

## 審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 エナジア吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量  
〔一 般 名〕 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  
〔申 請 者 名〕 ノバルティスファーマ株式会社  
〔申請年月日〕 令和元年 7 月 30 日

### 〔審 議 結 果〕

令和 2 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### 〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和2年5月19日

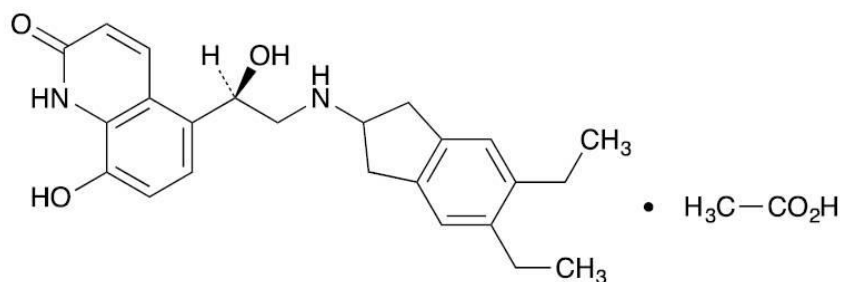
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] エナジア吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量
- [一 般 名] 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
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和元年7月30日
- [剤形・含量] 1カプセル中にインダカテロール酢酸塩 173 µg（インダカテロールとして 150 µg）、グリコピロニウム臭化物 63µg（グリコピロニウムとして 50 µg）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 80 µg 又は 160 µg を含有する硬カプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
- [化 学 構 造]

<インダカテロール酢酸塩>



分子式： C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

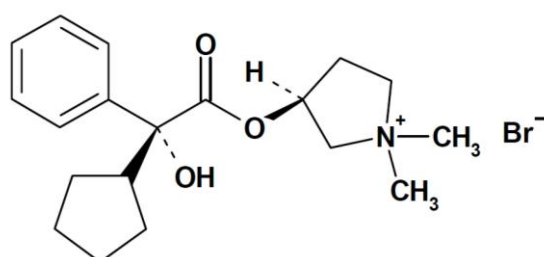
分子量： 452.54

化学名：

（日 本 名） 5-[(1R)-2-[(5,6-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン 一酢酸塩

（英 名） 5-[(1R)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one monoacetate

<グリコピロニウム臭化物>



及び鏡像異性体

分子式：  $C_{19}H_{28}BrNO_3$

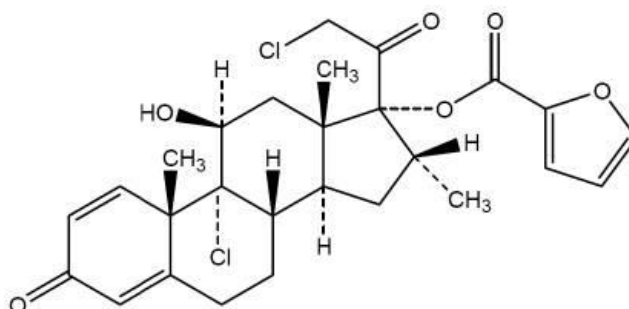
分子量： 398.33

化学名：

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

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

<モメタゾンフランカルボン酸エステル>



分子式：  $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$

分子量： 521.43

化学名：

(日 本 名) 9,21-ジクロロ-11β,17α-ジヒドロキシ-16α-メチル-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン 17-(2-フロアート)

(英 名) 9,21-Dichloro-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 17-(2-furoate)

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

#### [効能又は効果]

気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）

#### [用法及び用量]

通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ 、グリコピロニウムとして 50  $\mu\text{g}$  及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 80  $\mu\text{g}$ ）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、症状に応じてエナジア吸入用カプセル高用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ 、グリコピロニウムとして 50  $\mu\text{g}$  及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 160  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 2 年 4 月 30 日

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

## 申請品目

- ① [販 売 名] アテキュラ吸入用カプセル低用量、同吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量
- [一 般 名] 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
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和元年 7 月 30 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にインダカテロール酢酸塩 173 µg（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 80 µg、160 µg 又は 320 µg を含有する硬カプセル剤
- [申請時の効能・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<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合）
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には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）
- ② [販 売 名] エナジア吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量
- [一 般 名] 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
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和元年 7 月 30 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にインダカテロール酢酸塩 173 µg（インダカテロールとして 150 µg）、グリコピロニウム臭化物 63µg（グリコピロニウムとして 50 µg）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 80 µg 又は 160 µg を含有する硬カプセル剤

[申請時の効能・効果] 気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ 、グリコピロニウムとして 50  $\mu\text{g}$  及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 80  $\mu\text{g}$ ）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、症状に応じてエナジア吸入用カプセル高用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ 、グリコピロニウムとして 50  $\mu\text{g}$  及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 160  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

## [目 次]

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....               | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....                       | 4  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                 | 7  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....               | 9  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                    | 10 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 14 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....         | 22 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....        | 58 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....                          | 59 |
| 10. その他.....                                        | 60 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

# 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アデキユラ吸入用カプセル低用量、同吸入用カプセル中用量及び同吸入用カプセル高用量（MF/IA）並びにエナジア吸入用カプセル中用量及び同吸入用カプセル高用量（MF/IA/GP）は、スイス Novartis 社により開発<sup>1)</sup>された吸入用製剤（カプセル剤）であり、有効成分として、MF/IA は吸入ステロイド薬（ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）及び長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（LABA）であるインダカテロール酢酸塩（IA）を、MF/IA/GP は MF、IA 及び長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（GP）を含有する。なお、本邦では、これらの有効成分（水和物及び塩違いを含む）を含有する製剤として、表 1 に示す品目等が製造販売承認されている<sup>2)</sup>。

表 1 MF/IA 又は MF/IA/GP の有効成分（水和物及び塩違いを含む）を含有する製剤の国内承認状況（一般外用剤及び後発品は除く）

| 販売名                                     | 有効成分     | 剤形       | 適応疾患     | 承認時期       |
|-----------------------------------------|----------|----------|----------|------------|
| ナゾネックス点鼻液 50 $\mu$ g <sup>56</sup> 噴霧用他 | MF 水和物   | 点鼻液剤     | アレルギー性鼻炎 | 2008 年 7 月 |
| アズマネックスツイストヘラー100 $\mu$ g 60 吸入他        | MF       | 吸入粉末剤    | 喘息       | 2009 年 7 月 |
| オンプレス吸入用カプセル 150 $\mu$ g <sup>a)</sup>  | IM       | 吸入粉末剤    | COPD     | 2011 年 7 月 |
| シープリ吸入用カプセル 50 $\mu$ g <sup>a)</sup>    | GP       | 吸入粉末剤    | COPD     | 2012 年 9 月 |
| ウルティプロ吸入用カプセル <sup>a)</sup>             | GP、IM    | 吸入粉末剤    | COPD     | 2013 年 9 月 |
| ビベスピエアロスフィア 28 吸入他                      | GP、FF    | 吸入エアゾール剤 | COPD     | 2019 年 6 月 |
| ピレーズトリエアロスフィア 56 吸入他                    | GP、FF、BD | 吸入エアゾール剤 | COPD     | 2019 年 6 月 |

IM：インダカテロールマレイン酸塩、FF：ホルモテロールフルマル酸塩水和物、BD：ブデソニド、COPD：慢性閉塞性肺疾患

a) 申請者を製造販売業者として製造販売承認されている

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳等の臨床症状で特徴付けられる疾患である（JGL 2018）。喘息治療は、ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等を併用することが推奨されている（JGL 2018、GINA 2019）。

喘息治療において、ICS と LABA や、ICS と LABA と LAMA それぞれの吸入剤の併用投与は既に広く使用されている。これらの 2 剤又は 3 剤を単一吸入器で投与可能とすることにより、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上への寄与が期待され、喘息治療における新規の ICS/LABA 配合剤及び ICS/LABA/LAMA 配合剤として、MF/IA 及び MF/IA/GP の開発が行われた。なお、本邦では喘息に係る効能・効果で、ICS/LABA の配合剤として 5 品目<sup>3)</sup>が承認されているが、ICS/LABA/LAMA の配合剤は承認されていない。

MF/IA 及び MF/IA/GP の喘息に対する臨床開発は、海外で 20 年 月より開始され、2020 年 4 月時点で欧州において審査中である。

本邦の MF/IA 及び MF/IA/GP の喘息に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、MF/IA 及び MF/IA/GP それぞれの製造販売承認申請が行われた。なお、MF/IA 及び MF/IA/GP それぞれの製造販売承認申請ではあるが、品質（原薬）に関する資料、非臨床試験（薬理、薬物動態、毒性）に関する資料及び臨床試験（薬理、有効性及び安全性）に関する資料等が共用されていることを踏まえ、評価結果を一括して記載することとした。

<sup>1)</sup> 当初、MF 及びインダカテロールの配合剤は、ツイストヘラーを用いた吸入粉末剤としてスイス Novartis 社及び米国 Schering-Plough 社 [現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A (MSD)] で共同開発され、後にスイス Novartis 社が単独で開発することで合意された

<sup>2)</sup> インダカテロールについては有害事象（咳嗽）の発現状況を考慮し、酢酸塩での開発を進めることとされた（7.1.3 参照）

<sup>3)</sup> フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロールキシナホ酸塩（吸入粉末剤、吸入エアゾール剤）、ブデソニド／ホルモテロールフルマル酸塩水和物（吸入粉末剤）、フルチカゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフルマル酸塩水和物（吸入エアゾール剤）、ピラントロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（吸入粉末剤）

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

なお、特に記載のない限り、MF、IA 及び GP の配合量は、それぞれモメタゾンフランカルボン酸エステル、インダカテロール及びグリコピロニウムとしての用量を示す。

### 2.1 原藥 (MF)

原薬 MF は、既承認の [REDACTED] に用いられている原薬 MF と同一であるが、規格及び試験方法は新たに設定されており、今般の申請において、原薬の管理及び安定性に係る資料が新たに提出された。

### 2.1.1 原薬の管理

原薬 MF の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、XXXXXXXXXX、純度試験〔類縁物質 (HPLC)〕、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.1.2 原薬の安定性

原薬 MF で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬 MF は光に不安定であった。

表2 原薬MFの安定性試験

| 試験名    | 基準ロット     | 温度  | 湿度    | 保存形態           | 保存期間 |
|--------|-----------|-----|-------|----------------|------|
| 長期保存試験 | 実生産 3 ロット | 30℃ | 65%RH | ポリエチレン袋（乾燥剤入り） | 1 ヶ月 |
| 加速試験   | 実生産 3 ロット | 40℃ | 75%RH | ＋プラスチック容器      | 6 ヶ月 |

以上より、原薬 MF のリテスト期間は、乾燥剤とともに、XXXXXXXXXXポリエチレン袋に入れ、プラスチック容器に入れ、遮光して室温で保存するとき、XXXXカ月と設定された。

## 2.2 原藥 (IA)

原薬 IA は、[ ]を[ ]から[ ]へ[ ]し得られる。なお、[ ]の製造方法は、既承認の[ ]の[ ]の製造方法と同一である。

### 2.2.1 特性

原薬 IA は白色～黄色又は淡褐色の粉末であり、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び結晶多形について検討されている。原薬 IA には、7 種類の結晶形（結晶形 A～G）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 XXXXXX が生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。また、規格及び試験方法に粉末 X 線回折が設定され、結晶形が管理されている。

原薬の化学構造は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX及びXXXX、XXXX、XXXX及びXXXXにより確認されている。

## 2.2.2 製造方法

原薬 IA は [REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として、[REDACTED] の合成工程、[REDACTED] の合成工程及び [REDACTED] 工程が設定されている。

## 2.2.3 原薬の管理

原薬 IA の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、粉末 X 線回折）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.2.4 原薬の安定性

原薬 IA で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬 IA は光に安定であった。

表 3 原薬 IA の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット          | 温度  | 湿度    | 保存形態                               | 保存期間          |
|--------|----------------|-----|-------|------------------------------------|---------------|
| 長期保存試験 | パイロット<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | ポリエチレン袋 + [REDACTED]<br>[REDACTED] | [REDACTED] カ月 |
| 加速試験   | パイロット<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH | [REDACTED] 袋                       | 6 カ月          |

以上より、原薬 IA のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、これを [REDACTED] 袋で遮光し、室温で保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

## 2.3 原薬（GP）

原薬 GP は、既承認の「シーブリ吸入用カプセル 50 µg」及び「ウルティブロ吸入用カプセル」に用いられている原薬 GP と同一であるが、[REDACTED] こと、並びに [REDACTED] したことから、当該原薬の管理に係る資料が新たに提出された。

## 2.4 製剤（MF/IA）

### 2.4.1 製剤及び処方並びに製剤設計

MF/IA は、1 カプセル中に原薬 MF 80 µg、160 µg 又は 320 µg 及び原薬 IA 173 µg（インダカテロールとして 150 µg）を含有する吸入用粉末を充填した硬カプセル剤であり、乳糖水和物が添加剤として含まれる。

投与に際しては、単容量型ドライパウダー吸入器であるブリーズヘラーが用いられる。なお、ブリーズヘラーは既承認製剤である「オンプレス吸入用カプセル 150 µg」、「シーブリ吸入用カプセル 50 µg」及び「ウルティブロ吸入用カプセル」の投与においても使用されている。

## 2.4.2 製造方法

MF/IA は、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ] からなる工程により製造される。なお、[ ] 工程及び [ ] 工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 2.4.3 製剤の管理

MF/IA の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、[ ]、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、送達量均一性（HPLC）、微粒子量 [ ]、[ ] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.4.4 製剤の安定性

MF/IA で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。また、光安定性試験の結果、MF/IA は光に不安定であった。

表 4 MF/IA の安定性試験

| 試験名    | 製剤         | 基準ロット     | 温度  | 湿度    | 保存形態                | 保存期間 |
|--------|------------|-----------|-----|-------|---------------------|------|
| 長期保存試験 | 80/150 µg  | 実生産 3 ロット | 25℃ | 60%RH | 両面アルミニウム<br>ブリスター包装 | 3 カ月 |
|        | 160/150 µg | 実生産 3 ロット |     |       |                     |      |
|        | 320/150 µg | 実生産 3 ロット |     |       |                     |      |
| 加速試験   | 80/150 µg  | 実生産 3 ロット | 40℃ | 75%RH |                     | 6 カ月 |
|        | 160/150 µg | 実生産 3 ロット |     |       |                     |      |
|        | 320/150 µg | 実生産 3 ロット |     |       |                     |      |

以上の安定性試験成績、並びに [ ]、[ ]、[ ] を踏まえ、製剤の有効期間は、両面アルミニウムブリスター包装（[ ] からなるフィルム及び [ ] からなるフィルム）で遮光し、室温保存するとき [ ] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [ ] カ月まで継続予定である。

## 2.5 製剤（MF/IA/GP）

### 2.5.1 製剤及び処方並びに製剤設計

MF/IA/GP は、1 カプセル中に原薬 MF 80 µg 又は 160 µg、原薬 IA 173 µg（インダカテロールとして 150 µg）及び GP 63 µg（グリコピロニウムとして 50 µg）を含有する吸入用粉末を充填した硬カプセル剤であり、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

投与に際しては、単容量型ドライパウダー吸入器であるブリーズヘラーが用いられる。なお、ブリーズヘラーは既承認製剤である「オンプレス吸入用カプセル 150 µg」、「シーブリ吸入用カプセル 50 µg」及び「ウルティプロ吸入用カプセル」の投与においても使用されている。

### 2.5.2 製造方法

MF/IA/GP は [ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ] からなる工程により製造される。なお、[ ] 工程、[ ] 工程及び [ ] 工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。



状を制御する因子 (*ACKR1* 及び *RGS2*) の RNA 発現量が溶媒群と比較して増加し、また、併用群における各因子の RNA 発現の増加量は各単剤群の成績に基づく相加的な増加量を上回った。

### 3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていない。イヌを用いた MF/IM の 13 週間反復吸入投与毒性試験で心血管系に対する影響が検討され、MF 及び IM の併用による心血管系機能への新たな影響や異常所見の増強は認められなかった (5.2 参照)。

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、IA の薬理作用について、以下のように説明している。

IA は  $\beta_2$  刺激薬であり、気道平滑筋の  $\beta_2$  受容体に作用し、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の cAMP を増加させることで気管支平滑筋を弛緩させ、気管支拡張作用を示す。「オンブレス吸入用カプセル 150  $\mu$ g」及び「ウルティブロ吸入用カプセル」の承認時に提出した薬理試験成績は IM について評価したものであったが、喘息患者に IA 及び IM をそれぞれ単剤吸入投与したときのインダカテロールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は同等であることが確認されている (6.1.2 参照) ことから、IA について IM と同様の薬理作用が期待できると考えられる。

また申請者は、MF 及び IA、並びに MF、IA 及び GP を併用する薬理学的な意義について、以下のように説明している。

MF と IA の併用について、ステロイドは  $\beta_2$  受容体遺伝子の転写を亢進することによる細胞表面上の  $\beta_2$  受容体数増加、Gs タンパク発現誘導による  $\beta_2$  刺激薬の  $\beta_2$  受容体シグナルの増強、気道平滑筋上の  $\beta_2$  受容体に対する結合親和性亢進が報告されている (Am J Physiol 1995; 268: L41-6、Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278: L1101-6)。また、 $\beta_2$  刺激薬はグルココルチコイド受容体の核内移行を促進させることが報告されており (Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 704-12)、ICS による抗炎症作用を増強させると考えられる。なお、*ACKR1* 及び *RGS2* は、それぞれ抗炎症作用及び気道平滑筋収縮作用を示し、いずれも喘息反応を軽減することが示唆されており (Clin Exp Allergy 2017; 47: 1214-22、Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 19713-8)、ヒト気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験において、MF/IM 併用群の *ACKR1* 及び *RGS2* の RNA 発現の増加量が各単剤群の成績に基づく相加的な増加量を上回ったことから (3.1.1 参照)、MF/IA の併用により、*ACKR1* の抗炎症作用及び *RGS2* の気管支収縮抑制作用が増強されることが示唆された。

MF と GP の併用について、ICS 及び LAMA の薬理学的な相互作用は完全には解明されていないものの、併用により LABA の標的シグナルである Gs タンパク質共役型受容体シグナルが亢進する可能性が示唆されている (Pulm Pharmacol Ther 2016; 36: 1-9)。

以上より、ICS/LABA 又は ICS/LABA/LAMA の併用により、2 種又は 3 種の異なる受容体／経路を介した効果的な作用が得られると期待される。

機構は、提出された薬理試験成績及び申請者の説明から、IA の気管支拡張作用、並びに MF と IA 及び MF/IA と GP を併用する薬理学的意義は示唆されていると考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

MF、インダカテロール及び GP の単独投与並びにインダカテロール/GP の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、それぞれ「アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入他」、「オンブレス吸入用カプセル 150 µg」、「シーブリ吸入用カプセル 50 µg」及び「ウルティブロ吸入用カプセル」の承認時に評価済みであるとされ、今般の申請に際しては、IA 及び MF/IM の吸収に関する資料として、ラット及びイヌを用いた吸入投与時の試験成績が提出された。血漿中 MF 濃度は LC-MS/MS（定量下限：10 pg/mL）、肺中及び血清中インダカテロール濃度は LC-MS/MS（定量下限：0.2 ng/mL、0.1 ng/mL、10 ng/g 及び 30.0 pg/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験（トキシコキネティクス）

##### 4.1.1.1 IA 及び IM 単回投与（CTD 4.2.3.7.7-1）

ラット単回投与毒性試験において（5.1 参照）、IA 又は IM を単回吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血清中インダカテロールの薬物動態パラメータ及びインダカテロールの肺濃度は表 6 のとおりであった。

表 6 IA 又は IM 単回吸入投与時の血清中インダカテロールの薬物動態パラメータ及びインダカテロールの肺濃度

| 塩  | 投与量 <sup>a)</sup><br>(mg/kg) | C <sub>max</sub> (ng/mL) |      | AUC <sub>0-48.5h</sub> (ng・h/mL) |      | 肺濃度 (ng/g) |      |          |      |
|----|------------------------------|--------------------------|------|----------------------------------|------|------------|------|----------|------|
|    |                              |                          |      |                                  |      | 6.5 時間後    |      | 24.5 時間後 |      |
|    |                              | 雄                        | 雌    | 雄                                | 雌    | 雄          | 雌    | 雄        | 雌    |
| IA | 0.316                        | 19.5                     | 23.7 | 50.2                             | 50.7 | 633        | 646  | 222      | 166  |
|    | 2.70                         | 64.1                     | 51.5 | 177                              | 159  | 1790       | 1480 | 459      | 375  |
| IM | 0.174                        | 7.39                     | 9.15 | 20.4                             | 18.9 | 438        | 308  | 111      | 72.8 |
|    | 3.38                         | 54.3                     | 53.9 | 156                              | 142  | 2400       | 1730 | 539      | 377  |

平均値（3 例）

a) インダカテロールとしての用量

##### 4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）

##### 4.1.2.1 IA 及び IM 単回投与（CTD 4.2.3.7.7-2）

イヌ 4 週間反復投与毒性試験において（5.2 参照）、IA 又は IM を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血清中インダカテロールの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 IA 又は IM 反復吸入投与時の血清中インダカテロールの薬物動態パラメータ

| 塩  | 投与量 <sup>a)</sup><br>(mg/kg) | 測定時点<br>(日) | C <sub>max</sub> (ng/mL) |      | AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL) |      |
|----|------------------------------|-------------|--------------------------|------|--------------------------------|------|
|    |                              |             | 雄                        | 雌    | 雄                              | 雌    |
| IA | 0.108                        | 1           | 40.5                     | 13.1 | 239                            | 78.6 |
|    | 0.303                        |             | 27.1                     | 45.2 | 159                            | 268  |
| IM | 0.313                        | 26          | 18.7                     | 23.1 | 113                            | 126  |
| IA | 0.108                        |             | 9.17                     | 7.79 | 76                             | 62.7 |
|    | 0.303                        |             | 21.4                     | 25.7 | 162                            | 187  |
| IM | 0.313                        |             | 19.6                     | 25.8 | 156                            | 167  |

平均値（3 例）

a) インダカテロールとしての用量

##### 4.1.1.2 MF/IM 併用投与（CTD 4.2.3.2-1、CTD 4.2.3.2-2）

ラット 13 週間及びイヌ 13 週間反復投与毒性試験において（5.2 参照）、MF/IM を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中 MF 及び血清中インダカテロールの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 MF/IM 反復吸入投与時の血漿中 MF 及び血清中インダカテロールの薬物動態パラメータ

| 種                 | MF/IM<br>投与量 <sup>a)</sup><br>( $\mu\text{g/kg/日}$ ) | 測定時点<br>(日) | 血漿中 MF                   |       |                                |       | 血清中インダカテロール              |       |                                |      |
|-------------------|------------------------------------------------------|-------------|--------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------------|------|
|                   |                                                      |             | C <sub>max</sub> (ng/mL) |       | AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL) |       | C <sub>max</sub> (ng/mL) |       | AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL) |      |
|                   |                                                      |             | 雄                        | 雌     | 雄                              | 雌     | 雄                        | 雌     | 雄                              | 雌    |
| ラット <sup>b)</sup> | 29.4/139.6                                           | 1           | 1.61                     | 3.86  | 9.05                           | 18.5  | 4.60                     | 3.22  | 13.4                           | 26.2 |
|                   | 57.4/265.1                                           |             | 4.54                     | 5.13  | 18.9                           | 16.6  | 9.65                     | 9.49  | 31.6                           | 28.1 |
|                   | 147.4/38.4                                           |             | 4.28                     | 5.87  | 22.2                           | 25.2  | 0.767                    | 0.577 | 2.45                           | 2.35 |
|                   | 117.2/530.4                                          |             | 8.36                     | 10.6  | 37.6                           | 36.2  | 21.1                     | 14.9  | 54.4                           | 45.2 |
|                   | 0/406.4                                              |             | —                        | —     | —                              | —     | 11.8                     | 13.1  | 30.3                           | 31.1 |
|                   | 127.9/0                                              | 64          | 11.1                     | 11.0  | 40.1                           | 49.4  | —                        | —     | —                              | —    |
|                   | 29.4/139.6                                           |             | 3.18                     | 4.37  | 15.5                           | 13.6  | 4.72                     | 8.32  | 18.0                           | 19.9 |
|                   | 57.4/265.1                                           |             | 5.93                     | 8.54  | 22.9                           | 23.1  | 10.9                     | 16.9  | 34.7                           | 41.1 |
|                   | 147.4/38.4                                           |             | 11.6                     | 12.9  | 60.9                           | 60.1  | 1.14                     | 1.94  | 4.62                           | 6.05 |
|                   | 117.2/530.4                                          |             | 10.5                     | 14.0  | 52.6                           | 40.5  | 21.3                     | 27.3  | 68.6                           | 74.0 |
|                   | 0/406.4                                              |             | —                        | —     | —                              | —     | 10.5                     | 15.0  | 27.2                           | 32.5 |
|                   | 127.9/0                                              |             | 12.7                     | 12.6  | 53.4                           | 36.4  | —                        | —     | —                              | —    |
| イヌ <sup>c)</sup>  | 24.9/105.2                                           | 1           | 0.361                    | 0.359 | 1.44                           | 1.04  | 3.50                     | 3.12  | 24.1                           | 17.1 |
|                   | 40.5/176.9                                           |             | 0.621                    | NA    | 2.64                           | NA    | 7.14                     | 6.25  | 34.0                           | 40.6 |
|                   | 87.2/24.9                                            |             | NA                       | 0.932 | NA                             | 3.43  | 0.49                     | 0.53  | 2.82                           | 4.41 |
|                   | 80.0/351.0                                           |             | NA                       | NA    | NA                             | NA    | 15.2                     | 15.0  | 102                            | 80.4 |
|                   | 0/271.3                                              |             | —                        | —     | —                              | —     | 8.82                     | 18.2  | 39.8                           | 86.9 |
|                   | 75.0/0                                               | 57          | 0.889                    | 0.965 | 3.67                           | 4.34  | —                        | —     | —                              | —    |
|                   | 24.9/105.2                                           |             | 0.277                    | 0.176 | 1.23                           | 0.776 | 2.26                     | 1.81  | 13.5                           | 14.3 |
|                   | 40.5/176.9                                           |             | 0.612                    | 0.365 | 1.95                           | 1.36  | 5.65                     | 4.12  | 33.7                           | 21.0 |
|                   | 80.0/351.0                                           |             | 1.15                     | 1.18  | 4.12                           | 5.15  | 0.534                    | 0.492 | 3.88                           | 2.03 |
|                   | 87.2/24.9                                            |             | 0.618                    | 0.439 | 2.78                           | 3.22  | 9.84                     | 10.5  | 63.1                           | 65.3 |
|                   | 0/271.3                                              |             | —                        | —     | —                              | —     | 5.82                     | 2.11  | 39.8                           | 23.2 |
|                   | 75.0/0                                               |             | 0.582                    | 1.33  | 2.96                           | 6.27  | —                        | —     | —                              | —    |

平均値

a) モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロールマレイン酸塩としての用量

b) 雌雄各 10 例

c) 雌雄各 4 例

#### 4.R 機構における審査の概略

申請者は、IA 及び IM において血清中インダカテロールの薬物動態に明らかな差は認められなかったことから、IM の非臨床薬物動態試験成績から IA の生体内挙動の把握は可能であり、IM の非臨床薬理試験成績及び毒性試験成績から IA の薬理作用及び毒性の評価は可能と説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

MF、インダカテロール及び GP の単独投与並びにインダカテロール/GP の併用投与の毒性試験に関する資料は、それぞれ「ナゾネックス点鼻液 50  $\mu\text{g}$  56 噴霧用他」、「オンプレス吸入用カプセル 150  $\mu\text{g}$ 」、「シーブリ吸入用カプセル 50  $\mu\text{g}$ 」及び「ウルティプロ吸入用カプセル」の承認時に評価済みであるとされ、今般の申請においては、MF/IM の反復吸入投与毒性試験、並びに IA 及び IM の単回吸入投与毒性試験及び反復吸入投与毒性試験の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、用量は推定投与量の雌雄平均値で示す。

##### 5.1 単回投与毒性試験

MF/IM の急性毒性が、ラット及びイヌを用いた反復吸入投与毒性試験（5.2 参照）の成績から評価された。ラット及びイヌにおいて、死亡は認められなかった。イヌの初回投与時において、心拍数増加が認められ、IM の  $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激作用によるものと判断された。MF 及び IM の併用吸入投与時において、各成分の単独吸入投与時と比較して急性症状の増強又は新たな所見は認められなかった。

