/500	895	2.110 (0.0105)	0.223 (0.0105)				

Source: 5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 2-1.1FAS1-2

Number of patients included in the analysis: QMF high: n=1044, QMF medium: n=1034, S/F 50/500: n=1047

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: Trough FEV_1 absolute value (or change from baseline) = treatment + study + region + visit + treatment*visit interaction + age + baseline FEV_1 + baseline FEV_1*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect. Estimates of treatment difference are identical for both absolute value and change from baseline.

Baseline raw means are not from the model.

喘息症状に関する評価：ACQ-7 スコア

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 高用量併合群で−1.003，S/F 併合群で−0.924 と併合群間で同程度であった。

Table 3-33 Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の併合群間比較（Asthma E-db，FAS1-2）

Visit	Treatment	n	Absolute value LS Mean (SE)	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Baseline	All		2.425					
Week 26	QMF high	965	1.422 (0.0247)	−1.003 (0.0247)	QMF high − S/F 50/500	−0.080 (0.0300)	(−0.138, −0.021)	0.008
	QMF medium	966	1.468 (0.0248)	−0.957 (0.0248)	QMF medium − S/F 50/500	−0.033 (0.0300)	(−0.092, 0.026)	0.269
	S/F 50/500	970	1.501 (0.0247)	−0.924 (0.0247)				

Source: 5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 2-2.1FAS1-2

Number of patients included in the analysis: QMF high: n=1025, QMF medium: n=1025, S/F 50/500: n=1038

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: ACQ-7 absolute value (or change from baseline) = treatment + study + region + visit + treatment*visit interaction + age + baseline ACQ-7 + baseline ACQ-7*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect. Estimates of treatment difference are identical for both absolute value and change from baseline.

Baseline raw means are not from the model.

喘息増悪に関する評価：喘息増悪の年間発現率

中等度以上及び重度の喘息増悪の年間発現率の S/F 併合群に対する QMF 高用量併合群の比（95% CI）は，それぞれ 0.77（0.64，0.92）及び 0.72（0.58，0.90）であり，QMF 高用量併合群

では S/F 併合群に比べて年間発現率がそれぞれ 23%及び 28%低かった（5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 2-6.3FAS1-2）。

3.3 部分集団における結果の比較

本項では，B2301 試験の呼吸機能（トラフ FEV_1），喘息症状（ACQ-7 スコア），及び喘息増悪の部分集団解析，B2303 試験の呼吸機能の部分集団解析，並びに日本人被験者での有効性の結果を示す。

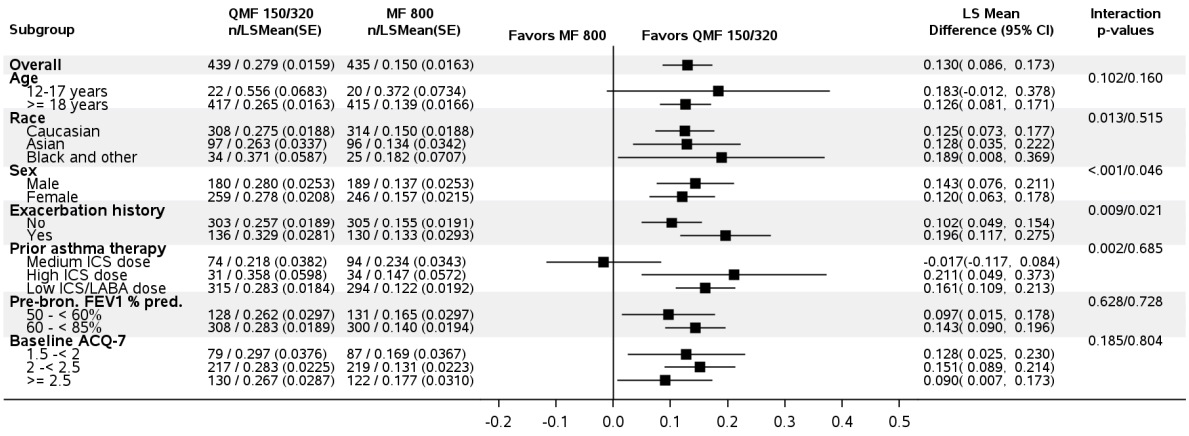
呼吸機能，喘息症状，及び喘息増悪の部分集団解析は，ベースラインの人口統計学的特性（年齢，性別，人種），疾患特性（増悪歴，前治療，ACQ-7 スコア），及び呼吸機能（FEV_1 の予測正常値に対する割合）の因子に基づき実施した。

3.3.1 呼吸機能に関する評価：トラフ FEV_1

B2301 試験

Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，ほぼすべての部分集団で QMF 高用量群及び QMF 中用量群で対応する用量の MF 群よりも大きく（Figure 3-7，Figure 3-8），全体集団と同様の結果が認められた。QMF 高用量群と S/F 群の比較でも，ほとんどの部分集団で QMF 高用量群の方が変化量は大きく（Figure 3-9），全体集団と同様の結果が認められた。

Figure 3-7 背景因子別の Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 高用量群と MF 高用量群の比較（B2301 試験，FAS）

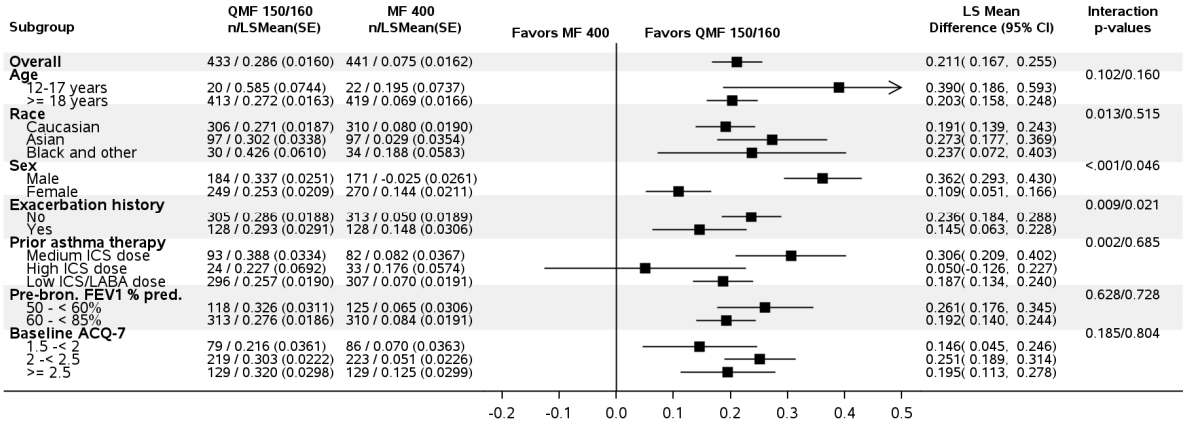


Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-1.3

Interaction p-values are for the treatment * subgroup interaction / treatment * subgroup * visit interaction.

投与群間差（QMF 高用量群 − MF 高用量群）の LS mean 及び 95% CI

Figure 3-8　背景因子別の Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 中用量群と MF 中用量群の比較（B2301 試験，FAS）

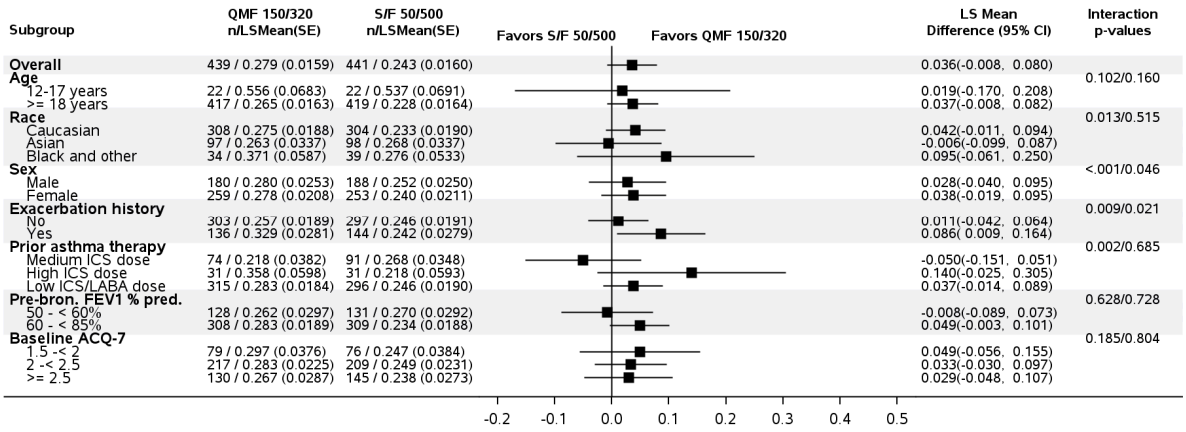


Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-1.3

Interaction p-values are for the treatment*subgroup interaction / treatment * subgroup * visit interaction.

投与群間差（QMF 中用量群 − MF 中用量群）の LS mean 及び 95% CI

Figure 3-9　背景因子別の Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 高用量群と S/F 群の比較（B2301 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-1.3

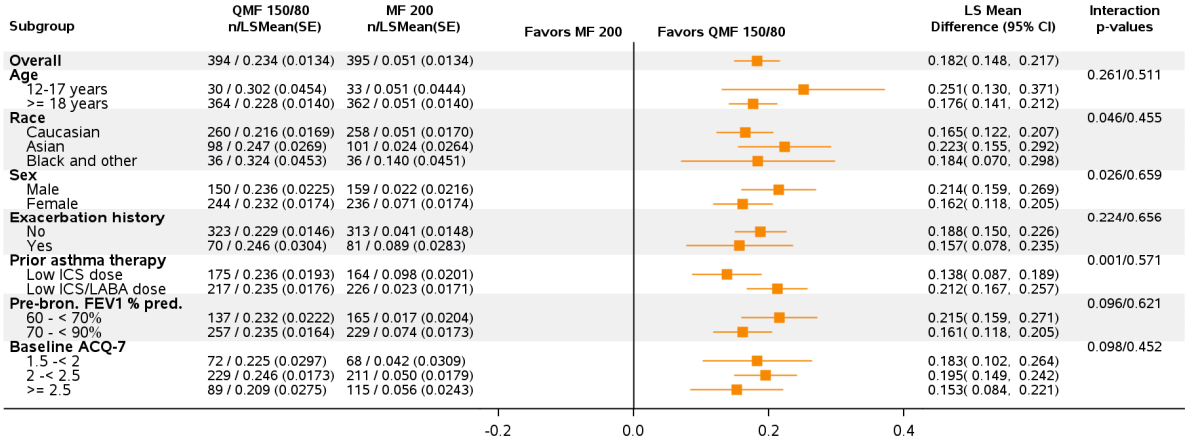
Interaction p-values are for the treatment*subgroup interaction / treatment * subgroup * visit interaction.

投与群間差（QMF 高用量群 − S/F 群）の LS mean 及び 95% CI

B2303 試験

すべての部分集団で 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 低用量群と比べて大きく，全体集団と同じ結果が認められた。

Figure 3-10　背景因子別の Week 12 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の QMF 低用量群と MF 低用量群の比較（B2303 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Figure 14.2-1.3

Interaction p-values are for the treatment*subgroup interaction / treatment * subgroup * visit interaction.

投与群間差（QMF 低用量群 − MF 低用量群）の LS mean 及び 95% CI

3.3.2　喘息症状に関する評価：ACQ-7 スコア

B2301 試験のいずれの部分集団でも，Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は QMF 中高用量併合群の方が MF 中高用量併合群よりも大きく，全体集団と同じ結果が認められた（5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-2.1FAS1）。

Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は，いずれの部分集団でも QMF 中高用量併合群の方が MF 中高用量併合群よりも高く，全体集団と同じ結果が認められた（5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-2.3FAS1）。

3.3.3　喘息増悪に関する評価：喘息増悪の年間発現率

B2301 試験のいずれの部分集団でも，初回投与からデータカットオフ時点までに発現した中等度以上の喘息増悪の年間発現率は QMF 中高用量併合群の方が MF 中高用量併合群よりも低く，全体集団の中高用量併合群の結果（Table 3-28）と同じ結果が認められた（5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-16）。

すべての喘息増悪の年間発現率は，被験者数の少ない部分集団を除き，いずれの部分集団でも全体集団と同様に QMF 高用量併合群の方が MF 中高用量併合群よりも低く，全体集団の中高用量併合群の結果と同じ結果が認められた（5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-6.2FAS1）。

3.3.4 日本人被験者での有効性（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験）

3.3.4.1 比較対照試験

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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.3-J，Listing 14.1-1.1）。

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投与群間で同程度であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-2.1-J，Listing 14.1-2.1）。

最終解析の結果，Week 26 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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.3-J-最終解析，Listing 14.1-1.1-最終解析）。

人口学的特性及びその他の特性

RAN での年齢の平均値（標準偏差）は 47.4（11.36）歳であり，18～64 歳が 91.5%を占めた。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。約 8 割の被験者で喫煙歴がなかった。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。ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 2.08（0.400）であった。FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は導入期開始時で 68.7%，導入期終了時で 69.2%であった。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（Table 6-3～Table 6-5）。

喘息の罹病期間は全体集団（中央値：10.6 年，3.1.3 項）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。

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の 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 の変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean は高用量で 0.039 L，中用量で 0.350 L であり，いずれの用量でも QMF 群で MF 群と

比べて変化量が大きかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.2-J）。QMF 高用量群と S/F 群の比較では，トラフ FEV_1 の変化量に明らかな差はみられなかった。

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の 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 であった。QMF 群と MF 群の比較では，いずれの用量でも QMF 群で MF 群と比べて変化量が大きかった。ACQ-7 のレスポンダー率は QMF 群（各群約 70%）の方が MF 群（各群約 60%）よりも高かった。QMF 高用量群と S/F 群の比較では，ACQ-7 で明らかな差はみられなかった。

Week 1～26 の朝及び夜の PEF は，いずれの用量でも QMF 群でのベースラインからの変化量は MF 群よりも大きく，QMF 高用量群と S/F 群では同程度であった。Week 26 のデータカットオフ時点までに発現した中等度以上の喘息増悪の発現割合は，QMF 群（高用量，中用量いずれも 4.3%）で MF 群（高用量 13.0%，中用量 16.7%）に比べて低く，QMF 高用量群と S/F 群（4.2%）で同程度であった。その他の副次評価項目（レスキュー薬の使用，臨床症状）では，いずれの投与群でもベースラインからの変化量は同程度であった（Table 6-6，Table 6-7）。

全体集団と同様に日本人部分集団でも呼吸機能，喘息症状，及び喘息増悪に対する QMF 高用量及び中用量の有効性が示された。

Table 3-34　Week 26 の日本人部分集団の主な有効性の結果（B2301 試験，FAS）

	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 23	MF medium N = 24	S/F N = 24
Lung function					
Trough FEV_1 (L)					
n	23	22	19	22	20
Absolute value, LS mean	2.464	2.524	2.425	2.174	2.471
Change from baseline, LS mean (SE)	0.382 (0.0694)	0.442 (0.0696)	0.343 (0.0743)	0.092 (0.0676)	0.389 (0.0719)
Asthma control					
ACQ-7 score					
n	23	22	21	24	22
Absolute value, LS mean	1.139	0.988	1.301	1.518	1.190
Change from baseline, LS mean (SE)	−0.921 (0.1594)	−1.072 (0.1572)	−0.759 (0.1604)	−0.542 (0.1527)	−0.869 (0.1568)
ACQ-7 responder rates (%)					
n	23	22	21	24	22
Response (Decrease of ≥ 0.5 units), n (%)	16 (69.6)	15 (68.2)	13 (61.9)	14 (58.3)	16 (72.7)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.2-J，Table 14.2-2.1-J，Table 14.2-2.4-J

n: 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 and SEs are from an MMRM: Trough FEV_1 (ACQ-7 score) absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline FEV_1 (ACQ-7 score) + age group (12-17, ≥ 18 years) + visit + treatment*visit interaction + baseline FEV_1 (ACQ-7 score)*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

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（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-1.3-J，Table 14.1-2.1-J）。

人口学的特性及びその他の特性

RAN での年齢の平均値（標準偏差）は 46.9（11.40）歳であり，18～64 歳が 92.3%を占めた。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。ほとんど（84.6%）の被験者で喫煙歴がなかった。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。ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 2.07（0.299）であった。FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は導入期開始時で 74.5%，導入期終了時で 77.1%であった。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（Table 6-8～Table 6-10）。

喘息の罹病期間は全体集団（中央値：10.3 年，3.1.3 項）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。

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の 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 の変化量の投与群間差（QMF 低用量群－MF 低用量群）の LS mean は 0.217 L であり，QMF 低用量群で MF 低用量群と比べて変化量が大きかった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-1.2-J）。

Week 12 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 低用量群−1.007，MF 低用量群−0.750 であり，ACQ-7 スコアは QMF 低用量群で MF 低用量群と比べて変化量が大きかった。ACQ-7 のレスポンダー率は QMF 低用量群（84.6%）の方が MF 低用量群（68.0%）よりも高かった。

Week 1～12 の朝及び夜の PEF は，QMF 低用量群の方が MF 低用量群と比べて変化量が大きかった。中等度以上の喘息増悪の発現割合は，QMF 低用量群（15.4%）の方が MF 低用量群（23.1%）よりも低かった。その他の副次評価項目（レスキュー薬の使用，臨床症状）では，QMF 低用量群で MF 低用量群と比べて変化量が大きかった（Table 6-11，Table 6-12）。

全体集団と同様に日本人部分集団でも呼吸機能，喘息症状，及び喘息増悪について，MF 低用量に対する QMF 低用量の有効性が示された。

Table 3-35 Week 12 の日本人部分集団の主な有効性の結果（B2303 試験，FAS）

	QMF low N = 26	MF low N = 26
Lung function		
Trough FEV_1 (L)		
n	26	26
Absolute value, LS mean	2.587	2.370
Change from baseline, LS mean (SE)	0.332 (0.0415)	0.115 (0.0420)
Asthma control		
ACQ-7 score		
n	26	25
Absolute value, LS mean	1.063	1.319
Change from baseline, LS mean (SE)	−1.007 (0.1513)	−0.750 (0.1535)
ACQ-7 responder rates (%)		
n	26	25
Response (Decrease of ≥ 0.5 units), n (%)	22 (84.6)	17 (68.0)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-1.2-J，Table 14.2-2.1-J，Table 14.2-2.4-J

n: 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 and SEs are from an MMRM: Trough FEV_1 (ACQ-7 score) absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline FEV_1 (ACQ-7 score) + age group (12-17, ≥ 18 years) + visit + treatment*visit interaction + baseline FEV_1 (ACQ-7 score)*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

3.3.4.2 非対照試験

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（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3）。組み入れられた 51 名全員を FAS に含めた（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-2.1）。

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（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-1.2-最終解析，Table 14.1-1.3-最終解析，Listing 14.1-1.1-最終解析）。

人口学的特性及びその他の特性

FAS の年齢の平均値（標準偏差）は 51.9（12.45）歳であり，40～64 歳の被験者が多かった（62.7%）。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。約 7 割の被験者で喫煙歴がなか

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。ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 1.983（0.5381）であり，半数の被験者で 1.5 以上 2.2 未満であった。FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値（標準偏差）は 73.2%（8.99%），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（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3）。

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（標準偏差）は，それぞれ 0.2191（0.23308） L 及び 0.2417（0.26361） L であった。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（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.2-1.1）。

ベースラインの PEF の平均値（標準偏差）は，朝の PEF が 342.88（94.656） L/min，夜の PEF が 352.65（92.624） L/min であった。Week 26 までの PEF のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，朝の PEF が 18.84（47.113） L/min，夜の PEF が 13.01（41.527） L/min であり，朝，夜ともに PEF はベースラインから改善した（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.2）。

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の平均値（標準偏差）は，それぞれ−0.739（0.5888）及び−0.689（0.6268）であった。いずれの評価時点でも ACQ-7 スコアの MCID（0.5）以上の改善が認められた（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.2-2.1）。Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は 64.7%であった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.2-2.2）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では，添付文書案に記載した申請用法用量の設定根拠を示す。以下に示す用法及び用量（案）は，これまで得られた本剤の各有効成分並びに本剤の臨床試験成績に基づき設定した。

効能・効果及び用法・用量（案）

Table 4-1 QMF の効能・効果及び用法・用量（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）

4.1 用法・用量の検討

QMF の申請用法用量の概要を Table 4-2 に示す。QMF の有効成分であるインダカテロール酢酸塩と塩違いのインダカテロールマレイン酸塩は，COPD 治療薬として承認されており，QMF と同じ Breezhaler が用いられている。また，モメタゾンは喘息治療薬として承認されており，Twisthaler が用いられている。

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，第 III 相検証試験で QMF の申請用法用量の妥当性を確認した。QMF の第 III 相検証試験の用法用量の設定根拠を 4.1.1 項に，QMF の申請用法用量の妥当性を 4.1.2 項に示す。

Table 4-2 喘息患者に対する QMF の申請用法用量及び国内の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	モメタゾン	80 µg，160 µg，320 µg [a)]		モメタゾン/喘息	200 µg/日，400 µg/日，800 µg/日	1 日 2 回，Twisthaler

a) Twisthaler 使用時のモメタゾンの用量（200 µg/日，400 µg/日，800 µg/日）は，Breezhaler 使用時の QMF に装填されるモメタゾンの用量（それぞれ 80 µg，160 µg，320 µg）と同等（4.1.1 項参照）

4.1.1 第 III 相試験の用法用量の設定根拠

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，モメタゾンの順に示す。なお，QMF の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要を 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。

4.1.1.1 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。

4.1.1.1.1 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投与間差（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投与間差（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。

4.1.1.1.2 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 QVA149A2210 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，QVA149A2210 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）。

4.1.1.2 モメタゾン

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。モメタゾン（販売名アズマネックス）は，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。モメタゾンの用量は，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 でのモメタゾンの用量

本剤の開発では，吸入器として Breezhaler を使用するため（Table 4-2），Twisthaler 使用時のモメタゾン低，中，高用量（それぞれ 200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）に相当する Breezhaler 使用時のモメタゾン用量を，[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] の結果，[redacted]μg[redacted]μg[redacted] 吸入投与

[redacted]

[redacted]

[redacted]

喘息患者 739 名（うち，日本人 74 名）を対象に，Breezhaler と Twisthaler の吸入器間でのモメタゾンの PD 及び PK を比較した E2201 試験の結果，Breezhaler を用いてモメタゾン 80 μg 及び 320 μg を 4 週間投与したときの PD（トラフ FEV_1）及び曝露量は，それぞれ，Twisthaler を用いてモメタゾン 200 μg，800 μg を投与したときの結果と同程度であった（2.7.2-3.5 項）。

以上より，Twisthaler 使用時のモメタゾン低，中，高用量（それぞれ 200 μg，400 μg，800 μg）に相当する Breezhaler 使用時のモメタゾン単剤の用量は，80 μg，160 μg，320 μg と確認された。

4.1.1.3 QMF 内での各有効成分の用量

In vitro 試験及び外国人健康被験者を対象にインダカテロール酢酸塩及びモメタゾンの単剤投与，単剤併用投与，及び QMF 投与時の薬物相互作用試験（E2102 試験）を実施した結果，各投与方法での全身曝露量が同程度であり，2 有効成分に薬物相互作用は認められなかったため（2.7.2-1.3 項），Breezhaler 使用時の QMF に配合するモメタゾンの用量は低，中，高用量でそれぞれ 80 μg，160 μg，320 μg と決定された（Table 4-2）。

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。

4.1.2 QMF の申請用法用量の妥当性

QMF は，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，低，中，高の 3 用量を設定し，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，Breezhaler による QMF 低用量（150/80 μg），中用量（150/160 μg），高用量（150/320 μg）の 1 日 1 回吸入投与時の有効性が検証され，安全性及び忍容性が確認された。QMF 低用量を評価した B2303 試験の結果，主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は 0.182（0.148, 0.217）L であり，投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.001$，MMRM）（3.2.1.1 項）。QMF 中用量又は高用量を評価した B2301 試験の結果，主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 の変化量の投与群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，中用量で 0.211（0.167,

0.255） L で，高用量で 0.130（0.086，0.173） L であり，いずれの用量でも投与群間に有意な差が認められた（いずれも調整後 $p < 0.001$）（3.2.1.1 項）。このように，すべての用量で，喘息患者に対するインダカテロール酢酸塩 150 µg 配合時の気管支拡張効果が確認された。

また，B2301 試験及び B2303 試験の結果，QMF 内のインダカテロール 150 µg の血漿中トラフ濃度は COPD 患者の単剤投与時と同程度であった。また，喘息患者を対象とした第 III 相試験（B2302 試験，B2301 試験，B2303 試験）の結果，Breezhaler による QMF 投与，Twisthaler による対応する用量のモメタゾン投与でモメタゾンの血漿中トラフ濃度は同程度であった（2.7.1-3.1 項，5.3.3.5-1-QVM149-PopPK-report）

用法に関する検討

第 III 相試験（B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験）では，QMF の投与時間を夕方に設定し，試験を実施した。しかしながら，QMF を承認申請する上で，投与時間に柔軟性を持たせることが患者の利便性及びコンプライアンス向上につながる可能性を踏まえ，投与時間の差異による有効性及び安全性への影響を検討した。

外国人喘息患者を対象に，QVM 中用量（150/50/80 µg）を朝又は夕方に 1 日 1 回，14 日間投与したときの有効性及び安全性を比較する 3 期クロスオーバー試験（B2209 試験）を実施した結果，主要評価項目である投与 14 日後の FEV_1 加重平均値（AUC0-24h）は，朝投与，夕投与のいずれでもプラセボと比べ大きかった。また，FEV_1 加重平均値（AUC0-24h）の朝投与と夕投与の差（朝投与 − 夕投与）［LS mean（90%CI）］は−0.0057（−0.0760，0.0647） L であり，明らかな違いはみられなかった（5.3.4.2-7-B2209 試験-Table 14.2-1.1）。安全性及び忍容性は投与時間によらず同程度であった（5.3.4.2-7-B2209 試験-Table 14.3.1-1.9）。

LAMA（チオトロピウム）は投与時間による薬力学的作用（気管支拡張作用）に明らかな違いがないことが確認されているため（Calverley et al. 2003），QVM で確認した B2209 試験の成績を QMF にも適用できると考えた。以上より，QVM と同様に，QMF でも投与時間の差異による有効性及び安全性への影響は低いと考えられ，特定の投与時間を設定しないこととした。

また，B2301 試験の結果から，MF 高用量（800 µg/日）1 日 2 回吸入投与に対する QMF 高用量（150/320 µg）1 日 1 回吸入投与の優越性が確認された（Table 3-10）。さらに，QVM 高用量，QMF 高用量並びに対応する用量の MF 単剤（Twisthaler による 400 µg 1 日 2 回投与）を吸入投与したときの MF の $C_{trough, ss}$ のいずれも同程度であった（2.7.1-3.1.4 項）。

以上より，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。

4.2 血中濃度-反応関係

QMF の各有効成分は肺に局所的に作用するため，QMF の開発プログラムでは，血漿中濃度と有効性の関係を検討しなかった。

4.3 部分集団での検討

3.3.1 項に示した部分集団解析の結果，一部の部分集団で被験者数が少なく評価が困難であるものの，ほとんどの部分集団でも全体集団と同様に気管支拡張効果が認められた。B2301 試験及び B2303 試験の結果，日本人部分集団でも，全体集団と同様に QMF の有効性が認められ，国内試験（B1305 試験）の結果からも日本人被験者に対する QMF 高用量の有効性及び安全性が確認された（3.3.4 項）。また，また，健康被験者を対象とした B1101 試験及び喘息患者を対象とした母集団 PK 解析の結果から，日本人と白人で QMF の PK に明かな民族差はないことが確認された（2.7.2-1.3 項）。

また，QMF の薬物相互作用試験（E2102 試験）及び第 III 相試験の PK データから，QMF と各単剤の血漿中トラフ濃度が同程度であったため，単剤投与時の特別な患者集団（肝機能障害又は腎機能障害を有する患者）及び薬物間相互作用の結果を QMF に適用できると考えた（2.7.2-3.1.9 項）。さらに，喘息患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，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，インダカテロール及びモメタゾンの薬物動態に対し臨床的に意味のある影響は認められなかった（5.3.3.5-1-QVM149-PopPK-report）。

よって，特定の部分集団に対し，QMF の用法用量の調節は不要と考えた。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

B2301 試験では，Day 2 と Week 26 のいずれの時点でも，QMF 高用量群及び中用量群で対応する用量の MF 群よりも良好なトラフ FEV_1 の改善が認められた（3.2.1.1 項）。また，QMF 群の pre-dose FEV_1 のベースラインからの改善の程度は，Week 4，Week 12，及び Week 26 のいずれの時点でも MF 群よりも大きかった（3.2.1.2 項）。QMF 群の post-dose FEV_1 は Day 1 の投与 5 分後には MF 群と比べ改善し，投与 1 時間後まで一貫して改善が認められた。同様の結果が Week 4，Week 12，及び Week 26 でも認められた（3.2.1.3 項）。したがって，QMF 高用量及び中用量の気管支拡張効果は投与後早期から認められ，減弱することなく投与 26 週間にわたって維持された。

B2303 試験でも同様に，Day 1，Day 2，Week 4，Week 12 に呼吸機能（トラフ FEV_1，pre-dose FEV_1，又は post-dose FEV_1）を測定した結果，QMF 低用量でも気管支拡張効果は投与後早期から認められ，12 週間にわたって維持された。

B1305 試験の Week 26 までのデータでも，pre-dose FEV_1 のベースラインからの増加が Week 26 まで維持され，検証試験で認められた QMF の気管支拡張効果の持続を支持する結果が得られた（3.3.4.2 項）。

