

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

目次	2
表一覧	3
図一覧	3
略号一覧	4
1 背景及び概観	5
1.1 製剤開発の経緯	6
1.2 生物薬剤学試験の概観	7
1.3 結論	9
1.3.1 薬物動態	9
1.3.2 被験者間及び被験者内変動	11
1.3.3 <i>In vitro</i> / <i>in vivo</i> 相関	12
1.3.4 食事の影響	12
1.4 分析方法	12
2 個々の試験結果の要約	14
2.1 健康被験者における試験	14
2.2 喘息患者における試験	14
3 全試験を通しての結果の比較と解析	14
3.1 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ	14
3.1.1 インダカテロール	14
3.1.2 グリコピロニウム	15
3.1.3 MF	15
3.1.4 QVM149	18
3.2 被験者間及び被験者内変動	23
3.3 <i>In vitro</i> / <i>in vivo</i> の相関	23
3.3.1 インダカテロール	23
3.3.2 グリコピロニウム	24
3.3.3 MF	24
3.4 食事の影響	25
4 付 録	26
4.1 Appendix	26

表一覧

Table 1-1	生物薬剤学の評価を行った臨床試験において使用した製剤、用量及び吸入器の一覧	7
Table 1-2	生物薬剤学の評価を行った臨床試験の概要	8
Table 1-3	臨床試験において使用した分析法一覧	13
Table 3-1	単剤又は QVM149 投与時のインダカテロールの全身曝露量比の予測値及び実測値	24
Table 3-2	単剤又は QVM149 投与時のグリコピロニウムの全身曝露量比の予測値及び実測値	24
Table 3-3	QVM149, QMF149 又は MF 単剤投与時の MF の全身曝露量比の予測値及び実測値	25

図一覧

Figure 3-1	健康被験者に MF を単回吸入又は静脈内投与したときの平均血漿中 MF 濃度推移	17
Figure 3-2	喘息患者又は COPD 患者に QVM149, QMF149 又はインダカテロールマレイン酸塩を吸入投与したときのインダカテロールの C _{trough,ss}	20
Figure 3-3	喘息患者又は COPD 患者に QVM149 又はグリコピロニウムを吸入投与したときのグリコピロニウムの C _{trough,ss}	21
Figure 3-4	喘息患者に Concept1 を用いて QVM149, QMF149 を吸入投与又はツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの MF の C _{trough,ss}	22

略号一覧

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

1 背景及び概観

QVM149 は、長時間作用性 β_2 刺激薬 (long acting beta-2 agonist, LABA) であるインダカテロール酢酸塩、長時間作用性抗コリン薬 (long acting muscarinic antagonist, 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 (inhaled corticosteroid, ICS) であるモメタゾンフランカルボン酸エステル (mometasone furoate, MF) の 3 剤の固定用量配合剤 (fixed dose combination, FDC) であり、維持療法として成人喘息患者に 1 日 1 回吸入投与する。

QVM149 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として製剤化した。QVM149 カプセルは、単容量型ドライパウダー吸入器である Concept1 を用いて投与する。

本邦では、インダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩及びグリコピロニウムが Concept1 を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 治療薬として、MF が吸入器としてツイストヘラーを用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている。

QVM149 における個々の成分の用量は、単剤の承認用量に基づき検討された (ただしインダカテロールはマレイン酸塩として、MF は 1 日 2 回投与として)。QVM149 の申請製剤は、QVM149 150/50/80 μg (LABA/LAMA/中用量 ICS) (以下、QVM149 中用量)、及び QVM149 150/50/160 μg (LABA/LAMA/高用量 ICS) (以下、QVM149 高用量) の 2 製剤である。QVM149 中の MF 80 μg 及び 160 μg は、ツイストヘラーを用いた MF 400 μg 及び 800 μg にそれぞれ相当する。

本文書では、QVM149 中及び高用量の 2 製剤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 の生物薬剤学的特性を要約する。また、QVM149 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及びインダカテロールとグリコピロニウムの 2 剤から成る QVA149、並びにインダカテロール及び MF の 2 剤から成る QMF149 で投与したときの生物薬剤学的特性を要約する。

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

1.1 製剤開発の経緯

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

QVM149 FDC ではインダカテロールは酢酸塩を使用しているが、QVM149B2203 試験において、喘息患者にインダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩を吸入したときの両塩間の全身曝露量が同程度であることが示された。

グリコピロニウム 50 µg の 1 日 1 回投与は COPD の適応で承認されている。

MF は、吸入器としてツイストヘラーを用い、200 µg/日（100 µg 1 日 2 回投与、低用量 ICS）、400 µg/日（200 µg 1 日 2 回投与、中用量 ICS）及び 800 µg/日（400 µg 1 日 2 回投与、高用量 ICS）の用法用量で承認されている。ツイストヘラーと Concept1 による MF 投与は、吸入器に加え製剤処方が異なる（3.2.P.2-2）。そのため、QVM149 開発に際し、[REDACTED]によりツイストヘラーにより MF 用量に相当する Concept1 による MF 用量を検討した。その結果、Concept1 による MF 80 µg、160 µg 及び 320 µg は、ツイストヘラーを用いた MF 200 µg、400 µg 及び 800 µg にそれぞれ相当した（2.7.2-3.5 項）。

QVM149 FDC と QMF149 FDC 間で、MF の微粒子量（fine particle mass, FPM）が増加した。この原因は [REDACTED] によるものであり、[REDACTED]に基づく [REDACTED]によるものである。QVM149 FDC と QMF149 FDC（160 µg 及び 320 µg）間の MF の FPM を同等とするため、QVM149 に配合する MF 用量を調整し、QVM149 150/50/80 µg（中用量 ICS）及び 150/50/160 µg（高用量 ICS）を開発した。

臨床試験で使用した治験薬の用量及びロットの概要は 3.2.P.2-2 に示した。Table 1-1 に生物薬剤学の評価を行った臨床試験において使用した製剤、用量及び吸入器を示した。喘息患者を対象とした第 III 相試験では申請用製剤を使用した（3.2.P.2-2）。

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

製剤及び用量（吸入器）	試験番号
インダカテロールマレイン酸塩 150 µg（Concept1）	QVM149B2203
インダカテロール酢酸塩 150 µg（Concept1）	QVM149B2203, QMF149E2102, QVM149B2102
MF 50 µg, 200 µg（Concept1） ¹⁾	QMF149E2101
MF 80 µg（Concept1）	QMF149E2201
MF 190 µg（Concept1） ²⁾	QVM149B2102
MF 320 µg（Concept1）	QMF149E2102, QMF149E2201
MF 200 µg（ツイストヘラー）	QMF149E2101 ¹⁾ , QMF149E2201, QVM149B2303
MF 400 µg（ツイストヘラー）	QMF149E2201 ³⁾ , QVM149B2301 ⁴⁾
QMF149 150/80 µg（Concept1）	QVM149B2303
QMF149 150/160 µg（Concept1）	QVM149B2301, QVM149B2302
QMF149 150/320 µg（Concept1）	QMF149E2102, QVM149B2301, QVM149B2302
グリコピロニウム臭化物 50 µg（Concept1）	QVM149B2102
QVM149 150/50/80 µg（Concept1）	QVM149B2302
QVM149 150/50/160 µg（Concept1）	QVM149B2102, CQVM149B2302

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

2) QVM149 製剤と類似の MF 190 µg 製剤（Concept1）は QVM149 Concept1 150/50/160 µg と MF の FPM が同じになるように設計した。

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

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

1.2 生物薬剤学試験の概観

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

インダカテロール

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

一方，QVM149 ではインダカテロールは酢酸塩，単剤ではマレイン酸塩が使用されている。そのため，喘息患者を対象にインダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩を吸入投与し，薬物動態（pharmacokinetics, PK）を比較した（QAB149D2301 試験及び QVM149B2203 試験）。

グリコピロニウム

QVM149 の開発に際し，グリコピロニウム単剤での新たな試験は実施していない。

MF

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

QVM149

健康被験者を対象に Concept1 を用いてインダカテロール酢酸塩、グリコピロニウム及び MF を単剤で反復吸入投与、並びに QVM149 を反復吸入投与したときの定常状態におけるインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の全身曝露量を評価した (QVM149B2102 試験)。

喘息患者を対象とした第 III 相試験 (QVM149B2302 試験) では、QVM149 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 PK を評価した。

Table 1-2 生物薬剤学の評価を行った臨床試験の概要

試験番号／ 実施国	試験の目的／ 試験対象集団	被験 者数 ^{a)}	投与期間	吸入器・用法用量 ^{b)} ／ 血中濃度測定 ^{c)}	添付資料番号 ／資料区分
インダカテロール単剤試験					
QVM149B2203 外国	インダカテロールマレ イン酸塩とインダカテ ロール酢酸塩の比較／ 喘息患者	54	14 日間 反復	Concept1 マレイン酸塩 150 µg od 酢酸塩 150 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-4 評価
QAB149D2301 外国	各インダカテロール塩 (マレイン酸塩、キシ ナホ酸塩、酢酸塩) の 有効性及び PK の比較／ 喘息患者	30	7 日間 反復	Concept1 マレイン酸塩 400 µg od キシナホ酸塩 400 µg od 酢酸塩 400 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-5 参考
MF 単剤試験					
QMF149E2101 外国	MF を Concept1 及びツ イストヘラーを用いて 投与したときの PK 比較 並びに活性炭の併用・ 非併用における相対的 バイオアベイラビリテ ィの検討／ 健康被験者	32	単回	パート 1 Concept1 MF 50 µg MF 2 × 50 µg MF 200 µg MF 2 × 200 µg ツイストヘラー MF 2 × 200 µg パート 2 経口投与 MF 800 µg 単独 MF 800 µg 活性炭併用／ フル PK	5.3.1.2-1 評価

試験番号／ 実施国	試験の目的／ 試験対象集団	被験 者数 ^{a)}	投与期間	吸入器・用法用量 ^{b)} ／ 血中濃度測定 ^{c)}	添付資料番号 ／資料区分
QVM149 試験					
QVM149B2102 外国	インダカテロールの単 剤，グリコピロニウム の単剤，MF の単剤及び QVM149 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 間の薬物間相 互作用の検討／ 健康被験者	36	14 日間 反復	Concept1 インダカテロール酢酸塩 150 µg od グリコピロニウム臭化物 50 µg od MF 190 µg od QVM149 150/50/80 µg od／ フル PK	5.3.3.1-4 評価
QVM149B2302 国際共同	QMF149 及び Seretide を 比較した QVM149 の有 効性及び安全性の検証 (第 III 相)／ 喘息患者	3092	52 週 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od QVM149 150/50/160 µg od QMF149 150/160 µg od QMF149 150/320 µg od ディスカス ^{d)} サルメテロールキシナホ酸塩及びフ ルチカゾンプロピオン酸エステル配 合剤 50/500 µg (Seretide) bid／ 270 名でスパース PK	5.3.5.1-1 評価

a) ランダム化された被験者数

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

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

d) 吸入器

1.3 結論

1.3.1 薬物動態

1.3.1.1 吸収

Concept1 を用いて QVM149 を反復吸入投与したとき，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF のいずれも速やかに吸収され，それぞれ 0.25 時間，0.083 時間及び 1.0 時間（中央値）で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した（QVM149B2102 試験）。

Concept1 を用いて QVM149 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。

Concept1 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）。

Concept1 を用いてグリコピロニウムを吸入投与したときの全身曝露量に対する肺及び消化管からの吸収の寄与率はそれぞれ約 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）。

Concept1 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 (QMF149E2101 試験), MF の全身曝露量も, 主に肺からの吸収によるものと考えられた。

1.3.1.2 インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の比較

喘息患者に Concept1 を用いてインダカテロール酢酸塩 150 µg 又はインダカテロールマレイン酸塩 150 µg を 1 日 1 回反復吸入投与したとき, 投与 14 日目の定常状態での最高血漿中薬物濃度 ($C_{max,ss}$) 及び定常状態での 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-24h,ss}$) のマレイン酸塩に対する酢酸塩の幾何平均値の比 (90%信頼区間, CI) は, それぞれ 0.891 (0.847, 0.939) 及び 0.897 (0.854, 0.942) で, インダカテロールの PK プロファイル及び全身曝露量は, 両塩間で同様であった (QVM149B2203 試験)。

1.3.1.3 MF の吸入器の比較

Concept1 を用いて QVM149 及び QMF149 を吸入投与したときの MF の用量は, 以下に示す [REDACTED] により, ツイストヘラーを用いて MF 単剤を吸入投与したときと同様になるように調節された。

[REDACTED] では, [REDACTED] µg [REDACTED]
[REDACTED] µg [REDACTED]
された [REDACTED]

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

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

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。QMF149 と QVM149 で MF の FPM を同等とするため, QVM149 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)。

喘息患者を対象とした第 III 相試験では, QVM149 中用量及び高用量を吸入投与したときの MF の C_{trough} は, ツイストヘラーを用いて MF 400 µg 1 日 1 回, 及び 400 µg 1 日 2 回を吸入投与したときとそれぞれ同程度であった (Figure 3-4)。

1.3.1.4 QVM149 成分間の薬物間相互作用

健康被験者を対象に、Concept1 を用いて単剤で吸入投与したインダカテロール酢酸塩 150 µg、グリコピロニウム臭化物 50 µg 及び MF 190 µg に対する、QMF149 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、XXXXXXXXXX µg XXXXXXXXXX µm XXXXXXXXXX となるよう XXXXXXXXXX µg とした。QVM149 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 (C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss}) は、Concept1 を用いてそれぞれ単剤で投与したときと同程度であり (QVM149B2102 試験)、薬物間相互作用はみられなかった。

1.3.1.5 既承認の単剤及び QMF149 との曝露量の比較

喘息患者を対象とした第 III 相試験 (QVM149B2302 試験) において、QVM149 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 C_{trough,ss} 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 C_{trough,ss} と同程度であった (Demin et al. 2016)。

喘息患者に QVM149 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、QMF149 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 (QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験)。

喘息患者における PK データの併合解析の結果 (QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験)、MF の C_{trough,ss} は、ICS 中用量に相当する QVM149 150/50/80 µg、QMF149 150/160 µg 及び MF 400 µg (ツイストヘラーを使用) 間で同程度であった。同様に、ICS 高用量に相当する QVM149 150/50/160 µg、QMF149 150/320 µg、MF 800 µg (ツイストヘラーを使用) 間で同程度であった。

1.3.2 被験者間及び被験者内変動

健康被験者に QVM149、インダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤及び MF 単剤をそれぞれ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 の定常状態における PK パラメータを用いて、被験者間及び被験者内変動を評価した。

インダカテロールの被験者間変動は C_{max,ss} で 20.4%、AUC_{0-24h,ss} で 17.8%、被験者内変動は C_{max,ss} で 12.8%、AUC_{0-24h,ss} で 11.4%であった。グリコピロニウムの被験者間変動は C_{max,ss} で 39.1%、AUC_{0-24h,ss} で 20.1%、被験者内変動は C_{max,ss} で 24.0%、AUC_{0-24h,ss} で 10.1%であった。MF の被験者間変動は C_{max,ss} で 15.2%、AUC_{0-24h,ss} で 13.1%、被験者内変動は C_{max,ss} で 15.3%、AUC_{0-24h,ss} で 14.8%であった。

1.3.3 *In vitro* / *in vivo* 相関

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

1.3.4 食事の影響

QVM149 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。QVM149 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 QVM149 の肺への到達に影響を与えないと考えられる。

1.4 分析方法

臨床試験において使用したインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の分析方法の詳細を [Table 1-3](#) に示す。

インダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤及び MF 単剤の開発時には、インダカテロールは血清中濃度、グリコピロニウム及び MF は血漿中濃度を測定した。QVM149 の臨床試験においては、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF のいずれも液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (liquid chromatography- tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 法により血漿中濃度を測定した。インダカテロール、グリコピロニウム及び MF の内部標準物質として、それぞれ $^{13}\text{CD}_3\text{-QAB149}$ (インダカテロール)、 $^{13}\text{CD}_3\text{-NVA237}$ (グリコピロニウム) 及び $\text{D}_3\text{-MF}$ を使用した。

インダカテロールの血漿中濃度は 3 つの異なる LC-MS/MS 法 (Method ID : QAB-A, QAB-B 及び QAB-C) で測定し、定量下限 (lower limit of quantification, LLOQ) は 10.0 pg/mL (QAB-A) 又は 5.00 pg/mL (QAB-B 及び QAB-C) であった。グリコピロニウムの血漿中濃度は 2 つの異なる LC-MS/MS 法 (NVA-A 及び NVA-B) で測定し、LLOQ は 1.50 pg/mL (NVA-A) 又は 1.00 pg/mL (NVA-B) であった。MF の血漿中濃度は 4 つの異なる LC-MS/MS 法 (MF-A, MF-B, MF-C 及び MF-D) で測定し、LLOQ はいずれも 0.250 pg/mL であった。

ヒト血漿中においてインダカテロールは -15°C 未満で少なくとも 504 日間、 -70°C 未満で 306 日間の安定性が確認されている (QAB-B)。ヒト血漿中においてグリコピロニウムは -60°C 未満及び -15°C 未満で少なくとも 449 日間の安定性が確認されている (NVA-A)。ヒト血漿中において MF は -20°C 未満で 1653 日間の安定性が確認されている (MF-A)。

なお、各測定法のバリデーション試験において、十分な精度が確認されている。

Table 1-3 臨床試験において使用した分析法一覧

測定対象物質	分析方法 (Method ID)	試料	定量下限 (pg/mL)	真度及び精度 (日間変動)	添付資料番号	臨床試験番号
インダカテロール	LC-MS/MS 法 (QAB-A)	血漿	10.0	真度：-11.9%～-3.3% 精度：4.5%～14.1%	5.3.1.4-1-DMPK R0800444a	QAB149D2301 QMF149E1101 QMF149E2102
インダカテロール	LC-MS/MS 法 (QAB-B)*	血漿	5.00	真度：-6.0%～6.0% 精度：1.7%～9.5%	5.3.1.4-2-DMPK R0800444d	QMF149E2203 QMF149F2202 QVM149B2301 QVM149B2302
インダカテロール	LC-MS/MS 法 (QAB-C)*	血漿	5.00	真度：1.9%～10.3% 精度：1.7%～6.4%	5.3.1.4-15-DMPK R1701170	QVM149B1101 QVM149B2102 QVM149B2203 QVM149B2301 QVM149B2302 QVM149B2303
グリコピロニウム	LC-MS/MS 法 (NVA-A)*	血漿	1.50	真度：2.4%～9.3% 精度：2.1%～10.5%	5.3.1.4-13-DMPK R0900330C	QVM149B2302
グリコピロニウム	LC-MS/MS 法 (NVA-B)*	血漿	1.00	真度：-1.9%～8.5% 精度：1.2%～3.8%	5.3.1.4-11-DMPK R1701171	QVM149B1101 QVM149B2102 QVM149B2302
MF	LC-MS/MS 法 (MF-A)	血漿	0.250	真度：-9.3%～0.1% 精度：2.8%～18.1%	5.3.1.4-3-LCMSD 345.1 V2, 5.3.1.4-4-LCMSD 345.1 V2-01, 5.3.1.4-4-LCMSD 345.1 V2 (a8)	QMF149E2101
MF	LC-MS/MS 法 (MF-B)	血漿	0.250	真度：-2.5%～0.2% 精度：4.1%～16.8%	5.3.1.4-12-LCMSD 345.1 V3	QMF149E1101 QMF149E2102 QMF149E2201 QMF149F2202
MF	LC-MS/MS 法 (MF-C)*	血漿	0.250	真度：0.9%～9.5% 精度：-5.2%～-0.8%	5.3.1.4-14-DMPK R1701040	QVM149B2301 QVM149B2302
MF	LC-MS/MS 法 (MF-D)*	血漿	0.250	真度：-2.8%～16.3% 精度：1.0%～9.8%	5.3.1.4-9-DMPK R1701172	QVM149B1101 QVM149B2102 QVM149B2301 QVM149B2302

* QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験の血漿中インダカテロール，グリコピロニウム及び MF 濃度を，2 つの異なる施設で測定した。これら施設間のクロスバリデーションは確認されている（5.3.1.4-10-DMPK R1701170-01, 5.3.1.4-11-DMPK R1701171, 5.3.1.4-9-DMPK R1701172）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

健康被験者を対象とした QMF149E2101 試験及び QVM149B2102 試験の結果は、「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.2 喘息患者における試験

喘息患者を対象とした QAB149D2301 試験, QVM149B2203 試験及び QVM149B2302 試験の結果は、「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ

3.1.1 インダカテロール

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

Concept1 によりインダカテロールマレイン酸塩を吸入投与したときの、インダカテロールの静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは 43.2%であった。吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティは 45.8%であった (1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.1-3.2 項)。

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

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

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

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

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

喘息患者を対象に、Concept1 を用いてインダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩の反復吸入投与を行い、定常状態におけるインダカテロールの PK を評価した

(QVM149B2203 試験)。投与 14 日目のインダカテロール酢酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (90% CI) はそれぞれ 0.891 (0.847, 0.939) 及び 0.897 (0.854, 0.942) であり (5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2), 酢酸塩及びマレイン酸塩の曝露量は同程度であることが示された。

また, QAB149D2301 試験では, 喘息患者を対象に Concept1 を用いてインダカテロールマレイン酸塩, インダカテロール酢酸塩及びインダカテロールキシナホ酸塩の反復吸入投与を行い, 定常状態におけるインダカテロールの PK を検討した。投与 7 日目の酢酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (90% CI) はそれぞれ 0.976 (0.885, 1.08) 及び 0.975 (0.908, 1.05) であり (5.3.4.2-5-QAB149D2301 試験-Table 14.2-4.2), 酢酸塩及びマレイン酸塩の曝露量は同程度であることが示された。

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

3.1.2 グリコピロニウム

3.1.2.1 グリコピロニウムを Concept1 により吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

グリコピロニウムを Concept1 により吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 40%であった (1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.1-2.1.1 項)。

3.1.2.2 活性炭併用及び非併用下でグリコピロニウムを Concept1 により吸入投与したときの相対的バイオアベイラビリティ

活性炭併用及び非併用下でグリコピロニウムを吸入投与したときの相対的バイオアベイラビリティは約 90%であった。グリコピロニウムを吸入投与したときの血漿中曝露量に対する肺及び消化管による吸収の寄与率はそれぞれ約 90%及び約 10%と考えられた (1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.1-2.1.2 項)。

3.1.2.3 グリコピロニウムを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

グリコピロニウムを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 5%であった (1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.1-3.1.3 項)。

3.1.3 MF

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

健康被験者を対象に, ツイストヘラー又は定量噴霧式吸入器 (metered dose inhaler, MDI) を用いて MF 400 µg を単回吸入したときの静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティを評価した (Affrime et al. 2000a)。本検討に用いた血漿中 MF 濃度の測定法の LLOQ は 50 pg/mL で

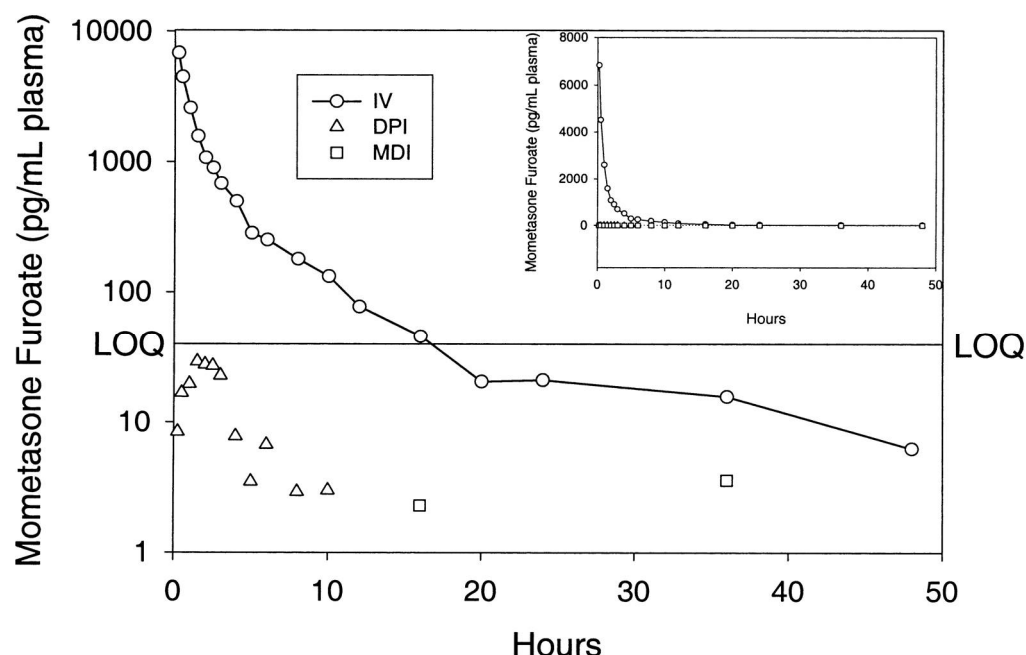
あり、MF 400 µg を単回吸入投与後の血漿中 MF 濃度は、ほとんどの被験者で LLOQ 付近又はそれ未満であった（Figure 3-1）。MF を単回吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、1%未満と推定された。

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

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

喘息患者に Concept1 を用いて MF を吸入投与したときの曝露量は、ツイストヘラーで対応する MF の用量で吸入投与したときと同程度であり（2.7.2-2.3 項），Concept1 を用いて吸入投与したときの MF の絶対的吸入バイオアベイラビリティも 10%未満（ツイストヘラーを用いて MF を投与したときの用量として）と予想される。

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



Source : Affrime et al. 2000a

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

Figure は対数-線形及び線形-線形 (右上) で示した。

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

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

MF の Concept1 による吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティ (経口投与時の用量補正した AUClast/Concept1 を用いた吸入投与時の用量補正した AUClast) は、9.2 ~10%と推定された (2.7.2-2.3.1.1 項)。

3.1.3.3 MF を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

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

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

健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用により単回経口投与し、非併用に対する併用時の相対的バイオアベイラビリティを評価した。MF を経口投与したときの AUC は、活性炭の併用下で 74%抑制された (2.7.2-2.3.1.1 項)。

3.1.4 QVM149

3.1.4.1 QVM149 を Concept1 により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 の絶対的バイオアベイラビリティ

QVM149 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 の絶対的バイオアベイラビリティを評価した臨床試験は実施していない。

健康被験者に Concept1 を用いて QVM149、インダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤及び MF 単剤の反復吸入投与を行い、定常状態におけるインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の薬物間相互作用を評価した。QVM149 投与時のインダカテロールの曝露量は、インダカテロールを単剤投与したときの曝露量と同程度であった。同様に、QVM149 投与時のグリコピロニウムの曝露量は、グリコピロニウムを単剤投与したときの曝露量と同程度であった。さらに、QVM149 投与時の MF の曝露量は、MF を単剤投与したときの曝露量と同程度であった (QVM149B2102 試験)。したがって、QVM149 を Concept1 により吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、単剤投与時の結果より、インダカテロールは 45%、グリコピロニウムは 40%、MF は 10%未満と考えられる。

3.1.4.2 QVM149 を Concept1 により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

3.1.4.2.1 健康被験者

健康被験者を対象として、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF の単剤投与時に対する QVM149 吸入投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価した (QVM149B2102 試験)。Concept1 で投与する各単剤の用量はインダカテロール酢酸塩 150 µg、グリコピロニウム 50 µg 及び MF 190 µg とした。MF 単剤の用量は、XXXXXXXXXX µg XXXXXXXXXX µm XXXXXXXXXX となるよう XXXX µg とした。QVM149 投与時のインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の曝露量は、Concept1 を用いてインダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤及び MF 単剤投与したときの曝露量と同程度であった。

3.1.4.2.2 喘息患者

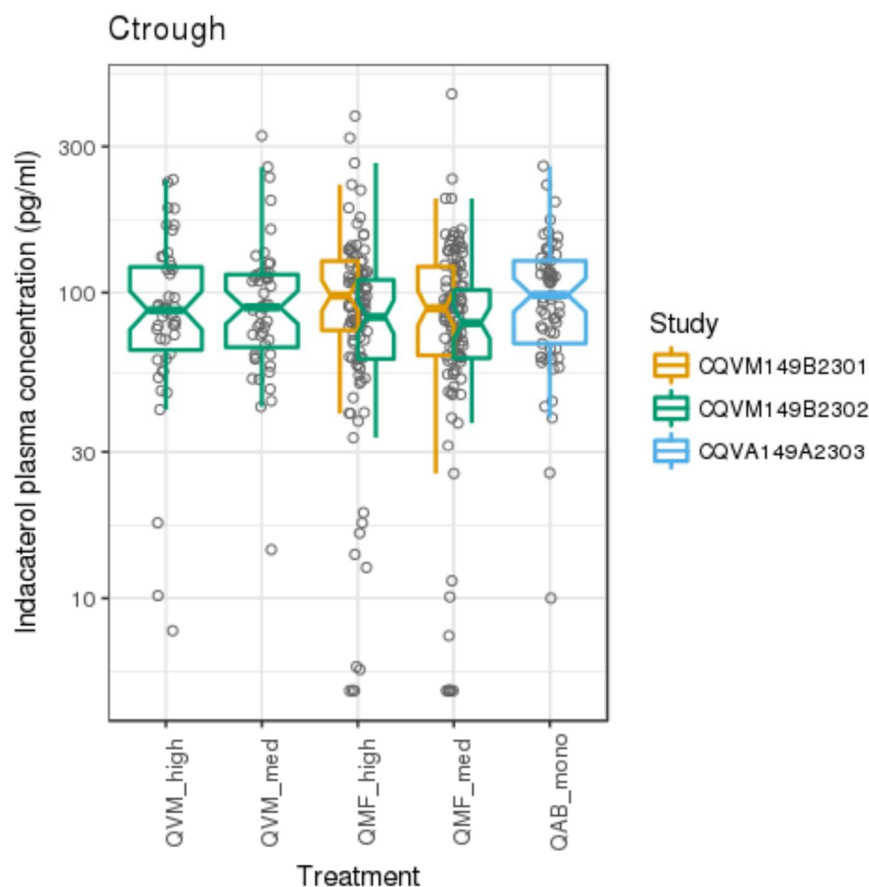
第 III 相試験（QVM149B2301 試験，QVM149B2302 試験及び QVM149B2303 試験）では，Concept1 を用いて QVM149 及び QMF149 を吸入投与，並びにツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの定常状態におけるインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

インダカテロール

第 III 相試験では，インダカテロールの単剤投与を行っていないため，喘息患者に QVM149 又は QMF149 としてインダカテロール酢酸塩を投与したときのインダカテロールの全身曝露量を，COPD 患者にインダカテロールマレイン酸塩 150 µg を投与したときのインダカテロールの全身曝露量（Demin et al. 2016 : QVA149A2303 試験）と比較した（[Figure 3-2](#)）。

喘息患者において，QVM149 150/50/160 µg（高用量）及び QVM149 150/50/80 µg（中用量），並びに QMF149 150/320 µg（高用量）及び 150/160 µg（中用量）を投与したときのインダカテロールの C_{trough,ss} は，COPD 患者におけるインダカテロールマレイン酸塩 150 µg を単独投与したときの C_{trough,ss} と同程度であった。

Figure 3-2 喘息患者又は COPD 患者に QVM149, QMF149 又はインダカテロールマレイン酸塩を吸入投与したときのインダカテロールの C_{trough,ss}



Source : 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Figure 9-30

データは個別値、中央値及び四分位範囲の箱ひげ図として示した。

high : 高用量, med : 中用量

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

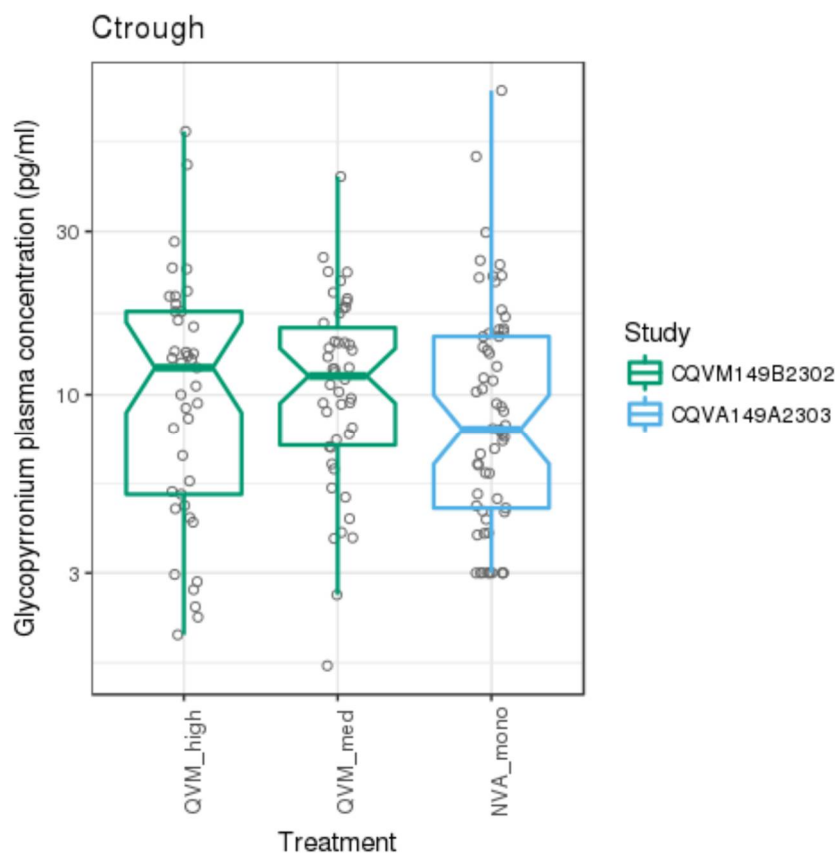
製剤は QVM149 及び QMF149 中の MF 用量に従い QVM_high (160 µg), QVM_med (80 µg), QMF_high (320 µg) 及び QMF_med (160 µg) に分類し、すべての群で 1 日 1 回投与された。QMF_high 及び QMF_med の用量について、QVM149B2301 試験の結果を左に、QVM149B2302 試験の結果を右に示した。

グリコピロニウム

喘息患者を対象とした第 III 相試験では、グリコピロニウムの単剤投与を行っていないため、喘息患者に QVM149 としてグリコピロニウムを投与したときの全身曝露量を、COPD 患者にグリコピロニウム 50 µg を投与したときの全身曝露量 (Demin et al. 2016 : QVA149A2303 試験) と比較した (Figure 3-3)。

喘息患者において、QVM149 150/50/160 µg (高用量) 及び QVM149 150/50/80 µg (中用量) を投与したときのグリコピロニウムの C_{trough,ss} は、COPD 患者におけるグリコピロニウム 50 µg を単剤投与したときの C_{trough,ss} と同程度であった。

Figure 3-3 喘息患者又は COPD 患者に QVM149 又はグリコピロニウムを吸入投与したときのグリコピロニウムの C_{trough,ss}



Source : 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Figure 9-31

データは個別値，中央値及び四分位範囲の箱ひげ図として示した。

high : 高用量，med : 中用量

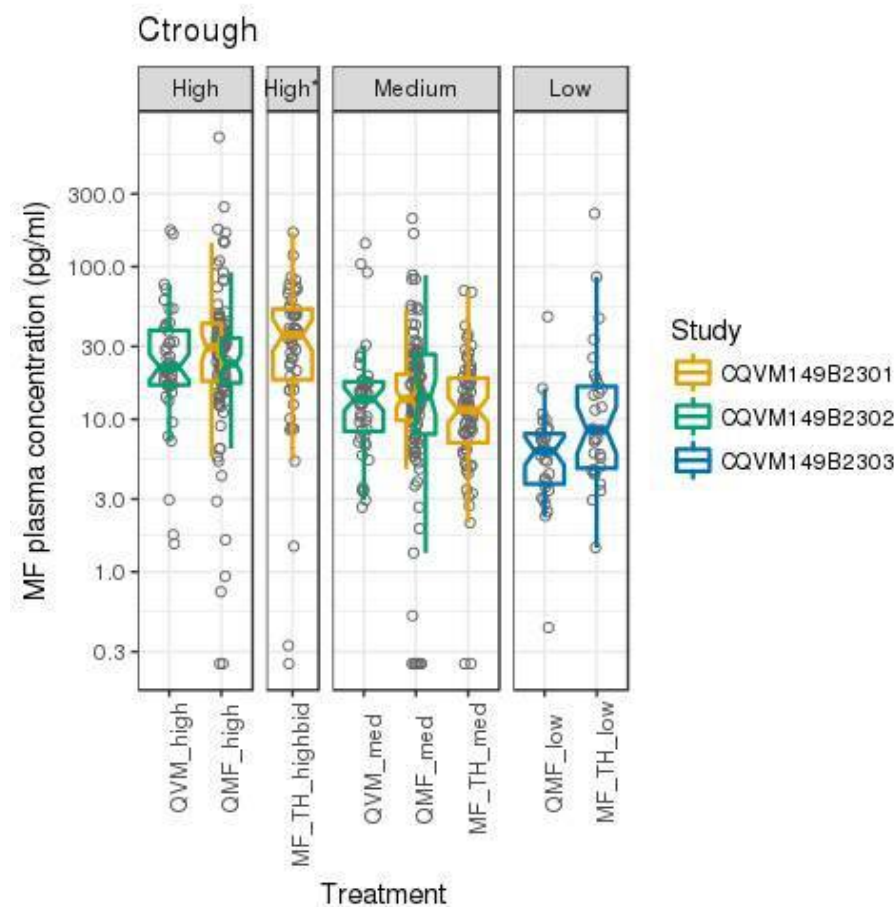
グリコピロニウムの用量はすべて 50 µg である。

QVM_high 及び QVM_med は喘息患者における結果を示し，NVA_mono は COPD 患者におけるグリコピロニウムの結果を示す。

MF

喘息患者を対象とした第 III 相試験 (QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験) では，QVM149 中用量，QMF149 中用量並びに対応する用量の MF 単剤 (ツイストヘラーにより MF 400 µg 1 日 1 回投与) を吸入投与した。用量間で MF の C_{trough,ss} を比較した結果，いずれも同程度であった。また，QVM149 高用量，QMF149 高用量並びに対応する用量の MF 単剤 (ツイストヘラーによる 400 µg 1 日 2 回投与) を吸入投与したときの MF の C_{trough,ss} もいずれも同程度であった (Figure 3-4)。

Figure 3-4 喘息患者に Concept1 を用いて QVM149, QMF149 を吸入投与又はツイストヘラーを用いて MF を吸入投与したときの MF の Ctrough,ss



Source : 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Figure 9-33

データは個別値，中央値及び四分位範囲の箱ひげ図として示した。

TH : ツイストヘラー，high : 高用量，med : 中用量，low : 低用量

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

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

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

健康被験者及び喘息患者の結果から全身曝露量は，QVM149 と対応する用量の単剤投与との間で同程度であることが示唆された。

QVM149 とインダカテロールの単剤投与，QVM149 とグリコピロニウムの単剤投与，並びに QVM149 と MF (ツイストヘラーによる吸入投与) の対応する用量の単剤投与との間で同程度であることが示唆された。QVM149 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 との間に臨床的に意味のある薬物間相互作用は認められなかった。

QVM149 として投与したときの MF の $C_{trough,ss}$ と、対応する用量の MF 単剤をツイストヘラーで投与したときの MF の $C_{trough,ss}$ が同程度であったことから、Concept1 を用いて QVM149 として投与する場合の MF の用量として選択した 80, 160 μg の妥当性が示された。

3.2 被験者間及び被験者内変動

健康被験者に QVM149, インダカテロール, グリコピロニウム及び MF の単剤をそれぞれ吸入投与したときの定常状態における PK パラメータを用いて、被験者間及び被験者内変動を評価した (QVM149B2102 試験)。

インダカテロールの被験者間変動は $C_{max,ss}$ で 20.4%, $AUC_{0-24h,ss}$ で 17.8%, 被験者内変動は $C_{max,ss}$ で 12.8%, $AUC_{0-24h,ss}$ で 11.4%であった (4.1 項-Table 1-1.1)。

グリコピロニウムの被験者間変動は $C_{max,ss}$ で 39.1%, $AUC_{0-24h,ss}$ で 20.1%, 被験者内変動は $C_{max,ss}$ で 24.0%, $AUC_{0-24h,ss}$ で 10.1%であった (4.1 項-Table 1-1.1)。

MF の被験者間変動は $C_{max,ss}$ で 15.2%, $AUC_{0-24h,ss}$ で 13.1%, 被験者内変動は $C_{max,ss}$ で 15.3%, $AUC_{0-24h,ss}$ で 14.8%であった (4.1 項-Table 1-1.1)。

3.3 *In vitro* / *in vivo* の相関

In vitro / *in vivo* の相関は、健康被験者に Concept1 を用いて吸入投与した生物薬剤学試験の結果及び喘息患者を対象とした第 III 相試験の結果を用いて評価した。

インダカテロールについては QMF149 及びインダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩の 2 種類の単剤製剤 (QVM149B2203 試験及び QVM149B2102 試験) を評価した。グリコピロニウムについては QVM149 及び単剤製剤 (QVM149B2102 試験) を評価した。MF については QVM149, QMF149 及び単剤製剤 (QVM149B2102 試験及び QVM149B2302 試験) を評価した。なお、ツイストヘラーによる MF の製剤及び処方、Concept1 による MF と異なるため、*in vitro* / *in vivo* 相関の評価対象とはしなかった。

吸入投与後の全身曝露量は、肺吸収及び消化管吸収の合計により求められる。エアロゾル中の粒子径が $5\mu\text{m}$ 未満の粒子の割合である fine particle fraction (FPF) は、下気道へ送達される可能性のあるエアロゾルの指標として広く用いられている。FPM は、肺に送達されると考えられる微粒子の量 (表示量 $\times$ FPF) である。全身曝露量に寄与する肺吸収を評価するために、FPM は実質的な肺投与量であり、血流中に吸収されると仮定した。全身曝露量に寄与する消化管吸収量は、送達量と肺投与量の差に絶対的経口バイオアベイラビリティを乗じることで求められることができる。

3.3.1 インダカテロール

QVM149B2203 試験及び QVM149B2102 試験で用いた QVM149 及び単剤投与製剤 (インダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩) の各バッチにおける送達量 (Concept1 吸入器のマウスピースから放出される薬物量)、対応するインダカテロールの FPM 及びインダカテロ

ールの全身曝露量に対する消化管吸収の寄与率の予測値を 2.3.P-Table 2-8 に示した。各製剤の全身曝露量（肺と消化管吸収の寄与の合計）の予測値、並びにインダカテロールの肺及び全身曝露量の製剤間の比の予測値も同様に示した。

インダカテロールの全身曝露量比（マレイン酸塩単剤に対する酢酸塩単剤及び酢酸塩単剤に対する QVM149）の予測値は、実測値の AUC 比と同程度であった（Table 3-1）。

Table 3-1 単剤又は QVM149 投与時のインダカテロールの全身曝露量比の予測値及び実測値

試験	全身曝露量比の予測値	実測値の AUC 比 ¹⁾	実測比に対する予測比(%)
QVM149B2203 試験 酢酸塩／マレイン酸塩	0.889	0.897	99.1
QVM149B2102 試験 QVM149 150/50/160 µg／酢酸塩	1.00	0.922	99.2

Source : 5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2, 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-1.4, 2.3.P-Table 2-8
1) 投与 14 日目における AUC_{0-24h,ss} の幾何平均値の比

3.3.2 グリコピロニウム

QVM149B2102 試験に用いた QVM149 及び単剤の製品ロットにおける、送達量（Concept1 吸入器のマウスピースから放出される薬物量）、対応するグリコピロニウムの FPM 及びグリコピロニウムの全身曝露量に対する消化管吸収の寄与率の予測値を 2.3.P-Table 2-9 に示した。各製剤の全身曝露量（肺と消化管吸収の寄与の合計）の予測値、並びにグリコピロニウムの肺及び全身曝露量の製剤間の比の予測値も同様に示した。

グリコピロニウムの全身曝露量比（単剤に対する QVM149）の予測値は、実測値の AUC 比と同程度であった（Table 3-2）。

Table 3-2 単剤又は QVM149 投与時のグリコピロニウムの全身曝露量比の予測値及び実測値

試験	全身曝露量比の予測値	実測値の AUC 比 ¹⁾	実測比に対する予測比(%)
QVM149B2102 試験 QVM149 150/50/160 µg／グリコ ピロニウム臭化物	1.11	0.986	113

Source : 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-2.4, 2.3.P-Table 2-9

1) 投与 14 日目における AUC_{0-24h,ss} の幾何平均値の比

3.3.3 MF

QVM149B2102 試験及び QVM149B2302 試験で用いた QVM149, QMF149 及び単剤投与製剤（Concept1 による MF 投与）の各バッチにおける、送達量、対応する MF の FPM 及び MF の全身曝露量に対する消化管吸収の寄与率の予測値を 2.3.P-Table 2-10 に示した。また、各製剤の全身曝

露量（肺と消化管吸収の寄与の合計）の予測値，並びに MF の肺及び全身曝露量の製剤間の比の予測値も示した。

各製剤の MF の全身曝露量比（MF 単剤に対する QVM149 及び QMF149 に対する QVM149）の予測値は，実測値の AUC 比と同程度であった（Table 3-3）。

Table 3-3 QVM149, QMF149 又は MF 単剤投与時の MF の全身曝露量比の予測値及び実測値

試験	全身曝露量比の予測値	実測値の AUC 比	実測比に対する予測比(%)
QVM149B2102 試験	0.971	1.16 ¹⁾	83.7
QVM149 150/50/160 µg/MF (Concept1) 190 µg			
QVM149B-PopPK-Report 高用量 ICS	0.907	0.999	90.7
QVM149/QMF149			
QVM149B-PopPK-Report 中用量 ICS	0.964	0.999	96.4
QVM149/QMF149			

Source : 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-3.4, 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-5, 2.3.P-Table 2-10
1) 投与 14 日目における AUC_{0-24h,ss} の幾何平均値の比

3.4 食事の影響

QVM149 は吸入投与されるため，食事の影響試験は実施しなかった。インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の全身曝露量に対する消化管吸収の寄与率は，それぞれ 26%，10%及び 10%未満と低かった（3.1.1 項，3.1.2 項及び3.1.3 項）。さらに，QVM149 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 QVM149 の肺への到達に影響を与えないと考えられた。

4 付 録

4.1 Appendix

Table 1-1.1 (Page 1 of 1)
Inter- and intra-subject variability and intraclass correlation coefficient of AUC 0-24h and
Cmax at steady state for QVM149 components - Study CQVM149B2102
PK analysis set

Analyte Parent	Parameter	Inter- subject CV (%)	Intra- subject CV (%)	Intra-class correlation coefficient
NVA237	AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	20.1	10.1	0.80
NVA237	Cmax,ss (pg/mL)	39.1	24.0	0.72
MOMETASONE FUROATE	AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	13.1	14.8	0.44
MOMETASONE FUROATE	Cmax,ss (pg/mL)	15.2	15.3	0.50
INDACATEROL	AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	17.8	11.4	0.71
INDACATEROL	Cmax,ss (pg/mL)	20.4	12.8	0.71

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

2.7.2 臨床藥理試驗

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	6
略号一覧	8
1 背景及び概観	10
1.1 概 観	10
1.1.1 臨床薬理試験の概観	10
1.2 薬理学の概要	14
1.3 結 論	15
1.3.1 用量選択	15
1.3.2 薬物動態	18
1.3.3 薬力学	19
1.3.4 曝露-反応関係	20
2 個々の試験結果の要約	21
2.1 インダカテロール単剤	21
2.1.1 健康被験者における試験	21
2.1.2 喘息患者における試験	21
2.2 グリコピロニウム単剤	29
2.2.1 健康被験者における試験	29
2.2.2 喘息患者における試験	29
2.3 MF 単剤	31
2.3.1 健康被験者における試験	31
2.3.2 喘息患者における試験	36
2.4 QMF149（インダカテロール酢酸塩及びMF）	38
2.4.1 健康被験者における試験	38
2.4.2 喘息患者における試験	49
2.5 QVM149（インダカテロール酢酸塩、グリコピロニウム及びMF）	51
2.5.1 健康被験者における試験	51
2.5.2 喘息患者における試験	65
3 全試験を通しての結果の比較と解析	70
3.1 薬物動態	70
3.1.1 吸収	70
3.1.2 用量比例性	71
3.1.3 健康被験者の薬物動態	73
3.1.4 喘息患者の薬物動態	75