## 5.2 反復投与毒性試験

MF/IM のラット及びビヌを用いた反復吸入投与毒性試験が実施された（表 9 及び表 10）。

ラットに MF/IM を鼻部から併用吸入投与した 13 週間反復吸入投与毒性試験における主な毒性所見として、副腎萎縮、全身のリンパ系組織の萎縮、血中リンパ球数低値、赤血球系パラメータ高値、血中肝逸脱酵素高値、乳腺小葉腺胞発達、膈粘膜分泌異常等の MF の全身曝露に関連した変化のみ認められ、MF 及び IM の併用吸入投与時に、各成分の単独吸入投与時と比較して新たな毒性所見の発現及び明らかな毒性の増強は認められなかった。

表 9 ラットを用いた MF/IM 反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系               | 投与経路     | 投与期間                       | 用量 <sup>a)</sup><br>MF/IM<br>(µg/kg/日)                                                                                                              | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD   |
|-------------------|----------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|
| 雌雄<br>ラット<br>(SD) | 鼻部<br>吸入 | 13 週間<br>(1 日 1 回<br>60 分) | 0/0 <sup>b)</sup><br>0/0 <sup>c)</sup><br><br>29.4/139.6<br>57.4/265.1<br>117.2/530.4<br><br>147.4/38.4<br><br>127.9/0 <sup>d)</sup><br><br>0/406.4 | <p>≥29.4/139.6：血中好中球数高値、網状赤血球百分率低値、赤血球系パラメータ<sup>e)</sup>高値、血中総蛋白高値、AST 高値、尿中リン低値、胸腺退縮／萎縮、リンパ系組織<sup>f)</sup>中リンパ球減少、腸間膜リンパ節肥満細胞浸潤、肺泡マクロファージ集簇、気管球状白血球減少（雄雌）、血中リンパ球数低値、血中アルブミン高値（雄）、体重低値、ALP 低値、血中グロブリン高値、骨髓脂肪増加、乳腺小葉腺胞発達、膈粘膜分泌異常（雌）</p> <p>≥57.4/265.1：血中コレステロール高値、脾臓・胸腺重量低値（雄雌）、体重減少、白血球数低値、血中グロブリン高値、副腎重量低値・束状帯萎縮、骨髓脂肪増加（雄）、血中 ALT 高値（雌）</p> <p>117.2/530.4：摂餌量低値、ALP 低値（雄）</p> <p>147.4/38.4：摂餌量低値、血中好中球数高値、血中リンパ球数低値、網状赤血球百分率低値、赤血球系パラメータ<sup>e)</sup>高値、ALP 低値、血中総蛋白・アルブミン・コレステロール高値、尿中リン低値、副腎束状帯萎縮、脾臓・胸腺重量低値、胸腺退縮／萎縮、リンパ系組織<sup>f)</sup>中リンパ球減少、腸間膜リンパ節肥満細胞浸潤、肺泡マクロファージ集簇、気管球状白血球減少、骨髓脂肪増加（雄雌）、血中白血球数・好酸球数低値、副腎重量低値（雄）、血中 AST・ALT・グロブリン高値、乳腺小葉腺胞発達、膈粘膜分泌異常（雌）</p> <p>127.9/0：体重・摂餌量低値、白血球数・リンパ球数・網状赤血球百分率低値、好中球数・赤血球系パラメータ<sup>e)</sup>高値、ALP 低値、血中総蛋白・グロブリン高値、尿中リン低値、脾臓・胸腺重量低値、胸腺退縮／萎縮、リンパ系組織<sup>f)</sup>中リンパ球減少、腸間膜リンパ節肥満細胞浸潤、肺泡マクロファージ集簇、気管球状白血球減少、骨髓脂肪増加（雄雌）、血中アルブミン・コレステロール高値、副腎重量低値・束状帯萎縮（雄）、乳腺小葉腺胞発達、膈粘膜分泌異常（雌）</p> <p>0/406.4：血中グルコース・カリウム低値（雄）、摂餌量増加（雌）</p> | -g)               | 4.2.3.2<br>-1 |

a) モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロールマレイン酸塩としての用量

b) 空気対照

c) 媒体（乳糖／ステアリン酸マグネシウム）

d) 乳糖粉末製剤として投与

e) 赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値

f) 胸腺、脾臓、気管支・下顎・縦隔・腸間膜リンパ節、BALT、鼻甲介付属リンパ組織

g) 無毒性量は求められていない

イヌに MF/IM を併用吸入投与した 13 週間反復吸入投与毒性試験において、MF の全身曝露に関連した変化として血中コレステロール高値、副腎萎縮・機能低下、リンパ系組織の萎縮、肝臓の炎症・肝細胞空胞化及び雌性生殖器の萎縮、IM の全身曝露に関連した変化として、心拍数増加及び関連する心電図異常（RR 間隔短縮及び RR 間隔短縮に伴う QTc 延長）並びに心筋鈣質沈着／変性が認められた。MF 及び IM の併用吸入投与時に、各成分の単独吸入投与時と比較して新たな毒性所見の発現及び明らかな毒性の増強は認められなかった。

表 10 イヌを用いた MF/IM 反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系                | 投与経路 | 投与期間                          | 用量 <sup>a)</sup><br>MF/IM<br>(µg/kg/<br>日)                                                                                 | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 無毒性量<br>(mg/kg/<br>日) | 添付資料<br>CTD |
|--------------------|------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル) | 吸入   | 13 週間<br>(1 日 1<br>回 30<br>分) | 0/0 <sup>b)</sup><br>0/0 <sup>c)</sup><br><br>24.9/105.2<br>40.5/176.9<br>80.0/351.0<br>87.2/24.9<br><br>75.0/0<br>0/271.3 | <p>≥24.9/105.2：副腎重量低値、副腎皮質萎縮・空胞化、ACTH 刺激時のコルチゾール産生低値<sup>d)</sup>、リンパ系組織<sup>e)</sup>小型化・組織中リンパ球数低値、肝臓の炎症・肝細胞空胞化、骨髄脂肪増加（雄雌）、QTc 延長<sup>f)</sup>、肝重量高値（雄）、心筋鈣質沈着／変性、乳腺・卵巣・子宮低形成、赤色膣分泌液減少（雌）</p> <p>≥40.5/176.9：心拍数高値（雄雌）<sup>g)</sup>、尿量高値、心筋鈣質沈着／変性（雄）</p> <p>80.0/351.0：体重・血中コレステロール高値（雄雌）、QTc 延長<sup>f)</sup>、心筋線維化（雌）</p> <p>87.2/24.9：血中コレステロール高値、副腎重量低値、副腎皮質萎縮・空胞化、ACTH 刺激時のコルチゾール低値<sup>d)</sup>、リンパ系組織<sup>e)</sup>小型化・組織中リンパ球数低値、骨髄脂肪増加、肝重量高値・炎症・肝細胞空胞化（雄雌）、尿量高値、心筋鈣質沈着／変性（雄）、血中好酸球数低値、乳腺・卵巣・子宮低形成、赤色膣分泌液減少（雌）</p> <p>75.0/0：体重高値、血中好酸球数低値、血中コレステロール高値、副腎重量低値、副腎皮質萎縮・空胞化、ACTH 刺激時のコルチゾール産生低値<sup>d)</sup>、リンパ系組織<sup>e)</sup>小型化・組織中リンパ球数低値、骨髄脂肪増加、肝臓の炎症・肝細胞空胞化（雄雌）、尿量高値、肝重量高値（雄）、心筋鈣質沈着／変性、乳腺・卵巣・子宮低形成、赤色膣分泌液減少（雌）</p> <p>0/271.3：心拍数高値<sup>g)</sup>、QTc 延長<sup>f)</sup>、肝臓の炎症・肝細胞空胞化（雄雌）、体重高値、心筋鈣質沈着／変性（雄）、心筋線維化（雌）</p> | - <sup>h)</sup>       | 4.2.3.2-2   |

a) モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロールとしての用量

b) 空気対照

c) 媒体（乳糖／ステアリン酸マグネシウム）

d) ACTH 投与後の血中コルチゾール量。ACTH 刺激による評価は 4 週目及び 12 週目に実施

e) 脾臓・胸腺・リンパ節（腋窩・気管・下顎・腸間膜）・臓器関連リンパ組織（消化管・鼻甲介・喉頭・咽頭）

f) 投与初日にのみ観察

g) RR 間隔短縮

h) 無毒性量は求められていない

### 5.3 その他の毒性試験

インダカテロールの単独吸入投与時並びにインダカテロール及び MF の併用吸入投与時の毒性を評価した試験では、MF/IA 及び MF/IA/GP の有効成分である IA とは塩の異なる IM が用いられたことから、IM 及び IA の吸入投与時の全身曝露を比較する目的で、ラットを用いた単回吸入投与試験が実施され（表 11）、全身曝露量に違いは認められなかった（4.1.1 参照）。

表 11 ラットを用いた IM 又は IA 単回投与時の曝露量比較の概略

| 試験系               | 投与経路     | 投与期間         | 用量 <sup>a)</sup><br>(µg/kg/日)        | 主な所見                         | 添付資料<br>CTD |
|-------------------|----------|--------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------|
| 雌雄ラット<br>(Wister) | 鼻部<br>吸入 | 単回<br>(30 分) | IM :<br>174、3380<br>IA :<br>316、2700 | IM :<br>所見なし<br>IA :<br>所見なし | 4.2.3.7.7-1 |

a) インダカテロールとしての用量

IM 及び IA の吸入投与時の全身毒性を比較する目的で、イヌを用いた 4 週間反復吸入投与毒性試験が実施され（表 12）、IA 投与時に、同投与量条件下での IM 投与時と比較して新たな毒性所見及び程度の増強は認められなかった。

表 12 イヌを用いた IM 又は IA 反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系            | 投与経路 | 投与期間                      | 用量 <sup>a)</sup><br>(µg/kg/日) | 主な所見 <sup>b)</sup>                                                                                                                      | 添付資料<br>CTD |
|----------------|------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 雌雄イヌ<br>(ビーグル) | 吸入   | 4 週間<br>(1 日 1 回<br>15 分) | IA : 303<br><br>IM : 313      | IA :<br>303 : 発赤（腹部・耳介・歯肉・口腔）、流涎、心拍数増加、心室性期外収縮、心乳頭筋線維化、肝門脈周囲空胞化（雄雌）<br><br>IM :<br>313 : 発赤（腹部・耳介・歯肉・口腔）、流涎、心拍数増加、心臓乳頭筋線維化、肝門脈周囲空胞化（雄雌） | 4.2.3.7.7-2 |

a) インダカテロールとしての用量

b) この他 IA 108 µg/kg 群も設定されていたが、IA 303 µg/kg 群及び IM 313 µg/kg 群の試験成績を抜粋

## 5.R 機構における審査の概略

申請者は、MF/IA 及び MF/IA/GP の吸入投与時の鼻腔、気道及び肺に対する局所毒性について、以下のように説明している。

- MF/IM のラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において局所刺激性を示す異常所見は認められておらず、投与局所に対する安全性上の懸念は低いと考える。
- MF/IA/GP の鼻腔、気道及び肺の投与局所に対する影響について、IM/GP の毒性試験及び臨床試験成績（平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「ウルティブロ吸入用カプセル」参照）並びに MF/IM のラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験の成績を踏まえると、MF/IA/GP 吸入投与時の局所刺激性の懸念は低いと考えられる。

また、MF/IA/GP の吸入投与時の全身毒性について、以下のように説明している。

- MF/IM 及び IM/GP の毒性試験で認められた所見は、各有効成分の毒性所見と同様であり、新たな毒性所見は認められていない。MF、IM 及び GP の単独投与時に認められた主な毒性所見は各有効成分の薬理作用に起因し、これらの各有効成分はそれぞれ異なる受容体を標的とすることを踏まえると、3 有効成分の併用投与時に薬理作用から予見されない新たな毒性が発現する懸念は低いと考える。
- IM 及び GP の併用投与時に心拍数増加の増強が認められたが、MF の薬理作用及び標的からは MF 投与による心拍数増加への影響は想定されないことから、3 成分の併用により心拍数増加が促進される懸念は低いと考える。
- 本申請における MF/IA/GP の用法・用量は、既承認の各有効成分単剤及び IM/GP の用法・用量を

上回らないことから、各有効成分単剤及び IM/GP と比較して、MF/IA/GP の反復投与時に臨床現場において新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

IM/GP 及び MF/IM の非臨床安全性評価の結果から、気道粘膜及び肺への局所毒性の懸念は低いと考えるとの申請者の説明は理解できる。また、MF、IA 及び GP を併用した吸入投与経路での毒性試験は実施されていないものの、既に実施された単剤及び 2 剤併用投与時の毒性試験成績並びに各有効成分の薬理作用が異なることを踏まえると、3 剤の併用吸入投与時にヒトで新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いとの申請者の説明は理解できる。ヒトでの 3 剤併用吸入投与時の安全性については、臨床試験における有害事象の発現状況も踏まえて最終的に判断したい。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（CQMF149E2101 試験）、喘息患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CQVM149B2203 試験）等の成績が提出された。

MF、インダカテロール及び GP の血漿中濃度は LC-MS/MS（定量下限：MF 0.250 pg/mL、インダカテロール 5.00 又は 10.0 pg/mL、GP 1.50 又は 1.00 pg/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、MF、IA 及び GP の投与量は、それぞれモメタゾンフランカルボン酸エステル、インダカテロール及びグリコピロニウムとしての用量を記載し、測定値及び薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

#### 6.1.1 MF 相対的 BA 試験（CTD 5.3.1.2-1：CQMF149E2101 試験〔2017 年 9 月～2018 年 1 月〕）

健康成人を対象とした非盲検 5 処置 5 期クロスオーバー試験<sup>4)</sup>（海外試験）において、ブリーズヘラーを用いた MF 単剤 50 µg、100 µg、200 µg 若しくは 400 µg 又はツイストヘラーを用いた既承認の MF 製剤 400 µg を単回吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 MF 単回吸入投与時の血漿中 MF の薬物動態パラメータ

| 吸入器     | MF 投与量 (µg) | 例数 | C <sub>max</sub> (pg/mL) | AUC <sub>last</sub> (pg・hr/mL) | T <sub>max</sub> (h) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|---------|-------------|----|--------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| ブリーズヘラー | 50          | 21 | 23.4 ± 5.80              | 217 ± 56.0                     | 1.00 [0.25, 3.00]    | 11.6 ± 3.30          |
|         | 100         | 22 | 44.1 ± 10.4              | 430 ± 105                      | 0.375 [0.25, 3.00]   | 12.6 ± 2.47          |
|         | 200         | 20 | 76.5 ± 19.5              | 847 ± 224                      | 1.00 [0.25, 3.00]    | 13.0 ± 2.01          |
|         | 400         | 20 | 148 ± 38.4               | 1600 ± 340                     | 2.00 [0.25, 3.00]    | 12.1 ± 2.28          |
| ツイストヘラー | 400         | 24 | 64.8 ± 32.3              | 904 ± 440                      | 3.00 [0.50, 3.00]    | 13.2 ± 1.92          |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値〔最小値、最大値〕

#### 6.1.2 IA 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-4：CQVM149B2203 試験〔2017 年 9 月～2018 年 1 月〕）

喘息患者を対象とした無作為化二重盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験（海外試験）（7.1.3 参照）において、IA 150 µg 又は IM 150 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。インダカテロールの C<sub>max,ss</sub> 及び AUC<sub>0-24h,ss</sub> について、IM に対する IA の幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.891 [0.847, 0.939]、0.897 [0.854, 0.942] であった。

<sup>4)</sup> 当該試験において、MF の全身曝露に対する消化管吸収及び肺吸収の寄与を評価するために、MF の経口投与時及び吸入投与時の活性炭の併用有無での全身曝露を比較するためのパートも設定されていたが、当該パートは経口投与期で試験終了となり、吸入投与期には至らなかった

表 14 IA 又は IM 反復吸入投与時の血漿中インダカテロールの薬物動態パラメータ

| 製剤及び投与量 (μg) <sup>a)</sup> | 例数 | C <sub>max,ss</sub> (pg/mL) | AUC <sub>0-24h,ss</sub> (pg・hr/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
|----------------------------|----|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|
| IA 150                     | 48 | 236 ± 74.0                  | 2050 ± 636                         | 0.467 [0.183, 1.00]  |
| IM 150                     | 47 | 264 ± 80.2                  | 2300 ± 732 <sup>b)</sup>           | 0.250 [0.183, 0.850] |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

a) インダカテロールとしての用量

b) 45 例

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (QMF149E1101 試験、CQVM149B1101 試験)、海外第 I 相試験 (QMF149E2102 試験、CQVM149B2102 試験) 及び気管支喘息患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (QMF149E2201 試験、QMF149E2203 試験)、国際共同第 III 相試験 (CQVM149B2303 試験、CQVM149B2301 試験、CQVM149B2302 試験) 並びに母集団薬物動態解析等の成績が提出された。

### 6.2.1 健康成人における検討

#### 6.2.1.1 MF/IA 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : QMF149E1101 試験 [2012 年 7 月～2012 年 10 月])

健康成人を対象とした無作為化非盲検 2 処置 2 期クロスオーバー試験において、MF/IA 80/150 μg 又は 320/150 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 MF/IA 反復吸入投与時の血漿中 MF 及びインダカテロールの薬物動態パラメータ

| 測定対象         | MF/IA<br>投与量 (μg) | 測定時点<br>(日) | 人種  | 例数 | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(pg・hr/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) |
|--------------|-------------------|-------------|-----|----|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| MF           | 80/150            | 1           | 日本人 | 24 | 52.5 ± 8.11                 | 438 ± 68.5                         | 1.00 [0.25, 2.00]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 42.4 ± 8.59                 | 326 ± 74.7                         | 1.00 [0.50, 3.00]       |
|              |                   | 14          | 日本人 | 24 | 77.4 ± 14.1                 | 694 ± 94.0                         | 1.03 [0.25, 2.00]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 63.0 ± 12.8                 | 543 ± 121                          | 2.00 [0.50, 2.07]       |
|              | 320/150           | 1           | 日本人 | 24 | 165 ± 36.7                  | 1640 ± 316                         | 2.00 [0.50, 3.00]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 146 ± 39.9                  | 1290 ± 290                         | 2.00 [0.25, 3.00]       |
|              |                   | 14          | 日本人 | 24 | 254 ± 45.7                  | 2630 ± 482                         | 2.00 [2.00, 3.00]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 222 ± 56.8                  | 2140 ± 590                         | 2.00 [1.00, 3.00]       |
| インダカ<br>テロール | 80/150            | 1           | 日本人 | 24 | 307 ± 68.7                  | 840 ± 195 <sup>a)</sup>            | 0.25 [0.25, 0.50]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 239 ± 44.4                  | 673 ± 185 <sup>b)</sup>            | 0.25 [0.25, 0.50]       |
|              |                   | 14          | 日本人 | 24 | 456 ± 74.1                  | 2290 ± 391                         | 0.25 [0.25, 0.50]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 374 ± 86.2                  | 1900 ± 405                         | 0.25 [0.25, 0.50]       |
|              | 320/150           | 1           | 日本人 | 24 | 282 ± 76.0                  | 794 ± 186 <sup>c)</sup>            | 0.25 [0.25, 0.50]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 241 ± 67.3                  | 672 ± 220 <sup>d)</sup>            | 0.25 [0.25, 0.50]       |
|              |                   | 14          | 日本人 | 24 | 440 ± 94.5                  | 2280 ± 447                         | 0.25 [0.25, 0.50]       |
|              |                   |             | 外国人 | 24 | 377 ± 107                   | 1970 ± 575                         | 0.25 [0.25, 0.50]       |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

a) 23 例、b) 22 例、c) 21 例、d) 20 例

#### 6.2.1.2 MF/IA 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : QMF149E2102 試験 [2012 年 8 月～2013 年 1 月])

健康成人を対象とした無作為化非盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験において、MF/IA 320/150 μg、MF 320 μg と IA 150 μg の併用、MF 320 μg 又は IA 150 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 MF/IA、MF 及び IA の併用、MF 又は IA 反復吸入投与時の血漿中 MF 及びインダカテロールの薬物動態パラメータ

| 測定対象     | 製剤及び投与量 (µg)    | 例数 | C <sub>max,ss</sub> (pg/mL) | AUC <sub>0-24h,ss</sub> (pg・hr/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
|----------|-----------------|----|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|
| MF       | MF/IA 320/150   | 59 | 217 ± 45.6                  | 1780 ± 402                         | 1.00 [0.25, 3.00]    |
|          | MF 320 + IA 150 | 58 | 202 ± 50.9                  | 1710 ± 431                         | 1.00 [0.23, 3.00]    |
|          | MF 320          | 58 | 183 ± 44.5                  | 1560 ± 377                         | 1.23 [0.23, 3.00]    |
| インダカテロール | MF/IA 320/150   | 59 | 374 ± 105                   | 2180 ± 511                         | 0.25 [0.17, 0.50]    |
|          | MF 320 + IA 150 | 58 | 307 ± 89.7                  | 1910 ± 480                         | 0.25 [0.17, 0.53]    |
|          | IA 150          | 57 | 317 ± 72.5                  | 1950 ± 418                         | 0.25 [0.23, 0.50]    |

平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

### 6.2.1.3 MF/IA/GP 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-3 申請品目<sup>②</sup>: CQVM149B1101 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

健康成人を対象とした無作為化非盲検 2 処置 2 期クロスオーバー試験において、MF/IA/GP 80/150/50 µg 又は 160/150/50 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 MF/IA/GP 反復吸入投与時の血漿中 MF、インダカテロール及び GP の薬物動態パラメータ

| 測定対象     | MF/IA/GP 投与量 (µg) | 測定時点 (日) | 人種  | 例数 | C <sub>max</sub> (pg/mL) | AUC <sub>0-24h</sub> (pg・hr/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
|----------|-------------------|----------|-----|----|--------------------------|---------------------------------|----------------------|
| MF       | 80/150/50         | 1        | 日本人 | 16 | 105 ± 17.2               | 936 ± 141                       | 2.00 [0.50, 3.00]    |
|          |                   |          | 外国人 | 16 | 98.6 ± 22.0              | 800 ± 159                       | 1.00 [0.25, 2.00]    |
|          |                   | 14       | 日本人 | 16 | 141 ± 26.5               | 1270 ± 202                      | 2.00 [0.25, 3.00]    |
|          |                   |          | 外国人 | 16 | 123 ± 21.9               | 1040 ± 169                      | 1.00 [0.25, 3.00]    |
|          | 160/150/50        | 1        | 日本人 | 14 | 197 ± 36.0               | 1730 ± 291                      | 1.00 [0.25, 2.00]    |
|          |                   |          | 外国人 | 15 | 195 ± 32.2               | 1620 ± 311                      | 2.00 [0.25, 2.00]    |
|          |                   | 14       | 日本人 | 14 | 268 ± 50.6               | 2540 ± 357                      | 2.00 [0.25, 3.00]    |
|          |                   |          | 外国人 | 15 | 252 ± 37.2               | 2220 ± 280                      | 1.00 [0.25, 2.00]    |
| インダカテロール | 80/150/50         | 1        | 日本人 | 15 | 388 ± 98.2               | 1090 ± 273                      | 0.25 [0.25, 0.50]    |
|          |                   |          | 外国人 | 16 | 275 ± 87.4               | 862 ± 223                       | 0.25 [0.25, 0.25]    |
|          |                   | 14       | 日本人 | 16 | 595 ± 162                | 3360 ± 1020                     | 0.25 [0.25, 0.25]    |
|          |                   |          | 外国人 | 16 | 460 ± 119                | 2750 ± 632                      | 0.25 [0.25, 0.25]    |
|          | 160/150/50        | 1        | 日本人 | 13 | 338 ± 96.8               | 1010 ± 347                      | 0.25 [0.25, 0.25]    |
|          |                   |          | 外国人 | 15 | 282 ± 93.1               | 897 ± 257                       | 0.25 [0.25, 0.25]    |
|          |                   | 14       | 日本人 | 14 | 593 ± 165                | 3330 ± 1240                     | 0.25 [0.25, 0.25]    |
|          |                   |          | 外国人 | 15 | 461 ± 97.0               | 2800 ± 568                      | 0.25 [0.25, 0.25]    |
| GP       | 80/150/50         | 1        | 日本人 | 16 | 318 ± 170                | 294 ± 74.4                      | 0.08 [0.08, 0.08]    |
|          |                   |          | 外国人 | 16 | 204 ± 94.4               | 276 ± 97.3                      | 0.08 [0.08, 0.08]    |
|          |                   | 14       | 日本人 | 16 | 467 ± 164                | 772 ± 162                       | 0.08 [0.08, 0.08]    |
|          |                   |          | 外国人 | 16 | 300 ± 104                | 734 ± 186                       | 0.08 [0.08, 0.08]    |
|          | 160/150/50        | 1        | 日本人 | 14 | 296 ± 141                | 278 ± 87.8                      | 0.08 [0.08, 0.08]    |
|          |                   |          | 外国人 | 15 | 215 ± 105                | 280 ± 92.4                      | 0.08 [0.08, 0.08]    |
|          |                   | 14       | 日本人 | 14 | 464 ± 198                | 751 ± 131                       | 0.08 [0.08, 0.08]    |
|          |                   |          | 外国人 | 15 | 322 ± 93.1               | 734 ± 152                       | 0.08 [0.08, 0.08]    |

平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

### 6.2.1.4 MF/IA/GP 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-4 申請品目<sup>②</sup>: CQVM149B2102 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

健康成人を対象とした無作為化非盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験において、MF/IA/GP 160/150/50 µg、MF 190 µg<sup>⑤</sup>、IA 150 µg 又は GP 50 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

<sup>⑤</sup> 肺へ到達可能と考えられる MF の微粒子量 (µm 以下の粒子と定義) は、MF/IA/GP 160/150/50 µg と同程度

表 18 MF/IA/GP、MF、IA 又は GP 反復吸入投与時の血漿中 MF、インダカテロール及び GP の薬物動態パラメータ

| 測定対象     | 製剤及び投与量 (µg)        | 例数 | C <sub>max,ss</sub> (pg/mL) | AUC <sub>0-24h,ss</sub> (pg・hr/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
|----------|---------------------|----|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|
| MF       | MF/IA/GP 160/150/50 | 33 | 215 ± 37.0                  | 1910 ± 287                         | 1.00 [0.25, 3.00]    |
|          | MF 190              | 32 | 192 ± 47.6                  | 1700 ± 421                         | 1.50 [0.25, 3.00]    |
| インダカテロール | MF/IA/GP 160/150/50 | 31 | 311 ± 72.9                  | 1910 ± 377                         | 0.25 [0.25, 0.50]    |
|          | IA 150              | 33 | 308 ± 74.4                  | 2110 ± 460                         | 0.25 [0.25, 0.33]    |
| GP       | MF/IA/GP 160/150/50 | 31 | 220 ± 95.5                  | 597 ± 148                          | 0.08 [0.08, 0.12]    |
|          | GP 50               | 36 | 189 ± 87.0                  | 609 ± 147                          | 0.08 [0.08, 0.25]    |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

## 6.2.2 喘息患者における検討

### 6.2.2.1 MF 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-6 申請品目①、5.3.4.2-7 申請品目② : QMF149E2201 試験 [2012 年 7 月～2013 年 7 月])

喘息患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.1.1 参照) において、ブリーズヘラーを用いた MF 単剤 80 µg 若しくは 320 µg 又はツイストヘラーを用いた既承認の MF 製剤 200 µg 若しくは 800 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 MF 反復吸入投与時の血漿中 MF の薬物動態パラメータ

| 吸入器     | MF 投与量 (µg) | 測定時点 (日) | 例数 | C <sub>max</sub> (pg/mL) | AUC <sub>last</sub> (pg・hr/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
|---------|-------------|----------|----|--------------------------|--------------------------------|----------------------|
| ブリーズヘラー | 80          | 1        | 22 | 31.2 ± 14.6              | 255 ± 124                      | 0.96 [0.50, 3.88]    |
|         |             | 28       | 26 | 54.7 ± 52.8              | 493 ± 467                      | 0.98 [0.47, 12.0]    |
| ツイストヘラー | 200         | 1        | 23 | 41.8 ± 22.3              | 484 ± 279                      | 1.07 [0.68, 23.7]    |
|         |             | 28       | 23 | 63.4 ± 27.3              | 672 ± 327                      | 1.02 [0.37, 4.05]    |
| ブリーズヘラー | 320         | 1        | 21 | 83.3 ± 35.5              | 723 ± 329                      | 0.98 [0.38, 12.0]    |
|         |             | 28       | 23 | 133 ± 51.5               | 1230 ± 465                     | 0.97 [0.48, 4.08]    |
| ツイストヘラー | 800         | 1        | 26 | 86.4 ± 54.5              | 1010 ± 696                     | 1.03 [0.42, 11.7]    |
|         |             | 28       | 25 | 132 ± 58.0               | 1490 ± 716                     | 1.00 [0.43, 12.1]    |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