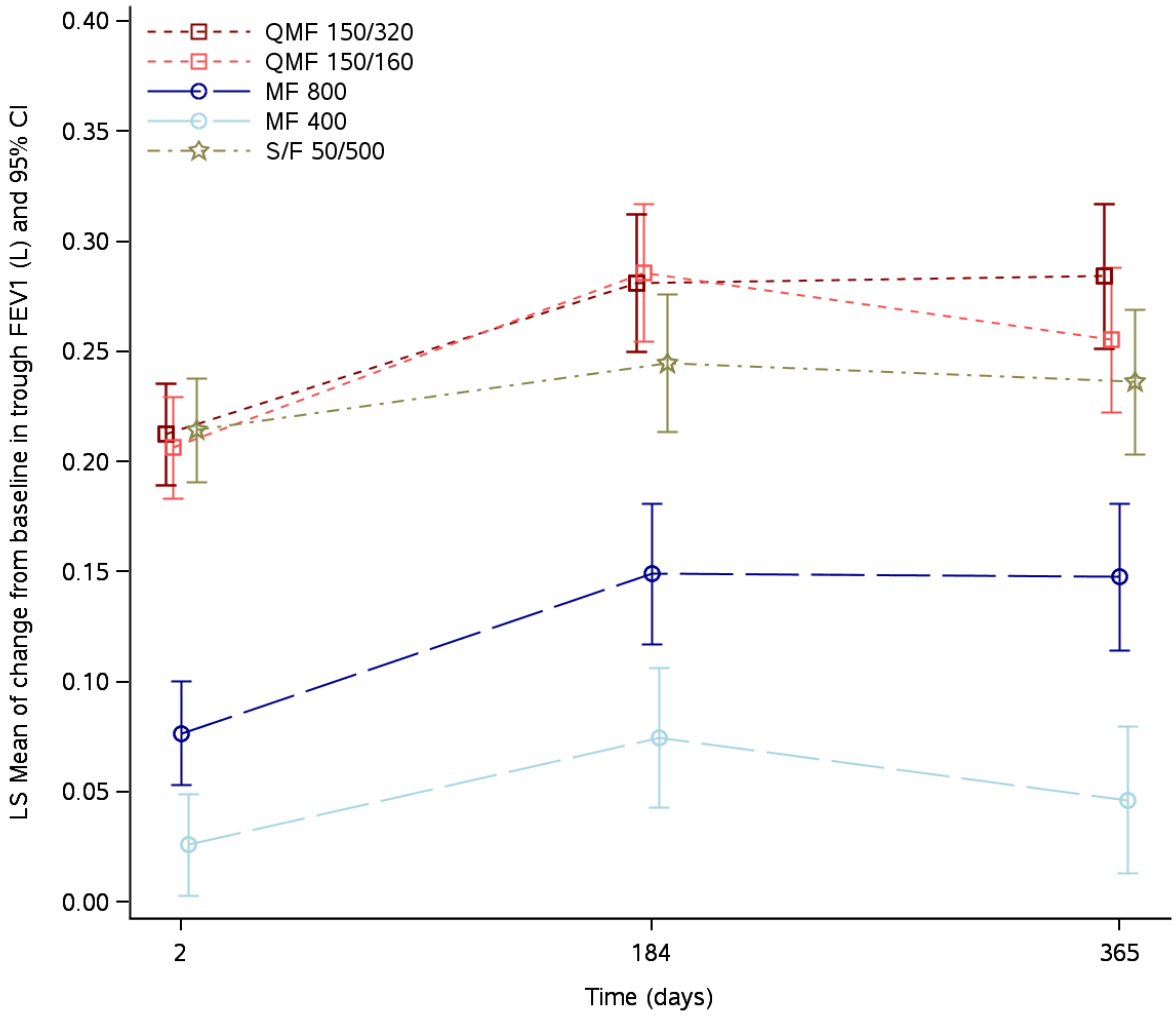
最終解析結果

B2301 試験及び B1305 試験の最終解析の結果を以下に示す。B2301 試験では，Week 26 までに得られた QMF 高用量及び QMF 中用量の有効性が Week 52 でも認められ，効果の維持を支持する結果が得られた。日本人部分集団でも，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。また，B1305 試験の Week 52 の結果は，Week 26 と同様であったことから，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。

B2301 試験

Week 52 のトラフ FEV_1 の変化量の群間差（QMF 群 − MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で 0.136（0.090，0.183） L，中用量で 0.209（0.163，0.255） L であり，QMF 高用量群と S/F 群の比較では，群間差（QMF 高用量群 − S/F 群）の LS mean（95% CI）は 0.048（0.002，0.094） L であった。QMF 高用量群及び QMF 中用量群のトラフ FEV_1 は，いずれの評価時点でも，対応する用量の MF 群に比べて改善し，投与後早期から QMF の気管支拡張効果が確認され，その効果は Week 52 まで持続した。QMF 高用量群と S/F 群との比較では，Week 26 及び Week 52 では同程度の気管支拡張効果が確認された（Figure 5-1，Table 6-13）。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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.1-最終解析，Table 14.2-3.2-最終解析，Table 6-14～Table 6-17）。

Figure 5-1　　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

Week 52 までの中等度以上の喘息増悪の発現割合は，QMF 群の方が，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。入院を要する喘息増悪及び投与中止に至った喘息増悪の発現割合は，いずれの投与群でも 2%未満と低かった（Table 6-18）。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（Table 6-19）。

なお，最終解析での Week 26 のトラフ FEV_1 の変化量の群間差（QMF 群－MF 群）の LS mean（95% CI）は，高用量で 0.132（0.088，0.176） L，中用量で 0.211（0.167，0.255） L であり，

QMF 高用量群と S/F 群の比較では，群間差（QMF 高用量群－S/F 群）の LS mean（95% CI）は，0.036（−0.007，0.080） L であった（Table 6-13）。データの軽微な更新及びモデルの変更により，最終解析と主要解析の結果に数値上でわずかな相違がみられたものの，主要解析から得た結論に変更はなかった（Table 3-12）。また，Week 26 の ACQ-7 スコアでも，主要評価項目と同様に，最終解析と主要解析の結果に数値上でわずかな相違がみられたものの，重要な相違とは考えられなかった（Table 3-20，Table 6-14）。

日本人被験者での有効性

Week 52 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QMF 高用量群 0.382 L，MF 高用量群 0.460 L，QMF 中用量群 0.427 L，MF 中用量群 0.111 L，S/F 群 0.437 L であった。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，いずれの QMF の用量群も大きな変動はなく，Week 52 まで改善を維持した（Table 6-20，5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.2-J-最終解析）。

Week 52 までの PEF，ACQ-7 の評価，及び中等度以上の喘息増悪の発現割合は，Week 26 までの結果と大きな違いはなかった（Table 6-21，Table 6-22）。

B1305 試験

Week 52 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 0.1827（0.26627） L であり，Week 26 までの結果と同様に，pre-dose FEV_1 はベースラインから増加した（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.2-1.1-最終解析）。Week 52 までの PEF のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，朝の PEF が 15.49（49.089） L/min，夜の PEF が 9.34（42.685） L/min であり，朝，夜ともに PEF のベースラインからの改善が認められた（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.2-3.1-最終解析，Table 14.2-3.2-最終解析）。Week 52 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−0.830（0.6852），Week 52 の ACQ-7 スコアのレスポンダー率は 72.9%であり，Week 26 までの結果と同様であった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.2-2.1-最終解析，Table 14.2-2.2-最終解析）。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

インダカテロール酢酸塩，モメタゾン吸入剤，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。

6 付録

Table 6-1 選択基準の一覧（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験）

B2301	B2303	B1305
2. 本試験に関わる手順の開始前に，文書により同意が得られた患者。患者が未成年の場合は代諾者の同意も得る。	1. 本試験に関わる手順の開始前に，文書により同意が得られた患者。患者が未成年の場合は代諾者の同意も得る。	1. 本試験に関わる手順の開始前に，文書により同意が得られた患者。
1. 12 歳以上（規制当局又は IRB/IEC/REB の承認状況若しくは参加国によっては 18 歳以上。日本では 16 歳以上），75 歳以下の男女。	2. 12 歳以上（規制当局又は IRB/IEC/REB の承認状況若しくは参加国の状況によって異なる。日本では 16 歳以上），75 歳以下の男女。	2. 18 歳以上の男女。
3. スクリーニング前 1 年以上にわたって喘息の診断を有する患者。	3. スクリーニング前 3 ヵ月以上にわたって喘息の診断を有する患者。	3. スクリーニング前 1 年以上にわたって喘息の診断（GINA 2016）を有する患者。
4. 喘息の治療として ICS 中用量又は高用量若しくは LABA/ICS 低用量をスクリーニング前 3 ヵ月以上投与し，1 ヵ月以上は用量が一定している患者。	4. スクリーニング前 1 ヵ月以上にわたり一定用量で ICS 低用量を投与している患者。他の長期管理薬の併用の有無は問わない。	4. 喘息の治療として ICS 中用量又は高用量と長期管理薬（LABA，LTRA，テオフィリン，又は抗アレルギー薬）をスクリーニング前 3 ヵ月以上投与し，4 週間以上は用法用量が一定している患者。
5. スクリーニング時に喘息症状がみられ，導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者。	5. 成人患者（18 歳以上 75 歳以下）：喘息症状がみられ，導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者。 6. 青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）：LABA を併用していない場合，喘息症状がみられ，導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者。LABA を併用している場合，ACQ-7 スコアが導入期開始時に 1 以上 1.5 未満，導入期終了時に 1.5 以上の患者。	5. スクリーニング期の ACQ-7 スコアが 1.5 以上で，高用量の LABA/ICS 投与が適切である患者。
6. 導入期開始時，終了時ともに，気管支拡張薬投与中断後の FEV_1（気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 50%以上 85%未満の患者。導入期開始時及び終了時の FEV_1 の再検査を規定外の来院で 1 回実施してもよい。	7. 導入期開始時，終了時ともに，気管支拡張薬投与中断後の FEV_1（気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 60%以上 90%未満の患者。導入期開始時及び終了時の FEV_1 の再検査を規定外の来院で 1 回実施してもよい。	6. スクリーニング期に，気管支拡張薬投与中断後の FEV_1（気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 50%以上 85%以下の患者。規定外の来院で再検査を 1 回実施してもよい。
7. 導入期開始時に，サルブタモール 400 µg 又はアルブテロール 360 µg の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められた患者。 可逆性が認められなかった場合： • 再検査を 1 回実施する。	8. 導入期開始時に，サルブタモール 400 µg 又はアルブテロール 360 µg の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められた患者。 可逆性が認められなかった場合は，以下のいずれかを満たす患者：	7. スクリーニング期に，サルブタモール 400 µg の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められた患者。 可逆性が認められなかった場合： • スクリーニング前 5 年以内に実施した検査の記録で可逆性が示

B2301	B2303	B1305
• スクリーニング前 2 年以内に ATS/ERS ガイドラインに従って実施した検査の記録で可逆性が示されていれば組入れ可 • あるいは，スクリーニング前 2 年以内に気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可	• まず再検査を 1 回実施する。 • 再検査で可逆性が認められない場合，スクリーニング前 2 年以内に ATS/ERS ガイドラインに従って実施した検査の記録で可逆性が示されていれば組入れ可 • あるいは，スクリーニング前 2 年以内に気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可	されていれば組入れ可 • あるいは，スクリーニング前 5 年以内に気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可 • 過去の検査結果がない場合は，規定外の来院で再検査を実施する。

Table 6-2 除外基準の一覧（B2301 試験，B2303 試験，B1305 試験）

B2301	B2303	B1305
1. スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙した患者，又は過去に 10 pack years を超える喫煙歴のある患者（注：1 pack はたばこ 20 本に相当。10 pack years = 1 pack/日 × 10 年，又は 1/2 pack/日 × 20 年）。これは，スクリーニング時点での電子タバコ等によるニコチン吸入を含む。	1. スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙（電子たばこを含む）した患者，又は過去に 10 pack years 以上の喫煙歴のある患者（注：1 pack はたばこ 20 本に相当。10 pack years = 1 pack/日 × 10 年，又は 1/2 pack/日 × 20 年）。	5. スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙した患者，又は過去に 10 pack years を超える喫煙歴のある患者（注：1 pack はたばこ 20 本に相当。10 pack years = 1 pack/日 × 10 年，又は 1/2 pack/日 × 20 年）。スクリーニング時点での電子たばこ等によるニコチン吸入を含む。
2. スクリーニング前 6 週間以内に全身性ステロイド治療，入院（24 時間超）又は救急受診（24 時間以下）を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した患者。スクリーニングから導入期終了時の間に全身性ステロイド治療，入院又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した場合は，喘息増悪の回復から 6 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。	2. 以下に示す期間中に，全身性ステロイド治療，入院（24 時間を超える）又は救急受診（24 時間以内）を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した患者。 • 成人患者：スクリーニング前 6 週間以内。スクリーニングから導入期終了時の間に全身性コルチコステロイド治療又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した場合は，喘息増悪の回復から 6 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。 • 青少年患者：6 ヵ月以内に全身性ステロイド治療を必要とする重篤な喘息発作又は喘息増悪を来した患者，若しくは 6 ヵ月以内に全身性ステロイド治療を必要とする重篤な喘息発作又は喘息増悪のために入院（24 時間を超える）した患者，若しくは 6 ヵ月以内に全身性ステロイド治療を必要とする重篤な喘息発作又は喘息増悪のために救急受診（24 時間以内）した患者。	6. スクリーニング前 6 週間以内に全身性ステロイド治療，入院，又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した患者。スクリーニング期に全身性ステロイド治療，入院，又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した場合は，喘息増悪の回復から 6 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。
3. 重度の喘息発作又は喘息増悪により気管内挿管管理を要したことがある患者。	3. 重度の喘息発作又は喘息増悪により気管内挿管管理を要したことがある患者。	7. 重度の喘息発作又は喘息増悪により気管内挿管管理を要したことがある患者。
4. ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）を有し，本試験への参加にリスクがあると治験責任医師が医学的に判断した患者。	4. ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）を有し，本試験への参加にリスクがあると治験責任医師が医学的に判断した患者。	3. ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障，白内障，脆弱性骨折）を有し，本試験への参加にリスクがあると治験責任医師が医学的に判断した患者。
5. スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニングから導入期終了時までの間に気道感染又は治験責任医師又は治験分担医師の判断による喘息悪化を来した患者。気道感染又は喘息悪化の回復から 4 週間	5. スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニングから導入期終了時までの間に気道感染又は治験責任医師又は治験分担医師の判断による喘息悪化を来した患者。気道感染又は喘息悪化の回復から 4 週間	8. スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期に気道感染又は治験責任医師に判定された喘息悪化を来した患者。気道感染又は喘息悪化の回復から 4 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。

B2301	B2303	B1305
後に再スクリーニングを実施してもよい。	後に再スクリーニングを実施してもよい。	
6. 導入期終了時又はそれ以前の視診（培養検査の必要はない）で臨床的に重要と治験責任医師が判断した口腔咽頭カンジダ症の証拠が認められた患者（治療の有無は問わない）。カンジダ症が治療され，消失した後に再スクリーニングを実施してもよい。	6. 導入期終了時又はそれ以前の視診（培養検査の必要はない）で臨床的に重要と治験責任医師が判断した口腔咽頭カンジダ症の証拠が認められた患者（治療の有無は問わない）。カンジダ症が治療され，消失した後に再スクリーニングを実施してもよい。	4. スクリーニング期終了時又はそれ以前の視診（培養検査の必要はない）で臨床的に重要と治験責任医師が判断した口腔咽頭カンジダ症の証拠が認められた患者（治療の有無は問わない）。カンジダ症が治療され，消失した後に再スクリーニングを実施してもよい。
7. 上気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）があり，試験の評価又は試験の適切な参加に支障を来す可能性があると治験責任医師が判断した患者。	7. 上気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）があり，試験の評価又は試験の適切な参加に支障を来す可能性があると治験責任医師が判断した患者。	9. 上気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）があり，試験の評価又は試験の適切な参加に支障を来す可能性があると治験責任医師が判断した患者。
8. 喘息以外の慢性肺疾患の既往を有する患者。これらの慢性肺疾患には，COPD，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，及び活動性結核等が含まれる（ただしこれらに限定しない）。	8. 喘息以外の慢性肺疾患の既往を有する患者。これらの慢性肺疾患には，COPD，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，及び活動性結核等が含まれる（ただしこれらに限定しない）。	10. 喘息以外の慢性肺疾患の既往を有する患者。これらの慢性肺疾患には，COPD，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，臨床的に重要な気管支拡張症，及び活動性結核等が含まれる（ただしこれらに限定しない）。
9. 1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病を有する患者。	9. 1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病を有する患者。	12. 1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病を有する患者。
10. 導入期開始時に臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた患者。	10. 導入期開始時に臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた患者。	18. スクリーニング期に臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた患者。
11. 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内，又は予測される薬力学的効果がベースラインのレベルに戻るまでの期間内。	11. 以下の期間内に他の治験薬を使用した患者：導入期開始前 30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間のいずれか長い方の期間内，若しくは予測される薬力学的作用がベースラインのレベルに戻るまでの期間内。	1. 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内，又は予測される薬力学的効果がベースラインのレベルに戻るまでの期間内。
12. 治験責任医師，治験分担医師又は治験依頼者の担当者が臨床的に重要と判断した病態［不安定虚血性心疾患，ニューヨーク心臓協会（NYHA）の分類によるクラス III 又は IV の左室不全，不整脈，コントロール不良な高血圧，脳血管疾患，精神疾患，神経変性疾患，又は他の神経疾患，コントロール不良な甲状腺機能低下症又は亢進症及びその他の自己免疫疾患，低カリウム血症，アドレナリン亢進状態，又は眼障害等を含む，ただしこれらに限定しない］を有する患者，若しくは患者の安全性又は服薬の遵守に影響を及ぼしたり，	12. 治験責任医師，治験分担医師又は治験依頼者の担当者が臨床的に重要と判断した病態［不安定虚血性心疾患，ニューヨーク心臓協会（NYHA）の分類によるクラス III 又は IV の左室不全，不整脈，コントロール不良な高血圧，脳血管疾患，精神疾患，神経変性疾患，又は他の神経疾患，コントロール不良な甲状腺機能低下症又は亢進症及びその他の自己免疫疾患，低カリウム血症，アドレナリン亢進状態，又は眼障害等を含む，ただしこれらに限定しない］を有する患者，若しくは患者の安全性又は服薬の遵守に影響を及ぼしたり，	13. 治験責任医師，治験分担医師，又は治験依頼者の担当者が臨床的に重要と判断した病態［不安定虚血性心疾患，ニューヨーク心臓協会（NYHA）の分類によるクラス III 又は IV の左室不全，不整脈，コントロール不良な高血圧，脳血管疾患，精神疾患，神経変性疾患，又は他の神経疾患，コントロール不良な甲状腺機能低下症又は亢進症及びその他の自己免疫疾患，低カリウム血症，アドレナリン亢進状態，又は眼障害等を含む，ただしこれらに限定しない］を有する患者，若しくは患者の安全性又は服薬の遵守に影響を及ぼ

B2301	B2303	B1305
本試験の評価や完了を妨げる可能性のある病態を有する患者。	本試験の評価や完了を妨げる可能性のある病態を有する患者。	したり，本試験の評価や完了を妨げる可能性のある病態を有する患者。
13. 過去 12 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者（治験責任医師又は治験分担医師により，臨床的に確認されていること）。	13. 過去 12 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者（治験責任医師又は治験分担医師により，臨床的に確認されていること）。	14. 過去 12 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者（治験責任医師又は治験分担医師により，臨床的に確認されていること）。
14. QTc 間隔延長が知られている薬剤を使用しており，本試験期間中投与を中止できない患者。	14. QT 補正間隔（QTc）延長が知られている薬剤を使用しており，本試験期間中投与を中止できない患者。	15. QT 間隔延長が知られている薬剤を併用しており，本試験期間中投与を中止できない患者。
15. QT 延長症候群の既往があるか，導入期開始時の測定で QTc 延長（Fridericia 式を使用，男性 > 450 msec，女性 > 460 msec）が認められ，中央検査機関の評価担当者により確認された患者（これらの患者の再スクリーニングは実施しない）。	15. QT 延長症候群の既往があるか，導入期開始時の測定で QTc 延長（Fridericia 式を使用，男性 > 450 msec，女性 > 460 msec）が認められ，中央検査機関の評価担当者により確認された患者又は QTcF 間隔の測定不能な患者（これらの患者の再スクリーニングは実施しない）。	16. QT 延長症候群の既往があるか，スクリーニング期の測定で QTc 延長（Fridericia 式を使用，男性 > 450 msec，女性 > 460 msec）が認められ，中央検査機関の評価担当者により確認された患者（これらの患者の再スクリーニングは実施しない）。
16. 導入期開始時及び導入期開始時からランダム化前の間（規定外の心電図測定を含む）に臨床的に重要な心電図異常が認められた患者。中央検査機関の評価担当者による導入期開始時の心電図における心筋梗塞の評価は，治験責任医師又は治験分担医師が根拠資料とともに適切に評価していること。	16. 導入期開始時及び／又はランダム化前まで（規定外の心電図測定を含む）に臨床的に重要な心電図異常が認められた患者。中央検査機関の評価担当者による導入期開始時の心電図における心筋梗塞の評価は，治験責任医師又は治験分担医師が根拠資料とともに適切に評価していること。	17. スクリーニング期に臨床的に重要な心電図異常が認められた患者。中央検査機関の評価担当者によるスクリーニング期の心電図における心筋梗塞の評価は，治験責任医師又は治験分担医師が根拠資料とともに適切に評価していること。
17. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌，子宮頚部上皮内癌を除く。	17. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌，子宮頚部上皮内癌を除く。	11. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌，子宮頚部上皮内癌を除く。
18. 治験薬又は同じクラス内の同様の薬剤，又は乳糖に対して過敏性の既往がある患者（交感神経刺激作用を有するアミン系薬剤，何らかの吸入剤又はその成分に対する望ましくない反応を含む）。	18. 治験薬（添加剤を含む）又は同じクラス内の同様の薬剤に対して過敏性又は不耐症の既往がある患者（交感神経刺激作用を有するアミン系薬剤，何らかの吸入剤又はその成分に対する望ましくない反応を含む）。本基準はレスキュー薬及び導入期の薬剤にも適用する。	2. 本治験薬（添加剤を含む）又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴（交感神経刺激作用を有するアミン系薬剤，何らかの吸入剤又は乳糖等その成分に対する望ましくない反応を含む）がある患者。
-	19. 希少遺伝性疾患であるガラクトース不耐症，ラップラクターゼ欠乏症，又はグルコース・ガラクトース吸収不良症と診断された，あるいは乳糖又は乳製品への既知の不耐症を有する患者。	-

B2301	B2303	B1305
19. 導入期開始時のスパイロメトリー評価で，ATS / ERS の妥当性及び再現性の基準に合致する結果が得られなかった患者。導入期開始時及び終了時のスパイロメトリー評価が ATS / ERS 基準に合致しなかった場合，初回実施日から可能な限り近い日（ただし，初回実施日と同日を除く）に規定外来院を調整し，スパイロメトリーの再検査を実施してもよい。再検査でも合致しなかった患者は，選択基準 4 で求められている治療を実施した後，1 回のみ再スクリーニングしてもよい。	20. 導入期開始時のスパイロメトリー評価で，再検査後においても ATS / ERS の妥当性及び再現性の基準に合致する結果が得られなかった患者。導入期開始時及び終了時のスパイロメトリー評価が ATS / ERS 基準に合致しなかった場合，初回実施日から可能な限り近い日（ただし，初回実施日と同日を除く）に規定外来院を調整し，スパイロメトリーの再検査を実施してもよい。再検査でも合致しなかった患者は，一度元の治療に戻った後，1 回のみ再スクリーニングしてもよい。	19. スクリーニング期のスパイロメトリー評価で，ATS / ERS の妥当性及び再現性の基準に合致する結果が得られなかった患者。スパイロメトリーが ATS / ERS 基準に適合しなかった場合，初回実施日から可能な限り近い日（ただし，初回実施日と同日を除く）にスパイロメトリーの再測定を 1 回実施してもよい。再測定でも合致しない場合，再スクリーニング前に適切な治療を実施した後，再スクリーニングを実施してもよい。
20. 併用禁止薬を投与中の患者。	22. 併用禁止薬を投与中の患者。	21. 併用禁止薬の投与を要する患者。
21. 喘息関連の併用禁止薬を投与中の患者。ただし，導入期開始時及びランダム化前に規定期間のウォッシュアウトを実施する場合を除く。	21. 喘息関連の併用禁止薬を投与中の患者。ただし，導入期開始時及びランダム化前に規定期間のウォッシュアウトを実施する場合を除く。	20. 喘息関連の併用禁止薬を投与中の患者。ただし，規定期間のウォッシュアウトを実施する場合を除く。
22. 併用制限薬を投与中の患者。ただし，当該薬剤の投与が規定の期間にわたって一定で，かつ規定の条件を満たす場合を除く。	23. 併用制限薬を投与中の患者。ただし，当該薬剤の投与が規定の期間にわたって一定で，かつ規定の条件を満たす場合を除く。	22. 併用制限薬を投与中の患者。ただし，当該薬剤の投与が規定の期間にわたって一定で，かつ規定の条件を満たす場合を除く。
23. 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者。	24. 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者。	24. 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者。
24. アレルギーに対する減感作療法を受けていて，その実施期間が導入期開始時点で 3 ヵ月未満の患者，又は減感作療法を導入期開始前 3 ヵ月超にわたって受けているが試験中に変更されることが予測される患者。	25. アレルギーに対する減感作療法を受けていて，その実施期間が導入期開始時点で 3 ヵ月未満の患者，又は減感作療法を導入期開始前 3 ヵ月超にわたって受けているが試験中に変更されることが予測される患者。	23. アレルギーに対する減感作療法を受けていて，その実施期間がスクリーニング時点で 3 ヵ月未満の患者，又は減感作療法をスクリーニング前 3 ヵ月超にわたって受けているが，試験中に変更されることが予測される患者。
25. 監禁を伴う刑に服している，定住所を持たない，又は地域の精神衛生法／規制の下で拘束されている患者。	26. 監禁を伴う刑に服している，定住所を持たない，又は地域の精神衛生法／規制の下で拘束されている患者。	-
26. 試験の実施に関与する試験チームのメンバー又はその家族と直接関わりのある患者。	27. 試験の実施に関与する試験チームのメンバー又はその家族と直接関わりのある患者。	27. 試験の実施に関与する試験チームのメンバー又はその家族と直接関わりのある患者。
27. Breezhaler，Twisthaler，Accuhaler，又は定量吸入器を使用することができない患者。	28. Breezhaler，Twisthaler，Accuhaler，又は定量吸入器を使用することができない患者。	28. Breezhaler 又は定量吸入器を使用することができない患者。
28. アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者。	29. 過去 10 年間にアルコール又は薬物乱用の既往を有する患者。	26. アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者。
29. 服薬コンプライアンス不良の患者，又は患者日誌に記録すること	30. 服薬コンプライアンス不良の患者，又は患者日誌に記録すること	29. 服薬コンプライアンス不良の患者，又は患者日誌に記録すること

B2301	B2303	B1305
ができないか，記録する意思のない患者，又は電子 PEF／電子日誌デバイスを使用することができないか，使用する意思のない患者。	ができないか，記録する意思のない患者，又は電子 PEF／電子日誌デバイスを使用することができないか，使用する意思のない患者。	ができないか，記録する意思のない患者，又は電子 PEF／電子日誌デバイスを使用することができないか，使用する意思のない患者。
30. 通常の昼夜，起床／就寝のサイクルを維持できない患者（例：夜間労働者）。	31. 通常の昼夜，起床／就寝のサイクルを維持できない患者（例：夜間労働者）。	25.通常の昼夜，起床／就寝のサイクルを維持できない患者（例：夜間労働者）。
31. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。	32. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。	30. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。
32. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日間に極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。 妊娠の可能性がない女性は，適切な臨床プロファイル［例：妥当な年齢，血管運動神経症状（ほてり・のぼせ）の既往歴］を有し，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経の閉経後の女性，あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから 6 週間以上経過している女性，と定義する。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。	33. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日間に極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。 閉経後で妊娠の可能性がない女性は，適切な臨床プロファイル［例：妥当な年齢，血管運動神経症状（ほてり・のぼせ）の既往歴］を有し，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経の女性，あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない），子宮全摘出手術，又は卵管結紮術を受けてから 6 週間以上経過している女性，と定義する。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。当局又は倫理委員会から要請された場合，追加の検査及びより頻繁な妊娠検査を行う場合がある。	31. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了／中止後 30 日間に極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。 閉経後で妊娠の可能性がない女性は，適切な臨床プロファイル（例：妥当な年齢，血管運動神経症状の既往歴）を有し，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経の女性，あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない），子宮全摘出手術，又は卵管結紮術を受けてから 6 週間以上経過している女性，と定義する。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。
33. 導入期開始前 3 ヵ月以内に LAMA を使用している患者。	34. スクリーニング前 3 ヵ月以内に LAMA を使用している患者。	32. スクリーニング前 3 ヵ月以内に LAMA を使用している患者。

Table 6-3 日本人部分集団の人口統計学的データ（B2301 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 24	MF medium N = 24	S/F N = 24	Total N = 118
Age (years)						
Mean	50.8	46.9	44.6	48.0	46.6	47.4
SD	11.88	12.13	10.85	11.33	10.67	11.36
Min	25	24	28	24	28	24
Median	52.0	49.0	46.0	47.0	48.0	48.0
Max	70	74	65	74	67	74
Age group in years, n (%)						
12 - 17	0	0	0	0	0	0
18 - 64	20 (87.0)	21 (91.3)	23 (95.8)	22 (91.7)	22 (91.7)	108 (91.5)
≥ 65	3 (13.0)	2 (8.7)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	10 (8.5)
Gender, n (%)						
Male	8 (34.8)	12 (52.2)	18 (75.0)	13 (54.2)	15 (62.5)	66 (55.9)
Female	15 (65.2)	11 (47.8)	6 (25.0)	11 (45.8)	9 (37.5)	52 (44.1)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.1-J

Age is calculated based on imputed day and month, since only year of birth is collected.

