2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 5
図一覧 5
略号一覧 7
用語の定義一覧 11
臨床試験一覧表 13
1 製品開発の根拠 19
1.1 目標適応症及び開発の根拠 19
1.1.1 気管支喘息の臨床的／病態生理学的特性 19
1.1.2 気管支喘息に対する現在の治療法とその問題点 20
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 22
1.2 臨床開発計画 23
1.2.1 外国での臨床開発計画の概略 23
1.2.2 国内での臨床開発計画の概略 26
1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 26
1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 27
2 生物薬剤学に関する概括評価 28
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 28
2.1.1 吸収 28
2.1.2 インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の比較 29
2.1.3 MF の吸入器の比較 29
2.1.4 QVM 成分間の薬物間相互作用 29
2.1.5 既承認の単剤との曝露量の比較 29
2.2 食事の影響 30
3 臨床薬理に関する概括評価 31
3.1 薬物動態 31
3.1.1 吸収 31
3.1.2 用量比例性 31
3.1.3 分布及び蛋白結合 32
3.1.4 代謝 32
3.1.5 排泄 32
3.1.6 部分集団における薬物動態 32
3.1.7 薬物間相互作用 34
3.2 薬力学 34
3.2.1 薬力学試験の概略 34

3.2.2 曝露-反応関係 35
3.3 臨床薬理の結論 35
4 有効性の概括評価 37
4.1 有効性評価の計画 37
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 37
4.1.2 有効性の評価方法 39
4.2 第 III 相検証試験の用法・用量設定の根拠 41
4.2.1 インダカテロール酢酸塩 42
4.2.2 グリコピロニウム 43
4.2.3 MF 44
4.2.4 QVM 内での各配合成分の用量 45
4.3 目標適応症に対する有効性 45
4.3.1 被験者の内訳 45
4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 46
4.3.3 有効性の結果 46
4.4 有効性に関するその他の情報 55
4.4.1 B2208 試験 55
4.4.2 B2209 試験 56
4.5 特別な患者集団での有効性 57
4.5.1 部分集団での検討 58
4.5.2 日本人被験者での有効性 58
4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 60
4.6.1 効果の持続 60
4.6.2 耐薬性又は反跳現象 63
5 安全性の概括評価 64
5.1 安全性評価の計画 64
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 64
5.1.2 安全性の評価方法 64
5.1.3 全般的な曝露状況 66
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 67
5.2 有害事象 67
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 67
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 69
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 72
5.3.1 臨床的に注目すべき有害事象の概要 72
5.3.2 比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象 74
5.4 臨床検査，バイタルサイン及び心電図 81

5.4.1 臨床検査 81
5.4.2 バイタルサイン 81
5.5 特別な患者集団での安全性 82
5.5.1 部分集団での検討 82
5.5.2 日本人 82
5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 85
5.7 安全性に関するその他の事項 85
5.7.1 過量投与 85
5.7.2 妊娠，出産，及び授乳 85
5.7.3 長期投与時の安全性 86
6 ベネフィットとリスクに関する結論 88
6.1 治療の背景 88
6.1.1 疾患又は症状 88
6.1.2 現行の治療 88
6.2 ベネフィット 89
6.3 リスク 93
6.4 ベネフィット・リスク評価 94
7 参考文献 96

表一覧

Table 1-1 QVM の有効成分の製品情報 25
Table 1-2 B2302 試験の概略 27
Table 4-1 本書で示す有効性評価項目（B2302 試験） 40
Table 4-2 有効性の解析対象集団の定義（B2302 試験） 40
Table 4-3 Breezhaler を用いて投与される QMF 及び QVM 製剤中の MF の用量対応表 45
Table 4-4 Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（主要評価項目）（B2302 試験，FAS） 47
Table 4-5 Week 26 までのトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2302 試験，FAS） 47
Table 4-6 データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率（B2302 試験，FAS） 54
Table 4-7 中等度以上，重度，及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率（B2302 試験，FAS） 62
Table 5-1 投与群の併合（B2302 試験） 65
Table 5-2 PT 別の有害事象の OccR（いずれかの群で 3.5 超）（Asthma S-db, SAF） 68
Table 5-3 死亡例一覧（B2302 試験，SAF） 70
Table 5-4 臨床的に注目すべき有害事象の OccR（Asthma S-db，SAF） 73
Table 5-5 「脳心血管事象」の OccR（Asthma S-db，SAF） 75
Table 5-6 IAC により判定された MACE の OccR（Asthma S-db, SAF） 76

図一覧

Figure 1-1 喘息治療ステップ（JGL 2018） 21
Figure 4-1 Day 1 の post dose FEV_1 のベースラインからの変化量 (L)（B2302 試験，FAS） 49
Figure 4-2 Forest plot：Week 1～26 の朝及び夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の群間比較の結果（B2302 試験，FAS） 51
Figure 4-3 Day 21 の FEV_1 (L)の投与後 24 時間までの推移（B2208 試験，PD analysis set） 56
Figure 4-4 Forest plot: FEV_1 加重平均値 (AUC0-24h) (L) (B2209 試験，PD analysis set) 57
Figure 4-5 トラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の推移（B2302 試験，FAS） 61
Figure 6-1 Forest plot：FEV1（L）の群間比較の結果（B2302 試験，FAS） 90

Figure 6-2 Forest plot：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率の比（B2302 試験，FAS） 92
Figure 6-3 主要リスクの概要（QVM と QMF の OccR 及び OccR 差）（Asthma S-db，SAF） 94

略号一覧

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

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

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

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

用語の定義一覧

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

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

QVM の申請用法用量及び各有効成分の製品情報：

	QVM			国内の各有効成分の製品情報		
	有効成分	各有効成分の申請用量	QVM の申請用法/吸入器	有効成分/適応症	承認用量	承認用法/吸入器
LABA	インダカテロール酢酸塩	150 μg		インダカテロールマレイン酸塩/COPD	150 μg	1 日 1 回，Breezhaler
LAMA	グリコピロニウム	50 μg	1 日 1 回，Breezhaler	グリコピロニウム/COPD	50 μg	1 日 1 回，Breezhaler
ICS	MF	80 μg，160 μg [a)]		MF/喘息	200 μg/日 [b)]，400 μg/日，800 μg/日	1 日 2 回，Twisthaler

a) Twisthaler 使用時の MF の用量（400 μg/日，800 μg/日）は，Breezhaler 使用時の QVM に装填される MF の用量（それぞれ 80 μg，160 μg）と同等
b) LABA，LAMA，及び ICS の 3 剤併用投与では非該当（GINA 2018，JGL 2018）

用語	定義			
投与群の表記	各試験の投与群は以下のとおり表記した。			
	試験番号	本文	図表	説明
	B2301	QMF 中用量群	QMF 150/160 又は QMF medium	
		QMF 高用量群	QMF 150/320 又は QMF high	
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		MF 中用量群	MF 400 又は MF medium	
		MF 高用量群	MF 800 又は MF high	
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		S/F 群	S/F 50/500 又は S/F	
	B2302	QVM 中用量群	QVM medium	
		QVM 高用量群	QVM high	
		QVM 併合群	QVM pool	QVM 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		QMF 中用量群	QMF medium	
		QMF 高用量群	QMF high	
		QMF 併合群	QMF pool	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		S/F 群	S/F 50/500 又は S/F	
	B1304	QVM 高用量群	QVM 150/50/160 又は QVM high	
試験の表記	各臨床試験は治験実施計画書番号の下 5 字で示した。 例）QVM149B2301 試験→B2301 試験			

臨床試験一覧表

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

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a)]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
健康被験者における PK 及び初期忍容性	B1101	国内	安全性，忍容性，PK	第 I 相，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー，日本人と白人の比較	QVM 150/50/80 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） QVM 150/50/160 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	32/33/29 [16/16/14]	日本人及び白人の健康被験者	各投与期 14 日 合計 28 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.3.1-3
健康被験者における PK 及び初期忍容性	B2102	外国	安全性，忍容性，PK	第 I 相，ランダム化，非盲検，4 期クロスオーバー	QVM 150/50/160 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） MF 190 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロール酢酸塩 150 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） グリコピロニウム臭化物 50 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	36/36/33	健康被験者	各投与期 14 日 合計 56 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.3.1-4
臨床薬力学（PD）試験											
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	E2203	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	導入期： MF 低用量 1 日 1 回吸入（200 µg，Twisthaler） 二重盲検期： インダカテロール酢酸塩（75 µg，Breezhaler）＋MF（200 µg，Twisthaler）いずれも 1 日 1 回吸入 インダカテロール酢酸塩（150 µg，Breezhaler）＋MF（200 µg，Twisthaler）いずれも 1 日 1 回吸入 プラセボ（Breezhaler）＋MF（200 µg，Twisthaler）いずれも 1 日 1 回吸入	330/335/317 [-/74/71]	喘息患者	導入期：2 週 二重盲検期：12 週	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	QVA149A2210	外国	有効性，安全性，忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，6 期クロスオーバー	導入期： ICS 吸入（試験を通じて一定用量）[d] 二重盲検期： インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（37.5 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（55 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（75 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（150 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 2 回吸入（27.5 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 プラセボ（Breezhaler）1 日 2 回吸入＋ICS 吸入	90/91/84	喘息患者	導入期：14 日 各投与期：1 日 合計 6 日	完了/完全な報告書	参考	5.3.4.2-2
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2357	外国	有効性，安全性，忍容性	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	導入期： ICS 吸入（試験を通じて一定用量） 二重盲検期： インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（18.75 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（37.5 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（75 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 インダカテロールマレイン酸塩 1 日 1 回吸入（150 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 プラセボ 1 日 2 回吸入+ ICS 吸入 LABA + ICS[c] 吸入	558/511/483	喘息患者	導入期：14 日 二重盲検期：14 日	完了/完全な報告書	参考	5.3.4.2-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2203	外国	PK/PD，有効性，安全性，忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー	インダカテロール酢酸塩 150 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロールマレイン酸塩 150 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） プラセボ 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	54/54/51	喘息患者	各投与期 14 日 合計 42 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-4
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	D2301	外国	PK/PD，有効性，安全性，忍容性	第 IIa 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，4 期クロスオーバー	インダカテロール酢酸塩 400 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロールマレイン酸塩 400 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） インダカテロールキシナホ酸 400 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） プラセボ 1 日 1 回吸入（Breezhaler）	32/30/27	喘息患者	各投与期 7 日 合計 28 日	完了/完全な報告書	参考	5.3.4.2-5
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2204	国際共同	有効性，安全性，忍容性	第 IIb 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー	導入期： ICS 低，中，又は高用量吸入（試験を通じて一定用量） 二重盲検期：グリコピロニウム臭化物 1 日 1 回吸入（25 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 グリコピロニウム臭化物 1 日 1 回吸入（50 µg，Breezhaler）＋ICS 吸入 プラセボ 1 日 1 回吸入（Breezhaler）＋ICS 吸入	144/148/144 [-/16/16]	喘息患者	導入期：21 日 各投与期：7 日 合計 21 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-6

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	E2201	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	導入期 1： MF 高用量 1 日 1 回 2 週間吸入（800 µg，Twisthaler） 導入期 2： コントロール不良の被験者は MF 低用量 1 日 1 回 2 週間吸入（200 µg，Twisthaler） コントロール不十分の被験者は 2 週間休薬 二重盲検期： MF 低用量 1 日 1 回吸入（80 µg，Breezhaler） MF 高用量 1 日 1 回吸入（320 µg，Breezhaler） MF 低用量 1 日 1 回吸入（200 µg，Twisthaler） MF 高用量 1 日 1 回吸入（800 µg，Twisthaler）	616/739/702 [-/74/69]	12 歳以上の喘息患者	導入期：2 又は 4 週 二重盲検期：4 週	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-7
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2208	外国	PD，有効性，安全性，忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，3 期クロスオーバー	QVM 150/50/80 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） QVM 150/50/160 µg 1 日 1 回吸入（Breezhaler） LABA/ICS 高用量吸入 [b]	114/116/107	喘息患者	各投与期 21 日 合計 63 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-8
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2209	外国	PD，有効性，安全性，忍容性	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー	朝にプラセボ，夕に QVM 150/50/80 µg 吸入（Breezhaler） 朝に QVM 150/50/80 µg，夕にプラセボ吸入（Breezhaler） 朝，夕ともにプラセボ吸入（Breezhaler）	36/37/34	喘息患者	各投与期 14～18 日 合計 42～54 日	完了/完全な報告書	評価	5.3.4.2-9

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	被験者数（目標/登録/完了）[a]	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験											
申請する適応症に関する比較対照試験	B2302	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	導入期： LABA/ICS 中用量吸入 [e] 二重盲検期： QVM 中用量 1 日 1 回吸入（150/50/80 µg，Breezhaler） QVM 高用量 1 日 1 回吸入（150/50/160 µg，Breezhaler） QMF 中用量 1 日 1 回吸入（150/160 µg，Breezhaler） QMF 高用量 1 日 1 回吸入（150/320 µg，Breezhaler） LABA/ICS 高用量吸入 [b]	2980/3092/2901 [-/78/71]	喘息患者	導入期：14 日 二重盲検期：52 週	完了/完全な報告書	評価	5.3.5.1-1 主要解析 最終解析
申請する適応症に関する比較対照試験	B2301	国際共同	有効性，安全性，忍容性，PK	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	導入期： ICS 低用量吸入 [f] 二重盲検期： QMF 中用量 1 日 1 回吸入（150/160 µg，Breezhaler） QMF 高用量 1 日 1 回吸入（150/320 µg，Breezhaler） MF 中用量 1 日 1 回吸入（400 µg，Twisthaler） MF 高用量 1 日 2 回吸入（400 µg，Twisthaler） LABA/ICS 高用量吸入 [b]	2000/2216/2054 [-/118/110]	12 歳以上の喘息患者	導入期：14 日 二重盲検期：52 週	完了/完全な報告書	評価	5.3.5.1-2 主要解析 最終解析
非対照試験	B1304	国内	長期安全性，忍容性，有効性	第 III 相，多施設共同，非盲検，非対照	QVM 高用量 1 日 1 回吸入（150/50/160 µg，Breezhaler）	100/94/84 [100/94/84]	日本人喘息患者	52 週	完了/完全な報告書	評価	5.3.5.2-1 中間解析 最終解析

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

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

a) [ ] は日本人被験者数

b) サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル 50/500 µg 1 日 2 回吸入（Accuhaler）

c) サルメテロールキシナホ酸塩 50 µg 1 日 2 回吸入（Diskus）

d) フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 1 日 2 回吸入（Flovent Diskus）

e) サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル 50/250 µg 1 日 2 回吸入（Accuhaler）

f) フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 1 日 2 回吸入（Accuhaler）

1 製品開発の根拠

QVM149（以下，QVM）は，長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるインダカテロール酢酸塩，長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（以下，グリコピロニウム），及び吸入ステロイド薬（ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）の 3 有効成分固定用量配合剤であり，気管支喘息を目標適応症として開発した。本剤は，単容量型ドライパウダー吸入器（Concept 1，販売名：Breezhaler）を用いて，1 日 1 回投与する吸入用カプセルで，ICS 含量に応じて中用量及び高用量の 2 製剤がある。また，QVM と同一の LABA/ICS を含有する 2 有効成分固定用量配合剤の QMF149（以下，QMF）も同時に開発した。なお，本邦では，インダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩，グリコピロニウム，及びこれら 2 有効成分の固定用量配合剤が Breezhaler を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療薬として承認されており，MF が Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている（Table 1-1）。

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

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 気管支喘息の臨床的／病態生理学的特性

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

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

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

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

1.1.2 気管支喘息に対する現在の治療法とその問題点

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

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

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

Figure 1-1　　喘息治療ステップ（JGL 2018）

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

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

近年，JGL 治療ステップ 3 に該当する中用量又は高用量の LABA/ICS の併用投与で喘息コントロールが不十分な患者に対しては，気管支拡張効果を有する LAMA が追加薬剤の一つとして推奨されている（JGL 2018，GINA 2018）。実際に，LABA/ICS を投与しても喘息コントロールが不十分な喘息患者を対象に，LAMA（チオトロピウム）を上乗せ（add-on）した臨床試験で，LAMA による気管支拡張効果が確認されている。また，喘息増悪を評価した臨床試験では，LAMA の追加投与により重度の喘息増悪を発現するまでの期間が延長し，重度の喘息増悪の発現リスクを有意に低下させた（Kerstjens et al. 2012，Halpin 2016，Kerstjens et al. 2016）。

このように，LABA/ICS でも喘息症状の残る喘息患者であっても LAMA を追加することにより呼吸機能がさらに改善し，増悪予防の効果が得られるようになってきたが，長期管理薬の服薬アドヒアランス低下による喘息コントロールの悪化が治療上の課題として指摘されている。喘息コントロールが不十分になると，仕事や学業に支障をきたし，日常生活の活動も制限されるため，患者の QOL の低下を招くことになる（Public Health Agency of Canada 2007，足立 他 2012）。

服薬アドヒアランスの低下にはさまざまな原因が考えられるが，煩雑な投与方法（1 日に複数回の吸入，異なる吸入器の使用）や吸入器の使いにくさ等がある（GINA 2018）。現に，喘息患

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

現在，LABA，LAMA，及び ICS の薬物治療では，喘息の適応を有する LABA/LAMA/ICS の 3 有効成分固定用量配合剤はなく，3 剤を併用する場合には，複数の吸入器を用いる必要がある。したがって，LABA，LAMA，及び ICS を 1 日 1 回，単一吸入器で服用でき，十分な喘息コントロールが得られる簡便な治療薬が求められている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

QVM は，LABA（インダカテロール酢酸塩），LAMA（グリコピロニウム），及び ICS（MF）の 3 有効成分固定用量配合剤である。本剤の薬理学的作用はインダカテロール及びグリコピロニウムによる気管支拡張作用並びに MF による抗炎症作用に基づくものである（2.4-3.1 項）。

インダカテロール

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

グリコピロニウム

グリコピロニウムはヒトムスカリン受容体 M_3 サブタイプ（M_3 受容体）に親和性を示し，ナノモル以下の濃度で阻害活性を示す強力な抗コリン薬である。グリコピロニウムはラセミ混合物（[3R,2S]及び[3S,2R]）であり，活性本体は[3S,2R]エナンチオマーである。ヒト，げっ歯類の摘出気管支標本又はウサギ及びサルを用いた試験において，長時間の作用持続性（～24 時間）を示すことが確認された（1.13.1-2-シーブリ吸入用カプセル 50 µg CTD 2.6.2-2.1 項，Haddad et al. 1999，Villetti et al. 2006，Sykes et al. 2012）。

モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）

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

β_2 刺激薬とステロイドの薬理作用においてクロストークが存在し，併用により両薬剤の薬理作用が増強することが知られており，ヒト気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験においてインダカテロールの上乗せにより MF の薬理作用増強が確認された。また，LABA 及び／又は ICS への LAMA 上乗せにより併用効果が得られることが報告されている。β_2 刺激薬／抗コリン薬並びに抗コリン薬／ステロイドの薬理作用における相互作用は明確になっていないものの，いずれにおいても薬理作用の増強が示唆されていることから，LABA / LAMA / ICS の併用により，3 種の異なる受容体／経路を介した効果的な作用が期待できる（2.4-3.2.2 項）。

1.2 臨床開発計画

QVM は気管支喘息を目標適応症に，単一の吸入器を用いた 1 日 1 回の吸入で LABA，LAMA，及び ICS の 3 有効成分の併用を可能にする吸入用カプセルとして開発した。QVM の専用吸入器である Breezhaler は，吸気抵抗が低く（Krüger et al. 2014），吸気流速の程度によらず，一定量の薬剤を到達させる吸入器であり，多くの患者にとって使いやすい設計となっている（Pavkov et al. 2010，Compton et al. 2013）。吸入回数の減少や使いやすい吸入器設計は，服薬アドヒアランスの向上につながると期待される。

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

1.2.1 外国での臨床開発計画の概略

QVM の有効成分であるインダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩，グリコピロニウム，及びこれら 2 有効成分配合剤の吸入用カプセルは，いずれも Breezhaler を用いて吸入する COPD 治療薬として国内外で承認されている。MF は Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として国内外で承認されている（Table 1-1）。したがって，QVM の気管

支喘息に対する臨床開発では，インダカテロールマレイン酸塩とインダカテロール酢酸塩の有効性，安全性及び PK を確認するとともに，配合剤として Breezhaler を用いて 1 日 1 回吸入投与するときの各有効成分の用量を検討し，それらの用量を含有する QVM 製剤を用いて第 III 相検証試験を実施する計画とした（臨床試験一覧表）。[redacted] 及び[redacted]は，[redacted]及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議の上決定した。

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

グリコピロニウム単剤の Breezhaler を用いた用法用量は，COPD に対する承認用法用量と同一とし，50 μg を 1 日 1 回とした。[redacted]との[redacted]では，[redacted]との見解が得られている（[redacted]議事録 2014）。しかしながら，PMDA との[redacted]相談（1.13.2-2-PMDA 議事録 2015）での助言を踏まえ，[redacted]を確認した（4.2.2 項）。

MF 単剤の用法用量は，吸入器を Twisthaler から Breezhaler に変更するため，Twisthaler 使用時の MF 低，中，高用量（それぞれ 200 μg/日，400 μg/日，800 μg/日）に相当する Breezhaler 使用時の MF 用量を，[redacted]した［[redacted]は[redacted]は[redacted]は[redacted]］。その結果，Breezhaler 使用時の MF 単剤の低，中，高用量をそれぞれ 80 μg，160 μg，320 μg に決定した（4.2.3 項）。なお，[redacted]ことについて，PMDA との[redacted]相談で[redacted]よう助言を得た（1.13.2-1-PMDA 議事録 2011）。

QVM の 3 有効成分の配合に先立ち，インダカテロールマレイン酸塩とグリコピロニウムの配合剤の COPD に対する臨床開発で，これら 2 有効成分に薬物相互作用は認められないこと（1.13.1-3），QMF の薬物相互作用試験（E2102 試験）でインダカテロール酢酸塩と MF に薬物相互作用は認められないこと（2.7.2-2.4 項）を確認した。また，MF とグリコピロニウムの代謝に関与する主な CYP 分子種は異なり，いずれの分子種も両薬剤により阻害又は誘導されないことを踏まえると，MF とグリコピロニウムの薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられた（2.7.2-3.2 項）。しかしながら，[redacted]による

[redacted]により，MF の FPM は MF 単剤に比べて QVM で高くなる。このため，QVM と MF 単剤の中用量間及び高用量間で同程度の MF 曝露量を得るには，QVM の MF 含量を Breezhaler 使用時の MF 単剤の半分に減らす必要があると考えられた。したがって，第 III 相検証試験で用いる QVM 製剤の用量は，MF の中，高用量はそれぞれ 80 μg，160 μg，インダカテロール酢酸塩は一律 150 μg，グリコピロニウムは一律 50 μg とし，その適切性は第 III 相検証試験と並行で実施した QVM の薬物相互作用試験（B2102 試験）で確認した（4.2.4 項）。

QVM の第 III 相検証試験として，GINA Step 4 以上の喘息患者を対象に，Week 26 のトラフ FEV_1 を指標として QMF 中用量に対する QVM 中用量の優越性，又は QMF 高用量に対する QVM 高用量の優越性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，52 週投与，国際共同試験（B2302 試験）を実施した。また，B2302 試験と並行で，B2302 試験の対照群として設定した QMF 中用量及び高用量の第 III 相検証試験である B2301 試験を実施した。B2301 試験は，GINA Step 3 以上の喘息患者を対象に，Week 26 のトラフ FEV_1 を指標として MF 中用量に対する QMF 中用量の優越性，又は MF 高用量に対する QMF 高用量の優越性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，52 週投与，国際共同試験である。