### 6.2.2.2 IA 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-1 : QMF149E2203 試験 [2012 年 8 月～2013 年 7 月])

喘息患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.1.2 参照) において、IA 75 µg 又は 150 µg を 1 日 1 回 12 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 IA 反復吸入投与時の血漿中インダカテロールの薬物動態パラメータ

| IA 投与量 (µg) | 測定時点 (日) | 集団      | 例数 | C <sub>max</sub> (pg/mL) | AUC <sub>last</sub> (pg・hr/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
|-------------|----------|---------|----|--------------------------|--------------------------------|----------------------|
| 75          | 1        | 全体集団    | 20 | 70.7 ± 29.1              | 274 ± 145                      | 0.29 [0.22, 0.60]    |
|             |          | 日本人部分集団 | 12 | 81.3 ± 26.1              | 302 ± 124                      | 0.29 [0.22, 0.50]    |
|             | 14       | 全体集団    | 21 | 129 ± 48.6               | 1090 ± 343                     | 0.25 [0.02, 1.00]    |
|             |          | 日本人部分集団 | 12 | 137 ± 57.0               | 1080 ± 266                     | 0.26 [0.18, 0.47]    |
| 150         | 1        | 全体集団    | 20 | 164 ± 69.5               | 728 ± 211                      | 0.31 [0.17, 0.87]    |
|             |          | 日本人部分集団 | 9  | 213 ± 71.7               | 852 ± 170                      | 0.30 [0.17, 0.57]    |
|             | 14       | 全体集団    | 21 | 285 ± 108                | 2060 ± 615                     | 0.28 [0.00, 0.52]    |
|             |          | 日本人部分集団 | 10 | 249 ± 107                | 1910 ± 730                     | 0.29 [0.00, 0.48]    |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

### 6.2.2.3 MF/IA 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 申請品目①：CQVM149B2303 試験〔2017 年 3 月～2018 年 11 月〕）

喘息患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（7.2.1 参照）において、ブリーズヘラーを用いて MF/IA 80/150  $\mu\text{g}$  又はツイストヘラーを用いた既承認の MF 製剤 200  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 12 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、血漿中濃度推移は表 21 のとおりであった。

表 21 MF/IA 又は MF 反復吸入投与時の MF 及びインダカテロールの血漿中濃度推移（ $\text{pg/mL}$ ）

| 測定対象     | 吸入器     | 製剤及び投与量（ $\mu\text{g}$ ） | 集団      | 4 週後                    |                           |                          | 12 週後                   |                           |                          |
|----------|---------|--------------------------|---------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
|          |         |                          |         | 投与 25 分前                | 投与 15 分後                  | 投与 1 時間後                 | 投与 25 分前                | 投与 15 分後                  | 投与 1 時間後                 |
| MF       | ブリーズヘラー | MF/IA 80/150             | 全体集団    | 9.6 $\pm$ 18.3<br>(38)  | 46.9 $\pm$ 17.1<br>(38)   | 56.0 $\pm$ 35.6<br>(38)  | 7.2 $\pm$ 7.4<br>(36)   | 47.6 $\pm$ 17.2<br>(35)   | 53.4 $\pm$ 13.3<br>(36)  |
|          |         |                          | 日本人部分集団 | 25.0 $\pm$ 48.7<br>(5)  | 59.3 $\pm$ 38.1<br>(5)    | 65.3 $\pm$ 37.0<br>(5)   | 4.9 $\pm$ 2.9<br>(6)    | 47.2 $\pm$ 10.4<br>(6)    | 51.9 $\pm$ 16.0<br>(6)   |
|          | ツイストヘラー | MF 200                   | 全体集団    | 10.8 $\pm$ 10.2<br>(34) | 34.1 $\pm$ 16.9<br>(37)   | 44.5 $\pm$ 19.5<br>(37)  | 19.6 $\pm$ 39.3<br>(34) | 55.6 $\pm$ 50.1<br>(36)   | 66.2 $\pm$ 59.8<br>(36)  |
|          |         |                          | 日本人部分集団 | 23.3 $\pm$ 22.0<br>(4)  | 49.0 $\pm$ 15.0<br>(4)    | 63.0 $\pm$ 22.9<br>(4)   | 14.6 $\pm$ 14.1<br>(4)  | 68.7 $\pm$ 29.0<br>(4)    | 71.8 $\pm$ 28.1<br>(4)   |
| インダカテロール | ブリーズヘラー | MF/IA 80/150             | 全体集団    | 86.3 $\pm$ 40.8<br>(38) | 330.0 $\pm$ 102.6<br>(38) | 220.8 $\pm$ 86.5<br>(38) | 84.9 $\pm$ 26.8<br>(34) | 303.6 $\pm$ 109.4<br>(35) | 210.9 $\pm$ 66.4<br>(35) |
|          |         |                          | 日本人部分集団 | 89.5 $\pm$ 78.9<br>(5)  | 370.4 $\pm$ 101.3<br>(5)  | 221.7 $\pm$ 80.4<br>(5)  | 63.4 $\pm$ 33.1<br>(5)  | 301.0 $\pm$ 132.7<br>(6)  | 162.9 $\pm$ 82.4<br>(6)  |

平均値  $\pm$  標準偏差（測定例数）

### 6.2.2.4 MF/IA 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 申請品目①、CTD 5.3.5.1-2 申請品目②：CQVM149B2301 試験〔2015 年 12 月～2019 年 6 月〕）

喘息患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（7.2.2 参照）において、ブリーズヘラーを用いて MF/IA 160/150  $\mu\text{g}$  若しくは 320/150  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回、又はツイストヘラーを用いて MF 400  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回若しくは 1 日 2 回、52 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、血漿中濃度推移は表 22 のとおりであった。

表 22 MF/IA 又は MF 反復吸入投与時の MF 及びインダカテロールの血漿中濃度推移 (pg/mL)

| 測定対象     | 吸入器     | 製剤及び投与量 (μg)         | 集団      | 4 週後             |                    |                   | 12 週後              |                    |                    |
|----------|---------|----------------------|---------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          |         |                      |         | 投与 25 分前         | 投与 15 分後           | 投与 1 時間後          | 投与 25 分前           | 投与 15 分後           | 投与 1 時間後           |
| MF       | ブリーズヘラー | MF/IA 160/150        | 全体集団    | 17.7 ± 20.5 (66) | 94.2 ± 37.0 (67)   | 107.3 ± 38.0 (66) | 17.4 ± 25.2 (68)   | 90.6 ± 40.8 (68)   | 101.5 ± 43.1 (67)  |
|          |         |                      | 日本人部分集団 | 28.3 ± 15.8 (5)  | 131.1 ± 49.8 (5)   | 155.2 ± 42.4 (5)  | 29.5 ± 6.6 (5)     | 117.5 ± 37.3 (5)   | 126.7 ± 76.9 (5)   |
|          |         | MF/IA 320/150        | 全体集団    | 28.0 ± 20.7 (54) | 136.7 ± 64.5 (52)  | 166.4 ± 70.4 (52) | 49.2 ± 102.2 (50)  | 160.8 ± 115.9 (51) | 193.3 ± 124.7 (50) |
|          |         |                      | 日本人部分集団 | 38.0 ± 22.6 (6)  | 153.6 ± 58.8 (7)   | 208.4 ± 67.0 (7)  | 25.0 ± 17.1 (7)    | 154.3 ± 56.2 (7)   | 203.6 ± 64.8 (7)   |
|          | ツイストヘラー | MF 400               | 全体集団    | 15.7 ± 13.6 (72) | 39.5 ± 21.3 (70)   | 49.5 ± 23.9 (71)  | 14.8 ± 13.0 (67)   | 38.0 ± 21.7 (66)   | 50.0 ± 25.2 (67)   |
|          |         |                      | 日本人部分集団 | 21.1 ± 10.0 (6)  | 41.2 ± 26.1 (5)    | 45.1 ± 25.9 (6)   | 18.9 ± 13.4 (6)    | 35.0 ± 17.2 (5)    | 44.8 ± 23.7 (5)    |
|          |         | MF 800 <sup>a)</sup> | 全体集団    | 39.6 ± 29.3 (52) | 65.0 ± 46.3 (53)   | 78.4 ± 48.2 (53)  | 40.4 ± 31.0 (52)   | 68.3 ± 40.1 (52)   | 76.2 ± 42.0 (52)   |
|          |         |                      | 日本人部分集団 | 47.0, 96.6       | 67.3, 161.0        | 64.1, 165.0       | 121.3 ± 45.6 (3)   | 165.0 ± 42.0 (3)   | 169.7 ± 45.1 (3)   |
| インダカテロール | ブリーズヘラー | MF/IA 160/150        | 全体集団    | 87.5 ± 39.6 (63) | 345.5 ± 141.6 (64) | 235.1 ± 93.3 (60) | 92.2 ± 63.7 (65)   | 341.8 ± 119.7 (65) | 232.6 ± 86.2 (66)  |
|          |         |                      | 日本人部分集団 | 105.6 ± 18.2 (5) | 481.6 ± 110.1 (5)  | 280.2 ± 47.5 (5)  | 110.5 ± 38.7 (5)   | 468.4 ± 86.9 (5)   | 292.0 ± 74.5 (5)   |
|          |         | MF/IA 320/150        | 全体集団    | 83.4 ± 46.4 (53) | 315.1 ± 128.1 (50) | 235.1 ± 94.0 (48) | 132.2 ± 195.9 (51) | 300.2 ± 117.9 (49) | 228.8 ± 82.8 (50)  |
|          |         |                      | 日本人部分集団 | 100.3 ± 50.3 (7) | 447.6 ± 177.4 (7)  | 281.1 ± 125.4 (7) | 96.7 ± 57.5 (7)    | 330.9 ± 154.6 (7)  | 247.1 ± 117.4 (7)  |

平均値±標準偏差 (測定例数)、2 例以下の場合は個別値

a) MF 400 μg の 1 日 2 回吸入投与

#### 6.2.2.5 MF/IA/GP 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 申請品目①、CTD 5.3.5.1-1 申請品目② : CQVM149B2302 試験 [2015 年 12 月～2019 年 6 月])

喘息患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.2.3 参照) において、MF/IA/GP 80/150/50 μg 若しくは 160/150/50 μg、又は MF/IA 160/150 μg 若しくは 320/150 μg を 1 日 1 回 52 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討され、血漿中濃度推移は表 23 のとおりであった。

表 23 MF/IA/GP 又は MF/IA 反復吸入投与時の MF、インダカテロール及び GP の血漿中濃度推移 (pg/mL)

| 測定対象     | 製剤及び投与量 (µg)        | 集団  | 4 週後             |                    |                    |                    | 12 週後             |                    |                    |                    |
|----------|---------------------|-----|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          |                     |     | 投与 25 分前         | 投与 2 分後            | 投与 15 分後           | 投与 1 時間後           | 投与 25 分前          | 投与 2 分後            | 投与 15 分後           | 投与 1 時間後           |
| MF       | MF/IA/GP 80/150/50  | 全体  | 18.2 ± 19.8 (49) | 72.2 ± 41.4 (48)   | 106.1 ± 48.8 (50)  | 109.9 ± 36.2 (51)  | 19.1 ± 25.7 (48)  | 80.9 ± 44.2 (49)   | 100.1 ± 36.8 (46)  | 108.7 ± 31.5 (48)  |
|          |                     | 日本人 | 14.7 ± 5.8 (5)   | 83.1 ± 31.5 (5)    | 110.9 ± 32.6 (5)   | 133.0 ± 48.9 (5)   | 12.3 ± 6.1 (5)    | 59.3 ± 41.4 (5)    | 103.5 ± 52.2 (5)   | 100.3 ± 27.5 (5)   |
|          | MF/IA/GP 160/150/50 | 全体  | 32.4 ± 29.1 (51) | 134.8 ± 62.6 (51)  | 174.8 ± 73.2 (49)  | 189.8 ± 67.9 (52)  | 33.2 ± 33.8 (46)  | 113.4 ± 57.1 (40)  | 173.1 ± 75.1 (41)  | 185.3 ± 77.3 (44)  |
|          |                     | 日本人 | 26.0, 40.5       | 83.0, 200.0        | 133.0, 228.0       | 197.0, 284.0       | 22.1, 29.5        | 115.0, 195.0       | 180.0, 193.0       | 221.0, 290.0       |
|          | MF/IA 160/150       | 全体  | 28.4 ± 33.2 (60) | 64.5 ± 46.3 (58)   | 85.8 ± 45.8 (50)   | 97.7 ± 49.1 (60)   | 23.7 ± 28.4 (53)  | 62.4 ± 33.5 (54)   | 81.3 ± 38.7 (46)   | 90.6 ± 36.2 (54)   |
|          |                     | 日本人 | 22.5 ± 4.1 (3)   | 64.1 ± 23.8 (3)    | 93.3 ± 25.4 (3)    | 113.1 ± 16.7 (3)   | 21.1 ± 8.5 (3)    | 48.4 ± 19.3 (3)    | 69.3 ± 27.7 (3)    | 91.5 ± 12.8 (3)    |
|          | MF/IA 320/150       | 全体  | 35.2 ± 38.7 (57) | 97.5 ± 55.1 (54)   | 142.4 ± 64.3 (51)  | 153.4 ± 55.5 (55)  | 36.8 ± 38.6 (58)  | 90.3 ± 48.6 (55)   | 142.8 ± 49.4 (52)  | 152.5 ± 50.5 (58)  |
|          |                     | 日本人 | 49.6 ± 42.2 (3)  | 112.1 ± 46.7 (3)   | 169.3 ± 92.7 (3)   | 200.7 ± 64.4 (3)   | 12.1, 46.5        | 67.8, 102.0        | 114.0, 188.0       | 169.0, 178.0       |
| インダカテロール | MF/IA/GP 80/150/50  | 全体  | 77.6 ± 35.6 (49) | 136.8 ± 87.5 (48)  | 264.2 ± 102.2 (49) | 200.3 ± 81.2 (51)  | 101.0 ± 56.6 (48) | 156.1 ± 76.1 (46)  | 284.4 ± 99.6 (44)  | 204.7 ± 65.9 (49)  |
|          |                     | 日本人 | 87.6 ± 26.0 (4)  | 150.2 ± 66.7 (4)   | 427.0 ± 27.9 (4)   | 239.8 ± 22.4 (5)   | 93.4 ± 26.4 (5)   | 136.4 ± 64.2 (5)   | 331.4 ± 105.8 (5)  | 202.6 ± 51.8 (5)   |
|          | MF/IA/GP 160/150/50 | 全体  | 89.1 ± 45.8 (52) | 163.1 ± 104.9 (47) | 267.0 ± 119.6 (47) | 209.7 ± 108.2 (49) | 96.8 ± 49.8 (48)  | 155.9 ± 100.3 (44) | 280.0 ± 126.7 (43) | 213.9 ± 102.9 (46) |
|          |                     | 日本人 | 94.9, 119.0      | 124.0, 269.0       | 363.0, 612.0       | 257.0, 343.0       | 119.0, 126.0      | 167.0, 183.0       | 434.0, 578.0       | 283.0, 355.0       |
|          | MF/IA 160/150       | 全体  | 83.9 ± 39.2 (57) | 160.5 ± 133.8 (51) | 269.1 ± 143.5 (54) | 208.6 ± 120.9 (57) | 86.9 ± 45.0 (48)  | 137.3 ± 88.3 (49)  | 266.7 ± 112.4 (45) | 199.3 ± 81.9 (49)  |
|          |                     | 日本人 | 80.5 ± 15.2 (3)  | 95.2 ± 18.0 (3)    | 371.7 ± 87.5 (3)   | 205.7 ± 35.9 (3)   | 90.8 ± 27.3 (3)   | 105.2 ± 26.0 (3)   | 291.3 ± 33.3 (3)   | 201.0 ± 53.1 (3)   |
|          | MF/IA 320/150       | 全体  | 80.8 ± 67.7 (57) | 125.8 ± 84.7 (55)  | 259.3 ± 124.3 (54) | 188.0 ± 79.5 (53)  | 83.5 ± 41.7 (56)  | 143.4 ± 97.3 (55)  | 261.5 ± 93.7 (53)  | 197.4 ± 72.4 (56)  |
|          |                     | 日本人 | 94.6 ± 46.5 (3)  | 138.8 ± 99.2 (3)   | 290.3 ± 49.5 (3)   | 224.3 ± 54.2 (3)   | 61.1, 138.0       | 83.6, 155.0        | 281.0, 357.0       | 215.0, 271.0       |
| GP       | MF/IA/GP 80/150/50  | 全体  | 10.4 ± 5.3 (48)  | 149.8 ± 99.3 (48)  | 114.4 ± 62.1 (47)  | 58.3 ± 25.6 (49)   | 12.3 ± 7.5 (46)   | 147.7 ± 112.3 (47) | 109.2 ± 52.8 (45)  | 55.2 ± 19.1 (46)   |
|          |                     | 日本人 | 13.7 ± 4.5 (5)   | 304.0 ± 75.0 (5)   | 143.0 ± 58.0 (5)   | 66.6 ± 18.8 (5)    | 15.1 ± 7.1 (5)    | 168.8 ± 103.4 (5)  | 132.4 ± 45.5 (5)   | 57.8 ± 9.3 (5)     |
|          | MF/IA/GP 160/150/50 | 全体  | 14.4 ± 17.6 (47) | 143.3 ± 105.9 (46) | 106.8 ± 53.1 (44)  | 62.7 ± 28.8 (44)   | 13.3 ± 11.3 (42)  | 139.9 ± 116.7 (40) | 109.3 ± 62.3 (39)  | 60.5 ± 32.5 (41)   |
|          |                     | 日本人 | 11.6, 18.6       | 367.0, 593.0       | 192.0, 275.0       | 79.7, 97.0         | 10.6, 28.0        | 496.0, 598.0       | 232.0, 317.0       | 81.8, 97.9         |

平均値 ± 標準偏差 (測定例数)、2 例以下の場合は個別値

### 6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (CQMF149E2201 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (CQVM149B2301、CQVM149B2302 試験及び CQVM149B2303 試験) から得られた血漿中 MF 濃度データ (計 687 例、4,858 測定点)、血漿中インダカテロール濃度データ (計 359 例、2,245 測定点) 及び血漿中 GP 濃度データ (計 101 例、701 測定点) を用いて、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析が実施された。

最終モデルは、MF 及びインダカテロールでは 0 次、1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデル、GP では急速静注及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、MF 及びインダカテロールでは Q/F 及び V<sub>p</sub>/F に対して体重が、GP では CL/F、V<sub>c</sub>/F、Q/F 及び V<sub>p</sub>/F に対して体重がそれぞれ共変量として組み込まれた。

最終モデルから推定された CL/F 及び V<sub>c</sub>/F [相対標準誤差] は、MF で 210 L/h [2.8%] 及び 1800 L [5.2%]、インダカテロールで 54 L/h [3%] 及び 600 L [4.7%]、GP で 89 L/h [4.2%] 及び 440 L [6.2%] であった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物間相互作用について

申請者は、MF 及び IA 並びに MF、IA 及び GP の薬物間相互作用について、海外第 I 相試験 (QMF149E2102 及び CQVM149B2102 試験) において MF/IA 又は MF/IA/GP 投与時と各成分の単剤投与時の  $C_{\max,ss}$  及び  $AUC_{0-24h,ss}$  が同程度であったこと (表 16 及び表 18) から、個々の成分間で薬物相互作用は生じないと説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、また、海外第 II 相試験 (CQVM149B2203 試験) において IA と IM の  $C_{\max,ss}$  及び  $AUC_{0-24h,ss}$  が同程度であったこと (表 14) も踏まえ、MF/IA 又は MF/IA/GP についての併用薬剤や特定の背景を有する患者に係る注意喚起等に関しては、既承認の MF 単剤、IM 単剤、GP 単剤及びこれらの成分を含む配合剤と同様の注意喚起を行うことが適切である。

### 6.R.2 民族差について

申請者は、MF/IA 及び MF/IA/GP 投与時の各成分の薬物動態の民族差について以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (QMF149E1101 及び CQVM149B1101 試験) において、投与 14 日目の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の外国人に対する日本人の幾何平均値の比は、MF で 1.07~1.30、インダカテロールで 1.17~1.31、GP で 1.05~1.54 であり、いずれの成分についても外国人と比較し日本人において曝露量が高い傾向が認められた (表 15 及び表 17)。母集団薬物動態解析で MF、インダカテロール、GP のいずれの共変量にも体重が含まれていること (6.2.3 参照)、QMF149E1101 及び CQVM149B1101 試験では外国人の平均体重が日本人と比較し高い傾向が認められたこと (QMF149E1101 試験: 外国人 74.2 kg、日本人 65.1 kg、CQVM149B1101 試験: 外国人 75.0 kg、日本人 68.3 kg) を踏まえると、MF 及びインダカテロールの曝露量の差異は平均体重の違いによるものであり、民族差に起因するものではないと考える。GP の曝露量における外国人と日本人との差異は、他の 2 成分において認められた差異よりも大きい傾向が認められたが、既承認の GP 単剤及び IM/GP 配合剤においても同様の傾向がみられること (平成 24 年 8 月 21 日付け審査報告書「シーブリ吸入用カプセル 50  $\mu$ g」、平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「ウルティブロ吸入用カプセル」参照) 等を踏まえ、臨床的に問題となる差異ではないと判断した。

また、喘息患者を対象とした国際共同試験 (QMF149E2203 試験、CQVM149B2303 試験、QVM149B2301 試験及び CQVM149B2302 試験) においても、外国人と比較し日本人において各成分の曝露量が高い傾向が認められたが (表 20~表 23)、国際共同試験のデータを用いた母集団薬物動態解析 (6.2.3 参照) により推定した曝露量 ( $C_{\max,ss}$  及び  $AUC_{0-24h,ss}$ ) の外国人に対する日本人の幾何平均値の比は、国内第 I 相試験と同様の結果 (MF でそれぞれ 1.00、インダカテロールで 1.20 及び 1.00、GP で 1.60 及び 1.00) であった。既承認の GP 単剤及び IM/GP 配合剤において認められている曝露量も踏まえ、各成分の薬物動態に臨床的に意味のある民族差は認められていないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人喘息患者が参加した国際共同試験成績を MF/IA 及び MF/IA/GP の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 24 に示す 9 試験が提出された。なお、特に記載のない限り、MF、IA 及び GP の投与量は、それぞれモメタゾンフランカルボン酸エステル、インダカテロール及びグリコピロニウムとしての用量を記載する。また、特に記載のない限り、治験薬はブリーズヘラーを用いて投与された。

表 24 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

| 実施地域 | 試験名                            | 相   | 対象患者                                       | 割付例数                                           | 用法・用量                                                                                                                                                                                                             | 主な評価項目           |
|------|--------------------------------|-----|--------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 国際共同 | QMF149 E2201 試験                | II  | ICS でコントロール不十分な喘息患者                        | ①188<br>②181<br>③184<br>④186                   | 1 日 1 回吸入投与<br>①MF 80 µg (ブリーズヘラー)<br>②MF 200 µg (ツイストヘラー)<br>③MF 320 µg (ブリーズヘラー)<br>④MF 800 µg (ツイストヘラー)                                                                                                        | 有効性<br>安全性<br>PK |
| 国際共同 | QMF149 E2203 試験                | II  | ICS でコントロール不十分な喘息患者                        | ①111<br>②108<br>③116                           | 1 日 1 回吸入投与<br>①IA 75 µg<br>②IA 150 µg<br>③プラセボ                                                                                                                                                                   | 有効性<br>安全性<br>PK |
| 海外   | CQVM149 B2203 試験               | II  | ICS で治療中の喘息患者                              | 54                                             | IA 150 µg、IM 150 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与                                                                                                                                                                           | 有効性<br>安全性<br>PK |
| 国際共同 | CQVM149 B2204 試験 <sup>a)</sup> | II  | ICS/LABA で治療中の喘息患者                         | 148                                            | GP 25 µg、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与                                                                                                                                                                                | 有効性<br>安全性       |
| 国際共同 | CQVM149 B2303 試験 <sup>b)</sup> | III | 低用量の ICS でコントロール不十分な喘息患者                   | ①398 例<br>②404 例                               | 1 日 1 回吸入投与<br>① MF/IA 80/150 µg (ブリーズヘラー)<br>② MF 200 µg (ツイストヘラー)                                                                                                                                               | 有効性<br>安全性       |
| 国際共同 | CQVM149 B2301 試験               | III | 中～高用量の ICS 又は低用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者 | ①439 例<br>②445 例<br>③444 例<br>④442 例<br>⑤446 例 | ① MF/IA 160/150 µg (ブリーズヘラー) を 1 日 1 回吸入投与<br>② MF/IA 320/150 µg (ブリーズヘラー) を 1 日 1 回吸入投与<br>③ MF 400 µg (ツイストヘラー) を 1 日 1 回吸入投与<br>④ MF 400 µg (ツイストヘラー) を 1 日 2 回吸入投与<br>⑤ FP/SX 500/50 µg (ディスカス) を 1 日 2 回吸入投与 | 有効性<br>安全性       |
| 国際共同 | CQVM149 B2302 試験               | III | 中～高用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者            | ①620 例<br>②619 例<br>③617 例<br>④618 例<br>⑤618 例 | ① MF/IA/GP 80/150/50 µg を 1 日 1 回吸入投与<br>② MF/IA/GP 160/150/50 µg を 1 日 1 回吸入投与<br>③ MF/IA 160/150 µg を 1 日 1 回吸入投与<br>④ MF/IA 320/150 µg を 1 日 1 回吸入投与<br>⑤ FP/SX 500/50 µg を 1 日 2 回吸入投与                        | 有効性<br>安全性       |
| 国内   | CQVM149 B1305 試験 <sup>b)</sup> | III | 中～高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用でコントロール不十分な喘息患者   | 51 例                                           | MF/IA 320/150 µg を 1 日 1 回吸入投与                                                                                                                                                                                    | 安全性              |
| 国内   | CQVM149 B1304 試験 <sup>a)</sup> | III | 中～高用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者            | 94 例                                           | MF/IA/GP 160/150/50 µg を 1 日 1 回吸入投与                                                                                                                                                                              | 安全性              |

a) 申請品目②のみ提出

b) 申請品目①のみ提出

### 7.1 第Ⅱ相試験

#### 7.1.1 MF 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-6 申請品目①、5.3.4.2-7 申請品目② : QMF149E2201 試験 [2012 年 7 月～2013 年 7 月])

ICS でコントロール不十分な喘息患者<sup>6)</sup> (目標例数 616 例 [各群 154 例]) を対象に、ブリーズヘラー

<sup>6)</sup> 主な選択基準 : GINA 2010 に基づき持続型喘息と診断され、導入期開始時に①～③を満たしている、12 歳以上 (日本では 18 歳以上) の喘息患者 : ①導入期開始時 4 週間以上前から ICS を一定用量で 4 週間以上使用、②GINA 2010 に基づく喘息コントロール状態が不十分又は不良、③気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 80%以下

を用いた MF 単剤の有効性及び安全性を検討するため、ツイストヘラーを用いた既承認の MF 製剤 (MF TH) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ハンガリー、ウクライナ等の 17 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、ブリーズヘラーを用いて MF 80 µg 若しくは 320 µg、又はツイストヘラーを用いて MF 200 µg (MF TH 200 µg) 若しくは 800 µg (MF TH 800 µg) を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 4 週間と設定された。

無作為化<sup>7)</sup>された 739 例 (MF 80 µg 群 188 例、MF TH 200 µg 群 181 例、MF 320 µg 群 184 例、MF TH 800 µg 群 186 例) のうち、治験薬未投与例 4 例を除く 735 例 (MF 80 µg 群 186 例、MF TH 200 µg 群 180 例、MF 320 µg 群 183 例、MF TH 800 µg 群 186 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、MF 80 µg 群 6.9% (13/188 例)、MF TH 200 µg 群 4.4% (8/181 例)、MF 320 µg 群 3.3% (6/184 例)、MF TH 800 µg 群 5.4% (10/186 例) に認められ、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱 (MF 80 µg 群 3 例、MF TH 200 µg 群 3 例、MF 320 µg 群 3 例、MF TH 800 µg 群 5 例) 等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 73 例 (MF 80 µg 群 19 例、MF TH 200 µg 群 17 例、MF 320 µg 群 18 例、MF TH 800 µg 群 19 例) であった。日本人部分集団における中止例は、MF 80 µg 群 10.5% (2/19 例)、MF TH 200 µg 群 11.1% (2/18 例)、MF TH 800 µg 群 5.3% (1/19 例) に認められ、中止理由は同意撤回 (MF 80 µg 群 2 例)、有害事象 (MF TH 200 µg 群 1 例、MF TH 800 µg 群 1 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> (定義は 10 項参照) について、MF 80 µg 群と MF TH 200 µg 群及び MF 320 µg 群と MF TH 800 µg 群との各対比較の結果は表 25 のとおりであった。また、日本人部分集団の成績は表 26 のとおりであった。