Table 6-4 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（B2301 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 24	MF medium N = 24	S/F N = 24	Total N = 118
Duration of asthma (years)						
Mean	25.9	23.2	26.5	26.2	20.4	24.5
SD	15.33	14.99	15.54	14.25	12.92	14.57
Min	3.4	1.9	7.1	5.0	2.4	1.9
Median	26.0	24.5	22.5	25.2	20.8	24.4
Max	57.4	50.9	62.6	54.2	46.6	62.6
Duration of asthma, n (%)						
1 - 5 years	2 (8.7)	3 (13.0)	0	1 (4.2)	5 (20.8)	11 (9.3)
> 5 - 10 years	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	12 (10.2)
> 10 - 15 years	2 (8.7)	2 (8.7)	5 (20.8)	4 (16.7)	2 (8.3)	15 (12.7)
> 15 - 20 years	1 (4.3)	0	3 (12.5)	2 (8.3)	3 (12.5)	9 (7.6)
> 20 years	15 (65.2)	15 (65.2)	14 (58.3)	15 (62.5)	12 (50.0)	71 (60.2)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)						
0	22 (95.7)	20 (87.0)	23 (95.8)	24 (100)	24 (100)	113 (95.8)
1	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.2)	0	0	4 (3.4)
> 1	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.8)
Smoking status at screening, n (%)						
Never smoker	17 (73.9)	18 (78.3)	17 (70.8)	19 (79.2)	20 (83.3)	91 (77.1)
Former smoker	6 (26.1)	5 (21.7)	7 (29.2)	5 (20.8)	4 (16.7)	27 (22.9)
Baseline ACQ-7 score						
Mean	2.03	2.16	2.15	1.96	2.10	2.08
SD	0.458	0.420	0.466	0.257	0.362	0.400
Min	0.71	1.57	1.57	1.57	1.43	0.71
Median	2.00	2.00	2.00	1.86	2.00	2.00
Max	2.86	3.43	3.29	2.57	2.86	3.43
Baseline ACQ-7 score, n (%)						
< 1.5	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.2)	2 (1.7)
1.5 - < 2	8 (34.8)	9 (39.1)	10 (41.7)	13 (54.2)	9 (37.5)	49 (41.5)
2 - < 2.5	10 (43.5)	10 (43.5)	9 (37.5)	10 (41.7)	10 (41.7)	49 (41.5)
≥ 2.5	4 (17.4)	4 (17.4)	5 (20.8)	1 (4.2)	4 (16.7)	18 (15.3)
Prior asthma treatment, n (%)						
ICS medium dose	7 (30.4)	12 (52.2)	12 (50.0)	10 (41.7)	11 (45.8)	52 (44.1)
ICS high dose	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (4.2)
LABA/ICS low dose	15 (65.2)	10 (43.5)	10 (41.7)	13 (54.2)	12 (50.0)	60 (50.8)
Missing	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.8)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.2-J

Duration of asthma is calculated from the start date of asthma recorded on the eCRF until the date of Visit 1.

The baseline ACQ-7 score is reported at Day 1, or if missing, at the last visit from run-in visit 101 or unscheduled run-in visits. A baseline score < 1.5 is a deviation from the inclusion criteria.

Prior asthma treatment: ICS dose levels are calculated based on fluticasone propionate equivalent dose. ICS low dose or LABA/ICS other than low dose is a deviation from the inclusion criteria.

Table 6-5 日本人部分集団の導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2301 試験, RAN）

Variable Statistic / Category	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 24	MF medium N = 24	S/F N = 24	Total N = 118
FEV_1 (L) pre-bronchodilator at Visit 101						
Mean	1.748	2.063	2.273	2.015	2.092	2.041
SD	0.4575	0.5103	0.5029	0.4887	0.5093	0.5145
Min	1.042	1.257	1.296	1.120	1.107	1.042
Median	1.633	2.009	2.371	1.857	2.029	1.990
Max	2.801	3.058	3.073	3.119	2.929	3.119
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 101						
Mean	66.6	69.7	69.0	68.8	69.5	68.7
SD	8.50	8.58	9.38	8.41	8.41	8.59
Min	54	50	50	53	52	50
Median	65.0	73.0	71.5	68.5	71.0	70.5
Max	80	83	83	83	82	83
FEV_1 reversibility (% increase) at Visit 101						
Mean	27.6	32.4	29.4	28.9	32.8	30.2
SD	12.53	18.57	15.90	14.06	19.48	16.17
Min	13	12	15	6	10	6
Median	24.3	29.4	25.8	26.7	27.0	26.5
Max	64	90	80	62	78	90
FEV_1 reversibility (increase in L) at Visit 101						
Mean	0.481	0.628	0.680	0.558	0.655	0.601
SD	0.2419	0.3045	0.4411	0.2322	0.3651	0.3297
Min	0.219	0.255	0.271	0.108	0.210	0.108
Median	0.458	0.586	0.520	0.521	0.575	0.534
Max	1.053	1.507	1.981	1.070	1.472	1.981
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 102						
Mean	70.0	66.3	70.2	70.0	69.7	69.2
SD	9.80	8.89	8.93	8.67	9.36	9.10
Min	52	52	52	53	53	52
Median	72.0	68.0	70.5	72.5	68.5	70.5
Max	83	79	84	80	83	84
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) category at Visit 102, n (%)						
50 - < 60%	5 (21.7)	8 (34.8)	3 (12.5)	4 (16.7)	3 (12.5)	23 (19.5)
60 - < 85%	18 (78.3)	15 (65.2)	21 (87.5)	20 (83.3)	21 (87.5)	95 (80.5)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.3-J

For Visit 101 and Visit 102 last available evaluation of scheduled visit, or corresponding repeat visits is presented.

An FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) of < 50% or ≥ 85 is a deviation from the inclusion criteria.

Visit 101 = 導入期開始時, Visit 102 = 導入期終了時

Table 6-6 Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果（B2301 試験，FAS）

	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 23	MF medium N = 24	S/F N = 24
Lung function					
Mean morning PEF (L/min)					
n	23	23	22	24	23
Baseline Raw Mean	270.4	337.1	372.8	320.9	388.2
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	58.6 (10.12)	39.6 (9.68)	19.8 (10.04)	−1.0 (9.32)	40.1 (10.22)
Mean evening PEF (L/min)					
n	23	23	20	24	23
Baseline Raw Mean	286.6	355.4	385.1	328.8	402.0
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	45.0 (9.10)	26.5 (8.77)	11.4 (9.56)	−6.4 (8.44)	26.8 (9.32)
Rescue medication use					
Mean number of daily puffs of rescue medication					
n	23	23	22	24	23
Baseline Raw Mean	0.64	0.62	0.57	0.65	0.66
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	−0.50 (0.067)	−0.43 (0.065)	−0.47 (0.067)	−0.48 (0.063)	−0.52 (0.065)
Percentage of rescue medication free days					
n	22	23	19	23	23
Baseline Raw Mean	62.1	69.0	80.6	68.9	68.9
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	21.2 (3.54)	20.7 (3.34)	19.2 (3.74)	21.8 (3.34)	24.5 (3.36)
Asthma symptoms					
Mean total daily symptom score					
n	22	23	19	22	23
Baseline Raw Mean	1.09	0.83	1.25	0.94	1.36
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	−0.48 (0.155)	−0.44 (0.147)	−0.46 (0.164)	−0.22 (0.150)	−0.26 (0.149)
Percentage of nights with no night-time awakenings (%)					
n	23	23	22	24	23
Baseline Raw Mean	71.2	82.0	82.0	75.0	70.8
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	7.5 (5.06)	11.4 (4.92)	11.5 (5.09)	6.1 (4.72)	7.4 (5.11)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-4.1-J, Table 14.2-5.1-J, Table 14.2-6.1-J

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means and SEs are from a linear mixed model: Change from baseline in mean morning PEF (evening PEF, rescue medication parameter, asthma symptom parameter) = treatment + baseline mean morning PEF (evening PEF, rescue medication parameter, asthma symptom parameter) + age group (12-17, ≥ 18 years) + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-7 Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪（B2301 試験，FAS）

	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 23	MF medium N = 24	S/F N = 24
Moderate or severe asthma exacerbation, n (%)	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (13.0)	4 (16.7)	1 (4.2)
All asthma exacerbation, n (%)	8 (34.8)	4 (17.4)	5 (21.7)	12 (50.0)	8 (33.3)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.1-J

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

Table 6-8 日本人部分集団の人口統計学的データ（B2303 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF low N = 26	MF low N = 26	Total N = 52
Age (years)			
Mean	47.7	46.1	46.9
SD	10.33	12.54	11.40
Min	20	23	20
Median	50.5	45.5	48.0
Max	68	69	69
Age group in years, n (%)			
12 - 17	0	0	0
18 - 64	25 (96.2)	23 (88.5)	48 (92.3)
≥ 65	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
Gender, n (%)			
Male	10 (38.5)	13 (50.0)	23 (44.2)
Female	16 (61.5)	13 (50.0)	29 (55.8)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.1-J

For adults, age is calculated based on imputed day and month, since only year of birth is collected.

Table 6-9 日本人部分集団のベースラインの疾患特性（B2303 試験，RAN）

Variable Statistic / Category	QMF low N = 26	MF low N = 26	Total N = 52
Duration of asthma (years)			
Mean	15.4	22.2	18.8
SD	14.22	17.19	15.99
Min	0.9	1.2	0.9
Median	11.5	21.9	15.1
Max	49.1	63.9	63.9
Duration of asthma, n (%)			
< 1 year	1 (3.8)	0	1 (1.9)
1 - 5 years	8 (30.8)	5 (19.2)	13 (25.0)
> 5 - 10 years	3 (11.5)	3 (11.5)	6 (11.5)
> 10 - 15 years	2 (7.7)	4 (15.4)	6 (11.5)
> 15 - 20 years	5 (19.2)	1 (3.8)	6 (11.5)
> 20 years	7 (26.9)	13 (50.0)	20 (38.5)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)			
0	25 (96.2)	23 (88.5)	48 (92.3)
1	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
> 1	0	0	0
Smoking status at screening, n (%)			
Never smoker	21 (80.8)	23 (88.5)	44 (84.6)
Former smoker	5 (19.2)	3 (11.5)	8 (15.4)
Baseline ACQ-7 score			
Mean	2.06	2.08	2.07
SD	0.233	0.357	0.299
Min	1.71	1.71	1.71
Median	2.00	2.00	2.00
Max	2.57	3.00	3.00
Baseline ACQ-7 score, n (%)			
1.5 - < 2	10 (38.5)	12 (46.2)	22 (42.3)
2 - < 2.5	15 (57.7)	10 (38.5)	25 (48.1)
≥ 2.5	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
Prior asthma treatment, n (%)			
ICS low dose	16 (61.5)	17 (65.4)	33 (63.5)
LABA/ICS low dose	10 (38.5)	9 (34.6)	19 (36.5)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.2-J

Duration of asthma is calculated from the start date of asthma recorded on the eCRF until the date of Visit 1.

The baseline ACQ-7 score is reported at Day 1, or if missing, at the last visit from run-in visit 101 or unscheduled run-in visits. A baseline score < 1.5 is considered a deviation from the inclusion criteria.

Prior asthma treatment: ICS dose levels are calculated based on fluticasone propionate equivalent dose.

Prior asthma treatment 'ICS other than low dose' and 'LABA/ICS other than low dose' is a deviation from the inclusion criteria.

Table 6-10 日本人部分集団の導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値（B2303 試験, RAN）

Variable Statistic / Category	QMF low N = 26	MF low N = 26	Total N = 52
FEV_1 (L) pre-bronchodilator at Visit 101			
Mean	2.100	2.166	2.133
SD	0.4801	0.4190	0.4474
Min	1.422	1.422	1.422
Median	2.092	2.099	2.092
Max	3.356	2.941	3.356
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 101			
Mean	74.6	74.4	74.5
SD	6.79	7.41	7.04
Min	63	62	62
Median	74.5	73.5	74.0
Max	86	89	89
FEV_1 reversibility (% increase) at Visit 101			
Mean	23.7	22.0	22.9
SD	12.03	9.53	10.78
Min	12	12	12
Median	20.6	18.1	18.5
Max	58	47	58
FEV_1 reversibility (increase in L) at Visit 101			
Mean	0.474	0.476	0.475
SD	0.1979	0.2268	0.2107
Min	0.240	0.228	0.228
Median	0.470	0.401	0.429
Max	0.975	1.141	1.141
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) at Visit 102			
Mean	77.9	76.2	77.1
SD	6.91	7.69	7.29
Min	63	62	62
Median	78.0	75.5	76.5
Max	89	89	89
FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) category at Visit 102, n (%)			
60 - < 70%	3 (11.5)	5 (19.2)	8 (15.4)
70 - < 90%	23 (88.5)	21 (80.8)	44 (84.6)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-3.3-J

For Visit 101 and Visit 102 last available evaluation of scheduled visit, or corresponding repeat visits is presented.

An FEV_1 pre-bronchodilator (% predicted FEV_1) of < 60% or ≥ 90% is a deviation from the inclusion criteria.

Visit 101 = 導入期開始時，Visit 102 = 導入期終了時

Table 6-11 日本人部分集団のその他の有効性の結果（B2303 試験，FAS）

	QMF low N = 26	MF low N = 26
Lung function		
Mean morning PEF (L/min)		
n	25	26
Baseline Raw Mean	371.4	365.1
Change from Baseline, LS mean (SE)	30.3 (8.43)	11.7 (8.27)
Mean evening PEF (L/min)		
n	25	26
Baseline Raw Mean	385.0	377.9
Change from Baseline, LS mean (SE)	23.6 (8.23)	9.5 (8.07)
Rescue medication use		
Mean number of daily puffs of rescue medication		
n	26	26
Baseline Raw Mean	0.27	0.34
Change from Baseline, LS mean (SE)	−0.18 (0.064)	−0.11 (0.064)
Percentage of rescue medication free days		
n	26	26
Baseline Raw Mean	81.5	78.5
Change from Baseline, LS mean (SE)	11.2 (3.73)	8.0 (3.73)
Asthma symptoms		
Mean total daily symptom score		
n	26	26
Baseline Raw Mean	1.33	1.36
Change from Baseline, LS mean (SE)	−0.63 (0.166)	−0.32 (0.168)
Percentage of nights with no night-time awakenings (%)		
n	26	26
Baseline Raw Mean	68.6	70.1
Change from Baseline, LS mean (SE)	16.0 (5.49)	7.3 (5.55)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-4.1-J, Table 14.2-5.1-J, Table 14.2-6.1-J

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means and SEs are from a linear mixed model: Change from baseline in mean morning PEF (evening PEF, rescue medication parameter, asthma symptom parameter) = treatment + baseline mean morning PEF (evening PEF, rescue medication parameter, asthma symptom parameter) + age group (12-17, ≥ 18 years) + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-12 日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪（B2303 試験，FAS）

	QMF low N = 26	MF low N = 26
Moderate or severe asthma exacerbation, n (%)	0	1 (3.8)
All asthma exacerbation, n (%)	4 (15.4)	6 (23.1)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.2-7.1-J
Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

Table 6-13 Week 52 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）

						----- 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 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	−0.002 (0.0162)	(−0.034, 0.030)	0.914
	QMF medium	430	2.125	0.206 (0.0118)	QMF medium − MF medium	0.180 (0.0161)	(0.149, 0.212)	< 0.001
	MF high	410	2.133	0.077 (0.0120)				
	MF medium	435	2.083	0.026 (0.0117)				
	S/F	419	2.048	0.214 (0.0119)				
Day 184	QMF high	395	2.129	0.281 (0.0159)	QMF high − MF high	0.132 (0.0223)	(0.088, 0.176)	< 0.001
					QMF high − S/F	0.036 (0.0222)	(−0.007, 0.080)	0.101
	QMF medium	389	2.124	0.286 (0.0160)	QMF medium − MF medium	0.211 (0.0224)	(0.167, 0.255)	< 0.001
	MF high	372	2.129	0.149 (0.0162)				
	MF medium	376	2.111	0.075 (0.0162)				
	S/F	391	2.024	0.245 (0.0160)				
Day 365	QMF high	372	2.126	0.284 (0.0168)	QMF high − MF high	0.136 (0.0235)	(0.090, 0.183)	< 0.001
					QMF high − S/F	0.048 (0.0234)	(0.002, 0.094)	0.040
	QMF medium	383	2.112	0.255 (0.0167)	QMF medium − MF medium	0.209 (0.0235)	(0.163, 0.255)	< 0.001
	MF high	364	2.136	0.148 (0.0170)				
	MF medium	369	2.110	0.046 (0.0170)				
	S/F	382	2.019	0.236 (0.0167)				

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

Number of patients included in the analysis: QMF high: n = 439, QMF medium: n = 433, MF high: n = 436, 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, Day 365 = Week 52

Table 6-14 Week 52 までの ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（B2301 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 183	QMF high	407	2.290	−1.030 (0.0350)	QMF high − MF high	−0.171 (0.0437)	(−0.257, -0.086)	< 0.001
					QMF high − S/F	−0.054 (0.0437)	(−0.140, 0.031)	0.214
	QMF medium	407	2.288	−1.036 (0.0350)	QMF medium − MF medium	−0.248 (0.0439)	(−0.334, −0.162)	< 0.001
	QMF medium + high	814	2.289	−1.033 (0.0273)	QMF medium+high − MF medium+high	−0.209 (0.0310)	(−0.270, −0.149)	< 0.001
	MF high	405	2.283	−0.859 (0.0352)				
	MF medium	393	2.300	−0.789 (0.0354)				
	MF medium + high	798	2.292	−0.824 (0.0277)				
	S/F	410	2.330	−0.976 (0.0349)				
Day 364	QMF high	385	2.285	−1.066 (0.0358)	QMF high − MF high	−0.141 (0.0449)	(−0.229, −0.053)	0.002
					QMF high − S/F	0.010 (0.0447)	(−0.078, 0.098)	0.824
	QMF medium	397	2.288	−1.114 (0.0356)	QMF medium − MF medium	−0.266 (0.0450)	(−0.354, −0.177)	< 0.001
	QMF medium + high	782	2.286	−1.090 (0.0278)	QMF medium+high − MF medium+high	−0.203 (0.0318)	(−0.266, −0.141)	< 0.001
	MF high	387	2.282	−0.925 (0.0359)				
	MF medium	377	2.299	−0.849 (0.0361)				
	MF medium + high	764	2.290	−0.887 (0.0281)				
	S/F	405	2.329	−1.076 (0.0354)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.1-最終解析

Number of patients included in the analysis: QMF high: n = 429, QMF medium: n = 427, MF high: n = 431, MF medium: n = 428, S/F: n = 439

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 ACQ-7 score = treatment + baseline ACQ-7 score + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*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.

Table 6-15 Week 52 までの ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合（B2301 試験，FAS）

Visit Treatment	n/M (%)	Comparison	Odds Ratio	95% CI	p-value
Day 183					
QMF high (N=443)	311/407 (76.4)	QMF high / MF high	1.31	(0.95, 1.81)	0.094
		QMF high / S/F	1.06	(0.76, 1.46)	0.746
QMF medium (N=437)	310/407 (76.2)	QMF medium / MF medium	1.73	(1.26, 2.37)	< 0.001
QMF medium + high (N=880)	621/814 (76.3)	QMF medium+high / MF medium+high	1.51	(1.20, 1.89)	< 0.001
MF high (N=440)	293/405 (72.3)				
MF medium (N=443)	263/393 (66.9)				
MF medium + high (N=883)	556/798 (69.7)				
S/F (N=444)	311/410 (75.9)				
Day 364					
QMF high (N=443)	299/385 (77.7)	QMF high / MF high	1.34	(0.96, 1.87)	0.088
		QMF high / S/F	1.05	(0.75, 1.49)	0.771
QMF medium (N=437)	326/397 (82.1)	QMF medium / MF medium	2.24	(1.58, 3.17)	< 0.001
QMF medium + high (N=880)	625/782 (79.9)	QMF medium+high / MF medium+high	1.73	(1.36, 2.20)	< 0.001
MF high (N=440)	285/387 (73.6)				
MF medium (N=443)	261/377 (69.2)				
MF medium + high (N=883)	546/764 (71.5)				
S/F (N=444)	313/405 (77.3)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.3-最終解析
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.

Table 6-16 Week 52 までの朝の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

					---------- Treatment difference ---------		
Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
QMF high	415	322.8	42.1 (2.24)	QMF high − MF high	28.7 (3.07)	(22.7, 34.8)	< 0.001
				QMF high − S/F	13.8 (3.08)	(7.7, 19.8)	< 0.001
QMF medium	420	323.9	36.9 (2.22)	QMF medium − MF medium	30.2 (3.07)	(24.2, 36.3)	< 0.001
MF high	427	327.1	13.4 (2.21)				
MF medium	422	320.1	6.7 (2.22)				
S/F	424	315.2	28.3 (2.22)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-4.2-最終解析
n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in mean morning PEF = treatment + baseline mean morning PEF + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

Table 6-17 Week 52 までの夜の PEF（L/min）の平均値のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

					---------- Treatment difference ---------		
Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
QMF high	416	335.1	31.2 (2.14)	QMF high − MF high	23.7 (2.94)	(18.0, 29.5)	< 0.001
				QMF high − S/F	9.1 (2.95)	(3.3, 14.9)	0.002
QMF medium	420	336.8	28.7 (2.13)	QMF medium − MF medium	29.1 (2.94)	(23.3, 34.8)	< 0.001
MF high	424	337.6	7.4 (2.13)				
MF medium	418	331.0	−0.3 (2.14)				
S/F	422	327.2	22.1 (2.13)				

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-4.2-最終解析

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an LMM: Change from baseline in mean evening PEF = treatment + baseline mean evening PEF + age group (12-17, ≥ 18 years) + region + 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.

Table 6-18 Week 52 までの喘息増悪の発現状況（B2301 試験，FAS）

Type of exacerbation	QMF high N = 443 n (%)	QMF medium N = 437 n (%)	MF high N = 440 n (%)	MF medium N = 443 n (%)	S/F N = 444 n (%)
Moderate or severe asthma exacerbation	66 (14.9)	74 (16.9)	115 (26.1)	144 (32.5)	85 (19.1)
Severe asthma exacerbation	36 (8.1)	43 (9.8)	64 (14.5)	89 (20.1)	53 (11.9)
Moderate asthma exacerbation	34 (7.7)	36 (8.2)	63 (14.3)	73 (16.5)	41 (9.2)
Mild asthma exacerbation	59 (13.3)	53 (12.1)	77 (17.5)	87 (19.6)	67 (15.1)
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation	113 (25.5)	112 (25.6)	159 (36.1)	197 (44.5)	136 (30.6)
Asthma exacerbation requiring hospitalization	3 (0.7)	1 (0.2)	6 (1.4)	7 (1.6)	2 (0.5)
Asthma exacerbation causing permanent discontinuation of study drug	1 (0.2)	0	4 (0.9)	7 (1.6)	2 (0.5)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.1-最終解析

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

Table 6-19 Week 52 までの中等度以上，重度，及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率（B2301 試験，FAS）

Exacerbation category Treatment	n	Annualized rate (95% CI)	Comparison	Rate ratio	(95% CI)	p-value
Moderate or severe asthma exacerbation						
QMF high (N = 443)	443	0.25 (0.20, 0.32)	QMF high / MF high	0.65	(0.48, 0.89)	0.008
			QMF high / S/F	0.93	(0.67, 1.29)	0.669
QMF medium (N = 437)	437	0.27 (0.21, 0.34)	QMF medium / MF medium	0.47	(0.35, 0.64)	< 0.001
QMF medium + high (N = 880)	880	0.26 (0.22, 0.31)	QMF medium+high / MF medium+high	0.56	(0.45, 0.69)	< 0.001
MF high (N = 440)	440	0.39 (0.32, 0.48)				
MF medium (N = 443)	443	0.56 (0.46, 0.68)				
MF medium + high (N = 883)	883	0.47 (0.41, 0.54)				
S/F (N = 444)	444	0.27 (0.22, 0.34)				
Severe asthma exacerbation						
QMF high (N = 443)	443	0.13 (0.09, 0.17)	QMF high / MF high	0.71	(0.47, 1.08)	0.108
			QMF high / S/F	0.89	(0.58, 1.37)	0.597
QMF medium (N = 437)	437	0.13 (0.10, 0.18)	QMF medium / MF medium	0.46	(0.31, 0.67)	< 0.001
QMF medium + high (N = 880)	880	0.13 (0.10, 0.16)	QMF medium+high / MF medium+high	0.57	(0.43, 0.76)	< 0.001
MF high (N = 440)	440	0.18 (0.13, 0.23)				
MF medium (N = 443)	443	0.29 (0.23, 0.38)				
MF medium + high (N = 883)	883	0.23 (0.19, 0.28)				
S/F (N = 444)	444	0.14 (0.10, 0.19)				
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation						
QMF high (N = 443)	443	0.49 (0.41, 0.60)	QMF high / MF high	0.67	(0.52, 0.87)	0.002
			QMF high / S/F	0.95	(0.72, 1.23)	0.681
QMF medium (N = 437)	437	0.48 (0.40, 0.59)	QMF medium / MF medium	0.46	(0.36, 0.59)	< 0.001
QMF medium + high (N = 880)	880	0.49 (0.43, 0.56)	QMF medium+high / MF medium+high	0.55	(0.46, 0.66)	< 0.001
MF high (N = 440)	440	0.74 (0.62, 0.88)				
MF medium (N = 443)	443	1.05 (0.89, 1.24)				
MF medium + high (N = 883)	883	0.88 (0.78, 0.99)				
S/F (N = 444)	444	0.52 (0.43, 0.63)				

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

n = number of patients included in the analysis

Generalized linear model assuming a negative binomial distribution with fixed effects of treatment, age group (12-17, ≥ 18 years), region, history of asthma exacerbation in the 12 months prior to screening (Yes, No), FEV_1 prior to inhalation and 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.

If an asthma exacerbation episode was duplicated, or nested within another exacerbation episode or within 7 days of another exacerbation then only one exacerbation was counted.

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

Table 6-20 Week 52 までの日本人部分集団のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS）

			Baseline	Absolute value		Change from baseline	
Visit	Treatment	n	Raw Mean	LS Mean	SE	LS Mean	SE
Day 2	QMF high	23	1.850	2.313	0.0484	0.241	0.0484
	QMF medium	23	2.027	2.388	0.0477	0.317	0.0477
	MF high	23	2.338	2.187	0.0480	0.116	0.0480
	MF medium	24	2.045	2.152	0.0455	0.081	0.0455
	S/F	23	2.213	2.468	0.0484	0.397	0.0484
Day 184	QMF high	23	1.850	2.450	0.0691	0.379	0.0691
	QMF medium	22	2.018	2.513	0.0694	0.442	0.0694
	MF high	19	2.378	2.416	0.0744	0.344	0.0744
	MF medium	22	2.047	2.165	0.0667	0.094	0.0667
	S/F	20	2.141	2.456	0.0719	0.385	0.0719
Day 365	QMF high	21	1.799	2.453	0.0695	0.382	0.0695
	QMF medium	20	2.003	2.498	0.0697	0.427	0.0697
	MF high	19	2.324	2.531	0.0732	0.460	0.0732
	MF medium	20	1.937	2.182	0.0672	0.111	0.0672
	S/F	21	2.160	2.508	0.0703	0.437	0.0703

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

n: 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: Trough FEV_1 absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline FEV_1 + age group (12-17, ≥ 18 years) + 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 effect.