3.1.5	分布	76
3.1.6	代謝	76
3.1.7	排泄	77
3.1.8	母集団薬物動態	78
3.1.9	部分集団における薬物動態	82
3.2	薬物間相互作用	87
3.2.1	<i>In vitro</i> 試験	87
3.2.2	<i>In vivo</i> 試験	87
3.3	薬力学	89
3.3.1	QVM149 の配合有効成分の薬力学	89
3.3.2	QVM149 の薬力学	95
3.4	副次的薬理作用, 安全性及び忍容性	103
3.5	QVM149 の用量反応関係と用量選択	105
3.5.1	MF の用量選択	105
3.6	曝露反応関係	107
4	特別な試験	107

表 一 覧

Table 1-1	臨床試験の一覧	12
Table 1-2	本邦における各成分の単剤投与における承認用量と対応する QMF149 及び QVM149 中の用量	16
Table 2-1	喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩を単回投与したときの有 効性の概要 (QVA149A2210 試験)	22
Table 2-2	喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩を 14 日間投与したときの 有効性の概要 (QAB149B2357 試験)	23
Table 2-3	喘息患者にインダカテロール酢酸塩を 12 週間投与したときの有効性 の概要 (QMF149E2203 試験)	24
Table 2-4	喘息患者に Concept1 を用いてインダカテロールを反復吸入投与した ときの PK パラメータ (QMF149E2203 試験)	25
Table 2-5	喘息患者にインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩を 14 日間投与 したときの有効性の概要 (QVM149B2203 試験)	26
Table 2-6	喘息患者に 3 種の異なるインダカテロール塩を 7 日間投与したときの 有効性の概要 (QAB149D2301 試験)	28
Table 2-7	インダカテロール酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時のマレイン 酸塩投与時に対する幾何平均値の比 (QAB149D2301 試験)	29
Table 2-8	喘息患者にグリコピロニウムを 7 日間投与したときの有効性の概要 (QVM149B2204)	30

Table 2-9	健康被験者に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を単回吸入投与したときの PK パラメータ (QMF149E2101 試験)	33
Table 2-10	健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用により単回経口投与したときの PK パラメータ (QMF149E2101 試験)	35
Table 2-11	健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用下で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ (QMF149E2101 試験)	35
Table 2-12	喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の MF の PK パラメータ (QMF149E2201 試験)	37
Table 2-13	日本人喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 MF 濃度 (QMF149E2201 試験)	38
Table 2-14	日本人及び白人健康被験者に QMF149 の低用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QMF149E1101 試験)	41
Table 2-15	白人に対する日本人の血漿中インダカテロールの PK パラメータの幾何平均値の比 (QMF149E1101 試験)	42
Table 2-16	日本人及び白人健康被験者に QMF149 (低用量又は高用量) を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の PK パラメータ (QMF149E1101 試験)	44
Table 2-17	白人に対する日本人の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比 (QMF149E1101 試験)	45
Table 2-18	QMF149 の低用量に対する高用量の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比 (QMF149E1101 試験)	45
Table 2-19	健康被験者に QMF149, MF とインダカテロールの単剤併用, 又はインダカテロール単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QMF149E2102 試験)	46
Table 2-20	配合剤として投与及び併用投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量への影響 (QMF149E2102 試験)	47
Table 2-21	健康被験者に QMF149, MF とインダカテロールの単剤併用, 又は MF 単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目の MF の PK パラメータ (QMF149E2102 試験)	48
Table 2-22	配合剤として投与及び併用投与したときの MF の血漿中曝露量への影響 (QMF149E2102 試験)	48
Table 2-23	喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B2301 試験)	49
Table 2-24	喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ (QVM149B2301 試験)	50
Table 2-25	喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B2303 試験)	50

Table 2-26	喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ (QVM149B2303 試験)	51
Table 2-27	日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B1101 試験)	54
Table 2-28	白人に対する日本人のインダカテロールの血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)	54
Table 2-29	日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目のグリコピロニウムの PK パラメータ (QVM149B1101 試験)	57
Table 2-30	白人に対する日本人のグリコピロニウムの血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)	57
Table 2-31	日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の PK パラメータ (QVM149B1101 試験)	60
Table 2-32	白人に対する日本人の MF の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)	60
Table 2-33	QVM 中用量に対する高用量の MF の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)	61
Table 2-34	健康被験者に QVM149 又はインダカテロール単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B2102 試験)	62
Table 2-35	配合剤として投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量への影響 (QVM149B2102 試験)	62
Table 2-36	健康被験者に QVM149 又はグリコピロニウム単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のグリコピロニウムの PK パラメータ (QVM149B2102 試験)	63
Table 2-37	配合剤として投与したときのグリコピロニウムの血漿中曝露量への影響 (QVM149B2102 試験)	64
Table 2-38	健康被験者に QVM149 又は MF 単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目の MF の PK パラメータ (QVM149B2102 試験)	64
Table 2-39	配合剤として投与したときの MF の血漿中曝露量への影響 (QVM149B2102 試験)	65
Table 2-40	QVM 中用量及び高用量を投与したときの有効性の概要 (QVM149B2208 試験)	66
Table 2-41	QVM 中用量を 14 日間投与したときの有効性の概要 (QVM149B2209 試験)	67
Table 2-42	喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B2302 試験)	68

Table 2-43	喘息患者に QVM149 を反復吸入投与したときのグリコピロニウムの PK パラメータ (QVM149B2302 試験)	69
Table 2-44	喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ (QVM149B2302 試験)	69
Table 3-1	QMF149 を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ並びに肺及び消化管吸収率の推定値	70
Table 3-2	健康被験者に Concept1 を用いて MF を単回吸入投与したときの用量比例性 (QMF149E2101 試験)	72
Table 3-3	健康被験者に QMF149 又は各単剤を反復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 のトラフ濃度 (QVM149B2102 試験)	74
Table 3-4	最終モデルのインダカテロールの母集団 PK パラメータ推定値 (第 II 相及び第 III 相試験併合)	79
Table 3-5	最終モデルのグリコピロニウムの母集団 PK パラメータ推定値 (第 II 相及び第 III 相試験併合)	80
Table 3-6	最終モデルの MF の母集団 PK パラメータ推定値 (第 II 相及び第 III 相試験併合)	80
Table 3-7	喘息患者及び健康被験者に QVM149 を 1 日 1 回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 の定常状態における PK パラメータの比較	82
Table 3-8	喘息患者 (体重 75 kg) におけるインダカテロールの C _{max} 及び AUC _{0-24h} の民族別シミュレーション	85
Table 3-9	喘息患者 (体重 75 kg) におけるグリコピロニウムの C _{max} 及び AUC _{0-24h} の民族別シミュレーション	85
Table 3-10	Pre-dose FEV ₁ のベースラインからの変化量 (反復測定混合効果モデル) (QVM149B2302 試験)	99
Table 3-11	投与後の FEV ₁ のベースラインからの変化量 (反復測定混合効果モデル) (QVM149B2302 試験)	102

図 一 覧

Figure 2-1	健康被験者に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を単回吸入投与したときの血漿中濃度推移 (QMF149E2101 試験)	32
Figure 2-2	健康被験者に Concept1 を用いて MF を単回吸入投与したときの AUC _{last} と用量の関係 (QMF149E2101 試験)	34
Figure 2-3	日本人及び白人健康被験者に QMF149 の低用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中インダカテロール濃度推移 (QMF149E1101 試験)	40
Figure 2-4	日本人及び白人健康被験者に QMF149 (低用量又は高用量) を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中 MF 濃度推移 (QMF149E1101 試験)	43

Figure 2-5	日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中インダカテロール濃度推移 (QVM149B1101 試験)	53
Figure 2-6	日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中グリコピロニウム濃度推移 (QVM149B1101 試験)	56
Figure 2-7	日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中 MF 濃度推移 (QVM149B1101 試験)	59
Figure 3-1	FEV ₁ の各投与期のベースラインからの変化量 (LS mean) の 24 時間プロファイル (QVA149A2210 試験)	90
Figure 3-2	Day 1 の FEV ₁ の LS mean の 24 時間プロファイル (QMF149E2203 試験)	91
Figure 3-3	投与後 12 週の FEV ₁ の LS mean の 24 時間プロファイル (QMF149E2203 試験)	92
Figure 3-4	トラフ FEV ₁ のプラセボに対するインダカテロール群の変化量の群間差の LS mean (QMF149E2203 試験)	92
Figure 3-5	トラフ FEV ₁ のプラセボに対するインダカテロール群の変化量の群間差と 95%CI (QVM149B2203 試験)	93
Figure 3-6	投与後 4 週のトラフ FEV ₁ : Concept1 とツイストヘラーの比較 (ベースラインの ICS 感受性を共変量に加えた場合) (QMF149E2201 試験)	95
Figure 3-7	Day 21 の FEV ₁ の 24 時間プロファイル (QVM149B2208 試験)	96
Figure 3-8	Day 21 の FEV ₁ AUC _{5min-23h45min} (QVM149B2208 試験)	97
Figure 3-9	Day 21 のトラフ FEV ₁ (QVM149B2208 試験)	97
Figure 3-10	Day 14 (夕投与) の FEV ₁ の 24 時間プロファイル (QVM149B2209 試験)	98
Figure 3-11	トラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量の LS mean (QVM149B2302 試験)	100
Figure 3-12	Day 21 のピーク FEV ₁ (QVM149B2208 試験)	101
Figure 3-13	Day 1 投与後の FEV ₁ プロファイル (QVM149B2302 試験)	102
Figure 3-14	Day 14 (朝又は夕投与) の FEV ₁ AUC _{0-24h} (QVM149B2209 試験)	103

略号一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ACQ	asthma control questionnaire	-
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Ae0-48h	amount of unchanged drug excreted into urine from time 0 to 48 hours after administration	投与後 0～48 時間までの尿中未変化体排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	定常状態での 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCall	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the time of the last observation regardless of whether the last concentration is measureable or not)	0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
bid	bis in die	1 日 2 回
Cav,ss	mean or average steady state drug plasma concentration	定常状態での平均血漿中薬物濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasmaconcentration	最高血漿中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma concentration	定常状態での最高血漿中薬物濃度
Cmin,ss	steady state minimum drug plasma concentration	定常状態での最低血漿中薬物濃度
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
Ctrough,ss	steady state trough drug plasmaconcentration	定常状態でのトラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FDC	fixed-dose combination	固定用量配合剤
FEF _{25-75%}	forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity	FVC の 25% から 75% の間の努力呼気流量
FEV ₁	forced expiratory volume in one second	1 秒量
FEV ₁ AUC _{0-12h}	area under the forced expiratory volume in one secondtime curve (time 0 to 12h)	1 秒量-時間曲線下面積（0～12 時間）
FEV ₁ AUC _{0-24h}	area under the forced expiratory volume in one secondtime curve (time 0 to 24h)	1 秒量-時間曲線下面積（0～24 時間）
FEV ₁ AUC _{12-24h}	area under the forced expiratory volume in one secondtime curve (time 12 to 24h)	1 秒量-時間曲線下面積（12～24 時間）

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

1 背景及び概観

1.1 概 観

QVM149 は、長時間作用性 β_2 刺激薬 (long acting β_2 agonist, LABA) であるインダカテロール酢酸塩、長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist, 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 (inhaled corticosteroid, ICS) であるモメタゾンフランカルボン酸エステル (mometasone furoate, MF) の 3 剤の固定用量配合剤 (fixed dose combination, FDC) であり、維持療法として成人喘息患者に 1 日 1 回吸入投与する。

QVM149 は、単容量型ドライパウダー吸入器である Concept1 で投与される乳糖混合吸入粉末カプセルとして製剤化されている。

本邦では、インダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩及びグリコピロニウムが、Concept1 を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 治療薬として、MF がツイストヘラーを用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている。

QVM149 における個々の成分の申請用量は、単剤の承認用量に基づく (ただし、インダカテロールはマレイン酸塩として、MF は 1 日 2 回投与として)。QVM149 の申請製剤は、QVM149 150/50/80 μg (LABA/LAMA/中用量 ICS) (以下、QVM149 中用量)、QVM149 150/50/160 μg (LABA/LAMA/高用量 ICS) (以下、QVM149 高用量) の 2 製剤である。QVM149 中の MF 80 μg 及び 160 μg は、それぞれツイストヘラーによる MF 投与の 400 μg 及び 800 μg に相当する。

本文書では、QVM149 中用量及び高用量の 2 製剤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 の臨床薬理の試験結果を要約する。さらに、QMF149 開発のために行った、インダカテロール酢酸塩及び MF の臨床薬理試験結果を要約する。また、QVM149 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及びインダカテロールとグリコピロニウムから成る QVA149 で投与したときの臨床薬理の試験結果を要約した (1.13.1-1-オンブレス CTD, 1.13.1-2-シーブリ CTD 及び 1.13.1-3-ウルティブロ CTD)。

1.1.1 臨床薬理試験の概観

臨床薬理の評価に用いた健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験の一覧を [Table 1-1](#) に示す。

インダカテロール

喘息患者を対象とした 5 試験において、インダカテロール単剤を投与した。QVA149A2210 試験、QAB149B2357 試験及び QMF149E2203 試験の 3 試験は、QMF149 におけるインダカテロール 150 μg 吸入投与の妥当性を確認するため実施した。QVM149B2203 試験及び QAB149D2301 試験

の 2 試験は、インダカテロールマレイン酸塩から、インダカテロール酢酸塩への塩変更の妥当性を確認するために実施した。

グリコピロニウム

喘息患者を対象とした 1 試験において、グリコピロニウム単剤を投与した (QVM149B2204 試験)。グリコピロニウム 25 µg 及び 50 µg を 1 日 1 回吸入投与したときの呼吸機能への効果をプラセボ群と比較した。

MF

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

QMF149

健康被験者を対象とした 2 試験において QMF149 を投与した (QMF149E1101 試験及び QMF149E2102 試験)。QMF149E1101 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。QMF149E2102 試験では、QMF149 の成分であるインダカテロール及び MF 間の薬物間相互作用を評価した。

日本人を含む喘息患者を対象とした 2 試験 (QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験) では QMF149 を投与し、得られたインダカテロール及び MF の血漿中濃度データも含めて QVM149 の母集団薬物動態解析を実施した。

QVM149

健康被験者を対象とした 2 試験において QVM149 を投与した (QVM149B1101 試験及び QVM149B2102 試験)。QVM149B1101 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。QVM149B2102 試験では、QVM149 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た 2 試験 (QVM149B2208 試験及び QVM149B2209 試験) では、QVM149 を投与し、呼吸機能についてフルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールキシナホ酸塩の配合剤 (500/50 µg) との比較並びに QVM149 の朝又は夕投与を行い投与時間の違いの有効性への影響を評価した。さらに、日本人を含む喘息患者を対象とした QVM149B2302 試験では、QVM149 を投与し、QVM149 の母集団薬物動態及び臨床薬理学的特性を評価した。

Table 1-1 臨床試験の一覧

試験番号／ 実施国	試験の目的／試験対象集団 ^{a)}	被験者 数 ^{b)}	投与期間	吸入器・用法用量 ^{c)} ／血漿中濃度測定 ^{d)}	添付資料番号／ 資料区分
インダカテロール単剤試験					
QVA149A2210 外国	インダカテロールマレイン 酸塩の用量設定・有効性及 び安全性／ 喘息患者	91	単回（1日 1回又は2 回）	Concept1 マレイン酸塩 27.5 µg bid マレイン酸塩 37.5 µg od マレイン酸塩 55 µg od マレイン酸塩 75 µg od マレイン酸塩 150 µg od プラセボ／ なし	5.3.4.2-2 参考
QAB149B2357 外国	インダカテロールマレイン 酸塩の用量設定・有効性及 び安全性／ 喘息患者	511	14日間 反復	Concept1 マレイン酸塩 18.75 µg od マレイン酸塩 37.5 µg od マレイン酸塩 75 µg od マレイン酸塩 150 µg od ディスクス ^{e)} サルメテロール 50 µg bid プラセボ／ なし	5.3.4.2-3 参考
QMF149E2203 国際共同	インダカテロール酢酸塩の 用量設定・有効性、安全性 及びPK／ 喘息患者	335	12週間 反復	Concept1 酢酸塩 75 µg od 酢酸塩 150 µg od プラセボ／ スパース PK（全被験者） 87名でフル PK	5.3.4.2-1 評価
QVM149B2203 外国	インダカテロールマレイン 酸塩とインダカテロール酢 酸塩の有効性、安全性及び PK比較／ 喘息患者	54	14日間 反復	Concept1 マレイン酸塩 150 µg od 酢酸塩 150 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-4 評価
QAB149D2301 外国	各インダカテロール塩（マ レイン酸塩、キシナホ酸 塩、酢酸塩）の有効性、安 全性及びPKの比較／ 喘息患者	30	7日間 反復	Concept1 マレイン酸塩 400 µg od キシナホ酸塩 400 µg od 酢酸塩 400 µg od プラセボ／ フル PK	5.3.4.2-5 参考
グリコピロニウム単剤試験					
QVM149B2204 国際共同	グリコピロニウムを Concept1を用いて投与した ときの有効性及び安全性／ 喘息患者	148	7日間 反復	Concept1 グリコピロニウム臭化物 25 µg od グリコピロニウム臭化物 50 µg od プラセボ／ なし	5.3.4.2-6 評価

試験番号／ 実施国	試験の目的／試験対象集団 ^{a)}	被験者 数 ^{b)}	投与期間	吸入器・用法用量 ^{c)} ／血漿中濃度測定 ^{d)}	添付資料番号／ 資料区分
MF 単剤試験					
QMF149E2101 外国	MF を Concept1 及びツイストヘラーを用いて投与したときの PK 比較及び活性炭の有無による相対的バイオアベイラビリティの検討／健康被験者	32	単回	パート 1 Concept1 MF 50 µg MF 50 µg × 2 MF 200 µg MF 200 µg × 2 ツイストヘラー MF 200 µg × 2 パート 2 経口投与 MF 800 µg 単独 MF 800 µg 及び活性炭を併用／フル PK	5.3.1.2-1 評価
QMF149E2201 国際共同	MF を Concept1 及びツイストヘラーを用いて投与したときの有効性及び安全性の比較／喘息患者	739	4 週間 反復	Concept1 MF 80 µg od MF 320 µg od ツイストヘラー MF 200 µg od MF 800 µg od／ 106 名でセミ PK	5.3.4.2-7 評価
QMF149 試験					
QMF149E1101 国内	日本人と白人の PK 比較／日本人健康被験者	48	14 日間 反復	Concept1 QMF149 150/80 µg od QMF149 150/320 µg od／ フル PK	5.3.3.1-1 評価
QMF149E2102 外国	単剤、併用及び QMF149 として投与したインダカテロールと MF 間の薬物動態学的相互作用／健康被験者	64	14 日間 反復	Concept1 インダカテロール酢酸塩 150 µg od MF 320 µg od インダカテロール酢酸塩 150 µg 及び MF 320 µg の併用 od QMF149 150/320 µg od／ フル PK	5.3.3.1-2 評価
QVM149B2301 国際共同	QMF 及び Seretide と比較した QMF149 の有効性及び安全性の検証／喘息患者	2216	52 週間 反復	Concept1 QMF149 150/160 µg od QMF149 150/320 µg od ツイストヘラー MF 400 µg od MF 400 µg bid (1 日 800 µg) ディスカス ^{e)} サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 50/500 µg (Seretide) bid／ 284 名でスパース PK	5.3.5.1-2 評価

試験番号／ 実施国	試験の目的／試験対象集団 ^{a)}	被験者 数 ^{b)}	投与期間	吸入器・用法用量 ^{c)} ／血漿中濃度測定 ^{d)}	添付資料番号／ 資料区分
QVM149 試験					
QVM149B1101 国内	日本人と白人の PK 比較／ 健康被験者	33	14 日間 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od QVM149 150/50/160 µg od／ フル PK	5.3.3.1-3 評価
QVM149B2102 外国	単剤及び QVM149 として投 与したインダカテロール、 グリコピロニウム及び MF 間の相互作用／ 健康被験者	36	14 日間 反復	Concept1 インダカテロール酢酸塩 150 µg od グリコピロニウム臭化物 50 µg od MF 190 µg od QVM149 150/50/80 µg od／ フル PK	5.3.3.1-4 評価
QVM149B2208 外国	QVM149 と Seretide の有効性 の比較／ 喘息患者	116	21 日間 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od QVM149 150/50/160 µg od ディスカス ^{e)} サルメテロールキシナホ酸塩及びフ ルチカゾンプロピオン酸エステル配 合剤 50/500 µg (Seretide) bid ／ なし	5.3.4.2-8 評価
QVM149B2209 外国	QVM149 の朝投与と夕投与 における気管支拡張作用の 比較／ 喘息患者	37	14 日間 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od (朝投与) QVM149 150/50/80 µg od (夕投与) ／ なし	5.3.4.2-9 評価
QVM149B2302 国際共同	QMF149 及び Seretide と比較 した QVM149 の有効性及び 安全性の検証／ 喘息患者	3092	52 週間 反復	Concept1 QVM149 150/50/80 µg od QVM149 150/50/160 µg od QMF149 150/160 µg od QMF149 150/320 µg od ディスカス ^{e)} サルメテロールキシナホ酸塩及びフ ルチカゾンプロピオン酸エステル配 合剤 50/500 µg (Seretide) bid ／ 343 名でスパース PK	5.3.5.1-1 評価

a) 日本人を対象とした試験については日本人と記載、国際共同は日本も参加。

b) ランダム化された被験者数

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

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

e) 吸入器

1.2 薬理学の概要

QVM149 はインダカテロール酢酸塩、グリコピロニウム臭化物及び MF を含有する FDC である。各成分の薬理作用及び QVM149 の要約を以下に示す。この情報は主に、個々の成分の既知の情報に基づいている。

インダカテロール

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

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 CTD2.6.2-2.1 項, Haddad et al. 1999, Villetti et al. 2006, Sykes et al. 2012)。

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 (Valotis and Hoegger 2007)、NF- κ B 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)。

QVM149

QVM149 の薬理作用は、インダカテロール (LABA) による直接的な気管支平滑筋弛緩作用、グリコピロニウム (LAMA) による気管支平滑筋収縮抑制作用並びに MF (ICS) による抗炎症作用であると考えられる (2.4-3.2 項)。

1.3 結論

1.3.1 用量選択

1.3.1.1 用量選択の概要

QVM149 は 2 つの製剤があり、それぞれに含まれる MF の用量が異なる。これにより疾患の状態に応じて ICS の用量を調節する喘息のガイドライン (GINA2018) に則した治療が可能になる。

Concept1 を用いた QVM149 (LABA/LAMA/ICS) の臨床用量は QVM149 150/50/160 µg (LABA/LAMA/高用量 ICS) 及び QVM149 150/50/80 µg (LABA/LAMA/中用量 ICS) の 2 用量あり、インダカテロール酢酸塩及びグリコピロニウムの用量はすべて同じで、MF の用量が異なる。選択した用量は、単剤療法で承認されたインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の用量に対応している (Table 1-2)。

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

インダカテロールの 1 日用量 (Concept1) ¹⁾			
	インダカテロール単剤用量 150 µg ²⁾	QMF149 150 µg	QVM149 150 µg
グリコピロニウムの 1 日用量 (Concept1)			
	グリコピロニウム単剤用量 50 µg ³⁾	- -	QVM149 50 µg
MF の 1 日用量			
用量	MF 単剤用量 (ツイストヘラー) ⁴⁾	QMF149 (Concept1)	QVM149 (Concept1)
低用量	200 µg	80 µg	-
中用量	400 µg	160 µg	80 µg ⁵⁾
高用量	800 µg	320 µg	160 µg ⁵⁾

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

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

3) 1 日 1 回 50 µg 吸入投与が COPD の適応で承認済み

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

5) QVM149 と対応する QMF149 で、MF の気管支へ到達可能な微粒子量 (fine particle mass, FPM) が一致するよう、MF の用量を調整した。QVM149 及び QMF149 中のインダカテロール及びグリコピロニウムに用量調整は不要。

1.3.1.2 インダカテロール及びグリコピロニウムの用量選択

QVM149 の 1 日用量の単剤成分は、COPD (インダカテロール: Concept1 を用いて 150 µg 投与、グリコピロニウム: Concept1 を用いて 50 µg 投与) の適応で承認されている。

喘息患者における臨床試験の結果、インダカテロール酢酸塩はマレイン酸塩と比較して吸入後の咳の発生率が低いため、QVM149 に使用された。また、2 製剤の吸入後の有効性及び全身曝露量は同程度であることが示された (QVM149B2203 試験及び QAB149D2301 試験)。

インダカテロール及びグリコピロニウムの投与量選択の詳細については「2.7.3 臨床的有効性」に記載する。

1.3.1.3 MF の用量選択

ツイストヘラーを用いた MF の投与 (以下、MF ツイストヘラー) と Concept1 を用いた MF の投与 (以下、MF Concept1) では、吸入器及び製剤の両方が異なる (2.3.P.2.2.1)。ツイストヘラ

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

Concept1 を用いた MF の投与

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

[REDACTED]
[REDACTED]において、[REDACTED]
[REDACTED] µg [REDACTED] [REDACTED] µg であ
った。[REDACTED]ため [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]において [REDACTED]と考えら
れた。

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

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

QMF149 及び QVM149 中の MF 用量

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

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]
[REDACTED]によるものであり、[REDACTED]
[REDACTED]によるものである。QMF149 と QVM149 で MF の FPM を同等とするため、QVM149
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）。

喘息患者を対象とした第 III 相試験では、QVM149 と MF ツイストヘラーの対応する MF 用量間で、同程度の血漿中 MF トラフ濃度 (C_{trough,ss}) が示された (2.7.1-3.1.4 項)。また、健康被験者を対象とした試験では、QVM149 の各成分間に薬物間相互作用は認められなかった (QVM149B2102 試験)。

1.3.2 薬物動態

QVM149 の臨床 PK 評価は、過去に承認された単剤の臨床 PK 評価を参照した。本項では、新たに得られた情報を要約する。

1.3.2.1 インダカテロール、グリコピロニウム及び MF の薬物動態学的相互作用

定常状態における QVM149 の各成分の全身曝露量 (C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,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。QVM149 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。QVM149 を 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 の定常状態における最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max,ss}) (中央値) はそれぞれ 15 分、5 分及び 1 時間であった。QVM149 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 単剤の投与間で最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) に差は認められなかった (QVM149B2102 試験)。

Concept1 を用いて QVM149 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。

1.3.2.2 インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の比較

Concept1 を用いてインダカテロール酢酸塩単剤又はインダカテロールマレイン酸塩単剤を吸入投与したときのインダカテロールの全身曝露量 (C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss}) は、インダカテロール酢酸塩と、インダカテロールマレイン酸塩間で同程度であった (QVM149B2203 試験)。

1.3.2.3 健康被験者と喘息患者間における全身曝露量の比較

QVM149 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 (C_{max,ss}, AUC_{0-24h,ss} 及び C_{min,ss}) に臨床的に意味のある差は認められなかった (5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report, QVM149B2102 試験)。

1.3.2.4 喘息患者と COPD 患者間におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの C_{trough,ss} の比較

喘息患者における QVM149 150/50/80 µg 及び QVM149 150/50/160 µg 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 C_{trough,ss} 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 C_{trough,ss} と同程度であった (5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report)。

1.3.2.5 MF の血漿中トラフ濃度 (QVM149, QMF149 及び MF の比較)

喘息患者における MF の $C_{trough,ss}$ は、QVM149 の 2 用量それぞれにおいて (QVM149 150/50/80 μg , QVM149 150/50/160 μg)、対応する MF 用量の QMF149 (QMF149 150/160 μg , QMF149 150/320 μg) 及び MF (400, 800 μg ツイストヘラー) 間で同程度であった (5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report, 2.7.1-3 項)。

1.3.2.6 共変量の影響

QVM149 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 , V_c/F , Q/F 及び V_p/F (末梢コンパートメント) に対して、体重、年齢、性別、人種 (民族)、喫煙状態、並びにベースラインの推定糸球体濾過量 ($eGFR$) 及び FEV_1 は臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった (5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report)。

1.3.2.7 部分集団における薬物動態及び薬物間相互作用

各成分間の薬物間相互作用を検討した QVM149B2102 試験の結果、並びに喘息患者の定常状態における QVM149 の各成分の $C_{trough,ss}$ が QVM149 と単剤で同程度であった第 III 相試験 (QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験) の結果から、部分集団 (肝障害及び腎障害患者) 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 QVM149 に外挿することができると考えられる。

1.3.2.8 民族の影響

日本人及び白人健康被験者を対象とした試験 (QVM149B1101 試験)、並びに喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report) において、QVM149 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 の全身曝露に民族の影響は認められなかった。

1.3.3 薬力学

QVM149 は、LABA (インダカテロール) 及び LAMA (グリコピロニウム) による気管支拡張効果と ICS (MF) による抗炎症作用を併せ持つ。QVM149 の開発プログラムでは、QVM 中用量及び高用量 (1 日 1 回投与) は、対応する用量の QMF149 (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。

1.3.3.1 主要な薬理作用

投与直後の 1 秒量 (FEV_1)

投与開始当日 (Day 1) の投与後 5 分から気管支拡張効果を示した (QVM149B2302 試験)。

- Day 1 の投与後 5 分の FEV_1 のベースラインからの変化量 (LS mean) は、QVM 高用量群で 0.176 L, QMF 高用量群で 0.126 L, QVM 中用量群で 0.179 L, QMF 中用量群で 0.124 L, S/F 50/500 μg 群で 0.062 L であった。

- Day 1 の投与後 5 分の FEV₁ のベースラインからの変化量の群間差 (LS mean) は、QVM 高用量群 – QMF 高用量群で 0.050 L, QVM 中用量群 – QMF 中用量群で 0.055 L, QVM 高用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.114 L, QVM 中用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.117 L であり、いずれも改善の程度は QVM 群の方が大きかった ($p < 0.001$)。

FEV₁ の 24 時間プロフィール

投与後 24 時間までの FEV₁ の加重平均値の 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 (QVM149B2208 試験)。また、投与後 24 時間までのトラフ FEV₁ 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 (QVM149B2302 試験)。

ピーク FEV₁

ピーク FEV₁ (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 (QVM149B2208 試験)。

朝及び夕投与時の FEV₁

Day 14 の FEV₁ AUC_{0-24h} 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 (QVM149B2209 試験)。また、朝投与と夕投与の比較では、FEV₁ AUC_{0-24h} 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 FEV₁ を改善した。

効果減弱

投与後 4 週, 12 週及び 26 週の pre-dose FEV₁ のベースラインからの変化量の群間差 (LS mean) は、QVM 高用量群 – QMF 高用量群で 0.058~0.068 L, QVM 中用量群 – QMF 中用量群で 0.033~0.053 L であり、効果減弱することなく 26 週間にわたり呼吸機能 (トラフ FEV₁) の改善が持続した (QVM149B2302 試験)。

1.3.3.2 副次的薬理作用

QVM149 とその成分の単剤投与時の副次的薬理作用を評価するための新たな試験は実施しなかったが、QVM149 及びその単剤成分の開発中に、心拍数補正 QT 間隔 (QTc) 並びにグルコース及びカリウム濃度に関連する QVM149 の副次的薬理作用は認められなかった。

1.3.4 曝露-反応関係

QVM149 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。

2 個々の試験結果の要約

本項では、健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験の結果を要約する。安全性の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。なお、特記した場合を除き、トラフ FEV₁ は投与後 23 時間 10 分と 23 時間 45 分の FEV₁ の平均値と定義した。

2.1 インダカテロール単剤

2.1.1 健康被験者における試験

該当なし。

2.1.2 喘息患者における試験

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

QVA149A2210 試験

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、6 期、6 投与順序のクロスオーバー試験であり、持続型喘息患者 91 名を対象に、ICS 併用下（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 1 日 2 回）でインダカテロールマレイン酸塩 5 用量（37.5 µg, 55 µg, 75 µg, 及び 150 µg をそれぞれ 1 日 1 回, 27.5 µg 1 日 2 回）を Concept1 を用いて 1 日投与したときの有効性（主要評価項目：FEV₁ AUC_{0-24h}）及び安全性を評価した。なお、各投与期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値（標準偏差：SD）は 68.6% (9.93) であり、気道可逆性の平均値（SD）は 23.9% (10.67) であった。

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

FEV₁ AUC_{0-24h} の各投与期のベースラインからの変化量（LS mean）は、インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べて有意に改善し（ $p < 0.001$ ），その改善効果は 150 µg 投与で最も大きかった。FEV₁ AUC_{0-24h} の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差 [LS mean (95%信頼区間：95% CI)] は、150 µg 群 - 75 µg 群で 0.043 (0.014, 0.073) L, 75 µg 群 - 37.5 µg 群で 0.045 (0.015, 0.074) L であり、用量反応性が認められた。副次評価項目である FEV₁ AUC_{0-12h}, FEV₁ AUC_{12-24h}, トラフ FEV₁（投与後 23 時間 15 分と 23 時間 45 分の FEV₁ の平均値），ピーク FEV₁ 及び FVC AUC_{0-24h} の各投与期のベースラインからの変化量についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

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

Variable (units)	Treatment difference of 150 µg, 75 µg, and 37.5 µg indacaterol maleate vs. placebo LS Mean (95% CI); p < 0.001 for all analyses		
	Indacaterol maleate 150 µg od	Indacaterol maleate 75 µg od	Indacaterol maleate 37.5 µg od
Primary endpoint			
FEV ₁ AUC _{0-24h} (L)	0.187 (0.157, 0.216)	0.143 (0.114, 0.173)	0.099 (0.069, 0.128)
Secondary endpoints			
Trough FEV ₁ (L)	0.184 (0.148, 0.219)	0.138 (0.103, 0.173)	0.105 (0.069, 0.140)
Peak FEV ₁ (L)	0.189 (0.159, 0.218)	0.132 (0.102, 0.161)	0.091 (0.061, 0.120)
FVC AUC _{0-24h} (L)	0.131 (0.094, 0.168)	0.104 (0.067, 0.141)	0.069 (0.033, 0.106)

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

Note: The data for the indacaterol maleate doses 55 µg od and 27.5 µg bid are not shown here, as they are not relevant for this submission. Change from baseline (period baseline) is presented for FEV₁.

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

QAB149B2357 試験

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照の並行群間比較試験であり、持続型喘息患者 511 名を対象に、ICS 併用下でインダカテロールマレイン酸塩 4 用量（18.75 µg, 37.5 µg, 75 µg, 及び 150 µg 1 日 1 回）を Concept1 を用いて 14 日間投与したときの有効性（主要評価項目：Day 15 のトラフ FEV₁）及び安全性をプラセボ及びサルメテロール 50 µg 1 日 2 回（ディスカスを使用）と比較した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 70.1%（10.79），気道可逆性の平均値（SD）は 22.4%（11.12）であった。

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

プラセボとの比較において、Day 15 のトラフ FEV₁ の差はインダカテロール 75 µg 群で最も大きく、群間差は 0.17 L であった。Day 15 のトラフ FEV₁ の群間差は、150 µg 群－プラセボ群で 0.12 L、サルメテロール群－プラセボ群で 0.13 L と同程度であった。トラフ FEV₁ の 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群のプラセボ群との群間差は小さく、それぞれ 0.09 L 及び 0.11 L であった。副次評価項目である Day 2 と Day 14 のトラフ FEV₁、ピーク FEV₁ 及び FEV₁ AUC のプラセボ群との群間差についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

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

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

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

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

2.1.2.2 喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩の用量検討

QMF149E2203 試験

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の並行群間比較試験であり、持続型喘息患者 335 名（日本人 74 名を含む）を対象に、ICS（MF 200 µg 1 日 1 回）併用下でインダカテロール酢酸塩 75 µg 及び 150 µg を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 12 週間投与したときの有効性（主要評価項目：投与後 12 週のトラフ FEV₁）、安全性及び薬物動態を評価した。本試験では投与 1 日目及び 14 日目の投与前 25 分、投与後 15 及び 30 分、1、2、4 及び 6 時間（6～8 時間）、及び 23 時間 35 分にフル PK 用の血液を採取した。また、投与 1、14、29、57 及び 84 日目の投与前 25 分に、全被験者から血漿中トラフ濃度測定用の血液をスパースサンプリングで採取した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 62.0%（9.97）、気道可逆性の平均値（SD）は 28.2%（17.23）であった。

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

投与後 12 週のトラフ FEV₁ の群間差 [LS mean (95% CI)] は、150 µg 群－プラセボ群で 0.106 (0.0403, 0.1722) L、75 µg 群－プラセボ群で 0.080 (0.0133, 0.1471) L であり、いずれの用量もプラセボに比べて有意に改善した。Day 2 から投与後 12 週までのすべての評価ポイントで、トラフ FEV₁ の改善の程度は 75 µg 群に比べて 150 µg 群で大きかった。投与後 12 週の ACQ-5（Asthma Control Questionnaire-5）スコアはインダカテロール群とプラセボ群で大きな違いはみられなかったものの、いずれの投与群でも約 70%の被験者で臨床的に意味のある改善（0.5 以上の低下）が認められた。その他の副次評価項目であるピークフロー（PEF：peak expiratory flow）及びレスキュー薬の使用については主要評価項目の結果と同様、改善の程度は 150 µg 群の方が大きかった。

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

Variable (units)	Treatment difference vs. placebo LS mean (95% CI; p-value)	
	Indacaterol acetate 150 µg	Indacaterol acetate 75 µg
Primary endpoint		
Trough FEV ₁ (L) at Week 12	0.106 (0.0403, 0.1722; p = 0.002)	0.080 (0.0133, 0.1471; p = 0.019)
Secondary endpoints		
Trough/pre-dose FEV ₁ (L) - Day 2	0.153 (0.0989, 0.2068; p < 0.001)	0.086 (0.0314, 0.1399; p = 0.002)
Trough/pre-dose FEV ₁ (L) - Day 15	0.130 (0.0711, 0.1885; p < 0.001)	0.100 (0.0409, 0.1594; p < 0.001)
Trough/pre-dose FEV ₁ (L) - Day 29	0.139 (0.0757, 0.2028; p < 0.001)	0.123 (0.0591, 0.1871; p < 0.001)
Trough/pre-dose FEV ₁ (L) - Day 57	0.128 (0.0628, 0.1938; p < 0.001)	0.082 (0.0156, 0.1479; p = 0.016)
Peak FEV ₁ (L) at Week 12	0.188 (0.1168, 0.2590; p < 0.001)	0.131 (0.0592, 0.2018; p < 0.001)
FEV ₁ AUC _{5min-4h} (L) at Week 12	0.190 (0.1211, 0.2588; p < 0.001)	0.133 (0.0635, 0.2015; p < 0.001)
Morning PEF (L/Min) at 8-12 weeks *	17.80 (5.513, 30.085; p = 0.005)	12.82 (0.564, 25.076; p = 0.040)
Evening PEF (L/Min) at 8-12 weeks *	26.13 (13.853, 38.399; p < 0.001)	16.34 (4.085, 28.593; p = 0.009)

Variable (units)	Treatment difference vs. placebo LS mean (95% CI; p-value)	
	Indacaterol acetate 150 µg	Indacaterol acetate 75 µg
Primary endpoint		
ACQ-5 at Week 12	0.10 (-0.104, 0.311; p = 0.329)	-0.01 (-0.220, 0.203; p = 0.936)
Rescue medication (puffs/day) at Week 12	-0.32 (-0.670, 0.031; p = 0.074)	-0.23 (-0.574, 0.122; p = 0.202)
Percentage of days with no rescue medication at Week 12	7.25 (0.048, 14.442; p = 0.048)	5.15 (-2.019, 12.316; p = 0.159)

Source: 5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-1.11a2, Table 14.2-2.2.2, Table 14.2-1.14a.2, Table 14.2-1.15a.2, Table 14.2-1.16a.2, Table 14.2-1.17, Table 14.2-1.18, Table 14.2-4.2a2, Table 14.2-4.2b2, Table 14.2-5.2a2, Table 14.2-5.2b2, Table 14.2-5.2c2, Table 14.2-5.4.2

* During last 4 weeks of treatment phase

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

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

インダカテロールの平均血漿中濃度はいずれの用量とも投与後速やかに上昇し, Tmax の中央値は 0.250~0.309 時間であった。投与初日及び 14 日目の曝露量 (AUClast 及び Cmax) は, インダカテロール 75 µg 群及び 150 µg 群間で用量に依存した増加を示した。また, 投与初日及び 14 日目におけるインダカテロールの曝露量はいずれの用量でも日本人と外国人間でほぼ同程度であった (5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-9.1j1)。

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

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

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

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

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

QVM149B2203 試験

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期、6 投与順序のクロスオーバー試験であり、持続型喘息患者 54 名を対象に、ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩 150 µg を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 14 日間投与したときの有効性（主要評価項目：Day 14 のトラフ FEV₁）、安全性及び薬物動態を評価した。なお、各投与期の間に 7～14 日間の休薬期間を設けた。本試験では投与 14 日目の投与直前、投与後 5, 10, 15 及び 30 分、1, 2, 4, 8 及び 12 時間、及び第 3 期の投与 14 日目の投与後 24 時間にフル PK 用の血液を採取した。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 71%（11）、気道可逆性の平均値（SD）は 21%（10）であった。

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

投与後 14 日のトラフ FEV₁ のプラセボとの群間差 [LS mean (95% CI)] は、酢酸塩 150 µg 群－プラセボ群で 0.146 (0.090, 0.203) L、マレイン酸塩 150 µg 群－プラセボ群で 0.186 (0.129, 0.243) L であり、いずれもプラセボに比べて有意に改善した（p < 0.001）。酢酸塩とマレイン酸塩の比較（酢酸塩 150 µg 群－マレイン酸塩 150 µg 群）では、トラフ FEV₁ の群間差 [LS mean (95% CI)] は -0.0398 (-0.0942, 0.0147) L であり、大きな違いはみられなかった。副次評価項目である FEV₁ AUC_{0-4h}、ピーク FEV₁、ピーク FEV₁ に達するまでの時間、Day 8～14 の PEF（朝、夕、全体）、レスキュー薬の使用回数については主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

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

Variables (units)	LS mean treatment difference vs. placebo (95% CI); p-value	
	Indacaterol maleate 150 µg	Indacaterol acetate 150 µg
Primary endpoint		
Trough FEV ₁ (L)	0.186 (0.129, 0.243); p < 0.001	0.146 (0.090, 0.203); p < 0.001
Secondary endpoints		
FEV ₁ AUC _{0-4h} (L)	0.248 (0.186, 0.310); p < 0.001	0.245 (0.183, 0.307); p < 0.001
Peak FEV ₁ (L)	0.251 (0.191, 0.310); p < 0.001	0.230 (0.171, 0.290); p < 0.001
Morning PEF (L/min)	30.9 (21.7, 40.1); p < 0.001	29.6 (20.4, 38.8); p < 0.001
Evening PEF (L/min)	34.8 (27.0, 42.6); p < 0.001	32.7 (24.9, 40.5); p < 0.001

Variables (units)	LS mean treatment difference vs. placebo (95% CI); p-value	
	Indacaterol maleate 150 µg	Indacaterol acetate 150 µg
Overall PEF (L/min)	33.0 (25.6, 40.3); p < 0.001	30.8 (23.5, 38.2); p < 0.001
Morning number of puffs of rescue medication (puffs/day)	-0.26 (-0.42, -0.09); p = 0.003	-0.24 (-0.41, -0.08); p = 0.005
Evening number of puffs of rescue medication (puffs/day)	-0.19 (-0.37, -0.01); p = 0.042	-0.20 (-0.38, -0.02); p = 0.033
Overall number of puffs of rescue medication (puffs/day)	-0.42 (-0.73, -0.11); p = 0.009	-0.42 (-0.73, -0.11); p = 0.008

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

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

インダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩を反復投与したときの投与 14 日目の C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} を比較した。C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} の幾何平均値の比 (酢酸塩投与時/マレイン酸塩投与時) は、それぞれ 0.891 [90% CI : 0.847, 0.939] 及び 0.897 [90% CI : 0.854, 0.942] であった (5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2)。C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} とともに生物学的同等性の基準域 0.80~1.25 の範囲内であり、インダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩間の同等性が示された。

QAB149D2301 試験

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期、4 投与順序のクロスオーバー試験であり、持続型喘息患者 30 名を対象に、ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩、マレイン酸塩及びキシナホ酸塩 (インダカテロールとして 400 µg) を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 7 日間投与したときの有効性 (主要評価項目: 投与後 7 日のトラフ FEV₁)、安全性及び薬物動態を評価した。なお、各投与期の間に 7 日間以上 (第 4 期は 3~5 日間) の休薬期間を設けた。本試験では各期の投与 7 日目の投与前, 投与後 15, 30 分, 1, 2, 4, 12, 及び 24 時間に PK 用の血液を採取した。

スクリーニング時の FEV₁, FVC 及び FEF_{25-75%} の平均値 (SD) はそれぞれ 2.508 (0.634) L, 3.936 (0.885) L 及び 1.485 (0.582) L/sec であった。

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

Day 7 のトラフ FEV₁ の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差 [LS mean (90% CI)] は、酢酸塩投与－プラセボ投与で 0.212 (0.112, 0.311) L, マレイン酸塩投与－プラセボ投与で 0.208 (0.107, 0.308) L, キシナホ酸塩投与－プラセボ投与で 0.216 (0.115, 0.361) L であり、いずれもプラセボに比べて有意に改善した ($p < 0.001$)。塩違いのインダカテロールの投与間の比較では、トラフ FEV₁ の各投与期のベースラインからの変化量にほとんど違いはみられなかった ($p > 0.8$)。副次的評価項目である Day 1 のトラフ FEV₁ の各投与期のベースラインからの変化量, Day 1 及び Day 7 の FEV₁ AUC_{0-4h}, Day 7 の PEF についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。いずれの塩も Day 7 投与後のピーク FEV₁ までの時間は 2 時間であった。

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

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

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

インダカテロール酢酸塩, マレイン酸塩及びキシナホ酸塩 (インダカテロールとして 400 µg) を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は酢酸塩投与で 27% (8/30 名), マレイン酸塩投与で 31% (9/29 名), キシナホ酸塩投与で 35% (10/29 名), プラセボ投与で 28% (8/29 名) であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。発現率が最も高かった有害事象は頭痛及び咳嗽であった。Day 1 の吸入 5 分以内の咳嗽の発現率はマレイン酸塩投与で 58.6% (17/29 名) であったが、酢酸塩及びキシナホ酸塩ではそれぞれ 6.7% 及び 10.3% と低かった。死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。キシナホ酸塩の 1 名で高度の有害事象 (咽頭浮腫, 多汗症, 充血), 中等度の腹痛及び下痢, 軽度の呼吸困難を認め投与中止となったが、治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値, バイタルサイン及び ECG について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

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

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

(90% CI) はそれぞれ 0.975 (0.908, 1.05) 及び 0.949 (0.884, 1.02) , Cmax はそれぞれ 0.976 (0.885, 1.08) 及び 0.885 (0.802, 0.976) であった (Table 2-7)。

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

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

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

— : 該当なし

2.2 グリコピロニウム単剤

2.2.1 健康被験者における試験

該当なし。

2.2.2 喘息患者における試験

2.2.2.1 喘息患者（日本人患者を含む）を対象としたグリコピロニウムの用量検討 (QVM149B2204)

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期、6 投与順序のクロスオーバー試験であり、LABA/ICS による治療中の持続型喘息患者 148 名（日本人 16 名を含む）を対象に、ICS 併用下〔無作為化までに LABA は短時間作動性 β_2 刺激薬（SABA ; レスキュー薬として使用）に変更〕でグリコピロニウム 25 µg 及び 50 µg を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 7 日間投与したときの有効性（主要評価項目：投与後 7 日のトラフ FEV₁）、安全性及び薬物動態を評価した。なお、各投与期の間に 10 日間（最大 14 日間まで延長可能）の休薬期間を設けた。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値 (SD) は 65.6% (7.71) , 気道可逆性の平均値 (SD) は 23.6% (10.24) であった。ほとんどの被験者は LABA/低用量 ICS (49.3%) 又は LABA/中用量 ICS (42.6%) のいずれかで治療中であった。