表 25 投与 4 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) (FAS、OC)

| 投与群                                        | MF 80 µg 群                      | MF TH 200 µg 群       | MF 320 µg 群                     | MF TH 800 µg 群       |
|--------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| ベースライン                                     | 1.889 ± 0.701 (186)             | 1.906 ± 0.660 (180)  | 1.790 ± 0.579 (183)             | 1.877 ± 0.607 (186)  |
| 投与 4 週後                                    | 2.208 ± 0.829 (171)             | 2.116 ± 0.722 (165)  | 2.118 ± 0.707 (172)             | 2.175 ± 0.699 (173)  |
| 投与 4 週後 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>            | 2.139 [2.084, 2.194]            | 2.071 [2.016, 2.126] | 2.187 [2.132, 2.242]            | 2.162 [2.107, 2.217] |
| MF TH 群との差 <sup>a)</sup><br>[片側 97.5%信頼区間] | 0.068<br>[−0.000] <sup>b)</sup> |                      | 0.025<br>[−0.043] <sup>b)</sup> |                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、ベースライン値、年齢、喘息コントロール状態、地域を固定効果、地域でネストされた実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

b) 有意水準片側 2.5%、事前に非劣性マージンは−0.0900 L と規定されたが、MF 80 µg 群と MF TH 200 µg 群の比較及び MF 320 µg 群と MF TH 800 µg 群の比較について仮説検定の多重性は調整されていない

<sup>7)</sup> 導入期として、ベースライン時の 4 週間時点の喘息コントロール状態 (GINA 2010) に基づき (a) 又は (b) の治療を 4 週間行った後、  
①ベースライン時の 4 週間～ベースライン時までの間に、気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められ、  
②導入期における MF TH 800 µg の 2 週間吸入投与終了時点と比較し、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> が 5%以上減少かつ ACQ-5 スコアが 1 点以上悪化、を満たす患者が無作為化された [導入期の治療: (a) コントロール不良の患者: 非盲検下で MF TH 800 µg を 1 日 1 回 2 週間吸入投与した後に MF TH 200 µg を 1 日 1 回 2 週間吸入投与、(b) コントロール不十分の患者: 非盲検下で MF TH 800 µg を 1 日 1 回 2 週間吸入投与した後に 2 週間は ICS を投与しないことと設定された。なお以下のいずれか 1 項目が該当するときコントロール不十分とし、3 項目以上が該当するときコントロール不良とする: ①日中の症状が週 2 回を超える、②活動制限あり、③夜間症状/覚醒あり、④レスキュー薬の必要性が週に 2 回を超える、⑤PEF 又は FEV<sub>1</sub> が<80%予測値又は自己最高値]

<sup>8)</sup> 地域が層別因子とされた

表 26 投与 4 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) (FAS、OC、日本人部分集団)

| 投与群                                        | MF 80 µg 群           | MF TH 200 µg 群       | MF 320 µg 群          | MF TH 800 µg 群       |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ベースライン                                     | 1.714 ± 0.572 (19)   | 1.715 ± 0.618 (17)   | 1.687 ± 0.462 (18)   | 1.744 ± 0.497 (19)   |
| 投与 4 週後                                    | 1.994 ± 0.703 (17)   | 2.014 ± 0.651 (16)   | 2.009 ± 0.574 (18)   | 2.054 ± 0.553 (18)   |
| 投与 4 週後 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>            | 1.990 [1.850, 2.130] | 1.936 [1.793, 2.079] | 2.071 [1.973, 2.205] | 2.067 [1.933, 2.201] |
| MF TH 群との差 <sup>a)</sup><br>[片側 97.5%信頼区間] | 0.054<br>[-0.149]    |                      | 0.004<br>[-0.188]    |                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、ベースライン値、年齢、喘息コントロール状態を固定効果、実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

有害事象は、MF 80 µg 群 17.7% (33/186 例)、MF TH 200 µg 群 22.8% (41/180 例)、MF 320 µg 群 20.2% (37/183 例)、MF TH 800 µg 群 17.7% (33/186 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、MF 320 µg 群 1 例 (喘息／肺炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、MF 80 µg 群 0.5% (1/186 例)、MF TH 200 µg 群 1.1% (2/180 例)、MF 320 µg 群 0.5% (1/183 例)、MF TH 800 µg 群 1.1% (2/186 例) に認められた。

副作用は、MF 80 µg 群 3.8% (7/186 例)、MF TH 200 µg 群 5.0% (9/180 例)、MF 320 µg 群 3.8% (7/183 例)、MF TH 800 µg 群 4.3% (8/186 例) に認められた。

表 27 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名        | MF 80 µg 群<br>(186 例) | MF TH 200 µg 群<br>(180 例) | MF 320 µg 群<br>(183 例) | MF TH 800 µg 群<br>(186 例) |
|------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 頭痛         | 6 (3.2)               | 5 (2.8)                   | 5 (2.7)                | 0                         |
| 血中コルチゾール減少 | 4 (2.2)               | 3 (1.7)                   | 5 (2.7)                | 6 (3.2)                   |
| 鼻咽頭炎       | 3 (1.6)               | 7 (3.9)                   | 6 (3.3)                | 2 (1.1)                   |
| 口腔咽頭痛      | 0                     | 4 (2.2)                   | 1 (0.5)                | 0                         |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、MF 80 µg 群 21.1% (4/19 例)、MF TH 200 µg 群 29.4% (5/17 例)、MF 320 µg 群 22.2% (4/18 例)、MF TH 800 µg 群 31.6% (6/19 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (MF 80 µg 群 1 例、MF TH 200 µg 群 2 例、MF 320 µg 群 1 例)、血中コルチゾール減少 (MF 80 µg 群 1 例、MF 320 µg 群 1 例、MF TH 800 µg 群 2 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、MF 80 µg 群 5.3% (1/19 例)、MF TH 200 µg 群 5.9% (1/17 例)、MF 320 µg 群 5.6% (1/18 例)、MF TH 800 µg 群 10.5% (2/19 例) に認められた。

### 7.1.2 IA 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-1 : QMF149E2203 試験 [2012 年 8 月～2013 年 7 月])

ICS でコントロール不十分な喘息患者<sup>9)</sup> (目標例数 330 例 [各群 110 例]) を対象に、IA の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ブルガリア、スロバキア等の 8 の国又は地域で実施された。

<sup>9)</sup> 主な選択基準 : GINA 2011 に基づき持続型喘息と診断され、ベースライン時の 2 週前に①～⑤を満たしている、18 歳以上 75 歳以下の喘息患者 : ①ICS を一定用量で 4 週間以上使用、②気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40～80%、③気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、④ACQ-5 スコア 1.5 以上

用法・用量は、ブリーズヘラーを用いて IA 75 µg、150 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。また試験期間中は、ベースライン時の 2 週間前からツイストヘラーを用いて MF 200 µg を 1 日 1 回併用吸入投与することとされた。

無作為化<sup>10)</sup>された 335 例 (IA 75 µg 群 111 例、IA 150 µg 群 108 例、プラセボ群 116 例) のうち、治験薬未投与例 2 例を除く 333 例 (IA 75 µg 群 110 例、IA 150 µg 群 108 例、プラセボ群 115 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、IA 75 µg 群 6.3% (7/111 例)、IA 150 µg 群 1.9% (2/108 例)、プラセボ群 7.8% (9/116 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (IA 75 µg 群 3 例、IA 150 µg 群 1 例、プラセボ群 5 例) 等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 74 例 (IA 75 µg 群 25 例、IA 150 µg 群 24 例、プラセボ群 25 例) であった。日本人部分集団における中止例は、IA 75 µg 群 4.0% (1/25 例)、IA 150 µg 群 4.2% (1/24 例)、プラセボ群 4.0% (1/25 例) に認められ、中止理由は有害事象 (IA 150 µg 群 1 例、プラセボ群 1 例)、医師判断 (IA 75 µg 群 1 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 28 のとおりであった。また、日本人部分集団の成績は表 29 のとおりであった。

表 28 投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

| 投与群                              | IA 75 µg 群           | IA 150 µg 群          | プラセボ群               |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| ベースライン                           | 1.932 ± 0.655 (110)  | 2.122 ± 0.663 (108)  | 2.033 ± 0.654 (114) |
| 投与 12 週後                         | 2.120 ± 0.663 (101)  | 2.319 ± 0.697 (105)  | 2.136 ± 0.654 (105) |
| ベースラインからの変化量                     | 0.160 ± 0.317 (101)  | 0.182 ± 0.251 (105)  | 0.085 ± 0.267 (105) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | 0.080 [0.013, 0.147] | 0.106 [0.040, 0.172] |                     |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、地域、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、ベースライン値、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub>、気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、地域でネストされた実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

表 29 投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC、日本人部分集団)

| 投与群                              | IA 75 µg 群           | IA 150 µg 群           | プラセボ群              |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|
| ベースライン                           | 1.796 ± 0.590 (25)   | 2.035 ± 0.651 (24)    | 1.875 ± 0.691 (25) |
| 投与 12 週後                         | 2.045 ± 0.645 (24)   | 2.240 ± 0.650 (23)    | 2.061 ± 0.681 (24) |
| ベースラインからの変化量                     | 0.263 ± 0.207 (24)   | 0.165 ± 0.237 (23)    | 0.154 ± 0.269 (24) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | 0.114 [0.004, 0.224] | 0.032 [-0.080, 0.145] |                    |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、ベースライン値、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub>、気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

有害事象は、IA 75 µg 群 35.5% (39/110 例)、IA 150 µg 群 27.8% (30/108 例)、プラセボ群 39.1% (45/115 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、IA 75 µg 群 2 例 (臍ヘルニア、喘息/気管支炎各 1 例)、プラセボ群 2 例 (喘息/心房粗動、脳梗塞各 1 例) に認められ、このうち心房粗動は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、IA 75 µg 群 2.7% (3/110 例)、IA 150 µg 群 0.9% (1/108 例)、プラセボ群 4.3% (5/115 例) に認められた。

<sup>10)</sup>ベースライン時 2 週間前から MF TH 200 µg を 1 日 1 回 2 週間吸入投与後、ベースライン時に ACQ-5 スコアが 1.5 以上の患者が無作為化された

副作用は、IA 75 µg 群 1.8% (2/110 例)、IA 150 µg 群 2.8% (3/108 例)、プラセボ群 4.3% (5/115 例) に認められた。

表 30 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名   | IA 75 µg 群<br>(110 例) | IA 150 µg 群<br>(108 例) | プラセボ群<br>(115 例) |
|-------|-----------------------|------------------------|------------------|
| 喘息    | 9 (8.2)               | 9 (8.3)                | 12 (10.4)        |
| 鼻咽頭炎  | 7 (6.4)               | 6 (5.6)                | 9 (7.8)          |
| 頭痛    | 5 (4.5)               | 2 (1.9)                | 4 (3.5)          |
| 気管支炎  | 3 (2.7)               | 1 (0.9)                | 2 (1.7)          |
| 筋肉痛   | 3 (2.7)               | 0                      | 0                |
| 咽頭炎   | 1 (0.9)               | 1 (0.9)                | 4 (3.5)          |
| 上気道感染 | 1 (0.9)               | 1 (0.9)                | 4 (3.5)          |
| 鼻炎    | 0                     | 3 (2.8)                | 0                |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、IA 75 µg 群 40.0% (10/25 例)、IA 150 µg 群 37.5% (9/24 例)、プラセボ群 32.0% (8/25 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (IA 75 µg 群 4 例、IA 150 µg 群 2 例、プラセボ群 2 例)、喘息 (IA 75 µg 群 2 例、IA 150 µg 群 3 例、プラセボ群 2 例) であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 4.0% (1/25 例、脳梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、IA 150 µg 群 4.2% (1/24 例)、プラセボ群 4.0% (1/25 例) に認められた。

副作用は、IA 75 µg 群 4.0% (1/25 例)、IA 150 µg 群 4.2% (1/24 例) に認められた。

### 7.1.3 IA 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-4 : CQVM149B2203 試験 [2017 年 9 月～2018 年 1 月])

ICS で治療中の喘息患者<sup>11)</sup> (目標例数 54 例) を対象に、IA 及び IM の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験が米国で実施された。

用法・用量は、IA 150 µg、IM 150 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 14 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 7～14 日と設定された。また試験期間中は、ICS を治験組入れ前から使用していた一定用量で併用することとされた。

54 例が 1 期目に IA、IM 又はプラセボの各処置に無作為化された。3 期目終了時点における各治験薬の投与例数は、IA 投与期 52 例、IM 投与期 51 例、プラセボ投与期 53 例であり、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 5.6% (3/54 例) に認められ、中止理由は治験実施計画書からの逸脱 (2 例)、有害事象 (1 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 2 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> は表 31 のとおりであった。

<sup>11)</sup> 主な選択基準：①1 年以上前に喘息と診断され、②ICS を一定用量で 4 週間以上使用している、③気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50～90%、④気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、18 歳以上の喘息患者

表 31 投与 2 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) (有効性解析対象集団、OC)

| 投与期                                | IA 投与期               | IM 投与期               | プラセボ投与期              |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup>               | 2.275 ± 0.746 (51)   | 2.322 ± 0.776 (51)   | 2.294 ± 0.760 (51)   |
| 投与 2 週後                            | 2.432 ± 0.734 (49)   | 2.476 ± 0.758 (47)   | 2.409 ± 0.686 (41)   |
| 投与 2 週後 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>    | 2.404 [2.196, 2.611] | 2.443 [2.236, 2.651] | 2.257 [2.049, 2.465] |
| プラセボ投与期との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> | 0.146 [0.090, 0.203] | 0.186 [0.129, 0.243] |                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 各投与期の初回投与前値 (投与 1 時間前の測定値)

b) 処置、投与期及び投与順序を固定効果、投与順序にネスト化した被験者を変量効果とした線型混合効果モデル

有害事象は、IA 投与期 13.5% (7/52 例)、IM 投与期 27.5% (14/51 例)、プラセボ投与期 17.0% (9/53 例) に認められ、主な事象は咳嗽 (IM 投与期 12 例、プラセボ投与期 1 例)、上気道感染 (IA 投与期 2 例、IM 投与期 1 例、プラセボ投与期 2 例) であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、IA 投与期 1 例 (レンサ球菌性咽頭炎／副鼻腔炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、IA 投与期 1 例に認められた。

副作用は、IA 投与期 1.9% (1/52 例)、IM 投与期 23.5% (12/51 例)、プラセボ投与期 1.9% (1/53 例) に認められた。

#### 7.1.4 GP 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-6 申請品目② : CQVM149B2204 試験 [2017 年 5 月～2017 年 12 月])

ICS/LABA で治療中の喘息患者<sup>12)</sup> (目標例数 144 例) を対象に、GP の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験が日本、米国、ドイツ等の 6 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、GP 25 µg、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 7 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 10～14 日と設定された。また試験期間中は、治験組入れ前に使用していた ICS/LABA の用量に基づき<sup>13)</sup>、ベースライン時の 3 週間前から ICS を一定用量で併用することとされた。

148 例が 1 期目に GP 25 µg、50 µg 又はプラセボの各処置に無作為化された。3 期目終了時点における各治験薬の投与例数は、GP 25 µg 投与期 146 例、GP 50 µg 投与期 147 例、プラセボ投与期 146 例であり、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 2.7% (4/148 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (2 例) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 16 例 (各投与期 16 例) であり、日本人部分集団における中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 1 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> は表 32 のとおりであった。また、日本人部分集団の成績は表 33 のとおりであった。

<sup>12)</sup> 主な選択基準 : ①1 年以上前に喘息と診断され、②ICS/LABA を一定用量で 4 週間以上使用している、③気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50～80%、④気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、18 歳以上 65 歳以下の喘息患者

<sup>13)</sup> 低用量 (FP 100～250 µg/日相当) の ICS/LABA を使用していた患者は等価のブデソニド (200～400 µg/日) へ、中用量 (FP 250～500 µg/日相当) の ICS/LABA を使用していた患者は等価のブデソニド (400 超～800 µg/日) へ、高用量 (FP 500 µg 超/日相当) の ICS/LABA を使用していた患者は等価のブデソニド (800 µg 超/日) へ、ベースライン時の 3 週間前から切り換えることとされた

表 32 投与 1 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) (FAS、OC)

| 投与期                                | GP 25 µg 投与期         | GP 50 µg 投与期         | プラセボ投与期              |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup>               | 2.268 ± 0.605 (142)  | 2.263 ± 0.611 (144)  | 2.259 ± 0.611 (146)  |
| 投与 1 週後                            | 2.397 ± 0.657 (142)  | 2.397 ± 0.667 (144)  | 2.297 ± 0.675 (146)  |
| 投与 1 週後 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>    | 2.392 [2.343, 2.441] | 2.392 [2.343, 2.441] | 2.303 [2.255, 2.351] |
| プラセボ投与期との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> | 0.090 [0.047, 0.132] | 0.089 [0.047, 0.132] |                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 1 期目の初回投与前値 (投与 45 分前及び 15 分前の測定値の平均値)

b) 投与期、処置及び投与順、ベースライン値を固定効果、投与順序にネスト化した被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

表 33 投与 1 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) (FAS、OC、日本人部分集団)

| 投与期                                | GP 25 µg 投与期         | GP 50 µg 投与期         | プラセボ投与期              |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup>               | 2.279 ± 0.543 (16)   | 2.279 ± 0.543 (16)   | 2.279 ± 0.543 (16)   |
| 投与 1 週後                            | 2.430 ± 0.550 (16)   | 2.414 ± 0.536 (16)   | 2.352 ± 0.564 (16)   |
| 投与 1 週後 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>    | 2.453 [2.365, 2.541] | 2.443 [2.355, 2.531] | 2.353 [2.266, 2.440] |
| プラセボ投与期との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> | 0.100 [0.037, 0.162] | 0.090 [0.024, 0.155] |                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 1 期目の初回投与前値 (投与 45 分前及び 15 分前の測定値の平均値)

b) 投与期、処置及び投与順、ベースライン値を固定効果、投与順序にネスト化した被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

有害事象は、GP 25 µg 投与期 11.6% (17/146 例)、GP 50 µg 投与期 12.9% (19/147 例)、プラセボ投与期 13.7% (20/146 例) に認められ、主な事象は頭痛 (GP 25 µg 投与期 2 例、GP 50 µg 投与期 5 例、プラセボ投与期 2 例)、上咽頭炎 (GP 25 µg 投与期 1 例、GP 50 µg 投与期 2 例、プラセボ投与期 3 例)、上気道感染 (GP 25 µg 投与期 3 例、GP 50 µg 投与期 1 例、プラセボ投与期 1 例) であった。

死亡は GP 25 µg 投与期に 1 例 (自殺既遂) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は GP 50 µg 投与期 1 例 (膝蓋大腿関節痛症候群) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、GP 25 µg 投与期 1 例に認められた。

副作用は、GP 25 µg 投与期 0.7% (1/146 例)、GP 50 µg 投与期 0.7% (1/147 例)、プラセボ投与期 2.1% (3/146 例) に認められた。

日本人部分集団における有害事象は、GP 25 µg 投与期 1 例 (上咽頭炎) に認められた。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 MF/IA 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 申請品目① : CQVM149B2303 試験 [2017 年 3 月～2018 年 11 月])

低用量 ICS でコントロール不十分な喘息患者<sup>14)</sup> (目標例数 750 例 [各群 375 例]) を対象に、MF/IA の有効性及び安全性を検討するため、ツイストヘラーを用いた既承認の MF 製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ハンガリー、ドイツ等の 22 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、ブリーズヘラーを用いて MF/IA 80/150 µg (MF/IA 低用量) 又はツイストヘラーを用いて MF 200 µg (MF 低用量) を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

<sup>14)</sup> 主な選択基準 : ①3 カ月以上前に喘息と診断され、②低用量 ICS (FP 100～250 µg/日相当) を一定用量で 1 カ月以上使用している、③気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 60%以上 90%未満、④気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、12 歳以上 (日本では 16 歳以上) 75 歳以下の喘息患者

無作為化<sup>15)16)</sup>された 802 例（MF/IA 低用量群 398 例、MF 低用量群 404 例）のうち、治験薬未投与例 7 例を除く 795 例（MF/IA 低用量群 396 例、MF 低用量群 399 例）が安全性解析対象集団とされ、このうち治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 1 例を除く 794 例（MF/IA 低用量群 395 例、MF 低用量群 399 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、MF/IA 低用量群 1.0%（4/398 例）、MF 低用量群 5.2%（21/404 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（MF/IA 低用量群 1 例、MF 低用量群 8 例）等であった。

安全性解析対象集団及び FAS のうち、日本人部分集団は 52 例（MF/IA 低用量群 26 例、MF 低用量群 26 例）であり、日本人部分集団における中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> は表 34 のとおりであり、MF/IA 低用量群と MF 低用量群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 35 のとおりであった。

表 34 投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) (FAS、OC)

| 投与群                                | MF/IA 低用量群           | MF 低用量群              |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| ベースライン                             | 2.329 ± 0.666 (395)  | 2.322 ± 0.640 (399)  |
| 投与 12 週後                           | 2.584 ± 0.765 (377)  | 2.376 ± 0.711 (376)  |
| 投与 12 週後 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>   | 2.562 [2.536, 2.588] | 2.379 [2.353, 2.405] |
| MF 低用量群との差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] | 0.182 [0.148, 0.217] |                      |
| p 値 <sup>a)b)</sup>                | <0.001               |                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、年齢（17 歳以下又は 18 歳以上）、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、地域にネスト化した実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

b) 有意水準は両側 5%

表 35 投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) (FAS、OC、日本人部分集団)

| 投与群                                | MF/IA 低用量群           | MF 低用量群              |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| ベースライン                             | 2.250 ± 0.416 (26)   | 2.259 ± 0.558 (26)   |
| 投与 12 週後                           | 2.569 ± 0.485 (26)   | 2.381 ± 0.554 (26)   |
| 投与 12 週後 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>   | 2.587 [2.506, 2.668] | 2.370 [2.288, 2.452] |
| MF 低用量群との差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] | 0.217 [0.117, 0.318] |                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、年齢（17 歳以下又は 18 歳以上）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

有害事象は、MF/IA 低用量群 32.3%（128/396 例）、MF 低用量群 38.3%（153/399 例）に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、MF/IA 低用量群 1.3%（5/396 例、変形性関節症、前立腺癌、歯嚢胞／口腔膿瘍、喘息、癒痕ヘルニア各 1 例）、MF 低用量群 1.8%（7/399 例、気管支炎、気管支炎／喘息、虫垂障害、背部痛／尿路感染、腓骨骨折／足関節部骨折／脛骨骨折、ウイルス性上気道感染、自己免疫性肝炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>15)</sup> 導入期として非盲検下で FP 100 µg を 1 日 2 回 3 週間吸入投与後、①ACQ-7 スコア 1.5 以上、②気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 60%以上 90%未満、を満たす患者が無作為化された

<sup>16)</sup> 年齢（17 歳以下又は 18 歳以上）及び地域が層別因子とされた

中止に至った有害事象は、MF/IA 低用量群 0.8% (3/396 例)、MF 低用量群 2.0% (8/399 例) に認められた。

副作用は、MF/IA 低用量群 3.8% (15/396 例)、MF 低用量群 3.8% (15/399 例) に認められた。

表 36 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名   | MF/IA 低用量群<br>(396 例) | MF 低用量群<br>(399 例) |
|-------|-----------------------|--------------------|
| 喘息    | 21 (5.3)              | 61 (15.3)          |
| 上咽頭炎  | 17 (4.3)              | 19 (4.8)           |
| 過量投与  | 5 (1.3)               | 10 (2.5)           |
| 上気道感染 | 4 (1.0)               | 10 (2.5)           |
| 頭痛    | 4 (1.0)               | 9 (2.3)            |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、MF/IA 低用量群 30.8% (8/26 例)、MF 低用量群 34.6% (9/26 例) に認められ、主な有害事象は表 37 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、MF/IA 低用量群 7.7% (2/26 例)、MF 低用量群 3.8% (1/26 例) に認められた。

表 37 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名  | MF/IA 低用量群<br>(26 例) | MF 低用量群<br>(26 例) |
|------|----------------------|-------------------|
| 喘息   | 4 (15.4)             | 6 (23.1)          |
| 咽頭炎  | 2 (7.7)              | 0                 |
| 上咽頭炎 | 1 (3.8)              | 2 (7.7)           |

例数 (%)

## 7.2.2 MF/IA 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 申請品目①、5.3.5.1-2 申請品目② : CQVM149B2301 試験 [2015 年 12 月～2019 年 6 月])

中～高用量の ICS 又は低用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者<sup>17)</sup> (目標例数 2000 例 [各群 400 例]) を対象に、MF/IA の有効性及び安全性を検討するため、ツイストヘラーを用いた既承認の MF 製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ロシア、インド等の 24 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、ブリーズヘラーを用いて MF/IA 160/150 µg (MF/IA 中用量) 若しくは 320/150 µg (MF/IA 高用量) を 1 日 1 回、ツイストヘラーを用いて MF 400 µg を 1 日 1 回 (MF 中用量) 若しくは 1 日 2 回 (MF 高用量)、又はディスカス<sup>18)</sup>を用いた既承認製剤である FP/SX 500/50 µg を 1 日 2 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

無作為化<sup>19)20)</sup>された 2216 例 (MF/IA 中用量群 439 例、MF/IA 高用量群 445 例、MF 中用量群 444 例、MF 高用量群 442 例、FP/SX 群 446 例) のうち、治験薬未投与例 9 例を除く 2207 例 (MF/IA 中用量群 437

<sup>17)</sup> 主な選択基準：①1 年以上前に喘息と診断され、②中～高用量の ICS (FP 250 µg/日相当) 又は低用量の ICS/LABA (FP100～250 µg/日相当) を 3 カ月以上使用かつ一定用量で 1 カ月以上使用しているにも関わらず喘息症状がみられる (ACQ-7 スコア 1.5 以上)、③気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上 85%未満、④気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、12 歳以上 (日本では 16 歳以上) 75 歳以下の喘息患者

<sup>18)</sup> 有効成分を含む混合粉末を充填したブリスターを有する両面アルミニウム製のブリスターストリップを吸入器に組み込んだ、連用式の定量式吸入粉末剤

<sup>19)</sup> 導入期として非盲検下で低用量 ICS (ディスカスを用いた FP 100 µg 相当) を 1 日 2 回 2 週間吸入投与後、①ACQ-7 スコア 1.5 以上、②気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上 85%未満、を満たす患者が無作為化された

<sup>20)</sup> 年齢 (17 歳以下又は 18 歳以上) 及び地域が層別因子とされた

例、MF/IA 高用量群 443 例、MF 中用量群 443 例、MF 高用量群 440 例、FP/SX 群 444 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、MF/IA 中用量群 5.9%（26/439 例）、MF/IA 高用量群 7.9%（35/445 例）、MF 中用量群 9.2%（41/444 例）、MF 高用量群 6.8%（30/442 例）、FP/SX 群 6.7%（30/446 例）に認められ、主な中止理由は患者希望（MF/IA 中用量群 17 例、MF/IA 高用量群 29 例、MF 中用量群 30 例、MF 高用量群 18 例、FP/SX 群 20 例）等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 117 例（MF/IA 中用量群 23 例、MF/IA 高用量群 23 例、MF 中用量群 24 例、MF 高用量群 23 例、FP/SX 群 24 例）であった。日本人部分集団における中止例は、MF/IA 中用量群 4.3%（1/23 例）、MF/IA 高用量群 8.7%（2/23 例）、MF 高用量群 16.7%（4/24 例）、FP/SX 群 4.2%（1/24 例）に認められ、主な中止理由は患者希望（MF/IA 中用量群 1 例、MF/IA 高用量群 2 例、MF 高用量群 2 例、FP/SX 群 1 例）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 38 のとおりであり、MF/IA 中用量群と MF 中用量群及び MF/IA 高用量群と MF 高用量群の各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 39 のとおりであった。