Table 6-21 Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：ACQ-7 スコア及び PEF（B2301 試験，FAS）

	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 23	MF medium N = 24	S/F N = 24
Asthma control					
ACQ-7 score					
n	21	20	20	20	22
Absolute value, LS mean	1.076	0.760	1.196	1.444	0.936
Change from baseline, LS mean (SE)	−0.980 (0.1441)	−1.296 (0.1420)	−0.860 (0.1444)	−0.613 (0.1393)	−1.120 (0.1397)
ACQ-7 responder rates (%)					
n	21	20	20	20	22
Response (Decrease of ≥ 0.5 units), n (%)	16 (76.2)	18 (90.0)	14 (70.0)	12 (60.0)	18 (81.8)
Lung function					
Mean morning PEF (L/min)					
n	23	23	22	24	23
Baseline Raw Mean	270.4	337.1	372.8	320.9	388.2
Change from Baseline during Week 1-52, LS mean (SD)	61.6 (54.06)	38.8 (55.03)	20.8 (38.47)	2.2 (41.52)	33.4 (59.36)
Mean evening PEF (L/min)					
n	23	23	20	24	23
Baseline Raw Mean	286.6	355.4	385.1	328.8	402.0
Change from Baseline during Week 1-52, LS mean (SD)	47.6 (46.94)	24.7 (48.58)	11.4 (34.52)	-4.6 (34.27)	21.7 (59.71)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.1-J-最終解析，Table 14.2-2.4-J-最終解析，Table 14.2-4.4-J-最終解析

n: 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 and SEs, CIs, and p-values of ACQ-7 score are from an MMRM: ACQ-7 score absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline ACQ-7 score + age group (12-17, ≥ 18 years) + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-22 Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪（B2301 試験，FAS

	QMF high N = 23	QMF medium N = 23	MF high N = 23	MF medium N = 24	S/F N = 24
Moderate or severe asthman exacerbation, n (%)	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (13.0)	4 (16.7)	1 (4.2)
All asthma exacerbation, n (%)	8 (34.8)	4 (17.4)	5 (21.7)	12 (50.0)	8 (33.3)

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.1-J-最終解析

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

2.7.4 臨床的安全性

目次

目次 2
表一覧 3
略号一覧 6
用語の定義一覧 10
1 医薬品への曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 12
1.1.2 安全性の評価方法 16
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 19
1.2 全般的な曝露状況 26
1.2.1 被験者の内訳 26
1.2.2 総合的な曝露の程度 27
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
1.3.1 人口統計学的特性 28
1.3.2 疾患特性 30
2 有害事象 32
2.1 有害事象の解析 32
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 32
2.1.2 死亡 41
2.1.3 その他の重篤な有害事象 43
2.1.4 その他の重要な有害事象 45
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 47
2.2 個別有害事象の文章による説明 57
3 臨床検査値の評価 58
3.1 血液学的検査 58
3.2 血液生化学的検査 58
3.3 尿検査 60
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 61
4.1 バイタルサイン 61
4.2 心電図 61
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 62
5.1 内因性要因 62
5.1.1 年齢 62
5.1.2 脳心血管事象のリスク因子別の「脳心血管事象」 64
5.1.3 日本人 67

5.2 薬物相互作用 72
5.2.1 QMF の有効成分間の薬物相互作用 72
5.2.2 他剤との薬物相互作用 72
5.3 妊娠及び授乳時の使用 73
5.4 過量投与 74
5.5 薬物乱用 74
5.6 離脱症状及び反跳現象 74
5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 74
5.8 長期投与時の安全性 74
5.8.1 最終併合解析 74
5.8.2 B1305 試験の最終解析結果 76
6 市販後データ 78
6.1 進行中の試験 78
6.2 市販後の経験 78
7 付録 79

表一覧

Table 1-1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略 13
Table 1-2 QMF の各有効成分の class effects 又は関連が疑われる事象 18
Table 1-3 臨床検査項目（B2301 試験） 19
Table 1-4 心臓専門医の心電図評価項目（B2301 試験） 19
Table 1-5 安全性データを併合した試験 20
Table 1-6 肝機能検査以外の注目すべき臨床検査値の基準 22
Table 1-7 注目すべき肝機能検査値の基準 23
Table 1-8 注目すべきバイタルサインの異常基準 23
Table 1-9 注目すべき QTcF の異常基準 24
Table 1-10 部分集団解析の概要 24
Table 1-11 本書に提示した安全性データの一覧 26
Table 1-12 被験者の内訳（Asthma S-db，SAF） 27
Table 1-13 曝露期間（Asthma S-db，SAF） 28
Table 1-14 人口統計学的特性（Asthma S-db，SAF） 29
Table 1-15 疾患特性（Asthma S-db，SAF） 31
Table 2-1 有害事象の概要（Asthma S-db，SAF） 32
Table 2-2 SOC 別の有害事象の OccR（Asthma S-db，SAF） 33
Table 2-3 PT 別の有害事象の OccR（いずれかの併合群で 2.5 以上）（Asthma S-db，SAF） 35

Table 2-4 OccR が最も高かった 5 事象の OccR 比及び OccR 差（Asthma S-db, SAF） 36
Table 2-5 PT 別の副作用の OccR（いずれかの併合群で 0.5 以上）（Asthma S-db，SAF） 37
Table 2-6 重症度別の有害事象の OccR の要約（Asthma S-db，SAF） 38
Table 2-7 有害事象の要約（B2301 試験，SAF） 40
Table 2-8 有害事象の要約（B2303 試験，SAF） 41
Table 2-9 死亡例の一覧（Asthma S-db，SAF） 42
Table 2-10 PT 別の重篤な有害事象の OccR（いずれかの併合群で 0.3 以上）（Asthma S-db，SAF） 44
Table 2-11 PT 別の投与中止に至った有害事象の OccR（いずれかの併合群で 0.2 以上）（Asthma S-db，SAF） 46
Table 2-12 リスク別の臨床的に注目すべき有害事象の OccR（Asthma S-db, SAF） 47
Table 2-13 脳心血管事象の OccR（Asthma S-db，SAF） 49
Table 2-14 IAC により MACE と判定された事象が発現した被験者一覧（B2302 試験，SAF） 51
Table 2-15 ベースライン後新たに QTcF の異常基準に該当又は悪化した被験者割合（Asthma 6-month S-db，SAF） 52
Table 2-16 IAC により判定された重篤な喘息転帰の OccR 比及び OccR 差（Asthma S-db，SAF） 57
Table 3-1 ベースライン後新たに血液学的検査の異常基準に該当又は悪化した被験者割合（Asthma 6-month S-db，SAF） 58
Table 3-2 ベースライン後新たに血液生化学的検査の異常基準に該当又は悪化した被験者割合（Asthma 6-month S-db，SAF） 59
Table 5-1 年齢別の有害事象の概要（Asthma S-db，SAF） 63
Table 5-2 脳心血管事象のリスク因子数別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF） 65
Table 5-3 心不整脈既往歴の有無別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db, SAF） 66
Table 5-4 心房細動／心房粗動既往歴の有無別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF） 66
Table 5-5 糖尿病合併の有無別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db, SAF） 67
Table 5-6 有害事象の概要（Asthma S-db，SAF，日本人） 69
Table 7-1 臨床的に注目すべき有害事象の定義 79
Table 7-2 独立判定委員会が評価した「重篤な脳心血管事象」 80
Table 7-3 主要併合解析での PT 別の有害事象一覧（Asthma S-db，SAF，日本人） 80
Table 7-4 最終併合解析での有害事象発現状況（Asthma S-db，SAF） 82

Table 7-5 最終併合解析での投与期間別の有害事象発現割合（Asthma S-db, SAF） 85
Table 7-6 最終併合解析での有害事象発現状況（Asthma S-db，SAF，日本人） 87

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：モメタゾン又は MF • インダカテロール酢酸塩／モメタゾンの配合剤：QMF149 又は QMF • インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム／モメタゾンの配合剤：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（モメタゾン市販製剤）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	モメタゾン
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	モメタゾン	80 μg，160 μg，320 μg [a)]		モメタゾン/喘息	200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日	1 日 2 回，Twisthaler

a) Twisthaler 使用時のモメタゾンの用量（200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）は，Breezhaler 使用時の QMF に装填されるモメタゾンの用量（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	
	試験間の併合解析（安全性のみ）	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	QVA149A2210 試験及び QMF149A2210 試験は治験実施計画書番号を示し，その他の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			

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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（以下，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 有効成分を固定用量配合した吸入用カプセルであり，気管支喘息（以下，喘息）を目標適応症として，単容量型ドライパウダー吸入器（Concept1，販売名 Breezhaler）を用いて 1 日 1 回吸入投与する薬剤として開発した。国内外の治療ガイドライン（GINA 2018，JGL 2018）ともに，LABA/ICS 併用時は，患者の症状の程度に応じて，ICS は低，中，高用量のいずれかを選択するよう推奨していることから，QMF は低，中，又は高用量の ICS を含有する 3 製剤を開発した。また，QMF と同一の 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 有効成分を固定用量配合した吸入用カプセルである QVM149（以下，QVM）も同時に開発した。

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（Table 1-1）。

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 1.1.3 項参照）。本書では，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 5.1.3 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で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は 5.8 項に要約する。

Table 1-1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略

資料区分	試験種類	試験番号	対象	試験の目的	試験デザイン	治験薬 / 投与量 a)/投与方法（吸入器）	安全性解析対象 b)	投与期間
評価	検証	B2301 (国際共同)	喘息患者	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 c) 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 d)	2207 [117]名	導入期：14 日 二重盲検期：52 週
評価	検証	B2303 (国際共同)	喘息患者	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 c) 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）	795 [52]名	導入期：3 週 二重盲検期：12 週
評価	検証	B2302 (国際共同)	喘息患者	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 e) 二重盲検期： 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） 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） LABA/ICS 高用量吸入 d)	3072 [78]名	導入期：14 日 二重盲検期：52 週
評価	長期投与	B1305 (国内)	喘息患者	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）	51 名	52 週

Source: 5.2, 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-2.1-J, 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-2.1-J, 5.3.5.1-3-B2302 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-2.1-J, 5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-2.1

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）

a) 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。

b) [ ] は日本人被験者数

c) 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）

d) 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）

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 50/250 µg 1 日 2 回吸入（Accuhaler）

1.1.1.1 評価資料の概略

安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略を以下に示す。

1.1.1.1.1 比較対照試験

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ことを目的とした，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 を指標として，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である。

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 期で構成された。

スクリーニングで適格性が確認された被験者は導入期へ移行し，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。

導入期終了時に適格性が確認された被験者を，二重盲検期の Day 1 に，QMF 中用量群，QMF 高用量群，MF 中用量群，MF 高用量群，又は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）群のいずれかに 1：1：1：1：1 の比でランダム化した。ランダム化では年齢（12～17 歳又は 18 歳以上）及び地域を層別因子とした。QMF 中用量群及び高用量群ではそれぞれ QMF 150/320 μg 及び 150/160 μg を Breezhaler により 1 日 1 回，MF 中用量群では MF 400 μg を Twisthaler により 1 日 1 回，MF 高用量群では MF 400 μg を 1 日 2 回，S/F 群では S/F 50/500 μg を Accuhaler により 1 日 2 回（LABA/ICS 高用量に相当），二重盲検下で 52 週間吸入投与した。なお，[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（2.7.3-4.1.1.2 項）。

試験期間を通じて，喘息増悪に対するレスキュー薬として短時間作用性 β_2 刺激薬であるサルブタモール又はアルブテロールをスパイロメトリー測定前 6 時間以内を避けて使用可とした。

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ことを目的とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，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 を指標として，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である。

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 期で構成された。

スクリーニングで適格性が確認された被験者は導入期へ移行し，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。

導入期終了時に適格性が確認された被験者を，二重盲検期の Day 1 に，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。ランダム化では年齢及び地域を層別因子とした。QMF 低用量群では QMF 150/80 μg を Breezhaler により 1 日 1 回，MF 低用量群では MF 200 μg を Twisthaler により 1 日 1 回，二重盲検下で 12 週間吸入投与した。レスキュー薬の使用方法は B2301 試験と同一であった。

検証試験（B2302 試験）

B2302 試験は，LABA/ICS 中用量又は高用量でコントロール不十分な喘息患者を対象に QVM の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（QMF，S/F），ダブルダミー，並行群間比較試験である。主要目的は，Week 26 のトラフ FEV_1 を指標として，QVM 中用量（150/50/80 μg）の QMF 中用量（150/160 μg）に対する優越性又は QVM 高用量（150/50/160 μg）の QMF 高用量（150/320 μg）に対する優越性を検証することである。

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 期で構成された。

スクリーニングで適格性が確認された被験者は導入期へ移行し，LABA/ICS 中用量である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）50/250 μg を 1 日 2 回 2 週間，非盲検下で吸入投与した。

導入期終了時に適格性が確認された被験者を，二重盲検期の Day 1 に，QVM 中用量群，QVM 高用量群，QMF 中用量群，QMF 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。ランダム化では地域を層別因子とした。QVM 群及び QMF 群では中用量及び高用量の QVM 及び QMF を Breezhaler を用いて 1 日 1 回，S/F 群では S/F 50/500 μg を Accuhaler を用いて 1 日 2 回（高用量 LABA/ICS に相当），二重盲検下で 52 週間吸入投与した。なお，本試験では，[redacted]を考慮し，QVM と QMF で MF の FPM を同等とするため，QVM に配合する MF の用量を 80 μg（中用量），160 μg（高用量）と設定した（2.7.3 (QVM) 臨床的有効性-4.1.1.3 項）。レスキュー薬の使用方法は B2301 試験と同一であった。

1.1.1.1.2 非対照試験

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，ロイコトリエン受容体拮抗薬，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ことを目的とした，第 III 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要目的は，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，有害事象の発現割合及び重症度を指標として評価することである。

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 期で構成された。スクリーニングで適格性が確認された被験者は非盲検投与期に移行し，Breezhaler を用いて QMF 150/320 µg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。試験期間を通じて，喘息増悪に対するレスキュー薬としてサルブタモールをスパイロメトリー測定前 6 時間以内を避けて使用可とした。

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，主に B2301 試験での安全性の評価方法を示す。B2303 試験，B2302 試験及び B1305 試験での安全性の評価方法は B2301 試験と同様であり，その詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.1.2.1 安全性の評価項目

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象の定義

有害事象は，治験薬との関連にかかわらず，「治験への参加に関わる同意取得後に被験者に生じたあらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は，各来院時に被験者に対する誘導的でない質問，被験者の自発的な報告，診察，臨床検査，及びその他の検査（バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1）重症度

- 軽度：通常一過性であり，一般に通常の活動には支障を来さない
- 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある

- 高度：通常の活動を行うことができない

2）治験薬との関連

治験薬との関連は，治験責任医師が 2 段階（Yes：あり，No：なし）で判定した。「Yes（あり）」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常又は出生時欠損を来すもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合を除く：
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
  - 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
  - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し，ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）Version 21.1（主要解析）及び Version 22.0（最終解析）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

その他の重要な有害事象

「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。

なお，B2301 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。

器官別又は症候群別の有害事象

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

Table 1-2　　QMF の各有効成分の class effects 又は関連が疑われる事象

リスク名	インダカテロール酢酸塩	MF
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	○	
糖尿病及び高血糖	○	
低カリウム血症	○	
奇異性気管支痙攣	○	
喘息関連事象による挿管，入院又は死亡	○	
過敏症	○	○
免疫抑制		○
高コルチコイド症及び副腎抑制		○
骨密度減少		○
骨折		○
緑内障及び眼圧上昇		○
白内障		○
小児及び青年の成長遅延		○
膀胱閉塞（尿閉）		

膀胱閉塞（尿閉）は，QMF と同時開発した QVM の有効成分であるグリコピロニウムの Class effects であるため，併せて評価した。

独立判定委員会による評価

B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験及び B1305 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，以下の事象を盲検下で評価した。

- 重篤な喘息関連事象：重篤な有害事象として報告された事象のうち，「喘息／気管支痙攣（SMQ narrow）」を用いて「重篤な喘息転帰（喘息に関連する挿管，入院）」を特定した。
- すべての死亡：死因（心血管事象，非心血管事象，呼吸器，がん，その他，不明）及び死因と喘息との関連を評価した。
- すべての人工呼吸：侵襲的又は非侵襲的挿管と喘息との関連を評価した。

B2302 試験では，LAMA 投与時の潜在的な心血管リスク増加を評価するため，「重篤な喘息転帰」に加えて，以下を盲検下で評価した。

- 「重篤な脳心血管事象」：重篤な有害事象として報告された脳心血管事象（Table 7-2）が，MACE（Major Adverse cardiovascular Event，主要な心血管イベント）に該当するかどうかを判定した。

- 「心房細動及び心房粗動」：有害事象として報告された心房細動及び心房粗動，並びに中央検査機関の心臓専門医による心電図異常所見（いずれも重篤性は不問）が，心房細動又は心房粗動に該当するかどうか，及び新規，再発／持続，不明のいずれに該当するかどうかを判定した。

1.1.2.1.2 臨床検査値

B2301 試験で評価した臨床検査項目を以下に示す。

Table 1-3 臨床検査項目（B2301 試験）

血液学的検査	：	ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画，血小板数
血液生化学的検査	：	アルブミン，アルカリホスファターゼ，AST（SGOT），ALT（SGPT），ビリルビン，クレアチニン，γ-GT，グルコース，カリウム，マグネシウム，BUN，尿酸 （総ビリルビン濃度が ULN の 1.5 倍を超えて増加している場合は，直接ビリルビンと間接ビリルビンに分けて評価する）
尿検査	：	尿比重，pH，尿蛋白，尿糖，尿潜血（いずれも尿試験紙）
血漿コルチゾール	：	血漿コルチゾール（夜間）

尿検査は，尿試験紙で異常がみられた場合に中央検査機関で白血球及び赤血球の沈査等の追加検査を実施した。
尿検査以外の項目は中央検査機関で分析した。

1.1.2.1.3 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍を坐位で測定した。

1.1.2.1.4 心電図

標準 12 誘導心電図検査は，10 分間の安静後に仰臥位で測定した。中央検査機関の心臓専門医は，評価項目別（Table 1-4）に心電図の異常所見の有無を判定した。中央検査機関の心臓専門医が異常所見とした場合，治験責任医師はその所見の臨床的重要性を評価した。治験責任医師が臨床的に重要と判断した異常所見は有害事象として報告した。

Table 1-4 心臓専門医の心電図評価項目（B2301 試験）

評価項目	伝導，異所性興奮，形態，仰臥位心筋梗塞，リズム，ST 分節，T 波

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性データの併合

本書では，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追加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，Table 1-5 に示す 3 つの併合解析を実施した。

Table 1-5　　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。

1.1.3.2　安全性解析対象集団

各試験及び併合解析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。

1.1.3.3　安全性の解析方法

有害事象の併合解析は，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）の SAF を対象に実施した。主要併合解析に用いた Asthma S-db には 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，最終併合解析に用いた Asthma S-db には 3 試験の最終解析データを含めた。

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）の SAF を対象に実施した。主要併合解析に用いた Asthma 6-month S-db には，Week 26 の評価来院までのデータを，最終併合解析に用いた Asthma 6-month S-db には 2 試験の最終解析データを含めた。

1.1.3.3.1 有害事象

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有害事象（喘息の増悪を含む）を群別に集計し，器官別大分類（system organ class, SOC）別及び PT 別に示した。

併合解析の有害事象集計では，併合群間の曝露の違い考慮し，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。

試験別の有害事象集計では，有害事象発現被験者数とその割合（%），及び曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現被験者数（incidence rate，IR）を算出した。IR は「［有害事象の発現被験者数/曝露期間の合計（人年）］× 100」と定義し，同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した場合，発現被験者数は 1 名とカウントした。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，有害事象が発現した被験者は当該事象の初回発現までの曝露日数を，有害事象が発現しなかった被験者は全曝露日数をカウントした。

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。さらに，各 QMF 併合群で OccR が最も高かった 5 有害事象の初回発現までの期間について，Kaplan-Meier 法を用いて各併合群の中央値（日），並びに Week 12，Week 26 及び Week 52 での無イベント率（%）を推定するとともに，治療及び試験を因子とする Cox 回帰モデルを用いて併合群間の調整ハザード比とその 95% CI を推定した。

最終併合解析の有害事象集計では，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。

1.1.3.3.2 臨床検査値

臨床検査値は，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，注目すべき臨床検査値の基準（Table 1-6，Table 1-7）を設定し，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とその割合を併合群別に算出した。

ベースライン値は治験薬初回投与前の最終規定測定時点の値と定義し，この時点が欠測又は治験薬初回投与前であったことが確認できない場合は，規定外測定を含む治験薬初回投与前の最終測定時点の値と定義した。ベースライン後の測定値のうち，規定外来院及び試験中止来院での測定値は，ベースライン後の最小値／最大値及び最悪値の集計でのみ用いた。ベースラインからの変化量は，ベースライン値とベースライン後の測定値の両方を有する被験者を対象に算出した。

Table 1-6　　肝機能検査以外の注目すべき臨床検査値の基準

臨床検査項目（単位）	下限値	上限値
血液学的検査		
ヘマトクリット（v/v）		
男性	0.37	−
女性	0.32	−
ヘモグロビン（g/L）		
男性	115	−
女性	95	−
血小板数（× 10^9/L）	75	700
白血球数（× 10^9/L）	2.8	16.0
血液生化学的検査		
アルブミン（g/L）	25	−
アルカリホスファターゼ（U/L）	−	3 × ULN
ALT（SGPT）（U/L）	−	3 × ULN
AST（SGOT）（U/L）	−	3 × ULN
ビリルビン（μmol/L）	−	34.2
BUN（mmol/L）	−	9.99
クレアチニン（μmol/L）	−	176.8
グルコース（mmol/L）	2.78	9.99
γ-GT（U/L）	−	3 × ULN
カリウム（mmol/L）	3	6
マグネシウム（mmol/L）	0.51	1.07

v = 体積

Table 1-7　　注目すべき肝機能検査値の基準

項目	基準
ALT	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
ALT 又は AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
TBL	> 1 × ULN，> 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 3 × ULN
ALP	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 3 × ULN，> 5 × ULN
ALT 又は AST 及び TBL	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 1.5 × ULN
	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
	ALT 又は AST > 5 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
	ALT 又は AST > 8 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
	ALT 又は AST > 10 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
	ALT 又は AST > 20 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
ALP 及び TBL	ALP > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
	ALP > 5 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
ALT 又は AST 及び TBL 及び ALP	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN 及び ALP < 2 × ULN (Hy's Law の基準)
その他	ALT or AST > 3 × ULN 及び以下のいずれかの症状（悪心，嘔吐，疲労，全身倦怠感，腹痛，発疹及び好酸球増加症

1.1.3.3.3 バイタルサイン

バイタルサインは，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た。また，注目すべきバイタルサインの異常基準（Table 1-8）を設定し，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とその割合を併合群別に算出した。ベースライン値の定義，ベースライン後の値の取扱い，及びベースラインからの変化量の算出対象は臨床検査値と同一とした（1.1.3.3.2 項）。

Table 1-8　　注目すべきバイタルサインの異常基準

項目	異常基準
収縮期血圧	
「低値」：	< 75 mmHg，又は ≤ 90 mmHg かつベースラインからの低下幅が ≥ 20 mmHg
「高値」：	> 200 mmHg，又は ≥ 180 mmHg かつベースラインからの上昇幅が ≥ 20 mmHg
拡張期血圧	
「低値」：	< 40 mmHg，又は ≤ 50 mmHg かつベースラインからの低下幅が ≥ 15 mmHg
「高値」：	> 115 mmHg，又は ≥ 105 mmHg かつベースラインからの上昇幅が ≥ 15 mmHg
脈拍	
「低値」：	< 40 bpm，又は ≤ 50 bpm かつベースラインからの減少幅が ≥ 15 bpm
「高値」：	> 130 bpm，又は ≥ 120 bpm かつベースラインからの増加幅が ≥ 15 bpm

1.1.3.3.4 心電図

心電図パラメータ（QTcF，QT 間隔，RR 間隔，PR 間隔，QRS 持続時間，心拍数）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た。また，注目すべき QTcF の異常基準（Table 1-9）を設定し，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。中央検査機関の心臓専門医による異常所見総合判定，及び評価項目別の異常所見は，各評価時点の評価及びベースライン後の最悪評価の度数分布表を併合群別に提示した。ベースライン値の定義，ベースライン後の値の取扱い，及びベースラインからの変化量の算出対象は臨床検査値と同一とした（1.1.3.3.2 項）。

Table 1-9　　注目すべき QTcF の異常基準

項目	基準
実測値	450 ms 超（男性）
	460 ms 超（女性）
	500 ms 超
ベースラインからの変化量	30～60 ms
	60 ms 超
実測値及びベースラインからの変化量	500 ms 超かつベースラインからの変化量が 60 ms 超

1.1.3.3.5 部分集団解析

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に対して，以下の部分集団解析を実施した。

Table 1-10　　部分集団解析の概要

部分集団因子	曝露期間	AEs	SAEs	AESIs (non-CCV)	AESIs (CCV)
年齢（12～15，16～17，18～64，≥65 歳），（<18，≥18 歳）	x[a)]	x	x	x	x
性別（男性，女性）	x[b)]	x	x	x	x
人種（白人，アジア人，黒人及びその他）	x	x	x	x	x
導入期開始日の気管支拡張薬吸入前の FEV_1 の予測正常値に対する実測値の割合（%）（<50%，50% - <65%，65% - <80%，≥80%）	x	x	x	x	x
体重（<70 kg，≥70 kg）	x	x	x		
日本人，非日本人	x	x			
中国人，非中国人	x	x			
アジア人（インド以外），非アジア人（インド含む）	x	x	x		
喘息罹患期間（≤10 年，>10 年）	x	x	x	x	x
脳心血管事象リスク因子数（0，1-2，≥3）					x
ベースラインでの糖尿病合併（yes，no）			x		x
心不整脈の既往歴（yes，no）			x		x
心房細動／心房粗動の既往歴（yes，no）			x		x

部分集団因子	曝露期間	AEs	SAEs	AESIs (non-CCV)	AESIs (CCV)
白内障の合併（yes，no）				x	
緑内障の合併（yes，no）				x	

AE = 有害事象，SAE = 重篤な有害事象，AESIs = 臨床的に注目すべき有害事象，CCV = 脳心血管事象

脳心血管事象リスク因子は以下の 7 項目を定義した：1. ベースラインで脳心血管事象既往歴を有する又は脳心血管事象合併，2. ベースラインで高血圧合併，3. ベースラインで高脂血症合併，4. 糖尿病の既往歴を有する，5. ベースラインで肥満（i.e. body mass index (BMI) > 30 kg/m^2），6. 年齢 ≥ 65 years，7. 元喫煙者。

a) 年齢別の曝露期間解析は，12 - ≤ 15，16 - < 18，≥ 18 - 64，≥ 65 歳の区分のみ実施した。

b) 性別の曝露期間解析は，以下の区分に対して実施した：< 18 歳の男性，≥ 18 歳の男性，< 18 歳の女性，≥ 18 歳の女性

1.1.3.4 安全性データの提示

本書では B2301 試験，B2303 試験，及び B2302 試験の主要併合解析の全体集団の結果を中心に提示した。B2301 試験及び B2302 試験の主要解析，並びに B2303 試験の最終解析の試験別成績は，ICS の用量別に QMF の安全性を検討する目的で用い，2.1.1.5.1 項にその概要を示した。B2302 試験の成績は，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」も示した。B1305 試験の中間解析成績は主要併合解析の日本人部分集団の結果と併せて 5.1.3 項に示した。最終併合解析結果及び B1305 試験の最終解析結果は 5.8 項に要約した。安全性の評価資料 4 試験の試験別成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-11 に示す。

Table 1-11　本書に提示した安全性データの一覧

	併合解析			個々の試験			
比較した併合群	QMF 中高用量, MF 中高用量	QMF 全用量, MF 全用量	QMF 高用量, S/F	NA	NA	NA	NA
Source	B2301	B2301，B2303	B2301，B2302	B2301	B2303	B2302	B1305
曝露情報	○*	○*	○*	—	—	—	○
人口統計学的データ及びその他の特性	○*	○*	○*	—	—	—	○
有害事象							
有害事象	○*	○*	○*	○	○	—	○
副作用	○*	○*	○*	○	○	—	○
重症度別	○[c)]	○[c)]	○[c)]	—	—	—	○[c)]
投与期間別 [b)]	○	NE	○	—	NE	—	○
死亡	○*	○*	○*	○	○	○	○
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	○*	○*	○*	○	○	—	○
IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象	NE	NE	NE	NE	NE	○*	NE
IAC により判定された心房細動及び心房粗動	NE	NE	NE	NE	NE	○*	NE
IAC により判定された重篤な喘息転帰	○*	○*	○*	○	○	—	○
臨床検査	○[a)]	NE	○[a)]	—	—	—	○
バイタルサイン	○[a)]	NE	○[a)]	—	—	—	○
ECG	○[a)]	NE	○[a)]	—	—	—	○

有害事象は，併合解析結果は曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現件数（OccR）を，B2301 試験及び B2302 試験の解析結果は曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数（IR）を，B2303 試験及び B1305 試験の解析結果は発現被験者数及びその割合（%）を提示した。

*日本人部分集団データも提示した。

B2301 試験及び B2302 試験の試験別成績は主要解析結果のみ提示した。

NE = 未評価，— = 提示なし

a) Asthma 6-month S-db の SAF を対象に解析した。

b) 最終併合解析及び最終解析でのみ集計した。

c) 主要併合解析結果又は中間解析結果のみ提示した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　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%）（Table 1-12）。

Table 1-12　　被験者の内訳（Asthma S-db，SAF）

	QMF medium + high N=880 n (%)	MF medium + high N=883 n (%)	QMF all N=1276 n (%)	MF all N=1282 n (%)	QMF high N=1056 n (%)	S/F 50/500 N=1062 n (%)
投与完了	551 (62.6)	533 (60.4)	937 (73.4)	915 (71.4)	646 (61.2)	662 (62.3)
投与継続中	249 (28.3)	245 (27.7)	249 (19.5)	245 (19.1)	308 (29.2)	299 (28.2)
投与中止	80 (9.1)	105 (11.9)	90 (7.1)	122 (9.5)	102 (9.7)	101 (9.5)
投与中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	51 (5.8)	57 (6.5)	55 (4.3)	62 (4.8)	54 (5.1)	52 (4.9)
有害事象	11 (1.3)	25 (2.8)	15 (1.2)	34 (2.7)	25 (2.4)	30 (2.8)
治験担当医師の判断	13 (1.5)	14 (1.6)	15 (1.2)	16 (1.2)	15 (1.4)	13 (1.2)
追跡不能	3 (0.3)	5 (0.6)	3 (0.2)	6 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.2)
妊娠	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
技術的な問題	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
死亡	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.3)	0

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2.2-1QMFS

B2301 試験及び B2302 試験の一部の被験者は，主要解析時点で投与継続中であった。

投与中止理由は QMF all の降順に示した。

1.2.2　　総合的な曝露の程度

主要併合解析の 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 及び MF の全用量併合群では，いずれも 26 週以上が約 65%，52 週以上が約 40%であった（Table 1-13）。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（5.3.5.1-1-B2301 試験-12.1.1 項，5.3.5.1-3-B2302 試験-12.1.1 項）。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（5.3.5.1-2-B2303 試験-12.1.1 項）。

Table 1-13 曝露期間（Asthma S-db，SAF）

Variable Statistic	QMF medium + high N=880	MF medium + high N=883	QMF all N=1276	MF all N=1282	QMF high N=1056	S/F 50/500 N=1062
Exposure (days)						
Mean (SD)	322.7 (79.77)	316.9 (85.82)	248.6 (128.85)	244.2 (129.70)	316.8 (84.49)	316.8 (85.01)
Q1	294.5	287.0	85.0	85.0	277.5	281.0
Median	365.0	364.0	305.0	296.5	365.0	365.0
Q3	366.0	366.0	366.0	365.0	366.0	366.0
Min - Max	1 - 417	2 - 401	1 - 417	2 - 401	1 - 410	1 - 415
Categorized exposure						
Overall: n (%)	880 (100)	883 (100)	1276 (100)	1282 (100)	1056 (100)	1062 (100)
Total patient-years	777.4	766.2	868.6	857.1	916.0	921.1
≥2 weeks: n (%)	870 (98.9)	873 (98.9)	1264 (99.1)	1270 (99.1)	1044 (98.9)	1052 (99.1)
Total patient-years	777.3	766.0	868.4	857.0	915.8	920.9
≥4 weeks: n (%)	866 (98.4)	867 (98.2)	1259 (98.7)	1259 (98.2)	1038 (98.3)	1046 (98.5)
Total patient-years	777.0	765.7	868.1	856.3	915.5	920.5
≥12 weeks: n (%)	849 (96.5)	846 (95.8)	1178 (92.3)	1167 (91.0)	1017 (96.3)	1019 (96.0)
Total patient-years	774.6	762.6	852.0	838.0	912.6	916.7
≥ 26 weeks: n (%)	827 (94.0)	814 (92.2)	827 (64.8)	814 (63.5)	989 (93.7)	986 (92.8)
Total patient-years	767.1	752.1	767.1	752.1	903.0	904.2
≥ 39 weeks: n (%)	704 (80.0)	686 (77.7)	704 (55.2)	686 (53.5)	800 (75.8)	807 (76.0)
Total patient-years	685.8	667.5	685.8	667.5	783.9	791.0
≥ 52 weeks: n (%)	502 (57.0)	471 (53.3)	502 (39.3)	471 (36.7)	577 (54.6)	591 (55.6)
Total patient-years	504.9	473.5	504.9	473.5	580.7	594.2

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2.1-1QMFS

曝露期間 = 治験薬の最終投与日 − 治験薬の投与開始日 + 1

B2301 試験及び B2302 試験の主要解析時点で試験継続中の被験者は，データカットオフ日時点まで治験薬を投与したとみなして集計した。

52 週間の治験薬投与期を完了した B2301 試験及び B2302 試験の被験者のうち，治験薬投与開始日から Week 52 の評価来院までの期間が 365 日未満であった被験者は，曝露期間カテゴリー ≥ 52 weeks で集計されていない。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