B2302 試験の主要解析は，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに得られたすべてのデータを対象に実施した。データカットオフ日時点で，約 60%の被験者が 52 週間の投与を完了しており，喘息患者で QMF に対する QVM の呼吸機能改善効果が中，高用量ともに検証され，QVM の安全性及び忍容性が確認された。また，B2301 試験の主要解析（すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施）の結果，喘息患者で MF に対する QMF の呼吸機能改善効果が中，高用量ともに検証され，B2302 試験で QMF を対照薬としたことの妥当性が確認された。以上より，気管支喘息を適応症として，2019 年 5 月に欧州で QVM 中，高 2 用量の承認申請を行った。同時に，QMF も気管支喘息を適応症として承認申請を行った。

Table 1-1　　QVM の有効成分の製品情報

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

a) 日本は 1 日 2 回，欧州は 1 日 2 回又は 1 日 1 回

1.2.2 国内での臨床開発計画の概略

喘息の診断基準及び治療体系に国内外で大きな違いはない（1.1.2 項）。インダカテロールマレイン酸塩及びグリコピロニウムの有効性，安全性，PK に民族差がないことは，COPD に対する単剤及び配合剤の臨床開発で確認されている（1.13.1-1，1.13.1-2，1.13.1-3）。また，喘息患者でインダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の有効性，安全性，及び PK は同程度であることが確認されている（4.2.1.1 項）。したがって，喘息患者でインダカテロール酢酸塩及びグリコピロニウムの有効性，安全性，PK に民族差はないと考えられた。一方 MF は，気管支喘息に対する臨床開発で日本人の PK パラメータが外国人に比べて高いことが示されている（MF インタビューフォーム）。したがって，QVM の喘息に対する国内臨床開発では，Breezhaler を用いて QMF を吸入投与したときのインダカテロール酢酸塩及び MF の PK が日本人と白人の健康被験者間で同程度であることを確認した上で（E1101 試験），日本も第 III 相国際共同試験（B2302 試験，B2301 試験）に参加する計画とした。MF とグリコピロニウムの代謝に関与する主な CYP 分子種に民族差はないことから，Breezhaler を用いて QVM を吸入投与したときの各有効成分の PK に日本人と白人で民族差が認められる可能性は低いと判断しており，[redacted]健康被験者を対象とした B1101 試験でこれを確認した。さらに，QVM は長期投与が想定される薬剤であることから，ICH-E1 ガイドラインに基づき，QVM の国内長期安全性試験（B1304 試験）を実施する計画とした。B1304 試験は GINA Step 4 以上の喘息患者を対象に QVM 高用量を投与する，多施設共同，非盲検，単群，52 週投与試験である。

今般，B2302 試験の主要解析に加えて，B1304 試験の中間解析を実施した。B1304 試験は，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点でデータカットオフし（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），Week 26 の評価までのデータを対象に解析した。B2302 試験の主要解析の結果，QMF に対する QVM の呼吸機能改善効果が 2 用量ともに検証され，安全性及び忍容性が確認されるとともに，全体集団と日本人集団の結果に一貫性が示された。また，B1304 試験と B2302 試験の結果にも一貫性が示された。さらに，QMF の第 III 相検証試験である B2301 試験の主要解析の結果，喘息患者で MF に対する QMF の呼吸機能改善効果が中，高用量ともに検証され，B2302 試験で QMF を対照薬としたことの妥当性が確認された。以上より，気管支喘息を目標適応症として，臨床試験一覧表に示す臨床データパッケージで QVM 中，高 2 用量の承認申請を行うこととした。同時に，気管支喘息を目標適応症として QMF の承認申請を行うこととした。

なお，52 週投与試験である B2302 試験，B1304 試験，及び B2301 試験は，本承認申請時は実施中であり，審査中に最終解析結果を提出予定である。

1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

QVM の第 III 相検証試験である B2302 試験の概略を Table 1-2 に，試験デザインの詳細は 4.1.1 項に示した。B2302 試験のデザインはガイドライン（GINA 2018，EMA 2015）を踏まえて設定し

ており，[redacted] PMDA との協議の上決定した [redacted]議事録 2014，1.13.2-2-PMDA 議事録 2015）。試験デザイン（対象患者，対照薬，有効性評価項目）の設定根拠は 4.1.1 項に，QVM の用量設定根拠は 4.2 項に，解析方法は 4.1.2.3 項に示した。

B2302 試験では，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で主要解析を実施した。52 週間の全投与期を通して試験データの完全性が維持されるよう，手順書を作成した上で，試験実施を担当する盲検チームと主要解析及びその治験総括報告書作成，並びに申請業務を担当する非盲検チームに分かれてそれぞれの業務を遂行した。

Table 1-2　　B2302 試験の概略

	B2302
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較
投与群	治験薬群： QVM 高用量 QVM 中用量 被験薬群： QMF 高用量 QMF 中用量 S/F
割付比	1 : 1 : 1 : 1 : 1
投与期間	52 週間
喘息の重症度	GINA Step 4 以上
主な選択基準	GINA ガイドラインに基づき，スクリーニング前 1 年以上にわたり喘息と診断 LABA/ICS 中用量又は高用量をスクリーニング前 3 ヵ月以上投与，1 ヵ月以上は用量が一定 スクリーニング前 12 ヵ月以内に 1 回以上の喘息増悪歴を有する 導入期開始時及び終了時に ACQ-7 ≥1.5 の喘息症状を有する 導入期開始時，終了時ともに気管支拡張薬吸入前の FEV_1 の予測正常値に対する割合が 80%未満 導入期開始時の SABA 吸入後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加し，気道可逆性を有する
主要評価項目	Week 26 のトラフ FEV_1
主要な副次評価項目	Week 26 の ACQ-7

GINA：Global Initiative for Asthma

1.2.4　　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

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

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

QVM は，インダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム，MF，及び賦形剤として乳糖水和物，滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムの乾燥粉末製剤を含有し，吸入用カプセルとして製剤化した。QVM カプセルは，単容量型ドライパウダー吸入器である Breezhaler を用いて投与する。喘息患者を対象とした第 III 相試験では申請用製剤を使用した。

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

2.1.1 吸収

Breezhaler を用いて QVM を吸入投与したときのインダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム臭化物及び MF の絶対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 45%，40%及び 10%未満と推定された。

Breezhaler を用いてインダカテロールを吸入したときの全身曝露量は，主に肺からの吸収によるものであり（全身曝露量の 74%），消化管からの吸収（26%）もみられた（1.13.1-3-ウルティブロ CTD 2.7.2-2.1.2 項）。Breezhaler を用いたグリコピロニウム吸入投与時の全身曝露量に対する肺吸収及び消化管吸収の比率はそれぞれ約 90%及び約 10%であった（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.1-2.1.2 項）。Breezhaler により MF を吸入投与した場合に対する相対的経口バイオアベイラビリティは 9.2%～10%と推定され（E2101 試験），MF の全身曝露量も，主に肺からの吸収によるものと考えられた。

Breezhaler を用いて QVM 並びに，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF 単剤の反復吸入投与を行って薬物間相互作用を評価した結果，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF 間に相互作用は認められなかった。定常状態における QVM の各成分の全身曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss）は，インダカテロール単剤，グリコピロニウム単剤及び MF 単剤と同程度であった。QVM を吸入投与したときインダカテロール，グリコピロニウム及び MF は速やかに吸収された。1 日 1 回反復吸入投与後の定常状態におけるインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の Tmax,ss（中央値）はそれぞれ 15 分，5 分及び 1 時間であった。QVM 投与と，インダカテロール単剤，グリコピロニウム単剤及び MF 単剤の投与間で Tmax に差は認められなかった（B2102 試験）。

2.1.2 インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の比較

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

喘息患者に Breezhaler を用いてインダカテロール酢酸塩 150 μg 又はインダカテロールマレイン酸塩 150 μg を 1 日 1 回反復吸入投与したとき，投与 14 日目の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss のマレイン酸塩に対する酢酸塩の幾何平均値の比（90%信頼区間，CI）は，それぞれ 0.891（0.847，0.939）及び 0.897（0.854，0.942）で，インダカテロールの PK プロファイル及び全身曝露量は，両塩間で同様であった（B2203 試験）。また，2.1.4 項に示すように，薬物間相互作用もみられなかったことから，QVM でのインダカテロールの用量は，単剤と同じ用量とした。

2.1.3 MF の吸入器の比較

Breezhaler を用いて QVM 及び QMF を吸入投与したときの MF の用量は，[redacted]により，Twisthaler を用いて MF 単剤を吸入投与したときと同様になるように調節された。QVM 150/50/80 μg 及び QVM 150/50/160 μg 中の MF 80 μg 及び 160 μg は，Twisthaler を用いた MF 400 μg 及び 800 μg にそれぞれ相当した（2.7.2-3.5 項，E2101 試験及び E2201 試験）。

2.1.4 QVM 成分間の薬物間相互作用

健康被験者を対象に，Breezhaler を用いて単剤で吸入投与したインダカテロール酢酸塩 150 μg，グリコピロニウム臭化物 50 μg 及び MF 190 μg に対する，QVM 150/50/160 μg を吸入投与したときのインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の相対的バイオアベイラビリティを評価した。単剤の MF 製剤の用量は，[redacted]となるよう[redacted]μg とした。QVM を吸入投与したときのインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の全身曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss）は，Breezhaler を用いてそれぞれ単剤で投与したときと同程度であり（B2102 試験），薬物間相互作用はみられなかった。

2.1.5 既承認の単剤との曝露量の比較

喘息患者を対象とした第 III 相試験（B2302 試験）において，QVM 150/50/160 μg（高用量）及び 150/50/80 μg（中用量）を吸入投与したときのインダカテロール及びグリコピロニウムの定常状態での血漿中トラフ濃度は，COPD 患者にインダカテロールマレイン酸塩 150 μg 又はグリコピロニウム 50 μg を単剤で投与したときの定常状態での血漿中トラフ濃度と同程度であった（Demin et al. 2016）。

喘息患者に QVM 150/50/160 μg 及び 150/50/80 μg を投与したときの定常状態におけるインダカテロールの全身曝露量は，QMF 150/320 μg 及び 150/160 μg を投与したときの全身曝露量とそれぞれ同程度であった（B2301 試験及び B2302 試験）。

喘息患者における PK データの併合解析の結果（B2301 試験及び B2302 試験），MF の定常状態での血漿中トラフ濃度は，ICS 中用量に相当する QVM 150/50/80 μg，QMF 150/160 μg 及び MF

400 µg（Twisthaler を使用）間で同程度であった。同様に，ICS 高用量に相当する QVM 150/50/160 µg，QMF 150/320 µg，MF 800 µg（Twisthaler を使用）間で同程度であった。

2.2 食事の影響

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

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

QVM の臨床薬物動態の評価は個々の成分であるインダカテロール，グリコピロニウム及び MF に関して，既に報告されている単剤の結果に基づいている（1.13.1-1-オンブレス CTD，1.13.1-2-シーブリ CTD 及びアズマネックス インタビューフォーム）。

また QVM に関する新たな試験として，健康被験者を対象とした 2 試験を実施した（B1101 試験及び B2102 試験）。B1101 試験では，日本人及び白人健康被験者を対象に薬物動態に及ぼす民族の影響を評価した。B2102 試験では，QVM の成分であるインダカテロール，グリコピロニウム及び MF 間の薬物間相互作用を評価した。喘息患者を対象として，インダカテロールマレイン酸塩から，インダカテロール酢酸塩への塩変更の妥当性を示すために B2203 試験及び D2301 試験を実施した。日本人を含む喘息患者を対象とした第 III 相試験では，QVM 及び QMF を投与し，母集団薬物動態を評価した。新たな試験の結果を以下に示す。

3.1.1 吸収

健康被験者での検討結果については 2.1.1 項に示した。

喘息患者における QVM 中用量及び QVM 高用量を投与したときのインダカテロール及びグリコピロニウムの定常状態での血漿中トラフ濃度は，COPD 患者におけるインダカテロールマレイン酸 150 µg 又はグリコピロニウム 50 µg を単独投与したときの定常状態での血漿中トラフ濃度と同程度であった。喘息患者における MF の定常状態での血漿中トラフ濃度は，QVM の 2 用量それぞれにおいて（QVM 150/50/80 µg，QVM 150/50/160 µg），対応する用量の QMF（QMF 150/160 µg，QMF 150/320 µg）及び MF（400，800 µg Twisthaler）と同程度であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。

3.1.2 用量比例性

QVM 投与時のインダカテロール及びグリコピロニウムの用量はそれぞれ 1 用量（150 µg 及び 50 µg）のみを使用したため，インダカテロール及びグリコピロニウムの用量比例性は検討していない。

健康被験者における QVM 投与時の MF の用量比例性は，日本人及び白人健康被験者に Breezhaler を用いて QVM 中用量及び QVM 高用量を反復吸入投与したときの初回投与及び投与 14 日目の結果を用いて検討した（B1101 試験）。QVM 中の MF 用量の 80 µg から 160 µg の 2 倍の増加で，日本人及び白人ともに，投与初日及び 14 日目の MF の AUC0-24h 及び Cmax は約 2 倍に増加し，用量比に応じた増加が認められた。

喘息患者における QVM 投与時の MF の用量比例性は，第 III 相試験の結果を併合した母集団薬物動態解析により評価した。母集団 PK モデルからシミュレーションで求めた QVM 高用量の平

均 AUC0-24h 及び平均 Cmax は，QVM 中用量と比較して用量比 2 に対し 1.7 であり，喘息患者における QVM 投与時の MF の曝露量の増加は用量比を下回った。

3.1.3 分布及び蛋白結合

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

3.1.4 代謝

インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の単剤開発時に検討された既知の *in vitro* 及び *in vivo* データに基づくと，QVM としてインダカテロール，グリコピロニウム及び MF を吸入投与したとき，薬物間相互作用が生じる可能性は低い。さらに，臨床試験においてインダカテロール，グリコピロニウム及び MF 間の薬物間相互作用試験（B2102 試験）を行った結果，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss は，QVM 及び単剤投与間で同程度であることが示された。したがって，QVM を用いた新たな *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験は実施していない。インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の既知のデータは 2.7.2-3.1.6 項に示した。

3.1.5 排泄

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

3.1.6 部分集団における薬物動態

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

QVM は成人喘息患者を治療対象とし，18 歳未満の患者では評価されていない。QVM を吸入投与したときのインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F（末梢コンパートメント）に対して，体重，年齢，性別，人種（民族），喫煙状態，並びにベースラインの推定糸球体濾過量及び FEV_1 は臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった。

日本人及び白人健康被験者に QVM を反復投与したときの投与初日及び 14 日目の，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の薬物動態に民族の影響は認められなかった（B1101 試験）。喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析では，QVM を投与したときのインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の AUC0-24h 及び Cmax について，日本人患者は日本人以外の患者と比較して，臨床的に意味のある民族の影響は認められなかった。

腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした QVM の臨床試験は実施していない。QVM の薬物間相互作用試験（B2102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果から，QVM 投与時とインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の単剤投与時の全身曝露量は同程度であった。さらに母集団薬物動態解析において，糸球体濾過量は，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF のいずれについても共変量ではなかったことから，腎機能障害患者に対する推奨用量は，単剤投与時の結果を QVM に外挿できると考えられる。

インダカテロール及び MF の尿中排泄率は低いため，腎機能障害がインダカテロール及び MF の薬物動態に影響することはないと予想される。

腎機能障害患者（軽度，中等度，高度），末期腎不全患者，及び健康被験者にグリコピロニウム 100 μg を単回吸入投与したとき，腎機能の低下に伴って Cmax の増加は見られなかったのに対し，AUClast では，健康被験者に比べて，軽度及び中等度の腎機能障害患者でそれぞれ 1.42 倍及び 1.02 倍，並びに高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者でそれぞれ 2.21 倍及び 2.07 倍に増加した。軽度及び中等度の腎機能障害の COPD 患者では，グリコピロニウムを推奨用量で使用できることとした（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-3.2.1 項）。

以上より，軽度及び中等度の腎機能障害患者では，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF のいずれも用量調整は必要ないと考えられた。高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では，グリコピロニウムの全身曝露量が増加する可能性があるため，治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し，副作用の発現に注意することとした。

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした QVM の臨床試験は実施していない。QVM の薬物間相互作用試験（B2102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果から，QVM 投与時とインダカテロール，グルコピロニウム及び MF の単剤投与時の全身曝露量は同程度であったことから，肝機能障害患者に対する推奨用量は，単剤投与時の結果を QVM に外挿できると考えられる。

軽度及び中等度肝機能障害患者では，インダカテロール及び MF の全身曝露量に肝障害による変化は認められなかった。グリコピロニウムの全身からの消失に対する腎排泄以外の寄与は 30%～40%と考えられることから，肝機能障害患者にグリコピロニウムを投与したとき，臨床的に意味のある全身曝露量の増加を引き起こすとは考えらない。

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

3.1.7 薬物間相互作用

Breezhaler を用いて QVM 高用量並びに，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF 単剤の反復吸入投与を行って薬物間相互作用を評価した結果，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF 間に相互作用は認められなかった（B2102 試験）。

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

3.2 薬力学

QVM の開発プログラムにおいて，QVM 中用量及び高用量（1 日 1 回投与）では，対応する用量の QMF（1 日 1 回投与）及び S/F 50/500 µg（1 日 2 回投与）に比べて一貫して呼吸機能を改善した。

3.2.1 薬力学試験の概略

QVM の主要及び副次的な薬力学的効果を以下に示す。

投与直後の FEV_1

投与開始当日（Day 1）の投与後 5 分から気管支拡張効果を示した（B2302 試験）。

FEV_1 の 24 時間プロファイル

投与後 24 時間までの FEV_1 の調整済み平均値の S/F 50/500 µg 群との群間差（LS mean）は，QVM 高用量群 − S/F 50/500 µg 群で 0.098～0.220 L，QVM 中用量群 − S/F 50/500 µg 群で 0.074～0.189 L であり，改善の程度は QVM 群の方が大きかった（B2208 試験）。また，投与後 24 時間までのトラフ FEV_1 は，対応する用量の QMF 群及び S/F 50/500 µg 群に比べて QVM 群（中用量及び高用量）で改善した（B2302 試験）。

ピーク FEV_1

ピーク FEV_1（投与後 5 分から 4 時間の最大値）の S/F 50/500 µg 群との群間差（LS mean）は，QVM 高用量群 − S/F 50/500 µg 群で 0.172 L，QMF 中用量群 − S/F 50/500 µg 群で 0.159 L であり，いずれも QVM 群の方が有意に改善した（B2208 試験）。

朝及び夕投与時の FEV_1

Day 14 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の加重平均値のプラセボ群との群間差（LS mean）は，QVM 朝投与で 0.610 L，夕投与で 0.615 L であった（B2209 試験）。また，朝投与と夕投与の比較では，FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$ の差（LS mean）は−0.006 L であり，投与時間（朝又は夕投与）の影響を受けることなく FEV_1 を改善した。

効果減弱

効果減弱することなく投与期間を通して呼吸機能（トラフ FEV_1）の改善が持続した（B2302 試験）。

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

3.2.2 曝露-反応関係

QVM のインダカテロール，グリコピロニウム及び MF は肺に局所的に作用するため血漿中濃度-有効性の反応関係は検討しなかった。

3.3 臨床薬理の結論

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

Breezhaler を用いて QVM 並びに，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF 単剤の反復吸入投与を行って薬物間相互作用を評価した結果，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF 間に相互作用は認められなかった（B2102 試験）。

定常状態における QVM の各成分の全身曝露量は，インダカテロール単剤，グリコピロニウム単剤及び MF 単剤と同程度であった（B2102 試験）。喘息患者における MF の定常状態での血漿中トラフ濃度は，QVM の 2 用量それぞれにおいて（QVM 150/50/80 µg，QVM 150/50/160 µg），対応する用量の QMF（QMF 150/160 µg，QMF 150/320 µg）及び MF（400，800 µg Twisthaler）間で同程度であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。

QVM を吸入投与したとき，健康被験者と喘息患者との間で，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の全身曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

喘息患者における QVM 中用量及び QVM 高用量を投与したときのインダカテロール及びグリコピロニウムの定常状態での血漿中トラフ濃度は，COPD 患者におけるインダカテロールマレイン酸塩 150 µg 又はグリコピロニウム 50 µg を単独投与したときの定常状態での血漿中トラフ濃度と同程度であった（B2302 試験）。

QVM を吸入投与したときのインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F に対して，体重，年齢，性別，人種（民族），喫煙状態，並びにベースラインの推定糸球体濾過量及び FEV_1 は臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった。日本人及び白人健康被験者を対象とした B1101 試験，並びに喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析において，QVM を吸入投与したときのインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の全身曝露量に民族の影響は認められなかった。

各成分間の薬物間相互作用を検討した B2102 試験の結果，及び第 III 相試験で定常状態における QVM と各単剤投与間で血漿中トラフ濃度が同程度であったことから，部分集団（肝障害及び腎障害患者）の用量調整，並びに薬物間相互作用に関する情報は単剤投与の結果を QVM に外挿することができると考えられる。

QVM の主な薬力学的効果を以下に示す。

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

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

QVM の喘息患者に対する有効性は，喘息患者を対象とした 3 つの第 III 相試験（B2302 試験，B1304 試験，B2301 試験）を評価資料として評価した。B2302 試験は QVM の有効性を検証した国際共同第 III 相比較対照試験，B2301 試験は B2302 試験の対照薬である QMF の有効性を検証した国際共同第 III 相比較対照試験であり，いずれも日本が参加した。B1304 試験は QVM 高用量の長期投与時の安全性評価を主要目的とした国内非対照試験である。

B2302 試験，B2301 試験，及び B1304 試験は 52 週投与試験であり，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で主要解析（データカットオフ日：B2302 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B2301 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）又は中間解析（B1304 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し，すべての被験者が 52 週間の評価及び追跡調査を完了するか，治験参加を早期に中止した時点で最終解析を実施した。本書では，B2302 試験の主要解析結果を主に示し，B2302 試験の主要解析での日本人部分集団の結果及び B1304 試験の中間解析の結果は 4.5.2 項に示す。また，最終解析で得られた B2302 試験及び B1304 試験の 52 週間投与時の長期有効性の結果概要は 4.6 項に示す。なお，B2301 試験の試験概要及び有効性成績は，「2.7.3 (QMF) 臨床的有効性」に詳細を示した。

この他に，喘息患者を対象に，QVM の呼吸機能を連続スパイロメトリーで評価した B2208 試験及び QVM の投与時間を検討した B2209 試験も評価資料として評価した。本章では B2208 試験及び B2209 試験の概括を示し（4.4 項），2 試験の詳細を「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

QVM の有効性を評価した第 III 相試験（B2302 試験及び B1304 試験）の試験デザインの概略を以下に示す。各試験の試験デザインの詳細は，2.7.3-1.1.1 項に示した。

検証試験（B2302 試験）

B2302 試験は，LABA/ICS 中用量又は高用量でコントロール不十分な喘息患者を対象に QVM の有効性及び安全性を評価する，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（QMF，S/F），ダブルダミー，並行群間比較試験である。主要目的は，Week 26 のトラフ FEV_1 を指標に，QVM 中用量（150/50/80 μg）の QMF 中用量（150/160 μg）に対する優越性及び QVM 高用量（150/50/160 μg）の QMF 高用量（150/320 μg）に対する優越性を検証することとした。また，本試験では，LABA/ICS 配合剤のサルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤（S/F）（販売名：アドエア）に対する QVM の有効性を評価した。なお，本試験では，[redacted]考慮し，QVM 及び QMF 使用時の MF の