表 38 投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

| 投与群                                                              | MF/IA 中用量群                        | MF 中用量群             | MF/IA 高用量群                        | MF 高用量群             | FP/SX 群             |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|
| ベースライン                                                           | 2.121 ± 0.564 (437)               | 2.084 ± 0.612 (443) | 2.115 ± 0.625 (443)               | 2.132 ± 0.592 (440) | 2.047 ± 0.600 (444) |
| 投与 26 週後                                                         | 2.417 ± 0.725 (389)               | 2.187 ± 0.718 (376) | 2.419 ± 0.759 (396)               | 2.275 ± 0.726 (373) | 2.266 ± 0.706 (391) |
| ベースラインからの変化量                                                     | 0.293 ± 0.394 (389)               | 0.077 ± 0.369 (376) | 0.292 ± 0.350 (396)               | 0.145 ± 0.362 (373) | 0.241 ± 0.350 (391) |
| MF 中用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]<br>調整後 p 値 <sup>a)b)</sup> | 0.211<br>[0.167, 0.255]<br><0.001 |                     |                                   |                     |                     |
| MF 高用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]<br>調整後 p 値 <sup>a)b)</sup> |                                   |                     | 0.130<br>[0.086, 0.173]<br><0.001 |                     |                     |

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、年齢（17 歳以下又は 18 歳以上）、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、地域でネスト化した実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

b) 有意水準は両側 5%、trimmed Simes test に基づき多重性を調整（Biom J 2009; 51: 885-98）

表 39 投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC、日本人部分集団)

| 投与群                                   | MF/IA 中用量群              | MF 中用量群            | MF/IA 高用量群               | MF 高用量群            | FP/SX 群            |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| ベースライン                                | 2.027 ± 0.482 (23)      | 2.045 ± 0.480 (24) | 1.850 ± 0.526 (23)       | 2.338 ± 0.577 (23) | 2.209 ± 0.548 (24) |
| 投与 26 週後                              | 2.512 ± 0.613 (22)      | 2.134 ± 0.706 (22) | 2.154 ± 0.688 (23)       | 2.757 ± 0.761 (19) | 2.536 ± 0.579 (20) |
| ベースラインからの変化量                          | 0.493 ± 0.425 (22)      | 0.086 ± 0.315 (22) | 0.305 ± 0.340 (23)       | 0.379 ± 0.526 (19) | 0.395 ± 0.412 (20) |
| MF 中用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | 0.350<br>[0.160, 0.540] |                    |                          |                    |                    |
| MF 高用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] |                         |                    | 0.039<br>[-0.165, 0.243] |                    |                    |

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、年齢（17 歳以下又は 18 歳以上）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

有害事象は、MF/IA 中用量群 66.8%（292/437 例）、MF/IA 高用量群 64.6%（286/443 例）、MF 中用量群 72.2%（320/443 例）、MF 高用量群 70.0%（308/440 例）、FP/SX 群 65.3%（290/444 例）に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。

死亡は、MF 中用量群 1 例（喘息発作重積／窒息）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、MF/IA 中用量群 4.6%（20/437 例）、MF/IA 高用量群 4.7%（21/443 例）、MF 中用量群 7.0%（31/443 例）、MF 高用量群 4.8%（21/440 例）、FP/SX 群 4.7%（21/444 例）に認められ、主な事象は喘息（MF/IA 中用量群 2 例、MF/IA 高用量群 3 例、MF 中用量群 8 例、MF 高用量群 6 例、FP/SX 群 2 例）、肺炎（MF/IA 中用量群 3 例、MF/IA 高用量群 1 例、MF 中用量群 2 例、MF 高用量群 5 例）等であった。

中止に至った有害事象は、MF/IA 中用量群 0.7%（3/437 例）、MF/IA 高用量群 2.0%（9/443 例）、MF 中用量群 3.6%（16/443 例）、MF 高用量群 2.7%（12/440 例）、FP/SX 群 2.5%（11/444 例）に認められた。

副作用は、MF/IA 中用量群 6.4%（28/437 例）、MF/IA 高用量群 8.4%（37/443 例）、MF 中用量群 6.8%（30/443 例）、MF 高用量群 5.7%（25/440 例）、FP/SX 群 7.2%（32/444 例）に認められた。

表 40 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名        | MF/IA 中用量群<br>(437 例) | MF/IA 高用量群<br>(443 例) | MF 中用量群<br>(443 例) | MF 高用量群<br>(440 例) | FP/SX 群<br>(444 例) |
|------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 喘息         | 113 (25.9)            | 113 (25.5)            | 198 (44.7)         | 159 (36.1)         | 137 (30.9)         |
| 上咽頭炎       | 58 (13.3)             | 50 (11.3)             | 82 (18.5)          | 78 (17.7)          | 47 (10.6)          |
| 上気道感染      | 27 (6.2)              | 22 (5.0)              | 37 (8.4)           | 40 (9.1)           | 38 (8.6)           |
| 気管支炎       | 22 (5.0)              | 20 (4.5)              | 21 (4.7)           | 22 (5.0)           | 17 (3.8)           |
| 頭痛         | 21 (4.8)              | 26 (5.9)              | 24 (5.4)           | 24 (5.5)           | 22 (5.0)           |
| 背部痛        | 17 (3.9)              | 9 (2.0)               | 6 (1.4)            | 9 (2.0)            | 8 (1.8)            |
| ウイルス性気道感染  | 16 (3.7)              | 10 (2.3)              | 12 (2.7)           | 14 (3.2)           | 13 (2.9)           |
| 高血圧        | 14 (3.2)              | 10 (2.3)              | 11 (2.5)           | 13 (3.0)           | 6 (1.4)            |
| インフルエンザ    | 13 (3.0)              | 12 (2.7)              | 10 (2.3)           | 19 (4.3)           | 15 (3.4)           |
| アレルギー性鼻炎   | 11 (2.5)              | 5 (1.1)               | 11 (2.5)           | 7 (1.6)            | 7 (1.6)            |
| 咽頭炎        | 11 (2.5)              | 10 (2.3)              | 12 (2.7)           | 12 (2.7)           | 14 (3.2)           |
| ウイルス性上気道感染 | 11 (2.5)              | 7 (1.6)               | 20 (4.5)           | 21 (4.8)           | 21 (4.7)           |
| 鼻炎         | 10 (2.3)              | 10 (2.3)              | 5 (1.1)            | 9 (2.0)            | 8 (1.8)            |
| 下痢         | 9 (2.1)               | 3 (0.7)               | 4 (0.9)            | 5 (1.1)            | 9 (2.0)            |
| 胃腸炎        | 9 (2.1)               | 4 (0.9)               | 6 (1.4)            | 4 (0.9)            | 8 (1.8)            |
| 咳嗽         | 9 (2.1)               | 8 (1.8)               | 15 (3.4)           | 12 (2.7)           | 8 (1.8)            |
| ウイルス感染     | 8 (1.8)               | 7 (1.6)               | 7 (1.6)            | 11 (2.5)           | 6 (1.4)            |
| 細菌性上気道感染   | 7 (1.6)               | 5 (1.1)               | 14 (3.2)           | 7 (1.6)            | 8 (1.8)            |
| 口腔咽頭痛      | 6 (1.4)               | 11 (2.5)              | 9 (2.0)            | 8 (1.8)            | 8 (1.8)            |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、MF/IA 中用量群 43.5%（10/23 例）、MF/IA 高用量群 56.5%（13/23 例）、MF 中用量群 70.8%（17/24 例）、MF 高用量群 34.8%（8/23 例）、FP/SX 群 62.5%（15/24 例）に認められ、主な有害事象は表 41 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、MF/IA 中用量群 4.3%（1/23 例、大動脈解離）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、MF/IA 中用量群 4.3%（1/23 例）、MF/IA 高用量群 4.3%（1/23 例）、FP/SX 群 4.2%（1/24 例）に認められた。

副作用は、MF/IA 中用量群 4.3%（1/23 例）、MF/IA 高用量群 8.7%（2/23 例）、MF 中用量群 8.3%（2/24 例）、MF 高用量群 4.3%（1/23 例）、FP/SX 群 4.2%（1/24 例）に認められた。

表 41 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名     | MF/IA 中用量群<br>(23 例) | MF/IA 高用量群<br>(23 例) | MF 中用量群<br>(24 例) | MF 高用量群<br>(23 例) | FP/SX 群<br>(24 例) |
|---------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 喘息      | 4 (17.4)             | 8 (34.8)             | 12 (50.0)         | 5 (21.7)          | 8 (33.3)          |
| 上咽頭炎    | 2 (8.7)              | 3 (13.0)             | 7 (29.2)          | 2 (8.7)           | 4 (16.7)          |
| 右脚ブロック  | 2 (8.7)              | 0                    | 0                 | 0                 | 0                 |
| 気管支炎    | 0                    | 2 (8.7)              | 0                 | 0                 | 0                 |
| インフルエンザ | 0                    | 1 (4.3)              | 2 (8.3)           | 1 (4.3)           | 1 (4.2)           |
| 上気道感染   | 0                    | 0                    | 0                 | 0                 | 2 (8.3)           |
| 浮動性めまい  | 0                    | 0                    | 2 (8.3)           | 0                 | 0                 |

例数 (%)

### 7.2.3 MF/IA/GP 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3 申請品目①、5.3.5.1-1 申請品目②：CQVM149B2302 試験〔2015 年 12 月～2019 年 6 月〕）

中～高用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者<sup>21)</sup>（目標例数 2980 例〔各群 596 例〕）を対象に、MF/IA/GP の有効性及び安全性を検討するため、MF/IA を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ロシア、アルゼンチン等の 41 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、MF/IA/GP 80/150/50 µg（MF/IA/GP 中用量）、MF/IA/GP 160/150/50 µg（MF/IA/GP 高用量）、MF/IA 160/150 µg（MF/IA 中用量）若しくは MF/IA 320/150 µg（MF/IA 高用量）を 1 日 1 回、又は既承認製剤である FP/SX 500/50 µg を 1 日 2 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

無作為化<sup>22)23)</sup>された 3092 例（MF/IA/GP 中用量群 620 例、MF/IA/GP 高用量群 619 例、MF/IA 中用量群 617 例、MF/IA 高用量群 618 例、FP/SX 群 618 例）のうち、治験薬未投与例 24 例及び重複して登録された 12 例（うち 5 例は治験薬未投与かつ重複登録）を除く 3061 例（MF/IA/GP 中用量群 616 例、MF/IA/GP 高用量 615 例、MF/IA 中用量群 607 例、MF/IA 高用量群 611 例、FP/SX 群 612 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された 3092 例のうち治験薬未投与例 24 例を除く 3068 例に、無作為化されずに誤って FP/SX が投与された 4 例を加えた 3072 例（MF/IA/GP 中用量群 617 例、MF/IA/GP 高用量群 616 例、MF/IA 中用量群 608 例、MF/IA 高用量群 613 例、FP/SX 群 618 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は、MF/IA/GP 中用量群 6.1% (38/620 例)、MF/IA/GP 高用量群 6.3% (39/619 例)、MF/IA 中用量群 6.0% (37/617 例)、MF/IA 高用量群 6.6% (41/618 例)、FP/SX 群 5.8% (36/618 例) に認められ、主な中止理由は患者希望（MF/IA/GP 中用量群 26 例、MF/IA/GP 高用量群 34 例、MF/IA 中用量群 25 例、MF/IA 高用量群 26 例、FP/SX 群 27 例）等であった。

FAS 及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 78 例（MF/IA/GP 中用量群 16 例、MF/IA/GP 高用量群 16 例、MF/IA 中用量群 15 例、MF/IA 高用量群 15 例、FP/SX 群 16 例）であった。日本人部分集団における中止例は、MF/IA/GP 中用量群 6.3% (1/16 例)、MF/IA/GP 高用量群 18.8% (3/16 例)、MF/IA 中用量群 13.3% (2/15 例)、MF/IA 高用量群 6.7% (1/15 例) に認められ、いずれも中止理由は患者希望であった。

<sup>21)</sup> 主な選択基準：① 1 年以上前に喘息と診断され、②中～高用量の ICS/LABA（FP 250 µg 超/日相当）を 3 カ月以上使用かつ一定用量で 1 カ月以上使用しているにも関わらず喘息症状がみられ（ACQ-7 スコア 1.5 以上）、③喘息増悪が 1 年以内に 1 回以上認められた、④気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 80%未満、⑤気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、18 歳以上 75 歳以下喘息患者

<sup>22)</sup> 導入期として非盲検下で FP/SX 250/50 µg を 1 日 2 回 2 週間吸入投与後、①ACQ-7 スコア 1.5 以上、②気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 80%未満、を満たす患者が無作為化された

<sup>23)</sup> 地域が層別因子とされた

有効性の主要評価項目である投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 42 のとおりであり、MF/IA/GP 中用量群と MF/IA 中用量群及び MF/IA/GP 高用量群と MF/IA 高用量群の各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 43 のとおりであった。

表 42 投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

| 投与群                                                                 | MF/IA/GP<br>中用量群                  | MF/IA<br>中用量群       | MF/IA/GP<br>高用量群                 | MF/IA<br>高用量群       | FP/SX 群             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| ベースライン                                                              | 1.726 ± 0.597 (616)               | 1.740 ± 0.617 (607) | 1.738 ± 0.610 (615)              | 1.738 ± 0.610 (611) | 1.709 ± 0.588 (612) |
| 投与後 26 週後                                                           | 2.032 ± 0.707 (535)               | 1.974 ± 0.722 (526) | 2.039 ± 0.717 (537)              | 1.998 ± 0.709 (527) | 1.935 ± 0.695 (504) |
| ベースラインからの変化量                                                        | 0.301 ± 0.371 (535)               | 0.229 ± 0.352 (526) | 0.319 ± 0.366 (537)              | 0.254 ± 0.373 (527) | 0.209 ± 0.375 (504) |
| MF/IA 中用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]<br>調整後 p 値 <sup>a)b)</sup> | 0.074<br>[0.036, 0.112]<br><0.001 |                     |                                  |                     |                     |
| MF/IA 高用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]<br>調整後 p 値 <sup>a)b)</sup> |                                   |                     | 0.065<br>[0.027, 0.103]<br>0.002 |                     |                     |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、地域でネスト化した実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

b) 有意水準は両側 5%、generalized Simes test に基づき多重性を調整 (Stat Biopharm Res 2011; 3: 336-352)

表 43 投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC、日本人部分集団)

| 投与群                                      | MF/IA/GP<br>中用量群         | MF/IA<br>中用量群      | MF/IA/GP<br>高用量群         | MF/IA<br>高用量群      | FP/SX 群            |
|------------------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| ベースライン                                   | 1.875 ± 0.668 (16)       | 1.693 ± 0.434 (15) | 2.023 ± 0.514 (16)       | 1.733 ± 0.477 (15) | 1.540 ± 0.456 (16) |
| 投与後 26 週後                                | 2.217 ± 0.825 (15)       | 2.011 ± 0.696 (12) | 2.341 ± 0.515 (10)       | 1.941 ± 0.562 (14) | 1.946 ± 0.668 (16) |
| ベースラインからの変化量                             | 0.324 ± 0.309 (15)       | 0.238 ± 0.388 (12) | 0.411 ± 0.297 (10)       | 0.188 ± 0.320 (14) | 0.407 ± 0.365 (16) |
| MF/IA 中用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | 0.144<br>[-0.093, 0.381] |                    |                          |                    |                    |
| MF/IA 高用量群との差 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] |                          |                    | 0.194<br>[-0.057, 0.445] |                    |                    |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

有害事象は、MF/IA/GP 中用量群 74.6% (460/617 例)、MF/IA/GP 高用量群 74.4% (458/616 例)、MF/IA 中用量群 74.5% (453/608 例)、MF/IA 高用量群 74.1% (454/613 例)、FP/SX 群 78.8% (487/618 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。

死亡は MF/IA/GP 中用量群 1 例 (大動脈解離破裂)、MF/IA/GP 高用量群 2 例 (心タンポナーデ、肺塞栓症各 1 例)、MF/IA 高用量群 4 例 (中枢神経系リンパ腫、急性冠動脈症候群、心突然死、事故各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、MF/IA/GP 中用量群 7.9% (49/617 例)、MF/IA/GP 高用量群 7.5% (46/616 例)、MF/IA 中用量群 6.3% (38/608 例)、MF/IA 高用量群 8.5% (52/613 例)、FP/SX 群 6.3% (39/618 例) に認められ、主な事象は喘息 (MF/IA/GP 中用量群 15 例、MF/IA/GP 高用量群 9 例、MF/IA 中用量群 8 例、MF/IA 高用量群 12 例、FP/SX 群 9 例)、肺炎 (MF/IA/GP 中用量群 2 例、MF/IA/GP 高用量群 3 例、MF/IA 中用量群 3 例、MF/IA 高用量群 1 例、FP/SX 群 5 例) 等であった。

中止に至った有害事象は、MF/IA/GP 中用量群 4.1% (25/617 例)、MF/IA/GP 高用量群 2.1% (13/616 例)、MF/IA 中用量群 3.1% (19/608 例)、MF/IA 高用量群 2.9% (18/613 例)、FP/SX 群 3.4% (21/618 例) に認められた。

副作用は、MF/IA/GP 中用量群 7.5% (46/617 例)、MF/IA/GP 高用量群 8.3% (51/616 例)、MF/IA 中用量群 6.9% (42/608 例)、MF/IA 高用量群 6.2% (38/613 例)、FP/SX 群 8.3% (51/618 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 2.0%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名        | MF/IA/GP 中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP 高用量群<br>(616 例) | MF/IA 中用量群<br>(608 例) | MF/IA 高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例) |
|------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| 喘息         | 248 (40.2)               | 247 (40.1)               | 268 (44.1)            | 256 (41.8)            | 309 (50.0)         |
| 上咽頭炎       | 77 (12.5)                | 64 (10.4)                | 64 (10.5)             | 73 (11.9)             | 83 (13.4)          |
| 気管支炎       | 48 (7.8)                 | 49 (8.0)                 | 44 (7.2)              | 46 (7.5)              | 55 (8.9)           |
| 上気道感染      | 45 (7.3)                 | 33 (5.4)                 | 48 (7.9)              | 52 (8.5)              | 52 (8.4)           |
| ウイルス性上気道感染 | 31 (5.0)                 | 21 (3.4)                 | 27 (4.4)              | 38 (6.2)              | 47 (7.6)           |
| 頭痛         | 30 (4.9)                 | 23 (3.7)                 | 34 (5.6)              | 24 (3.9)              | 25 (4.0)           |
| 細菌性上気道感染   | 22 (3.6)                 | 17 (2.8)                 | 28 (4.6)              | 27 (4.4)              | 29 (4.7)           |
| 咽頭炎        | 21 (3.4)                 | 22 (3.6)                 | 19 (3.1)              | 20 (3.3)              | 20 (3.2)           |
| インフルエンザ    | 21 (3.4)                 | 19 (3.1)                 | 27 (4.4)              | 23 (3.8)              | 25 (4.0)           |
| 高血圧        | 21 (3.4)                 | 16 (2.6)                 | 17 (2.8)              | 14 (2.3)              | 23 (3.7)           |
| 鼻炎         | 20 (3.2)                 | 12 (1.9)                 | 20 (3.3)              | 17 (2.8)              | 12 (1.9)           |
| 咳嗽         | 19 (3.1)                 | 24 (3.9)                 | 14 (2.3)              | 11 (1.8)              | 15 (2.4)           |
| 副鼻腔炎       | 19 (3.1)                 | 14 (2.3)                 | 17 (2.8)              | 9 (1.5)               | 14 (2.3)           |
| 背部痛        | 18 (2.9)                 | 13 (2.1)                 | 16 (2.6)              | 18 (2.9)              | 14 (2.3)           |
| アレルギー性鼻炎   | 17 (2.8)                 | 19 (3.1)                 | 15 (2.5)              | 9 (1.5)               | 20 (3.2)           |
| ウイルス性気道感染  | 17 (2.8)                 | 18 (2.9)                 | 29 (4.8)              | 11 (1.8)              | 22 (3.6)           |
| 関節痛        | 14 (2.3)                 | 2 (0.3)                  | 12 (2.0)              | 5 (0.8)               | 10 (1.6)           |
| 発声障害       | 13 (2.1)                 | 24 (3.9)                 | 9 (1.5)               | 10 (1.6)              | 12 (1.9)           |
| 下気道感染      | 13 (2.1)                 | 14 (2.3)                 | 18 (3.0)              | 14 (2.3)              | 24 (3.9)           |
| 発熱         | 12 (1.9)                 | 17 (2.8)                 | 10 (1.6)              | 11 (1.8)              | 15 (2.4)           |
| 尿路感染       | 5 (0.8)                  | 10 (1.6)                 | 9 (1.5)               | 10 (1.6)              | 14 (2.3)           |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、MF/IA/GP 中用量群 87.5% (14/16 例)、MF/IA/GP 高用量群 81.3% (13/16 例)、MF/IA 中用量群 80.0% (12/15 例)、MF/IA 高用量群 66.7% (10/15 例)、FP/SX 群 93.8% (15/16 例) に認められ、主な事象は表 45 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、MF/IA/GP 中用量群 12.5% (2/16 例、副鼻腔炎、喘息各 1 例)、MF/IA 中用量群 6.7% (1/15 例、脳梗塞／睡眠時無呼吸症候群)、MF/IA 高用量群 6.7% (1/15 例、半月板損傷)、FP/SX 群 6.3% (1/16 例、肩回旋筋腱板症候群) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、MF/IA/GP 中用量群 6.3% (1/16 例)、MF/IA 中用量群 6.7% (1/15 例) に認められた。

副作用は、MF/IA/GP 中用量群 18.8% (3/16 例)、MF/IA/GP 高用量群 6.3% (1/16 例)、MF/IA 中用量群 26.7% (4/15 例)、MF/IA 高用量群 13.3% (2/15 例)、FP/SX 群 6.3% (1/16 例) に認められた。

表 45 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名   | MF/IA/GP 中用量群<br>(16 例) | MF/IA/GP 高用量群<br>(16 例) | MF/IA 中用量群<br>(15 例) | MF/IA 高用量群<br>(15 例) | FP/SX 群<br>(16 例) |
|-------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 喘息    | 9 (56.3)                | 8 (50.0)                | 10 (66.7)            | 7 (46.7)             | 11 (68.8)         |
| 上咽頭炎  | 6 (37.5)                | 4 (25.0)                | 4 (26.7)             | 5 (33.3)             | 4 (25.0)          |
| 発声障害  | 2 (12.5)                | 0                       | 2 (13.3)             | 1 (6.7)              | 0                 |
| 気管支炎  | 1 (6.3)                 | 2 (12.5)                | 0                    | 1 (6.7)              | 0                 |
| 咽頭炎   | 1 (6.3)                 | 2 (12.5)                | 1 (6.7)              | 1 (6.7)              | 1 (6.3)           |
| 胃腸炎   | 0                       | 1 (6.3)                 | 1 (6.7)              | 2 (13.3)             | 0                 |
| 上気道感染 | 0                       | 1 (6.3)                 | 2 (13.3)             | 0                    | 1 (6.3)           |
| 筋痙縮   | 0                       | 0                       | 2 (13.3)             | 1 (6.7)              | 0                 |
| 便秘    | 0                       | 0                       | 2 (13.3)             | 0                    | 1 (6.3)           |

例数 (%)

## 7.2.4 MF/IA 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1 申請品目①：CQVM149B1305 試験〔2017 年 4 月～2019 年 2 月〕）

中～高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用でコントロール不十分な日本人喘息患者<sup>24)</sup>（目標例数 66 例）を対象に、MF/IA の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、MF/IA 320/150 µg（MF/IA 高用量）を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

投与症例 51 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象は、78.4%（40/51 例）に認められ、主な事象は表 46 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表 46 2 例以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名      | MF/IA 高用量投与例<br>(51 例) | 事象名       | MF/IA 高用量投与例<br>(51 例) |
|----------|------------------------|-----------|------------------------|
| 喘息       | 28 (54.9)              | 胃炎        | 2 (3.9)                |
| 上咽頭炎     | 15 (29.4)              | 中耳炎       | 2 (3.9)                |
| 気管支炎     | 6 (11.8)               | 咽頭炎       | 2 (3.9)                |
| 細菌性上気道感染 | 3 (5.9)                | 心電図 QT 延長 | 2 (3.9)                |
| 背部痛      | 3 (5.9)                | 口腔咽頭痛     | 2 (3.9)                |
| 筋肉痛      | 3 (5.9)                |           |                        |

例数 (%)

有効性の評価項目である、投与 12 週後、26 週後及び 52 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.219±0.233 L（51 例）、0.242±0.264 L（49 例）及び 0.183±0.266 L（48 例）であった。

## 7.2.5 MF/IA/GP 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1 申請品目②：CQVM149B1304 試験〔2017 年 4 月～2019

<sup>24)</sup> 主な選択基準：①1 年以上前に喘息と診断され、②中～高用量の ICS（FP 400 µg 以上/日相当）と 1 種類以上の長期管理薬を 3 カ月以上併用かつ一定用量で 1 カ月以上使用しており、③ACQ-7 スコア 1.5 以上であり高用量 ICS/LABA（FP 800 µg/日相当）の投与が適切である、④気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上 85%以下、⑤気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、18 歳以上の喘息患者

年4月〕)

中～高用量の ICS/LABA でコントロール不十分な日本人喘息患者<sup>25)</sup> (目標例数 100 例) を対象に、MF/IA/GP の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、MF/IA/GP 160/150/50 µg (MF/IA/GP 高用量) を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

投与症例 94 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 8.5% (8/94 例) に認められ、中止理由は患者希望 (7 例) 及び医師判断 (1 例) であった。

有害事象は、68.1% (64/94 例) に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

死亡は 1 例 (食道破裂) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 6.4% (6/94 例、白内障、痔瘻、虫垂炎、兎径ヘルニア、子宮平滑筋肉腫、食道破裂／低血圧／播種性血管内凝固／下気道感染／呼吸不全各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、2.1% (2/94 例) に認められた。

副作用は、10.6% (10/94 例) に認められた。

表 47 2.0%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名      | MF/IA/GP 高用量投与例<br>(94 例) | 事象名      | MF/IA/GP 高用量投与例<br>(94 例) |
|----------|---------------------------|----------|---------------------------|
| 喘息       | 29 (30.9)                 | 胃腸炎      | 2 (2.1)                   |
| 上咽頭炎     | 17 (18.1)                 | 鼻炎       | 2 (2.1)                   |
| 発声障害     | 10 (10.6)                 | 上気道感染    | 2 (2.1)                   |
| 気管支炎     | 6 (6.4)                   | 挫傷       | 2 (2.1)                   |
| 咽頭炎      | 5 (5.3)                   | 糖尿病      | 2 (2.1)                   |
| インフルエンザ  | 3 (3.2)                   | 頸部痛      | 2 (2.1)                   |
| 発熱       | 3 (3.2)                   | 弾発指      | 2 (2.1)                   |
| 頭痛       | 3 (3.2)                   | 胃食道逆流性疾患 | 2 (2.1)                   |
| アレルギー性鼻炎 | 3 (3.2)                   | 湿疹       | 2 (2.1)                   |
| 急性副鼻腔炎   | 2 (2.1)                   | 高血圧      | 2 (2.1)                   |
| 膀胱炎      | 2 (2.1)                   |          |                           |

例数 (%)

有効性の評価項目である、投与 12 週後、26 週後及び 52 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 0.370±0.345 L (88 例)、0.379±0.349 L (83 例) 及び 0.360±0.389 L (80 例) であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、MF/IA 及び MF/IA/GP の開発計画について、以下のように説明している。

気管支喘息の治療は ICS による治療が基本とされ、喘息のコントロール状態に基づき、ICS の用量や LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等のその他の長期管理薬の併用を選択することとされている (JGL 2018、GINA 2019)。ICS 及び LABA の併用が必要な喘息患者では、症

<sup>25)</sup> 主な選択基準：①1 年以上前に喘息と診断され、②中～高用量の ICS/LABA (FP 400 µg 以上/日相当) を 3 カ月以上使用かつ一定用量で 1 カ月以上使用しており、③ACQ-7 スコア 1.5 以上、④気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40%以上 85%以下、⑤気管支拡張薬投与後に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV<sub>1</sub> の改善が認められる、18 歳以上の喘息患者

状の程度に応じて低～高用量の ICS の選択が推奨されていることを踏まえ（JGL 2018、GINA 2019）、MF/IA では、ICS である MF の配合用量を低、中、高の 3 規格で開発することとした。また、ICS 及びその他の 2 つ以上の長期管理薬の併用が必要な喘息患者では、症状の程度に応じて中～高用量の ICS の選択が推奨されていることを踏まえ（JGL 2018、GINA 2019）、MF/IA/GP では、MF の配合用量を中、高の 2 規格で開発することとした。

### ● 第Ⅲ相試験における対照薬及び対象患者について

国内外のガイドラインにおいて、ICS でコントロール不十分な患者に対して、ICS と LABA の併用投与を基本とし、喘息コントロール状態に応じて LAMA 等のその他の長期管理薬を追加投与することが推奨されている。また、LABA の単剤使用は、喘息増悪や喘息死のリスクが報告されており、喘息治療において ICS と併用使用することが推奨されている（JGL 2018、GINA 2019）。