Asthma S-db の SAF で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（Table 1-14）。

Table 1-14 人口統計学的特性（Asthma S-db，SAF）

Variable Statistic/Category	QMF medium + high N=880	MF medium + high N=883	QMF all N=1276	MF all N=1282	QMF high N=1056	S/F 50/500 N=1062
Age (years)						
n	880	883	1276	1282	1056	1062
Mean (SD)	47.2 (14.63)	48.1 (15.01)	46.9 (15.13)	47.2 (15.47)	50.0 (13.75)	51.2 (13.41)
Median	49.0	50.0	48.5	49.0	52.0	53.0
Min - Max	12-75	12-75	12-75	12-75	12-75	12-75
Age group, n (%)						
12-15 years	29 (3.3)	30 (3.4)	49 (3.8)	56 (4.4)	15 (1.4)	20 (1.9)
16-17 years	13 (1.5)	13 (1.5)	23 (1.8)	20 (1.6)	7 (0.7)	2 (0.2)
18-64 years	721 (81.9)	720 (81.5)	1033 (81.0)	1033 (80.6)	876 (83.0)	859 (80.9)
≥ 65 years	117 (13.3)	120 (13.6)	171 (13.4)	173 (13.5)	158 (15.0)	181 (17.0)
Gender, n (%)						
Male	366 (41.6)	363 (41.1)	516 (40.4)	523 (40.8)	416 (39.4)	390 (36.7)
Female	514 (58.4)	520 (58.9)	760 (59.6)	759 (59.2)	640 (60.6)	672 (63.3)
Race, n (%)						
Caucasian	620 (70.5)	629 (71.2)	881 (69.0)	890 (69.4)	762 (72.2)	770 (72.5)
Black	7 (0.8)	12 (1.4)	8 (0.6)	16 (1.2)	8 (0.8)	5 (0.5)
Asian	195 (22.2)	195 (22.1)	293 (23.0)	296 (23.1)	228 (21.6)	231 (21.8)
Other	58 (6.6)	47 (5.3)	94 (7.4)	80 (6.2)	58 (5.5)	56 (5.3)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	38 (4.3)	36 (4.1)	76 (6.0)	72 (5.6)	142 (13.4)	132 (12.4)
East Asian	100 (11.4)	105 (11.9)	135 (10.6)	146 (11.4)	79 (7.5)	81 (7.6)
Southeast Asian	78 (8.9)	80 (9.1)	136 (10.7)	139 (10.8)	129 (12.2)	139 (13.1)
South Asian	6 (0.7)	5 (0.6)	10 (0.8)	5 (0.4)	13 (1.2)	7 (0.7)
West Asian	0	0	1 (0.1)	0	5 (0.5)	2 (0.2)
Russian	157 (17.8)	125 (14.2)	185 (14.5)	159 (12.4)	181 (17.1)	154 (14.5)
Mixed ethnicity	20 (2.3)	13 (1.5)	24 (1.9)	19 (1.5)	12 (1.1)	22 (2.1)
Not reported	16 (1.8)	17 (1.9)	22 (1.7)	23 (1.8)	27 (2.6)	21 (2.0)
Unknown	25 (2.8)	21 (2.4)	34 (2.7)	25 (2.0)	30 (2.8)	35 (3.3)
Other	440 (50.0)	481 (54.5)	653 (51.2)	694 (54.1)	438 (41.5)	469 (44.2)
Body mass index, n (%)						
≤ 30.0 kg/m^2	672 (76.4)	673 (76.2)	981 (76.9)	974 (76.0)	742 (70.3)	720 (67.8)
> 30.0 kg/m^2	208 (23.6)	209 (23.7)	295 (23.1)	307 (23.9)	314 (29.7)	341 (32.1)
Missing	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.2-1QMFS
Body Mass Index: BMI (kg/m^2) = 体重 (kg)／身長 ^{2} (m^2)

1.3.2 疾患特性

Asthma S-db の SAF での喘息の疾患特性に，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。喘息の罹患期間の中央値は 10.3～11.9 年で，被験者の半数以上（51.3%～56.8%）は 10 年を超えており，喘息発症年齢の中央値は 35.0～37.0 歳であった。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（Table 1-15）。

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。導入期開始時点で，FEV_1 の予測正常値に対する実測値の割合の平均値は 59.0%～67.9%であり，気道可逆性検査での FEV_1 増加率の平均値は 22.1%～26.0%，FEV_1 増加量の平均値は 0.425～0.456 L であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-2QMFS）。

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（1.1.3.3.5 項）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%であり，合併症を有する被験者割合は，白内障が 1.1%～1.7%，緑内障が 0.3%～1.1%であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-3QMFS）。

Table 1-15 疾患特性（Asthma S-db，SAF）

Variable Statistic/Category	QMF medium + high N=880	MF medium + high N=883	QMF all N=1276	MF all N=1282	QMF high N=1056	S/F 50/500 N=1062
Duration of asthma (years)						
n	879	883	1275	1282	1055	1061
Mean (SD)	14.5 (12.69)	14.9 (13.00)	14.4 (12.85)	14.5 (12.87)	15.9 (13.92)	16.9 (14.64)
Median	10.3	10.9	10.3	10.6	11.3	11.9
Min - Max	0.6 - 72.7	1.0 - 66.3	0.3 - 72.7	0.3 - 66.3	0.5 - 72.7	1.0 - 68.4
Duration of asthma, n (%)						
< 1 year	1 (0.1)	0	24 (1.9)	22 (1.7)	1 (0.1)	0
1 - 10 years	425 (48.3)	408 (46.2)	596 (46.7)	581 (45.3)	471 (44.6)	458 (43.1)
> 10 years	453 (51.5)	475 (53.8)	655 (51.3)	679 (53.0)	583 (55.2)	603 (56.8)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Age at asthma onset (years)						
n	879	883	1275	1282	1055	1061
Mean (SD)	33.3 (17.44)	33.8 (17.49)	33.0 (17.68)	33.3 (17.81)	34.6 (17.64)	34.9 (17.93)
Median	36	36	35	35	37	36
Min - Max	0 - 72	0 - 73	0 - 72	0 - 73	0 - 72	0 - 72
History of asthma exacerbations in the 12 months prior to screening, n (%)						
No	613 (69.7)	622 (70.4)	936 (73.4)	937 (73.1)	306 (29.0)	300 (28.2)
Yes	267 (30.3)	261 (29.6)	339 (26.6)	344 (26.8)	750 (71.0)	762 (71.8)
Missing	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
LABA use at baseline, n (%)						
No	236 (26.8)	251 (28.4)	411 (32.2)	421 (32.8)	111 (10.5)	130 (12.2)
Yes	644 (73.2)	632 (71.6)	865 (67.8)	861 (67.2)	945 (89.5)	932 (87.8)
Smoking status at screening, n (%)						
Never smoker	716 (81.4)	728 (82.4)	1053 (82.5)	1081 (84.3)	858 (81.3)	857 (80.7)
Former smoker	164 (18.6)	155 (17.6)	223 (17.5)	201 (15.7)	198 (18.8)	205 (19.3)
Estimated number of pack years						
n	164	155	223	201	198	205
Mean (SD)	5.14 (2.876)	4.60 (2.691)	4.91 (2.777)	4.52 (2.669)	4.92 (3.040)	5.17 (2.676)
Median	5.0	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0
Min - Max	0.0 – 10.0	0.0 – 10.0	0.0 – 10.0	0.0 – 10.0	0.0 – 18.0	0.1 – 10.0

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-1QMFS

喘息罹患期間は，eCRF に記録された喘息開始日からスクリーニング来院日までの期間として算出した。

Pack years = 喫煙総年数 × 1 日あたりのパック数

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，すべて 1.1.2 項及び 1.1.3 項に示した。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象

主要併合解析の Asthma S-db の SAF での，有害事象の概要を以下に示す。

Table 2-1 有害事象の概要（Asthma S-db，SAF）

Category	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)
全有害事象	1608 (206.8)	2034 (265.5)	1803 (207.6)	2302 (268.6)	2177 (237.7)	2611 (283.5)
副作用	82 (10.5)	109 (14.2)	110 (12.7)	126 (14.7)	102 (11.1)	140 (15.2)
死亡	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	4 (0.4)	0
重篤な有害事象	54 (6.9)	70 (9.1)	60 (6.9)	81 (9.5)	98 (10.7)	82 (8.9)
投与中止に至った有害事象	14 (1.8)	37 (4.8)	21 (2.4)	48 (5.6)	32 (3.5)	43 (4.7)
臨床的に注目すべき有害事象	557 (74.2)	921 (120.2)	634 (73.0)	1046 (122.0)	940 (102.6)	1158 (125.7)
IAC により判定された重篤な喘息転帰（Composite）	3 (0.4)	15 (2.0)	3 (0.3)	16 (1.9)	16 (1.7)	9 (1.0)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QMFS，Table 2.1.1-7QMFS，Table 2.1.2-4QMFS，Table 2.1.3-3QMFS，Table 2.1.4-2QMFS，Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-17QMFS

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

同一の被験者で同一の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。

2 項では主に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 の安全性の検討結果は 2.1.1.5.1 項に示す。最終併合解析結果の概要は 5.8.1 項に示す。

2.1.1.1.1 SOC 別

Asthma S-db の SAF での，SOC 別の曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（OccR，件/100 人年）を Table 2-2 に示す。

QMF と MF の比較

全有害事象の OccR 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。

Table 2-2 SOC 別の有害事象の OccR（Asthma S-db，SAF）

SOC	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)
全有害事象件数	1608 (206.8)	2034 (265.5)	1803 (207.6)	2302 (268.6)	2177 (237.7)	2611 (283.5)
感染症および寄生虫症	530 (68.2)	706 (92.1)	591 (68.0)	784 (91.5)	697 (76.1)	895 (97.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	488 (62.8)	782 (102.1)	537 (61.8)	878 (102.4)	773 (84.4)	972 (105.5)
筋骨格系および結合組織障害	92 (11.8)	66 (8.6)	98 (11.3)	74 (8.6)	87 (9.5)	97 (10.5)
神経系障害	89 (11.4)	89 (11.6)	95 (10.9)	99 (11.6)	103 (11.2)	92 (10.0)
胃腸障害	73 (9.4)	67 (8.7)	94 (10.8)	81 (9.5)	97 (10.6)	125 (13.6)
傷害，中毒および処置合併症	43 (5.5)	43 (5.6)	54 (6.2)	71 (8.3)	64 (7.0)	50 (5.4)
臨床検査	47 (6.0)	56 (7.3)	52 (6.0)	63 (7.4)	46 (5.0)	57 (6.2)
血管障害	45 (5.8)	29 (3.8)	46 (5.3)	31 (3.6)	38 (4.1)	45 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	30 (3.9)	32 (4.2)	40 (4.6)	33 (3.9)	42 (4.6)	41 (4.5)
心臓障害	26 (3.3)	29 (3.8)	28 (3.2)	30 (3.5)	42 (4.6)	34 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (3.2)	34 (4.4)	28 (3.2)	39 (4.6)	39 (4.3)	59 (6.4)
代謝および栄養障害	18 (2.3)	19 (2.5)	23 (2.6)	23 (2.7)	33 (3.6)	24 (2.6)
腎および尿路障害	18 (2.3)	13 (1.7)	20 (2.3)	15 (1.8)	17 (1.9)	18 (2.0)
眼障害	13 (1.7)	8 (1.0)	16 (1.8)	8 (0.9)	19 (2.1)	14 (1.5)
生殖系および乳房障害	14 (1.8)	13 (1.7)	15 (1.7)	15 (1.8)	10 (1.1)	15 (1.6)
血液およびリンパ系障害	13 (1.7)	10 (1.3)	14 (1.6)	12 (1.4)	17 (1.9)	9 (1.0)
免疫系障害	9 (1.2)	9 (1.2)	11 (1.3)	11 (1.3)	6 (0.7)	8 (0.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (0.9)	6 (0.8)	9 (1.0)	6 (0.7)	13 (1.4)	7 (0.8)
精神障害	9 (1.2)	6 (0.8)	9 (1.0)	6 (0.7)	7 (0.8)	13 (1.4)
肝胆道系障害	7 (0.9)	5 (0.7)	8 (0.9)	9 (1.1)	11 (1.2)	9 (1.0)
耳および迷路障害	5 (0.6)	6 (0.8)	7 (0.8)	7 (0.8)	12 (1.3)	13 (1.4)
内分泌障害	3 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.5)	3 (0.3)	8 (0.9)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
製品の問題	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QMFS

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

SOC は QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の SOC に該当する複数の事象が発現した場合，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

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。

2.1.1.1.2 PT 別

Asthma S-db の SAF での，PT 別の有害事象の OccR（いずれかの併合群で 2.5 以上）を Table 2-3 に，各 QMF 併合群で OccR が最も高かった 5 事象の OccR 比及び OccR 差を Table 2-4 に示す。

QMF と MF の比較

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，次いで上咽頭炎（17.6，24.3）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 PT は，背部痛（3.7，2.2）及び発声障害（2.1，0.9）であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QMFS）。

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。

Table 2-3 PT 別の有害事象の OccR（いずれかの併合群で 2.5 以上）（Asthma S-db, SAF）

PT	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)
全有害事象	1608 (206.8)	2034 (265.5)	1803 (207.6)	2302 (268.6)	2177 (237.7)	2611 (283.5)
喘息	379 (48.7)	667 (87.1)	404 (46.5)	747 (87.2)	649 (70.9)	830 (90.1)
上咽頭炎	137 (17.6)	186 (24.3)	156 (18.0)	207 (24.2)	135 (14.7)	167 (18.1)
頭痛	62 (8.0)	62 (8.1)	66 (7.6)	71 (8.3)	63 (6.9)	59 (6.4)
上気道感染	54 (6.9)	98 (12.8)	58 (6.7)	108 (12.6)	84 (9.2)	102 (11.1)
気管支炎	41 (5.3)	42 (5.5)	42 (4.8)	49 (5.7)	65 (7.1)	77 (8.4)
ウイルス性気道感染	31 (4.0)	40 (5.2)	32 (3.7)	40 (4.7)	27 (2.9)	45 (4.9)
背部痛	29 (3.7)	17 (2.2)	31 (3.6)	20 (2.3)	28 (3.1)	24 (2.6)
高血圧	29 (3.7)	23 (3.0)	30 (3.5)	25 (2.9)	27 (2.9)	30 (3.3)
インフルエンザ	24 (3.1)	30 (3.9)	28 (3.2)	34 (4.0)	31 (3.4)	42 (4.6)
咳嗽	17 (2.2)	22 (2.9)	23 (2.6)	26 (3.0)	21 (2.3)	26 (2.8)
咽頭炎	18 (2.3)	29 (3.8)	23 (2.6)	31 (3.6)	29 (3.2)	34 (3.7)
発声障害	16 (2.1)	7 (0.9)	22 (2.5)	9 (1.1)	20 (2.2)	17 (1.8)
アレルギー性鼻炎	17 (2.2)	19 (2.5)	21 (2.4)	19 (2.2)	14 (1.5)	29 (3.1)
ウイルス感染	19 (2.4)	20 (2.6)	20 (2.3)	22 (2.6)	16 (1.7)	14 (1.5)
ウイルス性上気道感染	19 (2.4)	59 (7.7)	20 (2.3)	65 (7.6)	44 (4.8)	75 (8.1)
口腔咽頭痛	15 (1.9)	19 (2.5)	17 (2.0)	21 (2.5)	20 (2.2)	18 (2.0)
副鼻腔炎	12 (1.5)	16 (2.1)	17 (2.0)	21 (2.5)	14 (1.5)	20 (2.2)
細菌性上気道感染	15 (1.9)	20 (2.6)	17 (2.0)	21 (2.5)	36 (3.9)	38 (4.1)
下気道感染	9 (1.2)	14 (1.8)	9 (1.0)	15 (1.8)	21 (2.3)	30 (3.3)
尿路感染	8 (1.0)	4 (0.5)	9 (1.0)	5 (0.6)	14 (1.5)	23 (2.5)
発熱	7 (0.9)	9 (1.2)	8 (0.9)	9 (1.1)	16 (1.7)	23 (2.5)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QMFS

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

PT は QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT 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。

Table 2-4 OccR が最も高かった 5 事象の OccR 比及び OccR 差（Asthma S-db, SAF）

Comparison PT	QMF 併合群 m (OccR)	対照併合群 m (OccR)	OccR 比 (95% CI)	OccR 差 (95% CI)
QMF medium + high (N=880, exp.=777.4) vs. MF medium + high (N=883, exp.=766.2)				
喘息	379 (48.7)	667 (87.1)	0.56 (0.46, 0.68)	−38.3 (−46.5, −30.1)
上咽頭炎	137 (17.6)	186 (24.3)	0.73 (0.55, 0.95)	−6.7 (−11.2, −2.1)
頭痛	62 (8.0)	62 (8.1)	0.99 (0.58, 1.69)	−0.1 (−2.9, 2.7)
上気道感染	54 (6.9)	98 (12.8)	0.54 (0.36, 0.83)	−5.8 (−9.0, −2.7)
気管支炎	41 (5.3)	42 (5.5)	0.96 (0.61, 1.52)	−0.2 (−2.5, 2.1)
QMF all (N=1276, exp.=868.6) vs. MF all (N=1282, exp.=857.1)				
喘息	404 (46.5)	747 (87.2)	0.53 (0.45, 0.64)	−40.6 (−48.4, −32.9)
上咽頭炎	156 (18.0)	207 (24.2)	0.74 (0.58, 0.95)	−6.2 (−10.5, −1.9)
頭痛	66 (7.6)	71 (8.3)	0.92 (0.58, 1.45)	−0.7 (−3.3, 2.0)
上気道感染	58 (6.7)	108 (12.6)	0.53 (0.36, 0.77)	−5.9 (−8.9, −3.0)
気管支炎	42 (4.8)	49 (5.7)	0.85 (0.53, 1.34)	−0.9 (−3.0, 1.3)
QMF high (N=1056, exp.=916.0) vs. S/F (N=1062, exp.=921.1)				
喘息	649 (70.9)	830 (90.1)	0.78 (0.66, 0.93)	−19.5 (−27.7, −11.3)
上咽頭炎	135 (14.7)	167 (18.1)	0.81 (0.62, 1.07)	−3.4 (−7.1, 0.3)
上気道感染	84 (9.2)	102 (11.1)	0.83 (0.55, 1.23)	−1.9 (−4.8, 1.0)
気管支炎	65 (7.1)	77 (8.4)	0.85 (0.59, 1.21)	−1.3 (−3.8, 1.3)
頭痛	63 (6.9)	59 (6.4)	1.08 (0.67, 1.73)	0.5 (−1.9, 2.8)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-4QMFS

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

いずれの比較でも，QMF 併合群で OccR が最も高かった 5 事象の降順に示した。

同一の被験者で同一の PT 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

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，次いで上咽頭炎（14.7，18.1）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 PT は歯痛（1.4，0.3）であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QMFS）。

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。

2.1.1.2 治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）

Asthma S-db の SAF での，PT 別の副作用の OccR（いずれかの併合群で 0.5 以上）を Table 2-5 に示す。

QMF と MF の比較

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（QMF 中高用量併合群 1.2，MF 中高用量併合群 0.7，以下同順）であり，次いで喘息（0.9，3.8）であった。これらの PT のうち，喘息は 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。

Table 2-5 PT 別の副作用の OccR（いずれかの併合群で 0.5 以上）（Asthma S-db, SAF）

	QMF medium + high N=880 exp.=777.4		MF medium + high N=883 exp.=766.2		QMF all N=1276 exp.=868.6		MF all N=1282 exp.=857.1		QMF high N=1056 exp.=916.0		S/F 50/500 N=1062 exp.=921.1	
PT	m	(OccR)	m	(OccR)	m	(OccR)	m	(OccR)	m	(OccR)	m	(OccR)
全副作用	82	(10.5)	109	(14.2)	110	(12.7)	126	(14.7)	102	(11.1)	140	(15.2)
発声障害	9	(1.2)	5	(0.7)	13	(1.5)	7	(0.8)	12	(1.3)	13	(1.4)
喘息	7	(0.9)	29	(3.8)	8	(0.9)	32	(3.7)	7	(0.8)	26	(2.8)
咳嗽	3	(0.4)	3	(0.4)	7	(0.8)	4	(0.5)	6	(0.7)	3	(0.3)
口腔咽頭痛	4	(0.5)	4	(0.5)	4	(0.5)	4	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.2)
口腔カンジダ症	1	(0.1)	8	(1.0)	2	(0.2)	9	(1.1)	4	(0.4)	10	(1.1)
過量投与	1	(0.1)	0		2	(0.2)	4	(0.5)	1	(0.1)	1	(0.1)
咽頭炎	2	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.3)	7	(0.8)
上気道感染	2	(0.3)	3	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.5)	2	(0.2)	6	(0.7)
頭痛	1	(0.1)	3	(0.4)	1	(0.1)	4	(0.5)	3	(0.3)	0	

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-7QMFS

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

PT は QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT 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

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（QMF 高用量併合群で 1.3，S/F 併合群 1.4，以下同順）であり，次いで喘息（0.8，2.8）であった。これらの PT 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。

2.1.1.3 有害事象の重症度

Asthma S-db の SAF での，重症度別の有害事象の OccR の要約を Table 2-6 に示す。

いずれの併合群でも，ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。以下に高度の有害事象について示す。

QMF と MF の比較

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。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（QMF 中高用量併合群 13.2，MF 中高用量併合群 24.5，以下同順）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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-9QMFS）。

Table 2-6 重症度別の有害事象の OccR の要約（Asthma S-db，SAF）

	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)
全有害事象	1608 (206.8)	2034 (265.5)	1803 (207.6)	2302 (268.6)	2177 (237.7)	2611 (283.5)
軽度	915 (117.7)	1134 (148.0)	1021 (117.5)	1290 (150.5)	1218 (133.0)	1328 (144.2)
中等度	542 (69.7)	639 (83.4)	623 (71.7)	733 (85.5)	629 (68.7)	864 (93.8)
高度	151 (19.4)	261 (34.1)	159 (18.3)	279 (32.6)	330 (36.0)	419 (45.5)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-9QMFS

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

同一の被験者で同一の事象が異なる重症度で発現した場合，すべての発現をカウントした。

重症度不明の有害事象は，高度として集計した。

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

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。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（QMF 高用量併合群 25.0，S/F 併合群 33.4，以下同順）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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-9QMFS）。

2.1.1.4 初回発現までの期間の検討

QMF 中高用量併合群と QMF 高用量併合群のいずれでも，OccR が最も高かった 5 事象は喘息，上咽頭炎，頭痛，上気道感染，気管支炎であった。本項ではこれら 5 事象の治験薬投与開始日から初回発現日までの期間を評価した。

QMF と MF の比較

主要併合解析での喘息の発現割合は，QMF 中高用量併合群（23.9%）で MF 中高用量併合群（38.2%）に比べて低かった。Kaplan-Meire 法で推定した喘息の初回発現までの期間の中央値は，QMF 中高用量併合群で 345.5 日，MF 中高用量併合群で 266.0 日であり，喘息の推定無イベント率は Week 12，Week 26，Week 52 のいずれの時点でも，QMF 中高用量併合群で MF 中高用量併

合群に比べて高かった。Cox 回帰分析で推定した，MF 中高用量併合群に対する QMF 中高用量併合群の喘息初回発現のハザード比（95% CI）は 0.55（0.47，0.66）であり，喘息の発現リスクは 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。その他の事象の初回発現までの期間の解析結果に，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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-5QMFS）。

QMF 高用量と S/F の比較

主要併合解析での喘息の発現割合は，QMF 高用量併合群（30.0%）で S/F 併合群（37.8%）に比べて低かった。Kaplan-Meire 法で推定した喘息の初回発現までの期間の中央値は，QMF 高用量併合群で 299.0 日，S/F 併合群で 270.5 日であり，喘息の推定無イベント率は Week 12，Week 26，Week 52 のいずれの時点でも，QMF 高用量併合群で MF 高用量併合群に比べて高かった。Cox 回帰分析を用いて推定した，S/F 併合群に対する QMF 高用量併合群の喘息初回発現のハザード比（95% CI）は 0.75（0.65，0.87）であり，喘息の発現リスクは QMF 高用量併合群で S/F 併合群に比べて低かった。その他の事象の初回発現までの期間の解析結果に，QMF 高用量併合群と S/F 併合群で大きな違いはなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-5QMFS）。

2.1.1.5 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.1.5.1 用量別の検討

本項では，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を用いて，ICS の用量別に QMF の安全性を評価した。

B2301 試験の SAF では，全有害事象の曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数（IR，人/100 人年）及びいずれかの投与群で IR が 2.5 以上であった有害事象の IR に，QMF 高用量群と QMF 中用量群で大きな違いはなかった。QMF 高用量群及び QMF 中用量群のいずれでも，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少なかった。また，「免疫抑制」等の ICS に関連する事象の IR に，QMF 高用量群と QMF 中用量群で大きな違いはなかった（Table 2-7）。

Table 2-7 有害事象の要約（B2301 試験，SAF）

	QMF high N=443 exp.=387.1		QMF medium N=437 exp.=390.3		MF high N=440 exp.=390.5		MF medium N=443 exp.=375.7		S/F 50/500 N=444 exp.=393.7	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
全有害事象	272 (61.4)	121.7	285 (65.2)	133.5	300 (68.2)	151.1	311 (70.2)	169.0	282 (63.5)	132.9
副作用	34 (7.7)	9.2	26 (5.9)	6.9	25 (5.7)	6.7	29 (6.5)	7.9	32 (7.2)	8.6
死亡	0		0		0		1 (0.2)	0.3	0	
重篤な有害事象	21 (4.7)	5.6	19 (4.3)	5.0	20 (4.5)	5.2	31 (7.0)	8.6	20 (4.5)	5.2
投与中止に至った有害事象	8 (1.8)	2.1	3 (0.7)	0.8	11 (2.5)	2.8	16 (3.6)	4.3	11 (2.5)	2.8
臨床的に注目すべき有害事象	154 (34.8)	51.0	150 (34.3)	49.6	189 (43.0)	67.3	219 (49.4)	88.9	170 (38.3)	57.3
過敏症	123 (27.8)	38.6	120 (27.5)	37.6	157 (35.7)	52.7	201 (45.4)	79.1	137 (30.9)	43.6
免疫抑制	23 (5.2)	6.1	30 (6.9)	8.0	37 (8.4)	10.0	30 (6.8)	8.3	26 (5.9)	6.8
脳心血管事象	16 (3.6)	4.2	11 (2.5)	2.9	13 (3.0)	3.4	11 (2.5)	3.0	13 (2.9)	3.3
糖尿病及び高血糖	11 (2.5)	2.9	8 (1.8)	2.1	7 (1.6)	1.8	9 (2.0)	2.4	7 (1.6)	1.8
IAC により判定された重篤な喘息転帰	2 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.3	7 (1.6)	1.8	8 (1.8)	2.2	2 (0.5)	0.5
PT										
喘息	101 (22.8)	30.7	109 (24.9)	33.3	151 (34.3)	49.9	186 (42.0)	71.0	127 (28.6)	39.6
上咽頭炎	42 (9.5)	11.5	53 (12.1)	14.6	74 (16.8)	21.1	73 (16.5)	21.5	44 (9.9)	11.9
頭痛	25 (5.6)	6.7	21 (4.8)	5.5	22 (5.0)	5.8	22 (5.0)	6.0	22 (5.0)	5.7
気管支炎	18 (4.1)	4.8	21 (4.8)	5.5	19 (4.3)	5.0	16 (3.6)	4.3	14 (3.2)	3.6
上気道感染	18 (4.1)	4.8	26 (5.9)	6.9	36 (8.2)	9.7	36 (8.1)	10.1	30 (6.8)	8.0
インフルエンザ	11 (2.5)	2.9	12 (2.7)	3.1	18 (4.1)	4.7	8 (1.8)	2.2	14 (3.2)	3.6
ウイルス性気道感染	10 (2.3)	2.6	15 (3.4)	3.9	14 (3.2)	3.7	12 (2.7)	3.3	13 (2.9)	3.4
高血圧	10 (2.3)	2.6	14 (3.2)	3.7	11 (2.5)	2.9	10 (2.3)	2.7	6 (1.4)	1.5
背部痛	9 (2.0)	2.4	16 (3.7)	4.2	8 (1.8)	2.1	5 (1.1)	1.3	8 (1.8)	2.1
咽頭炎	8 (1.8)	2.1	9 (2.1)	2.3	11 (2.5)	2.8	12 (2.7)	3.2	13 (2.9)	3.4
ウイルス感染	8 (1.8)	2.1	9 (2.1)	2.3	11 (2.5)	2.9	7 (1.6)	1.9	6 (1.4)	1.5
咳嗽	7 (1.6)	1.8	9 (2.1)	2.3	10 (2.3)	2.6	11 (2.5)	3.0	8 (1.8)	2.0
ウイルス性上気道感染	5 (1.1)	1.3	9 (2.1)	2.3	19 (4.3)	5.0	20 (4.5)	5.5	20 (4.5)	5.2
アレルギー性鼻炎	5 (1.1)	1.3	10 (2.3)	2.6	7 (1.6)	1.8	11 (2.5)	3.0	5 (1.1)	1.3
細菌性上気道感染	4 (0.9)	1.0	7 (1.6)	1.8	7 (1.6)	1.8	12 (2.7)	3.2	6 (1.4)	1.5

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.5，Table 14.3.1-3.1，Table 14.3.1-4.1

exp. = 曝露期間の合計（人年），n = 有害事象発現被験者数，IR = 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現被験者数

事象が発現した被験者では，治験薬の投与開始日からその事象の初回発現日までを曝露期間として集計した。

同一の被験者で同一の事象が複数回発現した場合，1 名としてカウントした。

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。

いずれかの投与群で IR が 2.5 以上であった PT を QMF 高用量群の IR の降順に示した。

同様に，B2302 試験の SAF でも，QMF 高用量群と QMF 中用量群の安全性の結果に大きな違いはなかった（5.3.5.1-3-B2302 試験-12 章）。