FPM を同等となるよう，QVM に配合する MF の用量を 80 µg（中用量），160 µg（高用量）に設定した（4.2 項）。

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

導入期では，スクリーニング期で適格性が確認された被験者に対し，治験薬投与前の喘息治療薬を一定にする目的で，中用量 LABA/ICS である S/F 50/250 µg を 1 日 2 回 2 週間，非盲検下で吸入投与した。導入期終了時に中用量 LABA/ICS を服用しても喘息コントロールが不十分であった被験者は二重盲検期へ移行した。二重盲検期では，Day 1 に，QVM 中用量群，QVM 高用量群，QMF 中用量群，QMF 高用量群，又は S/F 群（50/500 µg，高用量 LABA/ICS に相当）のいずれかに 1：1：1：1：1 の比でランダム化した。ランダム化では地域を層別因子とした。QVM 及び QMF は Breezhaler を用いて中用量又は高用量を 1 日 1 回，S/F は Accuhaler（別名：Diskus）を用いて 50/500 µg を 1 日 2 回，二重盲検下で 52 週間吸入投与した。なお，本試験では，2 種類の吸入器を用いることから，ダブルダミー法を用い盲検性を維持した。

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

第 III 相検証試験（B2302 試験）の試験デザインの妥当性

第 III 相検証試験（B2302 試験）の対象患者，対照薬，及び有効性評価項目の設定根拠を以下に示す。

- 対象患者

本試験では，18 歳以上 75 歳以下で，GINA step 4（JGL 治療ステップ 3 相当）以上の「中用量又は高用量の LABA/ICS 投与でコントロール不十分な喘息患者」を対象とし，呼吸機能が低く（%FEV_1 < 80%），喘息症状を有し，試験開始前 1 年以内に 1 回以上喘息増悪歴を経験した患者を組み入れることとした（Table 1-2，Figure 1-1）。有効性評価に影響を及ぼす可能性のある喘息以外の慢性肺疾患を有する患者は除外した（2.7.3-Table 6-1 及び Table 6-2）。

- 対照薬

本試験では，LABA/ICS 中用量又は高用量でコントロール不十分な喘息患者に対する LAMA（グリコピロニウム）の上乗せ効果を検証するため，QMF（LABA/ICS 配合剤）を対照薬として設定した。また，喘息治療薬として広く使用されている LABA/ICS 配合剤の S/F（販売名：アドエア）も対照薬として設定した。なお，本試験と並行で実施した QMF の第 III 相比較対照試験（B2301 試験）の主要解析の結果，喘息患者での MF に対する QMF の有効性が中，高用量ともに検証され，安全性及び忍容性が確認されたことから，本試験で QMF を対照薬としたことの妥当性が確認された［2.7.3 (QMF) 臨床的有効性］。

- 有効性評価項目

本試験では，EMA の喘息治療薬の臨床評価ガイドライン（EMA 2015）に準拠し，主要評価項目及び主要な副次評価項目をそれぞれトラフ FEV_1 及び ACQ-7 と設定した。FEV_1 は呼吸機能検査項目の一つであり，気流制限の程度を表す客観的な指標である（Reddel et al. 2009，EMA 2015）。ACQ-7 は，一般診療及び臨床試験で喘息コントロールを評価する目的で開発及びバリデートされた疾患特異的な質問票である（Juniper et al. 1999，Juniper et al. 2005，Juniper et al. 2006）。また，喘息増悪の発現頻度は，長期管理薬の喘息コントロールを評価する上で臨床上重要な指標となることから，本試験でも副次評価項目として喘息増悪の発現リスクを評価することとした（EMA 2015，JGL 2018）。これらの評価項目は，いずれも国際的に用いられている喘息コントロールの指標である（EMA 2015，JGL 2018）。主要評価項目及び主要な副次的評価項目の評価時点は，他の喘息治療薬の臨床試験を参考に Week 26 と設定した。

長期投与試験（B1304 試験）

B1304 試験は，LABA/ICS 中用量又は高用量でコントロール不十分な日本人喘息患者を対象に QVM の安全性及び有効性を評価する，第 III 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要目的は，有害事象を指標に，QVM 高用量（150/50/160 μg）を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。有効性は副次目的として評価した。

本試験は，スクリーニング期（2～4 週間），非盲検投与期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 3 期から構成される。非盲検投与期に，スクリーニング期で適格性が確認された被験者に，Breezhaler を用いて QVM 高用量を 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。レスキュー薬の使用方法は B2302 試験と同一とした。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，検証試験である B2302 試験の有効性評価項目，解析対象，及び解析手法の概略を示す。B2302 試験の評価方法の詳細及び B1304 試験の評価方法は 2.7.3-1.2 項及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 評価項目

本書で示す B2302 試験の有効性評価項目を Table 4-1 に示す。各評価項目の評価方法は，2.7.3-1.2 項に示した。

Table 4-1　　本書で示す有効性評価項目（B2302 試験）

評価項目	B2302 試験	解析対象集団
呼吸機能 a)		
トラフ FEV_1	◎	FAS，PPS
pre-dose FEV_1	○	FAS
post-dose FEV_1	○	FAS
トラフ FVC	○	FAS
トラフ $FEF_{25-75\%}$	○	FAS
朝及び夜の PEF	○	FAS
喘息コントロール		
ACQ-7 スコア	●	FAS
ACQ-7 のレスポンダー率（ベースラインから 0.5 以上の改善）	○	FAS
喘息増悪		
喘息増悪の年間発現率	○	FAS

◎：主要評価項目，●：主要な副次評価項目，○：その他の副次評価項目

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

4.1.2.2　解析対象集団

B2302 試験の有効性解析対象集団の定義を Table 4-2 に示す。本試験の有効性の主要解析対象集団は FAS とした。

Table 4-2　　有効性の解析対象集団の定義（B2302 試験）

解析対象集団	定義
RAN	治験薬投与の有無を問わず，ランダム化されたすべての被験者。
FAS	RAN のうち，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者 ITT の原則に従い，ランダム化された投与群に基づいて解析した。
PPS	FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者 実際の投与群に基づいて解析した。

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

4.1.2.3　解析方法

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

主要評価項目

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

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

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

補助的解析及び感度分析

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

主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は Week 26 の ACQ-7 スコアとし，QVM 中用量の QMF 中用量に対する優越性，及び QVM 高用量の QMF 高用量に対する優越性を，以下の帰無仮説に基づき検証した。

- H_3：Week 26 の ACQ-7 スコアで QVM 中用量群は QMF 中用量群と差がない。
- H_4：Week 26 の ACQ-7 スコアで QVM 高用量群は QMF 高用量群と差がない。

主要解析と同じ MMRM を用い，ベースラインの FEV_1 の代わりにベースラインの ACQ-7 スコアを用い，実施医療機関の変量効果をモデルから除いて解析した。ACQ-7 の各項目に対する欠測方法は 2.7.3-1.2.3 項に示した。

検定の多重性の調整

主要評価項目及び主要な副次評価項目に対する解析では，4 つの帰無仮説（H_1，H_2，H_3，H_4）を generalized Simes test（Maurer et al. 2011）に基づくグラフィカルな検定手順により，全体の第 1 種の過誤率を両側 5%に制御した。その他の解析では，検定の多重性は調整しなかった（2.7.3-1.2.3 項）。

4.2 第 III 相検証試験の用法・用量設定の根拠

QVM の第 III 相検証試験で設定した用法用量は，単剤承認時の用法用量及び各有効成分の臨床薬理試験成績に基づき検討した。本項では，第 III 相検証試験で設定した各有効成分の用法用量の設定根拠をインダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム，MF の順に示す。申請用法用量の設

定根拠の詳細は，2.7.3-4 項に示した。なお，QVM の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要を 2.7.3-Table 1-4 に示し，各臨床薬理試験の成績は「2.7.2 臨床薬理試験」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各治験総括報告書に示した。

4.2.1 インダカテロール酢酸塩

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

4.2.1.1 インダカテロールの塩の選択

外国人喘息患者 30 名を対象に，インダカテロールマレイン酸塩，酢酸塩，及びキシナホ酸塩 400 µg を Breezhaler を用いて 1 日 1 回 7 日間投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した，4 期クロスオーバー試験（D2301 試験）の結果，主要評価項目である Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（インダカテロール－プラセボ）及び曝露量は群間で同程度であった。Day 1，Day 2，及び Day 7 の吸入 5 分以内の咳嗽の発現率は，マレイン酸塩（45%～59%）に比べ酢酸塩（7%～14%）で低かった（5.3.4.2-5-D2301 試験-Table 14.3-6.1）。また，外国人喘息患者 54 名を対象に，インダカテロールマレイン酸塩及び酢酸塩 150 µg を Breezhaler を用いて 1 日 1 回 14 日間投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した，3 期クロスオーバー試験（B2203 試験）の結果，主要評価項目である Day 14 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（インダカテロール－プラセボ）及び曝露量は，群間で同程度であり，安全性及び忍容性が確認された。咳嗽の発現率はマレイン酸塩（23.5%）に比べ酢酸塩（0%）で低かった（5.3.4.2-4-B2203 試験-Table 14.3.1-1.1）。以上を踏まえ，インダカテロール酢酸塩を選択した。

4.2.1.2 インダカテロールの用量−反応関係

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

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

E2203 試験で，喘息患者 335 名（うち，日本人 74 名）を対象にインダカテロール酢酸塩 75 µg 又は 150 µg を 1 日 1 回，12 週間投与した結果，主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 のベ

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

4.2.2 グリコピロニウム

グリコピロニウムの喘息に対する用法用量は，COPD の承認用法用量を基に設定し，第 III 相試験と並行で実施した喘息患者対象のグリコピロニウムの用量反応試験（B2204 試験）の結果も確認した。

グリコピロニウム 50 µg は単剤及びインダカテロールマレイン酸との併用で COPD の適応で承認されており，COPD に対する有効性及び安全性は，開発及び市販後データから裏付けられている。喘息は，COPD と病態及び病因が異なるものの，いずれの疾患も気流制限を伴う気道閉塞を特徴とし（Fabbri et al. 2003，Soriano et al. 2003），気管支拡張を基礎治療の一つとしている点が共通している。また，国内外で既に市販されている気管支拡張薬の LAMA（チオトロピウム），LABA（サルメテロール），及び LABA/ICS 配合剤（ビランテロール/フルチカゾン）は，喘息及び COPD で同一の承認用量である。国内では，チオトロピウムが 2 用量で承認されているが，重症度の高い喘息患者に対する用量は高用量が設定されており，その用量は COPD と同一である。第 III 相試験と並行して実施した B2204 試験で喘息患者 148 名（うち，日本人 16 名）を対象に，ICS 単剤との併用下でグリコピロニウム 25 µg，50 µg，又はプラセボを Breezhaler を用いて 1 日 1 回 7 日間投与したときの有効性及び安全性を検討した結果，主要評価項目である投与 1 週後のトラフ FEV_1 は，いずれの用量でもプラセボに対し有意な差が認められ，50 µg 投与のプラセボとの差（グリコピロニウム－プラセボ）の LS mean（95%CI）は，0.089（0.047，0.132） L であった（p < 0.001，線形混合モデル）。また，安全性はいずれの用量群でもプラセボ群と大きな違いはみられず，安全性及び忍容性は用量間で同程度であった。B2204 試験の結果から，グリコピロニウム 50 µg の有効性及び安全性が確認された（5.3.4.2-6-B2204 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.3.1-1.1，12.3.6 項）。

4.2.3 MF

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

Breezhaler での MF の用量

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.2.4 QVM 内での各配合成分の用量

In vitro 試験及び外国人健康被験者を対象にインダカテロール酢酸塩及び MF の単剤投与，単剤併用投与，及び QMF 投与時の薬物相互作用試験（E2102 試験）を実施した結果，各投与方法での全身曝露量が同程度であり，2 有効成分に薬物相互作用は認められなかったため（2.7.2-3.5 項），Breezhaler 使用時の QMF に配合する MF の用量は低，中，高用量でそれぞれ 80 μg，160 μg，320 μg と決定された。

QMF149 配合剤と比較し，QVM149 配合剤では MF の FPM が増加した。この原因は[redacted] によるものであり，[redacted] によるものである。QMF と QVM で MF の FPM を同等とするため，QVM に配合する MF の用量を 80 μg（中用量），160 μg（高用量）に調整した [2.3.P.2.2.1 項]（Table 4-3）。

Table 4-3 Breezhaler を用いて投与される QMF 及び QVM 製剤中の MF の用量対応表

ICS の用量	アズマネックスの用量 (Twisthaler)	QMF の MF の用量 (Breezhaler)	QVM の MF の用量 (Breezhaler)
低用量	200 μg	80 μg	—
中用量	400 μg	160 μg	80 μg
高用量	800 μg	320 μg	160 μg

外国人健康被験者を対象としたインダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム，及び MF の各単剤，及び QVM149 投与時の薬物相互作用試験（B2102 試験）の結果，定常状態での各有効成分の曝露量は QVM 投与時と単剤投与時で同程度であり，QVM の 3 有効成分間に薬物相互作用が認められなかったため，QVM の各有効成分の用量をそれぞれ 150/50/80 μg，150/50/160 μg とした適切性が確認された（2.7.2-3.2 項）。

4.3 目標適応症に対する有効性

国際共同第 III 相検証試験である B2302 試験の有効性の結果を本項に，国内長期投与試験である B1304 試験の有効性の結果を 4.5.2.2 項に示す。

4.3.1 被験者の内訳

4851 名がスクリーニングされ，このうち 3092 名がランダム化された（QVM 高用量群 619 名，QVM 中用量群 620 名，QMF 高用量群 618 名，QMF 中用量群 617 名，S/F 群 618 名，以下同順）。Week 26 のデータカットオフ時点で 52 週間の治験薬投与期を完了した被験者，治験薬投与継続中であった被験者，及び治験薬を投与中止した被験者の割合は，いずれの群でもそれぞれ約 60%，約 30%，約 10%であり，群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は，いずれの群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（約 5%）。

ランダム化された 3092 名のうち，治験薬が投与されなかった 24 名又は 2 回以上ランダム化された 12 名（重複集計）を除く 3061 名（615 名，616 名，611 名，607 名，612 名）を FAS に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱があった 292 名を除く 2769 名（557 名，551 名，555 名，553 名，553 名）を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，いずれの投与群も選択・除外基準違反であった。なお，ランダム化されずに治験薬が投与された被験者（8 名）は FAS に含めなかった（2.7.3-3.1.2 項）。

最終解析の結果，ランダム化された 3092 名のうち，52 週間の治験薬投与期を完了した被験者は 2901 名（93.8%）であった。治験薬投与を完了した被験者の割合及び治験薬を投与中止した被験者の割合は，いずれの群でもそれぞれ約 90%，約 10%であり，投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は，いずれの群でも被験者又は代諾者の申し出，有害事象の順に多かった（2.7.3-3.1.2 項）。

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

RAN 全体での年齢の平均値は 52.2 歳であり，18～64 歳が 81.5%を占めた。女性（62.0%）の割合が男性（38.0%）よりも高かった。人種は白人が 74.0%を占め，次いでアジア人（21.7%）が多かった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 13.6（0.5～74.3）年であり，6 割超の被験者が喘息と診断されてから 10 年を超えていた。試験開始前 1 年以内に喘息増悪を 1 回経験した被験者は約 8 割，2 回以上が約 2 割であった。約 6 割の被験者が LABA/ICS 中用量，約 4 割が LABA/ICS 高用量の治療を受けていた。導入期開始時及びランダム化前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値はいずれも 80%未満（それぞれ 54.8%，59.0%）であった。気道可逆性は，88.2%の被験者が導入期の検査から，11.0%が過去の記録から確認された。導入期開始時の FEV_1 の可逆性の平均値は 27.7%（FEV_1 変化量の平均値は 0.407 L）であった。ランダム化前の ACQ-7 スコアの平均値は 2.51 であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.3，2.7.3-3.1.3 項）。本試験の被験者集団は，喘息の増悪歴があり，かつ中用量又は高用量の LABA/ICS 投与でコントロールが不十分な喘息患者の特徴をよく反映していた。主な背景因子，疾患特性，及び呼吸機能検査値に群間で不均衡はみられなかった。

4.3.3 有効性の結果

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

4.3.3.1 呼吸機能

トラフ FEV_1

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

Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS mean は，QVM 高用量群 0.320 L，QMF 高用量群 0.255 L，QVM 中用量群 0.298 L，QMF 中用量群 0.224 L であった。

主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.065（0.027，0.103） L，中用量で 0.074（0.036，0.112） L であった。いずれの用量でも群間に有意な差が認められ，QVM 高用量の QMF 高用量に対する優越性及び QVM 中用量の QMF 中用量に対する優越性が検証されたことから（高用量：調整後 $p = 0.002$，中用量：調整後 $p < 0.001$），LAMA（グリコピロニウム）配合による気管支拡張効果が示された（Table 4-4）。

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

Table 4-4　Week 26 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較（主要評価項目）（B2302 試験，FAS）

Comparison	LS mean (SE)	(95% CI)	p-value	Adjusted p-value[a)]
QVM high – QMF high	0.065 (0.0192)	(0.027, 0.103)	< 0.001	0.002*
QVM medium – QMF medium	0.074 (0.0193)	(0.036, 0.112)	< 0.001	< 0.001*

Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.1
All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in trough FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + region + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV_1 * visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

a) A testing procedure based on the generalized Simes test is used to control the family-wise type-I error rate at the two-sided 5% significance level. The family for the overall type-I error rate control contains four hypotheses: two hypotheses for the primary endpoint trough FEV_1 (for comparing QVM high versus QMF high, and QVM medium versus QMF medium) and two hypotheses for the key secondary endpoint ACQ-7 (same treatment comparisons). * indicates statistically significant.

S/F 群との比較では，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は，QVM 高用量で 0.119（0.081，0.157） L，QVM 中用量で 0.098（0.060，0.136） L であり，QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，S/F 群に比べて Week 26 のトラフ FEV_1 が改善した（Table 4-5）。

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

Table 4-5　Week 26 までのトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（B2302 試験，FAS）

Visit	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
						LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 2	QVM high	602	1.732	0.224 (0.0099)	QVM high − QMF high	0.080 (0.0133)	(0.054, 0.106)	< 0.001
					QVM high − S/F	0.081 (0.0134)	(0.055, 0.107)	< 0.001
	QVM medium	602	1.719	0.216 (0.0099)	QVM medium − QMF medium	0.095 (0.0134)	(0.069, 0.121)	< 0.001
					QVM medium− S/F	0.074 (0.0134)	(0.047, 0.100)	< 0.001
	QMF high	591	1.739	0.144 (0.0100)				
	QMF medium	588	1.737	0.121 (0.0100)				
	S/F	571	1.704	0.143 (0.0101)				

Visit	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
						LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 184	QVM high	537	1.720	0.320 (0.0139)	QVM high − QMF high	0.065 (0.0192)	(0.027, 0.103)	< 0.001
					QVM high − S/F	0.119 (0.0194)	(0.081, 0.157)	< 0.001
	QVM medium	535	1.731	0.298 (0.0140)	QVM medium − QMF medium	0.074 (0.0193)	(0.036, 0.112)	< 0.001
					QVM medium − S/F	0.098 (0.0194)	(0.060, 0.136)	< 0.001
	QMF high	527	1.744	0.255 (0.0140)				
	QMF medium	526	1.745	0.224 (0.0141)				
	S/F	504	1.726	0.200 (0.0143)				

Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.2
Number of patients included in the analysis: QVM high: N = 614, QVM medium: N = 614, QMF high: N = 605, QMF medium: N = 601, S/F: N = 606.
n: number of patients with data at respective visit. Estimates from the MMRM model consider the full time course data and not only those at respective visit.
All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in trough FEV_1 = treatment + baseline FEV_1 + region + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV_1 * visit interaction + FEV_1 prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center(region) effect.
Baseline raw means are not from the model.
Day 184 = Week 26

Pre-dose FEV_1

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

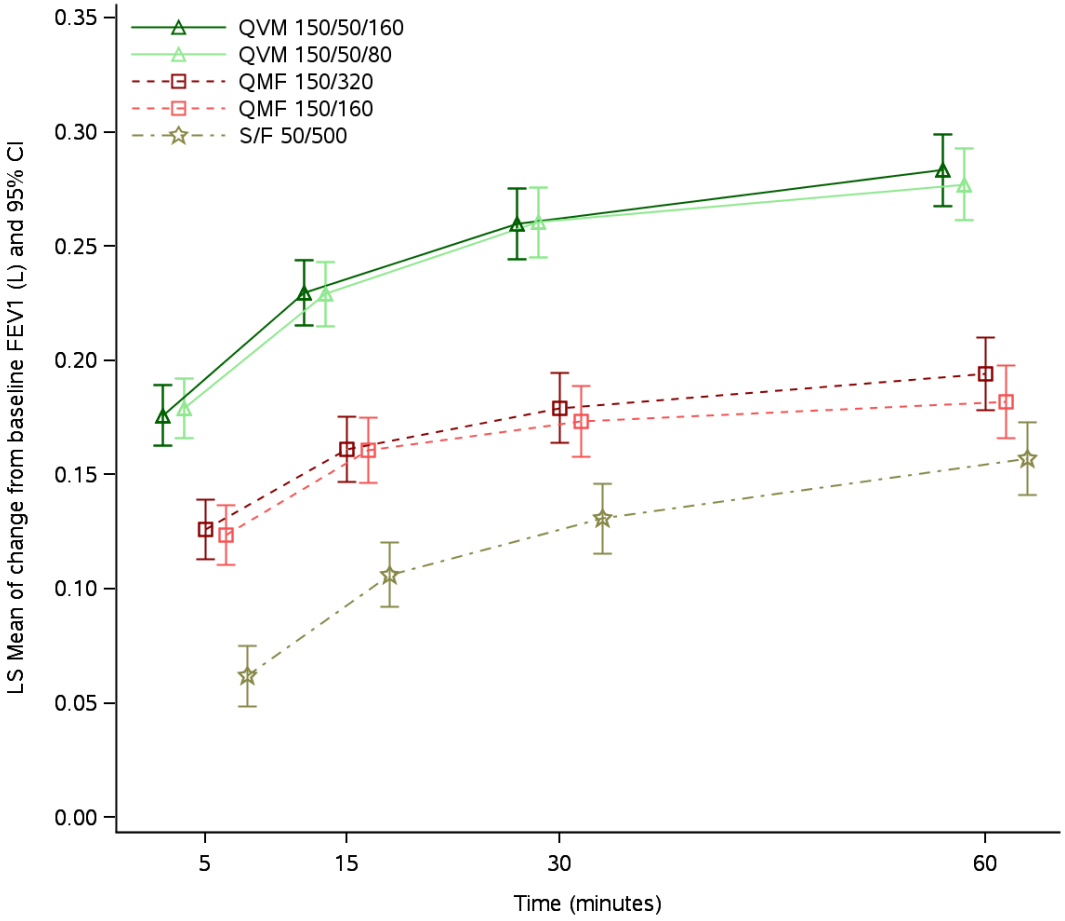
Week 26 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QVM 高用量群 0.302 L，QMF 高用量群 0.244 L，QVM 中用量群 0.257 L，QMF 中用量群 0.204 L，S/F 群 0.188 L であった。QMF 群との群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.058（0.021，0.095） L，中用量で 0.053（0.015，0.090） L であり，S/F 群との群間差（QVM 群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は高用量で 0.114（0.077，0.151） L，中用量で 0.069（0.032，0.106） L であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.1）。QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べて Week 26 の pre-dose FEV_1 が改善した。