以上より、LABA である IA の有効性及び安全性は ICS 併用下で確認することとした。国内外のガイドラインで推奨されている喘息の治療ステップも踏まえ、MF/IA の第Ⅲ相試験である B2303 試験及び B2301 試験では、低用量 ICS でコントロール不十分な喘息患者（B2303 試験）、並びに中～高用量 ICS 又は低用量 ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者（B2301 試験）を対象とし、本邦既承認の MF 単剤に対する IA の上乗せ効果を検討することとした。また、MF/IA/GP の第Ⅲ相試験である B2302 試験では、中～高用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者（B2302 試験）を対象とし、ICS/LABA である MF/IA に対する GP の上乗せ効果を検討することとした。

### ● 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

第Ⅲ相試験における MF/IA 及び MF/IA/GP の各成分の配合用量については、それぞれ以下のとおり設定した。

MF/IA における MF の配合用量は、以下の臨床試験成績等を踏まえて 80 µg（低用量）、160 µg（中用量）及び 320 µg（高用量）を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。

- 喘息治療薬として本邦既承認の MF 吸入剤である「アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入他」（MF TH）において、投与用量の目安は、低用量 ICS として 100～200 µg/日、中用量 ICS として 400 µg/日、高用量 ICS として 800 µg/日と設定されている（JGL 2018）。
- 喘息患者を対象として MF の有効性及び安全性を異なる吸入器間で比較した国際共同第Ⅱ相試験（QMF149E2201 試験）において、主要評価項目である投与 4 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> は、MF/IA と同一の吸入器（ブリーズヘラー）を用いた MF 80 µg 群と MF TH 200 µg 群及び MF 320 µg 群と MF TH 800 µg 群いずれも明らかな差異は認められなかった（7.1.1 参照）。また、ベースラインの ICS 感受性<sup>26)</sup>を共変量に含めた場合の投与 4 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> [95%信頼区間] は、MF 80 µg 群 2.140 [2.091, 2.189] L、MF TH 200 µg 群 2.113 [2.063, 2.163] L、MF 320 µg 群 2.189 [2.140, 2.238] L 及び MF TH 800 µg 群 2.188 [2.140, 2.236] L であり、MF 80 µg 群と MF TH 200 µg 群及び MF 320 µg 群と MF TH 800 µg 群で、それぞれ同様の結果であった。

<sup>26)</sup> 各共変量が主要変数（FEV<sub>1</sub>）に及ぼす影響を検討した結果、ベースラインの ICS 感受性は、MF に対する反応性の強力な予測因子であることが確認された

- *in vitro* 試験において、ブリーズヘラーで投与したときの MF 単剤及び MF/IA について、肺に到達し薬効を発揮することが可能と考えられる MF の微粒子量<sup>27)</sup>及び [REDACTED] は同程度であり、IA 及び MF の配合による物理的・化学的相互作用は認められなかった。

MF/IA/GP における MF の配合用量は、以下の *in vitro* 試験成績等を踏まえて 80 µg (中用量) 及び 160 µg (高用量) を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。

- MF/IA/GP の処方検討において、MF/IA と比較して MF/IA/GP では MF の微粒子量<sup>27)</sup>が増加する傾向が示され、当該傾向は [REDACTED] に基づく [REDACTED] の差と推察された。MF の微粒子量が MF/IA と同程度となる MF/IA/GP の製剤開発にあたって、*in vitro* 試験での微粒子量測定結果に基づき MF 配合量を調整し、MF/IA/GP の MF 80 µg 配合で MF/IA の MF 160 µg 配合相当、MF/IA/GP の MF 160 µg 配合で MF/IA の MF 320 µg 配合相当の MF 微粒子量が得られることが示された (表 48)。

表 48 MF/IA 及び MF/IA/GP における 1 カプセル当たりの MF 量の比較

| 製剤       | MF 配合量 (µg) | MF 送達量 (µg) | MF 微粒子量 (µg) |
|----------|-------------|-------------|--------------|
| MF/IA    | 160         | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
|          | 320         | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| MF/IA/GP | 80          | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
|          | 160         | [REDACTED]  | [REDACTED]   |

MF/IA 及び MF/IA/GP における IA の配合用量は、以下の臨床試験成績等を踏まえて 150 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。

- ICS でコントロール不十分な喘息患者を対象に、MF 併用下での IA 単剤 (75 又は 150 µg、1 日 1 回吸入投与) の用量反応性を検討した国際共同第 II 相試験 (QMF149E2203 試験) において、主要評価項目である投与 12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は、IA 75 µg 群と比較して IA 150 µg 群で大きい傾向が認められた (7.1.2 参照)。その他の副次評価項目 (朝及び夜の PEF、SABA の夜間 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量) についても、IA 75 µg 群と比較して IA 150 µg 群で大きい改善傾向が認められ、安全性については IA 75 µg 群と IA 150 µg 群で明らかな差異は認められなかった (7.1.2 参照)。

MF/IA/GP における GP の配合用量は、以下の臨床試験成績等を踏まえて 50 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。

- ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者を対象に、ICS 併用下での GP 単剤 (25 又は 50 µg、1 日 1 回吸入投与) の用量反応性を検討した国際共同第 II 相試験 (CQVM149B2204 試験) において、主要評価項目である投与 1 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> は、GP 25 µg 投与期及び 50 µg 投与期のいずれもプラセボ投与期と比較して大きい傾向が認められた (7.1.4 参照)。また、投与 1 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> が 100 mL 以上改善した患者の割合は、GP 50 µg 群で GP 25 µg 群を上回る傾向が認められ (GP 25 µg 群 53.5% [76/142 例]、GP 50 µg 群 57.6% [83/144 例]、プラセボ群 36.3% [53/146 例])、GP 25 µg と比較して GP 50 µg でより大きな呼吸機能の改善効果が期待できると考えた。また、安全性については各用量で明らかな差異は認められなかった (7.1.4 参照)。

<sup>27)</sup> 10 µm 以下の粒子と定義

- 喘息患者を対象に GP の吸入エアゾール剤（3.8～57.6 µg/日）の用量反応性を検討したクロスオーバー試験において、朝のトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は、他用量の投与期と比較して GP 57.6 µg/日投与期で最も大きい傾向が認められ、ICS 併用の部分集団においても同様の結果が得られた旨が報告されている（Respir Med 2018; 139: 39-47）。

機構は、申請者の説明を了承し、対照薬、対象患者及び用法・用量を以上のとおり設定した国際共同第Ⅲ相試験（B2303 試験、B2301 試験及び B2302 試験）の成績を中心に、喘息に対する MF/IA 及び MF/IA/GP の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 MF/IA

申請者は、MF/IA の有効性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（B2303 試験及び B2301 試験）における以下の成績等から、喘息患者における MF/IA の有効性及び MF に対する IA の上乗せ効果は示されていると考える。

- B2303 試験において、主要評価項目である投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> は表 34 のとおりであり、MF/IA 低用量群と MF 低用量群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、MF 低用量に対する MF/IA 低用量の優越性が検証された（7.2.1 参照）。
- B2301 試験において、主要評価項目である投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 38 のとおりであり、MF/IA 中用量群と MF 中用量群及び MF/IA 高用量群と MF 高用量群それぞれの各対比較において統計学的に有意な差が認められ、MF 中用量に対する MF/IA 中用量の優越性が、MF 高用量に対する MF/IA 高用量の優越性がそれぞれ検証された（7.2.2 参照）。また、投与 26 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、MF/IA 高用量群と FP/SX 群との差 [95%信頼区間] は 0.036 [－0.008, 0.080] L であった。
- B2301 試験において、投与 52 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、MF/IA 中用量群 0.258±0.397 L（383 例）、MF 中用量群 0.041±0.380 L（369 例）、MF/IA 高用量群 0.293±0.361 L（372 例）、MF 高用量群 0.143±0.373 L（364 例）、FP/SX 群 0.232±0.390 L（382 例）であり、MF/IA の呼吸機能改善効果は 52 週後まで維持された。
- B2303 試験及び B2301 試験におけるその他の呼吸機能・喘息症状・QOL に関する評価指標（各定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量は表 49 のとおりであり、いずれの評価項目についても、各用量において MF/IA 群で MF 群を上回る改善傾向が認められた。

表 49 その他の呼吸機能・喘息症状・QOL に関する評価指標のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

| 評価指標                   | B2303 試験 <sup>a)</sup>           |                                  | B2301 試験 <sup>b)</sup>           |                                  |                                  |                                  |                                  |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                        | MF/IA<br>低用量群                    | MF<br>低用量群                       | MF/IA<br>中用量群                    | MF<br>中用量群                       | MF/IA<br>高用量群                    | MF<br>高用量群                       | FP/SX 群                          |
| 朝の PEF<br>(L/min)      | 31.0<br>[27.1, 34.9]<br>(382)    | 3.8<br>[−0.1, 7.7]<br>(382)      | 36.9<br>[32.5, 41.3]<br>(420)    | 6.7<br>[2.3, 11.1]<br>(422)      | 42.1<br>[37.7, 46.5]<br>(415)    | 13.4<br>[9.1, 17.7]<br>(427)     | 28.3<br>[23.9, 32.7]<br>(424)    |
| 夜の PEF<br>(L/min)      | 26.8<br>[23.2, 30.4]<br>(386)    | 0.7<br>[−2.9, 4.3]<br>(386)      | 28.7<br>[24.5, 32.9]<br>(420)    | −0.3<br>[−4.5, 3.9]<br>(418)     | 31.2<br>[27.0, 35.4]<br>(416)    | 7.4<br>[3.2, 11.6]<br>(424)      | 22.1<br>[17.9, 26.3]<br>(422)    |
| 発作治療薬の平均<br>使用回数 (回/日) | −0.65<br>[−0.76, −0.54]<br>(393) | −0.40<br>[−0.51, −0.29]<br>(392) | −0.80<br>[−0.92, −0.68]<br>(428) | −0.56<br>[−0.68, −0.44]<br>(428) | −1.00<br>[−1.12, −0.88]<br>(426) | −0.72<br>[−0.84, −0.60]<br>(433) | −0.91<br>[−1.03, −0.79]<br>(432) |
| 発作治療薬の未使用<br>日の割合 (%)  | 22.2<br>[18.7, 25.7]<br>(384)    | 14.1<br>[10.6, 17.6]<br>(385)    | 29.4<br>[26.4, 32.4]<br>(416)    | 20.8<br>[17.8, 23.8]<br>(414)    | 33.1<br>[30.6, 36.1]<br>(408)    | 23.5<br>[20.5, 26.5]<br>(420)    | 28.8<br>[25.8, 31.8]<br>(416)    |
| ACQ-7 スコア              | −0.95<br>[−1.03, −0.87]<br>(375) | −0.73<br>[−0.81, −0.65]<br>(369) | −1.11<br>[−1.18, −1.04]<br>(397) | −0.85<br>[−0.92, −0.78]<br>(377) | −1.07<br>[−1.14, −1.00]<br>(385) | −0.93<br>[−1.00, −0.85]<br>(387) | −1.08<br>[−1.15, −1.01]<br>(405) |
| AQLQ スコア               | 0.72<br>[0.63, 0.81]<br>(381)    | 0.57<br>[0.48, 0.66]<br>(379)    | 0.86<br>[0.78, 0.94]<br>(397)    | 0.67<br>[0.59, 0.75]<br>(378)    | 0.81<br>[0.74, 0.89]<br>(384)    | 0.73<br>[0.66, 0.81]<br>(389)    | 0.77<br>[0.70, 0.85]<br>(405)    |

最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)

a) 投与 12 週間の平均、ACQ-7 スコア及び AQLQ スコアは投与 12 週後

b) 投与 52 週間の平均、ACQ-7 スコア及び AQLQ スコアは投与 52 週後

- B2303 試験及び B2301 試験における喘息増悪（定義は 10 項参照）の年間発現率は表 50 のとおりであり、各用量において MF 群と比較して、MF/IA 群で喘息増悪の発現率が低い傾向が示唆された。

表 50 年間喘息増悪発現率 (FAS)

| 試験                                         | B2303 試験                 |                       | B2301 試験                 |                       |                          |                       |                      |
|--------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| 投与群<br>(例数)                                | MF/IA<br>低用量群<br>(395 例) | MF<br>低用量群<br>(399 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(437 例) | MF<br>中用量群<br>(443 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(443 例) | MF<br>高用量群<br>(440 例) | FP/SX 群<br>(444 例)   |
| 総観察期間 (人・年)                                | 90.93                    | 90.95                 | 415.32                   | 402.90                | 414.49                   | 414.84                | 421.92               |
| 中等度及び重度の喘息増悪                               |                          |                       |                          |                       |                          |                       |                      |
| 喘息増悪発現件数 (回)                               | 10                       | 40                    | 119                      | 234                   | 110                      | 168                   | 128                  |
| 年間増悪発現率 (回/人・年)                            | 0.11                     | 0.44                  | 0.29                     | 0.58                  | 0.27                     | 0.40                  | 0.30                 |
| 年間増悪発現率 (回/人・年) <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | 0.08<br>[0.04, 0.16]     | 0.31<br>[0.21, 0.47]  | 0.27<br>[0.21, 0.34]     | 0.56<br>[0.46, 0.68]  | 0.25<br>[0.20, 0.32]     | 0.39<br>[0.32, 0.48]  | 0.27<br>[0.22, 0.34] |
| MF 群に対する比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]       | 0.25<br>[0.12, 0.52]     | /                     | 0.47<br>[0.35, 0.64]     | /                     | 0.65<br>[0.48, 0.89]     | /                     | /                    |
| 全ての喘息増悪                                    |                          |                       |                          |                       |                          |                       |                      |
| 喘息増悪発現件数 (回)                               | 24                       | 77                    | 203                      | 423                   | 211                      | 310                   | 232                  |
| 年間増悪発現率 (回/人・年)                            | 0.26                     | 0.85                  | 0.49                     | 1.05                  | 0.51                     | 0.75                  | 0.55                 |
| 年間増悪発現率 (回/人・年) <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | 0.20<br>[0.13, 0.32]     | 0.67<br>[0.50, 0.90]  | 0.48<br>[0.40, 0.59]     | 1.05<br>[0.89, 1.24]  | 0.49<br>[0.41, 0.60]     | 0.74<br>[0.62, 0.88]  | 0.52<br>[0.43, 0.63] |
| MF 群に対する比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]       | 0.30<br>[0.18, 0.50]     | /                     | 0.46<br>[0.36, 0.59]     | /                     | 0.67<br>[0.52, 0.87]     | /                     | /                    |

a) 投与群、年齢 (17 歳以下又は 18 歳以上)、地域、1 年以内の喘息増悪歴、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、観察期間の対数変換値をオフセット変数とし、負の二項分布を仮定した一般化線形モデル

- B2303 試験における主要評価項目 (投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub>) 及び B2301 試験における主要評価項目 (投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量) について、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められ (表 34、表 35、表 38 及び表 39)、副次評価項目においても同様の傾向であったことから、日本人喘息患者における MF/IA の有効性は示されていると考える。

- B2303 試験及び B2301 試験の主要評価項目に関する背景因子別の部分集団解析結果は表 51 及び表 52 のとおりであり、いずれの部分集団においても一貫して MF/IA 群が MF 群を上回る傾向が認められ、明らかに有効性に影響を与える因子は認められなかった。

表 51 背景因子別の投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量に関する群間差 (B2303 試験、FAS、OC)

| 背景因子              |              | 群間差 (MF/IA 低用量群－MF 低用量群)       |
|-------------------|--------------|--------------------------------|
| 年齢                | 65 歳未満       | 0.189 [0.152, 0.226] (341/342) |
|                   | 65 歳以上       | 0.141 [0.046, 0.236] (53/53)   |
| 性別                | 男性           | 0.214 [0.159, 0.269] (150/159) |
|                   | 女性           | 0.162 [0.118, 0.205] (244/236) |
| 罹病期間              | 10 年以下       | 0.191 [0.142, 0.240] (193/192) |
|                   | 10 年超        | 0.174 [0.126, 0.222] (201/203) |
| %FEV <sub>1</sub> | 60%以上 80%未満  | 0.186 [0.147, 0.225] (301/317) |
|                   | 80%以上 90%未満  | 0.173 [0.099, 0.248] (93/77)   |
| 前治療薬              | 低用量 ICS      | 0.138 [0.087, 0.189] (175/164) |
|                   | 低用量 ICS/LABA | 0.212 [0.167, 0.257] (217/226) |

最小二乗平均 [95%信頼区間] (MF/IA 群の例数/MF 群の例数)

表 52 背景因子別の投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量に関する群間差 (B2301 試験、FAS、OC)

| 背景因子              |              | 群間差                            |                                 |
|-------------------|--------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                   |              | MF/IA 中用量群－MF 中用量群             | MF/IA 高用量群－MF 高用量群              |
| 年齢                | 65 歳未満       | 0.228 [0.180, 0.277] (370/373) | 0.141 [0.094, 0.188] (386/384)  |
|                   | 65 歳以上       | 0.111 [－0.005, 0.226] (63/68)  | 0.079 [－0.050, 0.208] (53/52)   |
| 性別                | 男性           | 0.362 [0.293, 0.430] (184/171) | 0.144 [0.077, 0.212] (180/190)  |
|                   | 女性           | 0.109 [0.052, 0.166] (249/270) | 0.124 [0.066, 0.181] (259/246)  |
| 罹病期間              | 10 年以下       | 0.198 [0.133, 0.262] (209/198) | 0.123 [0.059, 0.186] (214/207)  |
|                   | 10 年超        | 0.223 [0.162, 0.283] (224/243) | 0.142 [0.081, 0.203] (224/229)  |
| %FEV <sub>1</sub> | 50%以上 60%未満  | 0.258 [0.174, 0.343] (118/125) | 0.110 [0.029, 0.191] (128/131)  |
|                   | 60%以上 85%未満  | 0.193 [0.141, 0.245] (313/310) | 0.143 [0.090, 0.195] (308/301)  |
| 全身性ステロイドの併用       | あり           | 0.125 [0.004, 0.246] (43/94)   | 0.194 [0.067, 0.320] (42/67)    |
|                   | なし           | 0.216 [0.168, 0.264] (390/347) | 0.123 [0.077, 0.170] (397/369)  |
| 前治療薬              | 低用量 ICS/LABA | 0.187 [0.134, 0.239] (296/307) | 0.160 [0.107, 0.212] (315/294)  |
|                   | 中～高用量 ICS    | 0.256 [0.172, 0.340] (117/117) | 0.058 [－0.027, 0.144] (105/129) |

最小二乗平均 [95%信頼区間] (MF/IA 群の例数/MF 群の例数)

機構は、以下のように考える。

B2303 試験及び B2301 試験の主要評価項目である投与 12 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> 及び投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、各用量で MF に対する MF/IA の優越性が示され、副次評価項目についても、各用量で MF 群と比較し MF/IA 群で有効性が上回る傾向が示されていること等から、喘息患者における MF に対する IA の上乗せ効果は示されている。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が示されていること等から、日本人喘息患者における MF/IA の有効性は期待できる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.2.2 MF/IA/GP

申請者は、MF/IA/GP の有効性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (B2302 試験) における以下の成績等から、喘息患者における MF/IA/GP の有効性及び MF/IA に対する GP の上乗せ効果は示されていると考える。

- B2302 試験において、主要評価項目である投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 42 のとおりであり、MF/IA/GP 中用量群と MF/IA 中用量群及び MF/IA/GP 高用量群と MF/IA 高用量群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、MF/IA 中用量に対する MF/IA/GP 中用量の優越性、MF/IA 高用量に対する MF/IA/GP 高用量の優越性がそれぞれ検証された（7.2.3 参照）。また、投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、各用量の MF/IA/GP 群と FP/SX 群との差 [95%信頼区間] は、MF/IA/GP 中用量群 0.098 [0.060, 0.136] L、MF/IA/GP 高用量群 0.119 [0.081, 0.157] L であり、MF/IA/GP の各用量で既承認製剤である FP/SX 500/50 µg を上回る改善傾向が示された。
- B2302 試験において、投与 52 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、MF/IA/GP 中用量群 0.260±0.369 L（512 例）、MF/IA 中用量群 0.203±0.341 L（523 例）、MF/IA/GP 高用量群 0.318±0.394 L（532 例）、MF/IA 高用量群 0.235±0.397 L（520 例）、FP/SX 群 0.187±0.385 L（492 例）であり、MF/IA/GP の呼吸機能改善効果は 52 週後まで維持された。
- B2302 試験におけるその他の呼吸機能・喘息症状・QOL に関する評価指標のベースラインからの変化量は表 53 のとおりであり、いずれの評価項目についても、各用量において MF/IA/GP 群で MF/IA 群を概ね上回る改善傾向が認められた。

表 53 その他の呼吸機能・喘息症状・QOL に関する評価指標のベースラインからの変化量<sup>a)</sup>（B2302 試験、FAS、OC）

| 評価指標              | MF/IA/GP<br>中用量群                 | MF/IA<br>中用量群                    | MF/IA/GP<br>高用量群                 | MF/IA<br>高用量群                    | FP/SX 群                          |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 朝の PEF（L/min）     | 41.2<br>[37.2, 45.2]<br>(584)    | 25.6<br>[21.6, 29.6]<br>(583)    | 47.5<br>[43.5, 51.5]<br>(596)    | 28.8<br>[24.8, 32.8]<br>(581)    | 12.7<br>[8.7, 16.7]<br>(586)     |
| 夜の PEF（L/min）     | 35.0<br>[31.1, 38.9]<br>(577)    | 20.1<br>[16.2, 24.0]<br>(576)    | 38.7<br>[34.8, 42.6]<br>(593)    | 21.2<br>[17.3, 25.1]<br>(578)    | 9.2<br>[5.3, 13.1]<br>(578)      |
| 発作治療薬の平均使用回数（回/日） | -0.81<br>[-0.92, -0.70]<br>(596) | -0.72<br>[-0.83, -0.61]<br>(597) | -0.88<br>[-0.99, -0.77]<br>(607) | -0.83<br>[-0.94, -0.72]<br>(596) | -0.76<br>[-0.87, -0.65]<br>(597) |
| 発作治療薬の未使用日の割合（%）  | 21.9<br>[19.2, 24.6]<br>(574)    | 20.8<br>[18.1, 23.5]<br>(576)    | 25.0<br>[22.3, 27.7]<br>(583)    | 24.9<br>[22.2, 27.6]<br>(576)    | 21.8<br>[19.1, 24.5]<br>(578)    |
| ACQ-7 スコア         | -0.98<br>[-1.05, -0.92]<br>(537) | -0.97<br>[-1.04, -0.91]<br>(536) | -1.11<br>[-1.18, -1.05]<br>(552) | -1.05<br>[-1.12, -0.99]<br>(547) | -0.99<br>[-1.06, -0.92]<br>(547) |
| AQLQ スコア          | 0.76<br>[0.69, 0.83]<br>(535)    | 0.81<br>[0.74, 0.88]<br>(536)    | 0.87<br>[0.80, 0.94]<br>(552)    | 0.85<br>[0.78, 0.92]<br>(547)    | 0.81<br>[0.74, 0.88]<br>(546)    |

最小二乗平均 [95%信頼区間]（例数）

a) 投与 52 週間の平均、ACQ-7 スコア及び AQLQ スコアは投与 52 週後

- B2302 試験における喘息増悪の年間発現率は表 54 のとおりであり、各用量において MF/IA 群と比較して、MF/IA/GP 群で増悪率が低い傾向が示唆された。

表 54 年間喘息増悪発現率 (B2302 試験、FAS、OC)

| 投与群<br>(例数)                                | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(616 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(607 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(615 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(611 例) | FP/SX 群<br>(612 例)   |
|--------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------|
| 総観察期間 (人・年)                                | 574.89                      | 572.14                   | 583.76                      | 577.78                   | 574.32               |
| 中等度及び重度の喘息増悪                               |                             |                          |                             |                          |                      |
| 喘息増悪発現件数 (回)                               | 339                         | 396                      | 276                         | 327                      | 420                  |
| 年間増悪発現率 (回/人・年)                            | 0.59                        | 0.69                     | 0.47                        | 0.57                     | 0.73                 |
| 年間増悪発現率 (回/人・年) <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | 0.58<br>[0.50, 0.67]        | 0.67<br>[0.58, 0.77]     | 0.46<br>[0.39, 0.54]        | 0.54<br>[0.47, 0.63]     | 0.72<br>[0.63, 0.82] |
| MF/IA 群に対する比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]    | 0.87<br>[0.71, 1.06]        |                          |                             | 0.85<br>[0.68, 1.04]     |                      |
| 全ての喘息増悪                                    |                             |                          |                             |                          |                      |
| 喘息増悪発現件数 (回)                               | 492                         | 576                      | 442                         | 547                      | 713                  |
| 年間増悪発現率 (回/人・年)                            | 0.86                        | 1.01                     | 0.76                        | 0.95                     | 1.24                 |
| 年間増悪発現率 (回/人・年) <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | 0.86<br>[0.75, 0.98]        | 0.98<br>[0.86, 1.11]     | 0.74<br>[0.64, 0.85]        | 0.93<br>[0.82, 1.06]     | 1.23<br>[1.08, 1.39] |
| MF/IA 群に対する比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間]    | 0.87<br>[0.72, 1.06]        |                          |                             | 0.79<br>[0.66, 0.96]     |                      |

a) 投与群、地域、1 年以内の喘息増悪歴、気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub> 及び気管支拡張薬吸入後の FEV<sub>1</sub> を固定効果、観察期間の対数変換値をオフセット変数とし、負の二項分布を仮定した一般化線形モデル

- B2302 試験における主要評価項目 (投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量) について、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められ (表 42 及び表 43)、副次評価項目も同様の傾向であったことから、日本人喘息患者における MF/IA/GP の有効性は示されていると考える。
- B2302 試験の主要評価項目に関する背景因子別の部分集団解析結果は表 55 のとおりであり、いずれの部分集団でも一貫して MF/IA/GP 群が MF/IA 群を上回る傾向が認められ、明らかに有効性に影響を与える因子は認められなかった。

表 55 背景因子別の投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量に関する群間差 (B2302 試験、FAS、OC)

| 背景因子              |              | 群間差                             |                                 |
|-------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                   |              | MF/IA/GP 中用量群－MF/IA 中用量群        | MF/IA/GP 高用量群－MF/IA 高用量群        |
| 年齢                | 65 歳未満       | 0.087 [0.045, 0.129] (498/490)  | 0.064 [0.023, 0.106] (505/503)  |
|                   | 65 歳以上       | 0.029 [－0.057, 0.115] (116/112) | 0.040 [－0.052, 0.131] (109/103) |
| 性別                | 男性           | 0.136 [0.076, 0.195] (257/237)  | 0.106 [0.045, 0.167] (237/234)  |
|                   | 女性           | 0.036 [－0.013, 0.086] (357/365) | 0.032 [－0.016, 0.080] (377/372) |
| 罹病期間              | 10 年以下       | 0.092 [0.031, 0.153] (240/237)  | 0.088 [0.028, 0.148] (230/254)  |
|                   | 10 年超        | 0.066 [0.018, 0.115] (374/365)  | 0.042 [－0.007, 0.091] (384/352) |
| %FEV <sub>1</sub> | 60%未満        | 0.080 [0.035, 0.125] (375/352)  | 0.079 [0.034, 0.124] (363/358)  |
|                   | 60%以上 80%未満  | 0.072 [0.016, 0.128] (232/245)  | 0.033 [－0.021, 0.087] (250/247) |
| 全身性ステロイド<br>の併用   | あり           | 0.102 [0.027, 0.176] (158/169)  | 0.058 [－0.019, 0.135] (144/151) |
|                   | なし           | 0.067 [0.023, 0.111] (456/433)  | 0.060 [0.017, 0.104] (470/455)  |
| 前治療薬              | 中用量 ICS/LABA | 0.083 [0.035, 0.132] (373/378)  | 0.048 [0.001, 0.096] (386/386)  |
|                   | 高用量 ICS/LABA | 0.060 [－0.002, 0.123] (235/220) | 0.075 [0.012, 0.138] (224/218)  |

最小二乗平均 [95%信頼区間] (MF/IA/GP 群の例数/MF 群の例数)

機構は以下のように考える。

B2302 試験の主要評価項目である投与 26 週後におけるトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は、各用量で MF/IA に対する MF/IA/GP の優越性が示され、副次評価項目も、各用量で MF/IA 群と比較し MF/IA/GP 群で概ね有効性が上回る傾向が認められていること等から、喘息患者における MF/IA に対す

る GP の上乗せ効果は示されている。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が示されていること等から、日本人喘息患者における MF/IA/GP の有効性は期待できる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.R.3 安全性について