12 週投与試験である B2303 試験の SAF で，全有害事象の発現割合は QMF 低用量群（32.3%）で MF 低用量群（38.3%）に比べて低かった。QMF 低用量群で発現割合が最も高かった PT は喘息で，次いで上咽頭炎の順であり，喘息は QMF 低用量群（5.3%）で MF 低用量群（15.3%）に比

べて低かった。QMF 低用量群で死亡の報告はなく，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少なかった。QMF 低用量群で発現割合が最も高かった臨床的に注目すべき有害事象は「過敏症」（QMF 低用量群 8.3%，MF 低用量群 16.3%）であり，その多くは喘息であった。QMF 低用量群で IAC により判定された重篤な喘息転帰はなかった（Table 2-8，5.3.5.1-2-B2303 試験-12 章）。

Table 2-8　　有害事象の要約（B2303 試験，SAF）

	QMF low N=396 n (%)	MF low N=399 n (%)
全有害事象	128 (32.3)	153 (38.3)
副作用	15 (3.8)	15 (3.8)
死亡	0	0
重篤な有害事象	5 (1.3)	7 (1.8)
投与中止に至った有害事象	3 (0.8)	8 (2.0)
臨床的に注目すべき有害事象	51 (12.9)	84 (21.1)
過敏症	33 (8.3)	65 (16.3)
免疫抑制	4 (1.0)	9 (2.3)
脳心血管事象	2 (0.5)	2 (0.5)
糖尿病及び高血糖	3 (0.8)	2 (0.5)
IAC により判定された重篤な喘息転帰	0	1 (0.3)
PT		
喘息	21 (5.3)	61 (15.3)
上咽頭炎	17 (4.3)	19 (4.8)
咽頭炎	5 (1.3)	2 (0.5)
副鼻腔炎	5 (1.3)	5 (1.3)
過量投与	5 (1.3)	10 (2.5)
咳嗽	5 (1.3)	4 (1.0)
発声障害	5 (1.3)	2 (0.5)
上気道感染	4 (1.0)	10 (2.5)
頭痛	4 (1.0)	9 (2.3)
気管支炎	1 (0.3)	6 (1.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	6 (1.5)

Source: 5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.4，Table 14.3.1-3.1，Table 14.3.1-4.1

n = 有害事象発現被験者数

同一の被験者で同一の事象が複数回発現した場合，1 名としてカウントした。

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。

いずれかの投与群で 5 名以上に発現した PT を QMF 低用量群の降順に示した。

2.1.2　　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 2-9）。

Table 2-9　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

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 重篤な有害事象

Asthma S-db の SAF での，PT 別の重篤な有害事象の OccR（いずれかの併合群で 0.3 以上）を Table 2-10 に示す。

QMF と MF の比較

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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

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（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.3.1-2.1，Listing 14.3.2-1.2）。

Table 2-10 PT 別の重篤な有害事象の OccR（いずれかの併合群で 0.3 以上）（Asthma S-db，SAF）

PT	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)
重篤な有害事象	54 (6.9)	70 (9.1)	60 (6.9)	81 (9.5)	98 (10.7)	82 (8.9)
喘息	5 (0.6)	14 (1.8)	6 (0.7)	15 (1.8)	17 (1.9)	11 (1.2)
肺炎	4 (0.5)	7 (0.9)	4 (0.5)	7 (0.8)	2 (0.2)	5 (0.5)
急性心筋梗塞	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
虫垂炎	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
胆石症	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)
AST 増加	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
白内障	0	0	0	0	3 (0.3)	0
腹膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
肺塞栓症	0	0	0	0	3 (0.3)	0
橈骨骨折	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
肋骨骨折	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-3QMFS

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

PT は QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT 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 30 日以内に発現した重篤な有害事象を集計した。

QMF 高用量と S/F の比較

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（15 件）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（2.1.2 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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.2，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

Asthma S-db の SAF での，PT 別の投与中止に至った有害事象の OccR（いずれかの併合群で 0.2 以上）を Table 2-11 に示す。

QMF と MF の比較

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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.3）。

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（5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.3）。

Table 2-11 PT 別の投与中止に至った有害事象の OccR（いずれかの併合群で 0.2 以上）（Asthma S-db，SAF）

PT	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)
投与中止に至った有害事象	14 (1.8)	37 (4.8)	21 (2.4)	48 (5.6)	32 (3.5)	43 (4.7)
霧視	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
咳嗽	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
発声障害	0	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0
血管浮腫	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
喘息	0	10 (1.3)	0	14 (1.6)	6 (0.7)	12 (1.3)
心電図 QT 延長	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
高血糖	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
高血圧	0	0	0	0	0	2 (0.2)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.4-2QMFS

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

PT は QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT 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

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（2.1.2 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（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.3，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.3）。

2.1.5 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（1.1.2.1.1 項），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。

2.1.5.1 臨床的に注目すべき有害事象の概要

Asthma S-db の SAF での，リスク別の臨床的に注目すべき有害事象の OccR を Table 2-12 に示す。

Table 2-12 リスク別の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（吸入器の取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。

2.1.5.2 比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象

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」として定義した。本項ではその詳細を示す。

2.1.5.2.1 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（Table 7-1）評価した（Table 2-13）。また，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。

脳心血管事象のリスク因子別の「脳心血管事象」の部分集団解析の結果は 5.1.2 項に示した。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。

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」（QMF 中高用量併合群 1.0，MF 中高用量併合群 1.0，以下同順）であり，次いで「伝導異常」（0.8，0.1）の順であった。QMF 中高用量併合群で発現した「虚血性心疾患」の PT は，狭心症（5 件），冠動脈疾患（2 件），虚血性心筋症（1 件）であり，「伝導異常」の PT は右脚ブロック及び第一度房室ブロック（各 3 件）であった。

重篤な「脳心血管事象」の OccR は併合群間で同程度であった（0.5，0.5）。QMF 中高用量併合群で，重篤な「脳心血管事象」は QMF 高用量群の 4 名に 4 件発現し，サブカテゴリー別では「心筋梗塞」（急性心筋梗塞）が 2 件，「脳血管事象」（脳梗塞），「虚血性心疾患」（冠動脈疾患）が各 1 件であった。いずれの事象も休薬又は加療により消失し，治験薬の投与継続が可能であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。なお，これら 4 名はいずれも高血圧等の「脳心血管事象」に関連する合併症を有していた。

投与中止に至った「脳心血管事象」の OccR は，併合群間で同程度（0.1，0.4）であった。QMF 中高用量併合群で投与中止に至った「脳心血管事象」は心房細動 1 件（QMF 高用量群 1 名）であり，本事象は最終報告時点で持続していた（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS, Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.4-1.5）。

Table 2-13 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」（QMF 高用量併合群 1.2，S/F 併合群 0.5，以下同順）であり，次いで「心房細動」（0.8，0.9），「虚血性心疾患」（0.8，0.3）の順であった。QMF 高用量併合群で発現した「頻脈性不整脈」の PT は頻脈（6 件），洞性頻脈，上室性頻脈（各 2 件），心拍数増加（1 件），「心房細動」の PT は心房細動（7 件），「虚血性心疾患」の PT は冠動脈疾患（3 件），狭心症（2 件），急性心イベント，心筋虚血（各 1 件）であった。

重篤な「脳心血管事象」の OccR は，QMF 高用量併合群（1.4）と S/F 併合群（1.1）で同程度であった。QMF 高用量併合群で，重篤な「脳心血管事象」は 13 名に 13 件発現し，サブカテゴリー別では，「心筋梗塞」が 5 件（急性心筋梗塞 3 件，急性心イベント，心筋梗塞，各 1 件），「脳血管事象」が 3 件（脳梗塞 2 件，脳血管障害 1 件），「虚血性心疾患」が 2 件（冠動脈疾患，急性心イベント，各 1 件），「突然死及び心突然死」（心突然死），「心房細動」（心房細動），「異所性興奮」（心室性期外収縮），「頻脈性不整脈」（上室性頻脈）が各 1 件であった。このうち，心突然死，急性心イベントは死亡に至り（2.1.2 項），上室性頻脈，急性心筋梗塞，心筋梗

塞（各 1 件）は治験薬の投与中止に至ったが，上室性頻脈及び急性心筋梗塞は加療により消失した。その他の重篤な「脳心血管事象」はいずれも休薬及び加療により消失又は改善し，治験薬の投与継続が可能であった。QMF 高用量併合群に発現した重篤な「脳心血管事象」のうち，上室性頻脈，心筋梗塞，心室性期外収縮は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。QMF 高用量併合群で重篤な「脳心血管事象」が発現した被験者のほとんどは，高血圧等の関連する合併症を有していた。

投与中止に至った「脳心血管事象」の OccR は，併合群間で同程度（0.5，0.5）であった。QMF 高用量併合群で治験薬の投与中止に至った「脳心血管事象」は，上記の重篤な有害事象 4 件（心突然死，上室性頻脈，急性心筋梗塞，心筋梗塞）に加えて非重篤の心房細動 1 件（B2301 試験）であり，心房細動は最終報告時点で持続していた（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.4-1.5，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.4-1.5）。

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」（1.1.2.1.1 項）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。カテゴリー別の MACE 発現被験者数は，冠動脈血行再建が QMF 高用量群 1 名，QMF 中用量群 2 名，S/F 群 1 名（以下同順），入院を要する心不全が 0 名，2 名，0 名，非致死性心筋梗塞が 1 名，1 名，0 名，非致死性卒中が 0 名，2 名，0 名であった。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（5.3.5.1-3-B2302 試験-12.3.4.2 項）。IAC により MACE と判定された事象が発現した被験者の詳細を Table 2-14 に示す。

Table 2-14 IAC により MACE と判定された事象が発現した被験者一覧（B2302 試験，SAF）

被験者番号 年齢/性別/人種 発現日	IAC 判定	併用薬	主な既往歴 又は合併症（PT）	その他
QMF High				
CAN/1090003 63/F/Ca Day 31 Day 35	非致死性の心筋梗塞（特発性） 冠動脈血行再建（CABG 又は PCI）	Diovan Singulair Xolair	高脂血症，高血圧	心筋梗塞により Day 31 に治験薬の投与を中止した。Day 37 に心筋梗塞は消失した。
QMF Medium				
ARG/1007008 72/M/Uk Day 261	入院を要する心不全	Enalapril ranitidine omalizumab	高血圧，第一度房室ブロック	同意撤回により Day 274 に治験薬の投与を中止した。
ARG/4030021 58/M/Ca Day 77 Day 77	非致死性の心筋梗塞（特発性） 冠動脈血行再建（CABG 又は PCI）	なし	NA	心筋梗塞により Day 92 に治験薬の投与を中止した。
FRA/1166004 64/F/Ca Day 113	冠動脈血行再建（CABG 又は PCI）	Diovan amlodipine	アレルギー性副鼻腔炎，アトピー，下肢静止不能症候群，高血圧，不安，閉経，左脚ブロック，脳血管発作	同意撤回により Day 92 に治験薬の投与を中止した。
LTU/1416008 69/M/Ca Day 262	入院を要する心不全	Salbutamol metformin preterax arginine verapamil gliclazide	肥満，本態性高血圧，心筋虚血，狭心症，うっ血性心不全，2 型糖尿病，大動脈弁疾患，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症	52 週の投与を完了した。
RUS/1591013 66/M/Ca Day 59	非致死性の卒中（虚血性）	Prednisolone hydrochlorothiazide-losartan omeprazole	高血圧，胆石症，腎嚢胞，胃食道逆流性疾患	52 週の投与を完了した。
RUS/1600004 50/M/Ca Day 362	非致死性の卒中（虚血性）	Losartan amlodipine atorvastatin isosorbide dinitrate aspirin	狭心症，高血圧，血管性脳症，慢性心不全，脂質異常症	52 週の投与を完了した。
S/F				
ARG/1007006 73/M/Ca Day 248	冠動脈血行再建（CABG 又は PCI）	Valsartan hydrochlorothiazide paracetamol	高血圧	52 週の投与を完了した。

Source: 5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.1-1.1，Listgin 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-3.1，Listing 16.2.5-3.2，Listing 16.2.4-1.5，Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1，14.3.3 項
M = 男性，F = 女性，Ca = 白人，Uk = 不明，CABG = 冠動脈バイパス術，PCI = 経皮的冠動脈形成術

なお，QVM 群で IAC により MACE と判定された事象の詳細は 5.3.5.1-3-B2302 試験-12.3.4.2 項に示した。

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。QVM 群を含む，IAC により判定された「心房細動及び心房粗動」の結果は 5.3.5.1-3-B2302 試験-Table 14.3.1-4.10 に示した。

心電図

- QMF と MF の比較

Asthma 6-month S-db の SAF の QMF 中高用量併合群で，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おらず，QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は 1 名であり，MF 中高用量併合群と同程度であった（Table 2-15, 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 4.2-1QMFS6）。

QMF 中高用量併合群で，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（13.6%）と同程度であり，MF 中高用量併合群とも同程度であった。各評価項目の異常所見の発現割合は，ベースライン後の各評価時点及び最悪時点のいずれの時点でも併合群間で同程度であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 4.2-4QMFS6，Table 4.2-5QMFS6，Table 4.2-6QMFS6）。

Table 2-15　ベースライン後新たに QTcF の異常基準に該当又は悪化した被験者割合（Asthma 6-month S-db，SAF）

Notable criterion	QMF medium + high N=880 n/m (%)	MF medium + high N=883 n/m (%)	QMF high N=1056 n/m (%)	S/F 50/500 N=1062 n/m (%)
> 450 ms (males)	8/ 366 (2.2)	6/ 363 (1.7)	7/ 416 (1.7)	4/ 389 (1.0)
> 460 ms (females)	5/ 512 (1.0)	15/ 520 (2.9)	8/ 638 (1.3)	17/ 667 (2.5)
> 500 ms	0/ 878	0/ 883	0/1054	0/1056
Increase from baseline 30 - 60 ms	45/ 878 (5.1)	43/ 883 (4.9)	67/1054 (6.4)	80/1054 (7.6)
Increase from baseline > 60 ms	1/ 878 (0.1)	1/ 883 (0.1)	0/1054	0/1054
> 500 ms & increase > 60 ms	0/ 878	0/ 883	0/1054	0/1054

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 4.2-3QMFS6

n = 基準に該当した被験者数（ベースライン後新たに基準に該当した被験者，又はベースライン時に基準に該当しておりベースライン後に悪化した被験者の数）

m = ベースライン後の測定値を有する被験者数

- QMF 高用量と S/F の比較

Asthma 6-month S-db の SAF の 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 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おらず，QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者もいなかった（Table 2-15，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 4.2-1QMFS6）。

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（15.1%）と同程度であり，S/F 併合群とも同程度であった。各評価項目の異常所見の発現割合は，ベースライン後の各評価時点及び最悪時点のいずれの時点でも併合群間で同程度であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 4.2-4QMFS6，Table 4.2-5QMFS6，Table 4.2-6QMFS6）。

2.1.5.2.2 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」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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS）。

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」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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS）。

グルコース

- QMF と MF の比較

Asthma 6-month S-db の SAF の QMF 中高用量併合群で，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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.4-1QMFS6）。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）であり，併合群間で同程度であった（Table 3-2）。

- QMF 高用量と S/F の比較

Asthma 6-month S-db の SAF の 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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.4-1QMFS6）。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 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，併合群間で同程度であった（Table 3-2）。

2.1.5.2.3 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，ほとんどの「過敏症」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（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 14.3.2-1.4）。

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が喘息（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，ほとんどの「過敏症」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（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 14.3.2-1.4，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

2.1.5.2.4 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が肺炎（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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS）。

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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS, Table 2.1.5-10QMFS，Table 2.1.5-14QMFS）。

2.1.5.3 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 での IAC により判定された「重篤な喘息転帰」の OccR 比及び OccR 差を Table 2-16 に示す。

QMF と MF の比較

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（2.1.2 項）を除き，いずれも喘息に関連する入院（QMF 中高用量併合群 3 名 3 件，MF 中高用量併合群 14 名 14 件）であり，喘息に関連する挿管はなかった。IAC により判定された「重篤な喘息転帰」の複合評価（入院，挿管，死亡の合計）の OccR は，QMF 中高用量併合群（0.4）で MF 中高用量併合群（2.0）に比べて低かった［OccR 差（95% CI）＝−1.6（−2.7，−0.5）］。同様に，判定された喘息に関連する入院の OccR も，QMF 中高用量併合群（0.4）で MF 中高用量併合群（1.8）に比べて低かった。

中高用量併合と全用量併合の差分である B2303 試験で，IAC により判定された「重篤な喘息転帰」は QMF 低用量群では認められず，MF 低用量群では喘息に関連する入院が 1 名に 1 件発現した（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.3.1-4.1，5.3.5.1-2-B2303 試験-Table 14.3.1-4.1）。

Table 2-16 IAC により判定された重篤な喘息転帰の OccR 比及び OccR 差（Asthma S-db，SAF）

比較した併合群 重篤な喘息転帰	QMF 併合群 m (OccR)	対照併合群 m (OccR)	OccR ratio (95% CI)	OccR difference (95% CI)
QMF medium + high (N=880，exp.=777.4) vs. MF medium + high (N=883，exp.=766.2)				
Composite endpoint	3 (0.4)	15 (2.0)	0.20 (0.05, 0.77)	−1.6 (−2.7, −0.5)
Asthma-related hospitalization	3 (0.4)	14 (1.8)	0.21 (0.05, 0.84)	−1.4 (−2.5, −0.4)
Asthma-related intubation	0	0		
Asthma-related death	0	1 (0.1)	n.e.	−0.1 (−0.4, 0.1)
QMF all (N=1276, exp.=868.6) vs. MF all (N=1282, exp.=857.1)				
Composite endpoint	3 (0.3)	16 (1.9)	0.19 (0.05, 0.67)	−1.5 (−2.5, −0.5)
Asthma-related hospitalization	3 (0.3)	15 (1.8)	0.20 (0.05, 0.73)	−1.4 (−2.4, −0.4)
Asthma-related intubation	0	0		
Asthma-related death	0	1 (0.1)	n.e.	−0.1 (−0.3, 0.1)
QMF high (N=1056, exp.=916.0) vs. S/F (N=1062, exp.=921.1)				
Composite endpoint	16 (1.7)	9 (1.0)	1.78 (0.62, 5.08)	0.8 (−0.3, 1.8)
Asthma-related hospitalization	16 (1.7)	9 (1.0)	1.78 (0.62, 5.08)	0.8 (−0.3, 1.8)
Asthma-related intubation	0	0		
Asthma-related death	0	0		

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-18QMFS

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，n.e. = 推定不可

同一の被験者で重篤な喘息転帰が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

重篤な喘息転帰のうち，喘息関連死は死因となった有害事象が治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した場合，その他の重篤な喘息転帰は治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した場合に集計した。

QMF 高用量と S/F の比較

IAC により判定された「重篤な喘息転帰」は，いずれも喘息に関連する入院（QMF 高用量併合群 13 名 16 件，S/F 併合群 9 名 9 件）であり，喘息に関連する挿管，死亡はなかった。判定された「重篤な喘息転帰」の複合評価（入院，挿管，死亡の合計）の OccR は，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）］（Table 2-16，5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.3.1-4.1，5.3.5.1-3-B2302 試験-Table 14.3.1-4.1）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価資料とした B2301 試験，B2303 試験，B2302 試験，B1305 試験で報告された死亡，及び日本人被験者で報告された重篤な有害事象の叙述は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。また，これらの試験のすべての死亡及び重篤な有害事象の叙述は，各試験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価項目，異常値の定義，解析方法は 1 章に示した。

本章では，主要併合解析の結果を示す。

3.1 血液学的検査

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，いずれの血液学的検査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，いずれの血液学的検査項目も，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（Table 3-1，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.3-1QMFS6）。

Table 3-1 ベースライン後新たに血液学的検査の異常基準に該当又は悪化した被験者割合（Asthma 6-month S-db，SAF）

Parameter Notable criterion	QMF medium + high N=880 n/m (%)	MF medium + high N=883 n/m (%)	QMF high N=1056 n/m (%)	S/F 50/500 N=1062 n/m (%)
Hematocrit				
Male: < 0.37 v/v	4/ 364 (1.1)	2/ 362 (0.6)	4/ 412 (1.0)	2/ 388 (0.5)
Female: < 0.32 v/v	3/ 512 (0.6)	4/ 517 (0.8)	3/ 638 (0.5)	7/ 661 (1.1)
Total	7/ 876 (0.8)	6/ 879 (0.7)	7/1050 (0.7)	9/1049 (0.9)
Hemoglobin				
Male: < 115 g/L	8/ 366 (2.2)	7/ 362 (1.9)	7/ 413 (1.7)	7/ 389 (1.8)
Female: < 95 g/L	7/ 513 (1.4)	9/ 517 (1.7)	8/ 638 (1.3)	7/ 663 (1.1)
Total	15/ 879 (1.7)	16/ 879 (1.8)	15/1051 (1.4)	14/1052 (1.3)
Platelets				
< 75 10^9/L	2/ 876 (0.2)	4/ 879 (0.5)	2/1050 (0.2)	7/1049 (0.7)
> 700 10^9/L	0/ 876	0/ 879	0/1050	0/1049
Both: < 75 10^9/L and > 700 10^9/L	0/ 876	0/ 879	0/1050	0/1049
Leucocytes				
< 2.8 10^9/L	3/ 876 (0.3)	4/ 879 (0.5)	5/1050 (0.5)	8/1049 (0.8)
> 16.0 10^9/L	6/ 876 (0.7)	4/ 879 (0.5)	8/1050 (0.8)	2/1049 (0.2)
Both: < 2.8 10^9/L and > 16.0 10^9/L	0/ 876	0/ 879	0/1050	0/1049

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.3-3QMFS6

n = 基準に該当した被験者数（ベースライン後新たに基準に該当した被験者，又はベースライン時に基準に該当しておりベースライン後に悪化した被験者の数）

m = ベースライン後の測定値を有する被験者数

Both = ベースライン後に基準下限値未満の値と基準上限値超の値の両方を有する被験者数

3.2 血液生化学的検査

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，いずれの血液生化学的検査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。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 の評価来院までに新たに異常基準に該当又は悪化した被験者割合は，グルコース高値及びカリウム高値を除き，いずれの血液生化学的検査項目（肝機能検査含む）も少なく（2%未満），その割合は対照併合群と同程度であった。また，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（Table 3-2，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.4-1QMFS6，Table 3.4-4QMFS6）。

Table 3-2　ベースライン後新たに血液生化学的検査の異常基準に該当又は悪化した被験者割合（Asthma 6-month S-db，SAF）

Parameter Notable criterion	QMF medium + high N=880 n/m (%)	MF medium + high N=883 n/m (%)	QMF high N=1056 n/m (%)	S/F 50/500 N=1062 n/m (%)
Albumin				
< 25 g/L	0/ 879	1/ 881 (0.1)	0/1053	0/1055
Alkaline phosphatase				
> 3 × ULN	0/ 879	1/ 880 (0.1)	0/1053	0/1055
ALT				
> 3 × ULN	2/ 879 (0.2)	5/ 880 (0.6)	5/1053 (0.5)	0/1055
AST				
> 3 × ULN	1/ 878 (0.1)	3/ 878 (0.3)	3/1052 (0.3)	1/1054 (0.1)
Total bilirubin				
> 34.2 µmol/L	0/ 879	1/ 881 (0.1)	1/1053 (0.1)	3/1055 (0.3)
Blood Urea Nitrogen (BUN)				
> 9.99 mmol/L	10/ 879 (1.1)	10/ 881 (1.1)	11/1053 (1.0)	14/1055 (1.3)
Creatinine				
> 176.8 µmol/L	1/ 879 (0.1)	2/ 881 (0.2)	3/1053 (0.3)	0/1055
Glucose				
< 2.78 mmol/L	5/ 875 (0.6)	7/ 879 (0.8)	12/1050 (1.1)	15/1053 (1.4)
> 9.99 mmol/L	24/ 875 (2.7)	31/ 879 (3.5)	41/1050 (3.9)	35/1053 (3.3)
Both: < 2.78 mmol/L and > 9.99 mmol/L	0/ 875	0/ 879	0/1050	0/1053
γ- GT				
> 3 × ULN	5/ 879 (0.6)	11/ 881 (1.2)	8/1053 (0.8)	9/1055 (0.9)
Potassium				
< 3.0 mmol/L	0/ 879	1/ 880 (0.1)	1/1053 (0.1)	0/1055
> 6.0 mmol/L	23/ 879 (2.6)	21/ 880 (2.4)	35/1053 (3.3)	34/1055 (3.2)
Both: < 3.0 mmol/L and > 6.0 mmol/L	0/ 879	0/ 880	0/1053	0/1055
Magnesium				
< 0.51 mmol/L	5/ 879 (0.6)	3/ 881 (0.3)	6/1053 (0.6)	3/1055 (0.3)
> 1.07 mmol/L	2/ 879 (0.2)	1/ 881 (0.1)	2/1053 (0.2)	1/1055 (0.1)
Both: < 0.51 mmol/L and > 1.07 mmol/L	0/ 879	0/ 881	0/1053	0/1055

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.4-3QMFS6
ULN = 基準値上限
n = 基準に該当した被験者数（ベースライン後新たに基準に該当した被験者，又はベースライン時に基準に該当しておりベースライン後に悪化した被験者の数）
m = ベースライン後の測定値を有する被験者数
Both = ベースライン後に基準下限値未満の値と基準上限値超の値の両方を有する被験者数

以下に，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 の評価来院までに新たに異常基準に該当又は悪化した被験者割合がやや高かったカリウム高値の詳細を示す。グルコース高値の詳細は 2.1.5.2.2 項に示す。

カリウム

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，カリウム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カリウム高値の異常基準（> 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った（Table 3-2）。カリウム高値はベースラインでも認められており，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。いずれかの評価時点でカリウム高値の異常基準に該当した被験者の有害事象，心電図検査結果，既往歴，合併症，併用薬等を包括的に評価した結果，すべての被験者は無症状であり安全性への影響は認められなかった。中央検査機関を調査した結果，施設での検体採取から中央検査機関への配送までの分析前の検体取り扱いにエラーがあった可能性が考えられた（5.3.5.1-1-B2301 試験-12.4.2 項，5.3.5.1-3-B2302 試験-12.4.2 項）。

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。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）と低かった（Table 3-2）。QMF 中高用量併合群及び QMF 高用量併合群で，「低カリウム血症」に関連する有害事象の報告はなかった（Table 2-12）。

3.3 尿検査

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，尿試験紙検査で異常が認められ，中央検査機関で追加検査された被験者に，臨床的に意味のあるベースラインからの変化や異常は認められなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.6-1QMFS6，Table 3.6-2QMFS6）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図検査の評価項目，異常値の定義，解析方法は 1 章に示した。

本章では，主要併合解析の結果を示す。

4.1 バイタルサイン

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，いずれのバイタルサイン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，いずれのバイタルサイン項目も，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 1%以下と少なく，その割合は対照併合群と同程度であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 4.1-1QMFS6，Table 4.1-4QMFS6）。

4.2 心電図

心電図検査の結果は，2.1.5.2.1 項に示した。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

Asthma S-db の SAF を対象に，1.1.3.3.5 項に示した部分集団別に，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評価した。主要併合解析でのすべての部分集団解析の結果は，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1 に示す。

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，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。本項では，主要併合解析での年齢別の有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の結果，及び脳心血管事象のリスク因子別の「脳心血管事象」の結果を示す。

5.1.1 年齢

本項では，以下の年齢別の有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の結果を示す。

- 12～15 歳，16～17 歳，18～64 歳，65 歳以上
- 18 歳未満，18 歳以上

5.1.1.1 12～15 歳，16～17 歳，18～64 歳，65 歳以上

12～15 歳，16～17 歳，18～64 歳，65 歳以上の部分集団別の有害事象の概要を Table 5-1 に示す。

6 併合群での 12～15 歳の部分集団の被験者割合は 1.4%～4.4%，16～17 歳の部分集団の被験者割合は 0.2%～1.8%と低く（1.3.1 項），これらの部分集団での有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の OccR に，比較した併合群間で明らかな違いはなかった。また，12～15 歳，及び 16～17 歳の部分集団で，6 併合群のいずれでも「小児及び青年の成長遅延」の発現はなかった。

6 併合群での 18～64 歳の部分集団の被験者割合は 80.6%～83.0%であり（1.3.1 項），本部分集団は全体集団のほとんどを占めた。本部分集団での有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の結果は全体集団の結果と同様であった。

6 併合群での 65 歳以上の部分集団の被験者割合は 13.3%～17.0%であった（1.3.1 項）。本部分集団で，全有害事象の OccR はいずれの QMF 併合群でも対照併合群に比べて低かった。SOC 別では，いずれの QMF 併合群でも「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の OccR が高く，これらの SOC の OccR はいずれの QMF 併合群でも対照併合群に比べて低かった。重篤な有害事象の OccR に，QMF 併合群と対照併合群で大きな違いはなかった。各 QMF 併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，QMF 高用量併合群の喘息（3 件）及び肺塞栓症（2 件）であり，QMF 併合群の 65 歳以上の部分集団で特定の事象が重篤化する傾向はなか

った。全体集団で比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象のうち，「脳心血管事象」，「糖尿病及び高血糖」，「免疫抑制」の OccR に QMF 併合群と対照併合群で大きな違いはなく，「過敏症」の OccR はいずれの QMF 併合群でも対照併合群に比べて低かった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3bQMFS，Table 2.1.3-3bQMFS，Table 2.1.5-5bQMFS）。