グリコピロニウム 50 µg 及び 25 µg 1 日 1 回、7 日間投与したときの有効性の概要を Table 2-8 に示す。

投与後 7 日のトラフ FEV₁ のプラセボとの投与間差 [LS mean (95% CI)] は、50 µg 投与で 0.089 (0.047, 0.132) L, 25 µg 投与で 0.090 (0.047, 0.132) L であり、いずれもプラセボに比べて有意に改善した (p < 0.001, 線形混合効果モデル)。副次評価項目である FEV₁ AUC, トラフ

FVC, FVC AUC, PEF についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。用量間（50 µg 投与と 25 µg 投与）の比較では、有効性の結果は投与間で概ね同程度であった。また、日本人被験者における有効性の結果は、全体集団の結果と類似していた。日本人被験者における投与後 7 日のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は 50 µg 投与で 0.135 L, 25 µg 投与で 0.151 L, プラセボ投与で 0.073 L であった。

Table 2-8 喘息患者にグリコピロニウムを 7 日間投与したときの有効性の概要
(QVM149B2204)

Variables (units)	LS mean treatment difference to placebo (95% CI); p-value	
	Glycopyrronium 50 µg	Glycopyrronium 25 µg
Primary endpoint on Day 7/8		
Trough FEV ₁ (L)	0.089 (0.047, 0.132); p < 0.001	0.090 (0.047, 0.132); p < 0.001
Selected Secondary endpoints on Day 7/8		
FEV ₁ AUC _{5min-23h45min} (L)	0.139 (0.106, 0.173); p < 0.001	0.146 (0.112, 0.179); p < 0.001
Peak FEV ₁ during 4 h post dose (L)	0.164 (0.127, 0.201); p < 0.001	0.174 (0.137, 0.211); p < 0.001
Morning PEF (L/min)	25.51 (19.22, 31.79); p < 0.001	24.29 (17.99, 30.59); p < 0.001
Evening PEF (L/min)	30.95 (25.07, 36.82); p < 0.001	29.37 (23.47, 35.26); p < 0.001
Daily puffs of rescue medication	-0.15 (-0.31, 0.00); p = 0.053	-0.11 (-0.27, 0.05); p = 0.163

Source: 5.3.4.2-6-QVM149B2204 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.5, Table 14.2-2.7, Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.3, Table 14.2-3.1

グリコピロニウム（50 µg 及び 25 µg）を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は 50 µg 投与で 12.9%（19/147 名），25 µg 投与で 11.6%（17/146 名），プラセボ投与で 13.7%（20/146 名）であり，投与間で同程度であった。発現率が最も高かった有害事象は頭痛，上咽頭炎及び上気道感染であった。有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であった。高度の有害事象が 25 µg 投与で 2 名（喘息，自殺既遂），プラセボ投与で 1 名（失神）に発現したが，50 µg 投与では認められなかった。SAE が 50 µg 投与で 1 名（膝蓋大腿痛症候群），25 µg 投与で 1 名（自殺既遂）の計 2 名に発現したが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。中止に至った副作用は認められなかった。日本人被験者で発現した有害事象は鼻咽喉炎の 1 名のみであり，治験薬との関連はなしと判断された。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG について，臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.3 MF 単剤

2.3.1 健康被験者における試験

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

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

パート 1 では，24 名に投与期 A から E まで順に投与を行った。投与期 A ではツイストヘラーを用いて MF 400 µg (2 × 200 µg) を単回吸入投与，投与期 B, C, D, 及び E では Concept1 を用いて MF 50 µg, 100 µg (2 × 50 µg), 200 µg, 及び 400 µg (2 × 200 µg) を単回吸入投与した。パート 2 では，8 名に投与期 F, G の順に投与を行い，投与期 F では MF 800 µg を単回経口投与し，投与期 G では MF 800 µg を活性炭とともに単回併用経口投与した。投与期 H 及び I では Concept1 で MF を単回吸入投与したときの活性炭の影響の検討を計画していたが，活性炭併用下で経口投与したとき，消化管吸収が 85%以上の阻害を示さなかったため，投与期 H 及び I は実施しなかった。

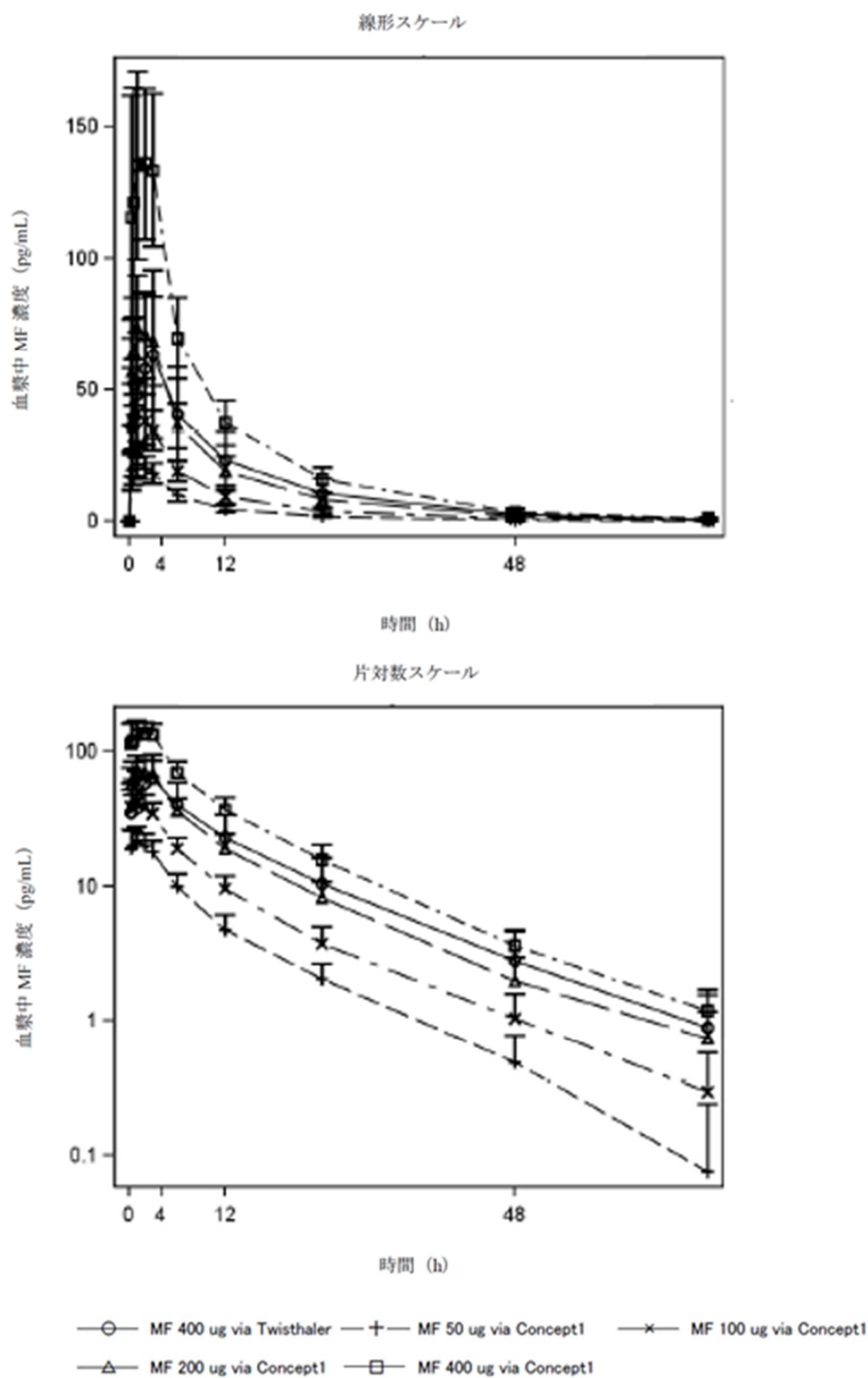
1) パート 1

Concept1 又はツイストヘラーにより MF を単回吸入投与したときの血漿中 MF 濃度推移を [Figure 2-1](#)に，PK パラメータを [Table 2-9](#)に示す。

Concept1 及びツイストヘラーにより MF を投与したとき，投与後 3 時間以内に C_{max} に達した。Concept1 により MF 50～400 µg を投与したときの T_{max} の中央値は 0.375～2.00 時間であり，ツイストヘラーにより MF 400 µg 投与したときは 3.00 時間であった。Concept1 により MF 50～400 µg を投与したとき，AUC は用量に比例して増加した。MF の消失半減期 (elimination half life, T_{1/2}) は 12～13 時間であり，Concept1 及びツイストヘラー間で同程度であった。

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

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



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

血漿中 MF 濃度は、Mean $\pm$ SD (線形スケール) 又は Mean + SD (片対数スケール) で示した。

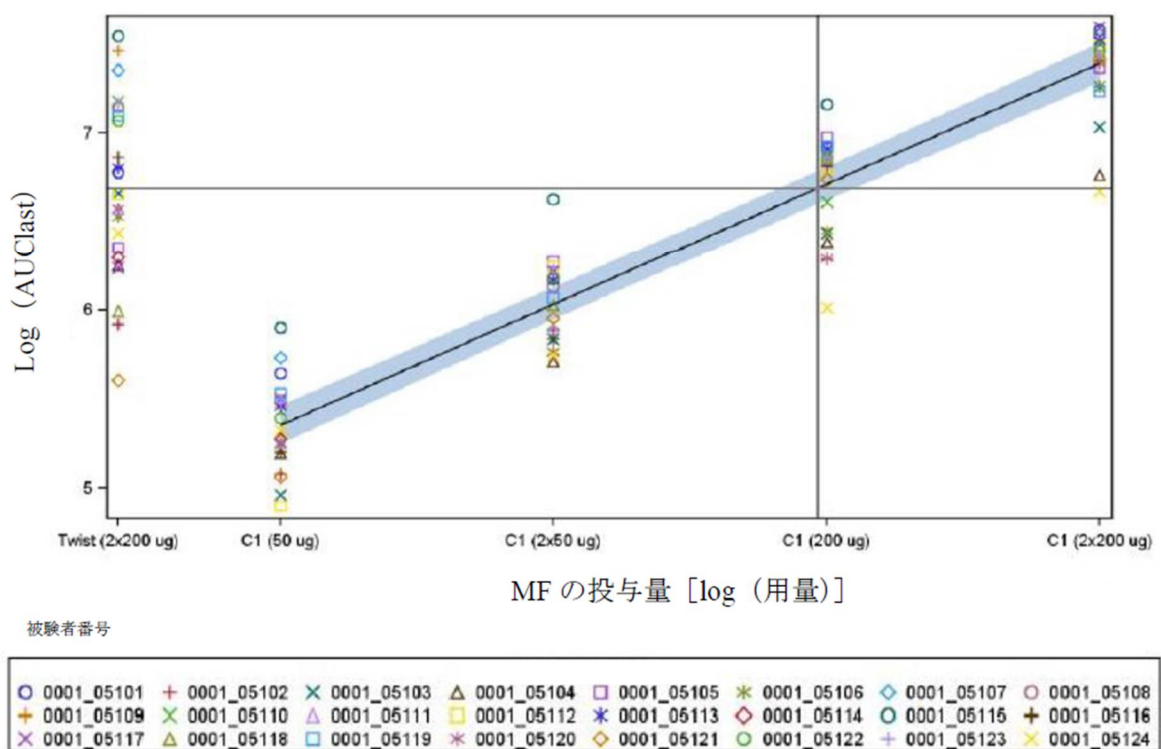
MF 400 μ g (ツイストヘラー) (n = 24) , MF 50 μ g (Concept1) (n = 21) , MF 100 μ g (Concept1) (n = 22) ,
MF 200 μ g (Concept1) (n = 20) , MF 400 μ g (Concept1) (n = 20)

Table 2-9 健康被験者に Concept1 又はツイストヘラーを用いて MF を単回吸入投与したときの PK パラメータ (QMF149E2101 試験)

PK パラメータ (単位)	要約統計量	MF 400 µg ツイストヘラー N = 24	MF 50 µg Concept1 N = 24	MF 100 µg Concept1 N = 22	MF 200 µg Concept1 N = 20	MF 400 µg Concept1 N = 20
C _{max} (pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	64.8 (32.3)	23.4 (5.80)	44.1 (10.4)	76.5 (19.5)	148 (38.4)
	CV (%)	49.8	24.7	23.7	25.5	25.9
AUC _{0-24h} (h·pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	699 (330)	185 (40.2)	358 (80.5)	687 (171)	1330 (272)
	CV (%)	47.3	21.7	22.5	25.0	20.5
AUC _{inf} (h·pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	924 (450)	226 (56.2)	440 (109)	862 (231)	1630 (343)
	CV (%)	48.7	24.9	24.7	26.7	21.0
AUC _{last} (h·pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	904 (440)	217 (56.0)	430 (105)	847 (224)	1600 (340)
	CV (%)	48.7	25.8	24.5	26.4	21.3
T _{max} (h)	n	24	21	22	20	20
	Median (Min, Max)	3.00 (0.500, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	0.375 (0.250, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	2.00 (0.250, 3.00)
T _{1/2} (h)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	13.2 (1.92)	11.6 (3.30)	12.6 (2.47)	13.0 (2.01)	12.1 (2.28)
	CV (%)	14.5	28.5	19.6	15.5	18.8

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

SD = 標準偏差, CV = 変動係数

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

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

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

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

2) パート 2

健康被験者に MF を単回経口投与 (活性炭非併用) 又は MF と活性炭を単回併用経口投与したときの PK パラメータを Table 2-10 に、活性炭非併用下に対する併用下での相対的バイオアベイラビリティを Table 2-11 に示す。

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

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

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

Table 2-10 健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用により単回経口投与したときの PK パラメータ (QMF149E2101 試験)

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

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

Table 2-11 健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用下で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ (QMF149E2101 試験)

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

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

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

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

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

2.3.2 喘息患者における試験

2.3.2.1 喘息患者（日本人を含む）を対象とした MF の用量検討

QMF149E2201 試験

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

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値（SD）は 62.2%（11.1），気道可逆性の平均値（SD）は 26.69%（14.70）であった。ベースライン時点で、466 名（63.1%）はコントロールが不十分、残りは部分的なコントロール状態の被験者であった。

投与後 4 週のトラフ FEV₁ の MF 80 C 群と MF 200 T 群との群間差（LS mean）は 0.068 L、97.5% CI の下限は -0.0000 L であった。また、トラフ FEV₁ の MF 320 C 群と MF 800 T 群との群間差（LS mean）は 0.025 L、97.5% CI の下限は -0.0427 L であった。いずれの投与群間の比較でも 97.5% CI の下限が -0.0900 L を上回ったことから、MF 80 C の MF 200 T に対する非劣性、MF 320 C の MF 800 T に対する非劣性が示された。本試験では、固定効果として投与群、性別、地域、喘息コントロールレベル、共変量としてベースラインの FEV₁ と年齢、変量効果として地域でネストした施設を解析モデルに含めた。トラフ FEV₁ に寄与する ICS 感受性の被験者割合に投与群間で不均等が認められたことから、ICS 感受性を共変量に加えて事後解析を実施した（5.3.3.1-QMF149E2201 試験-CSR addendum）。その結果、対応する投与群間でトラフ FEV₁ に大きな違いはなく、MF 80 C 群と MF 200 T 群との群間差 [LS mean (95% CI)] は 0.027 (-0.0342, 0.0890) L、MF 320 C 群と MF 800 T 群では 0.000 (-0.0598, 0.0608) L であった。同一吸入器を用いた場合の用量間の比較では、投与後 4 週のトラフ FEV₁ の群間差 [LS mean (95% CI)] は、MF 320 C 群 - MF 80 C 群で 0.048 (-0.0200, 0.1157) L、MF 800 T 群 - MF 200 T 群で 0.092 (0.0235, 0.1599) L であり、改善の程度はいずれも高用量群の方が大きかった。

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

すべての投与群で安全性及び忍容性が確認された。全体を通して有害事象の発現率は 17.7%～22.8% であり、投与群間で大きな違いはなかった。安全性プロファイルは MF 80 C 群と MF 200 T 群、MF 320 C 群と MF 800 T 群で類似していた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度

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

Concept1 により MF (80 µg 及び 320 µg) 又はツイストヘラーにより MF (200 µg 及び 800 µg) を 1 日 1 回反復吸入投与したときの投与 28 日目の MF の PK パラメータを Table 2-12 に示す。

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

Table 2-12 喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の MF の PK パラメータ (QMF149E2201 試験)

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

Source : 5.3.4.2-7-QMF149E2201 試験-Table 14.2-8.3

日本人喘息患者に、Concept1 により MF (80 µg 及び 320 µg) 又はツイストヘラーにより MF (200 µg 及び 800 µg) を 1 日 1 回反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 MF 濃度を Table 2-13 に示す。

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

(投与前及び投与 23 時間 35 分後) は、24 時間 PK プロファイルの検討で得られた結果と同程度であった (5.3.4.2-7-QMF149E2201 試験-Table 14.2-8.2)。

Table 2-13 日本人喘息患者に Concept1 又はツイストヘラーにより MF を反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 MF 濃度 (QMF149E2201 試験)

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

Source : 5.3.4.2-7-QMF149E2201 試験-Table 14.2-8.1j

2.4 QMF149 (インダカテロール酢酸塩及び MF)

2.4.1 健康被験者における試験

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

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

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

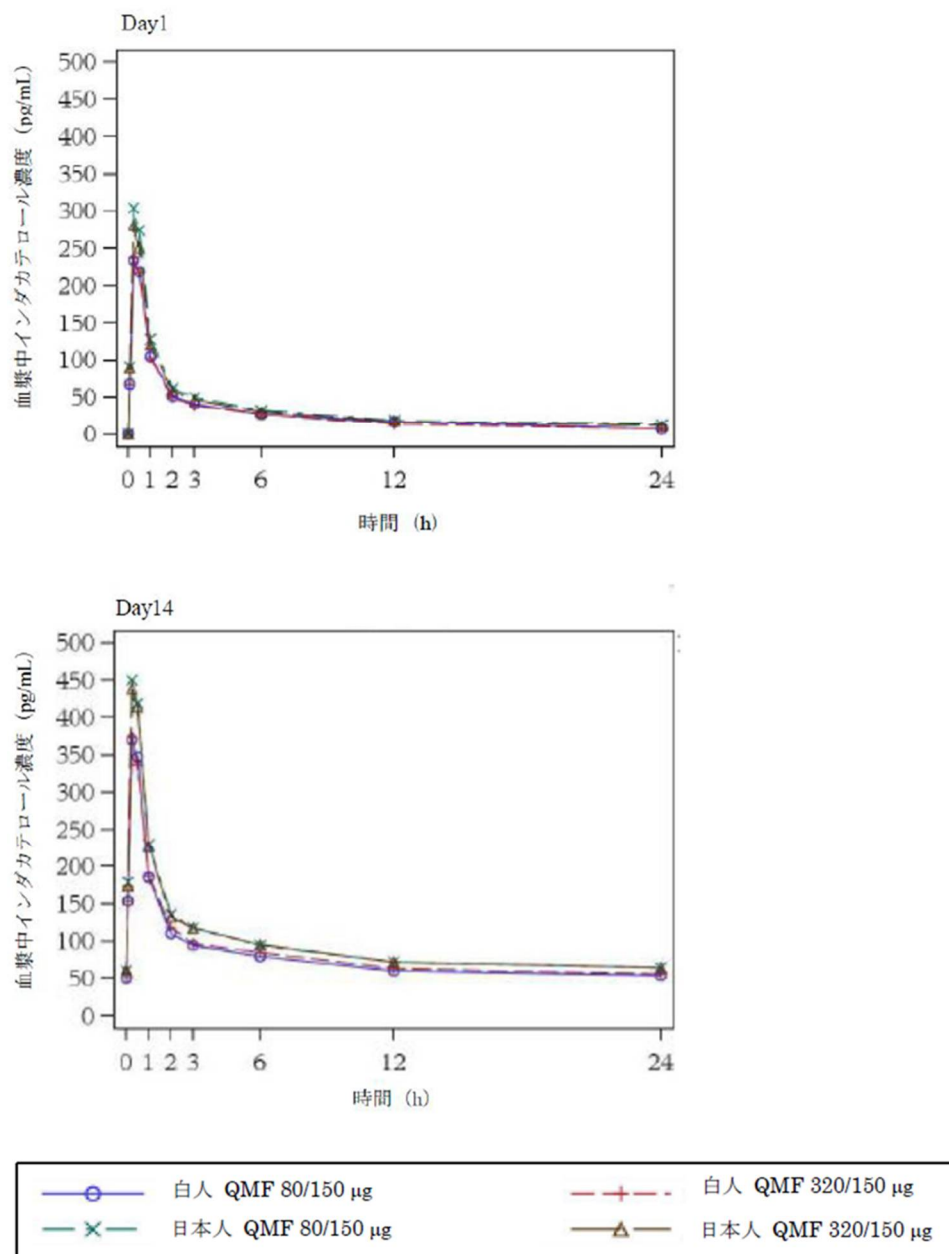
1) インダカテロール

QMF149 の低用量及び高用量を反復投与したときの投与初日及び 14 日目のインダカテロールの血漿中濃度推移を Figure 2-3 に、PK パラメータを Table 2-14 に示す。また、白人に対する日本人の曝露量の幾何平均値の比を Table 2-15 に示す (混合効果モデル解析による調整幾何平均値の結果。以降、同様)。

血漿中インダカテロールはすべての被験者で投与後 0.25~0.5 時間で C_{max} に達した (T_{max} の中央値 : 投与初日及び 14 日目ともに 0.25 時間)。血漿中濃度推移はいずれの用量でも、日本人と白人で類似していたが、血漿中濃度は白人と比較して日本人で高い傾向がみられた。累積率 (accumulation ratio, R_{acc}) は、AUC_{0-24h} で 2.80~3.16, C_{max} で 1.53~1.61 であった。

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

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



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

血漿中インダカテロール濃度は Mean で示した。白人 QMF 低用量 (80/150 µg) (n = 24), 白人 QMF 高用量 (320/150 µg) (n = 24), 日本人 QMF 低用量 (80/150 µg) (n = 24), 日本人 QMF 高用量 (320/150 µg) (n = 24)

Table 2-14 日本人及び白人健康被験者に QMF149 の低用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QMF149E1101 試験)

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

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

— : 該当なし

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

Table 2-15 白人に対する日本人の血漿中インダカテロールの PK パラメータの幾何平均値の比 (QMF149E1101 試験)

Day	用量	PK パラメータ (単位)	Adjusted geometric mean ^{a)}		幾何平均値の比 ^{a)} (日本人／白人)		
			日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QMF 80/150 µg	C _{max} (pg/mL)	300	235	1.28	1.14	1.43
		AUC _{0-24h} (h·pg/mL)	822	651	1.26	1.10	1.45
	QMF 320/150 µg	C _{max} (pg/mL)	273	232	1.18	1.05	1.32
		AUC _{0-24h} (h·pg/mL)	758	626	1.21	1.05	1.39
Day 14	QMF 80/150 µg	C _{max} (pg/mL)	450	364	1.23	1.11	1.38
		AUC _{0-24h} (h·pg/mL)	2260	1860	1.22	1.09	1.36
	QMF 320/150 µg	C _{max} (pg/mL)	431	362	1.19	1.07	1.33
		AUC _{0-24h} (h·pg/mL)	2240	1890	1.19	1.06	1.33

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

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

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2) MF

QMF149 の低用量及び高用量を反復投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の血漿中濃度推移を Figure 2-4 に、PK パラメータを Table 2-16 に示す。また、白人に対する日本人の曝露量の幾何平均値の比を Table 2-17 に、低用量に対する高用量の曝露量の幾何平均値の比を Table 2-18 に示す。

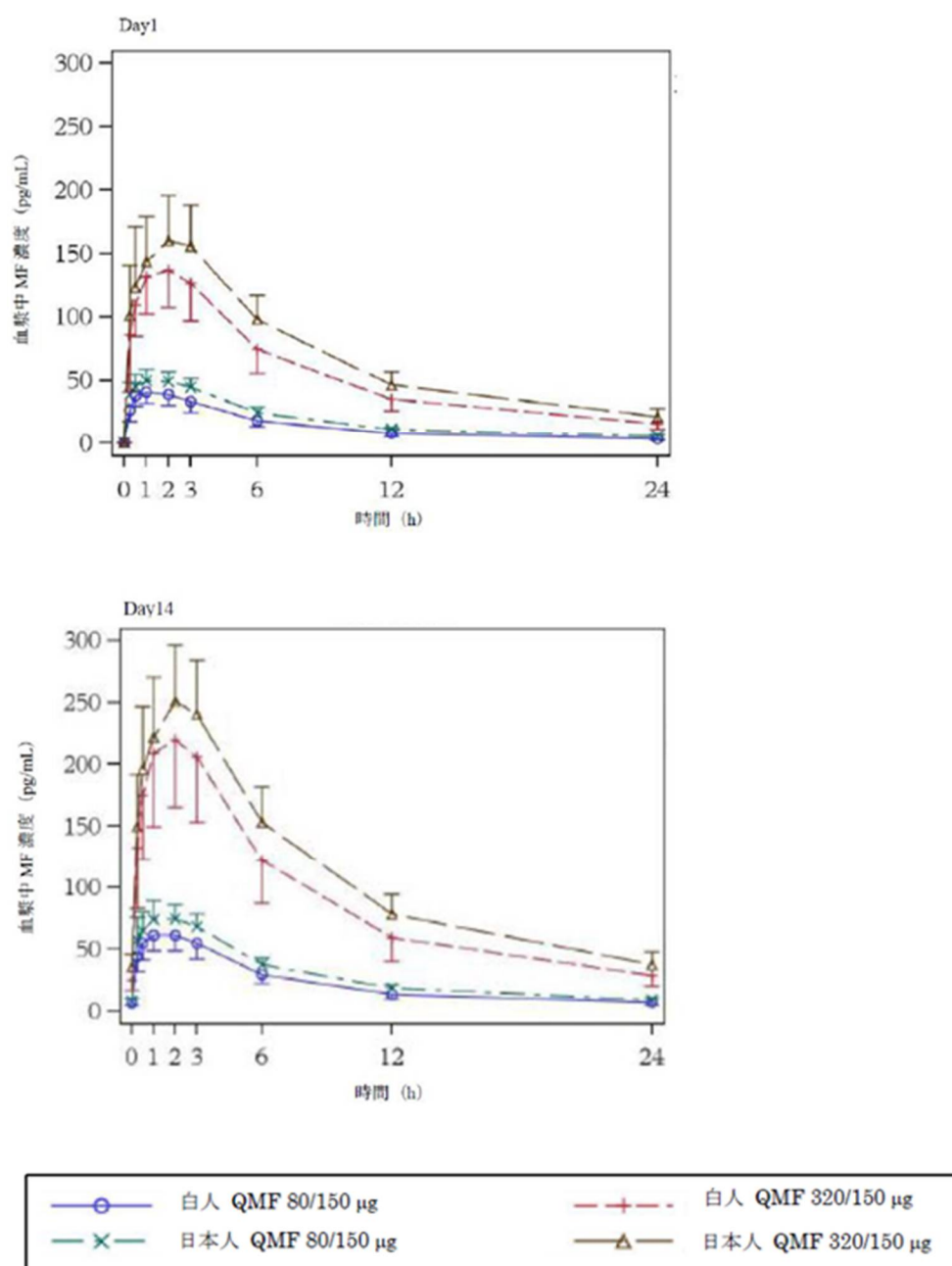
血漿中 MF はすべての被験者で投与後 3 時間以内に C_{max} に達した (T_{max} の中央値 : QMF149 低用量で 1.00～2.00 時間、QMF149 高用量で 2.00 時間)。血漿中濃度推移はいずれの用量でも、日本人と白人で類似していたが、血漿中濃度は白人と比較して日本人で高い傾向がみられた。R_{acc} は、AUC_{0-24h} で 1.61～1.71、C_{max} で 1.49～1.58 であった。

投与 14 日目の C_{max} の幾何平均値の比 (日本人／白人) (90% CI) は、低用量及び高用量でそれぞれ 1.24 (1.11, 1.38) 及び 1.17 (1.05, 1.30) であった。AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.30 (1.18, 1.44) 及び 1.26 (1.14, 1.39) であった。投与初日も同様の傾向が認められた。なお、共変量として年齢及び体重を含めた解析では、投与 14 日目の C_{max} の幾何平均値の比は、低用量及び高用量でそれぞれ 1.15 (1.02, 1.30) 及び 1.09 (0.97, 1.23)、AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.20 (1.07, 1.35) 及び 1.16 (1.03, 1.31) であった (5.3.3.1-1-QMF149E1101 試験-Table 14.2-1.6)。

投与 14 日目の血漿中 MF の AUC₀₋₂₄ の低用量に対する高用量の幾何平均値の比は、日本人 3.77 (3.55, 4.00)、白人 3.89 (3.66, 4.12) と、日本人及び白人ともに用量比 4 と同様の増加を示したが、C_{max} は日本人 3.28 (3.10, 3.48)、白人 3.47 (3.28, 3.67) と用量比を下回った。投与初日も同様であり、AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は日本人 3.70 (3.49, 3.93)、白人 3.96 (3.73,

4.21) と用量比に伴った増加を示したが、C_{max} は日本人 3.10 (2.89, 3.33) , 白人 3.40 (3.16, 3.65) と用量比を下回った。

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



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

血漿中 MF 濃度は、Mean + SD (日本人) 又は Mean - SD (白人) で示した。

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

Table 2-16 日本人及び白人健康被験者に QMF149 (低用量又は高用量) を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の PK パラメータ (QMF149E1101 試験)

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

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

— : 該当なし

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

Table 2-17 白人に対する日本人の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比 (QMF149E1101 試験)

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

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

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

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

Table 2-18 QMF149 の低用量に対する高用量の血漿中 MF の PK パラメータの幾何平均値の比 (QMF149E1101 試験)

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

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

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

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

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

健康被験者 64 名を対象に、Concept1 を用いて QMF149 高用量、インダカテロール単剤 150 μg と MF 単剤 320 μg の併用、インダカテロール単剤 150 μg 又は MF 単剤 320 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与し、定常状態におけるインダカテロール及び MF 間の薬物間相互作用を検討した。本試験は 4 つの投与期、4 つの投与順序から成り、各投与期に各薬剤を投与した。

1) インダカテロール

QMF149、インダカテロールと MF の単剤併用、又はインダカテロール単剤の反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータを Table 2-19 に、インダカテロールを単剤投与、MF と併用投与、MF との配合剤として投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量の比較を Table 2-20 に示す。

インダカテロール 150 μg 単剤投与時に対する QMF149 投与時におけるインダカテロールの $C_{\text{max,ss}}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ の幾何平均値の比 (90% CI) は、それぞれ 1.18 (1.12, 1.25) 及び 1.13 (1.09, 1.17) であり、インダカテロール単剤投与時と QMF149 投与時で同程度であった。インダカテロールと MF の単剤併用時に対する QMF149 投与時も同様に、インダカテロールと MF の単剤併用時と QMF149 投与時で同程度の結果であった。また、インダカテロール 150 μg 単剤投与時に対するインダカテロールと MF の単剤併用時の $C_{\text{max,ss}}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ の幾何平均値の比は 0.99 及び 1.00 であった。

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

Table 2-19 健康被験者に QMF149, MF とインダカテロールの単剤併用、又はインダカテロール単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QMF149E2102 試験)

PK パラメータ (単位)	要約統計量	Ind 150 μg N = 60	MF 320 μg + Ind 150 μg N = 61	QMF149 150/320 μg N = 59
$C_{\text{max,ss}}$ (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	317 (72.5)	307 (89.7)	374 (105)
	CV (%)	22.9	29.2	27.9
$\text{AUC}_{0-24\text{h,ss}}$ (h·pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	1950 (418)	1910 (480)	2180 (511)
	CV (%)	21.4	25.1	23.4
AUC_{last} (h·pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	8080 (1670)	7970 (1970)	8640 (2160)
	CV (%)	20.7	24.7	24.9
$T_{\text{max,ss}}$ (h)	n	57	58	59
	Median	0.25	0.25	0.25
	(Min; Max)	(0.23; 0.50)	(0.17; 0.53)	(0.17; 0.50)
$C_{\text{min,ss}}$ (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	52.3 (11.5)	51.3 (14.2)	58.0 (14.1)
	CV (%)	22.0	27.6	24.4

PK パラメータ (単位)	要約統計量	Ind 150 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF149 150/320 µg N = 59
Cav,ss (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	81.3 (17.4)	79.7 (20.0)	90.9 (21.3)
	CV (%)	21.4	25.1	23.4

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

Ind = インダカテロール

Table 2-20 配合剤として投与及び併用投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量への影響 (QMF149E2102 試験)

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

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

Ind = インダカテロール, — : 該当なし

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

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2) MF

QMF149, インダカテロールと MF の単剤併用、又は MF 単剤を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータをTable 2-21に、MF を単剤投与、インダカテロールと併用投与、インダカテロールとの配合剤として投与したときの MF の血漿中曝露量の比較をTable 2-22に示す。

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

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

Table 2-21 健康被験者に QMF149, MF とインダカテロールの単剤併用, 又は MF 単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目の MF の PK パラメータ (QMF149E2102 試験)

PK パラメータ (単位)	要約統計量	MF 320 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF149 320/150 µg
		N = 60	N = 61	N = 59
C _{max,ss} (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	183 (44.5)	202 (50.9)	217 (45.6)
	CV (%)	24.3	25.2	21.0
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1560 (377)	1710 (431)	1780 (402)
	CV (%)	24.2	25.2	22.5
AUC _{last} (h·pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1980 (885)	2040 (965)	1970 (709)
	CV (%)	44.6	47.3	36.1
T _{max,ss} (h)	n	58	58	59
	Median	1.23	1.00	1.00
	(Min; Max)	(0.23; 3.00)	(0.23; 3.00)	(0.25; 3.00)
C _{min,ss} (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	18.4 (5.99)	19.2 (6.22)	18.7 (5.84)
	CV (%)	32.5	32.4	31.2
C _{av,ss} (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	64.8 (15.7)	71.2 (18.0)	74.3 (16.7)
	CV (%)	24.2	25.2	22.5

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

Ind = インダカテロール

Table 2-22 配合剤として投与及び併用投与したときの MF の血漿中曝露量への影響 (QMF149E2102 試験)

PK パラメータ (単位)	比較	Adjusted geometric means ^{a)}			幾何平均値の比 (90% CI) ^{a)}
		Ind 150 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF149 320/150 µg	
C _{max,ss} (pg/mL)	QMF 320/150 µg/MF 320 µg	178	—	211	1.19 (1.13, 1.26)
	MF 320 µg + Ind 150 µg /MF 320 µg	178	197	—	1.11 (1.05, 1.17)
	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg + Ind 150 µg	—	197	211	1.07 (1.01, 1.13)
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg	1500	—	1710	1.14 (1.09, 1.20)
	MF 320 µg + Ind 150 µg /MF 320 µg	1500	1670	—	1.11 (1.06, 1.17)
	QMF 320/150 µg/ MF 320 µg + Ind 150 µg	—	1670	1710	1.03 (0.98, 1.08)

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

Ind = インダカテロール, — : 該当なし

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

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2.4.2 喘息患者における試験

2.4.2.1 喘息患者における検証試験

QVM149B2301 試験

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較試験（第 III 相）であり、中～高用量 ICS 又は LABA/低用量 ICS の治療歴が 3 ヶ月以上の持続型喘息患者 2,216 名を対象に、Concept1 を用いて QMF 中用量（LABA/ICS：150/160 µg）及び高用量（150/320 µg）を 1 日 1 回、52 週間投与したときの有効性（主要評価項目：投与 26 週後のトラフ FEV₁）及び安全性を、対応する用量の MF [（中用量（MF 400 µg）及び高用量（MF 800 µg））（ツイストヘラーを使用）と比較した。本試験では 284 名の被験者で、投与 4 週目及び 12 週目の投与前 25 分、投与後 15 分、及び投与後 1 時間に PK 用の血液を採取し、インダカテロール及び MF の血漿中濃度を測定した。なお、本試験では QVM149 の有効性及び安全性は評価できないが、QMF149 は QVM149B2302 試験において QVM149 の対照薬であることから QMF149 の曝露データを QVM149 の母集団薬物動態解析データに含めた。

1) インダカテロール

QMF149 150/320 µg 又は QMF149 150/160 µg を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータを Table 2-23 に示す。

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

Table 2-23 喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2301 試験）

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

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

2) MF

QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータを Table 2-24 に示す。

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

Table 2-24 喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2301 試験）

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

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

Mean (SD)

QVM149B2303 試験

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照の並行群間比較試験（第 III 相）であり、低用量 ICS を含む治療歴が 1 ヶ月以上の持続型喘息患者 802 名を対象に、Concept1 を用いて QMF 低用量（LABA/ICS : 150/80 µg）を 1 日 1 回、12 週間投与したときの有効性（主要評価項目：投与 26 週後のトラフ FEV₁）及び安全性を、対応する用量の MF（低用量：MF 200 µg）（ツイストヘラーを使用）と比較した。

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

1) インダカテロール

QMF149 150/80 µg（低用量）を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータを [Table 2-25](#)に示す。

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

Table 2-25 喘息患者に QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ（QVM149B2303 試験）

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

Source : 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-8

Mean (SD)

2) MF

QMF149 150/80 µg（低用量）及び MF 200 µg を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータを Table 2-26 に示す。

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

Table 2-26 喘息患者に QMF149 又は MF を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ（QVM149B2303 試験）

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

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

Mean (SD)

2.5 QVM149（インダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム及び MF）

2.5.1 健康被験者における試験

2.5.1.1 日本人及び外国人健康被験者を対象とした反復投与試験（QVM149B1101 試験）

日本人健康男性被験者 16 名及び白人健康男性被験者 17 名を対象に、Concept1 を用いて QVM149 中用量（インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム／MF：150/50/80 µg）及び QVM149 高用量（インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム／MF：150/50/160 µg）を反復吸入投与したときの薬物動態について検討した。

2 期クロスオーバー試験で実施し、第 1 期及び 2 期には、QVM149 中用量及び高用量のいずれかを投与し、各投与期 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。本試験に組み入れた日本人と白人被験者は、年齢及び体重で対応させた。

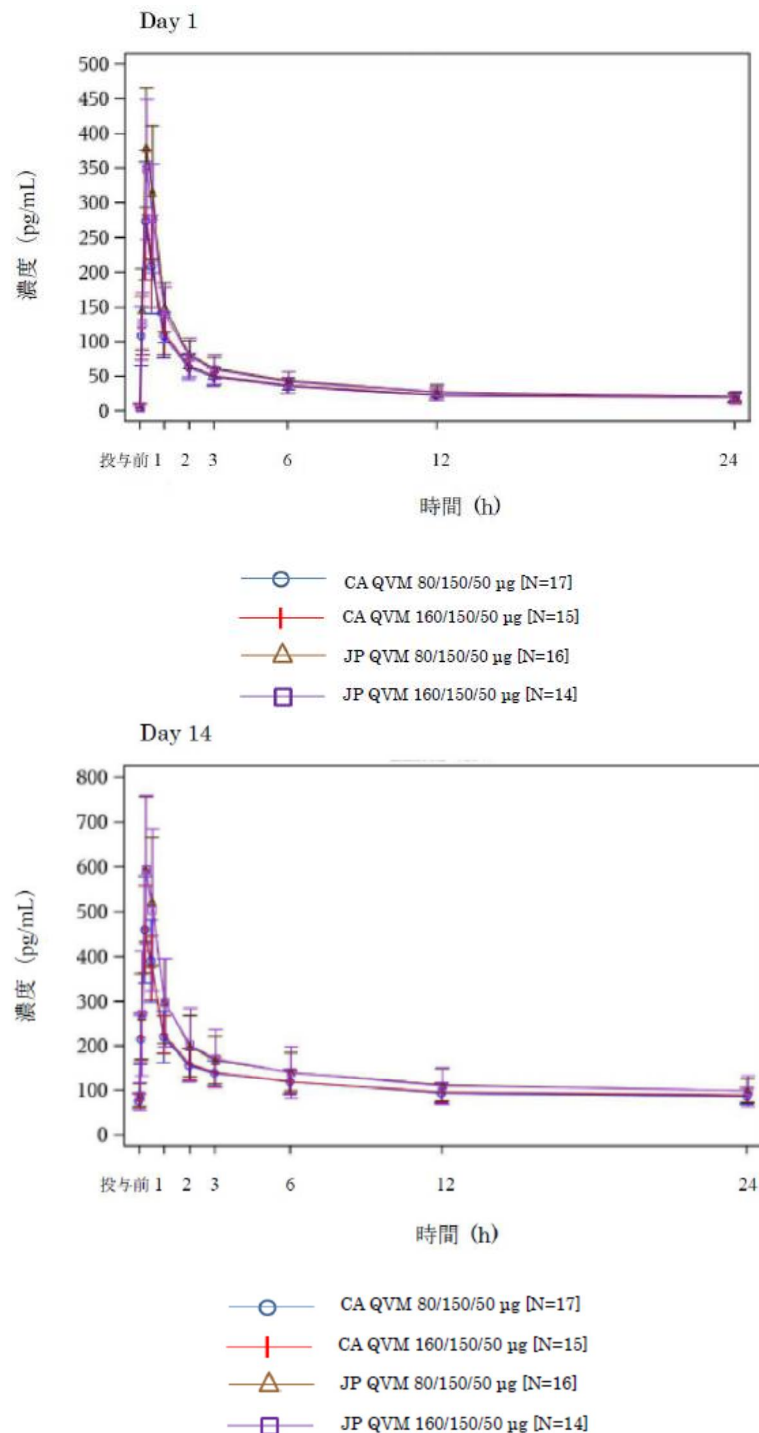
1) インダカテロール

QVM149 中用量及び QVM149 高用量を反復投与したときの投与初日及び 14 日目のインダカテロールの血漿中濃度推移を Figure 2-5 に、PK パラメータを Table 2-27 に示す。また、白人に対する日本人のインダカテロールの血漿中曝露量の幾何平均値の比を Table 2-28 に示す。

血漿中インダカテロールはすべての被験者で投与後 0.25 時間に C_{max} に達した。血漿中濃度推移はいずれの QVM149 の用量でも、日本人と白人で類似していたが、白人と比較して日本人で血漿中濃度が高かった。R_{acc} は、AUC_{0-24h} で 3.09～3.32, C_{max} で 1.57～1.76 であった。

投与 14 日目の C_{max} の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は、QVM149 中用量及び高用量でそれぞれ 1.30（1.13, 1.49）及び 1.31（1.13, 1.51）であった。AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.21（1.05, 1.40）及び 1.17（1.01, 1.35）であった。投与初日も同様の傾向が認められた。なお、共変量として年齢及び体重を含めた解析では、投与 14 日目の C_{max} の幾何平均値の比は、QVM149 中用量及び高用量でそれぞれ 1.20（1.04, 1.40）及び 1.22（1.05, 1.42）、AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は 1.17（0.998, 1.36）及び 1.12（0.961, 1.31）であった（5.3.3.1-1-QVM149B1101 試験-Table 14.2-1.5）。

Figure 2-5 日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中インダカテロール濃度推移 (QVM149B1101 試験)



Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Figure 14.2-1.1

CA = 白人, JP = 日本人

血漿中インダカテロール濃度は, Mean ± SD で示した。

Table 2-27 日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B1101 試験)

PK パラメータ (単位)		日本人		白人	
		QVM 150/50/80 µg N = 16	QVM 150/50/160 µg N = 14	QVM 150/50/80 µg N = 17	QVM 150/50/160 µg N = 15
Cmax (pg/mL)	Day 1	388 ± 98.2 (25.3) [15]	338 ± 96.8 (28.7) [13]	275 ± 87.4 (31.8) [16]	282 ± 93.1 (33.0) [15]
	Day 14	595 ± 162 (27.2) [16]	593 ± 165 (27.9) [14]	460 ± 119 (25.8) [16]	461 ± 97.0 (21.1) [15]
AUC0-24h (h·pg/mL)	Day 1	1090 ± 273 (25.0) [15]	1010 ± 347 (34.5) [13]	862 ± 223 (25.8) [16]	897 ± 257 (28.6) [15]
	Day 14	3360 ± 1020 (30.3) [16]	3330 ± 1240 (37.1) [14]	2750 ± 632 (23.0) [16]	2800 ± 568 (20.3) [15]
Tmax (h)	Day 1	0.250 (0.250, 0.500) [15]	0.250 (0.250, 0.250) [13]	0.250 (0.250, 0.250) [16]	0.250 (0.250, 0.250) [15]
	Day 14	0.250 (0.250, 0.250) [16]	0.250 (0.250, 0.250) [14]	0.250 (0.250, 0.250) [16]	0.250 (0.250, 0.250) [15]
Racc (AUC)	Day 14	3.09 ± 0.549 (17.8) [16]	3.32 ± 0.804 (24.2) [14]	3.31 ± 0.836 (25.2) [16]	3.30 ± 0.916 (27.8) [15]
Racc (Cmax)	Day 14	1.57 ± 0.324 (20.7) [16]	1.76 ± 0.389 (22.1) [14]	1.75 ± 0.452 (25.8) [16]	1.74 ± 0.473 (27.1) [15]

Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Table 14.2-1.3.1

算術平均値 ± SD (CV%) [N]

Tmax は中央値 (Min, Max) [N]

Racc は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。

Table 2-28 白人に対する日本人のインダカテロールの血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)

投与日	用量	PK パラメータ (単位)	Adjusted Geometric mean		幾何平均値の比 (日本人/白人)		
			日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QVM149 150/50/160 µg	Cmax (pg/mL)	327 (n = 13)	269 (n = 15)	1.22	1.05	1.41
		AUC0-24h (h·pg/mL)	989 (n = 13)	877 (n = 15)	1.13	0.971	1.31
	QVM149 150/50/80 µg	Cmax (pg/mL)	374 (n = 15)	263 (n = 16)	1.42	1.24	1.63
		AUC0-24h (h·pg/mL)	1070 (n = 15)	836 (n = 16)	1.28	1.11	1.48
Day 14	QVM149 150/50/160 µg	Cmax (pg/mL)	586 (n = 14)	447 (n = 15)	1.31	1.13	1.51
		AUC0-24h (h·pg/mL)	3190 (n = 14)	2730 (n = 15)	1.17	1.01	1.35
	QVM149 150/50/80 µg	Cmax (pg/mL)	578 (n = 16)	446 (n = 16)	1.30	1.13	1.49
		AUC0-24h (h·pg/mL)	3250 (n = 16)	2680 (n = 16)	1.21	1.05	1.40

Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Table 14.2-1.4

CI = 信頼区間

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

推定値は対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

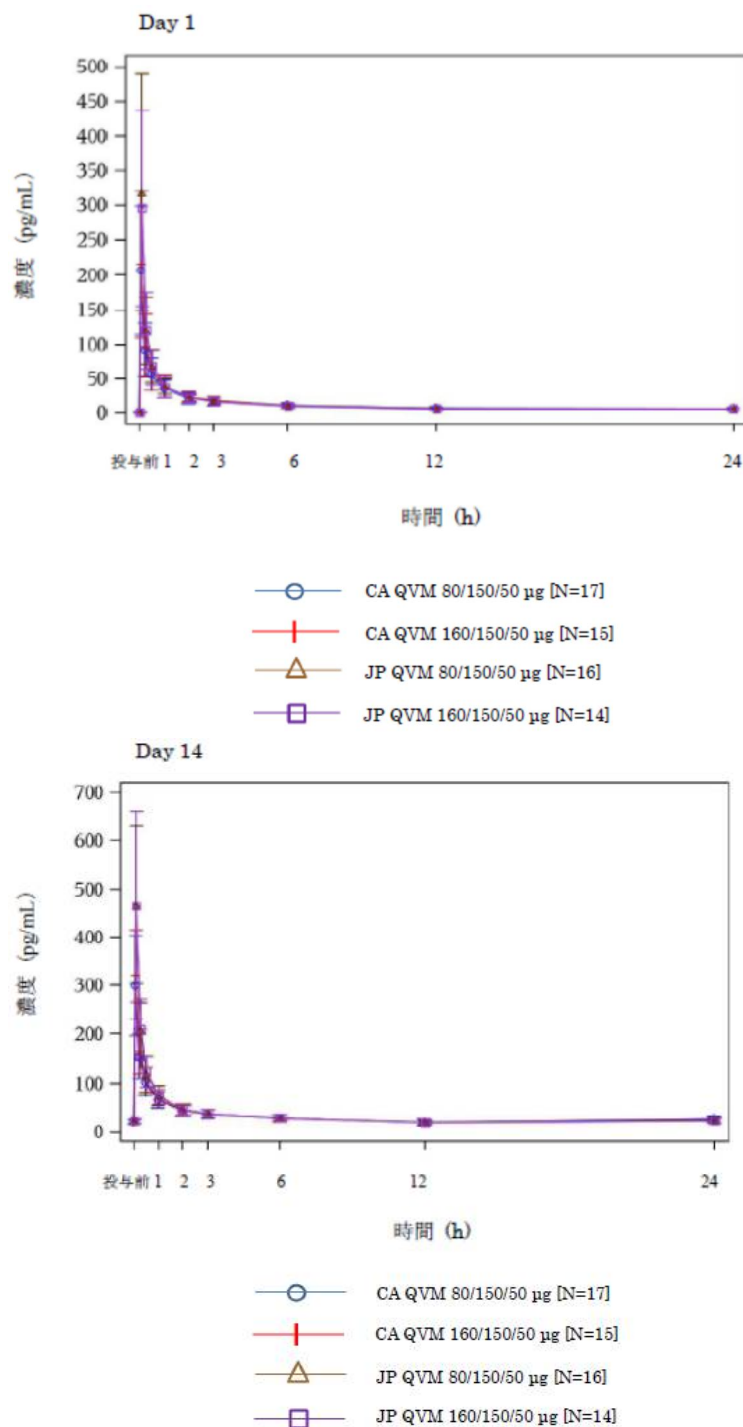
2) グリコピロニウム

QVM149 中用量及び QVM149 高用量を反復投与したときの投与初日及び 14 日目のグリコピロニウムの血漿中濃度推移をFigure 2-6に、PK パラメータをTable 2-29に示す。また、白人に対する日本人のインダカテロールの血漿中曝露量の幾何平均値の比をTable 2-30に示す。

投与初日及び 14 日目の血漿中グリコピロニウムは、日本人及び白人ともに、投与後 0.0833 時間に C_{max} に達した。血漿中濃度推移はいずれの QVM149 用量でも、日本人と白人で類似していたが、白人と比較して日本人で血漿中濃度が高かった。R_{acc} は、AUC_{0-24h} で 2.74～2.86、C_{max} で 1.68～1.90 であった。

投与 14 日目の C_{max} の幾何平均値の比（日本人／白人）（90% CI）は、QVM149 中用量及び高用量でそれぞれ 1.54（1.27, 1.87）及び 1.38（1.13, 1.69）であった。AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.06（0.929, 1.21）及び 1.05（0.920, 1.20）であった。投与初日も同様の傾向が認められた。なお、共変量として年齢及び体重を含めた解析では、投与 14 日目の C_{max} の幾何平均値の比は、QVM149 中用量及び QVM149 高用量で、それぞれ 1.33（1.09, 1.61）及び 1.20（0.980, 1.46）、AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は 0.954（0.838, 1.09）及び 0.948（0.832, 1.08）であった（5.3.3.1-1-QVM149B1101 試験-Table 14.2-2.5）。

Figure 2-6 日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中グリコピロニウム濃度推移 (QVM149B1101 試験)



Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Figure 14.2-2.1

CA = 白人, JP = 日本人

血漿中グリコピロニウム濃度は, Mean ± SD で示した。

Table 2-29 日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目のグリコピロニウムの PK パラメータ (QVM149B1101 試験)

		日本人		白人	
PK パラメータ (単位)		QVM 150/50/80 µg N = 16	QVM 150/50/160 µg N = 14	QVM 150/50/80 µg N = 17	QVM 150/50/160 µg N = 15
Cmax (pg/mL)	Day 1	318 ± 170 (53.5) [16]	296 ± 141 (47.6) [14]	204 ± 94.4 (46.2) [16]	215 ± 105 (48.9) [15]
	Day 14	467 ± 164 (35.1) [16]	464 ± 198 (42.7) [14]	300 ± 104 (34.7) [16]	322 ± 93.1 (28.9) [15]
AUC0-24h (h·pg/mL)	Day 1	294 ± 74.4 (25.3) [16]	278 ± 87.8 (31.5) [14]	276 ± 97.3 (35.2) [16]	280 ± 92.4 (33.0) [15]
	Day 14	772 ± 162 (21.0) [16]	751 ± 131 (17.5) [14]	734 ± 186 (25.3) [16]	734 ± 152 (20.7) [15]
Tmax (h)	Day 1	0.0833	0.0833	0.0833	0.0833
		(0.0833, 0.0833) [16]	(0.0833, 0.0833) [14]	(0.0833, 0.0833) [16]	(0.0833, 0.0833) [15]
	Day 14	0.0833	0.0833	0.0833	0.0833
		(0.0833, 0.0833) [16]	(0.0833, 0.0833) [14]	(0.0833, 0.0833) [16]	(0.0833, 0.0833) [15]
Racc (AUC)	Day 14	2.74 ± 0.753 (27.5) [16]	2.86 ± 0.729 (25.4) [14]	2.84 ± 0.856 (30.2) [16]	2.83 ± 0.804 (28.4) [15]
Racc (Cmax)	Day 14	1.69 ± 0.709 (41.8) [16]	1.80 ± 0.832 (46.3) [14]	1.68 ± 0.712 (42.4) [16]	1.90 ± 1.24 (65.2) [15]

Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Table 14.2-2.3

算術平均値 ± SD (CV%) [N]

Tmax は中央値 (最小値-最大値) [N]

Racc は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。

Table 2-30 白人に対する日本人のグリコピロニウムの血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)

投与日	用量	PK パラメータ (単位)	Adjusted Geometric mean		幾何平均値の比 (日本人／白人)		
			日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QVM149 150/50/80 µg	Cmax (pg/mL)	279 (n = 16)	185 (n = 16)	1.51	1.22	1.87
		AUC0-24h (h·pg/mL)	285 (n = 16)	260 (n = 16)	1.10	0.925	1.30
	QVM149 150/50/160 µg	Cmax (pg/mL)	267 (n = 14)	185 (n = 15)	1.45	1.16	1.81
		AUC0-24h (h·pg/mL)	270 (n = 14)	263 (n = 15)	1.02	0.860	1.22
Day 14	QVM149 150/50/80 µg	Cmax (pg/mL)	437 (n = 16)	284 (n = 16)	1.54	1.27	1.87
		AUC0-24h (h·pg/mL)	755 (n = 16)	712 (n = 16)	1.06	0.929	1.21
	QVM149 150/50/160 µg	Cmax (pg/mL)	424 (n = 14)	308 (n = 15)	1.38	1.13	1.69
		AUC0-24h (h·pg/mL)	739 (n = 14)	702 (n = 15)	1.05	0.920	1.20

Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Table 14.2-2.4

CI = 信頼区間

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

推定値は対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

3) MF

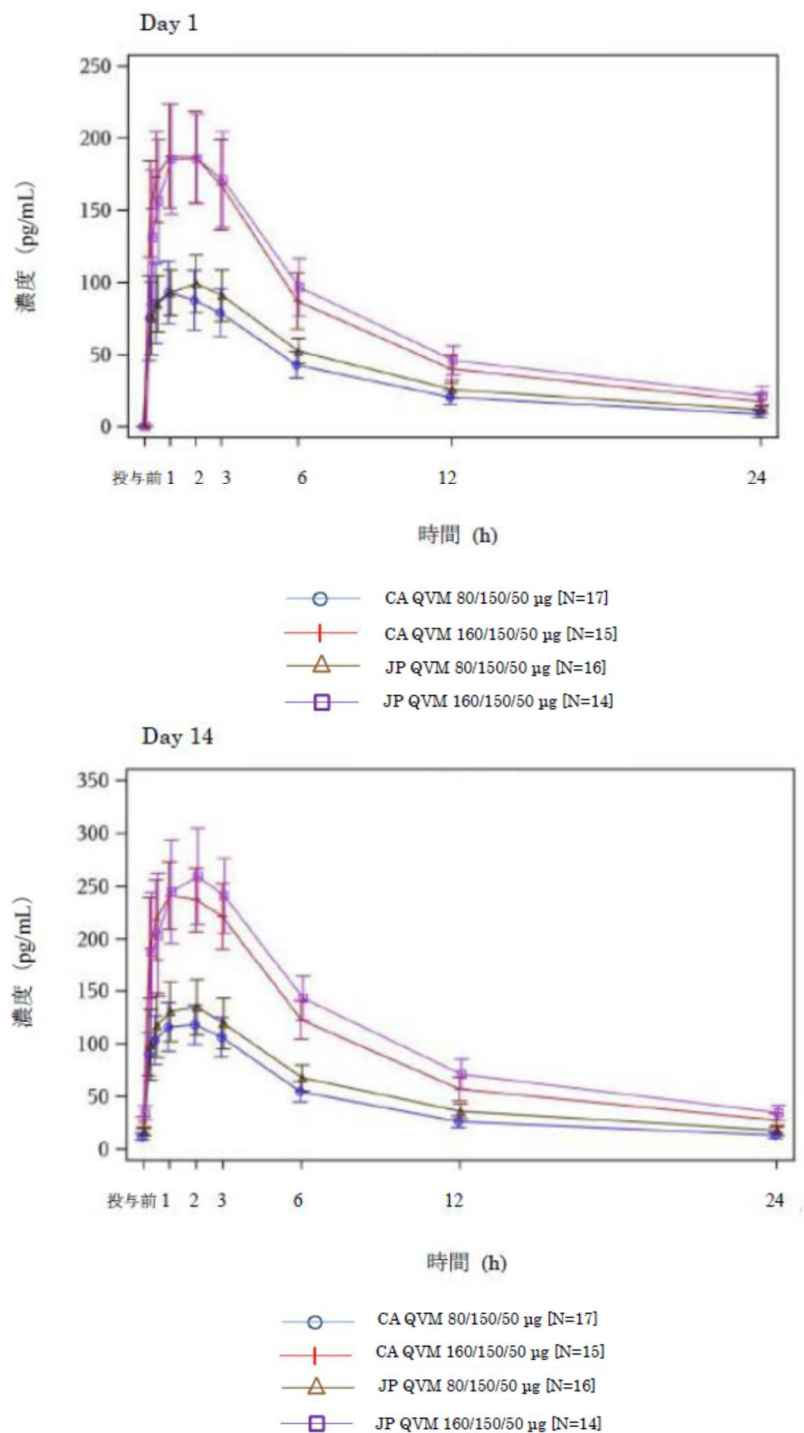
QVM149 中用量及び QVM149 高用量を反復投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の血漿中濃度推移を Figure 2-7 に、PK パラメータを Table 2-31 に示す。また、白人に対する日本人の MF の血漿中曝露量の幾何平均値の比及び QVM149 中用量に対する高用量の MF の血漿中曝露量の幾何平均値の比を、それぞれ Table 2-32 及び Table 2-33 に示す。

投与初日及び 14 日目の血漿中 MF は、日本人及び白人ともに、投与後 1～2 時間に C_{max} に達した。血漿中濃度推移はいずれの QVM149 の用量でも、日本人と白人で類似していたが、白人と比較して日本人で血漿中濃度が高かった。AUC_{0-24h} の R_{acc} は、QVM149 中用量で 1.33～1.37、高用量で 1.40～1.50 であった。C_{max} の R_{acc} は、QVM149 中用量で 1.28～1.35、高用量で 1.31～1.38 であった。

投与 14 日目の C_{max} の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は、QVM149 中用量及び高用量でそれぞれ 1.15（1.04, 1.26）及び 1.07（0.969, 1.18）であった。AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.23（1.12, 1.34）及び 1.15（1.05, 1.27）であった。投与初日も同様の傾向が認められた。なお、共変量として年齢及び体重を含めた解析では、投与 14 日目 C_{max} の幾何平均値の比は、QVM149 中用量及び QVM149 高用量でそれぞれ 1.10（0.988, 1.23）及び 1.03（0.922, 1.15）、AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は 1.16（1.05, 1.28）及び 1.09（0.993, 1.20）であった（5.3.3.1-1-QVM149B1101 試験-Table 14.2-3.5）。

QVM149 中用量に対する高用量の、MF の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（QVM 高用量／QVM 中用量）は、いずれの民族でも用量比に応じた増加を示した。日本人では、Day 14 の C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.91（1.79, 2.02）であり、AUC_{0-24h} では 2.00（1.92, 2.09）であった。白人では、Day 14 の C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 2.04（1.93, 2.16）であり、AUC_{0-24h} では 2.13（2.04, 2.21）であった。同様に投与初日について、日本人では、C_{max} は 1.87（1.73, 2.02）であり、AUC_{0-24h} では 1.84（1.72, 1.97）であった。白人では、C_{max} は 2.00（1.86, 2.16）であり、AUC_{0-24h} では 2.03（1.90, 2.17）であった。

Figure 2-7 日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の血漿中 MF 濃度推移 (QVM149B1101 試験)



Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Figure 14.2-3.1

CA = 白人, JP = 日本人

血漿中 MF 濃度は, Mean $\pm$ SD で示した。**Table 2-31** 日本人及び白人健康被験者に QVM149 中用量又は高用量を反復吸入投与したときの投与初日及び 14 日目の MF の PK パラメータ (QVM149B1101 試験)

PK パラメータ (単位)		日本人		白人	
		QVM 150/50/80 μ g	QVM 150/50/160 μ g	QVM 150/50/80 μ g	QVM 150/50/160 μ g
		N = 16	N = 14	N = 17	N = 15
Cmax (pg/mL)	Day 1	105 $\pm$ 17.2 (16.3) [16]	197 $\pm$ 36.0 (18.3) [14]	98.6 $\pm$ 22.0 (22.3) [16]	195 $\pm$ 32.2 (16.5) [15]
	Day 14	141 $\pm$ 26.5 (18.8) [16]	268 $\pm$ 50.6 (18.9) [14]	123 $\pm$ 21.9 (17.9) [16]	252 $\pm$ 37.2 (14.8) [15]
AUC0-24h (h $\cdot$ pg/mL)	Day 1	936 $\pm$ 141 (15.0) [16]	1730 $\pm$ 291 (16.8) [14]	800 $\pm$ 159 (19.9) [16]	1620 $\pm$ 311 (19.2) [15]
	Day 14	1270 $\pm$ 202 (15.8) [16]	2540 $\pm$ 357 (14.0) [14]	1040 $\pm$ 169 (16.2) [16]	2220 $\pm$ 280 (12.6) [15]
Tmax (h)	Day 1	2.00 (0.500, 3.00) [16]	1.00 (0.250, 2.00) [14]	1.00 (0.250, 2.00) [16]	2.00 (0.250, 2.00) [15]
	Day 14	2.00 (0.250, 3.00) [16]	2.00 (0.250, 3.00) [14]	1.00 (0.250, 3.00) [16]	1.00 (0.250, 2.00) [15]
Racc (AUC)	Day 14	1.37 $\pm$ 0.195 (14.2) [16]	1.50 $\pm$ 0.302 (20.1) [14]	1.33 $\pm$ 0.226 (17.1) [16]	1.40 $\pm$ 0.179 (12.8) [15]
Racc (Cmax)	Day 14	1.35 $\pm$ 0.206 (15.3) [16]	1.38 $\pm$ 0.256 (18.6) [14]	1.28 $\pm$ 0.252 (19.8) [16]	1.31 $\pm$ 0.230 (17.5) [15]

Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Table 14.2-2.3

算術平均値 $\pm$ SD (CV%) [N]

Tmax は中央値 (最小値-最大値) [N]

Racc は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。

Table 2-32 白人に対する日本人の MF の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)

投与日	用量	PK パラメータ (単位)	Adjusted Geometric mean		幾何平均値の比 (日本人/白人)		
			日本人	白人	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	QVM149 150/50/80 μ g	Cmax (pg/mL)	104 (n = 16)	96.3 (n = 16)	1.08	0.990	1.18
		AUC0-24h (h $\cdot$ pg/mL)	926 (n = 16)	784 (n = 16)	1.18	1.07	1.30
	QVM149 150/50/160 μ g	Cmax (pg/mL)	195 (n = 14)	193 (n = 15)	1.01	0.920	1.11
		AUC0-24h (h $\cdot$ pg/mL)	1700 (n = 14)	1600 (n = 15)	1.07	0.964	1.18
Day 14	QVM149 150/50/80 μ g	Cmax (pg/mL)	139 (n = 16)	121 (n = 16)	1.15	1.04	1.26
		AUC0-24h (h $\cdot$ pg/mL)	1260 (n = 16)	1030 (n = 16)	1.23	1.12	1.34
	QVM149 150/50/160 μ g	Cmax (pg/mL)	264 (n = 14)	247 (n = 15)	1.07	0.969	1.18
		AUC0-24h (h $\cdot$ pg/mL)	2520 (n = 14)	2180 (n = 15)	1.15	1.05	1.27

Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Table 14.2-3.4

CI = 信頼区間

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

推定値は対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

Table 2-33 QVM 中用量に対する高用量の MF の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比 (QVM149B1101 試験)

Day	PK パラメータ (単位)		Adjusted geometric mean ^{a)}		幾何平均値の比 ^{a)} (QVM150/50/160 µg／QVM150/50/80 µg)		
			QMF 320/150 µg	QMF 80/150 µg	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Day 1	日本人	Cmax (pg/mL)	195 (n = 14)	104 (n = 16)	1.87	1.73	2.02
		AUC0-24h (h・pg/mL)	1700 (n = 14)	926 (n = 16)	1.84	1.72	1.97
	白人	Cmax (pg/mL)	193 (n = 15)	96.3 (n = 16)	2.00	1.86	2.16
		AUC0-24h (h・pg/mL)	1600 (n = 15)	784 (n = 16)	2.03	1.90	2.17
Day 14	日本人	Cmax (pg/mL)	264 (n = 14)	139 (n = 16)	1.91	1.79	2.02
		AUC0-24h (h・pg/mL)	2520 (n = 14)	1260 (n = 16)	2.00	1.92	2.09
	白人	Cmax (pg/mL)	247 (n = 15)	121 (n = 16)	2.04	1.93	2.16
		AUC0-24h (h・pg/mL)	2180 (n = 15)	1030 (n = 16)	2.13	2.04	2.21

Source : 5.3.3.1-3-QVM149B1101 試験-Table 14.2-3.8

CI = 信頼区間

a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

2.5.1.2 インダカテロール, グリコピロニウム, 及び MF の薬物間相互作用試験 (QVM149B2102 試験)

外国人健康被験者 36 名を対象に, Concept1 を用いて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 の単剤, 並びに QVM 149 の反復吸入投与を行い, 定常状態のインダカテロール, グリコピロニウム, 及び MF の薬物間相互作用を検討した。

本試験は 4 つの投与期, 4 つの投与順序から成り, 各投与期に, インダカテロール 150 µg, グリコピロニウム 50 µg, MF 190 µg, QVM149 高用量 (150/50/160 µg) のいずれかを用いて 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。

1) インダカテロール

QVM149 又はインダカテロール単剤を反復吸入投与したときの投与 14 日目のインダカテロールの PK パラメータを Table 2-34 に, グリコピロニウム及び MF との配合剤として投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量の比較を Table 2-35 に示す。

インダカテロール 150 µg 単剤投与時に対する QVM149 投与時における、インダカテロールの C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} の幾何平均値の比 (90% CI) は、それぞれ 1.02 (0.967, 1.08) 及び 0.922 (0.878, 0.969) であった。

Table 2-34 健康被験者に QVM149 又はインダカテロール単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B2102 試験)

PK パラメータ (単位)	要約統計量	QVM 150/50/160 µg N = 34	インダカテロール 150 µg N = 35
C _{max,ss} (pg/mL)	n	31	33
	Mean (SD)	311 (72.9)	308 (74.4)
	CV (%)	23.4	24.2
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	n	31	33
	Mean (SD)	1910 (377)	2110 (460)
	CV (%)	19.7	21.8
T _{max,ss} (h)	n	31	33
	Median	0.250	0.250
	(Min; Max)	(0.250; 0.500)	(0.250; 0.333)
C _{min,ss} (pg/mL)	n	31	33
	Mean (SD)	51.4 (11.3)	56.3 (12.8)
	CV (%)	22.0	22.8
C _{av,ss} (pg/mL)	n	31	33
	Mean (SD)	79.8 (15.7)	87.8 (19.2)
	CV (%)	19.7	21.8
Fluc (%)	n	31	33
	Mean (SD)	328 (64.4)	290 (62.3)
	CV (%)	19.7	21.5

Source : 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-35 配合剤として投与したときのインダカテロールの血漿中曝露量への影響 (QVM149B2102 試験)

PK パラメータ (単位)	投与	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
C _{max,ss} (pg/mL)	A: QVM 150/50/160 µg	31	306	A / B	1.02	(0.967, 1.08)
	B: インダカテロール 150 µg	33	299	—	—	—
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	A: QVM 150/50/160 µg	31	1890	A / B	0.922	(0.878, 0.969)
	B: インダカテロール 150 µg	33	2050	—	—	—

Source: 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-1.4

— : 該当なし, CI = 信頼区間

調整済みの幾何平均値、幾何平均値の比及び 90%信頼区間は、対数変換した PK パラメータを用いて混合効果モデルで算出した。モデルには、投与順、投与期、及び投与製剤を固定効果、投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。

2) グリコピロニウム

QVM149 又はグリコピロニウム単剤を反復吸入投与したときの投与 14 日目のグリコピロニウムの PK パラメータを Table 2-36 に、インダカテロール及び MF との配合剤として投与したときのグリコピロニウムの血漿中曝露量への影響を Table 2-37 に示す。

グリコピロニウム 50 µg 単剤投与時に対する QVM149 投与時における、グリコピロニウムの C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} の幾何平均値の比 (90% CI) は、それぞれ 1.21 (1.09, 1.08) 及び 0.986 (0.944, 1.03) であった。

Table 2-36 健康被験者に QVM149 又はグリコピロニウム単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目のグリコピロニウムの PK パラメータ (QVM149B2102 試験)

PK パラメータ (単位)	要約統計量	QVM 150/50/160 µg N = 34	グリコピロニウム 50 µg N = 36
C _{max,ss} (pg/mL)	n	31	36
	Mean (SD)	220 (95.5)	189 (87.0)
	CV (%)	43.5	46.0
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	n	31	36
	Mean (SD)	597 (148)	609 (147)
	CV (%)	24.8	24.1
T _{max,ss} (h)	n	31	36
	Median	0.0833	0.0833
	(Min; Max)	(0.0833; 0.117)	(0.0833; 0.250)
C _{min,ss} (pg/mL)	n	31	36
	Mean (SD)	15.4 (3.78)	15.7 (3.93)
	CV (%)	24.6	25.0
C _{av,ss} (pg/mL)	n	31	36
	Mean (SD)	24.9 (6.18)	25.4 (6.13)
	CV (%)	24.8	24.1
Fluc (%)	n	31	36
	Mean (SD)	803 (263)	666 (254)
	CV (%)	32.8	38.1

Source : 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-2.2

Table 2-37 配合剤として投与したときのグリコピロニウムの血漿中曝露量への影響 (QVM149B2102 試験)

PK パラメータ (単位)	投与	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
C _{max,ss} (pg/mL)	A: QVM 150/50/160 µg	31	206	A / C	1.21	(1.09, 1.34)
	C: グリコピロニウム 50 µg	36	170	—	—	—
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	A: QVM 150/50/160 µg	31	584	A / C	0.986	(0.944, 1.03]
	C: グリコピロニウム 50 µg	36	593	—	—	—

Source: 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-2.4

—: 該当なし, CI = 信頼区間

調整済みの幾何平均値, 幾何平均値の比及び 90%信頼区間は, 対数変換した PK パラメータを用いて混合効果モデルで算出した。モデルには, 投与順, 投与期, 及び投与製剤を固定効果, 投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。

3) MF

QVM149 又は MF 単剤を反復吸入投与したときの投与 14 日目の MF の PK パラメータを [Table 2-38](#) に, グリコピロニウム及びインダカテロールとの配合剤として投与したときの MF の血漿中曝露量への影響を [Table 2-39](#) に示す。

MF 190 µg 単剤投与時に対する QVM149 投与時における, MF の C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} の幾何平均値の比 (90% CI) は, それぞれ 1.17 (1.09, 1.25) 及び 1.16 (1.09, 1.24) であった。

Table 2-38 健康被験者に QVM149 又は MF 単剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 14 日目の MF の PK パラメータ (QVM149B2102 試験)

PK パラメータ (単位)	要約統計量	QVM 150/50/160 µg N = 34	MF 190 µg N = 34
C _{max,ss} (pg/mL)	n	33	32
	Mean (SD)	215 (37.0)	192 (47.6)
	CV (%)	17.2	24.8
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	n	33	32
	Mean (SD)	1910 (287)	1700 (421)
	CV (%)	15.0	24.8
T _{max,ss} (h)	n	33	32
	Median	1.00	1.50
	(Min; Max)	(0.250; 3.00)	(0.250; 3.00)
C _{min,ss} (pg/mL)	n	33	32
	Mean (SD)	21.6 (6.24)	20.2 (6.96)
	CV (%)	28.9	34.4
C _{av,ss} (pg/mL)	n	33	32
	Mean (SD)	79.7 (12.0)	70.8 (17.5)
	CV (%)	15.0	24.8
Fluc (%)	n	33	32
	Mean (SD)	244 (43.7)	244 (34.9)
	CV (%)	17.9	14.3

Source: 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-3.2

**Table 2-39 配合剤として投与したときの MF の血漿中曝露量への影響
(QVM149B2102 試験)**

PK パラメータ (単位)	投与	n	Adjusted geometric mean	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
C _{max,ss} (pg/mL)	A: QVM 150/50/160 µg	33	211	A / D	1.17	(1.09, 1.25)
	D: MF 190 µg	32	181	—	—	—
AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	A: QVM 150/50/160 µg	33	1880	A / D	1.16	(1.09, 1.24)
	D: MF 190 µg	32	1620	—	—	—

Source: 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-3.4

— : 該当なし, CI = 信頼区間

調整済みの幾何平均値, 幾何平均値の比及び 90%信頼区間は, 対数変換した PK パラメータを用いて混合効果モデルで算出した。モデルには, 投与順, 投与期, 及び投与製剤を固定効果, 投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。

2.5.2 喘息患者における試験

2.5.2.1 外国人喘息患者を対象とした QVM と S/F 製剤との比較 (QVM149B2208 試験)

本試験は多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 3 期, 6 投与順序のクロスオーバー試験であり, LABA/ICS の治療歴が 3 ヶ月以上ある持続型喘息患者 116 名を対象に, 中～高用量 ICS 併用下 [無作為化までに LABA は SABA (レスキュー薬として使用) に変更] で QVM 中用量 (LABA/LAMA/ICS : 150/50/80 µg) 及び高用量 (150/50/160 µg) を 1 日 1 回, Concept1 を用いて 21 日間投与したときの有効性 (主要評価項目 : Day 21 のピーク FEV₁) 及び安全性を S/F 50/500 µg (ディスクスを用いて 50/500 µg を 1 日 2 回投与) と比較した。なお, 各投与期の間に休薬期間を設けなかった。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値 (SD) は 62.2% (11.62), 気道可逆性の平均値 (SD) は 23.9% (12.61) であった。ほとんどの被験者 (90.5%) は LABA/中用量 ICS 又は LABA/高用量 ICS で治療中であった。

QVM 中用量及び高用量を 1 日 1 回, 21 日間投与したときの有効性の概要を Table 2-40 に示す。

Day 21 のピーク FEV₁ (投与後 5 分から 4 時間の最大値) の S/F 50/500 µg 投与との投与間差 [LS mean (95% CI)] は, QVM 高用量 – S/F 50/500 µg 投与で 0.172 (0.137, 0.208) L, QVM 中用量 – S/F 50/500 µg 投与で 0.159 (0.123, 0.195) L であり, いずれも S/F 50/500 µg 投与に比べて有意に改善した (p < 0.0001, 線形混合効果モデル)。副次評価項目であるトラフ FEV₁, FEV₁ AUC (5 min-1 h, 5 min-4 h 及び 5 min-23 h 45 min), FEV₁ の加重平均値 (0～24 時間), FVC, FEV₁/FVC, PEF 及びレスキュー薬の使用についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。QVM 高用量 (0.56 回/日) では, レスキュー薬の 1 日使用回数は S/F 50/500 µg 投与

(0.74 回/日) に比べて 24%減少し, QVM 中用量群 (0.76 回/日) では S/F 50/500 µg 投与と同程度であった。

Table 2-40 QVM 中用量及び高用量を投与したときの有効性の概要 (QVM149B2208 試験)

Parameters (Units)	LS mean treatment difference (95% CI); p-value		
	QVM149 150/50/160 µg od vs salmeterol/fluticasone 50/500 µg bid	QVM149 150/50/80 µg od vs salmeterol/fluticasone 50/500 µg bid	
Primary endpoint			
Peak FEV ₁ (L)	0.172 (0.137, 0.208); p < 0.0001	0.159 (0.123, 0.195); p < 0.0001	
Secondary endpoints			
Trough FEV ₁ (L)	0.124 (0.086, 0.161); p < 0.0001	0.105 (0.0669, 0.143); p < 0.0001	
FEV ₁ AUC _{5min-1h} (L)	0.160 (0.120, 0.201); p < 0.0001	0.131 (0.0905, 0.172); p < 0.0001	
FEV ₁ AUC _{5min-4h} (L)	0.177 (0.141, 0.213); p < 0.0001	0.159 (0.123, 0.195); p < 0.0001	
FEV ₁ AUC _{5 min-23h45min} (L)	0.163 (0.128, 0.197); p < 0.0001	0.138 (0.103, 0.173); p < 0.0001	
Exploratory endpoints			
Morning PEF (L/min)	31.77 (24.98, 38.56); p < 0.0001	27.91 (21.15, 34.67); p < 0.0001	
Evening PEF (L/min)	25.76 (19.13, 32.40); p < 0.0001	20.87 (14.27, 27.48); p < 0.0001	
Overall PEF (L/min)	28.55 (22.11, 34.99); p < 0.0001	24.39 (17.97, 30.80); p < 0.0001	
	QVM149 150/50/160 µg od	QVM149 150/50/80 µg od	salmeterol/ fluticasone 50/500 µg bid
Patients without rescue medication usage – n (%)	64 (57.1)	60 (52.2)	50 (45.0)
Number of puffs per patient/day (mean ± SD)	0.56 ± 1.146	0.76 ± 1.385	0.74 ± 1.279

Source: 5.3.4.2-8-QVM149B2208 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-3.3, Table 14.2-4.2

QVM 中用量及び高用量を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は QVM 高用量で 33% (37/112 名), QVM 中用量で 28.7% (33/115 名), S/F 50/500 µg 投与で 37.8% (42/111 名) であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。発現率が最も高かった有害事象は頭痛, 上咽頭炎, 咳嗽及び発声障害であった。また, 2 名以上に発現した副作用は発声障害, 咳嗽, 頭痛, 喘息及び口渇であった。死亡及び SAE は認められなかった。中止に至った有害事象は QVM 中用量の 3 名 (頻脈性不整脈, 下痢, 喘息: 各 1 名), S/F 50/500 µg 投与の 1 名 (喘息) に発現し, うち QVM 中用量群及び S/F 50/500 µg 投与の各 1 件 (頻脈性不整脈, 喘息) が治験薬と関連ありと判断された。臨床検査値, バイタルサイン及び ECG について, 臨床上問題となる変動は認められなかった。

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

本試験は多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 3 期, 6 投与順序のクロスオーバー試験であり, 低～中用量 ICS で治療中の持続型喘息患者 37 名を対象に, QVM 中用量

(LABA/LAMA/ICS : 150/50/80 µg) を 1 日 1 回, Concept1 を用いて 14 日間投与 (朝又は夕) したときの有効性 (主要評価項目 : Day 14 の FEV₁ AUC_{0-24h}) 及び安全性を比較した。なお, 本試験各投与期の間に 14~21 日間の休薬期間を設けた。

スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値 (SD) は 75.8% (9.04) , 気道可逆性の平均値 (SD) は 18.9% (7.83) であった。約 84%の被験者が低用量 ICS で治療中であった。なお, 治験薬の投与開始前に治療中の ICS は中止した。

QVM 中用量 1 日 1 回, 14 日間投与したときの有効性の概要を Table 2-41 に示す。

Day 14 の FEV₁ AUC_{0-24h} の加重平均値のプラセボ群との群間差 [LS mean (90% CI)] は, 朝投与で 0.610 (0.538, 0.681) L, 夕投与で 0.615 (0.544, 0.687) L であった。また, 朝投与と夕投与の比較では, FEV₁ AUC_{0-24h} の差 [LS mean (90% CI)] は -0.0057 (-0.0760, 0.0647) L であり, 気管支拡張効果に対する投与時間 (朝又は夕) の明らかな影響は認められなかった。トラフ FEV₁ 及び PEF の朝と夕投与の比較でも主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

Table 2-41 QVM 中用量を 14 日間投与したときの有効性の概要 (QVM149B2209 試験)

Parameters (units)	QVM149 vs. Placebo	
	LS mean Treatment difference (90% CI)	
	QVM149 150/50/80 µg a.m. dosing vs. Placebo	QVM149 150/50/80 µg p.m. dosing vs. Placebo
Primary endpoint		
FEV ₁ AUC _{0-24h} (L)	0.610 (0.538, 0.681)	0.615 (0.544, 0.687)
Secondary endpoints		
Morning trough FEV ₁ (L)	0.621 (0.534, 0.708)	0.735 (0.647, 0.823)
Evening trough FEV ₁ (L)	0.555 (0.472, 0.638)	0.481 (0.396, 0.567)
Morning average PEF (L/min)	72.1 (61.3, 82.9)	86.9 (76.1, 97.8)
Evening average PEF (L/min)	73.1 (61.9, 84.2)	58.7 (47.5, 69.9)

Source: 5.3.4.2-9-QMF149B2209 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

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

2.5.2.3 喘息患者における検証試験 (QVM149B2302 試験)

本試験は多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照の並行群間比較試験 (第 III 相) であり, LABA/中~高用量 ICS の治療歴が 3 ヶ月以上の持続型喘息患者 3,092 名を対象に, QVM 中用量

(インダカテロール/グリコピロニウム/MF : 150/50/80 µg) 及び高用量 (150/50/160 µg) を 1 日 1 回, Concept1 を用いて 52 週間投与したときの有効性 (主要評価項目 : 投与 26 週後のトラフ FEV₁) 及び安全性を, 対応する用量の QMF [(中用量 (インダカテロール/MF : 150/160 µg) 及び高用量 (150/320 µg)) 及び S/F 50/500 µg (ディスクスを用いて 50/500 µg を 1 日 2 回投与) と比較した。なお, QVM149 中の MF の用量と対応する QMF149 中の MF の用量が異なるが, MF の用量は FPM が一致するように調整した (Table 1-2)。

薬物動態は 270 名の患者で, 投与後 4 週目及び 12 週目の投与 25 分前, 投与 2 分後, 投与 15 分後, 及び投与 1 時間後のインダカテロール, グリコピロニウム (QVM149 投与群のみ) 及び MF の血漿中濃度を評価した。

1) インダカテロール

QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータを Table 2-42 に示す。

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

Table 2-42 喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときのインダカテロールの PK パラメータ (QVM149B2302 試験)

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

Source : 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-8

Mean (SD)

2) グリコピロニウム

QVM149 を反復吸入投与したときのグリコピロニウムの PK パラメータを Table 2-43 に示す。

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

Table 2-43 喘息患者に QVM149 を反復吸入投与したときのグリコピロニウムの PK パラメータ (QVM149B2302 試験)

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

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

3) MF

QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータを [Table 2-44](#) に示す。

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

Table 2-44 喘息患者に QVM149 又は QMF149 を反復吸入投与したときの MF の PK パラメータ (QVM149B2302 試験)

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

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

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

Concept1 を用いて QVM149 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。また、喘息患者の定常状態における QVM149 の各成分の $C_{trough,ss}$ は、COPD 患者のインダカテロール単剤及びグリコピロニウム単剤、並びに喘息患者の MF 単剤と同程度であった。以上のことから、吸収、分布、代謝、排泄、部分集団（肝障害及び腎障害患者）における用量調整並びに薬物間相互作用に関する情報は単剤投与の結果を QVM149 に外挿することができると考えられる。

3.1.1 吸収

3.1.1.1 経口及び肺吸収

QVM149 を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの検討は実施していないが、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF 単剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティの結果が得られている。QVM149 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 の曝露量は、対応する用量での単剤投与時の曝露量と同程度であったことから、QVM149（150/50/80 μg 及び 150/50/160 μg ）吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティは各単剤を吸入時と同様と考えられる。

QVM149 の各成分について、単剤の吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ、並びに肺及び消化管吸収の全身曝露量への寄与率を示す（Table 3-1）。各パラメータの詳細は 2.7.1-3.1 項を参照。

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

パラメータ	インダカテロール	グリコピロニウム	MF
絶対的バイオアベイラビリティ (%)	45%	40%	1%未満～10%未満
肺吸収 (%)	74%	90%	90%
消化管吸収 (%)	26%	10%	10%

Source : 2.7.1-3.1 項

3.1.1.2 食事の影響

QVM149 は吸入投与されるため、薬物動態に及ぼす食事の影響は検討していない。

3.1.2 用量比例性

3.1.2.1 QVM149 の用量比例性

QVM149 投与時の MF の用量比例性を健康被験者（QVM149B1101 試験）及び喘息患者（QVM149B2302 試験）の結果を用いて検討した。なお、QVM149 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。

3.1.2.1.1 健康被験者

健康被験者における QVM149 投与時の MF の用量比例性は、日本人及び白人健康被験者に Concept1 を用いて QVM149 中用量及び QVM149 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（QVM149B1101 試験）。

投与 14 日目の QVM149 中用量に対する高用量の MF の血漿中曝露量の幾何平均値の比（90% CI）について、AUC_{0-24h} は日本人 2.00（1.92, 2.09）、白人 2.13（2.04, 2.21）であり、C_{max} は日本人 1.91（1.79, 2.02）、白人 2.04（1.93, 2.16）であった。投与初日では、AUC_{0-24h} は日本人 1.84（1.72, 1.97）、白人 2.03（1.90, 2.17）であり、C_{max} は日本人 1.87（1.73, 2.02）、白人 2.00（1.86, 2.16）であった（Table 2-33）。

QVM149 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 日目で MF の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は約 2 倍に増加し、用量比に応じた増加が認められた。

3.1.2.1.2 喘息患者

喘息患者における QVM149 投与時の MF の用量比例性は、2 試験（QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験）の結果を併合した母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）により評価した。QVM149 は、QVM149B2302 試験でのみ投与され、QVM149 150/50/80 µg（中用量）及び 150/50/160 µg（高用量）が喘息患者に投与された。QMF149 は、QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験で投与され、QMF149 150/320 µg（中用量）及び 150/160 µg（高用量）が喘息患者に投与された。

母集団 PK モデルからシミュレーションで求めた QVM149 高用量の平均 AUC_{0-24h} は 1590 h·pg/mL であり、QVM 中用量（957 h·pg/mL）と比較して 1.7 倍で、用量比 2 に比べ小さかった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-5）。同様に母集団 PK モデルからシミュレーションで求めた QVM149 高用量の平均 C_{max} には 184 pg/mL であり、QVM149 中用量（111 pg/mL）と比較して 1.7 倍であった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-6）。以上の結果から、喘息患者における QVM149 投与時の MF の曝露の増加は用量比を下回った。

3.1.2.2 インダカテロール単剤の用量比例性

3.1.2.2.1 喘息患者

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

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

3.1.2.3 グリコピロニウム単剤の用量比例性

グリコピロニウム単剤の開発時に、Concept1 を用いてグリコピロニウム臭化物を吸入投与したときの、全身曝露量の用量比例性を評価した。COPD 患者にグリコピロニウム 50～200 µg を吸入投与したとき、定常状態のグリコピロニウムの全身曝露量はほぼ用量に比例して増加した（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-3.1.1 項）。

3.1.2.4 MF 単剤の用量比例性

3.1.2.4.1 健康被験者

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

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

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

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

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

3.1.2.4.2 喘息患者

喘息患者における MF の用量比例性は、Concept1 を用いて MF を 80 及び 320 µg、又はツイストヘラーを用いて MF を 200 及び 800 µg で反復投与したときの結果（QMF149E2201 試験）を用いて評価した（Table 2-12）。

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

3.1.3 健康被験者の薬物動態

QVM149 を単回投与したときの薬物動態は、日本人及び白人健康被験者を対象とした QVM149B1101 試験（QVM149 150/50/80 µg 及び 150/50/160 µg）の投与初日で評価した。QVM149 を反復投与したときの薬物動態は、QVM149B1101 試験及び外国人健康被験者を対象とした QVM149B2102 試験（QVM149 150/50/160 µg）で評価した。

3.1.3.1 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）

インダカテロールは Concept1 を用いて QVM149 又は単剤のインダカテロール酢酸塩 150 µg として吸入投与後、速やかに吸収された。健康被験者に QVM149 を単回投与及び反復投与したとき又はインダカテロール 150 µg 単剤を反復投与したときの、インダカテロールの T_{max}（中央値）はいずれも 0.25 時間（範囲：0.25～0.5 時間）であった（Table 2-27, Table 2-34）。

グリコピロニウムは Concept1 を用いて QVM149 又は単剤のグリコピロニウム 50 µg として吸入投与後、速やかに吸収された。健康被験者に QVM149 を単回投与及び反復投与したとき又はグリコピロニウム 50 µg 単剤を反復投与したときの、グリコピロニウムの T_{max}（中央値）はいずれも 0.0833 時間（範囲：0.0833～0.25 時間）であった（Table 2-29, Table 2-36）。

MF は Concept1 を用いて QVM149 又は単剤の MF 190 µg を吸入投与後、速やかに吸収された。健康被験者に QVM149 を単回投与及び反復投与したときの、MF の T_{max}（中央値）は 1～2 時間（範囲：0.25～3 時間）であった。健康被験者に MF 190 µg 単剤を反復投与したときの T_{max}（中央値）は 1.5 時間（範囲：0.25～3 時間）であった（Table 2-31, Table 2-38）。

3.1.3.2 全身曝露量（C_{max} 及び AUC）

インダカテロール及び MF の C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} は、QVM149 と単剤間で同程度であった（Table 2-35, Table 2-39）。グリコピロニウムについて、AUC_{0-24h,ss} は QVM149 と単剤間で同程度であったが、C_{max,ss} は単剤投与と比較して QVM149 投与ではわずかに高かった。QVM149 におけるグリコピロニウムの C_{max,ss} は変動範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた（Table 2-36, Table 2-37）。

3.1.3.3 定常状態における濃度／トラフ濃度（C_{min,ss}）

インダカテロール、グリコピロニウム及び MF の血漿中トラフ濃度は、QVM149 又は各単剤として反復吸入投与したとき、投与 12 日目から 14 日目まで同程度で推移し、投与 12 日目までに定常状態に到達したと考えられた（Table 3-3）。投与 14 日目のインダカテロールの C_{min,ss} は QVM149 及び単剤で、それぞれ 51.4 及び 56.3 pg/mL、グリコピロニウムは 15.4 及び 15.7 pg/mL、MF は 21.6 及び 20.2 pg/mL と同程度であった。

インダカテロール、グリコピロニウム及び MF の $C_{av,ss}$ についても、QVM149 と単剤は同程度で、同様の傾向が認められた (Table 2-34, Table 2-36, Table 2-38)。

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

Table 3-3 健康被験者に QMF149 又は各単剤を反復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 のトラフ濃度 (QVM149B2102 試験)

成分	投与日 (投与前に採血)	群	血漿中濃度 (pg/mL)
インダカテロール	12 日目	QVM149 150/50/160 μg	56.7 (15.2) [33]
		インダカテロール 150 μg	58.0 (12.0) [35]
	13 日目	QVM149 150/50/160 μg	57.6 (15.3) [33]
		インダカテロール 150 μg	61.2 (12.9) [35]
	14 日目	QVM149 150/50/160 μg	51.6 (11.5) [31]
		インダカテロール 150 μg	56.9 (13.2) [33]
グリコピロニウム	12 日目	QVM149 150/50/160 μg	20.2 (6.00) [33]
		グリコピロニウム 50 μg	22.8 (6.06) [36]
	13 日目	QVM149 150/50/160 μg	19.4 (4.52) [33]
		グリコピロニウム 50 μg	23.2 (5.87) [36]
	14 日目	QVM149 150/50/160 μg	18.9 (5.70) [31]
		グリコピロニウム 50 μg	21.0 (5.95) [36]
MF	12 日目	QVM149 150/50/160 μg	23.9 (7.63) [33]
		MF 190 μg	23.3 (8.17) [34]
	13 日目	QVM149 150/50/160 μg	23.4 (7.27) [33]
		MF 190 μg	22.3 (8.17) [34]
	14 日目	QVM149 150/50/160 μg	21.8 (6.26) [33]
		MF 190 μg	21.3 (7.55) [32]

Source : 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table14.2-1.1, Table14.2-2.1, Table14.2-3.1

Mean (CV%) [N]

3.1.3.4 累積率

健康被験者に QVM149 を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのインダカテロールの累積率 (Racc) は、 C_{max} で 1.57~1.76, AUC0-24h で 3.09~3.32 であった (Table 2-27)。グリコピロニウムの Racc は、 C_{max} で 1.68~1.90, AUC0-24h で 2.74~2.86 であった (Table 2-29)。MF の Racc は、 C_{max} で 1.28~1.38, AUC0-24h で 1.33~1.50 であった (Table 2-31)。

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

3.1.4 喘息患者の薬物動態

3.1.4.1 QVM149

喘息患者における QVM149 投与後のインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の薬物動態は、第 III 相試験 (QVM149B2302 試験) におけるスパース PK データから構築した母集団薬物動態解析により評価した (5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report)。

喘息患者を対象とした第 III 相試験において、QVM149 中用量及び高用量で得られた定常状態のインダカテロール及びグリコピロニウムの血漿中トラフ濃度 (C_{trough,ss}) は、COPD 患者を対象としたインダカテロールマレイン酸塩 150 µg 単剤投与時、及びグリコピロニウム臭化物 50 µg の単剤投与時の血漿中トラフ濃度と同程度であった。また、母集団薬物動態パラメータからシミュレーションで求めたインダカテロールの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は QVM 中用量及び QVM 高用量を投与したときと、QMF 中用量及び QMF 高用量を投与したときで同程度であった。

定常状態の MF の C_{trough,ss} は、QVM149 中用量、QMF149 中用量及び MF 400 µg (ツイストヘラー) 1 日 1 回投与 (中用量 ICS) 間で同程度であった。同様に、QVM149 高用量、QMF149 高用量及び MF 400 µg (ツイストヘラー) 1 日 2 回投与 (高用量 ICS) 間でも同程度であった (2.7.1-3.1.4.2.2 項)。

3.1.4.2 インダカテロール

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

喘息患者にインダカテロールマレイン酸塩及びインダカテロール酢酸塩を反復吸入投与したときの定常状態における PK パラメータは、両塩間で同程度であった。マレイン酸塩に対する酢酸塩の PK パラメータの幾何平均値の比 (90%CI) は、C_{max,ss} で 0.891 (0.847, 0.939), AUC_{0-24h,ss} で 0.897 (0.854, 0.942) であり (5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験-Table 14.2-1.4.2), 定常状態における曝露量は、酢酸塩とマレイン酸塩間で同程度であった。

3.1.4.3 グリコピロニウム

喘息患者にグリコピロニウム単剤を吸入投与したときの薬物動態の評価は実施していない。

3.1.4.4 MF

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

血漿中 MF 濃度は、いずれの吸入器も吸入投与後に急速に上昇し、投与後約 1 時間で C_{max} に達した。投与 28 日目の MF の C_{max} 及び AUC は、Concept1 を用いた MF 投与 (80 µg 及び 320 µg) と対応する MF 用量のツイストヘラーを用いた MF 投与 (200 µg 及び 800 µg) 間で同程度であった (Table 2-12)。

3.1.5 分布

QVM149 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 の血球移行及び血漿蛋白結合率は、単剤開発時に検討されている（1.13.1-1-オンブレス CTD, 1.13.1-2-シーブリ CTD）。血球移行及び血漿蛋白結合率は、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF を FDC にすることにより変動することは考えられないため、QVM149 を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