Post dose FEV_1

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

QVM 高用量群及び QVM 中用量群の Day 1 の投与 5 分～1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量は，対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べ大きかった（Figure 4-1）。Day 1 の投与 1 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.089（0.067，0.112） L，中用量で 0.095（0.073，0.118） L であり，S/F 群との群間差（QVM 群－S/F 群）は，高用量で 0.126（0.104，0.149） L，中用量で 0.120（0.098，0.142） L であった（2.7.3-3.2.1 項）。QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べ投与後早期から FEV_1 が改善した。

Figure 4-1 Day 1 の post dose FEV_1 のベースラインからの変化量 (L)（B2302 試験, FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.2

スパイロメーターによるその他の呼吸機能検査

- トラフ FVC

努力肺活量（FVC）は，最大吸気位から努力呼出したときの呼出できる量である（2.7.3-Table 1-5）。

QVM 高用量群及び QVM 中用量群の Day 2 及び Week 26 のトラフ FVC のベースラインからの変化量は，対応する用量の QMF 群及び S/F 群と比べて大きかった。Week 26 のトラフ FVC のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.048（0.002，0.094） L，中用量で 0.064（0.018，0.111） L であり，S/F 群との群間差（QVM 群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.116（0.069，0.162） L，中用量で 0.125（0.078，0.171） L であった（2.7.3-3.2.1 項，5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.4）。QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べて Week 26 のトラフ FVC が改善した。

- トラフ $FEF_{25-75\%}$

最大呼気中間流量（$FEF_{25-75\%}$）は，FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（L/s）である。$FEF_{25-75\%}$の低下は，ICU の搬送歴，持続的な喘息症状，夜間症状，及び気道過敏性との関連性が報告されていることから，重度の喘息患者にとって有用な指標であることが示唆されている（Riley et al. 2015）。

QVM 高用量群及び QVM 中用量群の Day 2 及び Week 26 のトラフ $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量は，対応する用量の QMF 群及び S/F 群と比べて大きかった。Week 26 のトラフ $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.080（0.026，0.134） L/s，中用量で 0.061（0.007，0.116） L/s であり，S/F 群との群間差（QVM 群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.115（0.061，0.170） L/s，中用量で 0.062（0.007，0.116） L/s であった（2.7.3-3.2.1 項，5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.7）。QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べて Week 26 のトラフ $FEF_{25-75\%}$が改善した。

PEF

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

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

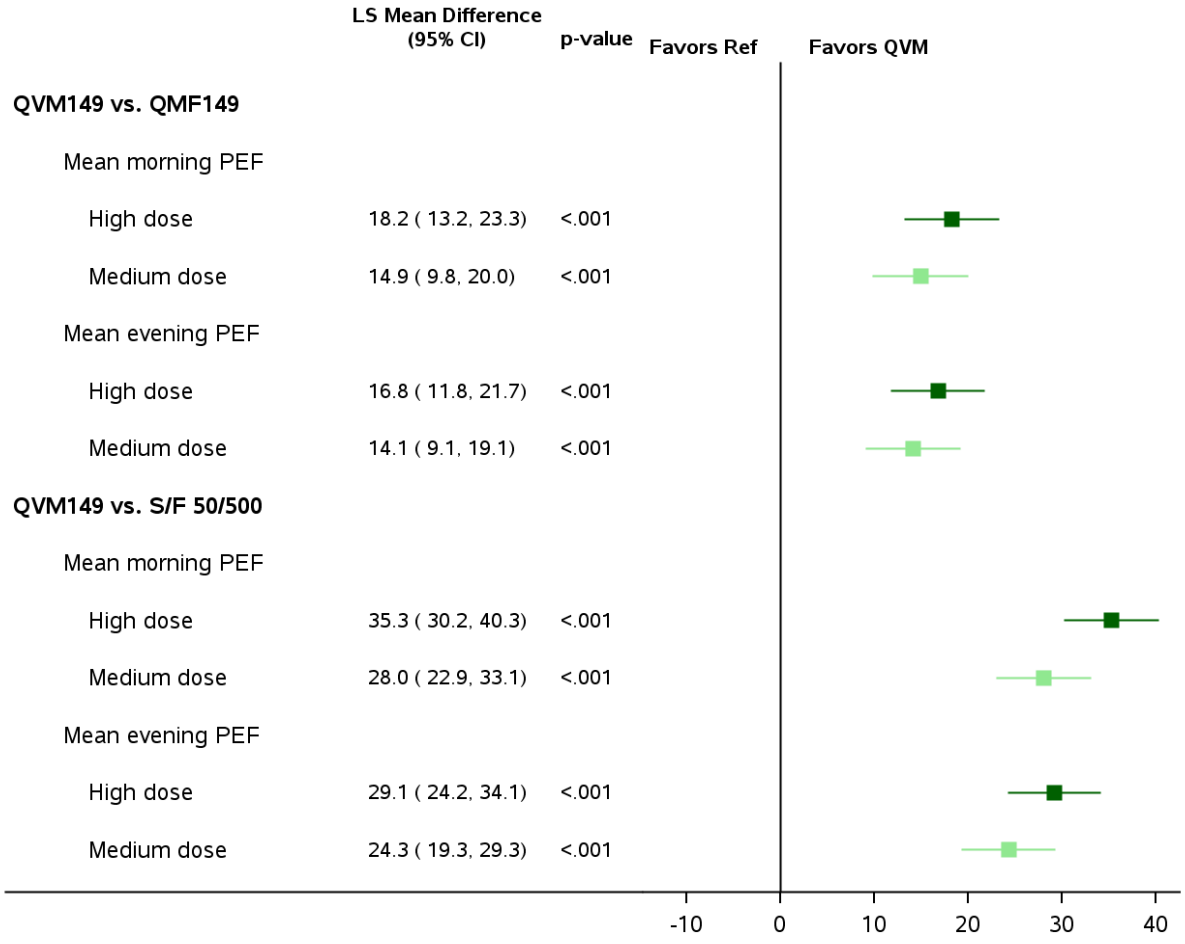
Week 1～26 の朝の PEF のベースラインからの変化量（LS mean）は，QVM 高用量群 47.7 L/min，QMF 高用量群 29.5 L/min，QVM 中用量群 40.5 L/min，QMF 中用量群 25.6 L/min，S/F 群 12.5 L/min であった（2.7.3-3.2.1 項）。Week 1～26 の朝の PEF のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 18.2（13.2，23.3） L/min，中用量で 14.9（9.8，20.0） L/min であり，S/F 群との群間差（QVM 群－S/F 群）は，高用量で 35.3（30.2，40.3） L/min，中用量で 28.0（22.9，33.1） L/min であった（Figure 4-2）。QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べて Week 1～26 の朝の PEF が改善した。

同様に，QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べて Week 1～26 の夜の PEF が改善した。

Week 1～26 の夜の PEF のベースラインからの変化量（LS mean）は，QVM 高用量群 39.5 L/min，QMF 高用量群 22.8 L/min，QVM 中用量群 34.7 L/min，QMF 中用量群 20.6 L/min，S/F 群 10.4 L/min であった（2.7.3-3.2.1 項）。Week 1～26 の夜の PEF のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 16.8（11.8，21.7） L/min，中用量で 14.1（9.1，19.1） L/min であり，S/F 群との群間差（QVM 群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 29.1（24.2，34.1） L/min，中用量で 24.3（19.3，29.3） L/min であった（Figure 4-2）。

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

Figure 4-2　Forest plot：Week 1～26 の朝及び夜の PEF（L/min）のベースラインからの変化量の群間比較の結果（B2302 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-4.1

4.3.3.2 喘息コントロール（喘息症状）

ACQ-7（主要な副次評価項目）

主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.020（−0.064，0.104），中用量で −0.061（−0.145，0.023）であり，いずれの用量でも群間で有意差は認められなかった。しかしながら，Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（LS mean）は，QVM 高用量群 −0.977，QMF 高用量群−0.997，QVM 中用量群−0.963，QMF 中用量群−0.902 であり，いずれの投与群でも，臨床的に意味のある最小の差［ベースラインから 0.5 以上の低下（改善）］が認められた（Juniper et al. 2005）（2.7.3-3.2.2 項）。

ACQ-7 のレスポンダー率

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

Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は群間で同程度であった（QVM 高用量群 71.0%，QMF 高用量群 74.2%，QVM 中用量群 71.7%，QMF 中用量群 70.7%，S/F 群 67.7%，以下同順）（2.7.3-3.2.2 項）。

Week 4 の ACQ-7 のレスポンダー率は，QVM 群のいずれの用量も，対応する用量の QMF 群と同程度であり（65.8%，63.2%，59.7%，57.6%，53.2%），Week 12 でも同様の結果であった（68.3%，67.3%，66.1%，66.6%，61.3%）。S/F 群との比較では，Week 4 及び Week 12 の ACQ-7 のレスポンダー率は QVM 高用量群で高かった［QVM の S/F に対するオッズ比（95% CI）：それぞれ 1.71（1.34，2.18），1.35（1.06，1.74），いずれもロジスティック回帰モデル）］（2.7.3-3.2.2 項，5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-2.3）。

4.3.3.3 喘息増悪

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

本試験では，中等度の喘息増悪を全身性ステロイド治療や入院を要さない程度の呼吸機能の悪化，重度の喘息増悪を 3 日間以上連続で全身性ステロイド治療を要する喘息症状（息切れ，咳嗽，喘鳴，胸部圧迫感等）の悪化，若しくは喘息による救急受診，入院，又は死亡と定義した（詳細な定義は 2.7.3-Table 1-5 参照）。中等度以上の喘息増悪は，医師による治療介入を要するほどの悪化であり，患者自身で管理するのは困難であることから，喘息コントロールや将来的な喘息増悪の発現リスクを評価する上で関連する指標と考えられる。

本試験では，試験開始前 1 年以内に 1 回以上喘息増悪の既往を有する患者を組み入れることとした。実際に本試験に組み入れられランダム化された被験者のうち，試験開始前 1 年以内の喘息増悪回数が 1 回の被験者の割合が約 8 割，2 回以上が約 2 割であった（4.3.2 項）。

本試験で，初回投与からデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現した喘息増悪の結果に基づき，一般化線形モデルで推定した喘息増悪の年間発現率の群間比較の結果を Table 4-6 に示す。

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

QVM 高用量群の QMF 高用量群に対する喘息増悪の重症度別（中等度以上，重度）の年間発現率の比（95% CI）はそれぞれ 0.86（0.68，1.07），0.83（0.64，1.07）であり，QVM 中用量群の QMF 中用量群に対する喘息増悪の重症度別（中等度以上，重度）の年間発現率の比（95% CI）はそれぞれ 0.92（0.75，1.14），0.94（0.74，1.19）であった。

QVM 高用量群の S/F 群に対する喘息増悪の重症度別（中等度以上，重度）の年間発現率の比（95% CI）はそれぞれ 0.64（0.51，0.79），0.58（0.45，0.74）であり，年間発現率は QVM 高用量群でそれぞれ 36%，42%低かった。QVM 中用量群の S/F 群に対する喘息増悪の重症度別（中等度以上，重度）の年間発現率の比（95% CI）はそれぞれ 0.82（0.67，1.01），0.83（0.66，1.05）であり，年間発現率は QVM 中用量群でそれぞれ 18%，17%低かった。QVM 高用量群及び中用量群では，S/F 群に比べ喘息増悪の発現頻度を低下させた。

Table 4-6 データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率（B2302 試験，FAS）

Exacerbation category Treatment	n	Annualized rate (95% CI)	Comparison	Rate ratio	(95% CI)	p-value
Moderate or severe asthma exacerbation						
QVM high (N = 615)	615	0.41 (0.35, 0.49)	QVM high / QMF high	0.86	(0.68, 1.07)	0.168
			QVM high / S/F	0.64	(0.51, 0.79)	< 0.001
QVM medium (N = 616)	615	0.54 (0.46, 0.62)	QVM medium / QMF medium	0.92	(0.75, 1.14)	0.454
			QVM medium / S/F	0.82	(0.67, 1.01)	0.066
QMF high (N = 611)	611	0.49 (0.42, 0.57)				
QMF medium (N = 607)	607	0.58 (0.50, 0.67)				
S/F (N = 612)	612	0.65 (0.56, 0.75)				
Severe asthma exacerbation						
QVM high (N = 615)	615	0.25 (0.21, 0.30)	QVM high / QMF high	0.83	(0.64, 1.07)	0.145
			QVM high / S/F	0.58	(0.45, 0.74)	< 0.001
QVM medium (N = 616)	615	0.36 (0.30, 0.43)	QVM medium / QMF medium	0.94	(0.74, 1.19)	0.611
			QVM medium / S/F	0.83	(0.66, 1.05)	0.127
QMF high (N = 611)	611	0.30 (0.25, 0.36)				
QMF medium (N = 607)	607	0.38 (0.33, 0.45)				
S/F (N = 612)	612	0.43 (0.37, 0.51)				
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation						
QVM high (N = 615)	615	0.67 (0.58, 0.77)	QVM high / QMF high	0.80	(0.65, 0.98)	0.032
			QVM high / S/F	0.59	(0.48, 0.72)	< 0.001
QVM medium (N = 616)	615	0.78 (0.68, 0.90)	QVM medium / QMF medium	0.90	(0.74, 1.10)	0.302
			QVM medium / S/F	0.69	(0.57, 0.84)	< 0.001
QMF high (N = 611)	611	0.83 (0.72, 0.96)				
QMF medium (N = 607)	607	0.87 (0.76, 1.00)				
S/F (N = 612)	612	1.14 (0.99, 1.30)				

Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.5

n = number of patients included in the analysis.

Generalized linear model assuming a negative binomial distribution with fixed effects of treatment, region, number of asthma exacerbations in the 12 months prior to screening, FEV_1 prior to inhalation and FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol.

If an asthma exacerbation episode was duplicated, or nested within another exacerbation episode or within 7 days of another exacerbation then only one exacerbation was counted.

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

4.4 有効性に関するその他の情報

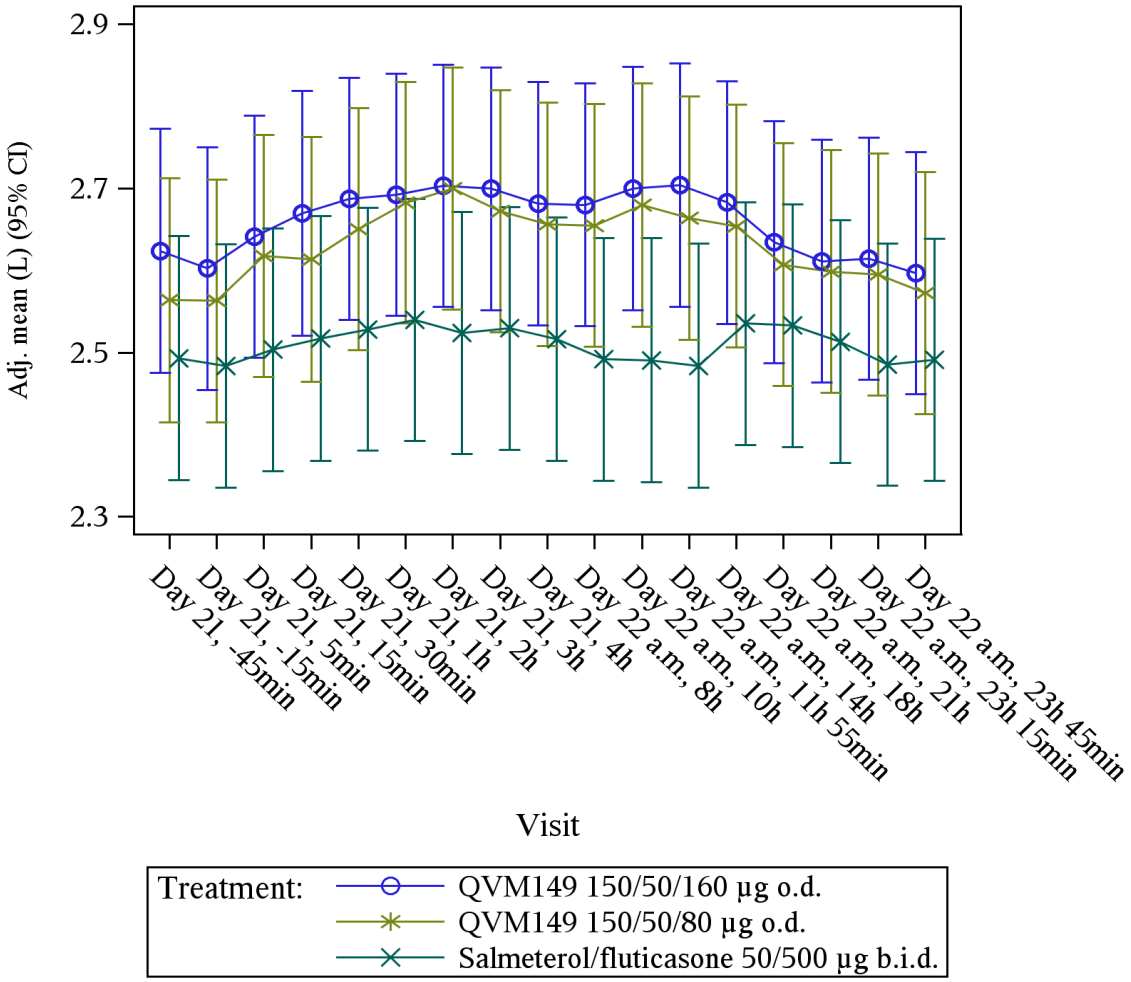
本項では，QVM の申請用法用量を支持する臨床試験として，喘息患者を対象に，QVM の呼吸機能を連続スパイロメトリーで評価した B2208 試験及び QVM の投与時間を検討した B2209 試験の結果を示す。

4.4.1 B2208 試験

B2208 試験では，外国人喘息患者 116 名を対象に，Day 21 の投与後 24 時間の連続 FEV_1 を測定し，S/F（50/500 μg，高用量 LABA/ICS に相当）に対する QVM 高用量及び QVM 中用量の気管支拡張効果を評価した。主要評価項目は Day 21 のピーク FEV_1（投与後 5 分から 4 時間までの FEV_1 の最大値）とした。QVM はいずれの用量も Breezhaler を用いて 1 日 1 回，S/F は Accuhaler（販売名:Diskus）を用いて 1 日 2 回，二重盲検下で 21 日間吸入投与した。2 種類の吸入器を用いることから，ダブルダミー法を用い盲検性を維持した。

主要評価項目である Day 21 のピーク FEV_1 の群間差（QVM 群－S/F 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量群で 0.172（0.137，0.208） L，中用量群で 0.159（0.123，0.195） L であり，QVM 群のいずれの用量でも S/F 群に比べて優れた気管支拡張効果が確認された（いずれも $p < 0.0001$，線形混合モデル）（5.3.4.2-8-B2208 試験-Table 14.2-1.1）。また，QVM 高用量群及び中用量群の Day 21 の FEV_1（調整平均値）は，投与後 24 時間にわたり S/F 群より大きい値で推移した（Figure 4-3）。

Figure 4-3 Day 21 の FEV_1 (L) の投与後 24 時間までの推移（B2208 試験，PD analysis set）



Source：5.3.4.2-8-B2208 試験-Table 14.2-2.5

In case of rescue medication intake during 24 h spirometry assessments, observations after rescue medication intake are excluded from the analysis. All spirometry assessments are excluded from the analysis in case of rescue medication intake within 6 hours prior to spirometry assessments.

n: number of patients with non-missing FEV1 value at time point of interest.

Mixed model for repeated measures is used to analyse repeated measures of FEV1 over 24 h adjusting for period, treatment, sequence, assessment time, treatment*time as fixed effect factors and subject as a random factor.

An unstructured covariance structure was specified for the association between different timepoints.

Restricted maximum likelihood medthod is used. The Kenward-Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom.

4.4.2 B2209 試験

第 III 相試験（B2302 試験）では，QVM の投与時間を夕方に設定し，試験を実施した。しかしながら，QVM を承認申請する上で，投与時間に柔軟性を持たせることが患者の利便性及びコン

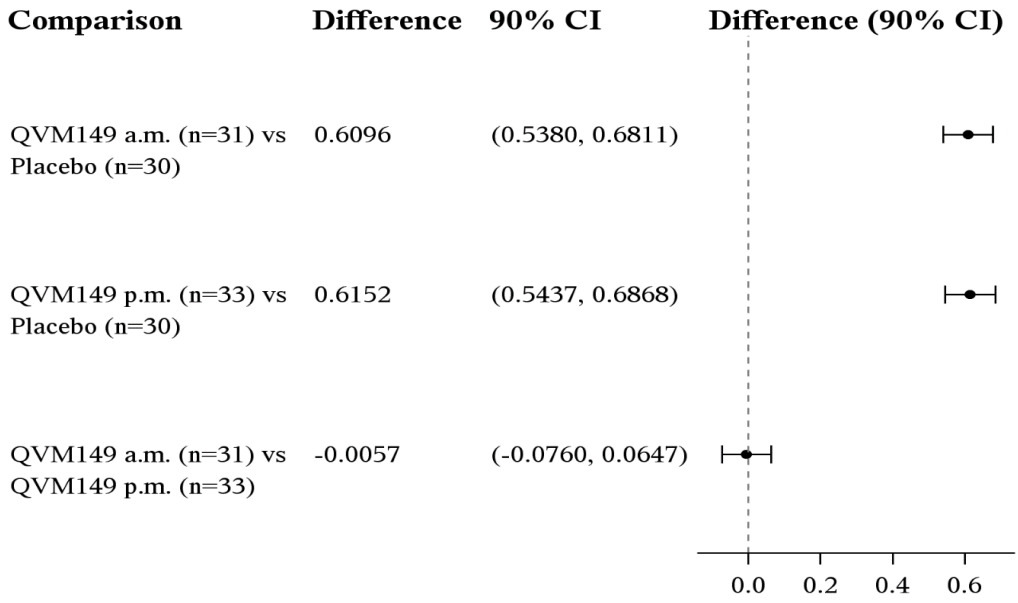
プライアンス向上につながる可能性を踏まえ，投与時間の差異による有効性及び安全性への影響を検討した。

外国人喘息患者 37 名を対象に，QVM 中用量（150/50/80 μg）を朝又は夕方に 1 日 1 回，14 日間投与したときの有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である投与 14 日後の FEV_1 加重平均値（AUC0-24h）のプラセボとの差（LS mean）は，朝投与で 0.6096 L，夕投与で 0.6152 L であり，いずれもプラセボに比べ FEV_1 加重平均値（AUC0-24h）が改善した。朝投与と夕投与の差（朝投与－夕投与）［LS mean（90% CI）］は−0.0057（−0.0760，0.0647） L であり，明らかな差はみられなかった（Figure 4-4）。安全性及び忍容性は投与時間によらず同程度であった（5.3.4.2-9-B2209 試験-Table 14.3.1-1.9）。

B2209 試験の結果，投与時間によらず QVM の有効性及び安全性が確認された。

Figure 4-4 Forest plot: FEV_1 加重平均値 (AUC0-24h) (L) (B2209 試験，PD analysis set)



Source：5.3.4.2-9-B2209 試験-Figure 14.2-1.1

n = number of patients contributing to analysis

Linear mixed model includes period, treatment, and sequence as fixed effect factors and patient as a random effect. Restricted maximum likelifood method is used. The Kenward-Roger approximation is use to estimate denominator degrees of freedom. In case of rescue medication intake during 24 h spirometry assessment, observations are excluded from the analysis including any measurement taken within 6 hours of rescue medication.