### 7.R.3.1 MF/IA

申請者は、喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験、B2302 試験及び B2303 試験）及び国内長期投与試験（B1305 試験）のデータを併合した安全性成績（4 試験併合データ）等に基づき、喘息患者における MF/IA の安全性について、以下のように説明している。

4 試験併合データにおける安全性の概略は表 56 のとおりであった。試験間で観察期間、患者背景等が異なるため比較には限界があるが、各用量の MF/IA 群における有害事象等の発現状況は各用量の MF 群を明らかに上回るものではなく、既承認製剤である FP/SX 群における発現状況と概ね同様であった。また、4 試験併合データの日本人部分集団における安全性の概略は表 57 のとおりであり、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 56 安全性の概略（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA<br>低用量群<br>(396 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(1045 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(1107 例) | MF<br>低用量群<br>(399 例) | MF<br>中用量群<br>(443 例) | MF<br>高用量群<br>(440 例) | FP/SX 群<br>(1062 例) |
|-------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 91.2                     | 988.5                     | 1043.1                    | 90.9                  | 402.9                 | 414.8                 | 997.5               |
| 有害事象        | 128 (32.3)<br>165.7      | 745 (71.3)<br>149.1       | 780 (70.5)<br>149.8       | 153 (38.3)<br>210.6   | 320 (72.2)<br>166.3   | 308 (70.0)<br>149.3   | 777 (73.2)<br>164.2 |
| 重篤な有害事象     | 5 (1.3)<br>5.5           | 58 (5.6)<br>6.0           | 73 (6.6)<br>7.2           | 7 (1.8)<br>7.7        | 31 (7.0)<br>8.0       | 21 (4.8)<br>5.2       | 60 (5.6)<br>6.2     |
| 死亡          | 0                        | 0                         | 4 (0.4)<br>0.4            | 0                     | 1 (0.2)<br>0.2        | 0                     | 0                   |
| 中止に至った有害事象  | 3 (0.8)<br>3.3           | 22 (2.1)<br>2.2           | 27 (2.4)<br>2.6           | 8 (2.0)<br>8.8        | 16 (3.6)<br>4.0       | 12 (2.7)<br>2.9       | 32 (3.0)<br>3.2     |
| 副作用         | 15 (3.8)<br>16.8         | 70 (6.7)<br>7.3           | 75 (6.8)<br>7.5           | 15 (3.8)<br>16.8      | 30 (6.8)<br>7.7       | 25 (5.7)<br>6.3       | 83 (7.8)<br>8.8     |

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 57 安全性の概略（4 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA<br>低用量群<br>(26 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(38 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(89 例) | MF<br>低用量群<br>(26 例) | MF<br>中用量群<br>(24 例) | MF<br>高用量群<br>(23 例) | FP/SX 群<br>(40 例)  |
|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 6.0                     | 34.5                    | 86.4                    | 6.0                  | 23.2                 | 21.3                 | 38.2               |
| 有害事象        | 8 (30.8)<br>163.0       | 22 (57.9)<br>112.5      | 63 (70.8)<br>157.2      | 9 (34.6)<br>180.3    | 17 (70.8)<br>143.6   | 8 (34.8)<br>54.0     | 30 (75.0)<br>187.2 |
| 重篤な有害事象     | 0                       | 2 (5.3)<br>5.9          | 1 (1.1)<br>1.2          | 0                    | 0                    | 0                    | 1 (2.5)<br>2.7     |
| 死亡          | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                  |
| 中止に至った有害事象  | 0                       | 2 (5.3)<br>5.8          | 1 (1.1)<br>1.2          | 0                    | 0                    | 0                    | 1 (2.5)<br>2.6     |
| 副作用         | 2 (7.7)<br>34.4         | 5 (13.2)<br>15.5        | 4 (4.5)<br>4.7          | 1 (3.8)<br>17.1      | 2 (8.3)<br>9.2       | 1 (4.3)<br>4.8       | 2 (5.0)<br>5.5     |

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

#### 7.R.3.1.1 ICS に関連する有害事象

申請者は、ICS のクラスエフェクトとして想定される免疫抑制や感染症等の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

4 試験併合データにおける ICS に関連する有害事象の発現状況は表 58 のとおりであり、試験間で観察期間、患者背景等が異なるため比較には限界があるが、各用量の MF/IA 群における発現状況は MF 群を明らかに上回るものではなく、既承認製剤である FP/SX 群における発現状況と概ね同様であった。また、4 試験併合データの日本人部分集団における ICS に関連する有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 58 ICS に関連する有害事象の発現状況（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数)    | MF/IA<br>低用量群<br>(396 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(1045 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(1107 例) | MF<br>低用量群<br>(399 例) | MF<br>中用量群<br>(443 例) | MF<br>高用量群<br>(440 例) | FP/SX 群<br>(1062 例) |
|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 総曝露期間（人・年）     | 91.2                     | 988.5                     | 1043.1                    | 90.9                  | 402.9                 | 414.8                 | 997.5               |
| 免疫抑制           | 4 (1.0)<br>4.4           | 105 (10.0)<br>11.3        | 98 (8.9)<br>9.9           | 9 (2.3)<br>10.0       | 36 (8.1)<br>9.3       | 40 (9.1)<br>10.2      | 124 (11.7)<br>13.3  |
| 感染症            | 52 (13.1)<br>61.0        | 491 (47.0)<br>70.9        | 478 (43.2)<br>62.9        | 67 (16.8)<br>80.3     | 212 (47.9)<br>76.8    | 215 (48.9)<br>76.1    | 519 (48.9)<br>75.7  |
| 肺炎             | 0                        | 13 (1.2)<br>1.3           | 5 (0.5)<br>0.5            | 0                     | 3 (0.7)<br>0.7        | 6 (1.4)<br>1.5        | 12 (1.1)<br>1.2     |
| 口腔カンジダ症        | 1 (0.3)<br>1.1           | 8 (0.8)<br>0.8            | 6 (0.5)<br>0.6            | 1 (0.3)<br>1.1        | 5 (1.1)<br>1.2        | 2 (0.5)<br>0.5        | 13 (1.2)<br>1.3     |
| 高コルチコイド症及び副腎抑制 | 0                        | 0                         | 0                         | 0                     | 0                     | 0                     | 1 (0.1)<br>0.1      |
| 骨密度減少          | 0                        | 3 (0.3)<br>0.3            | 4 (0.4)<br>0.4            | 0                     | 2 (0.5)<br>0.5        | 0                     | 3 (0.3)<br>0.3      |
| 骨折             | 1 (0.3)<br>1.1           | 11 (1.1)<br>1.1           | 16 (1.4)<br>1.5           | 2 (0.5)<br>2.2        | 4 (0.9)<br>1.0        | 3 (0.7)<br>0.7        | 9 (0.8)<br>0.9      |
| 白内障            | 0                        | 6 (0.6)<br>0.6            | 3 (0.3)<br>0.3            | 0                     | 1 (0.2)<br>0.2        | 0                     | 0                   |
| 発声障害           | 5 (1.3)<br>5.5           | 16 (1.5)<br>1.6           | 19 (1.7)<br>1.8           | 2 (0.5)<br>2.2        | 3 (0.7)<br>0.7        | 3 (0.7)<br>0.7        | 16 (1.5)<br>1.6     |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 59 ICS に関連する有害事象の発現状況（4 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 投与群<br>(例数)    | MF/IA<br>低用量群<br>(26 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(38 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(89 例) | MF<br>低用量群<br>(26 例) | MF<br>中用量群<br>(24 例) | MF<br>高用量群<br>(23 例) | FP/SX 群<br>(40 例) |
|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 総曝露期間（人・年）     | 6.0                     | 34.5                    | 86.4                    | 6.0                  | 23.2                 | 21.3                 | 38.2              |
| 免疫抑制           | 0                       | 0                       | 10 (11.2)<br>12.2       | 0                    | 0                    | 0                    | 1 (2.5)<br>2.7    |
| 感染症            | 3 (11.5)<br>51.4        | 12 (31.6)<br>42.2       | 38 (42.7)<br>60.7       | 2 (7.7)<br>34.3      | 11 (45.8)<br>61.5    | 3 (13.0)<br>15.6     | 14 (35.0)<br>47.6 |
| 肺炎             | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 口腔カンジダ症        | 0                       | 0                       | 1 (1.1)<br>1.2          | 0                    | 0                    | 0                    | 1 (2.5)<br>2.7    |
| 高コルチコイド症及び副腎抑制 | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 骨密度減少          | 0                       | 1 (2.6)<br>2.9          | 1 (1.1)<br>1.2          | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 骨折             | 0                       | 0                       | 2 (2.2)<br>2.3          | 0                    | 0                    | 0                    | 2 (5.0)<br>5.4    |
| 白内障            | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 発声障害           | 1 (3.8)<br>17.2         | 2 (5.3)<br>6.0          | 2 (2.2)<br>2.3          | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

ICS のクラスエフェクトと想定される有害事象の発現は MF/IA でも認められているが、既承認の MF 単剤及び FP/SX 配合剤を明らかに上回るリスクは認められていない。既承認の MF 単剤及び ICS/LABA 配合剤と同様の安全対策を行い、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

### 7.R.3.1.2 LABAに関連する有害事象

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

4 試験併合データにおける LABA に関連する有害事象の発現状況は表 60 のとおりであり、試験間で観察期間、患者背景等が異なるため比較には限界があるが、各用量の MF/IA 群における発現状況は MF 群を明らかに上回るものではなく、既承認製剤である FP/SX 群における発現状況と概ね同様であった。また、4 試験併合データの日本人部分集団における LABA に関連する有害事象の発現状況は表 61 のとおりであり、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 60 LABA に関連する有害事象の発現状況（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数)            | MF/IA<br>低用量群<br>(396 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(1045 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(1107 例) | MF<br>低用量群<br>(399 例) | MF<br>中用量群<br>(443 例) | MF<br>高用量群<br>(440 例) | FP/SX 群<br>(1062 例) |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 総曝露期間（人・年）             | 91.2                     | 988.5                     | 1043.1                    | 90.9                  | 402.9                 | 414.8                 | 997.5               |
| 心血管系事象                 | 2 (0.5)<br>2.2           | 37 (3.5)<br>3.8           | 38 (3.4)<br>3.7           | 2 (0.5)<br>2.2        | 12 (2.7)<br>3.0       | 14 (3.2)<br>3.4       | 35 (3.3)<br>3.6     |
| 不整脈                    | 2 (0.5)<br>2.2           | 28 (2.7)<br>2.9           | 32 (2.9)<br>3.1           | 2 (0.5)<br>2.2        | 10 (2.3)<br>2.5       | 11 (2.5)<br>2.7       | 32 (3.0)<br>3.2     |
| 重篤な不整脈                 | 0                        | 3 (0.3)<br>0.3            | 5 (0.5)<br>0.5            | 0                     | 0                     | 1 (0.2)<br>0.2        | 4 (0.4)<br>0.4      |
| 虚血性心疾患                 | 0                        | 7 (0.7)<br>0.7            | 7 (0.6)<br>0.7            | 0                     | 3 (0.7)<br>0.7        | 3 (0.7)<br>0.7        | 3 (0.3)<br>0.3      |
| 心不全                    | 0                        | 2 (0.2)<br>0.2            | 0                         | 0                     | 0                     | 0                     | 0                   |
| 心筋梗塞                   | 0                        | 2 (0.2)<br>0.2            | 5 (0.5)<br>0.5            | 0                     | 1 (0.2)<br>0.2        | 0                     | 2 (0.2)<br>0.2      |
| QTc 延長                 | 0                        | 2 (0.2)<br>0.2            | 4 (0.4)<br>0.4            | 1 (0.3)<br>1.1        | 0                     | 3 (0.7)<br>0.7        | 3 (0.3)<br>0.3      |
| 糖尿病及び高血糖               | 3 (0.8)<br>3.3           | 22 (2.1)<br>2.3           | 33 (3.0)<br>3.2           | 2 (0.5)<br>2.2        | 12 (2.7)<br>3.0       | 7 (1.6)<br>1.7        | 25 (2.4)<br>2.5     |
| 低カリウム血症                | 0                        | 0                         | 1 (0.1)<br>0.1            | 0                     | 0                     | 2 (0.5)<br>0.5        | 1 (0.1)<br>0.1      |
| 喘息関連事象による挿管、入院<br>又は死亡 | 1 (0.3)<br>1.1           | 9 (0.9)<br>0.9            | 15 (1.4)<br>1.4           | 1 (0.3)<br>1.1        | 8 (1.8)<br>2.0        | 6 (1.4)<br>1.5        | 11 (1.0)<br>1.1     |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 61 LABA に関連する有害事象の発現状況 (4 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

| 投与群<br>(例数)            | MF/IA<br>低用量群<br>(26 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(38 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(89 例) | MF<br>低用量群<br>(26 例) | MF<br>中用量群<br>(24 例) | MF<br>高用量群<br>(23 例) | FP/SX 群<br>(40 例) |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 総曝露期間 (人・年)            | 6.0                     | 34.5                    | 86.4                    | 6.0                  | 23.2                 | 21.3                 | 38.2              |
| 心血管系事象                 | 1 (3.8)<br>16.7         | 3 (7.9)<br>9.0          | 2 (2.2)<br>2.4          | 0                    | 0                    | 0                    | 2 (5.0)<br>5.2    |
| 不整脈                    | 1 (3.8)<br>16.7         | 2 (5.3)<br>6.0          | 2 (2.2)<br>2.4          | 0                    | 0                    | 0                    | 2 (5.0)<br>5.2    |
| 重篤な不整脈                 | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 虚血性心疾患                 | 0                       | 1 (2.6)<br>2.9          | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 心不全                    | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 心筋梗塞                   | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| QTc 延長                 | 0                       | 1 (2.6)<br>2.9          | 2 (2.2)<br>2.4          | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 糖尿病及び高血糖               | 0                       | 2 (5.3)<br>6.0          | 2 (2.2)<br>2.4          | 0                    | 0                    | 1 (4.3)<br>4.9       | 0                 |
| 低カリウム血症                | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |
| 喘息関連事象による挿管、入院<br>又は死亡 | 0                       | 0                       | 0                       | 0                    | 0                    | 0                    | 0                 |

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

心血管系事象の発現状況について、MF 群と比較し MF/IA 群で重篤な不整脈の発現率に高い傾向が示唆され (表 60)、日本人部分集団においては MF 群で心血管系事象が認められていない一方で MF/IA 群では認められていること (表 61)、IA の塩違いである IM を含有する吸入剤の国内市販後自発報告において心房細動が認められた症例が報告されていること等を踏まえると、MF/IA 使用時には、心血管系事象の発現に注意する必要がある。低カリウム血症に関して、MF/IA 群と MF 群で明らかな違いは認められていないが (表 60)、IA の塩違いである IM 吸入剤の国内市販後自発報告において重篤な血清カリウム値の低下が認められた症例が報告されていること等を踏まえると、類剤同様に MF/IA 使用時の低カリウム血症の発現に注意する必要がある。以上より、既承認の IM 単剤及び ICS/LABA 配合剤と同様に、心血管系事象及び重篤な血清カリウム値の低下の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続きその発現状況を注視する必要がある。また、他の LABA のクラスエフェクトとして想定される有害事象は MF/IA でも認められているが、既承認の FP/SX 配合剤を明らかに上回るリスクは認められておらず、既承認の IM 単剤及び ICS/LABA 配合剤と同様の安全対策を行い、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

#### 7.R.3.1.3 その他の注目すべき有害事象

申請者は、その他の注目すべき有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

4 試験併合データにおけるその他の注目すべき有害事象の発現状況は表 62 のとおりであり、各事象の発現状況は投与群間で同様であった。重篤な過敏症のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応は、MF/IA 低用量群 0.3% (1/396 例)、MF/IA 高用量群 0.2% (2/1107 例)、MF 中用量群 0.5% (2/443 例) に認められた。また、4 試験併合データの日本人部分集団において、重篤な過敏症及び奇異性気管支痙攣は認められなかった。

表 62 その他の注目すべき有害事象の発現状況（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA<br>低用量群<br>(396 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(1045 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(1107 例) | MF<br>低用量群<br>(399 例) | MF<br>中用量群<br>(443 例) | MF<br>高用量群<br>(440 例) | FP/SX 群<br>(1062 例) |
|-------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 総曝露期間 (人・年) | 91.2                     | 988.5                     | 1043.1                    | 90.9                  | 402.9                 | 414.8                 | 997.5               |
| 重篤な過敏症      | 1 (0.3)<br>1.1           | 10 (1.0)<br>1.0           | 17 (1.5)<br>1.6           | 1 (0.3)<br>1.1        | 10 (2.3)<br>2.5       | 6 (1.4)<br>1.5        | 12 (1.1)<br>1.2     |
| 奇異性気管支痙攣    | 0                        | 3 (0.3)<br>0.3            | 0                         | 0                     | 3 (0.7)<br>0.7        | 2 (0.5)<br>0.5        | 1 (0.1)<br>0.1      |

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、MF/IA との因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応が認められていること等を踏まえると、MF/IA 投与時のアナフィラキシー反応の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続きその発現状況を注視する必要がある。

#### 7.R.3.1.4 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における MF/IA の安全性について、以下のように説明している。

4 試験併合データにおける、年齢区分別の有害事象の概略は表 63 のとおりであった。各用量の MF/IA 群における有害事象の発現割合は、65 歳未満の集団と比較し 65 歳以上の集団で高い傾向が認められたが、各用量の MF 群及び FP/SX 群でも同様の傾向であった。また、不整脈等の心血管系事象の発現割合は、65 歳未満の集団と比較し 65 歳以上の集団で高い傾向が認められたが、同一の年齢区分において投与群間で概ね同様の発現状況であり、これらの事象に関連する疾患の合併割合が年齢とともに増加することによるものと考えられた。以上より、MF/IA を高齢者に投与する際に考慮すべき追加の安全性の懸念はないと考える。

表 63 年齢区分別の有害事象の概略（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 事象         | 年齢区分   | MF/IA<br>低用量群<br>(396 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(1045 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(1107 例) | MF<br>低用量群<br>(399 例) | MF<br>中用量群<br>(443 例) | MF<br>高用量群<br>(440 例) | FP/SX 群<br>(1062 例) |
|------------|--------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 有害事象       | 65 歳未満 | 107 (31.3)               | 607 (69.9)                | 641 (68.3)                | 126 (36.4)            | 265 (70.7)            | 271 (69.8)            | 635 (72.1)          |
|            | 65 歳以上 | 21 (38.9)                | 138 (78.4)                | 139 (82.2)                | 27 (50.9)             | 55 (80.9)             | 37 (71.2)             | 142 (78.5)          |
| 重篤な有害事象    | 65 歳未満 | 5 (1.5)                  | 40 (4.6)                  | 54 (5.8)                  | 6 (1.7)               | 22 (5.9)              | 15 (3.9)              | 45 (5.1)            |
|            | 65 歳以上 | 0                        | 18 (10.2)                 | 19 (11.2)                 | 1 (1.9)               | 9 (13.2)              | 6 (11.5)              | 15 (8.3)            |
| 死亡         | 65 歳未満 | 0                        | 0                         | 1 (0.1)                   | 0                     | 1 (0.3)               | 0                     | 0                   |
|            | 65 歳以上 | 0                        | 0                         | 3 (1.8)                   | 0                     | 0                     | 0                     | 0                   |
| 中止に至った有害事象 | 65 歳未満 | 1 (0.3)                  | 18 (2.1)                  | 20 (2.1)                  | 6 (1.7)               | 10 (2.7)              | 7 (1.8)               | 26 (3.0)            |
|            | 65 歳以上 | 2 (3.7)                  | 4 (2.3)                   | 7 (4.1)                   | 2 (3.8)               | 6 (8.8)               | 5 (9.6)               | 6 (3.3)             |
| 副作用        | 65 歳未満 | 12 (3.5)                 | 55 (6.3)                  | 60 (6.4)                  | 11 (3.2)              | 24 (6.4)              | 24 (6.2)              | 68 (7.7)            |
|            | 65 歳以上 | 3 (5.6)                  | 15 (8.5)                  | 15 (8.9)                  | 4 (7.5)               | 6 (8.8)               | 1 (1.9)               | 15 (8.3)            |

例数（％）

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、高齢者に対する MF/IA の安全性について特段の懸念は認められていないが、高齢者では生理機能の低下等により MF/IA の全身曝露に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、肺炎、心血管系事象等の高齢者で重篤な転帰につながる可能性が高い事象については引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

以上、7.R.3.1.1～7.R.3.1.4 における機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.3.2 MF/IA/GP

申請者は、喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2302 試験）及び国内長期投与試験（B1304 試験）のデータを併合した安全性成績（2 試験併合データ）等に基づき、喘息患者における MF/IA/GP の安全性について、以下のように説明している。

2 試験併合データにおける安全性の概略は表 64 のとおりであり、各事象の発現状況は投与群間で明らかな違いは示唆されなかった。また、2 試験併合データの日本人部分集団における安全性の概略は表 65 のとおりであり、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 64 安全性の概略（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(710 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(608 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例)  |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 575.9                       | 671.9                       | 573.2                    | 578.9                    | 575.6               |
| 有害事象        | 460 (74.6)<br>174.2         | 522 (73.5)<br>161.2         | 453 (74.5)<br>163.8      | 454 (74.1)<br>169.0      | 487 (78.8)<br>193.9 |
| 重篤な有害事象     | 49 (7.9)<br>8.8             | 52 (7.3)<br>8.0             | 38 (6.3)<br>6.8          | 52 (8.5)<br>9.3          | 39 (6.3)<br>7.0     |
| 死亡          | 1 (0.2)<br>0.2              | 3 (0.4)<br>0.4              | 0                        | 4 (0.7)<br>0.7           | 0                   |
| 中止に至った有害事象  | 25 (4.1)<br>4.3             | 15 (2.1)<br>2.2             | 19 (3.1)<br>3.3          | 18 (2.9)<br>3.1          | 21 (3.4)<br>3.7     |
| 副作用         | 46 (7.5)<br>8.4             | 61 (8.6)<br>9.6             | 42 (6.9)<br>7.6          | 38 (6.2)<br>6.9          | 51 (8.3)<br>9.3     |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 65 安全性の概略（2 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(16 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(110 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(15 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(15 例) | FP/SX 群<br>(16 例)  |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 15.6                       | 101.4                       | 13.1                    | 14.5                    | 16.0               |
| 有害事象        | 14 (87.5)<br>264.8         | 77 (70.0)<br>159.3          | 12 (80.0)<br>258.4      | 10 (66.7)<br>113.3      | 15 (93.8)<br>352.1 |
| 重篤な有害事象     | 2 (12.5)<br>13.8           | 6 (5.5)<br>6.0              | 1 (6.7)<br>8.2          | 1 (6.7)<br>7.2          | 1 (6.3)<br>6.5     |
| 死亡          | 0                          | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                  |
| 中止に至った有害事象  | 1 (6.3)<br>6.4             | 2 (1.8)<br>2.0              | 1 (6.7)<br>7.7          | 0                       | 0                  |
| 副作用         | 3 (18.8)<br>22.4           | 11 (10.0)<br>11.6           | 4 (26.7)<br>37.0        | 2 (13.3)<br>14.1        | 1 (6.3)<br>6.6     |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

#### 7.R.3.2.1 ICS に関連する有害事象

申請者は、ICS のクラスエフェクトとして想定される免疫抑制や感染症等の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

2 試験併合データにおける ICS に関連する有害事象の発現状況は表 66 のとおりであり、各事象の発現割合は投与群間で概ね同様であった。MF/IA/GP 高用量群において、他の投与群と比較して発声障害の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれも軽症又は中等症であった。また、2 試験併合データの日本人部分集団における ICS に関連する有害事象の発現状況は表 67 のとおりであり、発声障害の発現状況を除き、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。日本人部分集団において、全体集団と比較して発声障害の発現割合が高い傾向が示唆されたが、日本人部分集団での各用量の MF/IA/GP 群における発声障害の発現状況は MF/IA 群を明らかに上回るものではなかった。

表 66 ICS に関連する有害事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数)    | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(710 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(608 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例) |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| 総曝露期間（人・年）     | 575.9                       | 671.9                       | 573.2                    | 578.9                    | 575.6              |
| 免疫抑制           | 75 (12.2)<br>14.0           | 77 (10.8)<br>12.2           | 73 (12.0)<br>13.7        | 66 (10.8)<br>12.1        | 93 (15.0)<br>17.7  |
| 感染症            | 295 (47.8)<br>75.3          | 311 (43.8)<br>63.8          | 302 (49.7)<br>77.5       | 297 (48.5)<br>74.0       | 332 (53.7)<br>88.1 |
| 肺炎             | 6 (1.0)<br>1.0              | 10 (1.4)<br>1.5             | 9 (1.5)<br>1.6           | 4 (0.7)<br>0.7           | 9 (1.5)<br>1.6     |
| 口腔カンジダ症        | 6 (1.0)<br>1.0              | 1 (0.1)<br>0.1              | 6 (1.0)<br>1.1           | 5 (0.8)<br>0.9           | 10 (1.6)<br>1.8    |
| 高コルチコイド症及び副腎抑制 | 1 (0.2)<br>0.2              | 1 (0.1)<br>0.1              | 0                        | 0                        | 1 (0.2)<br>0.2     |
| 骨密度減少          | 1 (0.2)<br>0.2              | 1 (0.1)<br>0.1              | 3 (0.5)<br>0.5           | 2 (0.3)<br>0.3           | 2 (0.3)<br>0.3     |
| 骨折             | 7 (1.1)<br>1.2              | 7 (1.0)<br>1.0              | 8 (1.3)<br>1.4           | 10 (1.6)<br>1.7          | 5 (0.8)<br>0.9     |
| 白内障            | 1 (0.2)<br>0.2              | 4 (0.6)<br>0.6              | 2 (0.3)<br>0.3           | 3 (0.5)<br>0.5           | 0                  |
| 発声障害           | 13 (2.1)<br>2.3             | 34 (4.8)<br>5.2             | 9 (1.5)<br>1.6           | 10 (1.6)<br>1.8          | 12 (1.9)<br>2.1    |

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 67 ICS に関連する有害事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 投与群<br>(例数)    | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(16 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(110 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(15 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(15 例) | FP/SX 群<br>(16 例) |
|----------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| 総曝露期間（人・年）     | 15.6                       | 101.4                       | 13.1                    | 14.5                    | 16.0              |
| 免疫抑制           | 1 (6.3)<br>6.7             | 10 (9.1)<br>10.4            | 0                       | 2 (13.3)<br>14.4        | 1 (6.3)<br>6.4    |
| 感染症            | 8 (50.0)<br>73.9           | 43 (39.1)<br>55.5           | 8 (53.3)<br>86.4        | 9 (60.0)<br>90.2        | 6 (37.5)<br>48.4  |
| 肺炎             | 0                          | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                 |
| 口腔カンジダ症        | 0                          | 0                           | 0                       | 1 (6.7)<br>7.0          | 1 (6.3)<br>6.4    |
| 高コルチコイド症及び副腎抑制 | 0                          | 0                           | 0                       | 0                       | 0                 |
| 骨密度減少          | 0                          | 0                           | 1 (6.7)<br>7.7          | 0                       | 0                 |
| 骨折             | 0                          | 2 (1.8)<br>2.0              | 0                       | 1 (6.7)<br>7.0          | 1 (6.3)<br>6.6    |
| 白内障            | 0                          | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                 |
| 発声障害           | 2 (12.5)<br>13.9           | 10 (9.1)<br>10.6            | 2 (13.3)<br>16.7        | 1 (6.7)<br>7.3          | 0                 |

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

ICS のクラスエフェクトと想定される有害事象の発現は MF/IA/GP でも認められているが、MF/IA 及び既承認の FP/SX 配合剤を明らかに上回るリスクは認められていない。MF/IA/GP についても MF/IA（7.R.3.1.1 参照）と同様の安全対策を行い、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