3.1.5.1 インダカテロール

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

3.1.5.2 グリコピロニウム

グリコピロニウムを単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state, V_{ss} ）及び消失相での分布容積は 82.7 L 及び 376 L であった。グリコピロニウムの *in vitro* ヒト血漿中蛋白結合率は、1～10 ng/mL の濃度範囲で 38～41%であった（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-3.1.3 項）。

3.1.5.3 MF

MF を静脈内投与したときの V_{ss} は 152 L である。*In vitro* ヒト血漿蛋白結合率は、99.0%～99.5%である。

3.1.6 代謝

インダカテロール、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、QVM149 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（QVM149B2102 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 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24h,ss}$ は、QVM149 及び単剤投与間で同程度であることが示された（Table 2-35, Table 2-37及びTable 2-39）。したがって、QVM149 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 の既知のデータを以下に要約する（1.13.1-1-オンブレス CTD, 1.13.1-2-シーブリ CTD）。

3.1.6.1 インダカテロール

In vitro の結果から、インダカテロールは主に CYP3A4 により代謝され、グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT1A1 が関与している。ヒト ADME 試験で標識体マレイン酸インダカテロールを経口投与したとき、ヒト血清中には未変化体が最も多く、総放射能濃度の AUC_{0-24h} の

32.5%を占めた。ヒト血清中の総放射能濃度の AUC_{0-24h} に対する代謝物の中では水酸化代謝物 (P26.9) が最も多く、その割合は総放射能の 12.4%であった。ヒトにおける主な代謝経路は、1) ベンジル炭素の一水酸化、2) グルクロン酸抱合、3) 酸化的開裂、及び 4) N-脱アルキル化反応と推察された (1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.1.3 項)。インダカテロールの薬物動態について、UGT1A1 の変異型を有する被験者は、定常状態時では血清中曝露量 (C_{max}, AUC) は、野生型の被験者の 1.16~1.18 倍であった (1.13.1-1-オンブレス CTD 2.7.2-3.2.1 項)。

3.1.6.2 グリコピロニウム

In vitro 試験において、グリコピロニウムの主な代謝経路として、1) シクロペンタン及びフェニル環の酸化、2) 1) に引き続いて起こる脱水素反応、3) エステル結合の加水分解によるカルボン酸誘導体 (M9) の生成が考えられた。

健康被験者に、グリコピロニウムを静脈内投与したとき主な代謝物はカルボン酸誘導体 M9 であった。グリコピロニウムに対する M9 の血漿中曝露量の比は C_{max} 及び AUC でそれぞれ 0.0418 及び 0.0403 であった。

COPD 患者にグリコピロニウムを反復吸入投与したときの抱合代謝物 (グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体) の尿中排泄率は投与量の約 3%であった (1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-3.1.4 項)。

3.1.6.3 MF

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

3.1.7 排泄

インダカテロール、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。QVM149 の排泄について単剤との差は予想されないため、QVM149 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 の既知のデータを以下に要約する (1.13.1-1-オンブレス CTD, 1.13.1-2-シーブリ CTD)。

3.1.7.1 インダカテロール

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

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

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

3.1.7.2 グリコピロニウム

文献報告では、6 名の被験者に胆管にドレーン管を挿入し、 $[^3H]$ -臭化グリコピロニウム 0.2 mg を静脈内投与したとき、投与後 48 時間までに総放射能の 85%が尿中に回収され、残りの一部が胆汁中にも回収された。尿中及び胆汁中の総放射能の 80%以上は未変化体であった（Kaltiala et al. 1974）。したがって、グリコピロニウムの腎排泄以外の消失経路として、代謝及び未変化体の胆汁排泄が考えられた。

日本人及び白人健康被験者にグリコピロニウム 50～200 μg を単回吸入投与したときの各用量の Ae_{0-48h} 及び CL_r の平均値は、日本人で投与量の 13.0%～15.5%及び 21.4～23.5 L/h、並びに白人で投与量の 9.45%～10.2%及び 19.8～24.4 L/h であった（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-3.1.5 項）。

健康被験者にグリコピロニウム 100～200 μg を単回吸入投与したときの $T_{1/2}$ は 33～57 時間であった（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.1-2.1 項、CTD 2.7.2-2.1.2 項）。

3.1.7.3 MF

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

MF を吸入投与したときの $T_{1/2}$ （平均値）は 12～13 時間であり、Concept1 及びツイストヘラ一間で同程度であった（QMF149E2101 試験）。

3.1.8 母集団薬物動態

喘息患者を対象とした第 III 相試験（QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験）及び第 II 相試験（QMF149E2201 試験）のデータを用いてインダカテロール、グリコピロニウム及び MF それぞれの母集団薬物動態解析を行った（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report）。インダカテロール、グリコピロニウム及び MF でそれぞれ 359 名（2245 点）、101 名（701 点）及び 687 名（4858 点）の患者データを解析に用いた（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 5-1）。また、喘息患者を対象とした第 III 相試験（QVM149B2303 試験）のデータを加えてモデル診断を行った。それぞれの最終モデルの母集団 PK パラメータ推定値を Table 3-4、Table 3-5 及び Table 3-6 に示す。

3.1.8.1 インダカテロール

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

共変量の影響を検討した結果、Q/F 及び Vp/F に対する体重の影響をアロメトリックスケール因子として固定値として含めた。さらに、CL/F 及び Vc/F に対する体重、並びに Vc/F に対する日本人及び日本人以外の外国人が、インダカテロールの CL/F 及び Vc/F への影響の大きい予測因子とされた。その他の共変量（性別、年齢、喫煙状況、ベースライン時の FEV₁ 及び eGFR）のインダカテロールの CL/F、Vc/F、Vp/F 及び Q/F に対する影響は認められなかった。

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

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

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

%RSE: 推定値の相対 SE = SD/推定値 × 100

3.1.8.2 グリコピロニウム

母集団薬物動態解析の結果、グリコピロニウムの喘息患者における吸入投与時の薬物動態は、急速静注過程及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで示された。

共変量の影響を検討した結果、CL/F、Vc/F、Q/F 及び Vp/F に対する体重の影響をアロメトリックスケール因子として固定値として含めた。さらに、Vc/F に対する日本人及び日本人以外の外国人が、グリコピロニウムの CL/F、Vc/F、Q/F 及び Vp/F への影響の大きい予測因子とされた。

その他の共変量（性別，年齢，喫煙状況，ベースライン時の FEV₁ 及び eGFR）のグリコピロニウムの CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F に対する影響は認められなかった。

Table 3-5 最終モデルのグリコピロニウムの母集団 PK パラメータ推定値（第 II 相及び第 III 相試験併合）

母集団 PK パラメータ	推定値 (%RSE)	Shrinkage (%)
CL/F (L/h)	89 (4.2%)	
Vc/F (L)	440 (6.2%)	
Q/F (L/h)	350 (5.9%)	
Vp/F (L)	1300 (固定)	
個体間変動 (SD)		
CL/F	0.39 (8.2%)	5%
Vc/F	0.53 (8.5%)	9%
共変量		
CL/F に対する体重の影響	0.75 (固定)	
Vc/F に対する体重の影響	1 (固定)	
Vc/F に対する日本人の影響	-0.65 (32%)	
Vc/F に対する白人及び日本人以外の人種の影響	-0.063 (320%)	
Q/F に対する体重の影響	0.75 (固定)	
Vp/F に対する体重の影響	1 (固定)	

Source : 5.3.3.5-1- QVM149B-PopPK-Report-Table 5-10

%RSE: 推定値の相対 SE = SD/推定値 × 100

3.1.8.3 MF

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

共変量の影響を検討した結果，Q/F 及び Vp/F に対する体重の影響をアロメトリックスケール因子として固定値として含めた。さらに，CL/F，Vc/F に対する体重，並びに CL/F 及び Vc/F に対するベースラインの FEV₁ が，MF の CL/F 及び Vc/F への影響の大きい予測因子とされた。その他の共変量（性別，人種，年齢，喫煙状況，及び eGFR）の MF の CL/F，Vc/F，Vp/F 及び Q/F に対する影響は認められなかった。

Table 3-6 最終モデルの MF の母集団 PK パラメータ推定値（第 II 相及び第 III 相試験併合）

母集団 PK パラメータ	推定値 (%RSE)	Shrinkage (%)
CL/F (L/h)	210 (2.8%)	
Vc/F (L)	1800 (5.2%)	
Q/F (L/h)	250 (7.4%)	

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

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

%RSE: 推定値の相対 SE = SD/推定値 × 100

母集団薬物動態解析からシミュレーションした結果、MF 高用量間の比較で、MF 高用量（ツイストヘラーによる 400 µg 1 日 2 回投与）の AUC_{0-24h} は QVM149 高用量（150/50/160 µg）及び QMF149 高用量（150/320 µg）より 25%低かった。MF 中用量間の比較で、MF 中用量（ツイストヘラーによる 400 µg 1 日 1 回投与）の AUC_{0-24h} は QVM149 中用量（150/50/80 µg）及 QMF149 中用量（150/160 µg）より 37%低かった（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-5）。第 III 相

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

3.1.9 部分集団における薬物動態

3.1.9.1 患者と健康被験者

喘息患者を対象とした QVM149B2301 試験及び QVM149B2302 試験で得られた QMF149 又は QVM149 投与後のインダカテロール、グリコピロニウム（QVM149 のみ）及び MF の血漿中濃度から母集団薬物動態解析により算出した PK パラメータと健康成人（QVM149B2102 試験）で得られた PK パラメータを比較した（Table 3-7）。

母集団薬物動態モデルからシミュレートした喘息患者のインダカテロールの AUC_{0-24h} は健康成人より約 1.6 倍高かった。

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

母集団薬物動態モデルからシミュレートした喘息患者のグリコピロニウムの C_{max} は健康成人より 40%低かった。その他の PK パラメータは健康成人と喘息患者で同程度であった。

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

Table 3-7 喘息患者及び健康被験者に QVM149 を 1 日 1 回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 の定常状態における PK パラメータの比較

試験及び成分	集団	C _{max,ss} (pg/mL)	AUC _{0-24h,ss} (h·pg/mL)	C _{min,ss} (pg/mL)
インダカテロール				
QVM149B2102 試験	健康成人	311 (72.9)	1910 (377)	51.4 (11.3)
母集団薬物動態解析 (QVM149 150/50/160 µg)	喘息患者	293 (108)	3014 (1395)	101.5 (55.9)
グリコピロニウム				
QVM149B2102 試験	健康成人	220 (95.5)	597 (148)	15.4 (3.78)
母集団薬物動態解析 (QVM149 150/50/160 µg)	喘息患者	131 (65.4)	617 (255)	13.6 (8.5)
MF				
QVM149B2102 試験	健康成人	215 (37.0)	1910 (287)	21.6 (6.24)
母集団薬物動態解析 (QVM149 150/50/160 µg)	喘息患者	184 (63.0)	1593 (822)	31.6 (28.5)

Source : 5.3.3.1-4-QVM149B2102 試験-Table 14.2-1.2, Table 14.2-2.2, Table 14.2-3.2, 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-1, Table 6-2, Table 6-3, Table 6-4, Table 6-5, Table 6-6, Table 9-13, Table 9-14, Table 9-15
Mean (SD)

喘息患者は 75 kg としてシミュレートした

QVM149B2102 試験では QMF149 150/50/160 µg を投与した

3.1.9.2 性別

母集団薬物動態解析（300 名の男性及び 398 名の女性，QVM149B-PopPK-Report-Table 5-4）の結果，QVM149 投与後のインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の CL/F に性別の影響は認められなかった。

3.1.9.3 体重

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

インダカテロール

第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析からシミュレーションした結果，55 kg 及び 105 kg の体重の患者は，体重 75 kg の患者と比較して，AUC_{0-24h} がそれぞれ 10%増加及び 10%減少した。C_{max} はそれぞれ 12%増加及び 12%減少した（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-1，Table 6-2）。

グリコピロニウム

第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析からシミュレーションした結果，55 kg 及び 105 kg の体重の患者は，体重 75 kg の患者と比較して，AUC_{0-24h} がそれぞれ 26%増加及び 22%減少した。C_{max} はそれぞれ 33%増加及び 27%減少した（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-3，Table 6-4）。

MF

第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析から FEV₁ が 2 L の患者をシミュレーションした結果，55 kg 及び 105 kg の体重の患者は，体重 75 kg の患者と比較して，AUC_{0-24h} がそれぞれ 11%増加及び 11%減少した。C_{max} はそれぞれ 11%増加及び 11%減少した（5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-5，Table 6-6）。

3.1.9.4 民族

QVM149 の薬物動態の日本人と外国人の比較は，日本人及び白人健康被験者を対象とした QVM149B1101 試験で検討した。また，B1101 試験での比較に加え，喘息患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析により QVM149 の薬物動態に対する民族（日本人）の影響を検討した。

3.1.9.4.1 健康被験者

日本人及び白人健康男性被験者を対象に、QVM149 中用量及び QVM149 高用量を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の薬物動態について検討した (QVM149B1101 試験)。

投与 14 日目の定常状態における PK パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) の幾何平均値の比 (日本人/白人) は、両用量群ともインダカテロールで 1.17~1.31, グリコピロニウムで 1.05~1.54, MF で 1.07~1.23 であった (Table 2-28, Table 2-30 及び Table 2-32)。白人被験者の平均体重は日本人被験者よりも高く (約 10%) , 日本人被験者においてインダカテロール, グリコピロニウム及び MF の曝露量がわずかに高かった原因の一つと考えられた。

本試験の結果は、QMF149E1101 試験で得られた日本人と白人間のインダカテロール及び MF の曝露量の差と類似していた。グリコピロニウムについて、QVM149 は日本人と白人との間で曝露量に差が認められたが、この差は臨床的に重要ではないと考えられ、インダカテロールとグリコピロニウムの FDC として承認された QVA149 でも同様に認められた。

全体として、健康被験者に QVM149 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。

3.1.9.4.2 喘息患者

第 II 相及び第 III 相試験結果を用いた母集団薬物動態解析において、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF の CL/F 及び V_c/F に対する人種の影響を検討した。喘息患者の人種は 523 名の白人、115 名のアジア人、7 名の黒人、23 名のアメリカ先住民、及び 30 名のその他の人種であった。アジア人患者 115 人のうち 107 名は日本人であったことから、白人 (523 名)、日本人 (107 名) 及びその他 (68 名) のグループで、QVM149 の薬物動態に対する民族 (日本人) の影響を検討した (5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 9-7)。

インダカテロールについて、75 kg の日本人患者と白人患者におけるシミュレートした AUC_{0-24h} は同程度で、 C_{max} は日本人患者では白人患者よりも 20%高かった (Table 3-8)。

グリコピロニウムについて、75 kg の日本人患者と白人患者におけるシミュレートした AUC_{0-24h} は同程度で、 C_{max} は日本人患者では白人患者よりも 60%高かった (Table 3-9)。

MF について、 AUC_{0-24h} 及び C_{max} に民族の影響は認められなかった。

以上の結果より、QVM149 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 AUC_{0-24h} 及び C_{max} に臨床的に意味のある民族の影響は認められなかった。

Table 3-8 喘息患者（体重 75 kg）におけるインダカテロールの Cmax 及び AUC0-24h の民族別シミュレーション

PK パラメータ	民族	median (90% prediction interval)	mean (SD)	平均値の比
Cmax (pg/mL)	白人	279 (147-469)	293 (108)	1.00
	日本人	330 (181-567)	352 (129)	1.20
	その他	292 (155-492)	307 (113)	1.05
AUC0-24h (pg·h/mL)	白人	2700 (1420-5560)	3010 (1400)	1.00
	日本人	2710 (1420-5560)	3010 (1400)	1.00
	その他	2700 (1420-5560)	3010 (1400)	1.00

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

Table 3-9 喘息患者（体重 75 kg）におけるグリコピロニウムの Cmax 及び AUC0-24h の民族別シミュレーション

PK パラメータ	民族	median (90% prediction interval)	mean (SD)	平均値の比
Cmax (pg/mL)	白人	119 (49.1-249)	131 (65.4)	1.00
	日本人	196 (85.2-374)	209 (88.7)	1.60
	その他	125 (51.6-259)	137 (67.8)	1.05
AUC0-24h (pg·h/mL)	白人	577 (314-1060)	617 (255)	1.00
	日本人	577 (314-1070)	618 (256)	1.00
	その他	577 (314-1060)	618 (255)	1.00

Source: 5.3.3.5-1-QVM149B-PopPK-Report-Table 6-3, Table 6-4

3.1.9.5 高齢者

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

3.1.9.6 小児

QVM149 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。

3.1.9.7 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした QVM149 の臨床試験は実施していない。QVM149 の薬物相互作用試験（QVM149B2102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果から，QVM149 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 QVM149 に外挿できると考えられる。軽度及び中等度の肝機能障害患者では，インダカテロール，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 QVM149 の薬物動態への影響は不明である。以下に，単剤投与時の結果を要約する。

インダカテロール

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

グリコピロニウム

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。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、グリコピロニウムの肝機能障害が、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れない (1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-3.2.1 項)。

MF

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

3.1.9.8 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした QVM149 の臨床試験は実施していない。QVM149 の薬物相互作用試験 (QVM149B2102 試験) 及び母集団薬物動態解析の結果から、QVM149 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。母集団薬物動態解析において、糸球体濾過量 (eGFR) 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 QVM149 に外挿できると考えられる。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。以下に、単剤投与時の結果を要約する。

インダカテロール

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

グリコピロニウム

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 C_{max} 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 倍であった。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）。

MF

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

3.2 薬物間相互作用

3.2.1 *In vitro* 試験

QVM149 の各成分に関する *in vitro* 試験では、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF が、主要な CYP による代謝及び臨床的に重要な薬物トランスポーターによる吸収又は分布の影響を受けている薬物の CL を変化させる可能性は低いと考えられた（2.6.4-7 項）。

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

グリコピロニウムの CL を低下させる強力な有機カチオントランスポーターの阻害薬、インダカテロール又は MF の代謝を阻害する強力な CYP3A4 阻害薬、あるいはインダカテロールの薬物動態に影響を及ぼす P-gp 阻害薬を除き、併用薬が QVM149 の各成分の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（2.6.4-7 項）。

3.2.2 *In vivo* 試験

3.2.2.1 QVM149

インダカテロールマレイン酸塩（1.13.1-1-オンブレス CTD），グリコピロニウム臭化物（1.13.1-2-シーブリ CTD）及び MF の単剤開発時に実施された *in vitro* 試験及び臨床薬物間相互作用試験に基づく、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 間の薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられる。

2 成分の FDC である QVA149 及び QMF149 の開発において、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併用投与時（1.13.1-3-ウルティブロ CTD），又はインダカテロール酢酸塩及び MF の併用投与時に薬物動態学的相互作用は認められなかった。グリコピロニウムと MF の主代謝酵素はそれぞれ CYP2D6 及び CYP3A4 であり、また両者は CYP2D6 又は CYP3A4 を阻害又は誘導しないことから、グリコピロニウムと MF 間の薬物間相互作用の可能性も低いと考えられる。

以上より、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF が互いの代謝に影響を及ぼす可能性は低く、各成分は阻害剤及び／又は誘導剤として作用する可能性は低い（2.6.4-7 項）。そのため、QVM149 の個々の成分間の薬物間相互作用はないと考えられる。

また、インダカテロール酢酸塩 150 µg、グリコピロニウム 50 µg 及び MF 190 µg 単剤を投与したときと QVM149 150/50/160 µg を投与したときの曝露量を比較したところ、それぞれの単剤と QVM149 におけるインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の AUC_{0-24h,ss} 及び C_{max,ss} は同程度であった（QVM149B2102 試験）。

3.2.2.2 インダカテロール

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

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

3.2.2.3 グリコピロニウム

健康被験者にシメチジン 800 mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、4 日目にグリコピロニウム 100 µg を単回吸入投与した。グリコピロニウムの AUC はシメチジン投与により 1.22 倍に増加した。また CL_r はシメチジン投与により 23%低下した（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-2.1.5 項）。

シメチジンのような有機カチオン系トランスポーターを介した尿細管分泌を阻害する薬剤と併用投与したとき、グリコピロニウムの AUC は増加し CL_r は低下する可能性はあるが、その影響は小さいことから、臨床的に問題となる相互作用を引き起こさないと考えられた（1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.2-3.3.2 項）。

3.2.2.4 MF

MF の吸入投与後の血漿中濃度は非常に低いため、臨床的に意味のある薬物間相互作用が生じる可能性は低い。しかし、強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール及びリト

ナビル等)の併用により、MFの曝露量が増加する可能性がある。MFを吸入投与時に強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールを併用投与したとき、MFのC_{max}について、ケトコナゾール併用群では12例中4例が、プラセボ併用群における最高値を明らかに上回った。

軽度から中等度の持続性喘息患者に、ツイストヘラーを用いてMF 800 µg 1日2回反復吸入投与(Concept1を用いてMF 320 µgを1日2回投与に相当)したときの安全性の結果(Affrime et al. 2000b)から、薬物間相互作用による曝露量の増加は、QVM149中のMFの投与量(Concept1を用いて80, 160 µgを1日1回吸入投与)において安全性の懸念はないと考えられる。

3.3 薬力学

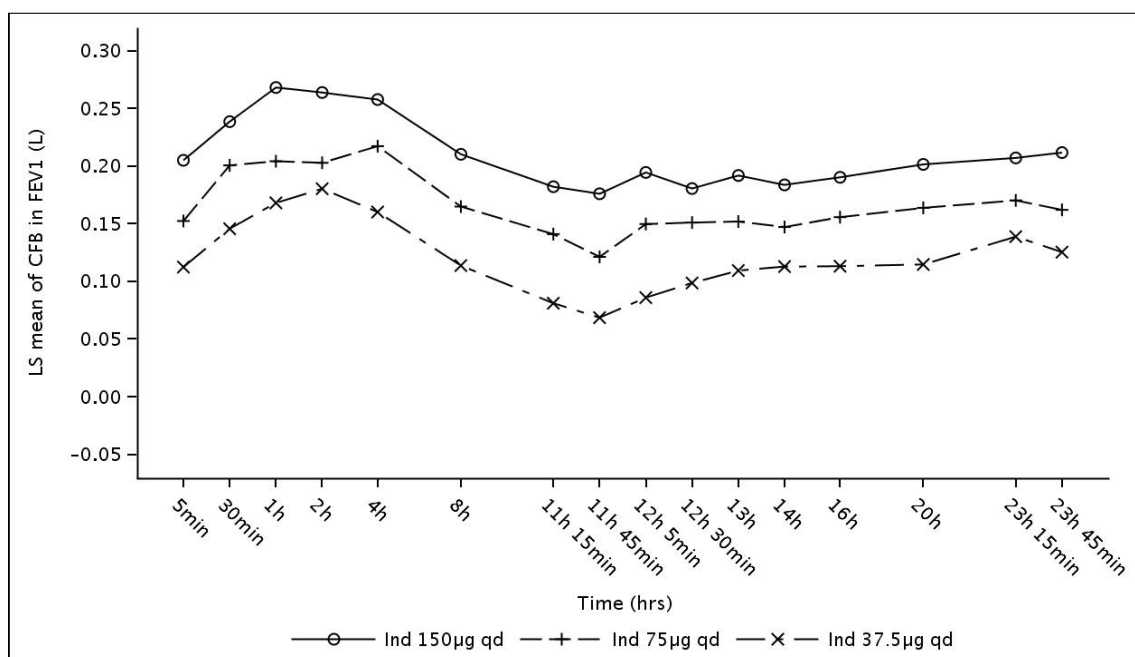
3.3.1 QVM149の配合有効成分の薬力学

3.3.1.1 インダカテロール

3.3.1.1.1 インダカテロールのDay 1の気管支拡張効果

QVA149A2210試験では、ICS併用下でインダカテロールマレイン酸塩(37.5 µg, 55 µg, 75 µg, 及び150 µgをそれぞれ1日1回, 27.5 µg 1日2回)をConcept1を用いて1日投与したときの気管支拡張効果(主要評価項目: FEV₁ AUC_{0-24h})をプラセボと比較した。その結果、インダカテロール投与時のFEV₁ AUC_{0-24h}の各投与期のベースラインからの変化量(LS mean)は、インダカテロールの5用量ともにプラセボに比べて有意に改善し(p<0.001, 線形混合効果モデル)、その改善効果は150 µg投与で最も大きかった。また、FEV₁の各投与期のベースラインからの変化量(LS mean)に37.5, 75, 150 µgで用量反応性を認め(Figure 3-1)、FEV₁ AUC_{0-24h}の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差でも37.5, 75, 150 µgで用量反応性が認められた(2.1.2.1項)。副次評価項目(トラフFEV₁, ピークFEV₁及びFVC AUC_{0-24h}の各投与期のベースラインからの変化量等)についても主要評価項目の結果と同様の傾向が示された。

Figure 3-1 FEV₁の各投与期のベースラインからの変化量 (LS mean) の24時間プロファイル (QVA149A2210 試験)

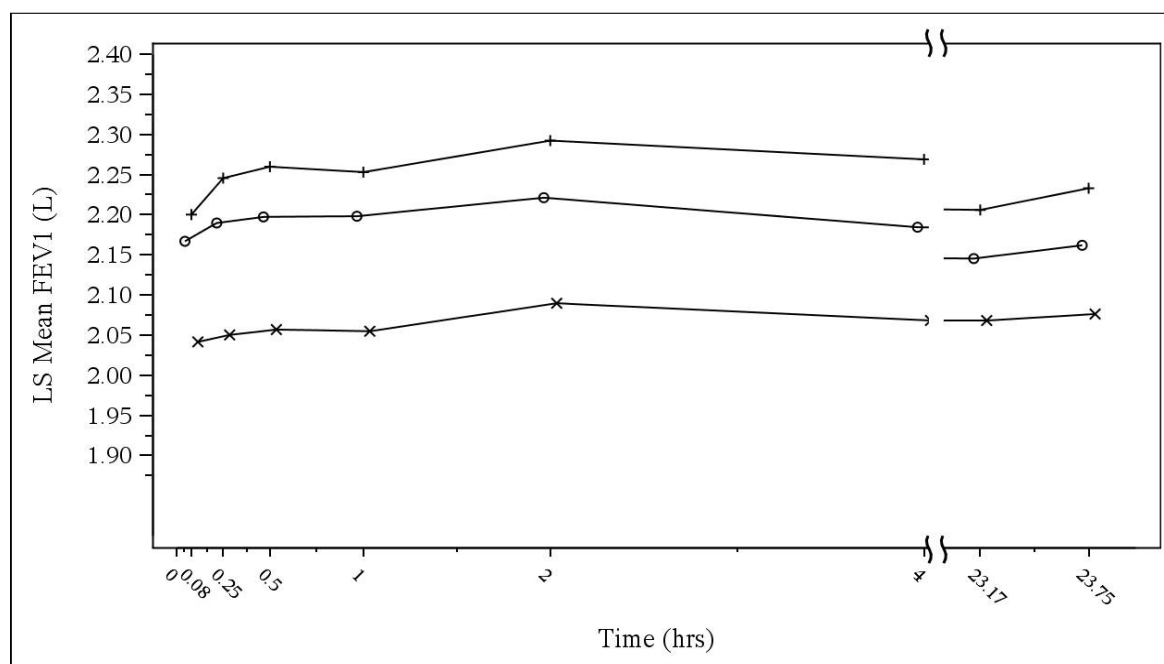


Source: 5.3.4.2-2-QVA149A2210 試験-Table 14.2-1.13

LS: least squares, CFB: change from baseline

QMF149E2203 試験は、ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩 75 µg 及び 150 µg を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 12 週間投与したときの気管支拡張効果（主要評価項目：投与後 12 週のトラフ FEV₁）をプラセボと比較した試験であるが、Day 1 の FEV₁ の 24 時間プロファイルについても評価した。その結果、Day 1 の投与後 5 分～24 時間のすべての評価ポイントにおいて FEV₁ はプラセボに比べて改善し、その効果には用量反応性が認められた (Figure 3-2)。

Figure 3-2 Day 1 の FEV₁ の LS mean の 24 時間プロファイル (QMF149E2203 試験)



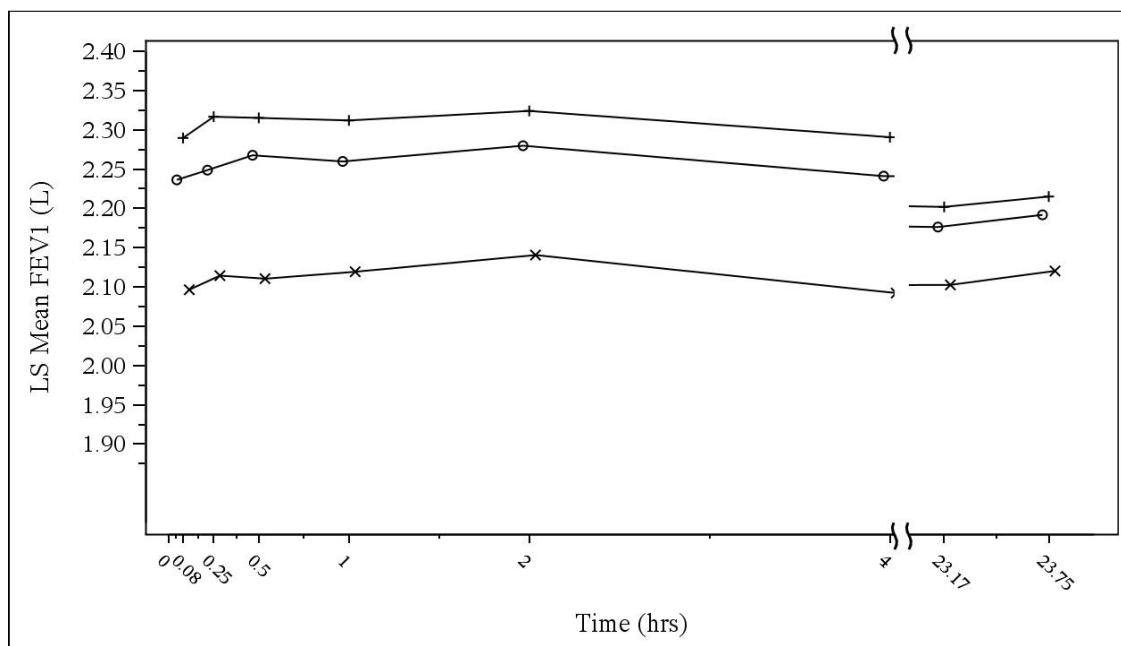
Source: 5.3.4.2-1-QMF149E2203 試験-Table 14.2-1.11C1

3.3.1.1.2 インダカテロールの投与後 12 週の気管支拡張効果

QMF149E2203 試験の結果、投与後 12 週のトラフ FEV₁ のプラセボとの群間差 [LS mean (95% CI)] は、150 µg 群－プラセボ群で 0.106 (0.0403, 0.1722) L, 75 µg 群－プラセボ群で 0.080 (0.0133, 0.1471) L であり、いずれの用量もプラセボに比べて有意に改善した（それぞれ $p = 0.002$ 及び $p = 0.019$ ）。トラフ FEV₁ は、投与後 12 週までのすべての評価ポイントでプラセボ群に比べてインダカテロール群で改善し、改善の程度は一貫して 150 µg 群の方が大きかった（Figure 3-3, Figure 3-4）。副次評価項目であるトラフ FEV₁ (Day 2, 15, 29, 57), ピーク FEV₁ 及び FVC AUC_{5min-4h}, 朝夕の PEF 及びレスキュー薬の使用回数についても主要評価項目の結果と同様、改善の程度は 150 µg 群の方が大きかった。

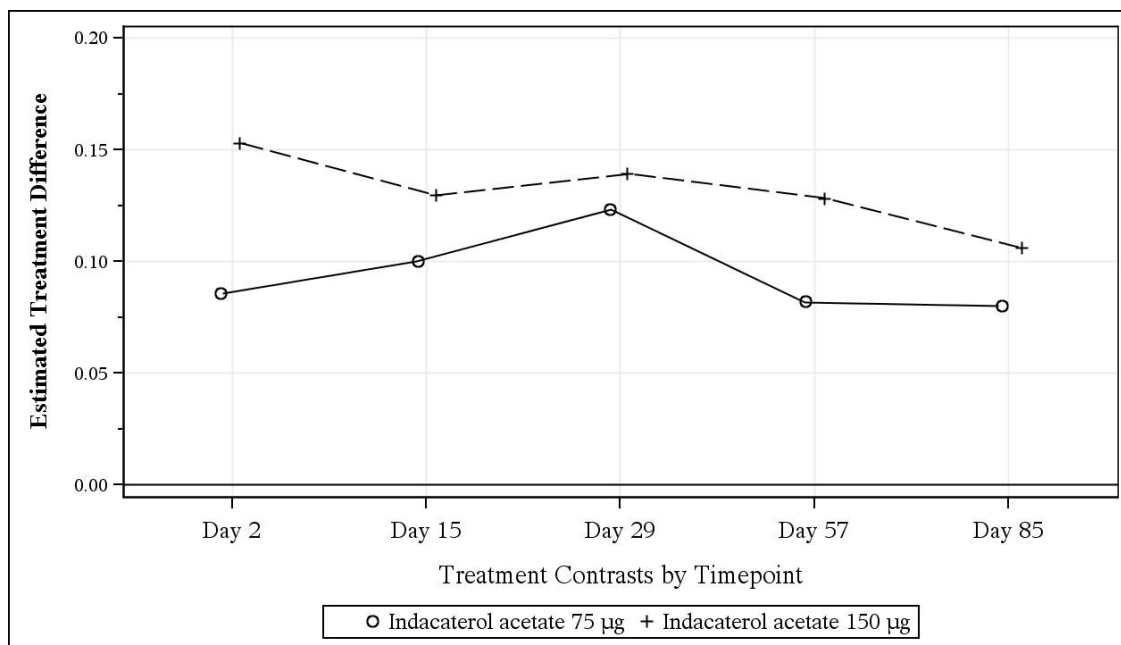
以上より、喘息患者に対して Concept1 を用いて QVM149 を吸入投与するときのインダカテロールの用量を 150 µg とすることは妥当と考えた。

Figure 3-3 投与後 12 週の FEV₁ の LS mean の 24 時間プロファイル (QMF149E2203 試験)



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

Figure 3-4 トラフ FEV₁ のプラセボに対するインダカテロール群の変化量の群間差の LS mean (QMF149E2203 試験)



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

3.3.1.1.3 インダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩との比較

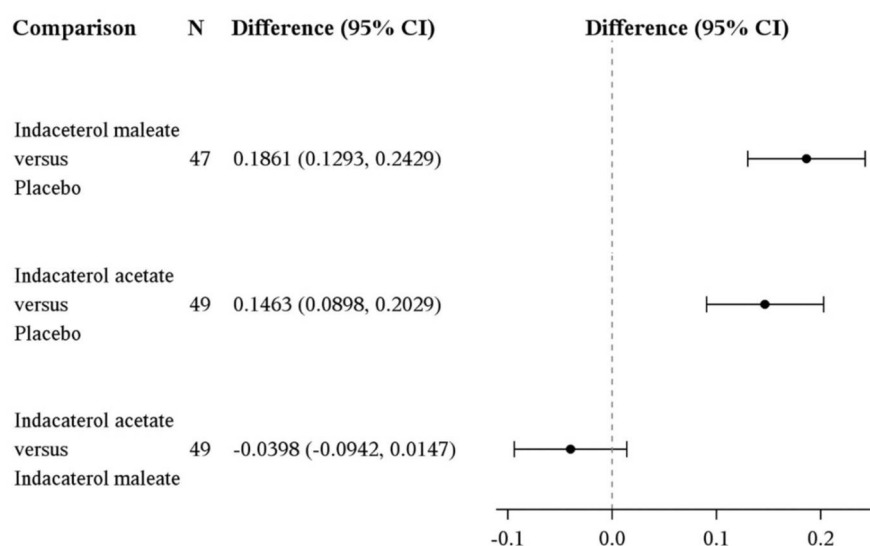
インダカテロールドライパウダー（酢酸塩及びマレイン酸塩）は吸入後に気道粘膜で溶解し、インダカテロール水和カチオン及びそれぞれの酸アニオンを形成する。インダカテロール水和カチオンは、酸アニオン（使用したインダカテロール塩の種類）にかかわらず、気道平滑筋上に存在する β_2 アドレナリン受容体においてアゴニストとして作用する。このため、インダカテロールの薬力学は酸アニオンの違い（塩の違い）に影響されないと考えられる。

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

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

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

Parameter: Trough FEV_1 (L)



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

QAB149D2301 試験では、ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩、マレイン酸塩及びキシナホ酸塩（インダカテロールとして 400 µg）を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 7 日間投与したときの気管支拡張効果をプラセボと比較した。その結果、QVM149B2203 試験の結果と同様、Day 7 のトラフ FEV₁ の各投与期のベースラインからの変化量のプラセボとの投与間差 [LS mean (90% CI)] は、酢酸塩群－プラセボ群で 0.212 (0.112, 0.311) L、マレイン酸塩群－プラセボ群で 0.208 (0.107, 0.308) L、キシナホ酸塩群－プラセボ群で 0.216 (0.115, 0.361) L であり、いずれもプラセボ群に比べて有意に改善した ($p < 0.001$)。また、全身曝露及び PK プロファイルは塩違いのインダカテロール間で同程度であった。

QVM149B2203 試験及び QAB149D2301 試験の結果から、喘息患者にインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩を 150 µg 投与したときの薬力学及び PK は類似すること、及び咳嗽の発現率は酢酸塩の方が低くなることが示された。

3.3.1.2 グリコピロニウム

QVM149 の配合成分であるグリコピロニウム 50 µg の 1 日 1 回投与は、COPD の承認用法・用量と同一である。

QVM149B2204 試験では、ICS 併用下でグリコピロニウム 25 µg 及び 50 µg を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 7 日間投与したときの気管支拡張効果をプラセボと比較した。その結果、Day 7 のトラフ FEV₁ のプラセボとの群間差 [LS mean (95% CI)] は、50 µg 投与で 0.089 (0.047, 0.132) L、25 µg 投与で 0.090 (0.047, 0.132) L であり、いずれもプラセボに比べて有意に改善した ($p < 0.001$)。また、本試験では Day 1 投与直後の FEV₁ の推移を評価していないものの、Day 7 の投与後 5 分及び 15 分の各投与期のベースラインからの FEV₁ の変化量は、プラセボ群に比べて 50 µg 投与でそれぞれ 0.120 L 及び及び 0.160 L 改善した (5.3.4.2-6-QVM149B2204 試験-Table 14.2-2.9)。

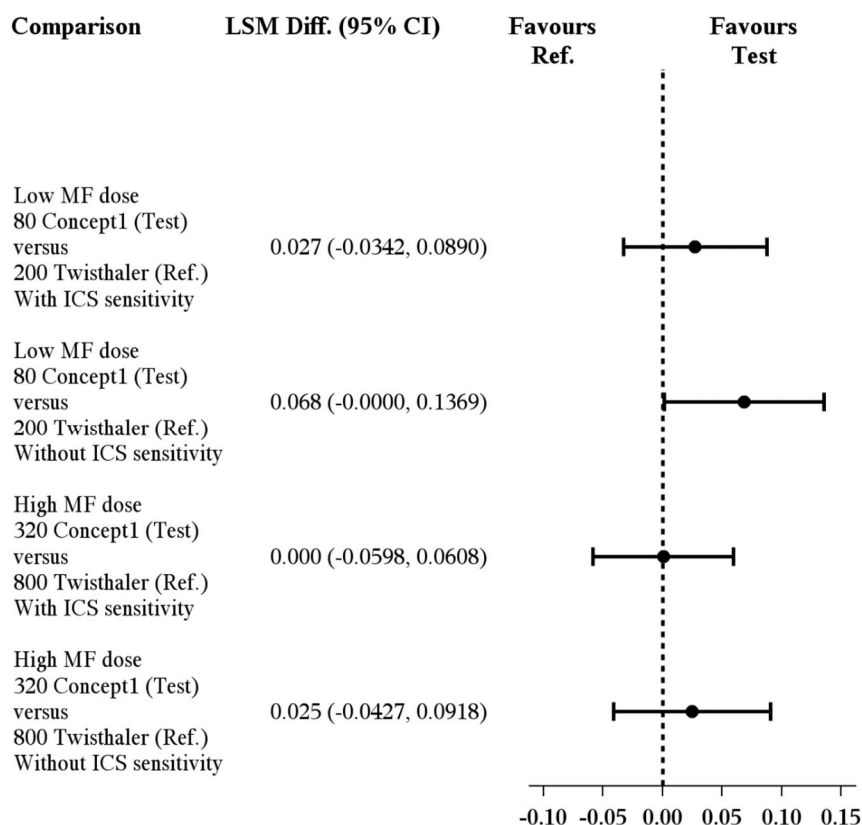
また、QVM149B2302 試験では、QVM149 におけるグリコピロニウム 50 µg を配合することによる LAMA の上乗せ効果として、対応する用量の QMF 及び S/F 50/500 µg に比べて呼吸機能の改善や喘息増悪リスクの低下が確認された。また、QVM 各用量と LABA/ICS との間で安全性上の明らかな違いは認められなかった。

3.3.1.3 MF

QMF149E2201 試験では、MF 80 µg 及び 320 µg (MF 80 C 及び MF 320 C) を 1 日 1 回、Concept1 を用いて投与したときの気管支拡張効果を、ツイストヘラーを用いて MF 200 µg 及び 800 µg (MF 200 T 及び MF 800 T) を投与したときの結果と比較した。本試験では、固定効果として投与群、性別、地域、喘息コントロールレベル、共変量としてベースラインの FEV₁ と年齢、変量効果として地域でネストした施設を解析モデルに含めた。トラフ FEV₁ に寄与する ICS 感受性の被験者割合に投与群間で不均等が認められたことから、ICS 感受性を共変量に加えて事後解析を実施した。事後解析の結果、トラフ FEV₁ の MF 80 C 群と MF 200 T 群との群間差 [LS mean

(95% CI)] は 0.027 (−0.0342, 0.0890) L, MF 320 C 群と MF 800 T 群では 0.000 (−0.0598, 0.0608) L であり, 対応する投与群間でトラフ FEV₁ に大きな違いはなかった (Figure 3-6)。

Figure 3-6 投与後 4 週のトラフ FEV₁ : Concept1 とツイストヘラーの比較 (ベースラインの ICS 感受性を共変量に加えた場合) (QMF149E2201 試験)



Source: 5.3.4.2-7-QMF149E2201 試験-CSR addendum-Table 11-6, Table 11-6a

Low MF dose: LS mean treatment difference between MF 80 µg Concept1 vs. MF 200 µg Twisthaler

High MF dose: LS mean treatment difference between MF 320 µg Concept1 vs. MF 800 µg Twisthaler

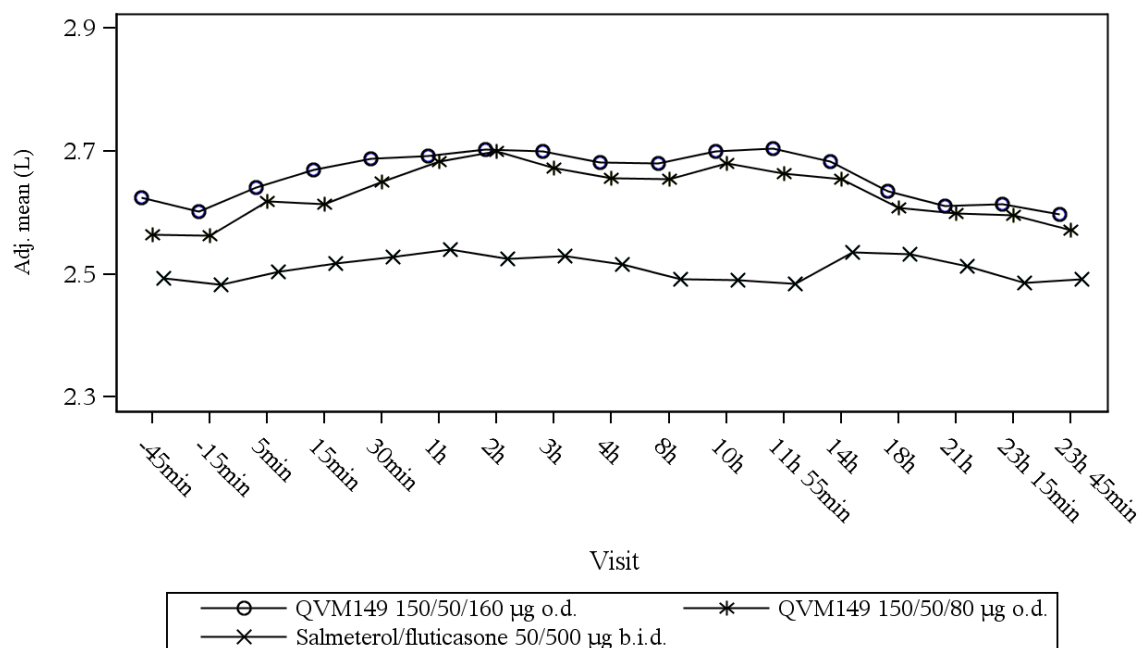
3.3.2 QVM149 の薬力学

3.3.2.1 FEV₁ の推移

3.3.2.1.1 FEV₁ の 24 時間プロファイル

QVM149B2208 試験

QVM149B2208 試験では, 中～高用量 ICS 併用下で QVM 中用量 (LABA/LAMA/ICS : 150/50/80 µg) 及び高用量 (150/50/160 µg) を 1 日 1 回, Concept1 を用いて 21 日間投与したときの有効性及び安全性を S/F 50/500 µg (ディスカスを用いて 50/500 µg を 1 日 2 回投与) と比較した。その結果, Day 21 の FEV₁ は投与後 24 時間にわたり改善した (Figure 3-7)。

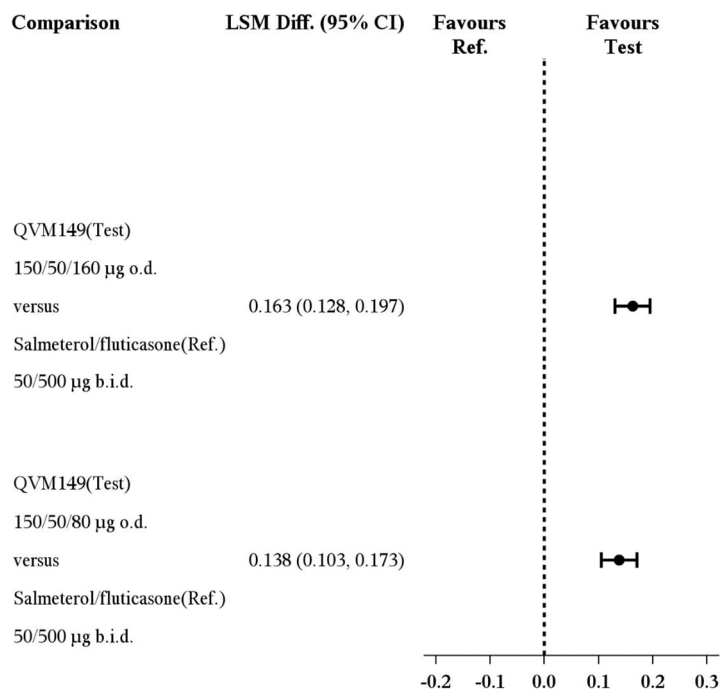
Figure 3-7 Day 21 の FEV₁ の 24 時間プロファイル (QVM149B2208 試験)

Source: 5.3.4.2-8-QVM149B2208 試験-Table 14.2-2.5

Day 7 の FEV₁ AUC_{5min-23h45min} の S/F 50/500 µg 群との群間差 [LS mean (95% CI)] は, QVM 高用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.163 (0.128, 0.197) L, QVM 中用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.138 (0.103, 0.173) L であり, 改善の程度は QVM 群の方が大きかった ($p < 0.0001$) (Figure 3-8)。

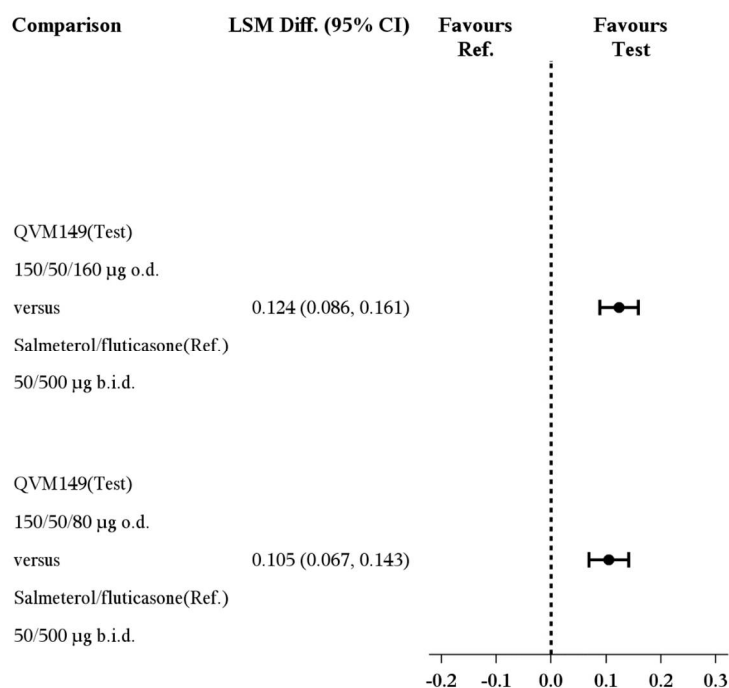
また, 投与後 24 時間のトラフ FEV₁ の S/F 50/500 µg 群との群間差 [LS mean (95% CI)] は, QVM 高用量群で 0.124 (0.0861, 0.161) L, QVM 中用量群で 0.105 (0.0669, 0.143) L であり, 改善の程度は QVM 群の方が大きかった ($p < 0.0001$) (Figure 3-9)。

Figure 3-8 Day 21 の FEV₁ AUC_{5min-23h45min} (QVM149B2208 試験)



Source: 5.3.4.2-8-QVM149B2208 試験-Table 14.2-2.1

Figure 3-9 Day 21 のトラフ FEV₁ (QVM149B2208 試験)

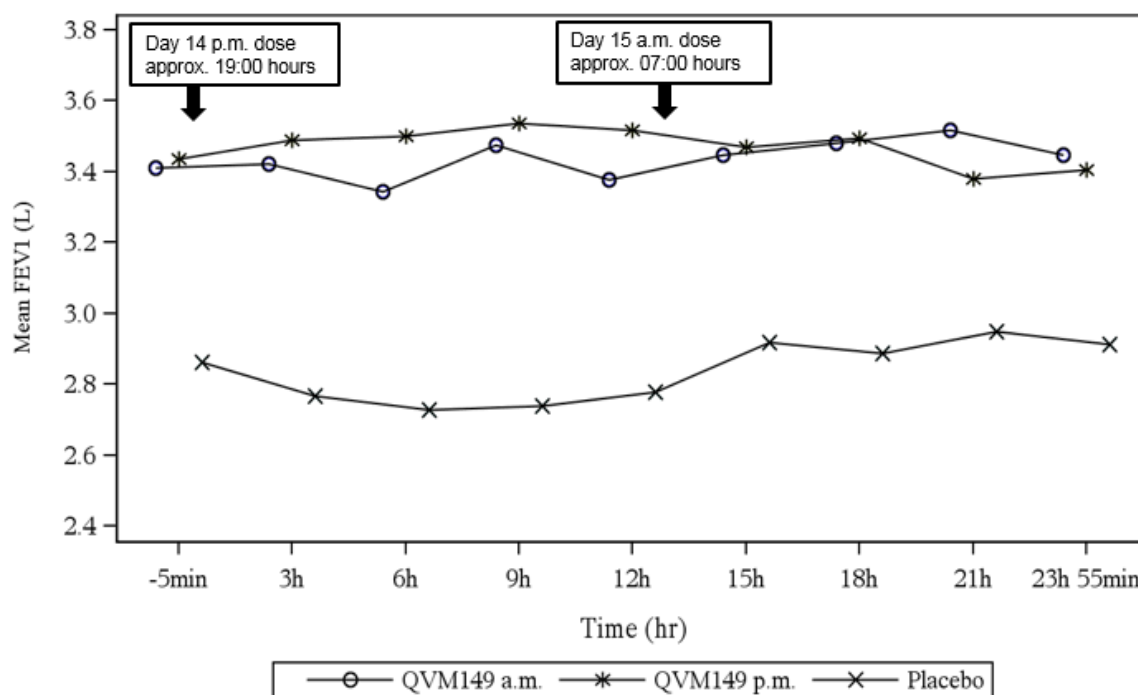


Source: 5.3.4.2-8-QVM149B2208 試験-Table 14.2-2.1

QVM149B2209 試験

QVM149B2209 試験では、QVM 中用量 (LABA/LAMA/ICS : 150/50/80 µg) を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 14 日間投与 (朝又は夕) したときの有効性 (主要評価項目 : Day 14 の FEV₁ AUC_{0-24h}) をプラセボと比較した。その結果、Day 14 の FEV₁ AUC_{0-24h} の加重平均値のプラセボ群との群間差 [LS mean (90% CI)] は、朝投与で 0.610 (0.538, 0.681) L, 夕投与で 0.615 (0.544, 0.687) L であった。また、Day 14 の FEV₁ の 3 時間ごとの 24 時間プロファイルでは、一貫した FEV₁ の改善が示された (Figure 3-10)。朝投与と夕投与の比較では、FEV₁ AUC_{0-24h} の差 [LS mean (90% CI)] は -0.0057 L (-0.0760, 0.0647) であり、気管支拡張効果に対する投与時間 (朝又は夕) の明らかな影響は認められなかった。

Figure 3-10 Day 14 (夕投与) の FEV₁ の 24 時間プロファイル (QVM149B2209 試験)



Source: 5.3.4.2-9-QVM149B2209 試験-Figure 14.2-1.3

Time in x-axis was relative to Day 14 evening dosing

Second last morning dose (Day 14 morning dose) was administered before 24 h spirometry

Last morning dose (Day 15 morning dose) was administered 12 h after start of 24 h spirometry

Day 15 a.m. dose was administered approx. 5 minutes after 12 h assessment timepoint.