4.5 特別な患者集団での有効性

本項では，B2302 試験の呼吸機能（トラフ FEV_1），喘息コントロール（ACQ-7 スコア），及び喘息増悪の部分集団解析の結果を 4.5.1 項に，B2302 試験及び B1304 試験の日本人被験者での有効性の結果を 4.5.2 項に示す。

4.5.1 部分集団での検討

B2302 試験の FAS を対象に，事前に計画したベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性別にトラフ FEV_1，ACQ-7，喘息増悪を評価した（2.7.3-1.2.4 項）。Week 26 のトラフ FEV_1 を部分集団別に解析した結果，一部の部分集団で被験者数が少なく結果の解釈に注意を要するものの，Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，ほとんどの部分集団で QVM 高用量群及び QVM 中用量群で対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べて大きく，全体集団と同様の結果が得られた（2.7.3-3.3.1 項，5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-1.1）。Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量，中等度以上の喘息増悪の年間発現率でも，概ね全体集団と同様の結果が得られた（2.7.3-3.3.2 項，2.7.3-3.3.3 項，5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-2.1，5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-6.2）。

4.5.2 日本人被験者での有効性

4.5.2.1 B2302 試験

被験者の内訳

137 名がスクリーニングされ，このうち 78 名がランダム化され（QVM 高用量群 16 名，QVM 中用量群 16 名，QMF 高用量群 15 名，QMF 中用量群 15 名，S/F 群 16 名，以下同順），78 名全員に治験薬が投与された。Week 26 のデータカットオフ時点で，78 名中 12 名（5 名，2 名，1 名，4 名，0 名）が治験薬を投与中止し，中止理由はいずれの群でも被験者又は代諾者による申し出が最も多かった。78 名全員が FAS の対象となった。

最終解析の結果，Week 26 のデータカットオフ以降に新たに投与を中止した被験者はいなかった（2.7.3-3.3.4 項）。

人口学的特性及びその他の特性

RAN での年齢の平均値は 51.4 歳であり，女性の割合は 65.4%であった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 24.1（2.0～58.1）年であり，約 6 割の被験者で罹病期間が 20 年を超えていた。試験開始前 1 年以内に喘息増悪を 1 回経験した被験者の割合が 66.7%，2 回が 21.8%であった。約 6 割の被験者が LABA/ICS 中用量，約 4 割が LABA/ICS 高用量の治療を受けていた。導入期開始時及びランダム化前の FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値はいずれも 80%未満（それぞれ 60.4%，64.3%）であり，導入期開始時の気道可逆性の平均値は 30.0%（FEV_1 変化量の平均値は 0.490 L）であった。ランダム化前の ACQ-7 スコアの平均値は 2.11 であった（2.7.3-3.3.4 項）。

喘息の罹病期間は全体集団（中央値：13.6 年）と比べて日本人部分集団で長かったが，それ以外の主な背景因子，疾患特性，及び呼吸機能検査値に，全体集団及び日本人部分集団で大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.1.3 項）。

有効性の結果

Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（LS mean）は，QVM 高用量群 0.417 L，QMF 高用量群 0.223 L，QVM 中用量群 0.356 L，QMF 中用量群 0.212 L，S/F 群 0.420 L であった。QVM 群と QMF 群との比較では，Week 26 のトラフ FEV_1 の変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）（LS mean）は，高用量で 0.194 L，中用量で 0.144 L であり，QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，対応する用量の QMF 群に比べて Week 26 のトラフ FEV_1 が改善した（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.2-J）。QVM 群と S/F 群との比較では，群間に明らかな差はみられなかった（2.7.3-3.3.4 項）。

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量（LS mean）は，QVM 高用量群−0.724，QMF 高用量群−0.979，QVM 中用量群−0.617，QMF 中用量群−0.785，S/F 群−0.762 であり，いずれの投与群でも臨床的に意味のある改善がみられた。Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は群間で同程度（各群約 60%～70%）であった。その他の有効性の結果は 2.7.3-3.3.4 項に示した。日本人部分集団の評価の結果，全体集団と同様に，QVM 高用量及び中用量の有効性が確認された。

4.5.2.2 B1304 試験

被験者の内訳

スクリーニングされた 161 名のうち 94 名が本試験に組み入れられ，94 名全員に QVM 高用量が投与された。94 名のうち 89 名（94.7%）が Week 26 の投与を完了し，5 名（5.3%）が Week 26 までに中止した。中止理由は被験者又は代諾者の申し出（3 名），有害事象（1 名），及び医師の判断（1 名）であった。組み入れられた 94 名全員が FAS の対象となった（2.7.3-3.3.4 項）。

最終解析の結果，非盲検投与期に移行した 94 名のうち 84 名（89.4%）が Week 52 の投与を完了し，10 名（10.6%）が Week 52 までに投与を中止した。治験薬の投与中止理由は被験者又は代諾者の申し出（5 名），医師の判断（3 名），及び有害事象（2 名）であった（2.7.3-3.3.4 項）。

人口学的特性及びその他の特性

FAS の年齢の平均値は 50.3 歳であり，女性の割合は 46.8%であった。喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 20.5（1～69）年であり，約半数の被験者で罹病期間が 20 年を超えていた。71.3%の被験者で，試験開始前 12 ヵ月以内に治療を要する喘息増悪の既往がなかった。ほとんどの被験者（98.9%）で中又は高用量 LABA/ICS の治療を受けていた。FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 67.7%，気道可逆性の平均値は 23.2%（FEV_1 変化量の平均値は 0.4501 L）であった。ACQ-7 スコアの平均値は 1.789 であった（2.7.3-3.3.4 項）。

有効性の結果

Week 12 及び Week 26 の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0.3700 L，0.3789 L であり，pre-dose FEV_1 はいずれの評価時点でもベースラインから増加した（2.7.3-3.3.4 項）。

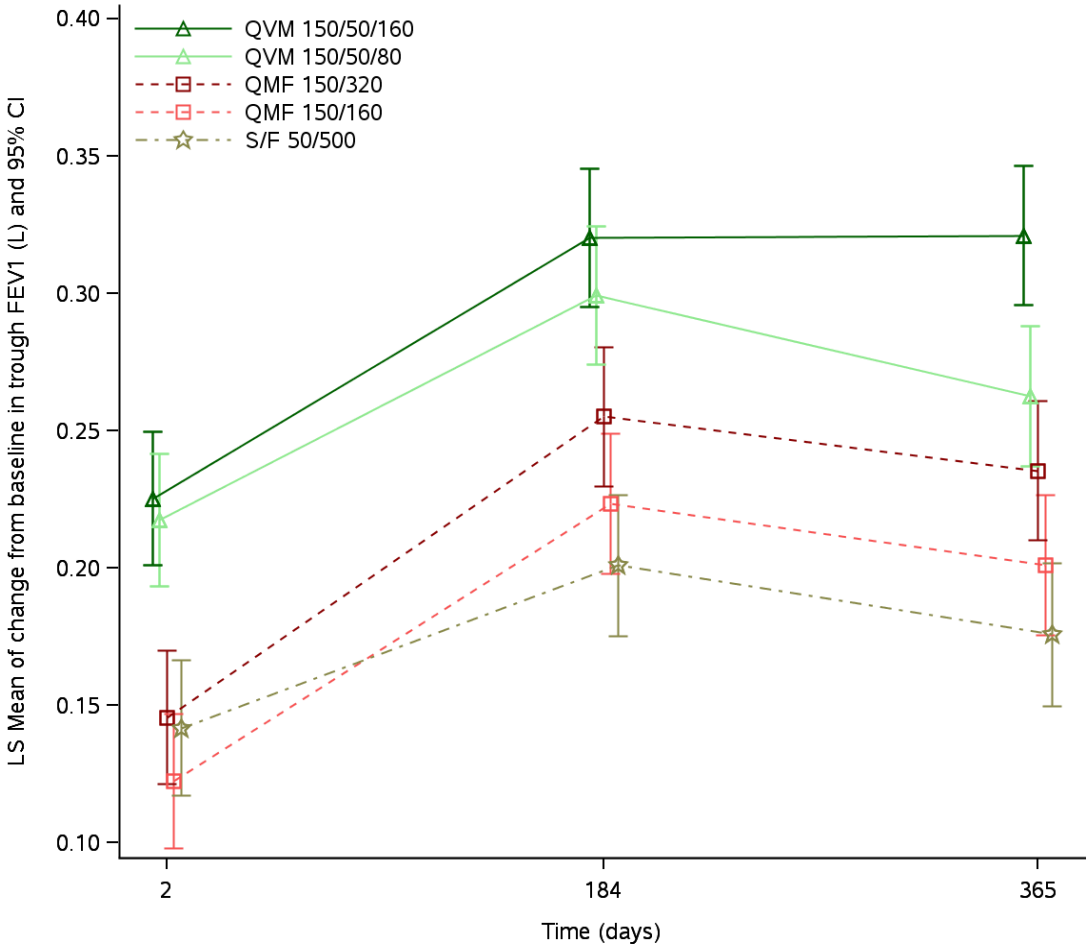
Week 12 及び Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ−0.838 及び−0.881 であり，いずれの評価時点でも，臨床的に意味のある改善が認められた。Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率は 63.8%であった（2.7.3-3.3.4 項）。その他の有効性の結果は 2.7.3-3.3.4 項に示した。

4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.6.1 効果の持続

B2302 試験での Day 2，Week 26，及び Week 52 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，QVM 高用量群及び QVM 中用量群で，対応する用量の QMF 群及び S/F 群と比べ大きく，投与後早期から QVM の気管支拡張効果が確認され，その効果は減弱することなく投与期間を通して持続した（2.7.3-Table 6-8，Figure 4-5）。また，Week 52 までの pre-dose FEV_1，post-dose FEV_1，PEF，及び ACQ-7 の評価は，Week 26 までの結果と同様であり，効果の持続が確認された（2.7.3-5.1 項）。

Figure 4-5 トラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の推移（B2302 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.2-最終解析

最終解析時の QVM 高用量群及び QVM 中用量群の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の発現割合は，対応する用量の QMF 群よりも低かった（2.7.3-Table 6-13）。中等度以上の喘息増悪の年間発現率は，QVM 高用量群の方が QMF 高用量群よりも 15%低く，また，QVM 中用量群の方が QMF 中用量群よりも 13%低かった。S/F 群との比較では，QVM 高用量群で 36%，QVM 中用量群で 19%低かった（Table 4-7）。

Table 4-7 中等度以上，重度，及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率（B2302 試験，FAS）

Exacerbation category Treatment	n	Annualized rate (95% CI)	Comparison	Rate ratio	(95% CI)	p-value
Moderate or severe asthma exacerbation						
QVM high (N = 615)	615	0.46 (0.39, 0.54)	QVM high / QMF high	0.85	(0.68, 1.04)	0.120
			QVM high / S/F	0.64	(0.52, 0.78)	< 0.001
QVM medium (N = 616)	615	0.58 (0.50, 0.67)	QVM medium / QMF medium	0.87	(0.71, 1.06)	0.170
			QVM medium / S/F	0.81	(0.66, 0.99)	0.041
QMF high (N = 611)	611	0.54 (0.47, 0.63)				
QMF medium (N = 607)	607	0.67 (0.58, 0.77)				
S/F (N = 612)	612	0.72 (0.63, 0.82)				
Severe asthma exacerbation						
QVM high (N = 615)	615	0.26 (0.22, 0.31)	QVM high / QMF high	0.78	(0.61, 1.00)	0.050
			QVM high / S/F	0.58	(0.45, 0.73)	< 0.001
QVM medium (N = 616)	615	0.38 (0.32, 0.45)	QVM medium / QMF medium	0.93	(0.74, 1.17)	0.531
			QVM medium / S/F	0.84	(0.67, 1.05)	0.117
QMF high (N = 611)	611	0.33 (0.28, 0.39)				
QMF medium (N = 607)	607	0.41 (0.35, 0.48)				
S/F (N = 612)	612	0.45 (0.39, 0.53)				
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation						
QVM high (N = 615)	615	0.74 (0.64, 0.85)	QVM high / QMF high	0.79	(0.66, 0.96)	0.016
			QVM high / S/F	0.60	(0.50, 0.72)	< 0.001
QVM medium (N = 616)	615	0.86 (0.75, 0.98)	QVM medium / QMF medium	0.87	(0.72, 1.06)	0.161
			QVM medium / S/F	0.70	(0.58, 0.84)	< 0.001
QMF high (N = 611)	611	0.93 (0.82, 1.06)				
QMF medium (N = 607)	607	0.98 (0.86, 1.11)				
S/F (N = 612)	612	1.23 (1.08, 1.39)				

Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.5-最終解析

n = number of patients included in the analysis.

Generalized linear model assuming a negative binomial distribution with fixed effects of treatment, region, number of asthma exacerbations in the 12 months prior to screening, FEV_1 prior to inhalation and FEV_1 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol.

If an asthma exacerbation episode was duplicated, or nested within another exacerbation episode or within 7 days of another exacerbation then only one exacerbation was counted.

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

以上より，長期投与時の QVM 高用量及び QVM 中用量の有効性が確認された。

B2302 試験の日本人部分集団では，概ね全体集団と同様の傾向が認められ，QVM 高用量及び中用量の長期有効性が示された。QVM 高用量群及び QVM 中用量群のトラフ FEV_1 は，投与後早期から改善し，QVM 高用量群では Week 52 で Week 26 と比べてやや低下しているものの，QVM 中用量群では投与期間を通し大きな変動はなく，いずれの用量も Week 52 まで改善を維持した（2.7.3-5.1 項）。

また，B1304 試験の結果からも，pre-dose FEV_1 はベースラインから増加し，Week 52 までその増加が維持され（4.5.2 項，2.7.3-5.1 項），B2302 試験で認められた長期有効性を支持する結果が得られた。

4.6.2 耐薬性又は反跳現象

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

QMF でも離脱症状及び反跳現象の評価は実施しなかった。QMF の臨床試験で，離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは認められていない［2.7.3 (QMF) 臨床的有効性］。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

喘息患者に対する QVM の安全性は，B2302 試験及び B1304 試験を評価資料として評価した。B2302 試験は QMF 中・高用量を対照とした QVM 中・高用量の国際共同第 III 相比較対照試験（52 週投与），B1304 試験は QVM 高用量の長期安全性評価を主要目的とした国内長期投与試験（52 週投与）である。これら 2 試験の概要は 4.1.1 項に示す。

B2302 試験及び B1304 試験は，すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点でそれぞれ主要解析（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び中間解析（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。B2302 試験の主要解析はデータカットオフ日までに得られたすべてのデータを，B1304 試験の中間解析は各被験者の Week 26 の評価までのデータを安全性評価に用いた。

本書では，B2302 試験の主要解析での全体集団での結果を主に示し，主要解析での日本人集団の結果は B1304 試験の中間解析の結果と併せて 5.5.2 項に示す。B2302 試験及び B1304 試験の最終解析結果の概要は 5.7.3 項に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，QVM の安全性を評価する上で主として用いた B2302 試験での安全性の評価方法の概略を示す。B2302 試験の評価方法の詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に，B1304 試験の評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1.2.1 評価項目

安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図とした。

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

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

安全性の評価資料とした 2 試験では，外部委員で構成される独立判定委員会（IAC）を設置した。IAC は規定の手順に従い，重篤な喘息関連事象，すべての死亡，すべての人工呼吸を評価し，「重篤な喘息転帰」（喘息に関連する入院，挿管，又は死亡）に該当するかどうかを判定した。また，LAMA 投与による潜在的な心血管リスク増加を評価するため「重篤な脳心血管事象」及び「心房細動及び心房粗動」も評価した。

5.1.2.2 安全性データの併合

B2302 試験では，QVM 高用量群と中用量群，QMF 高用量群と中用量群をそれぞれ併合し（以下，それぞれ QVM 併合群及び QMF 併合群），QVM 及び QMF の安全性プロファイルを評価した。

Table 5-1 投与群の併合（B2302 試験）

併合群	投与群	安全性評価対象例（N）	安全性評価対象例（併合）（N）
QVM 併合群（QVM149 Pool）	QVM 高用量群（QVM149 High）	616	1233
	QVM 中用量群（QVM149 Medium）	617	
QMF 併合群（QMF149 Pool）	QMF 高用量群（QMF149 High）	613	1221
	QMF 中用量群（QMF149 Medium）	608	

（）内は Table ヘッダーの表記

5.1.2.3 解析対象

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

5.1.2.4 解析方法

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

有害事象の併合解析は，B2302 試験で構成されるデータベース（Asthma S-db）の SAF を対象に実施した（以下，Asthma S-db SAF）。主要解析に用いた Asthma S-db には，B2302 試験の主要解析データを含めた。臨床検査，バイタルサイン及び心電図データについては，併合解析を行わず，SAF を対象に投与群別に解析した（以下，B2302 試験 SAF）。

有害事象は，治験薬の投与開始から最終投与後 7 日（重篤な有害事象の場合は最終投与後 30 日）以内に発現又は悪化した事象（喘息の増悪を含む）を群別に集計し，器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に示した。

試験別の有害事象集計では，有害事象を発現した被験者数とその割合 n (%)を算出した。同一の被験者で同一の有害事象が複数回発現した場合，該当する SOC 及び PT は 1 名と集計した。

併合解析の有害事象集計では，群間の曝露の違いを考慮し，曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（occurrence rate，OccR）を算出した。OccR は「［全被験者における有害事象発現件数の合計/曝露期間の合計（人年）］× 100」と定義し，有害事象発現件数の合計については，同一の被験者で同一の有害事象が複数回発現した場合，すべての発現回数をカウントした。曝露期間の合計（人年）は，「全被験者の曝露日数の合計/365.25」と定義し，各被験者の曝露日数は有害事象の発現の有無によらず全曝露日数（最終投与日 − 初回投与日 + 1）をカウントした。

最終解析では，全有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，並びにいずれかの併合群又は投与群で発現割合が 2%以上であった PT について，治験薬投与開始から 3 ヵ月ごとの発現被験者数とその割合を算出した。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図データでは，連続変数は各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出し，カテゴリカル変数は各評価時点の値及びベースライン後の最悪値の度数分布表を投与群別に提示した。また，注目すべき異常基準を設定し（2.7.4-Table 1-6～Table 1-9），ベースライン後の各評価時点及びいずれかの時点で，新たに異常基準に該当又は悪化した被験者数及びその割合を投与群別に算出した。

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

5.1.3 全般的な曝露状況

5.1.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳は 4.3.1 項に示す。

ランダム化された 3092 名のうち，3068 名が治験薬を 1 回以上投与された。このほか，誤ってランダム化されずに治験薬を投与された 8 名（S/F 投与 4 名，プラセボ投与 3 名，QVM 中用量及び S/F 投与 1 名）のうち，S/F を投与された 4 名を加えた計 3072 名を SAF に含めた（QVM 高用量群 616 名，QVM 中用量群 617 名，QMF 高用量群 613 名，QMF 中用量群 608 名，S/F 群 618 名）。ランダム化されずに治験薬を投与された残りの 4 名は，いずれの投与群にも割付けできなかったため，SAF から除外した（2.7.4-1.2.1 項）。

B2302 試験の SAF で 52 週間の治験薬投与期を完了した被験者，治験薬投与継続中であった被験者，及び治験薬を投与中止した被験者の割合は投与群間で同程度であった。

5.1.3.2 総合的な曝露の程度

B2302 試験の SAF での曝露の程度は投与群間で同程度であった。主要解析での曝露期間の平均値は 311.7～316.2 日であり，曝露期間が 365 日超であった被験者の割合は 36.7%～40.0%であった。

主要解析での総曝露は 2644 人年であり，これはランダム化されたすべての被験者が規定どおり 52 週間の投与を完了したと仮定した場合の総曝露（3092 人年）の 85%であった（2.7.4-1.2.2 項）。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

RAN での人口統計学的特性及び疾患特性は 4.3.2 項に示す。

Asthma S-db の SAF での脳心血管事象のリスク因子の種類及び数について，投与群間で不均衡はみられなかった。7 つの脳心血管事象のリスク因子のうち，保有割合が最も高かったものは高血圧の合併（35.6%～38.2%），次いで BMI > 30 kg/m^2（30.4%～35.2%）であった。約半数の被験者（46.9%～49.4%）はリスク因子数が 1～2 個であり，3 個以上であった被験者の割合は 16.5%～19.7%であった（2.7.4-1.3.1 項）。

5.2 有害事象

本書では，B2302 試験の有害事象は OccR で提示した。

B2302 試験では，QVM の中・高用量間並びに QMF の中・高用量間の安全性プロファイルは同様であったことから，QVM 併合群と QMF 併合群の比較結果を主に評価した。さらに，LABA/ICS 配合剤として確立されている S/F（LABA/ICS 高用量に相当）群と QVM 高用量群の比較結果も提示した。

本項では主要解析結果を示し，最終解析結果の概要は 5.7.3 項に示す。

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

全有害事象の OccR は，QVM 併合群（272.2）と QMF 併合群（274.4）で同程度であった。

QVM 併合群で OccR が最も高かった SOC は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QVM 併合群 94.9，QMF 併合群 102.9，以下同順），次いで「感染症および寄生虫症」（90.0，91.6），「胃腸障害」（15.3，12.2）であった。QVM 併合群では QMF 併合群に比べて「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の OccR は低く，「感染症および寄生虫症」は両群で同程度であった。また，「胃腸障害」の OccR は QMF 併合群に比べて QVM 併合群で高かった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別では，いずれの群でも喘息（75.1，89.7）の OccR が最も高く，QMF 併合群と比べて QVM 併合群で低かった。次いで QVM 併合群で OccR が高かった事象は上咽頭炎（15.4，14.5）であり，両群の OccR は同程度であった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）の OccR は，QVM 併合群（12.7）と QMF 併合群（10.9）で同程度であった。QVM 併合群で OccR が最も高かった副作用は発声障害（2.8，1.1）であり，次いで喘息（1.0，1.5）であった。このうち，発声障害の OccR は QMF 併合群と比べて QVM 併合群で高かった（2.7.4-2.1.1.2 項）。

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の OccR は，QMF 併合群（51.9）と比べて QVM 併合群（45.2）で低かった。QVM 併合群で OccR が最も高かった

高度の有害事象は喘息（33.7，38.9）であり，次いで細菌性上気道感染（1.7，1.7），ウイルス性上気道感染（1.1，1.1）であった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