Table 5-1　　年齢別の有害事象の概要（Asthma S-db，SAF）

	QMF medium + high m (OccR)	MF medium + high m (OccR)	QMF all m (OccR)	MF all m (OccR)	QMF high m (OccR)	S/F 50/500 m (OccR)
全有害事象						
12～15 歳	38 (158.3)	69 (291.4)	51 (178.1)	86 (289.3)	22 (179.8)	38 (228.5)
16～17 歳	18 (169.1)	32 (340.6)	20 (154.0)	41 (369.5)	15 (244.4)	3 (202.2)
18～64 歳	1286 (201.1)	1625 (256.5)	1429 (200.8)	1824 (258.7)	1790 (235.5)	2042 (274.6)
65 歳以上	266 (257.7)	308 (309.6)	303 (262.7)	351 (315.7)	350 (254.6)	528 (331.6)
重篤な有害事象						
12～15 歳	2 (8.3)	0	4 (14.0)	2 (6.7)	2 (16.3)	1 (6.0)
16～17 歳	0	2 (21.3)	0	2(18.0)	0	0
18～64 歳	39 (6.1)	51 (8.0)	43 (6.0)	59 (8.4)	73 (9.6)	57 (7.7)
65 歳以上	13 (12.6)	17 (17.1)	13 (11.3)	18 (16.2)	23 (16.7)	24 (15.1)
臨床的に注目すべき有害事象						
12～15 歳	14 (58.3)	34 (143.6)	19 (66.3)	42 (141.3)	7 (57.2)	20 (120.3)
16～17 歳	13 (122.1)	19 (202.2)	14 (107.8)	21 (189.2)	11 (179.2)	1 (67.4)
18～64 歳	455 (71.1)	708 (111.7)	498 (70.0)	797 (113.0)	759 (99.9)	883 (118.7)
65 歳以上	95 (92.0)	160 (160.8)	103 (89.3)	186 (167.3)	163 (118.6)	254 (159.5)
過敏症						
12～15 歳	7 (29.2)	29 (122.5)	12 (41.9)	36 (121.1)	3 (24.5)	18 (108.2)
16～17 歳	13 (122.1)	18 (191.6)	13 (100.1)	20 (180.2)	11 (179.2)	1 (67.4)
18～64 歳	350 (54.7)	573 (90.4)	377 (53.0)	636 (90.2)	599 (78.8)	693 (93.2)
65 歳以上	67 (64.9)	120 (120.6)	73 (63.3)	134 (120.5)	103 (74.9)	206 (129.4)
免疫抑制						
12～15 歳	2 (8.3)	3 (12.7)	2 (7.0)	4 (13.5)	2 (16.3)	0
16～17 歳	0	1 (10.6)	0	1 (9.0)	0	0
18～64 歳	47 (7.3)	70 (11.0)	51 (7.2)	76 (10.8)	79 (10.4)	119 (16.0)
65 歳以上	9 (8.7)	10 (10.1)	9 (7.8)	13 (11.7)	21 (15.3)	22 (13.8)
脳心血管事象						
12～15 歳	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (3.5)	1 (3.4)	0	0
16～17 歳	0	0	0	0	0	0
18～64 歳	18 (2.8)	15 (2.4)	20 (2.8)	15 (2.1)	25 (3.3)	27 (3.6)
65 歳以上	11 (10.7)	12 (12.1)	11 (9.5)	14 (12.6)	23 (16.7)	12 (7.5)
糖尿病及び高血糖						
12～15 歳	1 (4.2)	0	1 (3.5)	0	1 (8.2)	0
16～17 歳	0	0	0	0	0	0
18～64 歳	17 (2.7)	11 (1.7)	19 (2.7)	13 (1.8)	24 (3.2)	18 (2.4)
65 歳以上	2 (1.9)	6 (6.0)	3 (2.6)	6 (5.4)	5 (3.6)	7 (4.4)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3bQMFS，Table 2.1.3-3bQMFS，Table 2.1.5-5bQMFS

各併合群の被験者数及び曝露期間の合計（人年）（QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 全用量併合群，MF 全用量併合群，QMF 高用量併合群，S/F 併合群，以下同順）

12～15 歳：N = 29，exp. = 24.0，N = 30，exp. = 23.7，N = 49，exp. = 28.6，N = 56，exp. = 29.7，N = 15，exp. = 12.2，N = 20，exp. = 16.6

16～17 歳：N = 13，exp. = 10.6，N = 13，exp. = 9.4，N = 23，exp. = 13.0，N = 20，exp. = 11.1，N = 7，exp. = 6.1，N = 2，exp. = 1.5

18～64 歳：N = 721，exp. = 639.6，N = 720，exp. = 633.6，N = 1033，exp. = 711.6，N = 1033，exp. = 705.1，N = 876，exp. = 760.1，N = 859，exp. = 743.7

65 歳以上：N = 117，exp. = 103.2，N = 120，exp. = 99.5，N = 171，exp. = 115.3，N = 173，exp. = 111.2，N = 158，exp. = 137.5，N = 181，exp. = 159.2

5.1.1.2 18 歳未満，18 歳以上

6 併合群での 18 歳以上の部分集団の被験者割合は 94.1%～97.9%であり，本部分集団は全体集団のほとんどを占めた。本部分集団での有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の結果は全体集団の結果と同様であった。

6 併合群での 18 歳未満の部分集団の被験者割合は 2.1%～5.9%であった。本部分集団で，全有害事象の OccR はいずれの QMF 併合群でも対照併合群に比べて低かった。SOC 別では，いずれの QMF 併合群でも「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の OccR が高く，これらの SOC の OccR はいずれの QMF 併合群でも対照併合群に比べて低かった。重篤な有害事象の OccR に，QMF 併合群と対照併合群で大きな違いはなく，いずれの併合群でも 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。全体集団で比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象のうち，「脳心血管事象」，「糖尿病及び高血糖」，「免疫抑制」は 6 併合群のいずれでも発現件数が少なかった。「過敏症」の OccR はいずれの QMF 併合群でも対照併合群に比べて低く，6 併合群のいずれでもほとんどの事象は喘息であった。また，6 併合群のいずれでも，「小児及び青年の成長遅延」の発現はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.2-1QMFS，Table 2.1.1-3aQMFS，Table 2.1.3-3aQMFS，Table 2.1.5-5aQMFS）。

5.1.2 脳心血管事象のリスク因子別の「脳心血管事象」

本項では，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／心房粗動の既往歴の有無別，糖尿病合併の有無別の「脳心血管事象」の結果を示す。

5.1.2.1 脳心血管事象のリスク因子数別の「脳心血管事象」

ベースラインでの脳心血管事象のリスク因子数別の「脳心血管事象」の OccR を Table 5-2 に示す。

6 併合群で，脳心血管事象のリスク因子数が 0 個であった被験者の割合は 38.5%～49.5%であった。6 併合群のいずれでも「脳心血管事象」の発現は少なく，その OccR に QMF 併合群と対照併合群で大きな違いはなかった。

6 併合群で，脳心血管事象のリスク因子数が 1～2 個であった被験者の割合は 41.8%～49.1%であった。本部分集団での「脳心血管事象」の OccR は，QMF 中高用量併合群及び QMF 全用量併合群と対照併合群で同程度であったが，QMF 高用量併合群（7.1）で S/F 併合群（4.8）に比べて

やや高かった。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」（QMF 高用量併合群 1.8，S/F 併合群 0.6，以下同順）であり，主な PT は頻脈［0.9（4 件），0.4（2 件）］であった。

6 併合群で，脳心血管事象のリスク因子数が 3 個以上であった被験者の割合は 8.7%～12.4%であった。「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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-3QMFS，Table 2.1.5-5gQMFS）。

Table 5-2　脳心血管事象のリスク因子数別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF）

脳心血管事象	QMF medium + high m (OccR)	MF medium + high m (OccR)	QMF all m (OccR)	MF all m (OccR)	QMF high m (OccR)	S/F 50/500 m (OccR)
リスク因子数 0	7 (1.9)	5 (1.4)	8 (1.9)	5 (1.2)	9 (2.4)	6 (1.7)
リスク因子数 1～2	16 (4.8)	14 (4.2)	17 (4.6)	15 (4.0)	32 (7.1)	22 (4.8)
リスク因子数 3 以上	7 (9.1)	9 (11.7)	7 (8.5)	10 (12.0)	7 (7.6)	11 (9.6)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5gQMFS
各併合群の被験者数及び曝露期間の合計（人年）（QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 全用量併合群，MF 全用量併合群，QMF 高用量併合群，S/F 併合群，以下同順）
リスク因子数 0：N = 424，exp. = 367.9，N = 413，exp. = 354.2，N = 632，exp. = 416.1，N = 616，exp. = 401.2，N = 438，exp. = 372.1，N = 409，exp. = 344.5
リスク因子数 1～2：N = 370，exp. = 332.8，N = 381，exp. = 335.0，N = 533，exp. = 369.9，N = 548，exp. = 372.4，N = 511，exp. = 452.2，N = 521，exp. = 462.0
リスク因子数≥3：N = 86，exp. = 76.7，N = 89，exp. = 77.0，N = 111，exp. = 82.5，N = 118，exp. = 83.6，N = 107，exp. = 91.7，N = 132，exp. = 114.6

5.1.2.2　心不整脈既往歴の有無別の「脳心血管事象」

ベースラインでの心不整脈既往歴の有無別の「脳心血管事象」の OccR を Table 5-3 に示す。

6 併合群で，心不整脈の既往歴を有した被験者の割合は 2.4%～3.3%と少なく，心不整脈の既往歴ありの部分集団での併合群間の比較は困難であった。

心不整脈の既往歴なしの部分集団で，「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。「脳心血管事象」のサブカテゴリーの OccR は 6 併合群のいずれでも低く，比較した併合群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-3QMFS，Table 2.1.5-5hQMFS）。

Table 5-3 心不整脈既往歴の有無別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db, SAF）

脳心血管事象	QMF medium + high m (OccR)	MF medium + high m (OccR)	QMF all m (OccR)	MF all m (OccR)	QMF high m (OccR)	S/F 50/500 m (OccR)
心不整脈既往歴あり	4 (16.2)	2 (10.9)	5 (17.9)	3 (14.6)	13 (43.6)	6 (28.8)
心不整脈既往歴なし	26 (3.5)	26 (3.5)	27 (3.2)	27 (3.2)	35 (3.9)	33 (3.7)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5hQMFS
各併合群の被験者数及び曝露期間の合計（人年）（QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 全用量併合群，MF 全用量併合群，QMF 高用量併合群，S/F 併合群，以下同順）
心不整脈既往歴あり：N = 27，exp. = 24.6，N = 22，exp. = 18.3，N = 41，exp. = 27.9，N = 32，exp. = 20.6，N = 35，exp. = 29.8，N = 26，exp. = 20.8
心不整脈既往歴なし：N = 853，exp. = 752.8，N = 861，exp. = 747.9，N = 1235，exp. = 840.7，N = 1250，exp. = 836.6，N = 1021，exp. = 886.2，N = 1036，exp. = 900.2

5.1.2.3 心房細動／心房粗動既往歴の有無別の「脳心血管事象」

ベースラインでの心房細動／心房粗動既往歴の有無別の「脳心血管事象」の OccR を Table 5-4 に示す。

6 併合群で，心房細動／心房粗動の既往歴を有した被験者の割合は 0.1%～0.5%（1～5 名）と少なく，心房細動／心房粗動の既往歴ありの部分集団での併合群間の比較は困難であった。

心房細動／心房粗動の既往歴なしの部分集団で，「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。「脳心血管事象」のサブカテゴリーの OccR は 6 併合群のいずれでも低く，比較した併合群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-3QMFS，Table 2.1.5-5iQMFS）。

Table 5-4 心房細動／心房粗動既往歴の有無別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF）

脳心血管事象	QMF medium + high m (OccR)	MF medium + high m (OccR)	QMF all m (OccR)	MF all m (OccR)	QMF high m (OccR)	S/F 50/500 m (OccR)
心房細動／心房粗動既往歴あり	0	0	0	1 (23.7)	2 (69.6)	0
心房細動／心房粗動既往歴なし	30 (3.9)	28 (3.7)	32 (3.7)	29 (3.4)	46 (5.0)	39 (4.2)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5iQMFS
各併合群の被験者数及び曝露期間の合計（人年）（QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 全用量併合群，MF 全用量併合群，QMF 高用量併合群，S/F 併合群，以下同順）
心房細動／心房粗動既往歴あり：N = 1，exp. = 1.0，N = 4，exp. = 4.0，N = 3，exp. = 1.5，N = 5，exp. = 4.2，N = 5，exp. = 2.9，N = 2，exp. = 1.7
心房細動／心房粗動既往歴なし：N = 879，exp. = 776.4，N = 879，exp. = 762.2，N = 1273，exp. = 867.2，N = 1277，exp. = 852.9，N = 1051，exp. = 913.1，N = 1060，exp. = 919.3

5.1.2.4 糖尿病合併の有無別の「脳心血管事象」

ベースラインでの糖尿病合併の有無別の「脳心血管事象」の OccR を Table 5-5 に示す。

B2301 試験，B2303 試験及び B2302 試験では，1 型糖尿病患者及びコントロール不良の 2 型糖尿病患者の組入れは除外しており，6 併合群での糖尿病合併の被験者割合は 5.9%～8.0%と少なか

った。糖尿病合併ありの部分集団での結果の解釈には注意が必要であるものの，「脳心血管事象」の OccR に比較した併合群間で大きな違いはなかった。

糖尿病合併なしの部分集団で，「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。「脳心血管事象」のサブカテゴリーの OccR は 6 併合群のいずれでも低く，比較した併合群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-3QMFS，Table 2.1.5-5jQMFS）。

Table 5-5 糖尿病合併の有無別の「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF）

脳心血管事象	QMF medium + high m (OccR)	MF medium + high m (OccR)	QMF all m (OccR)	MF all m (OccR)	QMF high m (OccR)	S/F 50/500 m (OccR)
糖尿病合併あり	8 (14.1)	9 (16.1)	8 (13.4)	10 (15.5)	9 (14.4)	6 (8.2)
糖尿病合併なし	22 (3.1)	19 (2.7)	24 (3.0)	20 (2.5)	39 (4.6)	33 (3.9)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5jQMFS

各併合群の被験者数及び曝露期間の合計（人年）（QMF 中高用量併合群，MF 中高用量併合群，QMF 全用量併合群，MF 全用量併合群，QMF 高用量併合群，S/F 併合群，以下同順）

糖尿病合併あり：N = 62，exp. = 56.8，N = 64，exp. = 55.7，N = 75，exp. = 59.6，N = 103，exp. = 64.6，N = 72，exp. = 62.3，N = 85，exp. = 73.3

糖尿病合併なし：N = 818，exp. = 720.6，N = 819，exp. = 710.5，N = 1201，exp. = 809.0，N = 1179，exp. = 792.5，N = 984，exp. = 853.7，N = 977，exp. = 847.8

5.1.3 日本人

本項では，主要併合解析の日本人部分集団の成績及び国内長期投与試験（B1305 試験）の中間解析の成績を示す。

5.1.3.1 Asthma S-db の SAF の日本人部分集団

Asthma S-db の SAF の日本人部分集団で認められた有害事象及びその OccR に，全体集団と比べて大きな違いはなかった。死亡，IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象，及び IAC により判定された重篤な喘息転帰はなく，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く，日本人特有の安全性の問題は認められなかった。

5.1.3.1.1 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%）（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2.2-1QMFS-J）。

5.1.3.1.2 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 95%，52 週以上が約 50%であり，QMF 及び MF の全用量併合群はいずれも 26 週以上が約 60%，52 週以上が約 30%であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2.1-1fQMFS）。

5.1.3.1.3 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 歳であった。年齢カテゴリー別の被験者割合は，いずれの併合群も 18 歳以上 64 歳以下が 85%以上と最も高く，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。

喘息の罹患期間の中央値は 21.5～27.6 年で，被験者の多く（68.1%～89.4%）は 10 年を超えていた。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。ベースラインでの LABA 使用割合は，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 42.5%～54.3%であり，QMF 高用量併合群及び S/F 併合群ではそれぞれ 78.9%，70.0%であった。

導入期開始時点で，FEV_1 の予測正常値に対する実測値の割合の平均値は 63.6%～70.7%であり，気道可逆性検査での FEV_1 増加率の平均値は 26.1%～34.0%，FEV_1 増加量の平均値は 0.434～0.620 L であった。

7 つの脳心血管事象リスク因子（1.1.3.3.5 項）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。合併症を有する被験者割合は，白内障が 1.4%～2.7%，緑内障が 0%～2.6%であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.2-1QMFS-J，Table 1.3.3-1QMFS-J，Table 1.3.3-2QMFS-J，Table 1.3.3-3QMFS-J）。

5.1.3.1.4 有害事象

Asthma S-db の SAF の日本人部分集団での有害事象の概要を Table 5-6 に示す。

Table 5-6 有害事象の概要（Asthma S-db，SAF，日本人）

Category	QMF medium + high N=46 exp.=41.9 m (OccR)	MF medium + high N=47 exp.=41.7 m (OccR)	QMF all N=72 exp.=47.9 m (OccR)	MF all N=73 exp.=47.7 m (OccR)	QMF high N=38 exp.=34.4 m (OccR)	S/F 50/500 N=40 exp.=34.8 m (OccR)
全有害事象	72 (171.9)	72 (172.7)	85 (177.5)	89 (186.5)	103 (299.5)	99 (284.4)
副作用	3 (7.2)	7 (16.8)	5 (10.4)	8 (16.8)	3 (8.7)	3 (8.6)
死亡*	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象*	1 (−)	0	1 (−)	0	1 (−)	1 (−)
投与中止に至った有害事象*	1 (−)	0	1 (−)	0	0	1
臨床的に注目すべき有害事象	44 (105.1)	46 (110.3)	53 (110.7)	59 (123.7)	56 (162.9)	64 (183.9)
IAC により判定された重篤な喘息転帰*（Composite）	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3gQMFS，Table 2.1.1-7QMFS-J，Table 2.1.5-5QMFS-J，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3，Listing 14.3.2-1.5，5.3.5.1-2-B2303 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3，Listing 14.3.2-1.5，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3，Listing 14.3.2-1.5

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

同一の被験者で同一の PT 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 30 日以内に発現した重篤な有害事象を集計した。

* OccR 未算出

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 は同様であったことから，「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について述べる。

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（Table 7-3，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3gQMFS，Table 2.1.1-7QMFS-J）。

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（Table 5-6，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3）。

中高用量併合と全用量併合の差分である B2303 試験の日本人部分集団で，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.1-2-B2303 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3）。

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（Table 5-6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS-J）。

QMF 高用量と S/F の比較

全有害事象の OccR 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（Table 7-3，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3gQMFS，Table 2.1.1-7QMFS-J）。

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（Table 5-6，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

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（Table 5-6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QMFS-J）。

B2302 試験の日本人被験者で，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（5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.8，Listing 14.3.2-1.9）。

5.1.3.2 国内長期投与試験（B1305 試験）

B1305 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中間解析を実施した。中間解析は，各被験者の最長 Week 26 の評価来院までのデータを対象に解析した。本項では，中間解析の結果を要約する。

5.1.3.2.1 被験者の内訳

B1305 試験では，スクリーニングされた 86 名中 51 名が非盲検治療期に移行し，治験薬が 1 回以上投与され，SAF の対象となった。このうち 50 名（98.0%）が Week 26 の評価を完了した。治験薬の投与を中止した 1 名の中止理由は被験者又は代諾者の申し出であった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3）。

5.1.3.2.2 曝露の程度

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（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.3-1.1）。

5.1.3.2.3 人口統計学的特性及びその他の特性

SAF の平均年齢は 51.9 歳であり，年齢カテゴリー別の被験者割合は 40 歳以上 64 歳以下が 62.7%，65 歳以上が 21.6%であった。性別は女性が 54.9%であった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-3.1）。

喘息の罹患期間の中央値は 20.3 年であり，非喫煙者の割合は 66.7%であった。治験治療開始前 12 ヵ月間の喘息増悪回数は 0 回（72.5%）が最も多く，喘息の前治療薬は LABA/ICS 低用量以外（88.2%）が最も多かった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-3.2）。

ベースラインでの FEV_1 の予測正常値に対する実測値の割合の平均値は 73.2%であり，気道可逆性検査での FEV_1 増加率の平均値は 17.8%，FEV_1 増加量の平均値は 0.3646 L であった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-3.3）。

5.1.3.2.4 安全性の結果

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（Table 7-1）。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図検査の Week 26 の評価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（5.3.5.2-1-B1305 試験-12 章）。

5.2 薬物相互作用

5.2.1 QMF の有効成分間の薬物相互作用

QMF 吸入投与後の各有効成分の血漿中濃度は低いため，QMF の有効成分間に臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。健康被験者を対象とした E2102 試験で，インダカテロール酢酸塩及び MF の定常状態下での曝露量は，QMF，インダカテロール酢酸塩単剤と MF 単剤の併用，インダカテロール酢酸塩単剤，及び MF 単剤を吸入投与したときのいずれも同程度であり，インダカテロール酢酸塩と MF に薬物動態的相互作用は認められなかった（2.7.2-3.2.2.1 項）。

5.2.2 他剤との薬物相互作用

QMF と他剤との薬物相互作用に関する特別な試験は実施していない。QMF と他の薬剤との薬物相互作用は，QMF の各有効成分の薬物相互作用に基づき，以下のとおり考えられた。

QT 延長を誘発することが知られている薬剤

β_2 刺激薬を含む他の治療薬と同様，モノアミン酸化酵素阻害薬，三環系抗うつ薬，又は QT 延長を誘発することが知られている薬剤の治療を受けている患者への QMF の投与は，QT 間隔への影響を増強する可能性があるため慎重に行う。QT 間隔延長を誘発することが知られている薬剤は，心室性不整脈のリスクが増加する可能性がある。

血中カリウム低下作用を持つ薬剤

メチルキサンチン誘導体，ステロイド剤，及び非カリウム保持性利尿薬との併用は，β_2 刺激薬の潜在的な血中カリウム低下作用を増強する可能性がある。

β 遮断薬

β 遮断薬は，β_2 刺激薬の影響を減弱又は中和する恐れがある。やむを得ず併用する場合は，心選択性の β 遮断薬が望ましいが，併用には注意を要する。

CYP3A4 及び P 糖蛋白（P-gp）阻害薬

CYP3A4 及び P-gp 阻害薬と併用した場合，治療用量においては QMF の安全性への影響はないと考えられる。

インダカテロールは主に CYP3A4 で代謝され，また P-gp の基質である。MF の代謝には CYP3A4 が関与している。

インダカテロールの全身クリアランスは CYP3A4 及び P-gp の阻害薬の影響を受け，強力な P-gp 及び CYP3A4 の阻害薬の併用によって生じる 2 倍の AUC 増加が最大の影響であると考えられる。臨床試験でインダカテロールマレイン酸塩 600 μg を 1 年間投与したときの安全性が確認されており，薬物相互作用による曝露量の増加は，治療用量 150 μg において安全性の懸念はないと考えられる（2.7.2-3.2.2.2 項）。

MF の吸入投与後の血漿中濃度は非常に低いため，臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低い。しかし，強力な CYP3A4 阻害薬の併用により，MF の曝露量が増加する可能性がある（2.7.2-3.2.2.3 項）。

他の LABA

他の LABA との併用に関する試験は実施していない。副作用を増強する可能性があるため，QMF とこれらの薬剤との併用は推奨しない。

5.3 妊娠及び授乳時の使用

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。

B2301 試験では 5 名（QMF 高用量群 1 名，QMF 中用量群 1 名，MF 中用量群 1 名，S/F 群 2 名）に妊娠が報告された。治験薬の投与を中止した 3 名での妊娠転帰は，QMF 高用量群 1 名が人工中絶，MF 中用量群 1 名が不明，S/F 群 1 名が異常を伴わない生児出生であった。治験薬の投与を継続した QMF 中用量群 1 名及び S/F 群 1 名は人工中絶を実施した。

B2302 試験では 6 名（QVM 高用量群 1 名，QMF 中用量群 4 名，S/F 群 1 名）に妊娠が報告され，いずれの被験者も治験薬の投与を中止した。当該 6 名の妊娠転帰は，S/F 群 1 名は自然流産（重篤な有害事象）であり，その他の 5 名は不明である。

B2303 試験及び B1305 試験では妊娠の報告はなかった。

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にのみ投与する。

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。

5.4 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。

5.5 薬物乱用

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。また，臨床試験から QMF の乱用又は依存の可能性を示唆する知見も得られていない。

5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する特別な臨床試験は実施していない。また，臨床試験から QMF の離脱症状及び反跳現象を示唆する知見も得られていない。

5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転及び機械操作への影響，精神機能の障害に関する特別な臨床試験は実施していない。また，臨床試験で，QMF による自動車の運転及び機械操作への影響，精神機能の障害を示唆する知見も得られていない。

5.8 長期投与時の安全性

本項では，最終併合解析結果及び B1305 試験の最終解析結果を要約し，各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

5.8.1 最終併合解析

5.8.1.1 全体集団

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%）（5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 1.2.2-1QMFS）。

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。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 80%であり，QMF 及び MF の全用量併合群では，いずれも 26 週以上が約 65%，52 週以上が約 55%であった（5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 1.2.1-1QMFS）。

全有害事象，副作用，死亡，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，IAC により判定された「重篤な喘息転帰」の OccR は，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。また，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），比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの群で OccR≥0.3），比較的よくみられた投与中止に至った有害事象（いずれかの群で OccR≥0.2）及びこれらの OccR は，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。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，主要解析と最終解析で同様であった（Table 7-4）。

さらに，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（Table 7-5）。

Asthma S-db の SAF で，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 50 歳の白人女性で，治験薬の最終投与日から 17 日後の Day 383 に胃炎が発現し，その後，胃穿孔が発現した。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，Day 405 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」は，新たに 3 名（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）に 3 件発現し，いずれの事象も喘息に関連する入院であった。B2302 試験で QMF 又は S/F が投与された被験者のうち，QMF 中用量群 1 名に IAC により MACE と判定された「重篤な脳心血管事象」が新たに 2 件発現した。これらの MACE は冠動脈血行再建及び非致死性の心筋梗塞であり，いずれも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 MACE 発現のリスク因子を有しなかった（Table 7-4，5.3.5.1-1-B2301 試験-Section 14.3.3-最終解析，Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Listing 14.3.2-1.5-最終解析，Listing 16.2.7-1.1-最終解析，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.8-最終解析，Listing 16.2.4-1.5-最終解析，Listing 14.3.2-1.5-最終解析）。

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（5.3.5.3-4-SCS Appendix 1）。

以上より，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。

5.8.1.2 日本人部分集団

併合群別で，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%）（5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 1.2.2-1QMFS-J）。

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。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 95%，52 週以上が約 70%であり，QMF 及び MF の全用量併合群はいずれも 26 週以上が約 60%，52 週以上が約 45%であった（5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 1.2.1-1fQMFS）。

日本人部分集団で，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 名以上に認められ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」の新たな報告はなかった。投与中止に至った有害事象は，B2301 試験の QMF 高用量群 1 名に新たに報告された。本事象は重度の喘息で，最終報告時点で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。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（Table 7-6，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.3-最終解析，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.5-最終解析，Listing 14.3.2-1.8-最終解析）。したがって，QMF の長期投与による日本人特有の新たな安全性の問題は認められなかった。

5.8.2 B1305 試験の最終解析結果

治験薬が 1 回以上投与された 51 名中 48 名（94.1%）が Week 52 までの投与を完了し，3 名（5.9%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由は，いずれの被験者も被験者又は代諾者の申し出であった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.1-1.2-最終解析，Table 14.1-1.3-最終解析）。

SAF（51 名）の曝露期間の平均値は 356.0 日であった（5.3.5.2-1-B1305 試験-Table 14.3-1.1-最終解析）。

全有害事象の発現割合，並びに比較的よく認められた有害事象（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。

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，最終解析で新たに報告された事象は，「免疫抑制」（2 名）及び「糖尿病及び高血糖」（1 名）であった。

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（5.3.5.2-1-B1305 試験-12 章-最終解析）。

以上より，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。

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

安全性の評価資料 4 試験はいずれも完了している。

6.2 市販後の経験

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。

7 付録

Table 7-1 臨床的に注目すべき有害事象の定義

Risk category	MedDRA term	併合解析 B2301 試験, B2303 試験, B2302 試験, 1305 試験 の最終解析	B1305 試験 の中間解析
脳心血管事象			
心不整脈：異所性興奮	Ectopics [QMF149, QVA149, QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：心房細動	Atrial fibrillation and flutter [NVA237] (CMQ)	○	○
心不整脈：徐脈性不整脈	Bradyarrhythmia [QMF149, QVA149, QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：非特異的不整脈	非特異的不整脈用語 (SMQ)	○	○
心不整脈：再分極異常	Cardiac repolarization abnormalities [QMF149, QVA149, QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：伝導異常	Conduction Defects modified [QMF149, QVA149, QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：頻脈性不整脈	Tachyarrhythmias modified (CMQ)	○	○
心不整脈：突然死及び心突然死	Sudden Death [NVA237] (CMQ)	○	○
心不全	心不全 (SMQ narrow)	○	○
脳血管事象	中枢神経系血管障害 (SMQ narrow)	○	○
虚血性心疾患	その他の虚血性心疾患 (SMQ narrow)	○	○
心筋梗塞	心筋梗塞 (SMQ narrow)	○	○
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	トルサードドポアント／QT 延長 (SMQ narrow)	○	○
糖尿病及び高血糖	高血糖／糖尿病の発症 (SMQ broad)	○	○
低カリウム血症	Hypokalaemia [STANDARD] (NMQ broad)	○	
奇異性気管支痙攣	Paradoxical bronchospasm [NVA237] (CMQ)	○	○
喘息関連事象による挿管，入院又は死亡	喘息／気管支痙攣 (SMQ narrow)	○	○
過敏症	過敏症 (SMQ broad)	○	
免疫抑制	Immunosuppression [QMF149, QVM149] (CMQ)	○	○
高コルチコイド症及び副腎抑制	Toxicity (hypercortisolism/hypocortisolism) related to exogenous corticosteroids [QMF149] (CMQ)	○	○
骨密度減少	骨粗鬆症／骨減少症 (SMQ narrow)	○	○
骨折	Fractures [LDE225] (CMQ)	○	
緑内障及び眼圧上昇	緑内障 (SMQ narrow)	○	○
白内障	水晶体障害 (SMQ narrow)	○	○
小児及び青年の成長遅延*	Growth retardation [STANDARD] (NMQ broad)	○	○
膀胱閉塞（尿閉）	膀胱および尿道症状 (HLT)	○	
投薬過誤（吸入器の取違い又はカプセル誤飲）	投薬過誤 (SMQ broad)	○	○
肝毒性	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ broad)	○	○

* B2302 試験及び B1305 試験でのリスク名は「成長遅延」
MedDRA ver 21.0: B1305 試験の中間解析
MedDRA ver 21.1: 主要併合解析，B2301 試験及び B2302 試験の主要解析，B2303 試験及び B1305 試験の最終解析
MedDRA ver 22.0: 最終併合解析，B2301 試験及び B2302 試験の最終解析