3.3.2.1.2 長期間投与したときの気管支拡張効果

QVM149B2302 試験では、QVM 中用量及び高用量を 1 日 1 回、Concept1 を用いて 52 週間投与したときの有効性 (主要評価項目 : 投与後 26 週のトラフ FEV₁) を、対応する用量の QMF149 及

び S/F 50/500 µg と比較した。その結果、QVM 高用量及び中用量では効果減弱することなく 26 週間にわたり呼吸機能（トラフ FEV₁）の改善が持続した（Table 3-10, Figure 3-11）。

Table 3-10 Pre-dose FEV₁ のベースラインからの変化量（反復測定混合効果モデル）（QVM149B2302 試験）

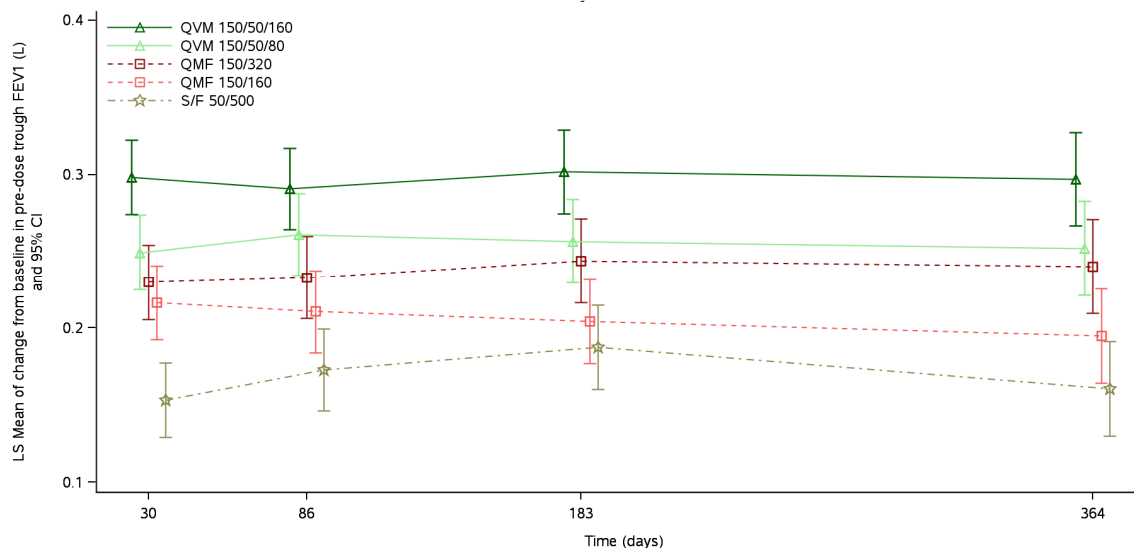
Treatment comparison	Time point	Treatment difference		
		LS mean	95% CI	p-value
QVM149 versus QMF149				
QVM149 150/50/160 µg – QMF149 150/320 µg	Day 30	0.068	0.036, 0.101	p < 0.001
	Day 86	0.058	0.022, 0.094	p = 0.002
	Day 183	0.058	0.021, 0.095	p = 0.002
QVM149 150/50/80 µg – QMF149 150/160 µg	Day 30	0.033	0.000, 0.065	p = 0.050
	Day 86	0.050	0.014, 0.087	p = 0.007
	Day 183	0.053	0.015, 0.090	p = 0.006
QVM149 versus S/F				
QVM149 150/50/160 µg – S/F 50/500 µg	Day 30	0.145	0.113, 0.177	p < 0.001
	Day 86	0.118	0.082, 0.154	p < 0.001
	Day 183	0.114	0.077, 0.151	p < 0.001
QVM149 150/50/80 µg – S/F 50/500 µg	Day 30	0.096	0.064, 0.129	p < 0.001
	Day 86	0.088	0.052, 0.124	p < 0.001
	Day 183	0.069	0.032, 0.106	p < 0.001

Source: 5.3.5.1-1-QVM149B2302 試験-Table 14.2-3.1

- Number of patients included in the analysis: QVM 150/50/160: n = 606, QVM 150/50/80: n = 593, QMF 150/320: n = 592, QMF 150/160: n = 596, S/F 50/500: n = 598

-S/F 50/500: salmeterol/fluticasone 50/500 µg bid; Note: QVM149 was dosed od; S/F was dosed bid

Figure 3-11 **トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の LS mean (QVM149B2302 試験)**



Source: 5.3.5.1-1-QVM149B2302 試験-Figure 14.2-3.2

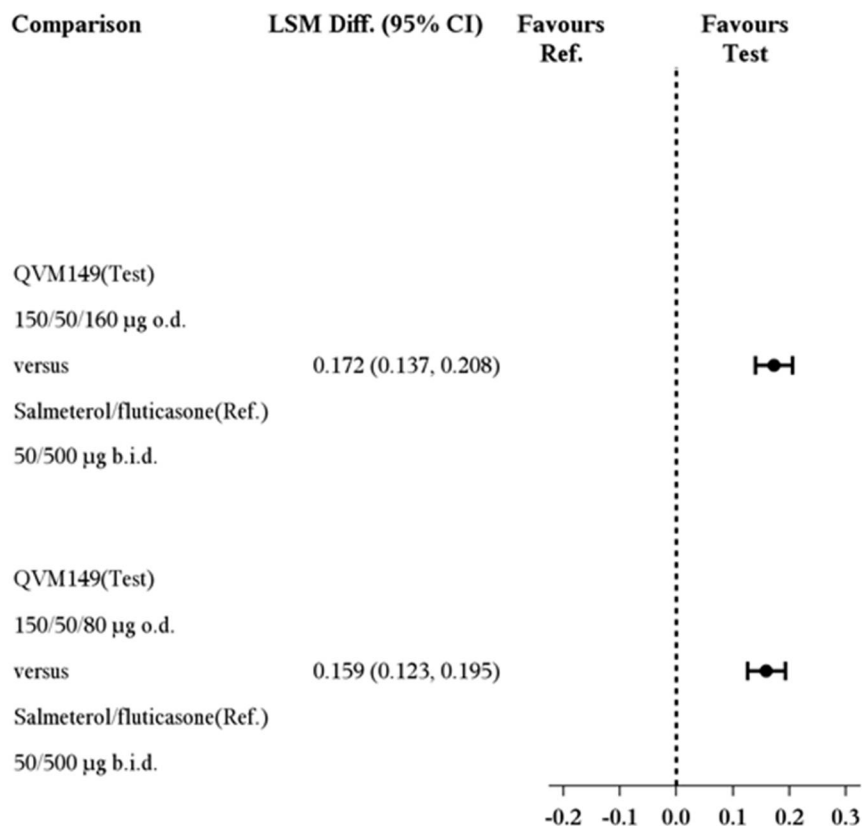
Note: Data for 52 weeks timepoint is incomplete since the study is ongoing therefore no firm conclusion could be derived at this stage for this timepoint

S/F: salmeterol/fluticasone 50/500 µg bid

3.3.2.2 ピーク FEV₁

QVM149B2208 試験では、Day 21 のピーク FEV₁ (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 (95% CI)] は、QVM 高用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.172 (0.137, 0.208) L, QVM 中用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.159 (0.123, 0.195) L であり、QVM 群ではいずれも S/F 50/500 µg 群に比べて有意に改善した ($p < 0.0001$) (Figure 3-12)。

Figure 3-12 Day 21 のピーク FEV₁ (QVM149B2208 試験)



Source: 5.3.4.2-8-QVM149B2208 試験-Table 14.2-1.1

3.3.2.3 投与直後の FEV₁

QVM149B2302 試験では、Day 1 の投与後 5 分から post-dose FEV₁ が改善した (Table 3-11)。

Day 1 の投与後 5 分の FEV₁ のベースラインからの変化量 (LS mean) は、QVM 高用量群で 0.176 L, QVM 中用量群で 0.179 L, QMF 高用量群で 0.126 L, QMF 中用量群で 0.124 L, S/F 50/500 µg 群で 0.062 L であった。また、投与後 15 分の結果は、それぞれ 0.230 L, 0.229 L, 0.161 L, 0.161 L, 0.106 L であった。Day 1 の投与後 5 分の FEV₁ のベースラインからの変化量の群間差 (LS mean) は、QVM 高用量群 – QMF 高用量群で 0.050 L, QVM 中用量群 – QMF 中用量群で 0.055 L, QVM 高用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.114 L, QVM 中用量群 – S/F 50/500 µg 群で 0.117 L であり、いずれの群間比較でも QVM 群の方が FEV₁ が改善した ($p < 0.001$)。

以上の結果から、QVM149 投与後の気管支拡張効果の発現は速やかであり、改善効果は QMF149 及び S/F 50/500 µg に比べて大きかった (Figure 3-13)。

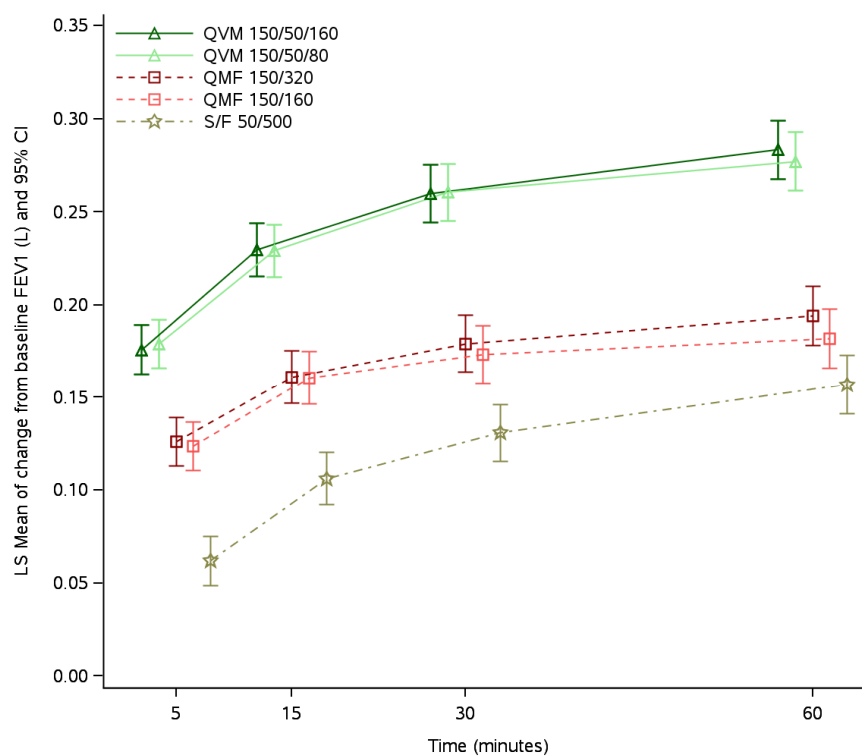
**Table 3-11 投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量（反復測定混合効果モデル）
（QVM149B2302 試験）**

Time point	Treatment comparison	Treatment difference		
		LS mean	95% CI	p-value
5 min (Day 1)	QVM149 150/50/160 µg – QMF149 150/320 µg	0.050	0.031, 0.069	p < 0.001
	QVM149 150/50/160 µg – S/F 50/500 µg	0.114	0.096, 0.133	p < 0.001
	QVM149 150/50/80 µg – QMF149 150/160 µg	0.055	0.037, 0.074	p < 0.001
	QVM149 150/50/80 µg – S/F 50/500 µg	0.117	0.099, 0.136	p < 0.001
15 min (Day 1)	QVM149 150/50/160 µg – QMF149 150/320 µg	0.068	0.048, 0.089	p < 0.001
	QVM149 150/50/160 µg – S/F 50/500 µg	0.123	0.103, 0.144	p < 0.001
	QVM149 150/50/80 µg – QMF149 150/160 µg	0.068	0.048, 0.088	p < 0.001
	QVM149 150/50/80 µg – S/F 50/500 µg	0.123	0.103, 0.143	p < 0.001

Source: 5.3.5.1-1-QVM149B2302 試験-Table 14.2-3.2

Note: QVM149 was dosed od; S/F was dosed bid; S/F: salmeterol/fluticasone 50/500 µg bid

Figure 3-13 Day 1 投与後の FEV₁ プロファイル（QVM149B2302 試験）



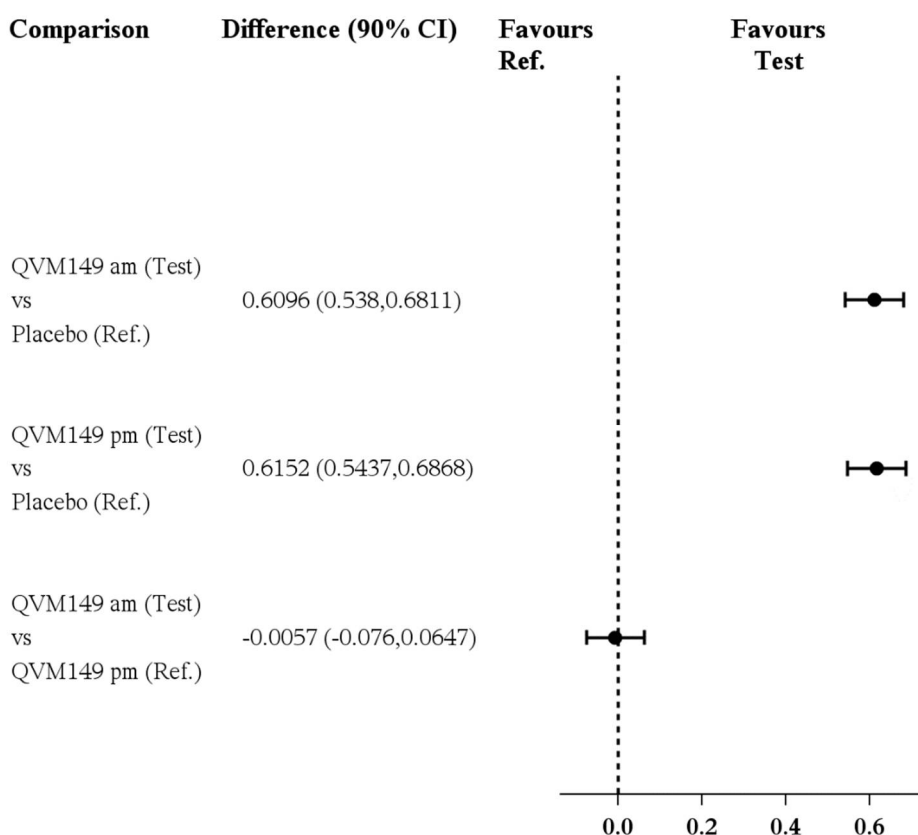
Source: 5.3.5.1-1-QVM149B2302 試験-Table 14.2-3.2

3.3.2.4 投与時間（朝又は夕）

QVM149B2209 試験の結果、Day 14 の FEV₁ AUC_{0-24h} の加重平均値のプラセボ群との群間差 [LS mean (90% CI)] は、朝投与で 0.6090 (0.5380, 0.6811) L, 夕投与で 0.6152 (0.5437, 0.6868) L であった (Figure 3-14)。朝投与と夕投与の比較では、FEV₁ AUC_{0-24h} の差 [LS mean (90% CI)] は -0.0057 (-0.0760, 0.0647) L であり、気管支拡張効果に対する投与時間（朝又は夕）の明らかな影響は認められなかった。

以上の結果から、QVM149 は投与時間の影響を受けることなく投与可能であると考えられた。

Figure 3-14 Day 14（朝又は夕投与）の FEV₁ AUC_{0-24h}（QVM149B2209 試験）



Source: 5.3.4.2-9-QVM149B2209 試験-Table 14.2-1.1

3.3.2.5 QVM149 と QMF149 及び S/F 50/500 との比較

LABA/ICS に LAMA を追加したときのベネフィットは QVM149B2302 試験で評価した。

3.4 副次的薬理作用、安全性及び忍容性

承認された各単剤成分であるインダカテロール、グリコピロニウム及び MF について、QVM149 又は単剤成分の副次的薬理作用を評価する新たな臨床試験は実施しなかった。

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

単剤成分の副次的薬理作用を本項に示す。QVM149 の副次的薬理作用、安全性及び忍容性の臨床所見の総合評価は、「2.7.4 臨床的安全性」に記載する。

インダカテロール

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

グリコピロニウム

グリコピロニウムの治療用量域は広い。健康被験者にグリコピロニウム 120 μg を静脈内投与したときの忍容性は良好であったが、そのときの C_{max} は 9720 pg/mL であり (1.13.1-2-シーブリ CTD 2.7.6, NVA237A2108 試験)、これは健康被験者における QVM149 高用量としてグリコピロニウム 50 μg を投与したときの $C_{\text{max,ss}}$ (220 pg/mL : QVM149B2102 試験) の 44 倍以上であった。これらの曝露量では、抗ムスカリン化合物の高曝露で予想されたような臨床的に重要な頻脈を引き起こさなかった。さらに、50 μg の単回投与の 8 倍の用量の反復投与試験において、QTc 延長はみられなかった (1.13.1-3-ウルティブロ CTD 2.7.2-2.1.2 項)。

MF

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

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

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

以上より、MF を吸入投与したときの全身曝露量は低い、ICS としての MF の副次的薬理作用はステロイド経口投与と同様である可能性はある。しかし、第 III 相試験の結果からは、いず

れの MF 用量の QVM149 も臨床的に重要な MF の副次的薬理作用の徴候は認められなかった「2.7.4 臨床的安全性」。

3.5 QVM149 の用量反応関係と用量選択

QVM149 (LABA/LAMA/ICS) の臨床推奨用量は 2 用量 (150/50/80 µg : 中用量 ICS, 150/50/160 µg : 高用量 ICS) あり, インダカテロール酢酸塩及びグリコピロニウム臭化物の用量はすべて同じで, MF の用量が異なる。選択した用量は単剤投与で承認されたインダカテロール, グリコピロニウム及び MF の 1 日用量に対応している。

QVM149 の 1 日用量の単剤成分は, COPD (インダカテロール : Concept1 を用いて 150 µg 投与, グリコピロニウム : Concept1 を用いて 50 µg 投与) 又は喘息 [MF : 200 µg (100 µg 1 日 2 回投与), 400 µg (200 µg 1 日 2 回投与) 及び 800 µg (400 µg 1 日 2 回投与)] の適応で承認されている。QVM149 は承認されたインダカテロール及びグリコピロニウム製剤と同様の乳糖ベースで製剤化され, MF が 3 つ目の成分として含まれている。気管支喘息に対して承認されているツイストヘラーを用いて投与した MF の 1 日用量は, それぞれ Concept1 を用いて投与した MF の 1 日用量と対応している。

喘息患者における臨床試験の結果, インダカテロール酢酸塩はマレイン酸塩と比較して吸入後の咳の発生率が低いため, QVM149 に使用された。また, 2 製剤の吸入後の有効性及び全身曝露量は同程度であることが示された (QVM149B2203 試験及び QAB149D2301 試験)。

インダカテロール及びグリコピロニウムの投与量選択については「2.7.3 臨床の有効性」に記載する。QVM149 の MF の用量設定の妥当性は臨床薬理試験の結果 (*in vitro*, PK 及び有効性データ) に基づいている。

3.5.1 MF の用量選択

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

Concept1 を用いた MF の投与

MF ツイストヘラーと MF Concept1 は, 吸入器及び製剤の両方が異なる (2.3.P.2.2.1)。そのため, ツイストヘラーを用いた MF 投与と同等になるよう, Concept1 を用いた MF 投与での用量を調節するため, [REDACTED]を行った。以下に示す [REDACTED]により, 低用量, 中用量及び高用量の MF Concept1 の用量 (80 µg, 160 µg 及び 320 µg) は, MF ツイストヘラーの 200 µg, 400 µg 及び 800 µg の用量に相当することが確認された。

その結果、有効性の観点ではトラフ FEV₁について MF Concept1 80 µg 及び 320 µg が、それぞれ MF ツイストヘラー200 µg 及び 800 µg に対して非劣性であることが検証された。曝露量の観点

でも、MF の曝露量は MF Concept1 の低用量及び高用量のいずれにおいても、それぞれ MF ツイストヘラーの低用量及び高用量と比較して同程度であった。

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

QMF149 及び QVM149 中の MF 用量

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

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。QMF149 と QVM149 で MF の FPM を同等とするため、QVM149 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)。

また、第 III 相試験では、QVM149 と MF ツイストヘラーの対応する MF 用量間で、同程度の血漿中 MF トラフ濃度が示された (2.7.1-3.1.4.2 項)。

3.6 曝露反応関係

QVM149 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。

4 特別な試験

該当なし

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次	2
表一覧	3
図一覧	5
略号一覧	6
用語の定義一覧	10
1 背景及び概観	12
1.1 有効性評価の計画	12
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	13
1.2 有効性の評価方法	18
1.2.1 評価項目	18
1.2.2 解析対象	21
1.2.3 統計方法	21
1.2.4 部分集団の検討	26
2 個々の試験結果の要約	26
3 全試験を通しての結果の比較と解析	27
3.1 試験対象集団	27
3.1.1 選択・除外基準の比較	27
3.1.2 被験者の内訳	28
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性	29
3.2 全有効性試験の結果の比較検討	33
3.2.1 呼吸機能	33
3.2.2 喘息症状	42
3.2.3 喘息増悪	44
3.2.4 レスキュー薬の使用	46
3.2.5 QOL	47
3.3 部分集団における結果の比較	47
3.3.1 呼吸機能に関する評価（B2302 試験）：トラフ FEV ₁	47
3.3.2 喘息症状に関する評価（B2302 試験）：ACQ-7 スコア	48
3.3.3 喘息増悪に関する評価（B2302 試験）	48
3.3.4 日本人被験者での有効性（B2302 試験，B1304 試験）	49
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	52
4.1 用法・用量の検討	52
4.1.1 第 III 相試験の用法用量の設定根拠	53
4.1.2 QVM の申請用法用量の妥当性	56
4.2 血中濃度-反応関係	57

4.3	部分集団での検討	58
5	効果の持続, 耐薬性	59
5.1	効果の持続	59
5.2	有効性に関する離脱症状及び反跳現象	62
6	付録	63

表一覧

Table 1-1	有効性の臨床データパッケージ	13
Table 1-2	比較対照試験の概略	16
Table 1-3	非対照試験の概略	16
Table 1-4	QVM の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要	17
Table 1-5	本書に提示した有効性の測定項目の定義	19
Table 1-6	喘息増悪の重症度の定義	20
Table 1-7	本書に提示した有効性評価項目	20
Table 1-8	解析対象集団	21
Table 3-1	主な選択基準・除外基準 (B2302 試験)	27
Table 3-2	Week 26 のデータカットオフ時点の被験者の内訳 (B2302 試験, RAN)	29
Table 3-3	人口統計学的特性 (B2302 試験, RAN)	30
Table 3-4	ベースラインの疾患特性 (B2302 試験, RAN)	31
Table 3-5	導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値 (B2302 試験, RAN)	32
Table 3-6	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 (B2302 試験, FAS)	33
Table 3-7	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)	35
Table 3-8	Day 1 の post-dose FEV ₁ (L) のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	37
Table 3-9	Week 26 までの朝の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	39
Table 3-10	Week 26 までの夜の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	39
Table 3-11	Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間比較 (B2302 試験, FAS)	42
Table 3-12	Week 26 のデータカットオフ時点の喘息増悪の発現状況 (B2302 試験, FAS)	44
Table 3-13	Week 26 のデータカットオフ時点の中等度以上, 重度, 及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率 (B2302 試験, FAS)	45

Table 3-14	Week 26 までのレスキュー薬の 1 日あたりの平均使用回数のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	46
Table 3-15	Week 26 までのレスキュー薬を使用しなかった日の割合 (%) のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	46
Table 3-16	Week 26 の日本人部分集団の主な有効性の結果 (B2302 試験, FAS)	50
Table 4-1	QVM の効能・効果及び用法・用量 (案)	52
Table 4-2	喘息患者に対する QVM の申請用法用量及び国内の各有効成分の製品情報	52
Table 4-3	Breezhaler を用いて投与される QMF 及び QVM 製剤中のモメタゾンの用量対応表	56
Table 5-1	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)	61
Table 6-1	選択基準の一覧 (B2302 試験, B1304 試験)	63
Table 6-2	除外基準の一覧 (B2302 試験, B1304 試験)	64
Table 6-3	日本人部分集団の人口統計学的データ (B2302 試験, RAN)	67
Table 6-4	日本人部分集団のベースラインの疾患特性 (B2302 試験, RAN)	68
Table 6-5	日本人部分集団の導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値 (B2302 試験, RAN)	69
Table 6-6	Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果 (B2302 試験, FAS)	70
Table 6-7	Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果: 喘息増悪 (B2302 試験, FAS)	70
Table 6-8	Week 52 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)	71
Table 6-9	Week 52 までの ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	72
Table 6-10	Week 52 までの ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合 (B2302 試験, FAS)	73
Table 6-11	Week 52 までの朝の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	73
Table 6-12	Week 52 までの夜の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	74
Table 6-13	喘息増悪の発現状況 (B2302 試験, FAS)	74
Table 6-14	Week 52 までの日本人部分集団のトラフ FEV ₁ (L) のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)	75
Table 6-15	Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果: ACQ-7 スコア及び PEF (B2302 試験, FAS)	76
Table 6-16	Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果: 喘息増悪 (B2302 試験, FAS)	76

図一覧

Figure 1-1	試験デザイン (B2302 試験)	14
Figure 1-2	検定手順 (B2302 試験)	23
Figure 3-1	Week 28 までの 4 週ごとの朝の PEF (L/min) のベースラインからの 変化量の推移 (B2302 試験, FAS)	40
Figure 3-2	Week 28 までの 4 週ごとの夜の PEF (L/min) のベースラインからの 変化量の推移 (B2302 試験, FAS)	41
Figure 3-3	背景因子別の Week 26 のトラフ FEV ₁ (L) のベースラインからの変 化量の QVM 高用量群と QMF 高用量群の比較 (B2302 試験, FAS)	48
Figure 5-1	トラフ FEV ₁ (L) のベースラインからの変化量の推移 (B2302 試験, FAS)	60

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	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma concentration	定常状態での最高血漿中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	—
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
Ctrough,ss	steady state trough drug plasma concentration	定常状態でのトラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

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	臨床の有効性
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
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

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

	1日投与量 (μg)		
	QMF	QVM	モメタゾン
低用量	150/80		なし
中用量	150/160		150/50/80
高用量	150/320		150/50/160

		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	1日1回, Breezhaler	インダカテロールマ レイン酸塩/COPD	150 µg	1日1回, Breezhaler
LAMA	グリコピロニウム	50 µg		グリコピロニウム /COPD	50 µg	1日1回, Breezhaler
ICS	モメタゾン	80 µg, 160 µg ^{a)}		モメタゾン /喘息	200 µg/日 ^{b)} , 400 µg/日, 800 µg/日	1日2回, Twisthaler

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 中用量群と高用量群の試験内の併合
		QMF 高用量群	QMF 150/320 又は QMF high	
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	
		MF 中用量群	MF 400 又は MF medium	MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		MF 高用量群	MF 800 又は MF high	
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	
		S/F 群	S/F 50/500 又は S/F	
	B2302	QVM 中用量群	QVM medium	QVM 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		QVM 高用量群	QVM high	
		QVM 併合群	QVM pool	
		QMF 中用量群	QMF medium	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		QMF 高用量群	QMF high	
		QMF 併合群	QMF pool	
		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	QVA149A2210 試験及び QMF149A2210 試験は治験実施計画書番号を示し、その他の試験は治験実施計画書番号の下 5 字で示した。 例) QVM149B2301 試験→B2301 試験			

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

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、モメタゾン又は MF）の 3 有効成分固定用量配合剤であり、気管支喘息（以下、喘息）を目標適応症として開発した。本剤は、単容量型ドライパウダー吸入器（Concept1, 販売名：Breezhaler）を用いて、1 日 1 回投与する吸入用カプセルである。国内外の治療ガイドライン（GINA 2018, JGL 2018）ともに、LABA/LAMA/ICS 併用時は、患者の症状に応じて、ICS は中、高用量のいずれかを選択するよう推奨していることから、QVM は中用量（150/50/80 μg ）及び高用量（150/50/160 μg ）の ICS を含有する 2 製剤を開発した。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、モメタゾンが Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている。

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

有効性の臨床データパッケージを Table 1-1 に示す。喘息患者に対する QVM の有効性は、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 週投与の試験であり、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●●年●●月●●日, B2301 試験は 20●●年●●月●●日）又は中間解析（B1304 試験は 20●●年●●月●●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 3.3.4 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は 5.1 項に示す。なお、B2301 試験の有効性成績は、「2.7.3 (QMF) 臨床的有効性」に詳細を示した。

Table 1-1 有効性の臨床データパッケージ

試験の種類		試験番号 / 地域	本書での主な評価目的	資料区分
QVM の有効性				
比較対照	検証	B2302 / 国際共同	QVM の QMF に対する有効性の検証	評価
非対照	長期投与	B1304 / 国内	QVM の長期投与時の有効性評価	評価
QMF の有効性				
比較対照	検証	B2301 / 国際共同	B2302 試験の対照薬としての妥当性	評価

いずれの試験も喘息患者対象

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本項では、比較対照試験（B2302 試験）、非対照試験（B1304 試験）の順に試験デザインの概略を示す。B2301 試験の試験デザインの概略は「2.7.3 (QMF) 臨床的有効性」に示した。

1.1.1.1 比較対照試験

検証試験（B2302 試験）

B2302 試験は、LABA/ICS 中用量又は高用量でコントロール不十分な喘息患者を対象に QVM の有効性及び安全性を評価することを目的とした、第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照（QMF, S/F）、ダブルダミー、並行群間比較試験である。主要目的は、Week 26 のトラフ FEV₁ を指標として、QVM 中用量（150/50/80 µg）の QMF 中用量（150/160 µg）に対する優越性又は QVM 高用量（150/50/160 µg）の QMF 高用量（150/320 µg）に対する優越性を検証することである。

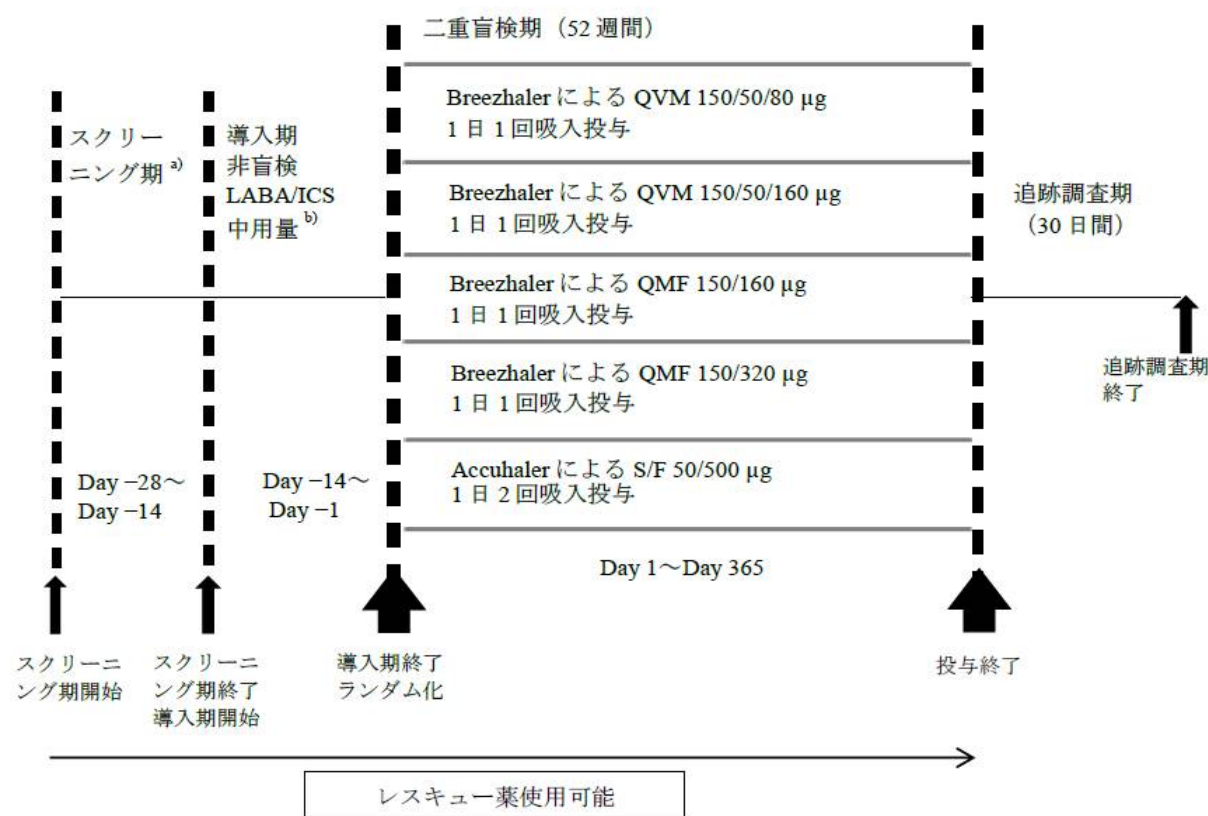
本試験は、スクリーニング期（最長 2 週間）、導入期（2 週間）、二重盲検期（52 週間）、及び追跡調査期（30 日間）の 4 期で構成された。

スクリーニングで適格性が確認された被験者は導入期へ移行し、LABA/ICS 中用量であるサルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル（S/F）50/250 µg を 1 日 2 回 2 週間、非盲検下で吸入投与した。

導入期終了時に適格性が確認された被験者を、二重盲検期の Day 1 に、QVM 中用量群、QVM 高用量群、QMF 中用量群、QMF 高用量群、又は S/F 群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化した。ランダム化では地域を層別因子とした。QVM 群及び QMF 群では中用量及び高用量の QVM 及び QMF を Breezhaler を用いて 1 日 1 回、S/F 群では S/F 50/500 µg を Accuhaler を用いて 1 日 2 回（高用量 LABA/ICS に相当）、二重盲検下で 52 週間吸入投与した。なお、本試験では、XXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXXを考慮し、QVM と QMF でモメタゾンの微粒子量（FPM）を同等とするため、QVM に配合するモメタゾンの用量を 80 µg（中用量）、160 µg（高用量）と設定した（Table 4-3, 4.1.1.3 項）。

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

Figure 1-1 試験デザイン（B2302 試験）



Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Figure 9-1

a) 併用禁止の喘息治療薬を使用中の場合は、併用可能な薬剤に切り替えた。

b) Accuhaler による S/F 50/250 µg の 1 日 2 回投与

対照薬の設定根拠

B2302 試験では QMF（LABA/ICS 配合剤）へのグリコピロニウムの上乗せ効果を評価するため、QMF を対照薬とした。QMF 高用量及び中用量のモメタゾン高用量及び中用量に対する有効性を検証することを目的として B2302 試験と同時に実施した第 III 相比較対照試験（B2301 試験）では、主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV₁ について、QMF のいずれの用量でもモメタゾンに対する優越性が検証された [2.7.3 (QMF) 臨床的有効性]。このことから、B2302 試験で QMF を対照薬としたことの適切性が確認された。

さらに、既存の LABA/ICS 配合剤であり、喘息治療用のドライパウダー吸入製剤として広く使用されている S/F も対照薬として選択した。

被験者数の設定根拠

以下を考慮して目標ランダム化被験者数を 2980 名（各群 596 名）と設定した。

1. QVM と QMF の中用量での比較，高用量での比較ともに，主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV₁ の投与群間差（各用量での QVM 群－QMF 群）を 90 mL，標準偏差を 380 mL と仮定し，90%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。
2. QVM と QMF の中用量での比較，高用量での比較ともに，主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコアの投与群間差（各用量での QVM 群－QMF 群）を-0.15，標準偏差を 0.80 と仮定し，80%以上の検出力（多重性調整後）を確保する。

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

治験実施計画書の主な変更

B2302 試験では，試験開始後に治験実施計画書を 3 回改訂した。主な変更点を以下に示す。いずれの改訂もデータカットオフより前に行われた。

- 前治療の規定の変更

LAMA による前治療を認めない最短期間をスクリーニング前 1 年間から 3 ヶ月間に変更した（改訂 4）。Global Initiative for Asthma (GINA) ガイドラインの 2015 年改訂で，治療ステップ 4 以上の患者（本試験の対象集団）の治療選択肢に LABA/ICS への LAMA（チオトロピウム）の上乗せ療法が追加されたことに伴い，ステップ 4 以上の患者での LAMA の使用が治療現場で増加すると予想されたことから，喘息治療分野の専門家の意見に基づいて変更した。また，LABA/ICS による前治療の最短期間を 1 年間から 3 ヶ月間に変更した（改訂 5）。喘息治療現場では患者の症状に応じて治療薬が迅速に増量され治療パターンが多様化していることを考慮し，治験責任医師からの意見に基づいて変更した。

- 脱落率の見直し及び目標被験者数の変更（改訂 5）

Week 26 の脱落率の仮定を 15%から 10%に修正し，目標被験者数を 3155 名から 2980 名に変更した。

- 主要解析の実施時期の変更（改訂 6）

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

Table 1-2 比較対照試験の概略

試験番号	デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	有効性解析対象 （FAS）	投与期間	資料 区分
B2302 （国際共同）	第 III 相， 多施設共同， ランダム化， 二重盲検， 実薬対照， 並行群間比較	導入期： LABA/ICS 中用量吸入 ^{a)} 二重盲検期 ^{b)} ： 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 ^{c)}	3061 名（うち日 本人 78 名）	導入期：14 日 二重盲検期： 52 週	評価

a) 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）

b) ダブルダミーのための被験薬及び対照薬の各プラセボも使用した。

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

1.1.1.2 非対照試験

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

本試験は，スクリーニング期（2～4 週間），非盲検投与期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 3 期で構成された。スクリーニングで適格性が確認された被験者は非盲検投与期に移行し，Breezhaler を用いて QVM 高用量を 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。試験期間を通じて，喘息増悪に対するレスキュー薬としてサルブタモールをスパイロメトリー測定前 6 時間以内を避けて使用可とした。

Table 1-3 非対照試験の概略

試験番号	デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量/投与経路（吸入器）	有効性解析対象 （FAS）	投与期間	資料 区分
B1304 （国内）	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）	94 名	52 週	評価

1.1.1.3 併合解析に使用した試験の要約

QVM の検証試験は 1 試験（B2302 試験）のみのため，併合解析は実施しなかった。

1.1.1.4 その他の情報源

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

Table 1-4 QVM の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要

試験番号/地域	対象/ N = 登録被験 者数 (日本人 被験者数)	本書で評価した主な目的	試験デザイン/投与期間/ 主要評価項目	吸入器/ 各有効成分の用法用量	資料 区分
インダカテロール (LABA)					
D2301/ 外国	喘息患者/ N = 30	インダカテロールの塩の比較 (マレイン酸塩, 酢酸塩, キ シナホ酸塩)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 4 期クロスオーバー/各投与 期 7 日間/トラフ FEV ₁	Breezhaler/ 400 µg od	参考
B2203/ 外国	喘息患者/ N = 54	インダカテロールの塩の比較 (マレイン酸塩, 酢酸塩)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 3 期クロスオーバー/ 各投与期 14 日間/トラフ FEV ₁	Breezhaler/ 150 µg od	評価
B2357/ 外国	喘息患者/ N = 511	インダカテロールマレイン酸 塩の用量反応	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較/14 日間/ トラフ FEV ₁	Breezhaler/ 18.75 µg od, 37.5 µg od, 75 µg od, 150 µg od	参考
QVA149A2210/ 外国	喘息患者/ N = 91	インダカテロールマレイン酸 塩の用量反応	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 6 期クロスオーバー/ 各投与期 1 日/ FEV AUC _{0-24h}	Breezhaler/ 37.5 µg od, 55 µg od, 75 µg od, 150 µg od, 27.5 µg bid	参考
E2203/ 国際共同	喘息患者/ N = 335 (74)	インダカテロール酢酸塩の用 量反応	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較/12 週間/ トラフ FEV ₁	Breezhaler/ 75 µg od, 150 µg od	評価
グリコピロニウム (LAMA)					
B2204/ 国際共同	喘息患者 N = 148 (16)	グリコピロニウムの用量反応	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 3 期クロスオーバー/ 各投与期 7 日間/トラフ FEV ₁	Breezhaler/ 25 µg od, 50 µg od	評価
モメタゾン (ICS)					
E2101/ 外国	健康被験者/ N = 24 (パート 1) N = 8 (パート 2)	Breezhaler と Twisthaler の吸入 器間の全身曝露量の比較 (パ ート 1) モメタゾンの相対バイオアベ イラビリティ (パート 2)	単施設, 非盲検, 2 パート, クロスオーバー/ 単回/ 全身曝露量 (パート 1) , 全身曝露量に対する肺及び 消化管吸収への寄与 (パ ート 2)	Breezhaler/ 50 µg, 100 µg, 200 µg, 400 µg, Twisthaler/ 400 µg (パート 1) 800 µg, 800 µg + 活性炭 (パート 2)	評価

試験番号/地域	対象/ N = 登録被験 者数 (日本人 被験者数)	本書で評価した主な目的	試験デザイン/投与期間/ 主要評価項目	吸入器/ 各有効成分の用法用量	資料 区分
E2201/ 国際共同	喘息患者 N = 739 (74)	吸入器間の治療学的同等性の 比較 (Breezhaler vs. Twisthaler)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較/4週間/ トラフ FEV ₁	Breezhaler/ 80 µg od, 320 µg od, Twisthaler/ 200 µg od, 800 µg od	評価
QVM					
B2102 外国	健康被験者/ N = 36	単剤投与及び配合剤投与時の インダカテロール酢酸塩, グ リコピロニウム, 及びモメタ ゾン間の相互作用	単施設, ランダム化, 非盲検, 4期クロスオーバー/ 各投与期 14 日間/PK	Breezhaler/ Ind 150 µg od, MF 190 µg od ^{a)} , Gly 50 µg od, QVM 150/50/160 µg od	評価
B2209 外国	喘息患者/ N = 37	用法の検討 (朝投与 vs. 夕投 与)	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 3期クロスオーバー/ 各投与期 14 日間/ 加重平均 FEV AUC _{0-24h}	Breezhaler/ QVM 150/50/80 µg od	評価
B1101 国内	健康被験者/ N = 33 (16)	日本人と白人の PK の比較	単施設, ランダム化, 非盲検, 2期クロスオーバー/ 各投与期 14 日間/PK	Breezhaler/ QVM 150/50/80 µg od, QVM 150/50/160 µg od	評価

od = 1 日 1 回, bid = 1 日 2 回, Ind = インダカテロール酢酸塩, MF = モメタゾン, Gly = グリコピロニウム

a) [REDACTED] µg [REDACTED]