Table 5-2 PT 別の有害事象の OccR（いずれかの群で 3.5 超）（Asthma S-db, SAF）

PT	QVM149 High N=616 exp.= 533.3 m (OccR)	QVM149 Medium N=617 exp.= 529.7 m (OccR)	QVM149 Pool N=1233 exp.=1063.0 m (OccR)	QMF149 High N=613 exp.= 528.9 m (OccR)	QMF149 Medium N=608 exp.= 525.2 m (OccR)	QMF149 Pool N=1221 exp.=1054.0 m (OccR)	S/F N=618 exp.= 527.4 m (OccR)
合計	1407 (263.8)	1487 (280.7)	2894 (272.2)	1427 (269.8)	1465 (279.0)	2892 (274.4)	1711 (324.4)
喘息	375 (70.3)	423 (79.9)	798 (75.1)	459 (86.8)	486 (92.5)	945 (89.7)	617 (117.0)
上咽頭炎	75 (14.1)	89 (16.8)	164 (15.4)	78 (14.7)	75 (14.3)	153 (14.5)	102 (19.3)
気管支炎	60 (11.3)	62 (11.7)	122 (11.5)	46 (8.7)	50 (9.5)	96 (9.1)	62 (11.8)
上気道感染	42 (7.9)	55 (10.4)	97 (9.1)	61 (11.5)	57 (10.9)	118 (11.2)	58 (11.0)
頭痛	29 (5.4)	30 (5.7)	59 (5.6)	25 (4.7)	34 (6.5)	59 (5.6)	32 (6.1)
ウイルス性上気道感染	18 (3.4)	34 (6.4)	52 (4.9)	38 (7.2)	29 (5.5)	67 (6.4)	52 (9.9)
インフルエンザ	23 (4.3)	25 (4.7)	48 (4.5)	19 (3.6)	29 (5.5)	48 (4.6)	26 (4.9)
ウイルス性気道感染	21 (3.9)	24 (4.5)	45 (4.2)	16 (3.0)	37 (7.0)	53 (5.0)	27 (5.1)
細菌性上気道感染	16 (3.0)	25 (4.7)	41 (3.9)	31 (5.9)	29 (5.5)	60 (5.7)	32 (6.1)
咳嗽	23 (4.3)	16 (3.0)	39 (3.7)	13 (2.5)	10 (1.9)	23 (2.2)	17 (3.2)
発声障害	26 (4.9)	12 (2.3)	38 (3.6)	11 (2.1)	9 (1.7)	20 (1.9)	12 (2.3)
咽頭炎	21 (3.9)	17 (3.2)	38 (3.6)	21 (4.0)	16 (3.0)	37 (3.5)	19 (3.6)
アレルギー性鼻炎	20 (3.8)	17 (3.2)	37 (3.5)	9 (1.7)	18 (3.4)	27 (2.6)	24 (4.6)
鼻炎	15 (2.8)	20 (3.8)	35 (3.3)	16 (3.0)	15 (2.9)	31 (2.9)	13 (2.5)
高血圧	15 (2.8)	19 (3.6)	34 (3.2)	15 (2.8)	16 (3.0)	31 (2.9)	23 (4.4)
副鼻腔炎	13 (2.4)	21 (4.0)	34 (3.2)	10 (1.9)	18 (3.4)	28 (2.7)	13 (2.5)
背部痛	12 (2.3)	19 (3.6)	31 (2.9)	19 (3.6)	15 (2.9)	34 (3.2)	12 (2.3)
下気道感染	16 (3.0)	11 (2.1)	27 (2.5)	17 (3.2)	14 (2.7)	31 (2.9)	24 (4.6)
発熱	17 (3.2)	10 (1.9)	27 (2.5)	12 (2.3)	5 (1.0)	17 (1.6)	19 (3.6)

Source: 5.3.5.3-2-SCS-Appendix 1-Table 2.1.1-3QVMS

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

PT は QVM149 Pool の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の事象が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

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

QVM 高用量群と S/F 群の比較

全有害事象の OccR は，S/F 群（324.4）に比べて QVM 高用量群（263.8）で低かった。

QVM 高用量群で OccR が最も高かった SOC は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QVM 高用量群 92.8，S/F 群 134.8，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（85.7，110.2），「胃腸障害」（16.5，11.4）であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」の OccR は S/F 群と比べて QVM 高用量群で低く，「胃腸障害」は QVM 高用量群で高かった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別では，QVM 高用量群で OccR が最も高かった事象は喘息（70.3，117.0）であり，次いで上咽頭炎（14.1，19.3）であった。これらの事象の OccR は，いずれも S/F 群と比べて QVM 高用量群で低かった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

副作用の OccR は QVM 高用量群（12.8）と S/F 群（15.2）で同程度であった。QVM 高用量群で OccR が最も高かった副作用は発声障害（4.1，1.7）であり，次いで喘息（1.1，2.8）であった。発声障害の OccR は S/F 群と比べて QVM 高用量群で高く，喘息は QVM 高用量群で低かった（2.7.4-2.1.1.2 項）。

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の OccR は，S/F 群（63.1）と比べて QVM 高用量群（39.9）で低かった。QVM 高用量群で OccR が最も高かった高度の有害事象は喘息（28.3，47.6）であり，次いで細菌性上気道感染（1.5，2.5），インフルエンザ（1.1，0.9）であった。これらの事象のうち，高度の喘息の OccR は S/F 群と比べて QVM 高用量群で低かった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

7 名の死亡が報告され，このうち 2 名は QVM 高用量群，1 名は QVM 中用量群，4 名は QMF 高用量群の被験者であった。治験責任医師はいずれの死亡も治験薬と関連なしと判断した。

QVM 高用量群 2 名の主な死因は，心タンポナーデ及び肺塞栓症，QVM 中用量群 1 名では大動脈解離破裂であり，IAC はこれらの死因カテゴリーをいずれも「心血管事象」と判定した。

QMF 高用量群 4 名の主な死因は中枢神経系リンパ腫，急性冠動脈症候群，心突然死，事故であった。

IAC はいずれの死亡も喘息と関連なしと判定した（2.7.4-2.1.2 項）。

Table 5-3 死亡例一覧（B2302 試験，SAF）

投与群 被験者情報	主な死因 (PT)	IAC により判定された死因 カテゴリー/ サブカテゴリー/ 喘息との関連	その他の情報	治験薬との関連
QVM149 High				
ARG/1013058 63 歳/女性/白人 死亡日：Day 395 （追跡調査期：最終投与 17 日後） 最終投与日：Day 378	心タンポナーデ	心血管事象/ その他/ なし	関連する合併症：高血圧，肥満	なし
POL/1505022 66 歳/男性/白人 死亡日：Day 107 （二重盲検期） 最終投与日：Day 106	肺塞栓症	心血管事象/ 突然死/ なし	関連する既往歴，合併症の報告なし。	なし
QVM149 Medium				
RUS/1584006 68 歳/男性/白人 死亡日：Day 95 （二重盲検期） 最終投与日：Day 95	大動脈解離破裂	心血管事象/ その他/ なし	関連する合併症：大動脈硬化症，二次性高血圧	なし
QMF149 High				
EST/1146013 66 歳/男性/白人 死亡日：Day 343 （追跡調査期：最終投与 38 日後） 最終投与日：Day 305	中枢神経系リンパ腫	がん/ その他のがん/ なし	治験薬の投与開始から約 7 ヵ月後に中枢神経系リンパ腫と診断された。	なし
IND/1294002 62 歳/男性/アジア人 [a)] 死亡日：Day 283 （二重盲検期） 最終投与日：Day 283	急性冠動脈症候群 [b)]	心血管事象/ 突然死/ なし	関連する既往歴，合併症の報告なし。	なし
RUS/1574003 71 歳/男性/白人 死亡日：Day 76 （二重盲検期） 最終投与日：Day 76	心突然死	心血管事象/ 突然死/ なし	関連する合併症：高血圧，冠動脈疾患，慢性心不全，冠動脈硬化症，大動脈硬化症，心房細動，末梢動脈閉塞性疾患，腕頭動脈硬化症，静脈瘤	なし
RUS/1617001 69 歳/男性/白人 死亡日：Day 241 （二重盲検期） 最終投与日：Day 241	事故 [c)]	その他/ 事故/ なし	電車事故。うつ病，不眠症，不安，アルコール乱用等の本事象に関連する既往歴，合併症の報告なし。	なし

Source: 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.4-1.5，Section 14.3.3
Day は二重盲検期の初日を起点にカウントした。
a) 非日本人
b) 重篤な有害事象の PT は急性心イベント
c) 重篤な有害事象の PT は損傷

5.2.2.2 重篤な有害事象

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

重篤な有害事象の OccR は，QVM 併合群（12.1）と QMF 併合群（11.0）で同程度であった。

QVM 併合群で OccR が最も高かった重篤な有害事象は喘息（QVM 併合群 2.4，QMF 併合群 1.9，以下同順）であり，次いで肺炎（0.5，0.4）及び胆石症（0.3，0.1）であった。肺炎の OccR は，QVM の用量別にみると QVM 高用量群で 0.6，QVM 中用量群で 0.4 であり，ICS の用量増加に伴い OccR が高くなる傾向はみられなかった。

QVM 併合群では，投与中止に至った重篤な有害事象が 12 名に 14 件発現した。事象は，腹腔内液貯留，一過性脳虚血発作，肺塞栓症，軟部組織肉腫，結腸腺癌，扁平上皮癌，急性白血病，大動脈解離破裂，C 型肝炎， HIV 感染（各 1 名に 1 件），脂肪肝，肝硬変（同一被験者に各 1 件），喘息，痙攣発作（同一被験者に各 1 件）であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。このうち肺塞栓症（QVM 高用量群），大動脈解離破裂（QVM 中用量群）は死亡に至り（5.2.2.1 項），軟部組織肉腫，結腸腺癌，扁平上皮癌，急性白血病，C 型肝炎，HIV 感染は最終報告時点で持続していたが，その他の事象は消失又は改善傾向であった。その他の重篤な有害事象では，加療又は治験薬の休薬により治験薬の投与継続が可能であった（2.7.4-2.1.3.1 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

重篤な有害事象の OccR は，QVM 高用量群（11.4）と S/F 群（9.9）で同程度であった。

QVM 高用量群で OccR が最も高かった重篤な有害事象は喘息（QVM 高用量群 1.5，S/F 群 1.7，以下同順）であり，次いで肺炎（0.6，0.9）及び胆石症（0.6，0.2）であった。

QVM 併合群で発現した投与中止に至った重篤な有害事象 14 件のうち 4 件（腹腔内液貯留，一過性脳虚血発作，肺塞栓症，軟部組織肉腫）は QVM 高用量群で発現した。このうち肺塞栓症は死亡に至り（5.2.2.1 項），軟部組織肉腫は最終報告時点で持続していたが，腹腔内液貯留及び一過性脳虚血発作は消失した。その他の重篤な有害事象では，加療又は治験薬の休薬により治験薬の投与継続が可能であった（2.7.4-2.1.3.1 項）。

5.2.2.3 その他の重要な有害事象

本書では，「治験薬の投与中止に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。安全性の評価資料とした 2 試験では，治験薬の休薬は，有害事象の治療のために必要と治験責任医師が判断した場合のみ最短期間許容されていたため，治験薬の休薬を要した有害事象はその他の重要な有害事象として設定しなかった。

5.2.2.3.1 投与中止に至った有害事象

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

投与中止に至った有害事象の OccR は，QVM 併合群（3.9）と QMF 併合群（4.3）で同程度であり，QVM 併合群で OccR が最も高かった事象は喘息（QVM 併合群 1.0，QMF 併合群 1.7）であった。その他に QVM 併合群で投与中止に至った有害事象の発現件数は，いずれも 1 件であった。

QVM 併合群で発現した投与中止に至った有害事象のうち，肺塞栓症（QVM 高用量群）及び大動脈解離破裂（QVM 中用量群）は死亡に至り（5.2.2.1 項），疲労，左脚ブロック，筋痙縮，軟部組織肉腫，結腸腺癌，扁平上皮癌，全身性エリテマトーデス，急性白血病，喘息，C 型肝炎，HIV 感染は最終報告時点で持続していたが，その他の事象は消失又は改善傾向であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

投与中止に至った有害事象の OccR は QVM 高用量群で 2.8，S/F 群で 6.1 であり， OccR が最も高かった事象はいずれの群でも喘息（QVM 高用量群 0.6，S/F 群 1.9）であった。

QVM 高用量群で発現した投与中止に至った有害事象のうち，肺塞栓症は死亡に至り，疲労，左脚ブロック，筋痙縮，軟部組織肉腫は最終報告時点で持続していたが，その他の事象は消失又は改善傾向であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

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

5.3.1 臨床的に注目すべき有害事象の概要

臨床的に注目すべき有害事象の OccR を以下に示す。QMF 併合群と比べて QVM 併合群で OccR が明らかに高くなる臨床的に注目すべき有害事象はなく，QVM 投与によりリスクが増加する傾向は認められなかった。

Table 5-4 臨床的に注目すべき有害事象の OccR（Asthma S-db，SAF）

Risk category	QVM149 High N=616 exp.= 533.3 m (OccR)	QVM149 Medium N=617 exp.= 529.7 m (OccR)	QVM149 Pool N=1233 exp.=1063.0 m (OccR)	QMF149 High N=613 exp.= 528.9 m (OccR)	QMF149 Medium N=608 exp.= 525.2 m (OccR)	QMF149 Pool N=1221 exp.=1054.0 m (OccR)	S/F N=618 exp.= 527.4 m (OccR)
臨床的に注目すべき有害事象	589 (110.4)	622 (117.4)	1211 (113.9)	639 (120.8)	663 (126.2)	1302 (123.5)	833 (158.0)
重篤な臨床的に注目すべき有害事象	19 (3.6)	30 (5.7)	49 (4.6)	38 (7.2)	23 (4.4)	61 (5.8)	24 (4.6)
投与中止に至った臨床的に注目すべき有害事象	8 (1.5)	11 (2.1)	19 (1.8)	13 (2.5)	15 (3.2)	28 (2.8)	14 (3.4)
過敏症	433 (81.2)	471 (88.9)	904 (85.0)	493 (93.2)	527 (100.4)	1020 (96.8)	681 (129.1)
免疫抑制	93 (17.4)	93 (17.6)	186 (17.5)	76 (14.4)	83 (15.8)	159 (15.1)	111 (21.0)
脳心血管事象	29 (5.4)	24 (4.5)	53 (5.0)	31 (5.9)	25 (4.8)	56 (5.3)	16 (3.0)
喘息関連事象による挿管，入院又は死亡	7 (1.3)	16 (3.0)	23 (2.2)	14 (2.6)	6 (1.1)	20 (1.9)	9 (1.7)
肝毒性	10 (1.9)	10 (1.9)	20 (1.9)	9 (1.7)	4 (0.8)	13 (1.2)	7 (1.3)
糖尿病及び高血糖	12 (2.3)	7 (1.3)	19 (1.8)	13 (2.5)	10 (1.9)	23 (2.2)	8 (1.5)
骨折	5 (0.9)	12 (2.3)	17 (1.6)	10 (1.9)	7 (1.3)	17 (1.6)	5 (0.9)
膀胱閉塞（尿閉）	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
白内障	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)	0
骨密度減少	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)	2 (0.4)
奇異性気管支痙攣	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)
緑内障及び眼圧上昇	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
高コルチコイド症及び副腎抑制	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)
投薬過誤（吸入器の取違い又はカプセル誤飲）	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

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

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

リスクは QVM149 pool の OccR 降順に示した。

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

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

5.3.2 比較的よくみられた臨床的に注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき有害事象のうち，QVM の有効成分の class effects であり，QVM 併合群で比較的発現頻度が高かった「脳心血管事象」，「喘息関連事象（喘息関連事象による挿管，入院又は死亡）」，「糖尿病及び高血糖」，「過敏症」，「免疫抑制」の解析結果を以下に示す。

5.3.2.1 脳心血管事象

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

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

「脳心血管事象」の OccR は QVM 併合群（5.0）と QMF 併合群（5.3）で同程度であった。

QVM 併合群で OccR が最も高かった脳心血管事象のカテゴリー／サブカテゴリーは「心不整脈／頻脈性不整脈」（QVM 併合群 1.0，QMF 併合群 1.0，以下同順）及び「虚血性心疾患」（1.0, 0.6）であった。「心不整脈／心房細動」（0.1，0.8）では QMF 併合群と比べて QVM 併合群で OccR が低かったものの，両群の OccR に大きな違いはなかった。「心筋梗塞」（0.1，0.4）はいずれの群でも発現が少なかった。これらのカテゴリー／サブカテゴリーのいずれも，両群の OccR に大きな違いはなかった。

重篤な「脳心血管事象」の OccR は QVM 併合群で 0.7，QMF 併合群で 1.8 であり，QVM 併合群では 7 名に 7 件報告された。認められた事象（PT）は，QVM 高用量群の完全房室ブロック，一過性脳虚血発作，心筋梗塞（各 1 件），QVM 中用量群の心房細動，慢性心不全，一過性脳虚血発作，脳血管発作（各 1 件）であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。このうち，QVM 高用量群の一過性脳虚血発作は投与中止に至り，慢性心不全は最終報告時点で持続していたが，その他の事象は加療により消失した。

投与中止に至った「脳心血管事象」の OccR は QVM 併合群で 0.3，QMF 併合群で 0.7 であり，QVM 併合群では 3 件報告された（いずれも高用量群）。PT は左脚ブロック，頻脈，及び一過性脳虚血発作であった。頻脈を除き，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。左脚ブロックは最終報告時点で持続していたが，その他の事象は消失した（2.7.4-2.1.5.1 項）。

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

リスク名	QVM149 High N=616, exp.=533.3 m (OccR)	QVM149 Medium N=617, exp.=529.7 m (OccR)	QVM149 Pool N=1233, exp.=1063.0 m (OccR)	QMF149 High N=613, exp.=528.9 m (OccR)	QMF149 Medium N=608, exp.=525.2 m (OccR)	QMF149 Pool N=1221, exp.=1054.0 m (OccR)	S/F N=618, exp.=527.4 m (OccR)
脳心血管事象合計	29 (5.4)	24 (4.5)	53 (5.0)	31 (5.9)	25 (4.8)	56 (5.3)	16 (3.0)
心不整脈：							
頻脈性不整脈	8 (1.5)	3 (0.6)	11 (1.0)	8 (1.5)	3 (0.6)	11 (1.0)	3 (0.6)
伝導異常	6 (1.1)	3 (0.6)	9 (0.8)	3 (0.6)	6 (1.1)	9 (0.9)	1 (0.2)
異所性興奮	3 (0.6)	6 (1.1)	9 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)	3 (0.6)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.9)	3 (0.6)	8 (0.8)	2 (0.4)
非特異的不整脈	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
再分極異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
突然死及び心突然死	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
虚血性心疾患	4 (0.8)	7 (1.3)	11 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)	3 (0.6)
心不全	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
脳血管事象	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.8)	5 (1.0)	9 (0.9)	2 (0.4)
心筋梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.2)

Source: 5.3.5.3-2-SCS-Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS
exp. = 曝露期間の合計（人年），m = 有害事象発現件数，OccR = 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数
リスクは QVM Pool の OccR 降順に示した。
同一の被験者で同一のリスクに該当する事象が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。
治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に発現した有害事象を集計した。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

「脳心血管事象」の OccR は，S/F 群（3.0）と比較して QVM 高用量群（5.4）で高かった。

QVM 高用量群で OccR が最も高かった脳心血管事象のカテゴリー／サブカテゴリーは「心不整脈／頻脈性不整脈」（QVM 高用量群 1.5，S/F 群 0.6，以下同順），次いで「心不整脈／伝導異常」（1.1，0.2），「心不全」（0.8，0），「虚血性心疾患」（0.8，0.6）であった。

重篤な「脳心血管事象」の OccR は QVM 高用量群，S/F 群のいずれも 0.6 であり，投与中止に至った「脳心血管事象」の OccR は QVM 高用量群で 0.6，S/F 群で 0.4 であった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

心電図検査

心電図は併合解析を実施していないため，投与群別の解析結果に基づき評価した。

QVM 高用量群及び QVM 中用量群で，ベースライン後 に QTcF 値の異常基準に新たに該当又は悪化した被験者の割合に QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と大きな違いはなかった。

QVM 高用量群で，QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者が 3 名認められた。そのうち 1 名では QTcF の 500 ms を超える延長も認められたが，治験薬投与は継続され，3 日後に処置なく回復した。他の 2 名は治験薬の投与を中止した。中止理由はそれぞれ有害事象（左脚ブロック），被験者又は代諾者の申し出であった。

また，S/F 群の 1 名にベースラインから 60 ms を超える QTcF の延長が認められ，本被験者は心電図 QT 延長により治験薬の投与を中止した。

QVM 高用量群及び QVM 中用量群で，中央検査機関の心臓専門医による異常所見総合判定で異常とされた被験者の割合は，QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と同程度であった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

脳心血管事象のリスク因子数別の「脳心血管事象」の部分集団解析

脳心血管事象のリスク因子数（0，1～2，3 以上）別に「脳心血管事象」の OccR を算出した。脳心血管事象のリスク因子数が多い部分集団ほど「脳心血管事象」の OccR が高い傾向がみられたが，いずれの部分集団でも QVM 併合群と QMF 併合群で大きな違いはなかった（2.7.4-5.1.7 項）。

5.3.2.1.1 IAC により判定された MACE 及び「心房細動及び心房粗動」

IAC は，「重篤な脳心血管事象」（2.7.4-1.1.2.1.1 項）が MACE に該当するかどうかを判定した。また，IAC は有害事象として報告された心房細動及び心房粗動，並びに心電図異常所見を評価し，「心房細動及び心房粗動」に該当するかどうか，及びその新規性を判定した。

MACE

「重篤な脳心血管事象」は QVM 高用量群の 8 名，QVM 中用量群の 5 名，QMF 高用量群の 12 名，QMF 中用量群の 12 名，S/F 群の 3 名に発現した。そのうち MACE と判定された事象は QVM 高用量群の 2 名，QVM 中用量群の 1 名，QMF 高用量群の 1 名，QMF 中用量群の 6 名，S/F 群の 1 名に発現した。これらの被験者の多くは MACE 発現のリスク因子を有しており，治験責任医師はいずれの MACE も治験薬と関連なしと判断した（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。

Table 5-6 IAC により判定された MACE の OccR（Asthma S-db, SAF）

	QVM149 High N=616 exp.=533.3 m (OccR)	QVM149 Medium N=617 exp.=529.7 m (OccR)	QVM149 Pool N=1233 exp.=1063.0 m (OccR)	QMF149 High N=613 exp.=528.9 m (OccR)	QMF149 Medium N=608 exp.=525.2 m (OccR)	QMF149 Pool N=1221 exp.=1054.0 m (OccR)	S/F N=618 exp.=527.4 m (OccR)
重篤な脳心血管事象合計	10 (1.9)	5 (0.9)	15 (1.4)	15 (2.8)	13 (2.5)	28 (2.7)	3 (0.6)
MACE	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.4)	7 (1.3)	9 (0.9)	1 (0.2)
冠動脈血行再建(CABG or PCI)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.2)
入院を要する心不全	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
非致死性の心筋梗塞	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0
非致死性の卒中	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
Non-MACE	7 (1.3)	4 (0.8)	11 (1.0)	13 (2.5)	6 (1.1)	19 (1.8)	2 (0.4)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-22QVMS

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

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

治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

心房細動及び心房粗動

IAC により「心房細動及び心房粗動」と判定された事象が 10 名に発現した（QVM 中用量群 1 名，QMF 高用量群 4 名，QMF 中用量群 3 名，S/F 群 2 名）。事象はいずれも心房細動であり，QMF 群の 6 名では新規に発現した事象と判定された（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。

「脳心血管事象」の OccR は QVM 併合群と QMF 併合群で同程度であった。「脳心血管事象」のカテゴリー／サブカテゴリー別では，QVM 併合群で「心不整脈／頻脈性不整脈」及び「虚血性心疾患」の OccR が最も高かったが，これらの事象の OccR は QMF 併合群と比べて大きな違いはなかった。QVM 併合群で発現した事象に特定の傾向は認められず，多くの事象は加療又は治験薬の休薬により管理可能であった。また，IAC により判定された「重篤な脳心血管事象」及び「心房細動及び心房粗動」の結果，脳心血管事象のリスク因子数別の部分集団での「脳心血管事象」の OccR，並びに心電図検査の結果に，QVM 群と QMF 群で大きな違いはなかった。したがって，QVM 投与による「脳心血管事象」のリスクの増加は示唆されなかった。