#### 7.R.3.2.2 心血管系事象

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

2 試験併合データにおける心血管系事象の発現状況は表 68 のとおりであり、各事象の発現状況は投与群間で概ね同様であった。また、2 試験併合データの日本人部分集団における心血管系事象の発現状況は表 69 のとおりであり、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 68 心血管系事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(710 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(608 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 575.9                       | 671.9                       | 573.2                    | 578.9                    | 575.6              |
| 心血管系事象      | 19 (3.1)<br>3.4             | 24 (3.4)<br>3.6             | 24 (3.9)<br>4.3          | 21 (3.4)<br>3.7          | 22 (3.6)<br>3.9    |
| 不整脈         | 14 (2.3)<br>2.5             | 22 (3.1)<br>3.3             | 19 (3.1)<br>3.4          | 19 (3.1)<br>3.3          | 20 (3.2)<br>3.5    |
| 重篤な不整脈      | 1 (0.2)<br>0.2              | 2 (0.3)<br>0.3              | 3 (0.5)<br>0.5           | 5 (0.8)<br>0.9           | 3 (0.5)<br>0.5     |
| 虚血性心疾患      | 5 (0.8)<br>0.9              | 4 (0.6)<br>0.6              | 3 (0.5)<br>0.5           | 4 (0.7)<br>0.7           | 3 (0.5)<br>0.5     |
| 心不全         | 2 (0.3)<br>0.3              | 4 (0.6)<br>0.6              | 2 (0.3)<br>0.3           | 0                        | 0                  |
| 心筋梗塞        | 1 (0.2)<br>0.2              | 1 (0.1)<br>0.1              | 2 (0.3)<br>0.3           | 3 (0.5)<br>0.5           | 1 (0.2)<br>0.2     |
| QTc 延長      | 0                           | 0                           | 0                        | 0                        | 1 (0.2)<br>0.2     |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 69 心血管系事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(16 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(110 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(15 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(15 例) | FP/SX 群<br>(16 例) |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 15.6                       | 101.4                       | 13.1                    | 14.5                    | 16.0              |
| 心血管系事象      | 0                          | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                 |
| 不整脈         | 0                          | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                 |
| 重篤な不整脈      | 0                          | 0                           | 0                       | 0                       | 0                 |
| 虚血性心疾患      | 0                          | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                 |
| 心不全         | 0                          | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                 |
| 心筋梗塞        | 0                          | 0                           | 0                       | 0                       | 0                 |
| QTc 延長      | 0                          | 0                           | 0                       | 0                       | 0                 |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

LABA 又は LAMA のクラスエフェクトと考えられる心血管系事象の発現は MF/IA/GP でも認められているが、MF/IA 及び既承認の FP/SX 配合剤を明らかに上回るリスクは認められていない。また、既承認の GP 単剤投与時に報告されている発現状況を明らかに上回る傾向は認められておらず、安全性は許容可能と考える（平成 24 年 8 月 21 日付け審査報告書「シーブリ吸入用カプセル 50 µg」参照）。したがって、MF/IA/GP についても MF/IA（7.R.3.1.2 参照）及び既承認の GP 単剤と同様の安全対策を行い、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

### 7.R.3.2.3 LABA に関連する有害事象

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

2 試験併合データにおける LABA に関連する有害事象の発現状況は表 70 のとおりであり、各事象の発現割合は投与群間で概ね同様であった。また、2 試験併合データの日本人部分集団における LABA に関連する有害事象の発現状況は表 71 のとおりであり、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 70 LABA に関連する有害事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数)            | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(710 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(608 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例) |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| 総曝露期間（人・年）             | 575.9                       | 671.9                       | 573.2                    | 578.9                    | 575.6              |
| 低カリウム血症                | 0                           | 0                           | 0                        | 1 (0.2)<br>0.2           | 1 (0.2)<br>0.2     |
| 喘息関連事象による挿管、入院<br>又は死亡 | 15 (2.4)<br>2.6             | 8 (1.1)<br>1.2              | 8 (1.3)<br>1.4           | 12 (2.0)<br>2.1          | 9 (1.5)<br>1.6     |
| 糖尿病及び高血糖               | 8 (1.3)<br>1.4              | 15 (2.1)<br>2.3             | 10 (1.6)<br>1.8          | 15 (2.4)<br>2.6          | 7 (1.1)<br>1.2     |

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 71 LABA に関連する有害事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 投与群<br>(例数)            | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(16 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(110 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(15 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(15 例) | FP/SX 群<br>(16 例) |
|------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| 総曝露期間（人・年）             | 15.6                       | 101.4                       | 13.1                    | 14.5                    | 16.0              |
| 低カリウム血症                | 0                          | 0                           | 0                       | 0                       | 0                 |
| 喘息関連事象による挿管、入院<br>又は死亡 | 1 (6.3)<br>6.6             | 0                           | 0                       | 0                       | 0                 |
| 糖尿病及び高血糖               | 0                          | 3 (2.7)<br>3.0              | 1 (6.7)<br>7.9          | 1 (6.7)<br>7.1          | 0                 |

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

LABA のクラスエフェクトとして想定される有害事象が MF/IA/GP でも認められているものの、MF/IA 及び既承認の FP/SX 配合剤を明らかに上回るリスクは認められておらず、MF/IA/GP についても MF/IA（7.R.3.1.2 参照）と同様の安全対策を行い、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

#### 7.R.3.2.4 LAMA に関連する有害事象

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

2 試験併合データにおける LAMA に関連する有害事象の発現状況は表 72 のとおりであり、各事象の発現割合は投与群間で概ね同様であった。MF/IA/GP 中用量群における膀胱閉塞（尿閉）の発現割合が他の投与群と比較し高い傾向が認められたが、多くは軽症又は中等症であった。また、2 試験併合データの日本人部分集団において、膀胱閉塞（尿閉）並びに緑内障及び眼圧上昇は認められなかった。

表 72 LAMA に関連する有害事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(710 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(608 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 575.9                       | 671.9                       | 573.2                    | 578.9                    | 575.6              |
| 膀胱閉塞（尿閉）    | 5 (0.8)<br>0.9              | 2 (0.3)<br>0.3              | 1 (0.2)<br>0.2           | 1 (0.2)<br>0.2           | 1 (0.2)<br>0.2     |
| 緑内障及び眼圧上昇   | 0                           | 1 (0.1)<br>0.1              | 1 (0.2)<br>0.2           | 0                        | 0                  |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

LAMA のクラスエフェクトとして想定される有害事象は MF/IA/GP でも認められているが、既承認の GP 単剤投与時に報告されている発現状況を明らかに上回る傾向は認められておらず、安全性は許容可能である（平成 24 年 8 月 21 日付け審査報告書「シーブリ吸入用カプセル 50 µg」参照）。したがって、MF/IA/GP についても既承認の GP 単剤と同様の安全対策を行う行うとともに、引き続きその発現状況に注視することが適切である。

### 7.R.3.2.5 その他の注目すべき有害事象

申請者は、その他の注目すべき有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

2 試験併合データにおけるその他の注目すべき有害事象の発現状況は表 73 のとおりであり、各事象の発現状況は投与群間で同様であった。重篤な過敏症のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応は、MF/IA/GP 高用量群 0.1%（1/710 例）、MF/IA 高用量群 0.2%（1/613 例）に認められた。また、2 試験併合データの日本人部分集団におけるその他の注目すべき有害事象の発現状況は表 74 のとおりであり、全体集団における発現状況と比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 73 その他の注目すべき有害事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(710 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(608 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 575.9                       | 671.9                       | 573.2                    | 578.9                    | 575.6              |
| 重篤な過敏症      | 16 (2.6)<br>2.8             | 11 (1.5)<br>1.7             | 8 (1.3)<br>1.4           | 14 (2.3)<br>2.4          | 10 (1.6)<br>1.8    |
| 奇異性気管支痙攣    | 3 (0.5)<br>0.5              | 1 (0.1)<br>0.1              | 3 (0.5)<br>0.5           | 0                        | 1 (0.2)<br>0.2     |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 74 その他の注目すべき有害事象の発現状況（2 試験併合データ、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 投与群<br>(例数) | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(16 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(110 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(15 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(15 例) | FP/SX 群<br>(16 例) |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| 総曝露期間（人・年）  | 15.6                       | 101.4                       | 13.1                    | 14.5                    | 16.0              |
| 重篤な過敏症      | 1 (6.3)<br>6.6             | 1 (0.9)<br>1.0              | 0                       | 0                       | 0                 |
| 奇異性気管支痙攣    | 0                          | 0                           | 0                       | 0                       | 0                 |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、MF/IA/GP との因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応が認められていること等を踏まえると、MF/IA/GP 投与時のアナフィラキシー反応の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続きその発現状況を注視する必要がある。

#### 7.R.3.2.6 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における MF/IA/GP の安全性について、以下のように説明している。

2 試験併合データにおける、年齢区分別の有害事象の概略は表 75 のとおりであった。各用量の MF/IA/GP 群における有害事象の発現割合は、65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で高い傾向が認められたが、各用量の MF/IA 群及び FP/SX 群でも同様の傾向であった。また、心血管系事象及び不整脈等の発現割合は、65 歳未満の集団に比べて 65 歳以上の集団で高い傾向にあったが、同一の年齢区分において投与群間で概ね同様の発現状況であり、これらの事象に関連する疾患の合併割合が年齢とともに増加することによるものと考えられた。以上より、MF/IA/GP を高齢者に投与する際に考慮すべき追加の安全性の懸念はないと考える。

表 75 年齢区分別の有害事象の概略 (2 試験併合データ、安全性解析対象集団)

| 事象             | 年齢区分   | MF/IA/GP<br>中用量群<br>(617 例) | MF/IA/GP<br>高用量群<br>(710 例) | MF/IA<br>中用量群<br>(608 例) | MF/IA<br>高用量群<br>(613 例) | FP/SX 群<br>(618 例) |
|----------------|--------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| 有害事象           | 65 歳未満 | 370 (73.9)                  | 431 (73.2)                  | 364 (73.5)               | 362 (71.1)               | 385 (77.6)         |
|                | 65 歳以上 | 90 (77.6)                   | 91 (75.2)                   | 89 (78.8)                | 92 (88.5)                | 102 (83.6)         |
| 重篤な有害事象        | 65 歳未満 | 39 (7.8)                    | 38 (6.5)                    | 25 (5.1)                 | 40 (7.9)                 | 28 (5.6)           |
|                | 65 歳以上 | 10 (8.6)                    | 14 (11.6)                   | 13 (11.5)                | 12 (11.5)                | 11 (9.0)           |
| 死亡             | 65 歳未満 | 0                           | 1 (0.2)                     | 0                        | 1 (0.2)                  | 0                  |
|                | 65 歳以上 | 1 (0.9)                     | 2 (1.7)                     | 0                        | 3 (2.9)                  | 0                  |
| 中止に至った<br>有害事象 | 65 歳未満 | 21 (4.2)                    | 8 (1.4)                     | 15 (3.0)                 | 13 (2.6)                 | 17 (3.4)           |
|                | 65 歳以上 | 4 (3.4)                     | 7 (5.8)                     | 4 (3.5)                  | 5 (4.8)                  | 4 (3.3)            |
| 副作用            | 65 歳未満 | 42 (8.4)                    | 44 (7.5)                    | 32 (6.5)                 | 32 (6.3)                 | 40 (8.1)           |
|                | 65 歳以上 | 4 (3.4)                     | 17 (14.0)                   | 10 (8.8)                 | 6 (5.8)                  | 11 (9.0)           |

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、高齢者に対する MF/IA/GP の安全性について特段の懸念は認められていないが、高齢者では生理機能の低下等により MF/IA/GP の全身曝露に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、肺炎、心血管系事象等の高齢者で重篤な転帰につながる可能性が高い事象については、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

以上、7.R.3.2.1～7.R.3.2.6 における機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.4 臨床的位置付けについて

#### 7.R.4.1 MF/IA

機構は、喘息治療における MF/IA の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

国内外のガイドラインにおいて、ICS でコントロールが不十分な患者では、ICS と LABA の併用投与を基本とし、喘息コントロール状態に応じて ICS の増量やその他の長期管理薬の追加投与が推奨されている。喘息の薬物治療では、喘息のコントロール状態を踏まえて治療ステップを選択し、必要最小限の薬剤使用による良好な状態を維持することを目標に、コントロール状態の評価と治療の調節を繰り返し行う

こととされている（JGL 2018、GINA 2019）。当該治療アルゴリズムや、実施された臨床試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、MF/IA は既存の ICS/LABA 配合剤と同様に、ICS 及び LABA の併用投与が必要な場合に使用される治療選択肢の一つとして位置付けられるべきである。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4.2 MF/IA/GP

申請者は、MF/IA/GP の臨床的位置付け及び MF/IA/GP 中用量と MF/IA 高用量の使い分けについて、以下のように説明している。

- MF/IA/GP の臨床的位置付けについて

以下に示す国内外のガイドラインにおける治療アルゴリズムや、実施された臨床試験の対象患者及び試験成績を踏まえ、MF/IA/GP は、ICS、LABA 及び LAMA の併用投与が必要な場合に使用される治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- ・ 国内外のガイドラインにおいて、中～高用量の ICS に加えて LABA を投与してもコントロールが十分に得られない場合には、重症度に応じて LAMA 等の複数の長期管理薬を併用することが推奨されている（JGL 2018、GINA 2019）。
- ・ 中～高用量の ICS/LABA を 3 カ月以上使用しているにも関わらず ACQ-7 スコア 1.5 以上の喘息症状が認められ、1 年以内に 1 回以上の喘息増悪歴があり、FEV<sub>1</sub> が予測値の 80%未満の気流制限が認められる喘息患者を対象として実施した B2302 試験において、MF/IA と比較して、MF/IA/GP で呼吸機能の改善が認められ、また喘息増悪の抑制効果が高い傾向が示唆された（7.2.3 及び 7.R.2.2 参照）。

- MF/IA/GP 中用量と MF/IA 高用量の使い分けについて

以下の点及び多様な喘息の病態等を踏まえると、MF/IA 中用量でコントロール不十分な患者に対するステップアップ治療又は MF/IA/GP 高用量でコントロール良好な患者に対するステップダウン治療の選択肢と考えられる MF/IA/GP 中用量と MF/IA 高用量の使い分けは、個々の患者における病態の特徴、副作用の発現リスク、薬剤の治療スペクトラム等を考慮した上で、医師が適切な薬剤を選択することが重要である。

- ・ B2302 試験における主要評価項目及び副次評価項目の結果は表 42、表 53 及び表 54 のとおりであった。MF/IA/GP 中用量と MF/IA 高用量を比較する試験ではないが、呼吸機能・喘息症状・QOL に関する評価指標について、MF/IA 高用量群及び MF/IA/GP 中用量群の有効性の傾向に明らかな違いは示唆されず、効力関係に影響を及ぼす患者背景因子等は見出されなかった。
- ・ LAMA で期待される薬理作用を踏まえると、MF/IA 中用量を使用しても気流制限が持続する場合や喀痰が多い場合には、LAMA の上乘せ、即ち MF/IA/GP 中用量への切替えが選択肢になりうると想定される。一方、ICS で期待される薬理作用を踏まえると、MF/IA 中用量を使用しても喀痰中好酸球増加や呼気中一酸化窒素高値等、気道炎症が残存する場合には、ICS の増量、即ち MF/IA 高用量への切り替えが選択肢となりうると想定される。

機構は、以下のように考える。

患者個々の状態に応じて、MF/IA は ICS 及び LABA の併用投与が必要な患者、また MF/IA/GP は ICS、LABA 及び LAMA の併用投与が必要な患者に対して、医師が適切に判断して使用すべき薬剤として位置付けられるとの申請者の説明は了承できる。

なお、MF/IA との使い分けも含めた MF/IA/GP の位置付けについては、これまでに得られている臨床試験成績等を踏まえて、今後、関係学会等において議論されていくことが望まれる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.R.5 効能・効果について

### 7.R.5.1 MF/IA

機構は、提出された資料、7.R.2.1、7.R.3.1 及び 7.R.4.1 の項における検討を踏まえ、MF/IA の効能・効果を申請のとおり、「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合）」と設定することは可能と判断した。

### 7.R.5.2 MF/IA/GP

機構は、提出された資料、7.R.2.2、7.R.3 及び 7.R.4.2 の項における検討を踏まえ、MF/IA/GP の効能・効果を申請のとおり、「気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）」と設定することは可能と判断した。

以上、7.R.5.1 及び 7.R.5.2 における機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.R.6 用法・用量について

### 7.R.6.1 MF/IA

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2.1 及び 7.R.3.1 の項における検討を踏まえ、MF/IA の喘息に対する用法・用量を申請のとおり、通常用量を MF/IA 80/150  $\mu\text{g}$  1 日 1 回吸入投与とし、症状に応じて 160/150  $\mu\text{g}$  又は 320/150  $\mu\text{g}$  1 日 1 回吸入投与すると設定することは可能と判断した。

### 7.R.6.2 MF/IA/GP

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、MF/IA/GP の喘息に対する用法・用量を申請のとおり、通常用量を MF/IA/GP 80/150/50  $\mu\text{g}$  1 日 1 回吸入投与とし、症状に応じて 160/150/50  $\mu\text{g}$  1 日 1 回吸入投与すると設定することは可能と判断した。

### 7.R.6.3 MF/IA 及び MF/IA/GP の MF 配合量及び販売名について

申請者は、MF/IA 及び MF/IA/GP の MF 配合量及び販売名について、以下のように説明している。

QMF149E2201 試験の成績及び *in vitro* 試験での微粒子量測定結果（7.1.1、7.R.1 参照）から確認された MF/IA 及び MF/IA/GP の各用量における MF 配合量の関係（表 76）を踏まえると、類剤と同様に販売名に ICS の配合量を記載した場合、治療のステップアップ又はステップダウンを行う際に、MF/IA 及び MF/IA/GP の各用量の薬剤選択過誤のリスクがあると考え、販売名を申請のとおり MF/IA は「アテキュラ

吸入用カプセル低用量、同吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量」、MF/IA/GP は「エナジア吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量」と設定することとした。

表 76 MF 単剤、MF/IA 及び MF/IA/GP における MF 配合量（1 日あたりの用量）

| ICS の用量区分 <sup>a)</sup> | MF TH <sup>b)</sup> | MF/IA  | MF/IA/GP |
|-------------------------|---------------------|--------|----------|
| 低用量                     | 100～200 µg          | 80 µg  |          |
| 中用量                     | 400 µg              | 160 µg | 80 µg    |
| 高用量                     | 800 µg              | 320 µg | 160 µg   |

a) MF/IA 及び MF/IA/GP については、申請者の想定

b) ツイストヘラーを用いた本邦既承認の MF 単剤

機構は、以下のように考える。

現時点における国内ガイドラインの ICS 用量区分の考え方を踏まえると、申請者が想定した ICS の用量区分は理解できる。加えて、製剤の特徴から同程度の効果を示すと考えられる MF/IA と MF/IA/GP における MF 配合量の違いを考慮すると、類剤同様に ICS の配合量を含む販売名とした場合に想定される薬剤選択過誤のリスクに関する申請者の懸念も理解できる。以上から、MF/IA 及び MF/IA/GP の販売名を申請のとおり設定することは可能であるが、MF/IA 及び MF/IA/GP の MF 配合量の関係に関して、添付文書等で医療現場に情報提供する等、誤処方・誤使用が生じないための方策を講じることは製造販売業者の責務と考える。

以上、7.R.6.1～7.R.6.3 における機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は以下のように考える。

MF/IA 及び MF/IA/GP における心血管系事象、アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下、肺炎、及び副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）について、適切なリスク管理計画のもと、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。なお、情報収集の手法の詳細については、引き続き検討したい。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（【アテキュラ吸入用カプセル】CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1、【エナジア吸入用カプセル】CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承

認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

#### <改善すべき事項>

##### 実施医療機関

- ・ 一部の被験者が除外基準（Visit 2 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）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、気管支喘息に対する MF/IA 及び MF/IA/GP の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。喘息患者に対して、MF/IA は ICS 及び LABA の併用療法を 1 つの吸入器で実施することができる ICS/LABA 配合剤として、治療選択肢の 1 つを提供するものであり、また MF/IA/GP は ICS、LABA 及び LAMA の併用療法を 1 つの吸入器で実施することができる ICS/LABA/LAMA 配合剤として、新たな治療選択肢を提供するものであり、それぞれ臨床的意義があると考ええる。また、製造販売後の調査等において、日本人喘息患者における MF/IA 及び MF/IA/GP の使用実態下での安全性について、さらに検討する必要があると考える。

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

## 10. その他

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

| 項目               | 定義                                                                                                                                                                                              |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACQ-7 スコア        | 喘息コントロール状態の評価尺度であり、喘息症状（5 項目）及び発作治療薬使用（1 項目）に関する質問に対する患者による評価（各項目 0～6 点）並びに呼吸機能（FEV <sub>1</sub> の予測正常値に対する割合）に関する 1 項目（0～6 点）の、合計 7 項目の平均値（範囲 0～6：低値ほどコントロール良好）                                |
| AQLQ スコア         | 喘息患者の QOL の評価尺度であり、喘息症状（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 つのドメインからなる質問に対する患者による評価（各項目 1～7 点）の、合計 32 項目の平均値（範囲 1～7：高値ほど QOL 良好）                                                   |
| FEV <sub>1</sub> | 努力肺活量測定最初の 1 秒間の呼出肺気量（1 秒量）                                                                                                                                                                     |
| PEF              | 患者自身がピークフローメーターを用いて在宅で測定する最大呼気流速                                                                                                                                                                |
| 喘息増悪             | 下記の重度～軽度のいずれかに該当する喘息増悪                                                                                                                                                                          |
| 重度の喘息増悪          | 全身性ステロイドの 3 日以上投与を要する喘息症状（息切れ、咳嗽、喘鳴、胸部絞扼感等）の悪化、又は喘息による救急受診、入院、若しくは死亡                                                                                                                            |
| 中等度の喘息増悪         | 下記の 2 つ以上に該当する喘息の悪化 <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・発作治療薬の使用回数の増加</li> <li>・3 日以上全身性ステロイドの投与又は入院を要するほど重度ではないが、2 日以上持続する呼吸機能の悪化</li> </ul> |
| 軽度の喘息増悪          | 下記のいずれか 1 つに該当する喘息の悪化 <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・発作治療薬の使用回数の増加</li> <li>・全身性ステロイドの投与又は入院を要するほど重度ではないが、2 日以上持続する呼吸機能の悪化</li> </ul>        |

以上

## 審査報告 (2)

令和2年5月18日

### 申請品目

- ① [販 売 名]                    アテキュラ吸入用カプセル低用量、同吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量
- [一 般 名]                    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
- [申 請 者]                    ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日]                令和元年7月30日
- 
- ② [販 売 名]                    エナジア吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量
- [一 般 名]                    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
- [申 請 者]                    ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日]                令和元年7月30日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

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

### 1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した MF/IA 及び MF/IA/GP の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- MF/IA 及び MF/IA/GP の製剤特性を考慮すると、販売名を ICS 量ではなく、低用量・中用量・高用量と表記することは、臨床現場や患者にとって理解しやすいと推測される。一方、既に臨床現場で使用されている類剤のように、ICS 量で MF/IA と MF/IA/GP の ICS の力価を比較されないよう、添付文書等で情報提供することが適切と考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、MF/IA 及び MF/IA/GP における MF の配合量と微粒子量の関係に関する情報を添付文書等で情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに対応した。

### 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)に記載した MF/IA 及び MF/IA/GP の安全性及び製造販売後の検討事

項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における MF/IA 及び MF/IA/GP の医薬品リスク管理計画（案）について、表 77 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 78 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 77 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                |                                            |         |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------|
| 重要な特定されたリスク                            | 重要な潜在的リスク                                  | 重要な不足情報 |
| ・心血管系事象<br>・アナフィラキシー<br>・重篤な血清カリウム値の低下 | ・肺炎<br>・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等） | ・該当なし   |
| 有効性に関する検討事項                            |                                            |         |
| ・該当なし                                  |                                            |         |

表 78 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

申請者は、喘息患者における、MF/IA 及び MF/IA/GP と類薬投与時の心血管系事象の発現リスクを、それぞれ製造販売後データベース調査により比較検討する旨を説明した。

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

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。MF/IA 及び MF/IA/GP は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから、いずれの品目も再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

＜アテキュラ吸入用カプセル低用量、同吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量＞

〔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  $\beta_2$  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  $\mu\text{g}$  及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 80  $\mu\text{g}$ ）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）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<エナジア吸入用カプセル中用量、同吸入用カプセル高用量>

[効能・効果]

気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）

[用法・用量]

通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル（インダカテロールとして 150 µg、グリコピロニウムとして 50 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、症状に応じてエナジア吸入用カプセル高用量1回1カプセル（インダカテロールとして 150 µg、グリコピロニウムとして 50 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）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                     | 英語                                                                                                                    | 日本語                                       |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| ACKR1                  | Atypical chemokine receptor 1                                                                                         | —                                         |
| ACQ                    | Asthma control questionnaire                                                                                          | —                                         |
| ACTH                   | Adrenocorticotrophic hormone                                                                                          | 副腎皮質刺激ホルモン                                |
| ALP                    | Alkaline phosphatase                                                                                                  | アルカリホスファターゼ                               |
| ALT                    | Alanin aminotransferase                                                                                               | アラニンアミノトランスフェラーゼ                          |
| 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                       |
| AUC <sub>last</sub>    | Area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last positive concentration                 | 投与開始から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積            |
| AUC <sub>0-t</sub>     | Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)                 | 投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積         |
| AUC <sub>0-t, ss</sub> | Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection) at steady state | 定常状態における投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BALT                   | Bronchus Associated Lymphoid Tissue                                                                                   | 気管支関連リンパ組織                                |
| BD                     | Budesonide                                                                                                            | ブデソニド                                     |
| Bxxxx 試験               | CQVM149Bxxxx 試験                                                                                                       | —                                         |
| CL/F                   | —                                                                                                                     | 見かけの全身クリアランス                              |
| C <sub>max</sub>       | Maximum concentration                                                                                                 | 最高血漿中濃度                                   |
| C <sub>max, ss</sub>   | Maximum concentration at steady state                                                                                 | 定常状態における最高血漿中濃度                           |
| COPD                   | Chronic obstructive pulmonary disease                                                                                 | 慢性閉塞性肺疾患                                  |
| FAS                    | Full analysis set                                                                                                     | 最大の解析対象集団                                 |
| FEV <sub>1</sub>       | Forced expiratory volume in one second                                                                                | 1 秒量                                      |
| FF                     | Formoterol fumarate dihydrate                                                                                         | ホルモテロールフマル酸塩水和物                           |
| FP                     | Fluticasone propionate                                                                                                | フルチカゾンプロピオン酸エステル                          |
| FP/SX                  | Fluticasone propionate /Salmeterol xinafoate                                                                          | フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロールキシナホ酸塩配合剤         |
| FVC                    | Forced vital capacity                                                                                                 | 努力性肺活量                                    |
| GC                     | Gas chromatography                                                                                                    | ガスクロマトグラフィー                               |
| GINA 20xx              | Global initiative for asthma, updated 20xx                                                                            | —                                         |
| GP                     | Glycopyrronium bromide                                                                                                | グリコピロニウム臭化物                               |
| HPLC                   | High performance liquid chromatography                                                                                | 高速液体クロマトグラフィー                             |
| IA                     | Indacaterol acetate                                                                                                   | インダカテロール酢酸塩                               |
| ICS                    | Inhaled corticosteroid                                                                                                | 吸入ステロイド                                   |
| IM                     | Indacaterol maleate                                                                                                   | インダカテロールマレイン酸塩                            |
| IR                     | Infrared absorption spectrum                                                                                          | 赤外吸収スペクトル                                 |
| JGL 2018               | —                                                                                                                     | 喘息予防・管理ガイドライン 2018 一般社団法人日本アレルギー学会 編      |
| LABA                   | Long-acting beta2 agonist                                                                                             | 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬                      |
| LAMA                   | Long-acting muscarinic antagonist                                                                                     | 長時間作用性抗コリン薬                               |
| LC-MS/MS               | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry                                                                        | 液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析                     |
| MF                     | Mometasone furoate                                                                                                    | モメタゾンフランカルボン酸エステル                         |
| MF/IA                  | —                                                                                                                     | アテキュラ吸入用カプセル                              |

| 略語               | 英語                                  | 日本語                    |
|------------------|-------------------------------------|------------------------|
| MF/IA/GP         | —                                   | エナジア吸入用カプセル            |
| MMRM             | Mixed model repeated measures       | —                      |
| MS               | Mass spectrum                       | 質量スペクトル                |
| NMR              | Nuclear magnetic resonance spectrum | 核磁気共鳴スペクトル             |
| OC               | Observed cases                      | 実観測値による解析              |
| PEF              | Peak expiratory flow rate           | ピークフロー                 |
| Q/F              | —                                   | 見かけのコンパートメント間クリアランス    |
| RGS2             | Regulator of G-protein signaling 2  | —                      |
| RH               | Relative humidity                   | 相対湿度                   |
| RNA              | Ribonucleic acid                    | リボ核酸                   |
| T <sub>max</sub> | Time to reach maximum concentration | 最高血漿中濃度到達時間            |
| t <sub>1/2</sub> | Elimination half-life               | 消失半減期                  |
| Vc/F             | —                                   | 中央コンパートメントにおける見かけの分布容積 |
| Vp/F             | —                                   | 末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積 |
| 機構               | —                                   | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構     |