1.2 有効性の評価方法

本項では、QVM の検証試験である B2302 試験及び長期投与試験である B1304 試験の有効性の評価方法を示す。QMF の検証試験である B2301 試験の評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

1.2.1 評価項目

B2302 試験では、欧州当局の喘息治療薬の臨床評価ガイドライン (EMA 2015) に準拠し、主要評価項目及び主要な副次評価項目をそれぞれトラフ FEV₁ 及び ACQ-7 スコアと設定した。また、副次評価項目として喘息増悪を設定し、喘息増悪の発現リスクを評価することとした。いずれの評価項目も、一般診療及び臨床試験の喘息コントロールの指標として国際的に用いられている (EMA 2015, JGL 2018)。主要評価項目及び主要な副次的評価項目の評価時点は、他の喘息治療薬の臨床試験を参考に Week 26 と設定した。

本書に示した有効性の測定項目の定義を Table 1-5、喘息増悪の重症度の定義を Table 1-6 に示す。特記しない限り、これらの定義は B2302 試験と B1304 試験で同じであった。

Table 1-5 本書に提示した有効性の測定項目の定義

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

ACQ = Asthma Control Questionnaire, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, ATS / ERS = American Thoracic Society / European Respiratory Society, MCID = minimal clinically important difference, PEF = ピークフロー

a) B1304 試験では測定しなかった。

Table 1-6 喘息増悪の重症度の定義

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

a) 以下のいずれかに該当する場合とした。

- 連続する任意の3日間のうち2日間で、レスキュー薬の使用量がベースラインから50%を超えて増加し、かつ使用回数が8回を超える
- 連続する任意の3日間のうち2日間以上でレスキュー薬を要する夜間覚醒がみられる

b) 以下のいずれかに該当する場合とした。

- FEV₁がベースラインから20%を超えて低下
- 連続する任意の3日間のうち2日間で朝又は夜のPEFがベースラインから20%以上低下
- PEFがベースラインの60%未満に低下

c) B1304試験では定義しなかった。

本書に示した有効性評価項目を [Table 1-7](#) に示す。

Table 1-7 本書に提示した有効性評価項目

評価項目	B2302	B1304
呼吸機能 ^{a)}		
トラフ FEV ₁	◎	-
pre-dose FEV ₁	○	○
post-dose FEV ₁	○	-
トラフ FVC	○	-
トラフ FEF _{25-75%}	○	-
朝及び夜の PEF	○	○
喘息症状		
ACQ-7 スコア	●	○
ACQ-7 スコアで 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合	○	○
総症状スコア	○	-
喘息症状なしの日の割合	○	-
夜間覚醒なしの夜の割合	○	-

評価項目	B2302	B1304
喘息増悪（長期管理）		
喘息増悪の発現被験者数及び発現割合	○	-
入院を要する喘息増悪の発現被験者数及び発現割合	○	-
投与中止に至った喘息増悪の発現被験者数及び発現割合	○	-
喘息増悪の年間発現率	○	-
喘息増悪の初回発現までの期間	○	-
レスキュー薬の使用		
レスキュー薬の1日使用回数	○	-
レスキュー薬を使用しなかった日の割合	○	-
QOL		
AQLQ スコア	○	-
AQLQ スコアで 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合	○	-

◎：主要評価項目，●：主要な副次評価項目，○：その他の副次評価項目

- a) トラフ＝夕投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の測定値の平均値
pre-dose＝夕投与 45 分前及び 15 分前の測定値の平均値
post-dose＝夕投与 5 分後，15 分後（Day 1 のみ），30 分後，及び 1 時間後の測定値

1.2.2 解析対象

B2302 試験及び B1304 試験で用いた解析対象集団の定義を Table 1-8 に示す。いずれの試験も FAS を有効性の解析対象集団とした。B2302 試験では PPS を主要解析の補助的解析に使用した。

Table 1-8 解析対象集団

	試験	
ランダム化集団（RAN）	B2302	治験薬投与の有無を問わず，ランダム化されたすべての被験者。割り当てられた投与群に基づいて解析した。
最大の解析対象集団（FAS）	B2302	RAN のうち治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，割り当てられた投与群に基づいて解析した。
	B1304	非盲検投与期に移行し，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
per protocol set（PPS）	B2302	FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際の投与群に従って解析した。

1.2.3 統計方法

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

1.2.3.1 比較対照試験

B2302 試験

主要解析

B2302 試験では、有効性の主要評価項目を Week 26 のトラフ FEV₁（夕投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV₁ 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評価した。以下の帰無仮説を検証した。

- H₁ : Week 26 のトラフ FEV₁ で QVM 中用量群は QMF 中用量群と差がない。
- H₂ : Week 26 のトラフ FEV₁ で QVM 高用量群は QMF 高用量群と差がない。

解析には反復測定混合効果モデル（mixed model for repeated measure, MMRM）を用いた。モデルでは、投与群、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 FEV₁ 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 FEV₁ 及び吸入 15～30 分後の FEV₁ を共変量、地域にネストする実施医療機関を変量効果とした。この混合効果モデルでは、無構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。Kenward-Roger（Kenward and Roger 1997）近似を用いて、分母の自由度を推定した。最小二乗平均（LS mean）の群間差の推定値を、標準誤差、両側 95% CI、及び p 値とともに示した。推定には制限付き最尤法を使用した。

主要な副次評価

主要な副次評価項目は Week 26 の ACQ-7 スコアとし、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。

- H₃ : 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。
- H₄ : 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、共変量のベースラインの FEV₁ はベースラインの ACQ-7 スコアに置き換え、実施医療機関の変量効果をモデルから除いて解析した。

欠測値の取扱い

トラフ FEV₁ の算出に使用する 2 時点の FEV₁（夕投与 23 時間 15 分後と 23 時間 45 分後）のいずれかが、レスキュー薬の使用後 6 時間以内、全身性ステロイドの使用後 7 日以内（ただし安定したステロイド療法を実施中の被験者のデータは採用）、又はステロイドデポ注射剤の単回投与後 3 ヶ月以内に測定された場合、若しくは測定時刻が許容範囲から逸脱した場合は、その値を欠測値として取り扱った。一方の値のみが欠測の場合、もう一方の値をトラフ FEV₁ とした。両値が欠測の場合は、ベースラインでは可逆性検査の SABA 吸入前値をトラフ FEV₁ とし、ベースライン後は補完しなかった。

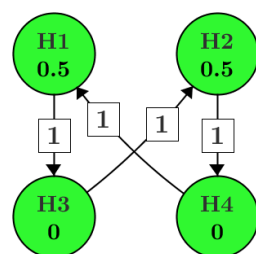
ACQ-7 の 7 項目のうち、第 2～6 項目のいずれか 1 項目が欠測の場合は、ACQ ユーザーガイドに基づいて補完して ACQ-7 スコアを算出した。第 1 項目（レスキュー薬使用）又は第 7 項目（呼吸機能）が欠測の場合、若しくは 2 項目以上が欠測の場合は補完しなかった。

多重性の調整

4 つの仮説 (H_1 , H_2 , H_3 , H_4) の検定を通じて有意水準を両側 0.05 に維持するために、generalized Simes test (Maurer et al. 2011) に基づくグラフィカルな検定手順を使用した (Figure 1-2)。いずれかの検定で p 値が 0.05 以下で、その評価項目の結果が QVM より QMF で良好な場合は $H_1 \sim H_4$ をすべて維持し、検定を中止することとした。すべての検定で p 値が 0.05 未満の場合は $H_1 \sim H_4$ をすべて棄却し、検定を中止した。以上のいずれにも該当しない場合は、閉手順による逐次的な重み付き Bonferroni test (Bretz et al. 2011) を実施することとした。初期の重みとして H_1 に 0.5, H_2 に 0.5 を分配し（それぞれの有意水準は両側 0.025）、 H_1 が棄却された場合は同じ有意水準で H_3 を検定することとした。同様に、 H_2 が棄却された場合は同じ有意水準で H_4 を検定することとした。 H_1 及び H_2 のいずれも棄却されなかった場合は検定を中止し、いずれの用量及び評価項目についても QVM の有効性を示せないこととした。一方の用量で主要評価項目と主要な副次評価項目の両方に対する有効性を初期の有意水準で示せた場合は、それらの重みをもう一方の用量の検定に再分配した。

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

Figure 1-2 検定手順 (B2302 試験)



補助的解析

治験実施計画書を遵守した被験者での治療効果を評価するため、主要評価項目について、主要解析と同じ MMRM を用いた解析を PPS でも実施した。また、B2302 試験では実施医療機関 2 施設で GCP 違反があったことから、主要評価項目及び主要な副次評価項目について、これらの医療機関の被験者を除外した解析を主要解析と同じ MMRM を用いて実施した。

感度分析

主要評価項目について missing at random の仮定からの逸脱の影響を評価する感度分析 (tipping point analysis) を実施した。

副次的解析

主要評価項目及び主要な副次評価項目について、それぞれ主要解析及び主要な副次評価と同じ MMRM を用いて、QVM 中用量及び QVM 高用量を S/F と比較した。

その他の副次評価項目の解析

以下の副次評価項目について、QVM 高用量と QMF 高用量の比較、QVM 中用量と QMF 中用量の比較、及び各用量の QVM と S/F の比較を実施した。

- FEV₁, FVC, FEF_{25-75%}

各評価時点のトラフ、pre-dose、及び post-dose FEV₁、トラフ FVC、及びトラフ FEF_{25-75%}のベースライン（Day 1 の初回投与 45 分前及び 15 分前の測定値の平均値）からの変化量について、主要解析と同様の MMRM を用いて群間比較を実施した。LS mean の群間差の推定値、95% CI、及び両側 p 値を示した。

- PEF

朝及び夜の PEF について、各被験者の Week 1 から Week 26（又は Week 1 から Week 52）までの平均値を解析に用いた。ベースライン（導入期の平均値）からの変化量について ANCOVA モデルを用いて解析した。モデルでは、投与群及び地域を固定効果、ベースラインの朝及び夜の PEF、可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV₁ を共変量、地域にネストする実施医療機関を変量効果とした。LS mean の群間差を、両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

また、各被験者の Week 28 又は Week 52 までの 4 週ごとの平均値について、主要解析と同じ MMRM（Week 52 までの、データが得られたすべての評価期間を含む）を用い、共変量のベースラインの FEV₁ は朝又は夜の PEF に置き換えて解析した。

- ACQ-7

各評価時点の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量について、主要な副次評価と同じ MMRM を用いて解析した。また、各評価時点の ACQ-7 スコアでベースラインから 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合（ACQ-7 のレスポンス率）を算出し、一般化推定方程式によるロジスティック回帰モデルを用いて解析した。モデルでは、投与群、地域、来院、及び投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの ACQ-7 スコア、ベースラインと来院の交互作用、可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV₁ を共変量とした。調整オッズ比の推定値を、両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

- 臨床症状

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

- レスキュー薬の使用

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

- 喘息増悪

初回投与からデータカットオフ時点までに発現した喘息増悪，入院を要する喘息増悪，及び投与中止に至った喘息増悪の発現被験者数及び発現割合を集計した。

喘息増悪の年間発現率を，負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析した。モデルでは，投与群及び地域を固定効果，スクリーニング前 12 ヶ月間の喘息増悪の発現回数及び可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV₁ を共変量とし，曝露年数の対数をオフセット変数として用いた。推定年間発現率の比を，両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

喘息増悪の初回発現までの期間を，Cox 回帰モデルを用いて解析した。モデルでは，投与群を固定効果，スクリーニング前 12 ヶ月間の喘息増悪の発現回数及び可逆性検査での SABA 吸入前後の FEV₁ を共変量とし，地域で層別した。投与群間の比較には，調整済みハザード比の推定値を，両側 95% CI 及び p 値とともに示した。

いずれの解析結果も，認められた喘息増悪の重症度別（中等度以上，重度，すべて）に示した。

- AQLQ

各評価時点の AQLQ スコア及び各ドメインスコアのベースライン（Day 1）からの変化量について，主要解析と同じ MMRM を用い，共変量のベースラインの FEV₁ は AQLQ スコアに置き換えて群間比較を実施した。AQLQ スコアで 0.5 以上の改善が認められた被験者の割合（AQLQ のレスポンス率）は，ACQ-7 スコアと同じロジスティック回帰モデルを用い，共変量のベースラインの ACQ-7 スコアは AQLQ スコアに置き換えて解析した。

なお，最終解析では，最終解析時点で得られたすべてのデータを解析対象とした主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析結果を含めた。主要評価項目及び主要な副次評価項目の検定は，主要解析で全体の第 I 種の過誤確率が両側 0.05 の有意水準になるようコントロールして行った。

め、最終解析ではこれらの仮説検定を計画しなかった。最終解析で用いた解析手法の詳細は B2302 試験の治験総括報告書に示した。

1.2.3.2 非対照試験

B1304 試験

Week 12 及び Week 26 の pre-dose FEV₁ 及び ACQ-7 スコア、並びに Week 26 までの朝及び夜の PEF について、ベースラインからの変化量の記述統計量を示した。Week 26 の ACQ-7 のレスポンス率を算出した。Week 52 でも同様の解析を実施した。

1.2.4 部分集団の検討

B2302 試験では、主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV₁、主要な副次評価項目である Week 26 の ACQ-7 スコア、及び喘息増悪の推定年間発現率について、以下の因子に基づき部分集団解析を実施した。

- 年齢（18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、アジア人、黒人及びその他）
- ベースラインの FEV₁ の予測正常値に対する割合（40%未満、40%以上 60%未満、60%以上 80%未満）
- スクリーニング前 12 ヶ月間の喘息増悪歴（1 回、2 回以上）
- 導入期前の前治療（LABA/ICS 中用量、LABA/ICS 高用量）
- ベースラインの ACQ-7 スコア（1.5 以上 2.5 未満、2.5 以上）

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

- QVM 高用量群 vs. QMF 高用量群
- QVM 中用量群 vs. QMF 中用量群
- QVM 高用量群 vs. S/F 群
- QVM 中用量群 vs. S/F 群

また、B2302 試験及び B1304 試験の日本人部分集団を対象に有効性を評価した。

2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

3.1.1.1 比較対照試験

B2302 試験

B2302 試験の主な選択・除外基準を Table 3-1 に示す。すべての選択・除外基準は Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。

B2302 試験は、中用量又は高用量の LABA/ICS ではコントロール不十分で過去 1 年以内に喘息増悪の既往があり、LABA/LAMA/ICS による治療の対象となる、すなわち GINA ガイドラインの治療ステップ 4 以上の喘息の患者を対象とした。

Table 3-1 主な選択基準・除外基準（B2302 試験）

B2302 試験	
選択基準	
年齢	18 歳以上, 75 歳以下
対象疾患	スクリーニング前 1 年以上にわたる喘息の診断 スクリーニング時に喘息症状がみられ, 導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上
前治療	LABA/ICS 中用量又は高用量をスクリーニング前 3 ヶ月以上投与, 1 ヶ月以上は用量一定
喘息増悪歴	スクリーニング前 12 ヶ月以内に 1 回以上の, 医師による治療, 入院, 又は救急受診を要し, かつ全身性ステロイド投与を要する喘息増悪の既往
呼吸機能	導入期開始時, 終了時ともに, 気管支拡張薬吸入前の FEV ₁ の予測正常値に対する割合が 80% 未満
気道可逆性	SABA 吸入後に FEV ₁ が 12% 以上かつ 200 mL 以上増加
除外基準	
喫煙歴	スクリーニング前 6 ヶ月以内の喫煙, 又は 10 pack years を超える喫煙歴
LAMA の使用	導入期開始前 3 ヶ月以内の LAMA の使用
喘息増悪歴	スクリーニング前 6 週間以内の, 全身性ステロイド投与, 入院, 又は救急受診を要する喘息発作又は喘息増悪の既往 重度の喘息発作又は喘息増悪による気管内挿管歴
合併症	臨床的に重要な口腔咽頭カンジダ症の所見 上気道に影響を及ぼす慢性の病態 (例: 慢性副鼻腔炎) 1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病 ICS により悪化する可能性がある臨床病態 (例: 緑内障, 白内障, 脆弱性骨折) 狭隅角緑内障, 症候性良性前立腺肥大症, 膀胱頸部閉塞, 若しくは高度の腎機能障害又は尿閉
既往歴	スクリーニング 4 週前から導入期終了時までの気道感染又は喘息悪化の既往 喘息以外の慢性肺疾患 (例: COPD, サルコイドーシス, 間質性肺疾患, 嚢胞性線維症, 臨床的に重要な気管支拡張症, 活動性結核) の既往 過去 5 年間の悪性腫瘍の既往

3.1.1.2 非対照試験

B1304 試験

長期投与試験の B1304 試験の選択・除外基準を [Table 6-1](#) 及び [Table 6-2](#) に示す。

B1304 試験は、中用量又は高用量の LABA/ICS 療法ではコントロール不十分で過去 1 年以内に喘息増悪の既往があり、LABA/LAMA/ICS による治療の対象となる、すなわち GINA ガイドラインの治療ステップ 4 以上の喘息の患者を対象とした。B1304 試験の選択・除外基準は、喘息増悪歴の要件と LAMA のウォッシュアウトの要件を含まなかったこと以外は、B2302 試験と同様とした。

3.1.2 被験者の内訳

有効性の評価資料とした試験のうち、検証試験である B2302 試験の被験者の内訳を示す。なお、長期投与試験である B1304 試験の結果は [3.3.4.2 項](#) に示す。

B2302 試験には 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）（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.3）。Week 26 のカットオフ時点で 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、投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は、いずれの群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった（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。FAS 及び PPS に含めた被験者数は、投与群間で同程度であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.8, Table 14.1-2.1, Listing 14.1-1.3, Listing 14.1-2.1）。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。

Table 3-2 **Week 26 のデータカットオフ時点の被験者の内訳（B2302 試験, RAN）**

	QVM high N=619 n (%)	QVM medium N=620 n (%)	QMF high N=618 n (%)	QMF medium N=617 n (%)	S/F N=618 n (%)	Total N=3092 n (%)
ランダム化後未投与	3 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.8)	9 (1.5)	4 (0.6)	24 (0.8)
投与完了 ^{a)}	378 (61.1)	378 (61.0)	374 (60.5)	376 (60.9)	378 (61.2)	1884 (60.9)
投与継続中	183 (29.6)	171 (27.6)	181 (29.3)	173 (28.0)	174 (28.2)	882 (28.5)
投与中止	55 (8.9)	68 (11.0)	58 (9.4)	59 (9.6)	62 (10.0)	302 (9.8)
投与中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	30 (4.8)	36 (5.8)	29 (4.7)	30 (4.9)	34 (5.5)	159 (5.1)
有害事象 ^{b)}	12 (1.9)	21 (3.4)	17 (2.8)	20 (3.2)	20 (3.2)	90 (2.9)
治験担当医師の判断	9 (1.5)	8 (1.3)	6 (1.0)	7 (1.1)	6 (1.0)	36 (1.2)
死亡	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	5 (0.2)
追跡不能	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	4 (0.1)
妊娠	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
治験依頼者による試験中止 ^{c)}	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
技術的な問題	0	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.1)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.4, Listing 14.1-1.1

投与中止理由は QVM 高用量群の降順とした。

ランダム化されずに治験薬が投与された 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）は本集計に含まない。

a) 二重盲検中に投与中止しなかった被験者

b) QMF 中用量群の 1 名は、投与中止理由が誤って「有害事象」と入力、集計されたが、正しくは「妊娠」であった。

c) 治験担当医師の判断により中止した 1 名で、誤って「治験依頼者による試験中止」と記録された。

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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.3-最終解析, Table 14.1-1.4-最終解析）。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

有効性の評価資料とした試験のうち、検証試験である B2302 試験の被験者背景を示す。なお、国内長期投与試験である B1304 試験の結果は [3.3.4.2 項](#) に示す。

B2302 試験の RAN の人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、及び呼吸機能検査値に投与群間で不均衡はみられなかった。

RAN 全体での年齢の平均値（標準偏差）は 52.2（12.7）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（Table 3-3）。

喘息の罹患期間の中央値（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 8 割の被験者で喫煙歴がなかった。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。ACQ-7 スコアの平均値（標準偏差）は 2.51（0.567）であった（Table 3-4）。

FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値は導入期開始時で 54.8%，導入期終了時（ランダム化前）で 59.0%であった。導入期開始時の SABA 吸入後の FEV₁ の可逆性の平均値は 27.7%（FEV₁ 変化量の平均値は 0.407 L）であった。全体で 88.2%の被験者で導入期開始時に可逆性が認められた（Table 3-5）。本試験では、導入期開始時に可逆性が認められない場合はスクリーニング前 2 年以内の可逆性検査又は気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可であり、11.0%の被験者がこの基準に基づき組み入れられた（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.3）。

Table 3-3 **人口統計学的特性（B2302 試験, RAN）**

Variable Statistic / Category	QVM high N = 619	QVM medium N = 620	QMF high N = 618	QMF medium N = 617	S/F N = 618	Total N = 3092
Age (years)						
n	619	620	618	617	618	3092
Mean (SD)	52.1 (12.91)	52.4 (12.71)	52.0 (12.81)	51.8 (12.86)	52.9 (12.23)	52.2 (12.70)
Median	54.0	54.0	55.0	53.0	54.0	54.0
Min - Max	17 - 75	17 - 75	18 - 75	18 - 74	18 - 75	17 - 75
Age group in years, n (%)						
< 18	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.1)
18 - 64	506 (81.7)	503 (81.1)	514 (83.2)	502 (81.4)	496 (80.3)	2521 (81.5)
≥ 65	112 (18.1)	116 (18.7)	104 (16.8)	115 (18.6)	122 (19.7)	569 (18.4)
Gender, n (%)						
Male	238 (38.4)	258 (41.6)	238 (38.5)	239 (38.7)	201 (32.5)	1174 (38.0)
Female	381 (61.6)	362 (58.4)	380 (61.5)	378 (61.3)	417 (67.5)	1918 (62.0)
Race, n (%)						
Caucasian	456 (73.7)	458 (73.9)	453 (73.3)	452 (73.3)	468 (75.7)	2287 (74.0)
Black	4 (0.6)	5 (0.8)	3 (0.5)	4 (0.6)	1 (0.2)	17 (0.5)
Asian	139 (22.5)	133 (21.5)	133 (21.5)	135 (21.9)	131 (21.2)	671 (21.7)
Native American	7 (1.1)	8 (1.3)	8 (1.3)	4 (0.6)	5 (0.8)	32 (1.0)
Unknown	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
Other	13 (2.1)	16 (2.6)	21 (3.4)	21 (3.4)	13 (2.1)	84 (2.7)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.1

Age was calculated based on imputed day and month, since only year of birth was collected. Patients in age category '< 18' may not be protocol deviators.

Table 3-4 **ベースラインの疾患特性（B2302 試験, RAN）**

Variable Statistic / Category	QVM high N = 619	QVM medium N = 620	QMF high N = 618	QMF medium N = 617	S/F N = 618	Total N = 3092
Duration of asthma (years)						
n	619	620	617	617	618	3091
Mean (SD)	19.2 (15.58)	17.6 (14.70)	16.8 (14.66)	18.3 (15.69)	18.6 (15.75)	18.1 (15.30)
Median	14.8	12.7	12.4	14.5	13.9	13.6
Min - Max	1.0 - 74.3	1.0 - 68.4	0.5 - 67.8	1.0 - 68.2	1.1 - 68.4	0.5 - 74.3
Duration of asthma, n (%)						
< 1 year	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.0)
1 - 5 years	110 (17.8)	136 (21.9)	139 (22.5)	146 (23.7)	132 (21.4)	663 (21.4)
> 5 - 10 years	120 (19.4)	110 (17.7)	119 (19.3)	95 (15.4)	112 (18.1)	556 (18.0)
> 10 - 15 years	83 (13.4)	90 (14.5)	93 (15.0)	77 (12.5)	75 (12.1)	418 (13.5)
> 15 - 20 years	72 (11.6)	64 (10.3)	67 (10.8)	64 (10.4)	73 (11.8)	340 (11.0)
> 20 years	234 (37.8)	220 (35.5)	198 (32.0)	235 (38.1)	226 (36.6)	1113 (36.0)
Missing	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.0)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)						
0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.1)
1	515 (83.2)	502 (81.0)	501 (81.1)	469 (76.0)	495 (80.1)	2482 (80.3)
2	78 (12.6)	95 (15.3)	98 (15.9)	119 (19.3)	95 (15.4)	485 (15.7)
3	18 (2.9)	16 (2.6)	11 (1.8)	18 (2.9)	16 (2.6)	79 (2.6)
≥ 4	8 (1.3)	6 (1.0)	7 (1.1)	11 (1.8)	12 (1.9)	44 (1.4)
Smoking status at screening, n (%)						
Never smoker	505 (81.6)	489 (78.9)	501 (81.1)	495 (80.2)	493 (79.8)	2483 (80.3)
Former smoker	114 (18.4)	130 (21.0)	117 (18.9)	122 (19.8)	125 (20.2)	608 (19.7)
Missing	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.0)
Baseline ACQ-7 score						
n	618	620	618	617	618	3091
Mean (SD)	2.51 (0.607)	2.50 (0.560)	2.56 (0.570)	2.53 (0.535)	2.47 (0.559)	2.51 (0.567)
Median	2.43	2.43	2.57	2.57	2.43	2.43
Min - Max	0.71 - 5.00	1.00 - 4.57	0.43 - 4.71	0.71 - 4.86	0.43 - 4.71	0.43 - 5.00
Baseline ACQ-7 score, n (%)						
< 1.5	20 (3.2)	16 (2.6)	12 (1.9)	11 (1.8)	20 (3.2)	79 (2.6)
1.5 - < 2	72 (11.6)	72 (11.6)	62 (10.0)	55 (8.9)	70 (11.3)	331 (10.7)
2 - < 2.5	225 (36.3)	234 (37.7)	217 (35.1)	238 (38.6)	242 (39.2)	1156 (37.4)
≥ 2.5	301 (48.6)	298 (48.1)	327 (52.9)	313 (50.7)	286 (46.3)	1525 (49.3)
Missing	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
Prior asthma treatment, n (%)						
LABA/ICS medium dose	393 (63.5)	379 (61.1)	398 (64.4)	388 (62.9)	378 (61.2)	1936 (62.6)
LABA/ICS high dose	221 (35.7)	236 (38.1)	218 (35.3)	224 (36.3)	235 (38.0)	1134 (36.7)
LABA/ICS low dose or no LABA/ICS	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	13 (0.4)
Missing	2 (0.3)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	3 (0.5)	9 (0.3)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.2

Duration of asthma was calculated from the start date of asthma recorded on the eCRF until the date of Visit 1.

The baseline ACQ-7 score was reported at Day 1, or if missing, at the last visit from run-in visit 101 or unscheduled run-in visits. A baseline score < 1.5 was considered a deviation from the inclusion criteria.

Prior asthma treatment: ICS dose levels were calculated based on fluticasone propionate equivalent dose. Low dose LABA/ICS or no LABA/ICS was considered deviation from the inclusion criteria.

Table 3-5 導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値 (B2302 試験, RAN)

Variable Statistic / Category	QVM high N = 619	QVM medium N = 620	QMF high N = 618	QMF medium N = 617	S/F N = 618	Total N = 3092
FEV ₁ (L) pre-bronchodilator at Visit 101						
n	617	618	615	614	617	3081
Mean (SD)	1.618 (0.5865)	1.593 (0.5737)	1.599 (0.5835)	1.617 (0.6036)	1.592 (0.5753)	1.604 (0.5844)
Median	1.541	1.528	1.532	1.554	1.523	1.536
Min - Max	0.390 - 4.359	0.362 - 3.635	0.336 - 3.926	0.498 - 3.761	0.442 - 3.554	0.336 - 4.359
FEV ₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV ₁) at Visit 101						
n	617	618	615	614	617	3081
Mean (SD)	55.1 (13.47)	54.1 (14.22)	54.4 (13.50)	54.9 (13.66)	55.4 (13.40)	54.8 (13.65)
Median	56.0	56.0	56.0	57.0	56.0	56.0
Min - Max	13 - 80	15 - 87	18 - 83	18 - 86	17 - 96	13 - 96
FEV ₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV ₁) category at Visit 101, n (%)						
< 40%	92 (14.9)	109 (17.6)	99 (16.0)	96 (15.6)	81 (13.1)	477 (15.4)
40 - < 60%	273 (44.1)	268 (43.2)	265 (42.9)	261 (42.3)	275 (44.5)	1342 (43.4)
60 - < 80%	251 (40.5)	234 (37.7)	250 (40.5)	252 (40.8)	255 (41.3)	1242 (40.2)
≥ 80%	1 (0.2)	7 (1.1)	1 (0.2)	5 (0.8)	6 (1.0)	20 (0.6)
Missing	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.2)	11 (0.4)
FEV ₁ reversibility (% increase) at Visit 101						
n	617	617	615	614	617	3080
Mean (SD)	26.8 (21.31)	27.4 (18.63)	28.1 (19.65)	27.8 (19.05)	28.4 (21.91)	27.7 (20.15)
Median	22.3	22.9	23.2	22.9	22.9	22.8
Min - Max	-29 - 219	-11 - 147	-6 - 152	-6 - 123	-11 - 197	-29 - 219
FEV ₁ reversibility (increase in L) at Visit 101						
n	617	617	615	614	617	3080
Mean (SD)	0.397 (0.2644)	0.406 (0.2820)	0.411 (0.2614)	0.410 (0.2627)	0.414 (0.2903)	0.407 (0.2723)
Median	0.333	0.340	0.343	0.352	0.342	0.342
Min - Max	-0.313 - 2.049	-0.165 - 3.128	-0.126 - 1.934	-0.103 - 2.382	-0.211 - 2.205	-0.313 - 3.128
FEV ₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV ₁) at Visit 102						
n	617	618	615	611	616	3077
Mean (SD)	59.1 (12.94)	58.6 (13.60)	59.0 (13.39)	59.1 (13.29)	59.1 (13.05)	59.0 (13.25)
Median	61.0	61.0	62.0	61.0	62.0	61.0
Min - Max	15 - 91	16 - 88	16 - 87	16 - 98	12 - 97	12 - 98
FEV ₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV ₁) category at Visit 102, n (%)						
< 40%	58 (9.4)	65 (10.5)	58 (9.4)	57 (9.2)	54 (8.7)	292 (9.4)
40 - < 60%	231 (37.3)	224 (36.1)	217 (35.1)	229 (37.1)	222 (35.9)	1123 (36.3)
60 - < 80%	322 (52.0)	325 (52.4)	338 (54.7)	318 (51.5)	339 (54.9)	1642 (53.1)
≥ 80%	6 (1.0)	4 (0.6)	2 (0.3)	7 (1.1)	1 (0.2)	20 (0.6)
Missing	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	6 (1.0)	2 (0.3)	15 (0.5)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.3

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

An FEV₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV₁) of ≥ 80 is a deviation from the inclusion criteria.

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

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、有効性の評価資料とした試験のうち、検証試験である B2302 試験の有効性の結果について、呼吸機能（FEV₁, FVC, FEF_{25-75%}, PEF）、喘息症状（ACQ-7、臨床症状）、喘息増悪、レスキュー薬の使用、QOL（AQLQ）の順に示す。なお、国内長期投与試験である B1304 試験の結果は 3.3.4.2 項に示す。

3.2.1 呼吸機能

3.2.1.1 トラフ FEV₁（主要評価項目）

Week 26 のトラフ FEV₁ 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（Table 3-7）。Week 26 のトラフ FEV₁ の変化量の群間差（QVM 群 - QMF 群）の 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（高用量：調整後 $p = 0.002$ ，中用量：調整後 $p < 0.001$ ，MMRM）（Table 3-6）。

Table 3-6 Week 26 のトラフ FEV₁（L）のベースラインからの変化量の群間比較（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 FEV₁ = treatment + baseline FEV₁ + region + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV₁ * visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 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 FEV₁ (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.

主要評価項目に対する補助的解析

PPS での Week 26 のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群 0.312 L、QMF 高用量群 0.258 L、QVM 中用量群 0.302 L、QMF 中用量群 0.222 L であった。トラフ FEV₁ の変化量の群間差（QVM 群 - QMF 群）の LS mean（95% CI）は、高用量で 0.054（0.014, 0.094）L、中用量で 0.079（0.039, 0.120）L であった。いずれの用量でも QVM 群の方が QMF 群よりも変化量が大きく、主要解析の結果を支持するものであった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.3）。

また、B2302 試験では 2 医療機関（インド及びスイスの各 1 医療機関、ランダム化被験者数はそれぞれ 3 名及び 14 名）で GCP 違反があったことから、これら 2 医療機関の被験者を FAS から除外して解析した。その結果、Week 26 のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、QVM 高用量群及び QVM 中用量群のいずれも、対応する用量の QMF 群よりも大きく、主要解析の結果を支持するものであった〔変化量の群間差の LS mean (95% CI) : 高用量 0.065 (0.027, 0.102) L, 中用量 0.080 (0.042, 0.118) L〕 (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.7)。

主要評価項目に対する感度分析

Week 26 のトラフ FEV₁ について missing at random の仮定からの逸脱の影響を評価する感度分析を実施した。QVM 高用量と QMF 高用量の比較では tipping point は 0.21 L であったことから、欠測の被験者での Week 26 のトラフ FEV₁ の平均値が、欠測でない被験者よりも 0.21 L 低かった場合に主要解析の結果が逆転する。同様に、中用量の比較では、欠測の被験者で欠測でない被験者よりも 0.31 L 低かった場合に結果が逆転する (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.5)。いずれの tipping point も臨床的に起こりそうにないことから、missing at random を仮定した主要解析結果は頑健であると判断された。

主要評価項目に対する副次的解析

QVM 群の Week 26 のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の S/F 群との差 (QVM 群 - S/F 群) の 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、いずれの用量の QVM 群も S/F 群よりも変化量は大きかった (Table 3-7)。

Week 26 までのトラフ FEV₁

Day 2 のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群 0.224 L, QMF 高用量群 0.144 L, QVM 中用量群 0.216 L, QMF 中用量群 0.121 L, S/F 群 0.143 L であった。QVM 群のトラフ FEV₁ の変化量の QMF 群との差の LS mean (95% CI) は、高用量で 0.080 (0.054, 0.106) L, 中用量で 0.095 (0.069, 0.121) L であり、いずれの用量でも QVM 群で QMF 群よりも変化量が大きかった。QVM 群の変化量の S/F 群との差の LS mean (95% CI) は、QVM 高用量で 0.081 (0.055, 0.107) L, QVM 中用量で 0.074 (0.047, 0.100) L であり、いずれの用量の QVM 群も S/F 群よりも変化量が大きかった。

Day 2 と Week 26 のいずれの時点でも、QVM 高用量群及び QVM 中用量群のトラフ FEV₁ 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 群よりも大きかった。

Table 3-7 Week 26 までのトラフ FEV₁ (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)				
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 FEV₁ = treatment + baseline FEV₁ + region + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV₁ * visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 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

3.2.1.2 pre-dose FEV₁

pre-dose FEV₁ はベースライン, Week 4, Week 12, 及び Week 26 に測定した。いずれの時点でも, QVM 高用量群及び QVM 中用量群での pre-dose FEV₁ 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 群よりも大きかった。

Week 26 では, pre-dose FEV₁ のベースラインからの変化量の 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。QVM 群の変化量の QMF 群との差の 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, いずれの用量でも QVM 群の方が QMF 群よりも変化量は大きかった。QVM 群の変化量の S/F 群との差の LS mean (95% CI) は, QVM 高用量で 0.114 (0.077, 0.151) L, QVM 中用量で 0.069 (0.032, 0.106) L であり, いずれの用量の QVM 群も S/F 群よりも変化量は大きかった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.1)。

3.2.1.3 post-dose FEV₁

post-dose FEV₁は Day 1, Week 4, Week 12, 及び Week 26 の投与 5 分, 15 分 (Day 1 のみ) , 30 分, 及び 1 時間後に測定した。

Day 1 の投与 5 分後では, FEV₁ のベースラインからの変化量の LS mean は, QVM 高用量群 0.176 L, QMF 高用量群 0.126 L, QVM 中用量群 0.179 L, QMF 中用量群 0.124 L, S/F 群 0.062 L であった。変化量の群間差 (QVM 群 - QMF 群) の LS mean は高用量で 0.050 L, 中用量で 0.055 L であり, いずれの用量でも QVM 群の方が QMF 群よりも変化量は大きかった。投与 15 分, 30 分, 及び 1 時間後でも一貫して, post-dose FEV₁ の変化量は QVM 群の方が大きかった。S/F 群との比較でも同様に, 投与 5 分～1 時間後の post-dose FEV₁ の変化量は一貫して, QVM 高用量群, QVM 中用量群ともに S/F 群よりも大きかった。

Week 4, Week 12, 及び Week 26 でも, 投与 5 分～1 時間後のすべての投与後時間で, QVM 群の FEV₁ のベースラインからの変化量は QMF 群及び S/F 群よりも大きかった。Week 26 では, QVM 群の投与 5 分～1 時間後の FEV₁ の変化量の QMF 群との差の LS mean は, 高用量で 0.073～0.095 L, 中用量で 0.072～0.100 L であった。QVM 群の変化量の S/F 群との差の LS mean は, QVM 高用量で 0.149～0.156 L, 中用量で 0.110～0.121 L であった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.2) 。

Table 3-8 Day 1 の post-dose FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)

Time point	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
						LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
5 min	QVM high	596	1.736	0.176 (0.0067)	QVM high – QMF high	0.050 (0.0095)	(0.031, 0.069)	< 0.001
					QVM high – S/F	0.114 (0.0095)	(0.096, 0.133)	< 0.001
	QVM medium	593	1.719	0.179 (0.0067)	QVM medium – QMF medium	0.055 (0.0095)	(0.037, 0.074)	< 0.001
					QVM medium – S/F	0.117 (0.0095)	(0.099, 0.136)	< 0.001
	QMF high	595	1.741	0.126 (0.0067)				
	QMF medium	588	1.745	0.124 (0.0067)				
15 min	QVM high	596	1.737	0.230 (0.0072)	QVM high – QMF high	0.068 (0.0102)	(0.048, 0.089)	< 0.001
					QVM high – S/F	0.123 (0.0102)	(0.103, 0.144)	< 0.001
	QVM medium	600	1.726	0.229 (0.0072)	QVM medium – QMF medium	0.068 (0.0102)	(0.048, 0.088)	< 0.001
					QVM medium – S/F	0.123 (0.0102)	(0.103, 0.143)	< 0.001
	QMF high	596	1.744	0.161 (0.0073)				
	QMF medium	594	1.743	0.161 (0.0073)				
30 min	QVM high	601	1.736	0.260 (0.0079)	QVM high – QMF high	0.081 (0.0111)	(0.059, 0.102)	< 0.001
					QVM high – S/F	0.129 (0.0111)	(0.107, 0.151)	< 0.001
	QVM medium	605	1.722	0.260 (0.0078)	QVM medium – QMF medium	0.087 (0.0111)	(0.065, 0.109)	< 0.001
					QVM medium – S/F	0.130 (0.0111)	(0.108, 0.151)	< 0.001
	QMF high	601	1.740	0.179 (0.0079)				
	QMF medium	595	1.741	0.173 (0.0079)				
1 h	QVM high	605	1.736	0.283 (0.0081)	QVM high – QMF high	0.089 (0.0114)	(0.067, 0.112)	< 0.001
					QVM high – S/F	0.126 (0.0114)	(0.104, 0.149)	< 0.001
	QVM medium	606	1.723	0.277 (0.0080)	QVM medium – QMF medium	0.095 (0.0114)	(0.073, 0.118)	< 0.001
					QVM medium – S/F	0.120 (0.0114)	(0.098, 0.142)	< 0.001
	QMF high	601	1.739	0.194 (0.0081)				
	QMF medium	595	1.740	0.182 (0.0081)				
	S/F	604	1.709	0.157 (0.0081)				

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

Number of patients included in the analysis: QVM high: N = 606, QVM medium: N = 610, QMF high: N = 603, QMF medium: N = 601, S/F: N = 607

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

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in trough FEV₁ = treatment + baseline FEV₁ + region + time point + treatment * time point interaction + baseline FEV₁ * time point interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol.

Baseline raw means are not from the model.

3.2.1.4 トラフ FVC

トラフ FVC ではトラフ FEV₁と同様の結果が認められた。Day 2 及び Week 26 のいずれの時点でも、QVM 高用量群及び QVM 中用量群でのトラフ FVC のベースラインからの変化量は、対応する用量の QMF 群及び S/F 群よりも大きかった。

Week 26 では、トラフ FVC のベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群 0.262 L、QMF 高用量群 0.213 L、QVM 中用量群 0.270 L、QMF 中用量群 0.206 L、S/F 群 0.146 L であった。変化量の群間差 (QVM 群 - QMF 群) の 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、いずれの用量でも QVM 群の方が QMF 群よりも変化量は大きかった。QVM 群の変化量の S/F 群との差の LS mean (95% CI) は、QVM 高用量で 0.116 (0.069, 0.162) L、QVM 中用量で 0.125 (0.078, 0.171) L であり、いずれの用量の QVM 群も S/F 群よりも変化量は大きかった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.4)。

3.2.1.5 トラフ FEF_{25-75%}

トラフ FEF_{25-75%}では、トラフ FEV₁及びトラフ FVC と同様の結果が認められた。Day 2 及び Week 26 のいずれの時点でも、QVM 高用量群及び QVM 中用量群でのトラフ 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 群よりも大きかった。

Week 26 では、トラフ FEF_{25-75%}のベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群 0.368 L/s、QMF 高用量群 0.288 L/s、QVM 中用量群 0.315 L/s、QMF 中用量群 0.253 L/s、S/F 群 0.253 L/s であった。変化量の群間差 (QVM 群 - QMF 群) の LS mean 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、いずれの用量でも QVM 群の方が QMF 群よりも変化量は大きかった。QVM 群の変化量の S/F 群との差の LS mean (95% CI) は、QVM 高用量で、0.115 (0.061, 0.170) L/s、QVM 中用量で 0.062 (0.007, 0.116) L/s であり、いずれの用量の QVM 群も S/F 群よりも変化量は大きかった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.7)。

3.2.1.6 PEF

Week 26 までの朝の PEF (Week 1~26 の平均値) のベースラインからの変化量は、高用量及び中用量のいずれでも QVM 群の方が QMF 群よりも大きかった (Table 3-9)。S/F 群との比較でも同様に、いずれの用量の QVM 群も S/F 群よりも変化量は大きかった。

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

同様の結果が夜の PEF でも認められた。Week 26 までの夜の PEF の変化量は、高用量及び中用量のいずれでも QVM 群の方が QMF 群よりも変化量は大きかった (Table 3-10)。S/F 群との比較でも同様に、いずれの用量の QVM 群も S/F 群よりも変化量は大きかった。

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

Table 3-9 **Week 26 までの朝の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)**

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2928	286.4					
QVM high	596	284.1	47.7 (1.93)	QVM high – QMF high	18.2 (2.59)	(13.2, 23.3)	< 0.001
				QVM high – S/F	35.3 (2.58)	(30.2, 40.3)	< 0.001
QVM medium	583	291.3	40.5 (1.95)	QVM medium – QMF medium	14.9 (2.61)	(9.8, 20.0)	< 0.001
				QVM medium– S/F	28.0 (2.60)	(22.9, 33.1)	< 0.001
QMF high	581	288.1	29.5 (1.95)				
QMF medium	584	285.2	25.6 (1.95)				
S/F	584	283.2	12.5 (1.95)				

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

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a linear mixed model: Change from baseline in mean morning PEF = treatment + baseline mean morning PEF + region + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 3-10 **Week 26 までの夜の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)**

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2912	295.2					
QVM high	594	292.4	39.5 (1.87)	QVM high – QMF high	16.8 (2.53)	(11.8, 21.7)	< 0.001
				QVM high – S/F	29.1 (2.53)	(24.2, 34.1)	< 0.001
QVM medium	583	299.6	34.7 (1.88)	QVM medium – QMF medium	14.1 (2.55)	(9.1, 19.1)	< 0.001
				QVM medium– S/F	24.3 (2.54)	(19.3, 29.3)	< 0.001
QMF high	580	298.5	22.8 (1.88)				
QMF medium	578	293.5	20.6 (1.89)				
S/F	577	292.2	10.4 (1.89)				

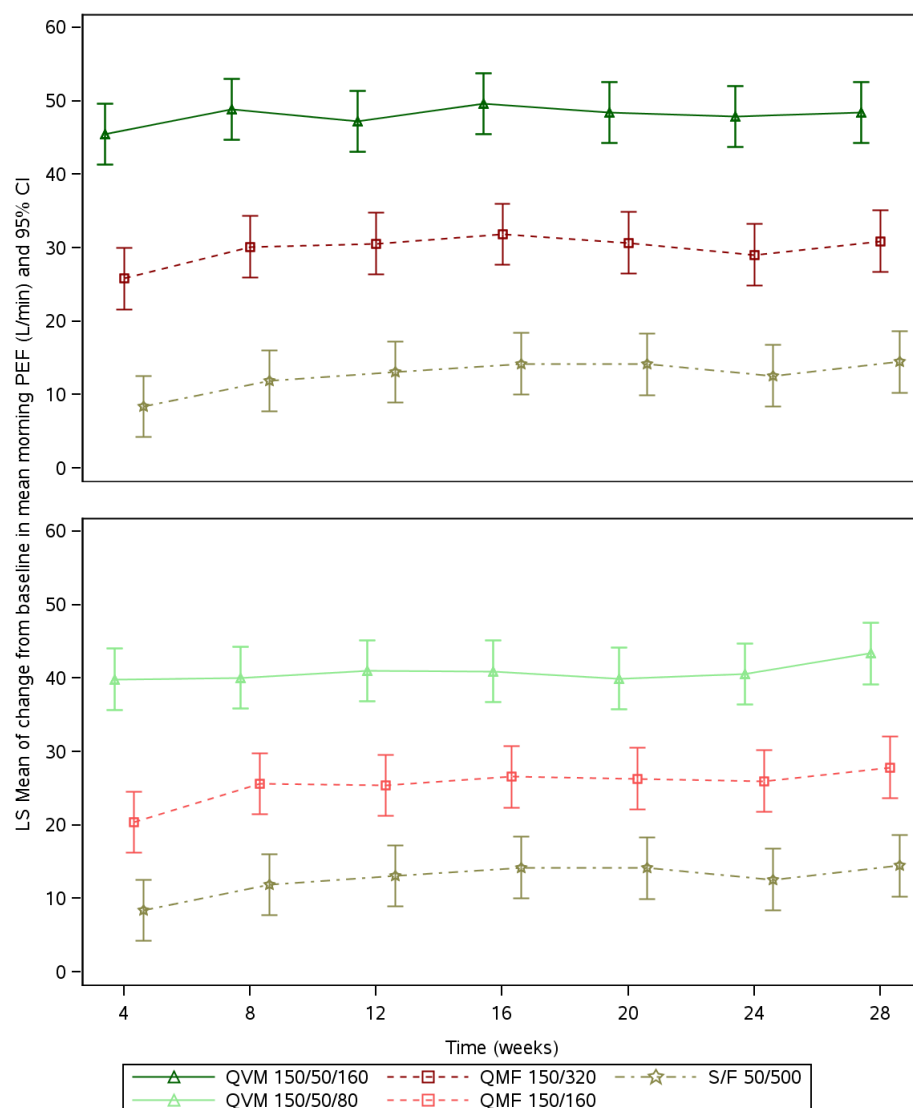
Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-4.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a linear mixed model: Change from baseline in mean evening PEF = treatment + baseline mean evening PEF + region + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

Figure 3-1 **Week 28 までの 4 週ごとの朝の PEF (L/min) のベースラインからの変化量の推移 (B2302 試験, FAS)**



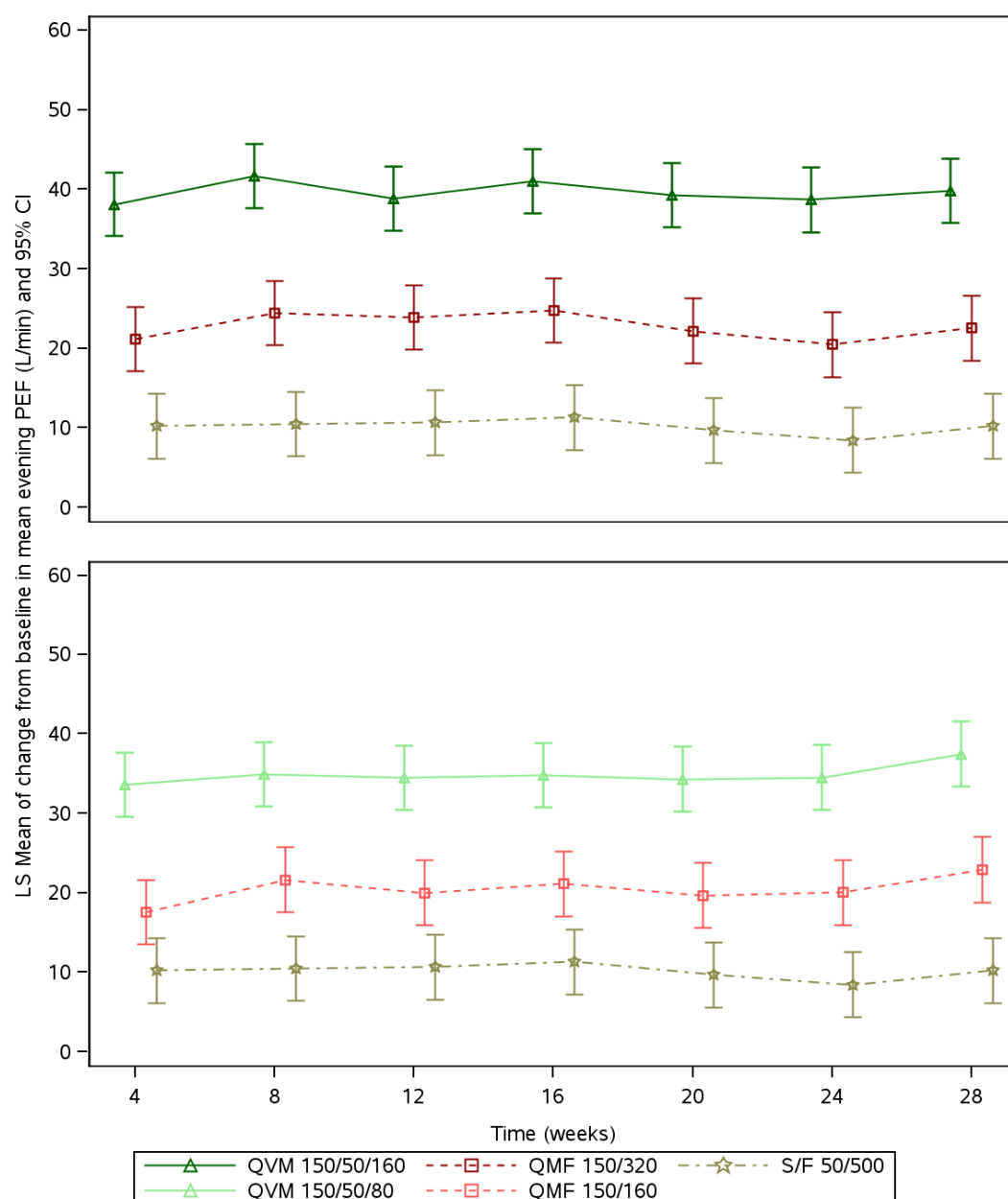
Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-4.3

Number of patients included in the analysis: QVM high: n = 600, QVM medium: n = 591, QMF high: n = 587, QMF medium: n = 591, S/F: n = 590

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

All LS Means and CIs are from an MMRM: Change from baseline in mean morning PEF = treatment + baseline mean morning PEF + region + time interval + treatment * time interval interaction + baseline PEF * time interval interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Figure 3-2 **Week 28 までの 4 週ごとの夜の PEF (L/min) のベースラインからの変化量の推移 (B2302 試験, FAS)**



Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-4.3

Number of patients included in the analysis: QVM high: n = 598, QVM medium: n = 588, QMF high: n = 585, QMF medium: n = 582, S/F: n = 585

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

All LS Means and CIs are from an MMRM: Change from baseline in mean evening PEF = treatment + baseline mean evening PEF + region + time interval + treatment * time interval interaction + baseline PEF * time interval interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

3.2.2 喘息症状

Week 26 の ACQ-7 スコア（主要な副次評価項目）

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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 であった。いずれの投与群でも、臨床的に意味のある最小の差（MCID）以上の改善（ベースラインからの 0.5 以上の減少）が認められた。Week 26 の ACQ-7 スコアの変化量の群間差（QVM 群 - QMF 群）の 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（MMRM）。

Table 3-11 Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の群間比較（B2302 試験, FAS）

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference			Adjusted p-value ^{a)}
					LS mean (SE)	(95% CI)	p-value	
QVM high	563	2.514	-0.977 (0.0302)	QVM high - QMF high QVM medium - QMF medium	0.020 (0.0429)	(-0.064, 0.104)	0.647	1.000
QVM medium	559	2.509	-0.963 (0.0304)		-0.061 (0.0430)	(-0.145, 0.023)	0.156	0.312
QMF high	558	2.538	-0.997 (0.0304)					
QMF medium	559	2.555	-0.902 (0.0304)					

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1

Number of patients included in the analysis: QVM high: N = 607, QVM medium: N = 595, QMF high: N = 596, QMF medium: N = 598, S/F: N = 599.