5.3.2.2 喘息関連事象（喘息関連事象による挿管，入院又は死亡）

喘息関連事象のリスクを評価するため，喘息関連事象による挿管，入院又は死亡を評価した。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

「喘息関連事象」の OccR は，QVM 併合群で 2.2，QMF 併合群で 1.9 であった。認められた事象（PT）はすべて喘息であり，いずれも重篤な有害事象として報告された。QVM 併合群で発現した事象はいずれも治験薬との関連なしと判断され，QVM 中用量群の 1 件は投与中止に至ったが，その他の事象は治験薬の休薬又は加療により消失した。

QMF 併合群で投与中止に至った「喘息関連事象」は 2 件報告された（2.7.4-2.1.5.2 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

「喘息関連事象」の OccR は QVM 高用量群で 1.3，S/F 群で 1.7 であった。認められた事象（PT）はすべて喘息であり，いずれも重篤な有害事象として報告された。QVM 高用量群で発現した事象はいずれも治験薬との関連なしと判断され，治験薬の休薬又は加療により消失した。QVM 高用量群で投与中止に至った「喘息関連事象」はなく，S/F 群で 1 件報告された（2.7.4-2.1.5.2 項）。

5.3.2.2.1 IAC により判定された「重篤な喘息転帰」

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

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

IAC により判定された「重篤な喘息転帰」の OccR は，QVM 併合群（2.2）と QMF 併合群（2.1）で同程度であった。判定されたカテゴリーは「喘息に関連する挿管」の 1 件（QVM 中用量群）を除き，いずれも「喘息に関連する入院」（QVM 併合群で 21 名 22 件，QMF 併合群で 19 名 22 件）であった。「喘息に関連する死亡」はいずれの群でも報告されなかった（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

IAC により判定された「重篤な喘息転帰」の OccR は，QVM 高用量群で 1.5，S/F 群で 1.3 であった。カテゴリーはいずれも「喘息に関連する入院」（QVM 高用量群で 8 名 8 件，S/F 群で 7 名 7 件）であり，「喘息に関連する挿管」及び「喘息に関連する死亡」は報告されなかった（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

5.3.2.3 糖尿病及び高血糖

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

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

「糖尿病及び高血糖」の OccR は，QVM 併合群（1.8）と QMF 併合群（2.2）で同程度であった。QVM 併合群で OccR が最も高かった PT は糖尿病（QVM 併合群 0.5，QMF 併合群 0.9，以下同順）及び高血糖（0.5，0.3）であった。QVM 併合群で重篤又は投与中止に至った「糖尿病及び高血糖」はなく，いずれの事象も加療又は無治療で管理可能であった。QVM 併合群では，血中ブドウ糖増加を除き，治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

また，「糖尿病及び高血糖」の OccR は，QVM 高用量群（2.3）及び QMF 高用量群（2.5）で，それぞれ QVM 中用量群（1.3）及び QMF 中用量群（1.9）よりもやや高かった（2.7.4-2.1.5.3 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

「糖尿病及び高血糖」の OccR は，S/F 群（1.5）と比べて QVM 高用量群（2.3）でやや高かった。QVM 高用量群で OccR が最も高かった PT は糖尿病（QVM 高用量群 0.9，S/F 群 0.8）であった。QVM 高用量群では重篤又は投与中止に至った「糖尿病及び高血糖」は報告されなかった。

S/F 群では重篤な「糖尿病及び高血糖」が 1 件，投与中止に至った「糖尿病及び高血糖」が 2 件認められた（2.7.4-2.1.5.3 項）。

グルコース

臨床検査値は併合解析を実施していないため，投与群別の解析結果に基づき評価した。

QVM 高用量群及び QVM 中用量群で，ベースライン後にグルコース高値又は低値の異常基準に新たに該当又は悪化した被験者の割合は，QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と同程度

であった。ベースライン後にグルコース高値の異常基準（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は，QVM 高用量群で 5.2%，QVM 中用量群で 4.7%，QMF 高用量群で 5.2%，QMF 中用量群で 4.8%，S/F 群で 5.2%であった（2.7.4-2.1.5.3 項）。

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

5.3.2.4 過敏症

QVM に対する過敏症について「過敏症（SMQ）」の定義を用いて関連する事象を広く評価した。本定義による集計には，有害事象として報告された喘息を含む。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

「過敏症」の OccR は，QMF 併合群（96.8）と比べて QVM 併合群（85.0）で低かった。QVM 併合群で OccR が最も高かった PT は喘息（QVM 併合群 75.1，QMF 併合群 89.7，以下同順）であり，次いでアレルギー性鼻炎（3.5，2.6）であった。喘息は QMF 併合群と比べて QVM 併合群で OccR が低かった。喘息とアレルギー性鼻炎を除いた PT の OccR はいずれの群でも 0.6 以下であり，QVM 併合群で OccR が高かった事象はアレルギー性結膜炎（0.6，0.1）及び蕁麻疹（0.6，0.2）であった。血管浮腫は QVM 併合群では報告されず，QMF 併合群では 2 件報告された。また，アナフィラキシー反応はいずれの群でも報告されなかった。

重篤な「過敏症」の OccR は QVM 併合群で 2.5，QMF 併合群で 2.1 であった。QVM 併合群で報告された重篤な「過敏症」は，喘息（25 件），薬物過敏症，免疫性血小板減少性紫斑病（各 1 件）であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された。このうち喘息の 1 件は投与中止に至ったが，その他の事象は治験薬の休薬，加療又は無治療で消失した。

投与中止に至った「過敏症」の OccR は，QVM 併合群で 1.2，QMF 併合群で 1.9 であった。QVM 併合群で投与中止に至った「過敏症」は，喘息（11 件），そう痒症，発疹（各 1 件）であった。喘息（2 件），そう痒症，発疹（各 1 件）を除きいずれも治験薬との関連なしと判断され，ほとんどの事象は消失又は改善傾向であった（2.7.4-2.1.5.4 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

「過敏症」の OccR は，S/F 群（129.1）と比べて QVM 高用量群（81.2）で低かった。QVM 高用量群で OccR が最も高かった PT は喘息（QVM 高用量群 70.3，S/F 群 117.0，以下同順）であり，次いでアレルギー性鼻炎（3.8，4.6）であった。喘息の OccR は，S/F 群と比べて QVM 高用量群

で低かった。喘息とアレルギー性鼻炎を除いた PT の OccR はいずれの群でも 1.7 以下であり，蕁麻疹は S/F 群（1.7）と比べて QVM 高用量群（0.6）で OccR が低かった。

重篤な「過敏症」の OccR は QVM 高用量群で 1.7，S/F 群で 2.1 であり，投与中止に至った「過敏症」の OccR は QVM 高用量群で 0.8，S/F 群で 2.3 であった。重篤又は投与中止に至った「過敏症」は，いずれの群でも喘息の OccR が最も高かった（2.7.4-2.1.5.4 項）。

5.3.2.5 免疫抑制

免疫抑制はステロイド剤の薬理作用の一つである。吸入剤では全身への影響は少ないものの，免疫抑制が発現する可能性があることから「免疫抑制」を定義して評価した。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

「免疫抑制」の OccR は QVM 併合群で 17.5，QMF 併合群で 15.1 であり，いずれの群でも気管支炎の OccR が最も高かった（QVM 併合群 11.5，QMF 併合群 9.1）。ICS の免疫抑制作用による副作用として肺炎及び口腔カンジダ症が知られているが，肺炎（X 線で確認）及び口腔カンジダ症の OccR は QVM 併合群（肺炎 1.5，口腔カンジダ症 0.7，以下同順）と QMF 併合群（1.3，1.3）で大きな違いはなかった。

重篤な「免疫抑制」の OccR は，QVM 併合群で 0.6，QMF 併合群で 0.8 であった。QVM 併合群で報告された重篤な「免疫抑制」は，肺炎（5 件）及び下気道感染（1 件）であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止に至ることなく，加療又は治験薬の休薬により消失した。

投与中止に至った「免疫抑制」の OccR は，QVM 併合群，QMF 併合群でいずれも 0.1 であり，QVM 併合群で報告された「免疫抑制」は，肺炎（1 件）であった。本事象と治験薬との関連はなしと判断され，最終報告時点で消失していた。

なお，QVM 中・高用量群間及び QMF 中・高用量群間において，ICS の用量増加に伴い肺炎及び口腔カンジダ症の OccR が増加する傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.5.5 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

「免疫抑制」の OccR は QVM 高用量群で 17.4，S/F 群で 21.0 であり，いずれの群でも気管支炎の OccR が最も高かった（QVM 高用量群 11.3，S/F 群 11.8）。肺炎の OccR はいずれの群でも 1.9 であり，口腔カンジダ症は S/F 群（2.1）と比べて QVM 高用量群（0.2）で低かった。

重篤な「免疫抑制」の OccR は QVM 高用量群で 0.6，S/F 群で 1.3 であり，いずれの群でも肺炎（QVM 高用量群 0.6，S/F 群 0.9）の OccR が最も高かった。

投与中止に至った「免疫抑制」は QVM 高用量群では報告されず，S/F 群に 1 件（気管支炎）報告された（2.7.4-2.1.5.5 項）。

5.4 臨床検査，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図は併合解析を実施していないため，投与群別の解析結果に基づき評価した。心電図の結果は 5.3.2.1 項に示した。本項では，主要解析の結果を示す。

5.4.1 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査のいずれの項目でも，ベースラインからの変化量は QVM 高用量群及び QVM 中用量群と QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群で大きな違いはなかった。また，QVM 高用量群及び QVM 中用量群で，ベースライン後に新たに異常基準に該当又は悪化した被験者の割合は，カリウム，グルコース，及び BUN を除きいずれの項目でも少なく，QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と大きな違いはなかった。以下に，カリウム及び BUN，並びに臨床的に注目すべき有害事象に関連する検査項目である血漿中コルチゾールの詳細を示す。グルコースの結果は 5.3.2.3 項に示した。

ベースライン後，新たにカリウム高値の異常基準（> 6.0 mmol/L）に該当又は悪化した被験者の割合は，QVM 高用量群で 5.0%，QVM 中用量群で 3.6%とやや高かったが，QMF 高用量群，中用量群及び S/F 群と同程度であり，特定の評価時点で発現する等の明らかな傾向は認められなかった。また，β_2 刺激薬は血中カリウム低下作用を有することが知られているが，QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，カリウムの平均値及び中央値がベースラインから低下する傾向は認められなかった（2.7.4-3.2 項）。

ベースライン後に BUN の異常基準（> 9.99 mmol/L）に新たに該当又は悪化した被験者の割合は，QVM 高用量群で 3.1%，QVM 中用量群で 2.6%であった。QVM 高用量群でやや高かったものの，QMF 高用量群で 2.1%，QMF 中用量群で 3.5%，S/F 群では 1.5%であり，特定の投与群で割合が高い等の明らかな傾向はみられなかった。

血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値の範囲は，QVM 高用量群で −4.2～9.5 nmol/L，QVM 中用量群で−0.6～10.1 nmol/L であり，いずれもベースラインからの明らかな低下は認められなかった。また，QMF 群ではベースラインからの変化量の平均値の範囲は 3.9～12.4 nmol/L であり，ベースラインからの低下は認められなかった。S/F 群では，ベースラインからの変化量の平均値の範囲は−3.6～−14.3 nmol/L であった。

5.4.2 バイタルサイン

QVM 高用量群及び QVM 中用量群で，ベースライン後にバイタルサインの異常基準に新たに該当又は悪化した被験者の割合は低く，QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と同程度であった。また，QVM 高用量群及び QVM 中用量群で，収縮期血圧の各カテゴリー（< 90 mmHg，90～140 mmHg，> 140 mmHg）に該当した被験者の割合は，QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と同程度であり，大きな違いは認められなかった（2.7.4-4.1 項）。

5.5 特別な患者集団での安全性

5.5.1 部分集団での検討

部分集団別の検討では，曝露期間，有害事象，重篤な有害事象，及び臨床的に注目すべき有害事象を年齢，性別，人種等の因子別に評価した（2.7.4-1.1.3.3.5 項）。

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

本項では，主要解析での年齢別の「脳心血管事象」の部分集団解析結果の要約を示す。

5.5.1.1 年齢（18 歳以上 64 歳以下，65 歳以上）

年齢別の被験者割合は，いずれの群でも 18 歳以上 64 歳以下が約 80%，65 歳以上が約 20%であり， 18 歳以上 64 歳以下の割合が高かった。

臨床的に注目すべき有害事象のうち，「脳心血管事象」の OccR は，QVM 併合群の 18 歳以上 64 歳以下（3.5）と比べて 65 歳以上（11.6）で高かったが，QMF 併合群でも同様の傾向が認められた。この結果は，一般に「脳心血管事象」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。また，QVM 併合群での SOC の「心臓障害」の OccR は，全体集団（5.5）と比べて 65 歳以上（11.6）で高い傾向がみられたが，65 歳以上の QVM 併合群（11.6）と QMF 併合群（12.0）では同程度であった（2.7.4-5.1.1 項）。

以上より，65 歳以上で，QMF 群と比べて QVM 群で「脳心血管事象」のリスクが増加する傾向はみられなかった。

5.5.2 日本人

本項では，B2302 試験の主要解析の日本人部分集団及び国内長期投与試験（B1304 試験）の中間解析の安全性成績の要約を示す。

5.5.2.1 B2302 試験の日本人部分集団

B2302 試験の日本人部分集団で認められた有害事象の種類及び OccR に，全体集団と大きな違いはなかった。死亡及び IAC により判定された「心房細動及び心房粗動」は報告されなかった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，IAC により判定された「重篤な喘息転帰」，及び「重篤な脳心血管事象」の発現は少なく，日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性

日本人部分集団の被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性は 4.5.2.1 項に示す。

曝露の程度

曝露の程度に日本人部分集団と全体集団で大きな違いはなかった。

日本人部分集団での曝露期間の平均値は 274.3～331.1 日であり，被験者の大半（60.0%～87.5%）は投与日数が 255 日超であった（2.7.4-5.1.8.1.3 項）。

有害事象

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

全有害事象の OccR は，QMF 併合群（519.1）と比べて QVM 併合群（383.2）で低かった。

SOC 別の OccR は，いずれの群でも「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QVM 併合群 155.6，QMF 併合群 232.0，以下同順）が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」（132.8，133.7）であった。PT 別の OccR は，いずれの群でも喘息（140.4，208.4）が最も高く，次いで上咽頭炎（60.7，43.3），気管支炎（22.8，0），咽頭炎（19.0，11.8）の順であった。副作用の OccR は QVM 併合群で 15.2（4 件），QMF 併合群で 31.5（8 件）であった

いずれの群でも死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は QVM 併合群で 2 名（いずれも QVM 中用量群），QMF 併合群で 2 名（QMF 高用量群及び中用量群各 1 名）に認められた。PT 別で 2 名以上に認められた重篤な有害事象はなく，いずれも治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象は，QVM 併合群（QVM 中用量群）及び QMF 併合群（QMF 中用量群）で各 1 名に認められ，事象はいずれも喘息であった。QVM 中用量群の 1 名に発現した喘息は，治験薬との関連なしと判断され，最終報告時点で持続していた。

臨床的に注目すべき有害事象では，いずれの群でも「過敏症」（151.8，243.8）の OccR が最も高く，PT 別では「過敏症」に含まれる喘息（140.4，208.4）が最も高かった。

IAC により判定された「重篤な喘息転帰」は，QVM 併合群の 1 名（QVM 中用量群）に認められ，QMF 併合群では認められなかった。IAC により判定された「重篤な脳心血管事象」は QVM 併合群では認められず，QMF 併合群で 1 名に認められた。IAC により判定された「心房細動及び心房粗動」はいずれの群でも認められなかった（2.7.4-5.1.8.1.4 項）。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

全有害事象の OccR に，QVM 高用量群（474.5）と S/F 群（420.5）で大きな違いはみられなかった。SOC 別の OccR は，いずれの群でも「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QVM 高用量群 124.9，S/F 群 255.1，以下同順）が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」（191.4，103.4）であった。QVM 高用量群で OccR が最も高かった PT は喘息（108.2，241.3）であり，次いで上咽頭炎（66.6，68.9），気管支炎（41.6，0），咽頭炎（33.3，6.9）の順であった。

いずれの群でも死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は S/F 群の 1 名に高度の肩回旋筋腱板症候群が報告されたが，治験薬との関連なしと判断された。

臨床的に注目すべき有害事象では，いずれの群でも「過敏症」（116.5，268.9）の OccR が最も高く，PT 別では「過敏症」に含まれる喘息（108.2，241.3）が最も高かった（2.7.4-5.1.8.1.4 項）。

5.5.2.2 国内長期投与試験（B1304 試験）

本項では，中間解析の結果を要約する。

B1304 試験で多く発現した有害事象は，B2302 試験の全体集団でも多く発現していた。また，データカットオフ日までに死亡の報告はなかった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の発現は少なく，日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性は 4.5.2.2 項に示す。

曝露の程度

SAF の曝露期間の平均値（SD）は 177.1（27.29）日，総曝露は 45.57 人年であった（2.7.4-5.1.8.2.2 項）。

安全性の結果

B1304 試験では，有害事象を発現した被験者数とその割合 n (%)を提示した。

有害事象は 53 名（56.4%）に認められ，比較的発現率の高かった（5%超）PT 別の有害事象は喘息（24 名，25.5%），発声障害（8 名，8.5%），及び上咽頭炎（7 名，7.4%）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の有害事象は 6 名（6.4%）に認められた。副作用は 7 名（7.4%）に発現した。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は 2 名に報告され，事象は痔瘻及び白内障（各 1 名）であった。いずれも治験薬との関連なしと判断された。

投与中止に至った有害事象は 1 名に認められ，当該 1 名は中等度の発声障害により Day 81 に治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との関連ありと判断された。

臨床的に注目すべき有害事象は 6 名（6.4%）に認められた。「免疫抑制」（5 名）の発現が最も多く，PT は気管支炎（4 名）及び肺炎（1 名）であった。このほか，「糖尿病及び高血糖」（1 名，PT は糖尿病），「白内障」（1 名，PT は白内障）が発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。白内障は重篤な有害事象として報告された。なお，本中間解析では「過敏症」を臨床的に注目すべき有害事象として定義しなかった。

IAC により判定された「重篤な喘息転帰」，「重篤な脳心血管事象」，「心房細動及び心房粗動」は報告されなかった。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図検査値のいずれの項目も，ほとんどの被験者では正常範囲内で推移し，ベースライン後新たに異常基準に該当又は悪化した被験者割合は少なかった（2.7.4-5.1.8.2.4 項）。

5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

本承認申請時点で，QVM はいずれの国又は地域でも市販されていない。

5.7 安全性に関するその他の事項

5.7.1 過量投与

症状

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

処置

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

5.7.2 妊娠，出産，及び授乳

妊娠

QVM の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

QVM の安全性の評価資料とした 2 試験で，B2302 試験の 6 名の妊娠が報告され（QVM 高用量群 1 名，QMF 中用量群 4 名，S/F 群 1 名），いずれも試験を中止した。当該 6 名の妊娠転帰は，S/F 群 1 名は自然流産（重篤な有害事象）であり，その他の 5 名は不明である。

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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用する。

授乳

インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。

5.7.3 長期投与時の安全性

本項では，B2302 試験の最終解析の全体集団及び日本人部分集団での結果，並びに B1304 試験の最終解析結果を要約する。いずれの解析でも，QVM の長期投与による新たな安全性の問題は認められなかった。

5.7.3.1 B2302 試験の最終解析（全体集団）

被験者の内訳は 4.3.1 項に示した。

曝露の程度は投与群間で同程度であり，曝露期間の平均値は 340.2～346.2 日，曝露期間が 365 日超であった被験者の割合は 53.2%～56.0%であった。

全有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，各臨床的に注目すべき有害事象の OccR，並びに比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で OccR ≥ 2.0），重篤な有害事象（いずれかの群で OccR ≥ 0.4），投与中止に至った有害事象（いずれかの群で OccR ≥ 0.4）及びこれらの OccR に，いずれの群でも最終解析と主要解析で大きな違いはなかった。また，最終解析で新たな死亡の報告はなく，IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象（QVM 中用量群 1 名，QMF 中用量群 1 名）及び IAC により判定された重篤な喘息転帰（QVM 中用量群 2 名，QMF 中用量群 1 名）の新たな発現は少なかった。したがって，対照群と比較したときの QVM 群でのこれらの事象の発現傾向は，最終解析と主要解析で同様であった。さらに，最終解析での全有害事象，比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現割合が 2%以上），死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の発現割合を治験薬投与開始から 3 ヵ月ごとに集計した結果，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた事象はなかった。

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

5.7.3.2 B2302 試験の最終解析（日本人部分集団）

日本人部分集団で，主要解析のデータカットオフ日以降に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（4.5.2.1 項）。

各投与群の曝露期間の平均値は 303.9～365.5 日であり，曝露の程度に日本人部分集団と全体集団で大きな違いはなかった。

日本人部分集団での全有害事象，副作用，各臨床的に注目すべき有害事象の OccR，並びにいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象及びその OccR に，いずれの群でも最終解析と主要解析で大きな違いはなかった。最終解析で，日本人部分集団に新たな死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，IAC により判定された重篤な喘息転帰，IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象は認められなかった（2.7.4-5.8.1.2 項）。

5.7.3.3 B1304 試験の最終解析

B1304 試験の最終解析での被験者の内訳は 4.5.2.2 項に示す。

曝露期間の平均値（SD）は 342.2（72.04）日，総曝露は 88.07 人年であった。

全有害事象の発現割合，並びに比較的よくみられた有害事象（発現割合が 3.0%以上）及びその発現割合に，最終解析と中間解析で大きな違いはなかった。また，PT 別の発現割合を治験薬投与開始から 3 ヵ月ごとに集計した結果，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた PT はなかった。

本試験では試験期間中の死亡はなかったが，試験中止後に食道破裂による死亡が 1 名（被験者番号 1013002）に報告された。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は 6 名に発現した。このうち 1 名は死亡した被験者であり，食道破裂，低血圧，播種性血管内凝固，下気道感染，及び呼吸不全が発現し，いずれの事象も治験薬の投与中止に至った。その他の 5 名に痔瘻，白内障，虫垂炎，鼡径ヘルニア，子宮平滑筋肉腫（各 1 名）が発現したが，いずれの事象も消失し，治験薬の投与中止に至らなかった。すべての重篤な有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象は 2 名［死亡した被験者 1 名，中等度の発声障害 1 名（5.5.2.2 項）］に発現した。臨床的に注目すべき有害事象は，中間解析で定義していなかった「過敏症」の発現割合が最も高く，そのほとんどは喘息であった。このほか，新たに報告された事象は「免疫抑制」，「骨折」，「糖尿病及び高血糖」，「肝毒性」であり，いずれも数名と少なかった。IAC により判定された重篤な喘息転帰及び IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象の報告はなかった。

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

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

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

6.1.2 現行の治療

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

喘息の長期管理には，気道炎症の抑制と十分な気道拡張の達成を目的とした薬物治療が主体となる。喘息の薬物治療では，臨床症状や喘息コントロールの状態に応じて治療強度を調整する段階的アプローチが用いられており，強力な抗炎症作用を有する ICS を基礎治療薬とし，ICS に LABA，LAMA，LTRA，テオフィリン徐放製剤等の薬剤を追加する。なかでも，強力な気管支拡張作用を有する LABA は，ICS 単剤で喘息コントロールが不十分な場合の追加薬剤として推奨されている。