Table 7-2 独立判定委員会が評価した「重篤な脳心血管事象」

脳心血管事象	MedDRA term
非致死性の心筋梗塞	心筋梗塞（SMQ）
非致死性の卒中及び一過性脳虚血発作	中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）
不整脈	不整脈用語（SMQ）
	トルサードドポアント／QT 延長（SMQ）
心不全	心不全（SMQ），ただし，原因疾患が広範囲にわたる「浮腫」は，本定義から除外した。
肺高血圧症	肺高血圧症（SMQ）
肺塞栓症及び深部静脈血栓症	静脈の塞栓及び血栓（SMQ）
不安定な狭心症	その他の虚血性心疾患（SMQ）

Source: QVM149 Program Adudication Charter V2-Appendix 4

Table 7-3 主要併合解析での PT 別の有害事象一覧（Asthma S-db，SAF，日本人）

	QMF medium + high N=46 exp.=41.9	MF medium + high N=47 exp.=41.7	QMF all N=72 exp.=47.9	MF all N=73 exp.=47.7	QMF high N=38 exp.=34.4	S/F 50/500 N=40 exp.=34.8
PT	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)
全有害事象	72 (171.9)	72 (172.7)	85 (177.5)	89 (186.5)	103 (299.5)	99 (284.4)
喘息	33 (78.8)	41 (98.3)	40 (83.5)	54 (113.2)	44 (128.0)	51 (146.5)
上咽頭炎	10 (23.9)	10 (24.0)	11 (23.0)	12 (25.1)	12 (34.9)	16 (46.0)
右脚ブロック	2 (4.8)	0	3 (6.3)	0	0	0
咽頭炎	0	2 (4.8)	2 (4.2)	2 (4.2)	2 (5.8)	2 (5.7)
ALT 増加	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
貧血	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
狭心症	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
大動脈解離	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
背部痛	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
気管支炎	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
咽頭知覚不全	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
発声障害	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
心電図 QT 延長	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
足骨折	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
胃腸炎	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	3 (8.7)	1 (2.9)
胃食道逆流性疾患	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.4)	4 (9.6)	1 (2.1)	4 (8.4)	1 (2.9)	1 (2.9)
椎間板突出	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
靭帯捻挫	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
筋痙縮	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	2 (5.8)	0
開放隅角緑内障	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
口腔咽頭不快感	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
口腔咽頭痛	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0

PT	QMF medium + high N=46 exp.=41.9 m (OccR)	MF medium + high N=47 exp.=41.7 m (OccR)	QMF all N=72 exp.=47.9 m (OccR)	MF all N=73 exp.=47.7 m (OccR)	QMF high N=38 exp.=34.4 m (OccR)	S/F 50/500 N=40 exp.=34.8 m (OccR)
骨粗鬆症	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
レイノー現象	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	2 (5.8)	0
耳鳴	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0
上気道の炎症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
蕁麻疹	0	1 (2.4)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	1 (2.9)
体重増加	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (2.9)	0
アレルギー性気管支炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (2.9)
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (2.9)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	2 (5.7)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
便秘	0	0	0	0	0	1 (2.9)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (2.9)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
浮動性めまい	0	2 (4.8)	0	2 (4.2)	0	0
口内乾燥	0	0	0	1 (2.1)	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	1 (2.9)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (2.9)
湿疹	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	0
好酸球性肺炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0
赤血球減少症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	1 (2.9)
頭痛	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	2 (5.8)	1 (2.9)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (2.9)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (2.9)	0
高血糖	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (2.9)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (2.1)	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
半月板損傷	0	0	0	0	1 (2.9)	0
汗疹	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (2.9)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
関節周囲炎	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (2.9)	0
発熱	0	0	0	0	2 (5.8)	0

PT	QMF medium + high N=46 exp.=41.9 m (OccR)	MF medium + high N=47 exp.=41.7 m (OccR)	QMF all N=72 exp.=47.9 m (OccR)	MF all N=73 exp.=47.7 m (OccR)	QMF high N=38 exp.=34.4 m (OccR)	S/F 50/500 N=40 exp.=34.8 m (OccR)
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (2.9)
発疹	0	0	0	0	0	1 (2.9)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (2.9)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (2.9)
季節性アレルギー	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	1 (2.9)	0
口内炎	0	0	0	0	0	2 (5.7)
レンサ球菌感染	0	0	0	0	1 (2.9)	0
突発性難聴	0	0	0	0	1 (2.9)	0
咽喉刺激感	0	2 (4.8)	0	2 (4.2)	0	0
2 型糖尿病	0	0	0	0	1 (2.9)	0
上気道感染	0	0	0	0	0	2 (5.7)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	1 (2.9)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (2.9)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (2.9)	0
白血球数減少	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.9)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QMFS-J

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

PT は QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT 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。

Table 7-4 最終併合解析での有害事象発現状況（Asthma S-db，SAF）

	QMF medium + high N=880 exp.=829.8 m (OccR)	MF medium + high N=883 exp.=817.7 m (OccR)	QMF all N=1276 exp.=921.0 m (OccR)	MF all N=1282 exp.=908.7 m (OccR)	QMF high N=1056 exp.=993.4 m (OccR)	S/F 50/500 N=1062 exp.=997.5 m (OccR)
全有害事象	1761 (212.2)	2223 (271.8)	1956 (212.4)	2491 (274.1)	2474 (249.0)	2908 (291.5)
副作用	92 (11.1)	114 (13.9)	120 (13.0)	131 (14.4)	114 (11.5)	143 (14.3)
死亡	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	4 (0.4)	0
重篤な有害事象	56 (6.7)	74 (9.0)	62 (6.7)	85 (9.4)	101 (10.2)	81 (8.1)
投与中止に至った有害事象	15 (1.8)	38 (4.6)	22 (2.4)	49 (5.4)	33 (3.3)	40 (4.0)
臨床的に注目すべき有害事象	639 (77.0)	1020 (124.7)	696 (75.6)	1145 (126.0)	1093 (110.0)	1325 (132.8)
IAC により判定された重篤な喘息転帰（Composite）	5 (0.6)	15 (1.8)	5 (0.5)	16 (1.8)	17 (1.7)	9 (0.9)
PT						
喘息	420 (50.6)	742 (90.7)	445 (48.3)	822 (90.5)	770 (77.5)	958 (96.0)
上咽頭炎	154 (18.6)	204 (24.9)	173 (18.8)	225 (24.8)	160 (16.1)	188 (18.8)
頭痛	63 (7.6)	70 (8.6)	67 (7.3)	79 (8.7)	66 (6.6)	63 (6.3)
上気道感染	62 (7.5)	109 (13.3)	66 (7.2)	119 (13.1)	95 (9.6)	125 (12.5)
気管支炎	47 (5.7)	52 (6.4)	48 (5.2)	59 (6.5)	73 (7.3)	88 (8.8)
ウイルス性気道感染	32 (3.9)	41 (5.0)	33 (3.6)	41 (4.5)	27 (2.7)	47 (4.7)

	QMF medium + high N=880 exp.=829.8 m (OccR)	MF medium + high N=883 exp.=817.7 m (OccR)	QMF all N=1276 exp.=921.0 m (OccR)	MF all N=1282 exp.=908.7 m (OccR)	QMF high N=1056 exp.=993.4 m (OccR)	S/F 50/500 N=1062 exp.=997.5 m (OccR)
背部痛	30 (3.6)	20 (2.4)	32 (3.5)	23 (2.5)	29 (2.9)	26 (2.6)
高血圧	29 (3.5)	26 (3.2)	30 (3.3)	28 (3.1)	29 (2.9)	34 (3.4)
インフルエンザ	26 (3.1)	33 (4.0)	30 (3.3)	37 (4.1)	38 (3.8)	47 (4.7)
咽頭炎	22 (2.7)	31 (3.8)	27 (2.9)	33 (3.6)	32 (3.2)	39 (3.9)
ウイルス性上気道感染	24 (2.9)	62 (7.6)	25 (2.7)	68 (7.5)	58 (5.8)	87 (8.7)
咳嗽	18 (2.2)	29 (3.5)	24 (2.6)	33 (3.6)	22 (2.2)	28 (2.8)
鼻炎	22 (2.7)	16 (2.0)	22 (2.4)	17 (1.9)	29 (2.9)	22 (2.2)
アレルギー性鼻炎	18 (2.2)	19 (2.3)	22 (2.4)	19 (2.1)	16 (1.6)	34 (3.4)
細菌性上気道感染	16 (1.9)	22 (2.7)	18 (2.0)	23 (2.5)	39 (3.9)	41 (4.1)
下気道感染	10 (1.2)	15 (1.8)	10 (1.1)	16 (1.8)	22 (2.2)	35 (3.5)
重篤な有害事象						
喘息	6 (0.7)	14 (1.7)	7 (0.8)	15 (1.7)	18 (1.8)	11 (1.1)
肺炎	4 (0.5)	7 (0.9)	4 (0.4)	7 (0.8)	2 (0.2)	5 (0.5)
急性心筋梗塞	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)
白内障	0	0	0	0	3 (0.3)	0
腹膜炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
肺塞栓症	0	0	0	0	3 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象						
霧視	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
喘息	1 (0.1)	11 (1.3)	1 (0.1)	15 (1.7)	7 (0.7)	12 (1.2)
咳嗽	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
発声障害	0	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0
血管浮腫	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
心電図 QT 延長	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
高血糖	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
高血圧	0	0	0	0	0	2 (0.2)
臨床的に注目すべき有害事象						
過敏症	483 (58.2)	816 (99.8)	521 (56.6)	902 (99.3)	846 (85.2)	1052 (105.5)
免疫抑制	67 (8.1)	95 (11.6)	71 (7.7)	105 (11.6)	113 (11.4)	159 (15.9)
脳心血管事象	31 (3.7)	32 (3.9)	33 (3.6)	34 (3.7)	52 (5.2)	41 (4.1)
心不整脈						
伝導異常	6 (0.7)	2 (0.2)	7 (0.8)	2 (0.2)	6 (0.6)	3 (0.3)
頻脈性不整脈	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	11 (1.1)	6 (0.6)
再分極異常	4 (0.5)	3 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
心房細動	3 (0.4)	6 (0.7)	3 (0.3)	7 (0.8)	8 (0.8)	9 (0.9)
非特異的不整脈	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
異所性興奮	1 (0.1)	5 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.6)	5 (0.5)	6 (0.6)
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)	9 (1.1)	8 (0.9)	9 (1.0)	7 (0.7)	3 (0.3)
脳血管事象	2 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.4)	7 (0.7)	9 (0.9)
心筋梗塞	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.5)	2 (0.2)

	QMF medium + high N=880 exp.=829.8 m (OccR)	MF medium + high N=883 exp.=817.7 m (OccR)	QMF all N=1276 exp.=921.0 m (OccR)	MF all N=1282 exp.=908.7 m (OccR)	QMF high N=1056 exp.=993.4 m (OccR)	S/F 50/500 N=1062 exp.=997.5 m (OccR)
糖尿病及び高血糖	24 (2.9)	20 (2.4)	27 (2.9)	22 (2.4)	35 (3.5)	32 (3.2)
肝毒性	17 (2.0)	32 (3.9)	20 (2.2)	37 (4.1)	19 (1.9)	25 (2.5)
骨折	9 (1.1)	9 (1.1)	10 (1.1)	14 (1.5)	17 (1.7)	9 (0.9)
投薬過誤（吸入器の取違い又はカプセル誤飲）	1 (0.1)	8 (1.0)	7 (0.8)	22 (2.4)	0	1 (0.1)
喘息関連事象による挿管，入院又は死亡	5 (0.6)	14 (1.7)	6 (0.7)	15 (1.7)	18 (1.8)	11 (1.1)
白内障	4 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.4)	0
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 (0.4)	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)
骨密度減少	2 (0.2)	2 (0.2)	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
低カリウム血症	0	3 (0.4)	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
膀胱閉塞（尿閉）	0	2 (0.2)	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
奇異性気管支痙攣	0	6 (0.7)	0	6 (0.7)	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: 5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QMFS，Table 2.1.1-7QMFS，Table 2.1.2-4QMFS，Table 2.1.3-3QMFS，Table 2.1.4-2QMFS，Table 2.1.5-5QMFS，Table 2.1.5-17QMFS

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

PT 及びリスクは QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の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。

PT 別の有害事象は，いずれかの併合群で OccR が 2.5 以上の事象を示した。

重篤な有害事象は，いずれかの併合群で OccR が 0.3 以上の事象を示した。

投与中止に至った有害事象は，いずれかの併合群で OccR が 0.2 以上の事象を示した。

Table 7-5 最終併合解析での投与期間別の有害事象発現割合（Asthma S-db，SAF）

QMF medium + high vs. MF medium + high

	QMF medium+high (N=880)												MF medium+high (N=883)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
Day of onset	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
評価対象被験者数	880		880		843		826		803		480		883		883		837		813		787		434	
全有害事象	578	(65.7)	316	(35.9)	233	(27.6)	205	(24.8)	178	(22.2)	26	(5.4)	628	(71.1)	367	(41.6)	279	(33.3)	208	(25.6)	167	(21.2)	12	(2.8)
死亡	0		0		0		0		0		0		1	(0.1)	0		0		0		1	(0.1)	0	
死亡以外の重篤な有害事象	41	(4.7)	18	(2.0)	14	(1.7)	5	(0.6)	7	(0.9)	1	(0.2)	51	(5.8)	24	(2.7)	13	(1.6)	9	(1.1)	6	(0.8)	1	(0.2)
投与中止に至った有害事象	12	(1.4)	8	(0.9)	0		4	(0.5)	0		0		28	(3.2)	17	(1.9)	4	(0.5)	3	(0.4)	4	(0.5)	0	
喘息	226	(25.7)	97	(11.0)	57	(6.8)	39	(4.7)	30	(3.7)	3	(0.6)	357	(40.4)	176	(19.9)	90	(10.8)	52	(6.4)	36	(4.6)	3	(0.7)
上咽頭炎	108	(12.3)	40	(4.5)	26	(3.1)	24	(2.9)	18	(2.2)	0		160	(18.1)	51	(5.8)	47	(5.6)	27	(3.3)	34	(4.3)	1	(0.2)
上気道感染	49	(5.6)	14	(1.6)	14	(1.7)	12	(1.5)	9	(1.1)	0		77	(8.7)	25	(2.8)	28	(3.3)	13	(1.6)	11	(1.4)	0	
頭痛	47	(5.3)	15	(1.7)	13	(1.5)	9	(1.1)	10	(1.2)	0		48	(5.4)	19	(2.2)	12	(1.4)	5	(0.6)	12	(1.5)	0	
気管支炎	42	(4.8)	14	(1.6)	11	(1.3)	10	(1.2)	7	(0.9)	0		43	(4.9)	10	(1.1)	13	(1.6)	11	(1.4)	9	(1.1)	0	
背部痛	26	(3.0)	6	(0.7)	11	(1.3)	6	(0.7)	3	(0.4)	0		15	(1.7)	7	(0.8)	3	(0.4)	4	(0.5)	1	(0.1)	0	
ウイルス性気道感染	26	(3.0)	12	(1.4)	4	(0.5)	3	(0.4)	7	(0.9)	0		26	(2.9)	13	(1.5)	8	(1.0)	2	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
インフルエンザ	25	(2.8)	7	(0.8)	7	(0.8)	4	(0.5)	7	(0.9)	0		29	(3.3)	10	(1.1)	11	(1.3)	5	(0.6)	3	(0.4)	0	
高血圧	24	(2.7)	10	(1.1)	7	(0.8)	3	(0.4)	3	(0.4)	1	(0.2)	24	(2.7)	9	(1.0)	5	(0.6)	6	(0.7)	4	(0.5)	0	
咽頭炎	21	(2.4)	4	(0.5)	4	(0.5)	9	(1.1)	4	(0.5)	0		24	(2.7)	3	(0.3)	9	(1.1)	6	(0.7)	6	(0.8)	0	
鼻炎	20	(2.3)	2	(0.2)	6	(0.7)	4	(0.5)	8	(1.0)	0		14	(1.6)	5	(0.6)	5	(0.6)	3	(0.4)	1	(0.1)	0	
ウイルス性上気道感染	18	(2.0)	9	(1.0)	5	(0.6)	2	(0.2)	2	(0.2)	0		41	(4.6)	19	(2.2)	12	(1.4)	4	(0.5)	6	(0.8)	0	
咳嗽	17	(1.9)	6	(0.7)	4	(0.5)	4	(0.5)	3	(0.4)	0		27	(3.1)	13	(1.5)	3	(0.4)	6	(0.7)	5	(0.6)	0	
アレルギー性鼻炎	16	(1.8)	6	(0.7)	5	(0.6)	4	(0.5)	1	(0.1)	0		18	(2.0)	8	(0.9)	4	(0.5)	2	(0.2)	4	(0.5)	0	
ウイルス感染	15	(1.7)	3	(0.3)	5	(0.6)	5	(0.6)	2	(0.2)	0		18	(2.0)	4	(0.5)	7	(0.8)	5	(0.6)	2	(0.3)	0	
細菌性上気道感染	12	(1.4)	2	(0.2)	3	(0.4)	4	(0.5)	3	(0.4)	0		21	(2.4)	8	(0.9)	4	(0.5)	5	(0.6)	4	(0.5)	0	
下気道感染	8	(0.9)	0		3	(0.4)	2	(0.2)	3	(0.4)	0		15	(1.7)	3	(0.3)	5	(0.6)	5	(0.6)	2	(0.3)	0	

QMF high vs. S/F

	QMF high (N=1056)												S/F 50/500 (N=1062)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
Day of onset	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
評価対象被験者数	1056		1056		1014		989		960		577		1062		1062		1014		986		968		565	
全有害事象	740	(70.1)	419	(39.7)	306	(30.2)	263	(26.6)	230	(24.0)	29	(5.0)	777	(73.2)	459	(43.2)	328	(32.3)	300	(30.4)	234	(24.2)	18	(3.2)
死亡	4	(0.4)	1	(0.1)	0		2	(0.2)	1	(0.1)	0		0		0		0		0		0		0	
死亡以外の重篤な有害事象	70	(6.6)	31	(2.9)	16	(1.6)	11	(1.1)	13	(1.4)	2	(0.3)	60	(5.6)	20	(1.9)	18	(1.8)	16	(1.6)	10	(1.0)	1	(0.2)
投与中止に至った有害事象	27	(2.6)	17	(1.6)	0		8	(0.8)	2	(0.2)	0		32	(3.0)	17	(1.6)	7	(0.7)	6	(0.6)	2	(0.2)	0	
喘息	369	(34.9)	165	(15.6)	81	(8.0)	66	(6.7)	54	(5.6)	3	(0.5)	446	(42.0)	207	(19.5)	116	(11.4)	70	(7.1)	50	(5.2)	3	(0.5)
上咽頭炎	123	(11.6)	56	(5.3)	24	(2.4)	22	(2.2)	20	(2.1)	1	(0.2)	130	(12.2)	42	(4.0)	39	(3.8)	28	(2.8)	21	(2.2)	0	
上気道感染	74	(7.0)	27	(2.6)	21	(2.1)	14	(1.4)	11	(1.1)	1	(0.2)	90	(8.5)	38	(3.6)	16	(1.6)	20	(2.0)	15	(1.5)	1	(0.2)
気管支炎	66	(6.3)	20	(1.9)	18	(1.8)	16	(1.6)	12	(1.3)	0		72	(6.8)	17	(1.6)	22	(2.2)	16	(1.6)	17	(1.8)	0	
頭痛	50	(4.7)	19	(1.8)	17	(1.7)	7	(0.7)	7	(0.7)	0		47	(4.4)	16	(1.5)	7	(0.7)	13	(1.3)	10	(1.0)	1	(0.2)
ウイルス性上気道感染	45	(4.3)	21	(2.0)	7	(0.7)	9	(0.9)	8	(0.8)	0		68	(6.4)	31	(2.9)	14	(1.4)	9	(0.9)	12	(1.2)	2	(0.4)
インフルエンザ	35	(3.3)	13	(1.2)	6	(0.6)	9	(0.9)	7	(0.7)	0		40	(3.8)	15	(1.4)	9	(0.9)	7	(0.7)	9	(0.9)	0	
細菌性上気道感染	32	(3.0)	8	(0.8)	9	(0.9)	7	(0.7)	8	(0.8)	0		37	(3.5)	16	(1.5)	9	(0.9)	5	(0.5)	7	(0.7)	0	
咽頭炎	30	(2.8)	6	(0.6)	4	(0.4)	12	(1.2)	8	(0.8)	0		34	(3.2)	9	(0.8)	12	(1.2)	6	(0.6)	7	(0.7)	0	
背部痛	27	(2.6)	9	(0.9)	8	(0.8)	5	(0.5)	5	(0.5)	0		22	(2.1)	8	(0.8)	5	(0.5)	5	(0.5)	4	(0.4)	0	
鼻炎	27	(2.6)	4	(0.4)	6	(0.6)	8	(0.8)	9	(0.9)	0		20	(1.9)	3	(0.3)	6	(0.6)	7	(0.7)	4	(0.4)	0	
高血圧	24	(2.3)	9	(0.9)	9	(0.9)	5	(0.5)	0		1	(0.2)	29	(2.7)	10	(0.9)	5	(0.5)	12	(1.2)	2	(0.2)	0	
ウイルス性気道感染	21	(2.0)	9	(0.9)	6	(0.6)	3	(0.3)	3	(0.3)	0		35	(3.3)	12	(1.1)	7	(0.7)	8	(0.8)	8	(0.8)	0	
咳嗽	19	(1.8)	8	(0.8)	4	(0.4)	4	(0.4)	3	(0.3)	0		23	(2.2)	5	(0.5)	4	(0.4)	7	(0.7)	7	(0.7)	0	
下気道感染	17	(1.6)	2	(0.2)	3	(0.3)	9	(0.9)	3	(0.3)	0		30	(2.8)	13	(1.2)	4	(0.4)	8	(0.8)	5	(0.5)	0	
アレルギー性鼻炎	14	(1.3)	6	(0.6)	4	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.3)	0		27	(2.5)	11	(1.0)	7	(0.7)	4	(0.4)	5	(0.5)	0	
ウイルス感染	12	(1.1)	5	(0.5)	2	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.3)	0		11	(1.0)	2	(0.2)	5	(0.5)	4	(0.4)	0		0	

Source: 5.3.5.3-5-SCS Appendix 2J-Table 2.1.1-10QMFS

いずれかの併合群で発現割合が 2%以上であった PT を，QMF 併合群の発現割合の降順に示した。

評価対象被験者数は，有害事象発現の at risk 被験者数とした。

PT 別の発現割合では，複数の投与期間で同一の PT が発現した被験者は，当該 PT が最初に発現した投与期間でのみ集計した。

Table 7-6 最終併合解析での有害事象発現状況（Asthma S-db，SAF，日本人）

	QMF medium + high N=46 exp.=43.6 m (OccR)	MF medium + high N=47 exp.=44.6 m (OccR)	QMF all N=72 exp.=49.6 m (OccR)	MF all N=73 exp.=50.6 m (OccR)	QMF high N=38 exp.=36.7 m (OccR)	S/F 50/500 N=40 exp.=38.2 m (OccR)
全有害事象	76 (174.1)	72 (161.5)	89 (179.3)	89 (175.9)	111 (302.7)	109 (285.7)
副作用	3 (6.9)	7 (15.7)	5 (10.1)	8 (15.8)	5 (13.6)	3 (7.9)
死亡*	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象*	1 (−)	0	1 (−)	0	1 (−)	1 (−)
投与中止に至った有害事象*	2 (−)	0	2 (−)	0	1 (−)	1 (−)
臨床的に注目すべき有害事象	47 (107.7)	46 (103.2)	56 (112.8)	59 (116.6)	62 (169.1)	68 (178.2)
IAC により判定された重篤な喘息転帰*（Composite）	0	0	0	0	0	0
PT						
喘息	35 (80.2)	41 (92.0)	42 (84.6)	54 (106.7)	48 (130.9)	55 (144.2)
上咽頭炎	10 (22.9)	10 (22.4)	11 (22.2)	12 (23.7)	12 (32.7)	19 (49.8)
右脚ブロック	2 (4.6)	0	3 (6.0)	0	0	0
気管支炎	2 (4.6)	0	2 (4.0)	0	3 (8.2)	0
咽頭炎	0	2 (4.5)	2 (4.0)	2 (4.0)	2 (5.5)	3 (7.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
貧血	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
狭心症	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
大動脈解離	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
背部痛	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
膀胱炎	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	2 (5.5)	0
咽頭知覚不全	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
発声障害	0	0	1 (2.0)	0	2 (5.5)	0
心電図 QT 延長	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
足骨折	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
胃腸炎	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	3 (8.2)	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.3)	4 (9.0)	1 (2.0)	4 (7.9)	1 (2.7)	2 (5.2)
椎間板突出	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
靭帯捻挫	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
筋痙縮	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	2 (5.5)	0
開放隅角緑内障	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
口腔咽頭不快感	1 (2.3)	2 (4.5)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.7)	0
口腔咽頭痛	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
骨粗鬆症	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
レイノー現象	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	2 (5.5)	0
耳鳴	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0

	QMF medium + high N=46 exp.=43.6 m (OccR)	MF medium + high N=47 exp.=44.6 m (OccR)	QMF all N=72 exp.=49.6 m (OccR)	MF all N=73 exp.=50.6 m (OccR)	QMF high N=38 exp.=36.7 m (OccR)	S/F 50/500 N=40 exp.=38.2 m (OccR)
上気道の炎症	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
蕁麻疹	0	1 (2.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.6)
体重増加	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (2.7)	0
アレルギー性気管支炎	0	0	0	0	1 (2.7)	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (2.6)
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	2 (5.2)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (2.6)
便秘	0	0	0	0	0	1 (2.6)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (2.6)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.6)
浮動性めまい	0	2 (4.5)	0	2 (4.0)	0	0
口内乾燥	0	0	0	1 (2.0)	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	1 (2.6)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (2.6)
湿疹	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	1 (2.7)	0
好酸球性肺炎	0	0	0	0	1 (2.7)	0
赤血球減少症	0	0	0	0	1 (2.7)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	1 (2.6)
頭痛	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	2 (5.5)	1 (2.6)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	1 (2.6)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (2.6)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (2.7)	0
高血糖	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (2.7)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (2.0)	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (2.7)	0
半月板損傷	0	0	0	0	1 (2.7)	0
汗疹	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (2.7)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.6)
関節周囲炎	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (2.7)	0
発熱	0	0	0	0	2 (5.5)	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (2.6)
発疹	0	0	0	0	0	1 (2.6)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	0	1 (2.6)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (2.7)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (2.6)
季節性アレルギー	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	1 (2.7)	0
口内炎	0	0	0	0	0	2 (5.2)

	QMF medium + high N=46 exp.=43.6 m (OccR)	MF medium + high N=47 exp.=44.6 m (OccR)	QMF all N=72 exp.=49.6 m (OccR)	MF all N=73 exp.=50.6 m (OccR)	QMF high N=38 exp.=36.7 m (OccR)	S/F 50/500 N=40 exp.=38.2 m (OccR)
レンサ球菌感染	0	0	0	0	1 (2.7)	0
突発性難聴	0	0	0	0	1 (2.7)	0
2 型糖尿病	0	0	0	0	1 (2.7)	0
上気道感染	0	0	0	0	0	3 (7.9)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	1 (2.6)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (2.6)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (2.7)	0
白血球数減少	0	1 (2.2)	0	1 (2.0)	0	1 (2.6)
臨床的に注目すべき有害事象						
過敏症	36 (82.5)	45 (100.9)	44 (88.6)	58 (114.6)	53 (144.5)	61 (159.9)
脳心血管事象	4 (9.2)	0	5 (10.1)	0	0	2 (5.2)
心不整脈						
伝導異常	2 (4.6)	0	3 (6.0)	0	0	0
再分極異常	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (2.6)
異所性興奮	0	0	0	0	0	1 (2.6)
虚血性心疾患	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0
免疫抑制	2 (4.6)	0	2 (4.0)	0	4 (10.9)	1 (2.6)
骨折	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	2 (5.5)	2 (5.2)
糖尿病及び高血糖	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.7)	0
骨密度減少	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
緑内障及び眼圧上昇	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.7)	0
肝毒性	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	2 (5.2)
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	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	0

Source: 5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3gQMFS，Table 2.1.1-7QMFS-J，Table 2.1.5-5QMFS-J，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Listing 14.3.2-1.2-最終解析，Listing 14.3.2-1.3-最終解析，Listing 14.3.2-1.5-最終解析，5.3.5.1-2-B2303 試験-Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Listing 14.3.2-1.2-最終解析，Listing 14.3.2-1.3-最終解析，Listing 14.3.2-1.5-最終解析，5.3.5.1-3-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.1-最終解析，Listing 14.3.2-1.2-最終解析，Listing 14.3.2-1.3-最終解析，Listing 14.3.2-1.5-最終解析

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

PT 及びリスクは QMF all の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の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。

*OccR 未算出

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 4
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 5

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

[Affrime MB, Cuss F, Padhi D, et al. (2000a)] Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol; 40(11):1227-36.

[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.

[Derendorf H, Daley-Yates PT, Pierre LN, et al. (2002)] Bioavailability and metabolism of mometasone furoate: pharmacology versus methodology. J Clin Pharmacol; 42(4):383-7.

[Dolovich MA (2000)] Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. Respir Care; 45(6):597-608.

アズマネックスツイストヘラー100μg 60 吸入、200μg 60 吸入 医薬品インタビューフォーム (internet) Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/170050_2290703G1020_1_007_1F.pdf> 2019 年 4 月改訂 (Accessed 28-May-2019). (available upon request)

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

[Affrime MB, Kosoglou T, Thonoor CM, et al. (2000b)] Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses. Chest; 118(6):1538-46.

Asmanex® HFA NDA 205641 Clinical Pharmacology Review (internet) Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM398609.pdf> (Accessed 7 June 2019). (available upon request)

[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.

[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.

[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.

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

[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.

[Dolovich MA (2000)] Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. Respir Care; 45(6):597-608.

[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).

[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.

[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.

[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.

アズマネックスツイストヘラー100μg 60 吸入、200μg 60 吸入 医薬品インタビューフォーム 2019 年 4 月改訂 (internet) Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/170050_2290703G1020_1_007_1F.pdf> (Accessed 28 May 2019). (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

[Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. (2011)] Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J; 53(6):894-913.

[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.

[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 (2016) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). (available upon request)

[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).

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, Guyatt GH, Willan A, et al. (1994)] Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol; 47(1):81-7.

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

[Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. (2012)] Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med; 367(13):1198-207.

[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.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[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)