近年，JGL 治療ステップ 3 に該当する中用量又は高用量の LABA/ICS の併用投与で喘息コントロールが不十分な患者に対しては，気管支拡張効果を有する LAMA が追加薬剤の一つとして推奨されている（1.1.2 項）。

現在，LABA，LAMA，及び ICS の薬物治療では，喘息の適応を有する LABA/LAMA/ICS の 3 有効成分固定用量配合剤はなく，3 剤を併用する場合には，複数の吸入器を用いる必要がある。喘息の薬物療法では，煩雑な投与方法（1 日に複数回の吸入，異なる吸入器の使用）や吸入器の使いにくさ等による服薬アドヒアランスの低下が指摘されており，喘息コントロールの悪化を招いている。したがって，3 有効成分を 1 日 1 回，単一吸入器で服用でき，十分な喘息コントロールが得られる簡便な治療薬が求められている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

QVM は，LABA（インダカテロール酢酸塩），LAMA（グリコピロニウム），及び ICS（MF）の 3 有効成分固定用量配合剤であり，インダカテロール及びグリコピロニウムによる気管支拡張作用並びに MF による抗炎症作用を有する（1.1.3 項）。喘息の長期管理には，気道炎症の抑制と十分な気道拡張の達成を目的とした薬物治療が主体となることから，QVM は十分な喘息コントロールが得られる治療薬として期待される。また，QVM は，3 有効成分を 1 日 1 回，単一吸入器で服用できるため，服薬アドヒアランスの向上が期待される。

喘息の治療では，呼吸機能の改善，喘息症状のコントロール，及び喘息増悪の発現リスクの回避が臨床上の重要な課題である（6.1.2 項）。本剤の投与対象は，喘息増悪の発現リスクがあるコントロール不十分な喘息患者が想定されるため，QVM の主要なベネフィットを「呼吸機能の改善」，「喘息増悪の発現頻度の低下」，「喘息コントロールの改善」と考え，QVM の有効性を検証した B2302 試験の結果に基づき評価した。

「呼吸機能の改善」では，気流制限の程度を表す指標である FEV_1（トラフ値，ピーク値，24 時間プロファイル）及び PEF に基づき評価した。「喘息増悪の発現頻度の低下」では，中等度以上及び重度の喘息増悪の推定年間発現率を評価した。中等度以上の喘息増悪は，医師による治療介入を要するほどの悪化であり，喘息コントロールや将来的な喘息増悪の発現リスクを評価する上で重要である（4.3.3.3 項）。「喘息コントロールの改善」では，喘息コントロールの質問票である ACQ-7 を指標に，ベースラインからの変化量及びレスポンダー率（ベースラインから 0.5 以上の低下）を評価した。

呼吸機能の改善

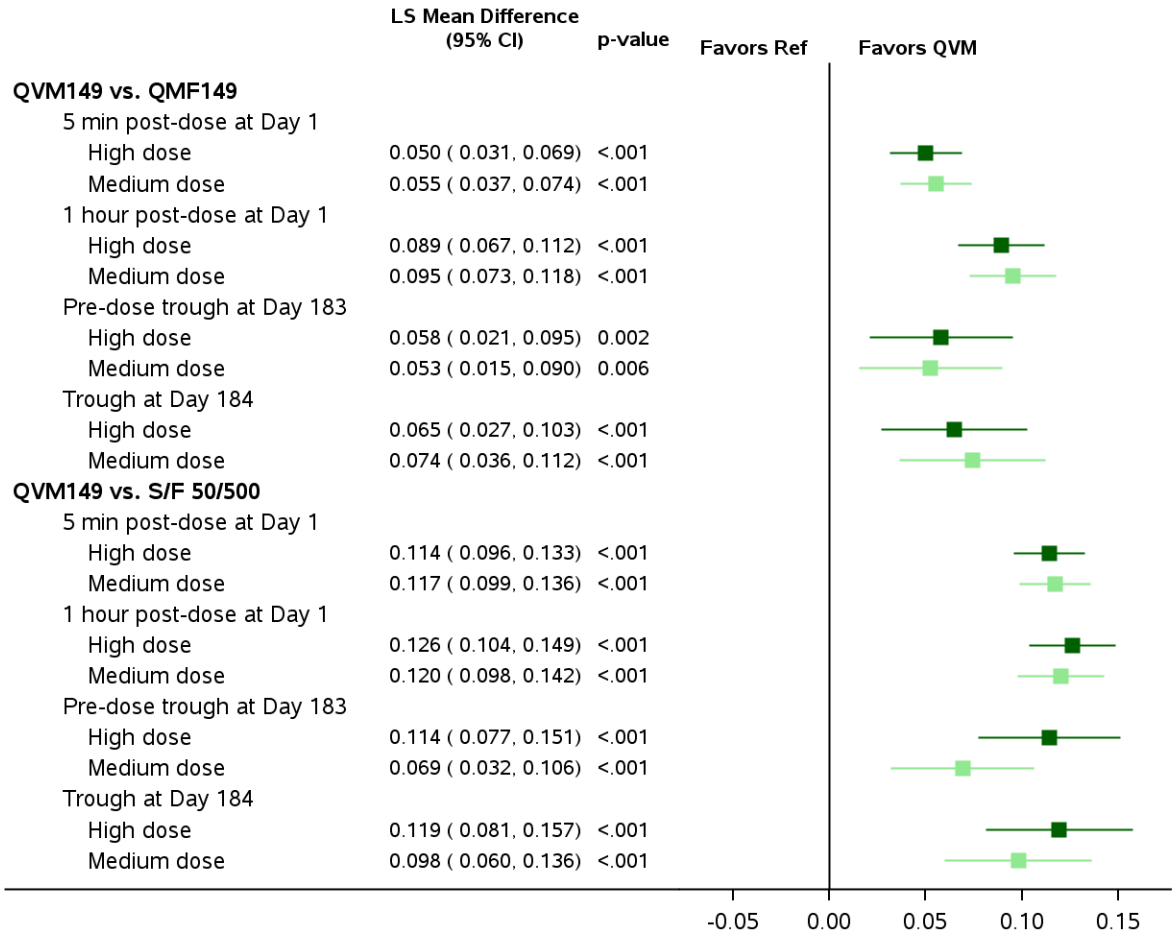
B2302 試験の主要解析の結果，主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）［LS mean（95% CI）］は，高用量で 0.065（0.027，0.103） L，中用量で 0.074（0.036，0.112） L であり，QVM 群のいずれの用量でも，対応する用量の QMF 群に比べて有意な気管支拡張効果が確認された（高用量：調整後 $p = 0.002$，中用量：調整後 $p < 0.001$）。また，喘息に対する LABA/ICS 配合剤である S/F 群（50/500 µg，高用量 LABA/ICS 相当）との比較でも，QVM 群のいずれの用量でも S/F 群を上回る気管支拡張効果が確認された（Figure 6-1）。

QVM の気管支拡張効果は投与後早期から確認されており，QVM 高用量群及び QVM 中用量群の Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）は，高用量で 0.050 L，中用量で 0.055 L，S/F 群との群間差（QVM 群－S/F 群）は，高用量で 0.114 L，中用量で 0.117 L であった（Figure 6-1）。QVM 高用量群又は中用量群の S/F 群（50/500 µg）に対する FEV_1 の 24 時間プロファイルを評価した B2208 試験の結果，主要評価項目である Day 21 のピーク FEV_1（投与後 5 分から 4 時間までの FEV_1 の最大値）に群間で有意な差が認められ，

QVM 群のいずれの用量でも，投与後 24 時間にわたり S/F 群を上回る気管支拡張効果が確認された（Figure 4-3）。

また，FEV_1 と同様に気流制限の程度を表す指標である PEF の結果では，QVM 高用量群及び QVM 中用量群の Week 1～26 の朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量は対応する用量の QMF 群及び S/F 群に比べて大きく（Figure 4-2，4.3.3.1 項），対応する用量の QMF 群に比べ，高用量で 16.8～18.2 L/min，中用量で 14.1～14.9 L/min 改善し，S/F 群との比較では，高用量で 29.1～35.3 L/min，中用量で 24.3～28.0 L/min 改善した。

Figure 6-1　　Forest plot：FEV1（L）の群間比較の結果（B2302 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.2，Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.2
本書では，pre dose trough FEV_1 を pre dose FEV_1 と表記した。

最終解析の結果，Week 52 の呼吸機能改善効果は，Week 26 までの結果と同様であり，効果の持続が確認された（4.6.1 項）。

以上，QVM 高用量群及び中用量群では，対応する用量の QMF 群に比べて気管支拡張効果の発現は速やかであり，対応する用量の QMF 群を上回る気管支拡張効果が Week 52 でも一貫して確認され，LAMA（グリコピロニウム）配合により呼吸機能の改善が示された。また，QVM 高用量群及び中用量群では，S/F 群（LABA/ICS 高用量相当）に比べて呼吸機能が改善した。

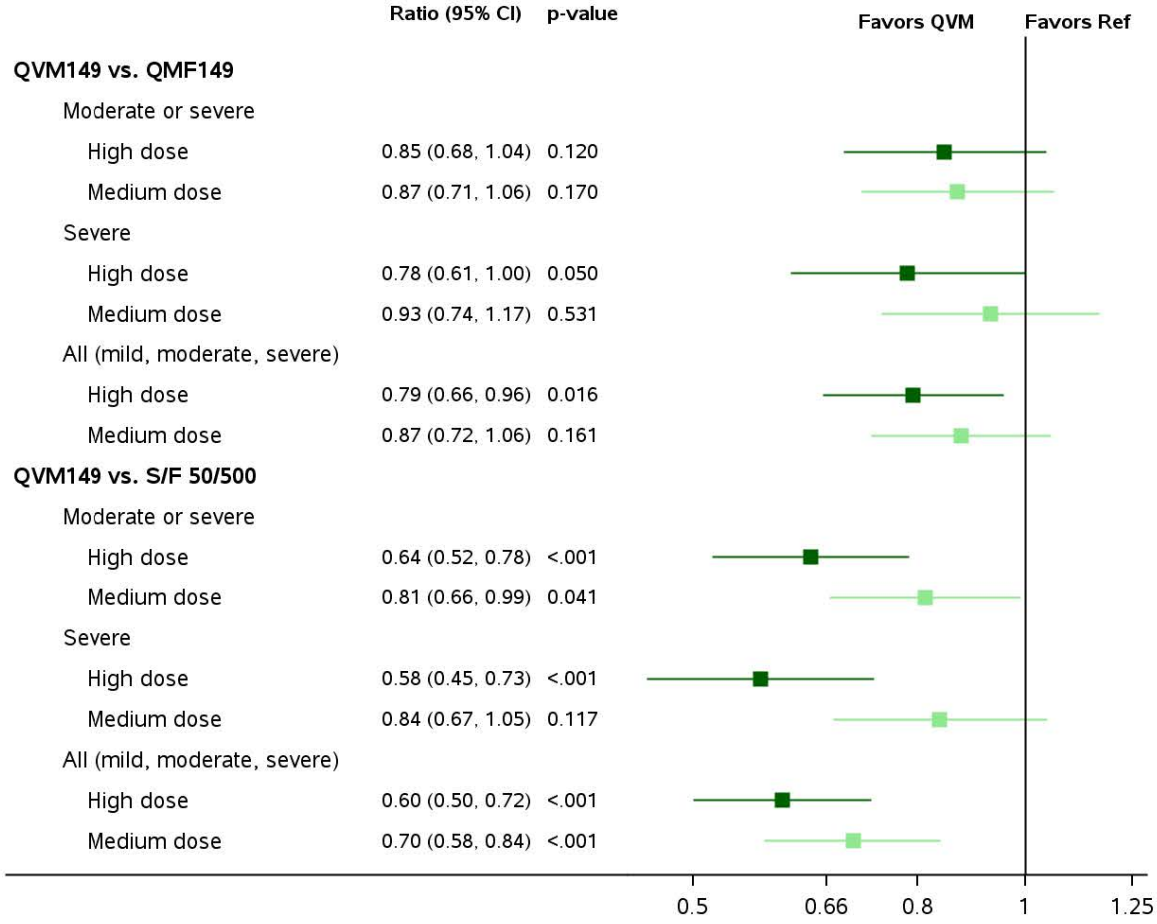
喘息増悪の発現頻度の低下

B2302 試験では，一般化線形モデルで推定した喘息増悪の年間発現率を評価した。

重症度別（中等度以上，重度）では，QVM 高用量群の喘息増悪の年間発現率は QMF 高用量群に比べそれぞれ 15%，22%低く，QVM 中用量群の喘息増悪の年間発現率は，QMF 中用量群に比べそれぞれ 13%，7%低かった。S/F 群との比較では，QVM 高用量群の重症度別（中等度以上，重度）の喘息増悪の年間発現率はそれぞれ 36%，42%低く，QVM 中用量群の年間発現率はそれぞれ 19%，16%低かった（Figure 6-2，4.6.1 項）。なお，LABA 及び高用量 ICS で喘息コントロールが不十分な喘息患者を対象に，LAMA（チオトロピウム）を上乗せ投与した臨床試験で，LAMA は重度の喘息増悪の発現頻度を 21%低下させている（Kerstjens et al. 2016）。

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

Figure 6-2 **Forest plot：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の喘息増悪（中等度以上，重度，及びすべて）の年間発現率の比（B2302 試験，FAS）**



Source：5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.5-最終解析

If an asthma exacerbation episode was duplicated, or nested within another exacerbation episode or within 7 days of another exacerbation then only one exacerbation was counted.

Asthma exacerbations starting between first dose and one day after date of last treatment are included.

Ratio = QVM 群の QMF 群又は S/F 群に対する年間発現率の比

喘息コントロールの改善

主要解析の結果，B2302 試験の Week 26 の ACQ-7 スコアの結果，QVM 群と QMF 群，QVM 群と S/F 群の群間で有意差は認められなかった。しかしながら，いずれの投与群でも Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は臨床的に意味のある最小の差（ベースラインから 0.5 以上の低下）を上回り（QVM 高用量群−0.977，QMF 高用量群−0.997，QVM 中用量群−0.963，QMF 中用量群−0.902，S/F 群−0.889），すべての投与群で喘息コントロールが改善した（4.3.3.2 項）。

QVM 高用量群及び中用量群の Week 26 の ACQ-7 のレスポンダー率（ベースラインから 0.5 以上の低下）はそれぞれ 71.0%，71.7%であり，70%以上の被験者で臨床的に意味のある喘息コントロールの改善が確認された（4.3.3.2 項）。

最終解析の結果，Week 52 の ACQ-7 の評価は，Week 26 までの結果と同様であった（4.6.1 項）。

以上，QVM 高用量群及び中用量群では，対応する用量の QMF 群及び S/F 群と同程度に喘息コントロールが改善した。

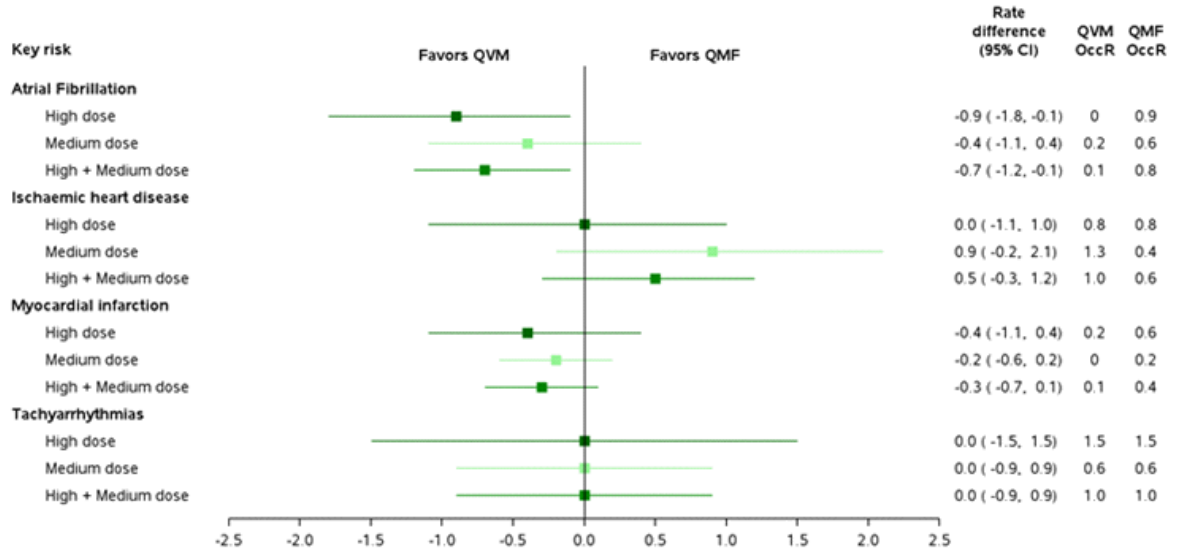
6.3 リスク

喘息患者に対する QVM の安全性は，B2302 試験及び B1304 試験を評価資料として評価した。

LABA/ICS 配合剤である QMF に LAMA であるグリコピロニウム配合時の安全性を検討するため，B2302 試験の主要解析での QVM 併合群と QMF 併合群の安全性データを比較した。その結果，全有害事象の発現頻度は QVM 併合群と QMF 併合群で同程度であり，QMF 併合群と比べて QVM 併合群で LAMA に関連する有害事象が増加する傾向はみられなかった。QVM 併合群で発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり，QVM の各有効成分（インダカテロール，グリコピロニウム，MF）で既知の事象であった。QVM 併合群で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は少なく，喘息に関連する死亡は報告されなかった。臨床的に注目すべき有害事象も，QVM 併合群と QMF 併合群の発現頻度に明らかな違いはなく，QVM 併合群で比較的よくみられた「脳心血管事象」，「喘息関連事象（喘息関連事象による挿管，入院又は死亡）」，「糖尿病及び高血糖」，「過敏症」，「免疫抑制」のいずれも，QVM 併合群で発現した事象に特定の傾向は認められず，多くの事象は加療又は休薬により管理可能であった。また，QVM の薬理作用に基づき QVM の主要リスクとした「虚血性心疾患」，「心筋梗塞」，「心房細動」，及び「頻脈性不整脈」について評価した結果，QVM 併合群でこれらの事象の発現は少なく，その発現頻度に QVM 併合群と QMF 併合群で大きな違いはなかった（Figure 6-3）。臨床検査値，バイタルサイン，心電図の結果にも，QVM 群と QMF 群で大きな違いはなかった。したがって，QVM と QMF の安全性プロファイルは同様であり，LAMA 配合によるリスク増加は示唆されなかった。

また，B2302 試験の主要解析での QVM 高用量群と S/F 群の安全性データを比較した結果，QVM 高用量と LABA/ICS 配合剤として確立されている S/F 高用量の安全性プロファイルも同様であった。さらに，B2302 試験の主要解析での QVM 高用量と QVM 中用量の安全性を評価した結果，ICS の用量増加に伴い免疫抑制等の ICS に関連する事象の発現が増加する傾向はみられなかった。加えて，B2302 試験の主要解析での日本人部分集団の結果は全体集団の結果と同様であり，B1304 試験の中間解析結果も B2302 試験の主要解析の全体集団の結果と同様であったことから，日本人の喘息患者特有の安全性上の懸念は認められなかった。

Figure 6-3　主要リスクの概要（QVM と QMF の OccR 及び OccR 差）（Asthma S-db，SAF）



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

B2302 試験の最終解析結果は主要解析結果と同様であり，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた事象はなかった。B2302 試験の日本人部分集団で最終解析と主要解析の結果は同様であり，B1304 試験でも最終解析と中間解析の結果は同様であった。したがって，QVM の長期投与による新たな安全性の問題は認められなかった。

以上より，QVM の各有効成分のリスク以外に，新たに特定された QVM のリスクはなかった。したがって，インダカテロールマレイン酸塩，グリコピロニウム及び MF の添付文書と同様の注意喚起により，QVM のリスクを最小化することが可能と考える。

6.4　ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

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

添付文書（案）

効能・効果	気管支喘息（吸入ステロイド剤，長時間作用性吸入 β_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 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。

QVM は，LABA/LAMA/ICS の併用療法を必要とする喘息患者で，第 III 相検証試験（B2302 試験）を実施した。

B2302 試験の結果，推奨用法用量と同一の用法用量である QVM 中用量（150/50/80 μg），高用量（150/50/160 μg）の 1 日 1 回吸入投与の有効性が検証され，また，投与 5 分後から気管支拡張効果が確認された。QVM のいずれの用量でも安全性及び忍容性が確認され，2 用量間での安全性プロファイルは同程度であった。このことから，QVM の 2 用量により，治療ガイドラインで 3 剤を併用する場合に推奨されるすべての ICS の投与量で，症状の程度に応じたステップアップ（増量）又はステップダウン（減量）が選択できる（詳細は 2.7.3-4 項参照）。

以上より，気管支喘息患者（吸入ステロイド剤，長時間作用性吸入 β_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）に対する QVM の申請用法用量を 150/50/80 μg 又は 150/50/160 μg の 1 日 1 回吸入投与と設定することは妥当と考えた。なお，喘息症状がなくとも患者自身の判断で QVM の使用を中止することのないよう指導することが推奨される。

総合的なベネフィットとリスク

喘息患者に対し，LABA/LAMA/ICS を 1 日 1 回，単一吸入器で服用できる治療薬はなく，簡便でかつ十分な喘息コントロールが得られる治療薬が求められている。

喘息患者に対する QVM の臨床試験成績から，QVM のいずれの用量も，対応する用量の QMF 及び S/F に比べ呼吸機能が改善し，喘息増悪の発現頻度が低下した。QVM 投与により多くの被験者で臨床的に意味のある喘息コントロールの改善が確認されたことからも，LAMA 配合による臨床的ベネフィットが確認された。

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

以上より，QVM のベネフィットは予測されるリスクを上回ることが示された。したがって，QVM は，LABA/LAMA/ICS の 3 剤併用が必要な喘息患者に対し有効で，忍容可能な安全性プロファイルを有する喘息治療薬となり得る。また，喘息に対する初めての LABA/LAMA/ICS の固定用量配合剤として，服薬アドヒアランスの向上が期待される。

7 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[Haddad EB, Patel H, Keeling JE, et al. (1999)] Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. Br J Pharmacol; 127(2):413-20.

[Halpin DM (2016)] Tiotropium in asthma: what is the evidence and how does it fit in? World Allergy Organ J; 9(1):29.

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

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

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

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

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

[Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. (2012)] Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med; 367(13):1198-207.

[Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, et al. (2016)] Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. Respir Med; 117:198-206.

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

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

[Maurer W, Glimm E, Bretz F (2011)] Multiple and repeated testing of primary, coprimary, and secondary hypotheses. Stat Biopharm Res; 3(2):336-52.

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

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

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

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

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

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

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

[Riley CM, Wenzel SE, Castro M, et al. (2015)] Clinical Implications of Having Reduced Mid Forced Expiratory Flow Rates (FEF_{25-75}), Independently of FEV1, in Adult Patients with Asthma. PLoS One; 10(12):e0145476.

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

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

[Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, et al. (2012)] The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. J Pharmacol Exp Ther; 343(2):520-8.

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

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

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

[Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F, et al. (2006)] Pharmacological assessment of the duration of action of glycopyrrolate vs tiotropium and ipratropium in guinea-pig and human airways. Br J Pharmacol; 148(3):291-8.

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

アズマネックスツイストヘラー100μg 60 吸入、200μg 60 吸入 医薬品インタビューフォーム (internet) Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/170050_2290703G1020_1_007_1F.pdf> 2019 年 4 月改訂 (Accessed 28-May-2019). (available upon request)

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