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 ACQ-7 score = treatment + baseline ACQ-7 score + region + visit + treatment * visit interaction + baseline ACQ-7 score * visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol.

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 FEV₁ (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).

Baseline raw means are not from the model.

主要な副次評価項目に対する補助的分析

GCP 違反のあった 2 医療機関の被験者を FAS から除外して解析した結果、Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は、QVM 高用量群及び QVM 中用量群のいずれも、対応する用量の QMF 群と差がみられず、主要な副次評価の結果を支持するものであった [変化量の群間差の LS mean (95% CI) : 高用量 0.021（-0.063, 0.105）, 中用量-0.064（-0.148, 0.021）]（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-2.7）。

Week 26 までの ACQ-7 スコア

Week 4, Week 12, 及び Week 26 のいずれの時点でも、すべての投与群で ACQ-7 スコアのベースラインからの MCID 以上の改善が認められた。いずれの時点でも、ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群 (Week 4 : -0.803, Week 12 : -0.901, Week 26 : -0.977, 以下同順) と QMF 高用量群 (-0.768, -0.896, -0.997) で差がみられなかった。QVM 中用量群 (-0.713, -0.829, -0.963) での変化量は、QMF 中用量群 (-0.693, -0.794, -0.902) と差がみられなかった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-2.1)。

ACQ-7 のレスポonder率

Week 26 の ACQ-7 スコアがベースラインよりも 0.5 以上低かった被験者の割合 (レスポonder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)。

Week 4 では、レスポonder率 (65.8%, 63.2%, 59.7%, 57.6%, 53.2%) は QVM 群で対応する用量の QMF 群と同程度であり、S/F 群との比較では、QVM 高用量群で S/F 群よりも高かった。Week 12 でも同様に、レスポonder率 (68.3%, 67.3%, 66.1%, 66.6%, 61.3%) は QVM 群で対応する用量の QMF 群と同程度であり、S/F 群との比較では、QVM 高用量群で S/F 群よりも高かった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-2.3)。

臨床症状

電子日誌を用いて収集した喘息症状に基づき算出した総症状スコアについて、Week 26 までの測定値 (Week 1~26 の平均値) のベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群-0.79, QMF 高用量群-0.80, QVM 中用量群-0.75, QMF 中用量群-0.66, S/F 群-0.71 (以下同順) であり、QVM 高用量群及び QVM 中用量群と、対応する用量の QMF 群で差は認められなかった。また、QVM 高用量群及び QVM 中用量群と S/F 群でも差は認められなかった。

Week 26 までの喘息症状なしの日の割合は、すべての投与群でベースラインよりも高かった。各群でのベースラインからの変化量はそれぞれ 18.2%, 18.5%, 14.1%, 14.9%, 15.6%であり、QVM 高用量群及び QVM 中用量群と、対応する用量の QMF 群及び S/F 群で差はなかった。

Week 26 までの夜間覚醒なしの夜の割合は、すべての投与群でベースラインよりも高かった。各群でのベースラインからの変化量はそれぞれ 16.3%, 16.9%, 15.4%, 14.5%, 15.3%であり、QVM 高用量群及び QVM 中用量群と、対応する用量の QMF 群及び S/F 群で差はなかった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-5.1)。

3.2.3 喘息増悪

初回投与からデータカットオフ時点までに発現した喘息増悪の結果を以下に示す。

喘息増悪の発現被験者数及び発現割合

中等度以上の喘息増悪の発現割合は QVM 群及び QMF 群で S/F 群よりも低かった。すべての喘息増悪及び重度の喘息増悪の発現割合でも同様の結果であった。入院を要する喘息増悪及び投与中止に至った喘息増悪の発現割合は、いずれの投与群でも 3%未満と低かった。

Table 3-12 Week 26 のデータカットオフ時点の喘息増悪の発現状況（B2302 試験, FAS）

Type of exacerbation	QVM high N=615 n (%)	QVM medium N=616 n (%)	QMF high N=611 n (%)	QMF medium N=607 n (%)	S/F N=612 n (%)
Moderate or severe asthma exacerbation	165 (26.8)	183 (29.7)	165 (27.0)	196 (32.3)	220 (35.9)
Severe asthma exacerbation	124 (20.2)	140 (22.7)	125 (20.5)	153 (25.2)	167 (27.3)
Moderate asthma exacerbation	56 (9.1)	64 (10.4)	54 (8.8)	70 (11.5)	75 (12.3)
Mild asthma exacerbation	81 (13.2)	70 (11.4)	88 (14.4)	83 (13.7)	103 (16.8)
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation	218 (35.4)	225 (36.5)	216 (35.4)	242 (39.9)	274 (44.8)
Asthma exacerbation requiring hospitalization	7 (1.1)	14 (2.3)	12 (2.0)	6 (1.0)	8 (1.3)
Asthma exacerbation causing permanent discontinuation of study drug	3 (0.5)	8 (1.3)	6 (1.0)	12 (2.0)	10 (1.6)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.1

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

喘息増悪の年間発現率

中等度以上の喘息増悪の年間発現率は、QVM 高用量群の方が QMF 高用量群よりも 14%低く、また、QVM 中用量群の方が QMF 中用量群よりも 8%低かった [QVM 群の QMF 群に対する年間発現率の比 (95% CI) : 高用量 0.86 (0.68, 1.07) , 中用量 0.92 (0.75, 1.14)]。S/F 群との比較では、QVM 高用量群で S/F 群よりも 36%低く、また、QVM 中用量群で S/F 群よりも 18%低かった。

すべての喘息増悪及び重度の喘息増悪でも同様に、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 群よりも低かった。

Table 3-13 **Week 26 のデータカットオフ時点の中等度以上、重度、及びすべての重症度の喘息増悪の年間発現率（B2302 試験, FAS）**

Exacerbation category		Annualized rate		Rate		
Treatment	n	(95% CI)	Comparison	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, FEV₁ prior to inhalation and FEV₁ 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.

喘息増悪の初回発現までの期間

喘息増悪の初回発現までの期間の Cox 回帰分析の結果、喘息増悪のいずれの重症度カテゴリー（中等度以上、重度、すべて）でも、喘息増悪の発現リスクは、QVM 高用量群では QMF 高用量群との明らかな差がなく（各重症度カテゴリーのハザード比 0.97～1.00）、QVM 中用量群では QMF 中用量群よりも低かった（ハザード比 0.88～0.89）。S/F 群との比較では、いずれの用量の QVM 群も S/F 群と比べて喘息増悪の発現リスクは低かった（ハザード比：高用量 0.69～0.73、中用量 0.75～0.80）（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.3）。

3.2.4 レスキュー薬の使用

Week 26 までのレスキュー薬の 1 日あたりの平均使用回数は、すべての投与群でベースラインよりも少なかった。ベースラインからの変化量について、QVM 高用量群及び QVM 中用量群と、対応する用量の QMF 群及び S/F 群で差は認められなかった (Table 3-14)。

Week 26 までのレスキュー薬を使用しなかった日の割合は、すべての投与群でベースラインよりも高かった。ベースラインからの変化量について、QVM 高用量群及び QVM 中用量群と、対応する用量の QMF 群及び S/F 群で差は認められなかった (Table 3-15)。

Table 3-14 Week 26 までのレスキュー薬の 1 日あたりの平均使用回数のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2993	1.93					
QVM high	606	1.90	-0.81 (0.056)	QVM high – QMF high	-0.01 (0.074)	(-0.15, 0.14)	0.935
				QVM high – S/F	-0.11 (0.073)	(-0.25, 0.03)	0.132
QVM medium	595	1.94	-0.75 (0.056)	QVM medium – QMF medium	-0.09 (0.074)	(-0.23, 0.06)	0.236
				QVM medium – S/F	-0.05 (0.074)	(-0.20, 0.09)	0.485
QMF high	596	2.07	-0.80 (0.056)				
QMF medium	598	1.92	-0.66 (0.056)				
S/F	598	1.84	-0.70 (0.056)				

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-6.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a linear mixed model: Change from baseline in rescue medication parameter = treatment + baseline rescue medication parameter + region + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 3-15 Week 26 までのレスキュー薬を使用しなかった日の割合 (%) のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2904	39.9					
QVM high	590	39.8	22.5 (1.32)	QVM high – QMF high	-0.8 (1.74)	(-4.2, 2.6)	0.644
				QVM high – S/F	2.9 (1.73)	(-0.5, 6.3)	0.095
QVM medium	577	39.9	19.5 (1.33)	QVM medium – QMF medium	1.3 (1.75)	(-2.1, 4.7)	0.460
				QVM medium – S/F	-0.1 (1.75)	(-3.5, 3.4)	0.971
QMF high	578	38.3	23.3 (1.33)				
QMF medium	580	39.0	18.2 (1.33)				
S/F	579	42.5	19.6 (1.33)				

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-6.1

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a linear mixed model: Change from baseline in rescue medication parameter = treatment + baseline rescue medication parameter + region + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

3.2.5 QOL

AQLQ-S

Week 26 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群 0.732, QMF 高用量群 0.768, QVM 中用量群 0.667, QMF 中用量群 0.707, S/F 群 0.636 であった。いずれの投与群でも臨床的に意味のある最小の差 (MCID) 以上の改善 (ベースラインからの 0.5 以上の増加) が認められた。変化量について、QVM 高用量群及び QVM 中用量群と、対応する用量の QMF 群及び S/F 群で差は認められなかった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-8.1)。

Week 26 の AQLQ スコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合 (レスポンド率) は QVM 高用量群 55.9%, QMF 高用量群 59.6%, QVM 中用量群 55.5%, QMF 中用量群 57.5%, S/F 群 54.2% であり、QVM 群と対応する用量の QMF 群及び S/F 群で差は認められなかった (5.3.5.1-1-B2302 試験 Table 14.2-8.3)。

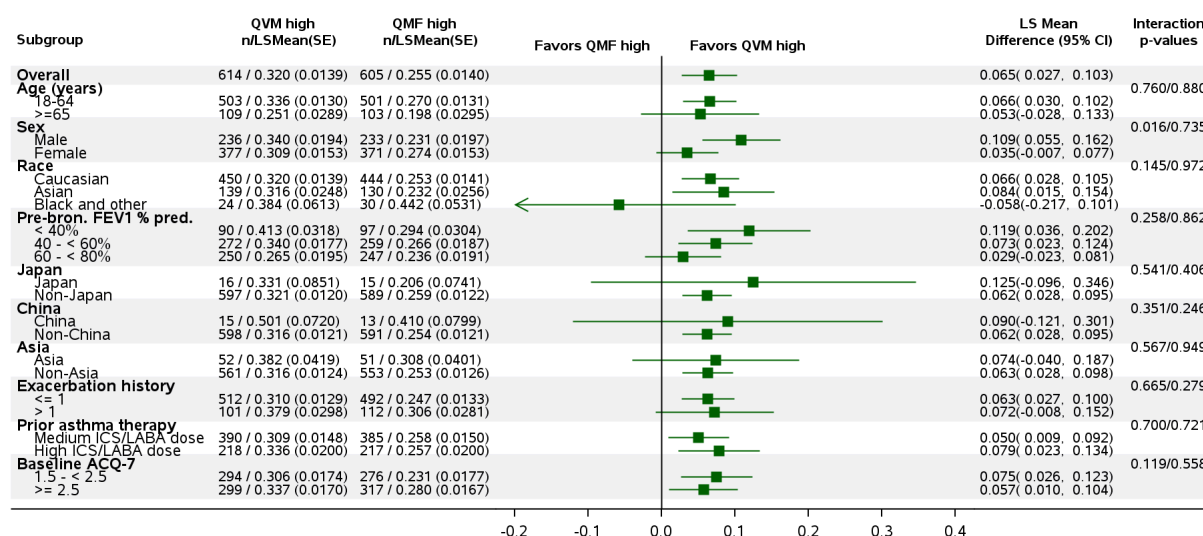
3.3 部分集団における結果の比較

本項では、B2302 試験の呼吸機能 (トラフ FEV₁)、喘息症状 (ACQ-7 スコア)、及び喘息増悪の部分集団解析の結果、並びに日本人被験者での有効性の結果を示す。

呼吸機能、喘息症状、及び喘息増悪の部分集団解析は、ベースラインの人口統計学的特性 (年齢、性別、人種)、疾患特性 (増悪歴、前治療、ACQ-7 スコア)、及び呼吸機能 (FEV₁ の予測正常値に対する割合) の因子に基づき実施した。

3.3.1 呼吸機能に関する評価 (B2302 試験) : トラフ FEV₁

一部の部分集団では被験者数が少なく評価が困難であるものの、ほとんどの部分集団で、Week 26 のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は QVM 高用量群の方が QMF 高用量群よりも大きく、全体集団と同様の結果が認められた。QVM 中用量群と QMF 中用量群の比較、及び各用量の QVM 群と S/F 群の比較でも、各部分集団で QVM 群の方が変化量は大きく、全体集団と同じ結果が認められた (5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-1.1)。

Figure 3-3 背景因子別の Week 26 のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量の QVM 高用量群と QMF 高用量群の比較 (B2302 試験, FAS)

Source : 5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-1.1

Interaction p-values are for the treatment*subgroup interaction / treatment * subgroup * visit interaction.

群間差 (QVM 高用量群 - QMF 高用量群) の LS mean 及び 95% CI.

3.3.2 喘息症状に関する評価 (B2302 試験) : ACQ-7 スコア

各部分集団で、Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量は QVM 高用量群と QMF 高用量群で明らかな差はみられず、全体集団と同様の結果が認められた。QVM 中用量群と QMF 中用量群の比較、及び各用量の QVM 群と S/F 群の比較でも、各部分集団で明らかな差はみられず、全体集団と同様の結果が認められた (5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-2.1)。

3.3.3 喘息増悪に関する評価 (B2302 試験)

ほとんどの部分集団で、初回投与からデータカットオフ時点までに発現した中等度以上の喘息増悪の年間発現率は QVM 高用量群で QMF 高用量群と比べて低く、全体集団と同様の結果が認められた。QVM 中用量群と QMF 中用量群の比較、及び各用量の QVM 群と S/F 群との比較でも、ほとんどの部分集団で QVM 群の方が年間発現率は低く、全体集団と同様の結果が認められた (5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 2-6.2)。

3.3.4 日本人被験者での有効性 (B2302 試験, B1304 試験)

3.3.4.1 比較対照試験：検証試験 (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 (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.3-J, Table 14.1-2.1-J, Listing 14.1-1.1)。

最終解析の結果、Week 26 以降に新たに投与を中止した被験者はいなかった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.3-J-最終解析)。

人口学的特性及びその他の特性

RAN での年齢の平均値 (標準偏差) は 51.4 (11.95) 歳であり、18~64 歳が 83.3%を占めた。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 年間の喘息増悪回数は 1 回が 66.7%, 2 回が 21.8%であった。約 9 割の被験者で喫煙歴がなかった。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。ACQ-7 スコアの平均値 (標準偏差) は 2.11 (0.407) であった。FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値は導入期開始時で 60.4%, 導入期終了時で 64.3%であった。導入期開始時の気道可逆性の平均値は 30.0% (FEV₁ 変化量の平均値は 0.490 L) であった (Table 6-3~Table 6-5)。

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

有効性の結果

Week 26 のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の 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 FEV₁ の変化量の群間差 (QVM 群 - QMF 群) の LS mean は、高用量で 0.194 L, 中用量で 0.144 L であった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.2-J)。いずれの用量でも呼吸機能の改善の程度は QMF 群に比べ QVM 群で大きかった。S/F 群との比較では、QVM 群との間に明らかな差はみられなかった。

Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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 MCID 以上の改善（ベースラインからの 0.5 以上の減少）がみられた。QVM 群のいずれの用量でも QMF 群、S/F 群と比較して改善の程度に大きな差はみられなかった。ACQ-7 のレスポンス率は群間で同程度（各群約 60%～70%）であった。

Week 1～26 の朝及び夜の PEF では、S/F 群を除きすべての投与群でベースラインからの改善がみられた。Week 26 のデータカットオフ時点までに発現した中等度以上の喘息増悪の発現割合は、QMF 高用量群（13.3%）を除き各群約 3～4 割であった。その他の副次評価項目（レスキュー薬の使用、臨床症状）では、いずれの投与群でも概ねベースラインからの改善が認められた（Table 6-6, Table 6-7）。

全体集団と同様に、日本人部分集団でも呼吸機能、喘息症状、及び喘息増悪に対する QVM 高用量及び中用量の有効性が示された。

Table 3-16 Week 26 の日本人部分集団の主な有効性の結果（B2302 試験, FAS）

	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16
Lung function					
Trough FEV₁ (L)					
n	10	15	14	12	16
Absolute value, LS mean	2.179	2.118	1.985	1.974	2.182
Change from baseline, LS mean (SE)	0.417 (0.0966)	0.356 (0.0810)	0.223 (0.0836)	0.212 (0.0893)	0.420 (0.0789)
Asthma control					
ACQ-7 score					
n	12	16	14	13	16
Absolute value, LS mean	1.397	1.504	1.141	1.336	1.359
Change from baseline, LS mean (SE)	-0.724 (0.2214)	-0.617 (0.1955)	-0.979 (0.2111)	-0.785 (0.2119)	-0.762 (0.2008)
ACQ-7 responder rates (%)					
n	12	16	14	13	16
Response (Decrease of ≥ 0.5 units), n (%)	7 (58.3)	11 (68.8)	9 (64.3)	9 (69.2)	10 (62.5)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.2-J, Table 14.2-2.1-J, Table 14.2-2.4-J

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

All LS Means and SEs are from an MMRM: Trough FEV₁ (ACQ-7 score) absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline FEV₁ (ACQ-7 score) + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV₁ (ACQ-7 score) * visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect (for trough FEV₁ only).

3.3.4.2 非対照試験：長期投与試験（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（5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.1-1.2, Table 14.1-1.3, Listing 14.1-1.1）。組み入れられた 94 名全員が FAS の対象となった（5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.1-2.1）。

最終解析の結果、非盲検投与期に移行した 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 (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.1-1.2-最終解析, Table 14.1-1.3-最終解析, Listing 14.1-1.1-最終解析)。

人口学的特性及びその他の特性

FAS の年齢の平均値 (標準偏差) は 50.3 (12.46) 歳であり、40～64 歳の被験者が多かった (72.3%)。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 ヶ月間に治療を要する喘息増悪の既往がなかった。ほとんどの被験者 (98.9%) で中又は高用量 LABA/ICS の治療を受けていた。約 8 割の被験者で喫煙歴がなかった。ACQ-7 スコアの平均値 (標準偏差) は 1.789 (0.5315) であり、約 6 割の被験者で 1.5 以上 2.2 未満であった。FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値 (標準偏差) は 67.7% (11.34%)、気道可逆性の平均値は 23.2% (FEV₁ 変化量の平均値は 0.4501 L) であった (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.1-3.1, Table 14.1-3.2, Table 14.1-3.3)。

有効性の結果

Week 12 及び Week 26 の pre-dose FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) はそれぞれ 0.3700 (0.34471) L 及び 0.3789 (0.34896) L であった。pre-dose FEV₁ はいずれの評価時点でもベースラインから増加した (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.2-1.1)。

ベースラインの PEF の平均値 (標準偏差) は、朝の PEF が 350.93 (120.528) L/min、夜の PEF が 359.97 (119.423) L/min であった。Week 26 までの PEF のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、朝の PEF が 41.77 (57.985) L/min、夜の PEF が 34.86 (56.600) L/min であり、朝、夜ともに PEF のベースラインからの改善が認められた (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2)。

Week 12 及び Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) はそれぞれ -0.838 (0.5667) 及び -0.881 (0.5629) であった。いずれの評価時点でも ACQ-7 スコアの MCID 以上の改善が認められた (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.2-2.1)。Week 26 の ACQ-7 のレスポンス率は 63.8% であった (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.2-2.2)。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、添付文書案に記載した申請用法用量の設定根拠を示す。以下に示す用法及び用量（案）は、これまで得られた本剤の各有効成分並びに本剤の臨床試験成績に基づき設定した。

効能・効果及び用法・用量（案）

Table 4-1 QVM の効能・効果及び用法・用量（案）

効能・効果	気管支喘息（吸入ステロイド剤、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 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg 、グリコピロニウムとして 50 μg 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 160 μg ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

4.1 用法・用量の検討

QVM の申請用法用量の概要を Table 4-2 に示す。QVM の有効成分であるインダカテロール酢酸塩と塩違いのインダカテロールマレイン酸塩、及びグリコピロニウムは、いずれも COPD 治療薬として承認されており、QVM と同じ Breezhaler が用いられている。また、モメタゾンは喘息治療薬として承認されており、Twisthaler が用いられている。

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、第 III 相検証試験で QVM の申請用法用量の妥当性を確認した。QVM の第 III 相検証試験の用法用量の設定根拠を 4.1.1 項に、QVM の申請用法用量の妥当性を 4.1.2 項に示す。

Table 4-2 喘息患者に対する QVM の申請用法用量及び国内の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 モメタゾン	80 μg 又は 160 μg ^{a)}		モメタゾン/喘息	200 μg /日 ^{b)} , 400 μg /日, 800 μg /日	1 日 2 回, Twisthaler

a) Twisthaler 使用時のモメタゾンの用量（400 μg /日, 800 μg /日）は、Breezhaler 使用時の QVM に装填されるモメタゾンの用量（それぞれ 80 μg , 160 μg ）と同等（4.1.1 項参照）

b) LABA, LAMA, 及び ICS の 3 剤併用投与では非該当（GINA 2018, JGL 2018）

4.1.1 第 III 相試験の用法用量の設定根拠

本項では、第 III 相検証試験で設定した各有効成分の用法用量の設定根拠をインダカテロール酢酸塩、グリコピロニウム、モメタゾンの順に示す。なお、QVM の用法用量に関連する臨床薬理試験の概要を Table 1-4 に示し、各臨床薬理試験の成績は「2.7.2 臨床薬理試験」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各治験総括報告書に示した。

4.1.1.1 インダカテロール酢酸塩

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

4.1.1.1.1 インダカテロールの塩の選択

外国人喘息患者 30 名を対象に、インダカテロールマレイン酸塩、酢酸塩、及びキシナホ酸塩 400 µg を Breezhaler を用いて 1 日 1 回 7 日間投与したときの有効性、安全性、及び PK を評価した、4 期クロスオーバー試験 (D2301 試験) の結果、主要評価項目である Day 7 のトラフ FEV₁ 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 FEV₁ 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。

4.1.1.1.2 インダカテロールの用量-反応関係

インダカテロール酢酸塩の用法用量 (150 µg, 1 日 1 回) は、喘息患者を対象に ICS 単剤との併用下で実施した 3 つのインダカテロールの用量反応試験 (外国 B2357 試験, 外国 QVA149A2210 試験, 国際共同 E2203 試験) の結果に基づき検討した。なお、いずれの試験も Breezhaler を用いた。

B2357 試験で、インダカテロールマレイン酸塩 18.75 µg, 37.5 µg, 75 µg, 又は 150 µg を 14 日間、1 日 1 回投与した結果、主要評価項目である Day 15 のトラフ FEV₁ 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 FEV₁ の改善が確認された (5.3.4.2-3-B2357 試験-Table 14.2-1.1)。また、QVA149A2210 試験で、インダカテロールマレイン酸塩 37.5 µg, 55 µg, 75 µg, 又は 150 µg (いずれも 1 日 1 回), 27.5 µg (1 日 2 回) を単回投与した結果、主要評価項目である Day 1 の FEV₁ AUC_{0-24h} 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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)。Day 1 及び Day 14 の曝露量は、インダカテロール 75 µg 群及び 150 µg 群で用量に依存し増加した (5.3.4.2-1-E2203 試験-Table 14.2-9.2)。

4.1.1.2 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、喘息患者 148 名 (うち、日本人 16 名) 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 3 期クロスオーバー試験 (B2204 試験) の結果、主要評価項目である投与 1 週後のトラフ FEV₁ 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り、50 µg の有効性及び安全性を確認した (5.3.4.2-6-B2204 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.3.1-1.1, 12.3.6 項)。

In vitro 試験及び外国人健康被験者を対象にインダカテロール酢酸塩及びモメタゾンの単剤投与、単剤併用投与、及び QMF 投与時の薬物相互作用試験（E2102 試験）を実施した結果、各投与方法での全身曝露量が同程度であり、2 有効成分に薬物相互作用は認められなかったため（2.7.2-

1.3 項)、Breezhaler 使用時の QMF に配合するモメタゾンの用量は低、中、高用量でそれぞれ 80 µg, 160 µg, 320 µg と決定された。

QMF149 配合剤と比較し、QVM149 配合剤ではモメタゾンの 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 でモメタゾンの FPM を同等とするため、QVM に配合するモメタゾンの用量を 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 製剤中のモメタゾンの用量対応表

ICS の用量	アズマネックスの用量 (Twisthaler)	QMF のモメタゾンの用量 (Breezhaler)	QVM のモメタゾンの用量 (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、及びモメタゾンの各単剤、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)。

4.1.2 QVM の申請用法用量の妥当性

QVM は、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) で推奨されるすべての ICS の投与量を症状の程度に応じて選択できるよう、MF 中用量及び高用量の 2 用量を設定し、第 III 相検証試験 (B2302 試験) を実施した。

B2302 試験の結果、Breezhaler による 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、安全性及び忍容性が確認された。B2302 試験で QVM 中用量又は高用量を 26 週間投与した結果、主要評価項目である Week 26 のトラフ FEV₁ の変化量の群間差 (QVM 群 - QMF 群) の LS mean (95% CI) は、中用量で 0.074 (0.036, 0.112) L で、高用量で 0.065 (0.027, 0.103) L であり、いずれの用量でも群間に有意な差が認められた (中用量: 調整後 $p < 0.001$, 高用量: 調整後 $p = 0.002$) (3.2.1.1 項)。また、Day 1 の投与 5 分後、1 時間後の FEV₁ のベースラインからの変化量は、いずれの用量でも QMF 群と比べ QVM 群で大きかった。このように、投与後早期からグリコピロニウム 50 µg 配合による気管支拡張効果がみられ、その効果は、Week 26 でも確認された。これは、喘息に対する LABA/ICS 配合剤として有効性及び安全性が確立されている S/F 群 (高用量 LABA/ICS 相当) との比較でも同様で、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 (3.2.1.1 項)。

安全性では、QMF 群と比べて QVM 群で発現率が特段高くなった有害事象（心血管系有害事象を含む）及び臨床検査値異常はなく、S/F 群との比較でも安全性に明らかな違いはなかったことから（2.5-5 項）、グリコピロニウム 50 µg 配合時の安全性上の懸念は示唆されなかった。

また、本試験の結果、QVM 内のインダカテロール 150 µg、グリコピロニウム 50 µg の血漿中トラフ濃度はそれぞれ COPD 患者の単剤投与時と同程度であり、喘息患者を対象とした第 III 相試験（B2302 試験、B2301 試験、B2303 試験）の結果、Breezhaler による QVM 投与と QMF 投与、Twisthaler による対応する用量のモメタゾン投与でモメタゾンの血漿中トラフ濃度は同程度であった（2.7.1-3.1 項、5.3.3.5-1-QVM149-PopPK-report）。

用法に関する検討

第 III 相試験（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。

外国人喘息患者を対象に、QVM 中用量（150/50/80 µg）を朝又は夕方に 1 日 1 回、14 日間投与したときの有効性及び安全性を比較する 3 期クロスオーバー試験（B2209 試験）を実施した結果、主要評価項目である投与 14 日後の FEV₁ 加重平均値（AUC0-24h）は、朝投与、夕投与のいずれでもプラセボと比べ大きかった。また、FEV₁ 加重平均値（AUC0-24h）の朝投与と夕投与の差（朝投与－夕投与）[LS mean (90%CI)] は -0.0057 (-0.0760, 0.0647) L であり、明らかな違いはみられなかった（5.3.4.2-9-B2209 試験-Table 14.2-1.1）。安全性及び忍容性は投与時間によらず同程度であった（5.3.4.2-9-B2209 試験-Table 14.3.1-1.9）。本試験の結果、投与時間の差異による有効性及び安全性への影響は低いと考えられ、特定の投与時間を設定しないこととした。

また、QMF の第 III 相検証試験（B2301 試験）の結果から、MF 高用量（800 µg/日）1 日 2 回吸入投与に対する QMF 高用量（150/320 µg）1 日 1 回吸入投与の優越性が確認された [2.7.3 (QMF) 臨床的有効性]。さらに、QVM 高用量、QMF 高用量並びに対応する用量の MF 単剤（Twisthaler による 400 µg 1 日 2 回投与）を吸入投与したときの MF の C_{trough, ss} のいずれも同程度であった（2.7.1-3.1.4 項）。

以上より、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。

4.2 血中濃度-反応関係

QVM の各有効成分は肺に局所的に作用するため、QVM の開発プログラムでは、血漿中濃度と有効性の関係を検討しなかった。

4.3 部分集団での検討

3.3.1 項に示した部分集団解析の結果、一部の部分集団で被験者数が少なく評価が困難であるものの、ほとんどの部分集団でも全体集団と同様に気管支拡張効果が認められた。B2302 試験の結果、日本人部分集団でも、全体集団と同様に QVM の有効性が認められ、国内試験 (B1304 試験) の結果からも日本人被験者に対する QVM 高用量の有効性及び安全性が確認された (3.3.4 項)。また、健康被験者を対象とした B1101 試験及び喘息患者を対象とした母集団 PK 解析の結果から、日本人と白人で QVM の PK に明かな民族差はないことが確認された (2.7.2-1.3 項)。

また、QVM の薬物相互作用試験 (B2102 試験) 及び第 III 相試験の PK データから、QVM と各単剤の血漿中トラフ濃度が同程度であったため、単剤投与時の特別な患者集団 (肝機能障害又は腎機能障害を有する患者) 及び薬物間相互作用の結果を QVM に適用できると考えた (2.7.2-3.1.9 項)。さらに、喘息患者を対象とした母集団 PK 解析の結果、体重、年齢、性別、人種 (民族)、喫煙状態、並びにベースラインの推定糸球体濾過量及び FEV₁ は、インダカテロール、グリコピロニウム、及びモメタゾンの薬物動態に対し臨床的に意味のある影響は認められなかった (5.3.3.5-1-QVM149-PopPK-report)。

よって、特定の部分集団に対し、QVM の用法用量の調節は不要と考えた。

5 効果の持続, 耐薬性

5.1 効果の持続

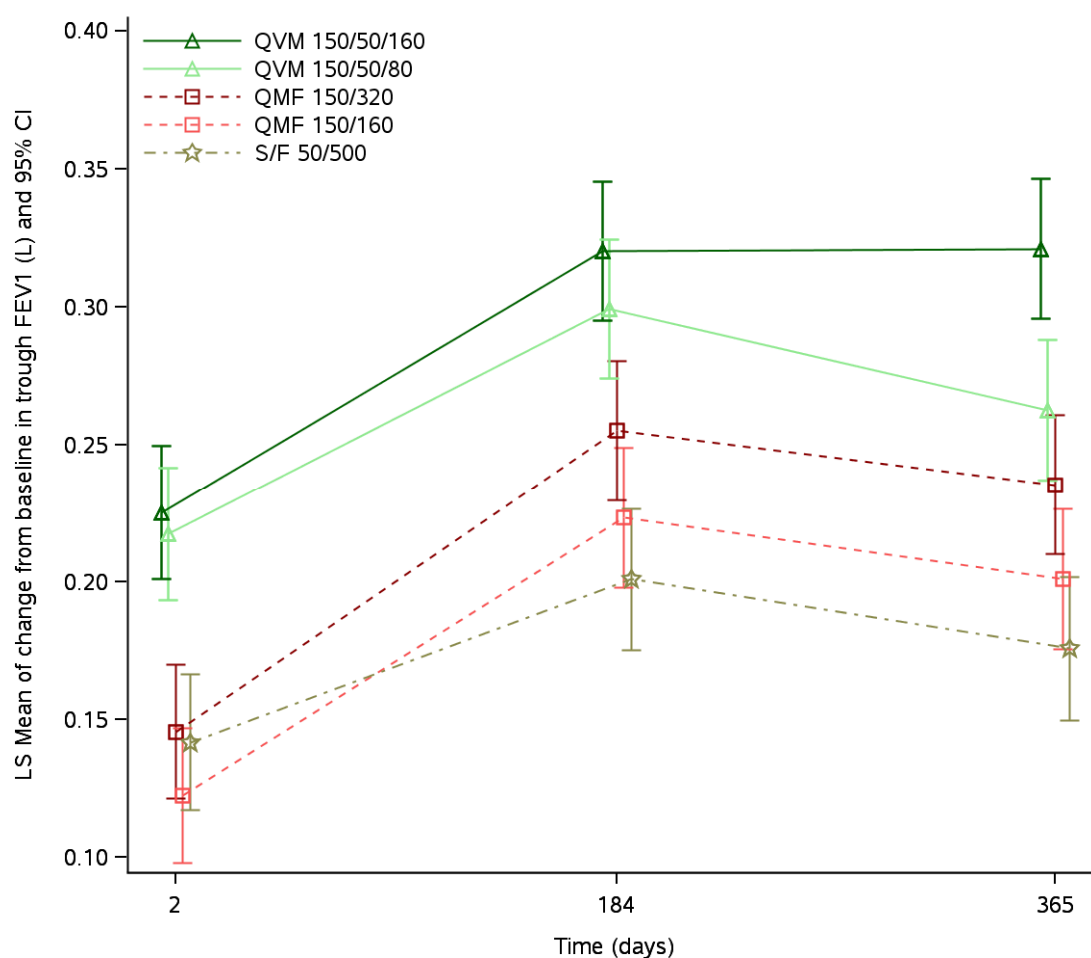
B2302 試験では, Day 2 と Week 26 のいずれの時点でも, QVM 高用量群及び中用量群で対応する用量の QMF 群よりも良好なトラフ FEV₁ の改善が認められた (3.2.1.1 項)。また, QVM 群の pre-dose FEV₁ のベースラインからの改善の程度は, Week 4, Week 12, 及び Week 26 のいずれの時点でも QMF 群よりも大きかった (3.2.1.2 項)。QVM 群の post-dose FEV₁ は Day 1 の投与 5 分後には QMF 群と比べ改善し, 投与 1 時間後まで一貫して改善が認められた。同様の結果が Week 4, Week 12, 及び Week 26 でも認められた (3.2.1.3 項)。したがって, QVM 高用量及び中用量の気管支拡張効果は投与後早期から認められ, 減弱することなく投与 26 週間にわたって維持された。B1304 試験の Week 26 までのデータでも, 呼吸機能の改善が維持され, B2302 試験で認められた効果の維持を支持する結果が得られた (3.3.4.2 項)。

最終解析結果

B2302 試験及び B1304 試験の最終解析の結果を以下に示す。B2302 試験では, Week 26 までに得られた QVM 高用量及び QVM 中用量の有効性が Week 52 でも認められ, 効果の維持を支持する結果が得られた。日本人部分集団でも, 概ね全体集団と同様の傾向が認められ, QVM 高用量及び中用量の長期有効性が示された。また, B1304 試験の Week 52 の結果は, Week 26 と同様であったことから, 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。

B2302 試験

Week 52 のトラフ FEV₁ の変化量の群間差 (QVM 群 - QMF 群) の LS mean (95% CI) は, 高用量で 0.086 (0.051, 0.120) L, 中用量で 0.062 (0.027, 0.096) L であった。QVM 高用量群及び QVM 中用量群のトラフ FEV₁ は, いずれの評価時点でも, 対応する用量の QMF 群及び S/F 群と比べ改善し, 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 Week 52 まで持続した (Figure 5-1, Table 6-8)。Week 52 までの pre-dose FEV₁, post-dose FEV₁, PEF, 及び ACQ-7 の評価は, Week 26 までの結果と同様であり, 効果の持続が確認された (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-3.1-最終解析, Table 14.2-3.2-最終解析, Table 6-9~Table 6-12)。

Figure 5-1 **トラフ FEV₁ (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

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。入院を要する喘息増悪及び投与中止に至った喘息増悪の発現割合は，いずれの投与群でも 3%未満と低かった（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。また，S/F 群との比較では，QVM 高用量群で S/F 群よりも 36%低く，また，QVM 中用量群で S/F 群よりも 19%低かった。すべての喘息増悪及び重度の喘息増悪でも同様に，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 群よりも低かった（Table 5-1）。

Table 5-1 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	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, FEV₁ prior to inhalation and FEV₁ 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.

なお、最終解析での Week 26 のトラフ FEV₁ の変化量の群間差（QVM 群－QMF 群）の LS mean (95% CI) は、高用量で 0.065 (0.031, 0.099) L, 中用量で 0.076 (0.041, 0.111) L であった (Table 6-8)。データの軽微な更新及びモデルの変更により、最終解析と主要解析の結果に数値上でわずかな相違がみられたものの、主要解析から得た結論に変更はなかった (Table 3-7)。また、Week 26 の ACQ-7 スコアでも、主要評価項目と同様に、最終解析と主要解析の結果に数値上でわずかな相違がみられたものの、重要な相違とは考えられなかった (Table 3-11, Table 6-9)。

日本人被験者での有効性

Week 52 のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の LS mean は、QVM 高用量群 0.279 L、QMF 高用量群 0.287 L、QVM 中用量群 0.324 L、QMF 中用量群 0.198 L、S/F 群 0.440 L であった (Table 6-14, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-1.2-J-最終解析)。QVM 高用量群及び QVM 中用量群のトラフ FEV₁ 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て大きな変動はなく、いずれの用量も Week 52 まで改善を維持した。

Week 52 までの PEF、ACQ-7 の評価、及び中等度以上の喘息増悪の発現割合は、Week 26 までの結果と大きな違いはなかった (Table 6-15, Table 6-16)。

B1304 試験

Week 52 の pre-dose FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、0.3598 (0.38878) L であり、Week 26 までの結果と同様に、pre-dose FEV₁ はベースラインから増加した (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.2-1.1-最終解析)。Week 52 までの PEF のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、朝の PEF が 42.26 (61.913) L/min、夜の PEF が 35.48 (60.710) L/min であり、朝、夜ともに PEF のベースラインからの改善が認められた (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.2-3.1-最終解析, Table 14.2-3.2-最終解析)。Week 52 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は -0.935 (0.6155)、Week 52 の ACQ-7 スコアのレスポンス率は 73.8% であり、Week 26 までの結果と同様であった (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.2-2.1-最終解析, Table 14.2-2.2-最終解析)。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

インダカテロール酢酸塩、グリコピロニウム、モメタゾン吸入剤、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。

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。

6 付録

Table 6-1 選択基準の一覧（B2302 試験, B1304 試験）

B2302	B1304
2. 本試験に関わる手順の開始前に、文書により同意が得られた患者。患者が未成年の場合は代諾者の同意も得る。	1. 本試験に関わる手順の開始前に、文書により同意が得られた患者。
1. 18 歳以上、75 歳以下の男女。	2. 18 歳以上の男女。
3. スクリーニング前 1 年以上にわたって喘息の診断を有する患者。	3. スクリーニング前 1 年以上にわたって喘息の診断（GINA 2016）を有する患者。
4. 喘息の治療として LABA/ICS 中用量又は高用量をスクリーニング前 3 ヶ月以上投与し、1 ヶ月以上は用量が一定している患者。	4. 喘息の治療として LABA/ICS 中用量又は高用量をスクリーニング前 3 ヶ月以上投与し、4 週間以上は用法用量が一定している患者。
5. スクリーニング時に喘息症状がみられ、導入期開始時及び終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者。	5. スクリーニング期の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者。
6. 医師による治療、救急受診、又は入院を必要とし、かつ全身性ステロイドの投与を要した喘息増悪歴がスクリーニング前 12 ヶ月以内に 1 回以上ある患者。	—
7. 導入期開始時、終了時ともに、気管支拡張薬投与中断後の FEV ₁ （気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 80%未満の患者。 導入期開始時及び終了時の FEV ₁ の再検査を規定外の来院で 1 回実施してもよい。	6. スクリーニング期に、気管支拡張薬投与中断後の FEV ₁ （気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 40%以上 85%以下の患者。 規定外の来院で再検査を 1 回実施してもよい。
8. 導入期開始時に、サルブタモール 400 µg 又はアルブテロール 360 µg の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV ₁ 増加が認められた患者。 可逆性が認められなかった場合は、以下のいずれかを満たす患者： - 再検査を 1 回実施する。 - スクリーニング前 2 年以内に ATS / ERS ガイドラインに従って実施した検査の記録で可逆性が示されていれば組入れ可 - あるいは、スクリーニング前 2 年以内に気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可	7. スクリーニング期に、サルブタモール 400 µg の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV ₁ 増加が認められた患者。 可逆性が認められなかった場合： - スクリーニング前 5 年以内に実施した検査の記録で可逆性が示されていれば組入れ可 - あるいは、スクリーニング前 5 年以内に気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可 - 過去の検査結果がない場合は、規定外の来院で再検査を実施する。

Table 6-2 除外基準の一覧（B2302 試験, B1304 試験）

B2302	B1304
1. スクリーニング前 6 ヶ月以内に喫煙した患者、又は過去に 10 pack years を超える喫煙歴のある患者（注：1 pack はたばこ 20 本に相当。10 pack years = 1 pack/日 × 10 年、又は 1/2 pack/日 × 20 年）。これは、スクリーニング時点での電子タバコ等によるニコチン吸入を含む。	6. スクリーニング前 6 ヶ月以内に喫煙した患者、又は過去に 10 pack years を超える喫煙歴のある患者（注：1 pack はたばこ 20 本に相当。10 pack years = 1 pack/日 × 10 年、又は 1/2 pack/日 × 20 年）。スクリーニング時点での電子タバコ等によるニコチン吸入を含む。
2. スクリーニング前 6 週間以内に全身性ステロイド治療、入院、又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した患者。スクリーニングから導入期終了時の間に全身性ステロイド治療、入院又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した場合は、喘息増悪の回復から 6 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。	7. スクリーニング前 6 週間以内に全身性ステロイド治療、入院、又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した患者。スクリーニング中に全身性ステロイド治療、入院、又は救急受診を必要とする喘息発作又は喘息増悪を来した場合は、喘息増悪の回復から 6 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。
3. 重度の喘息発作又は喘息増悪により気管内挿管管理を要したことがある患者。	8. 重度の喘息発作又は喘息増悪により気管内挿管管理を要したことがある患者。
4. ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障、白内障、脆弱性骨折）を有し、本試験への参加にリスクがあると治験責任医師が医学的に判断した患者。	3. ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障、白内障、脆弱性骨折）を有し、本試験への参加にリスクがあると治験責任医師が医学的に判断した患者。
5. スクリーニング前 3 ヶ月以内に喘息の治療として LAMA を投与したことがある患者。	—
6. 狭隅角緑内障、症候性良性前立腺肥大症（BPH）又は膀胱頸部閉塞、若しくは高度の腎機能障害又は尿閉を有する患者。治療で安定している BPH 患者については、本試験への組入れを検討することができる。	5. 狭隅角緑内障、症候性の良性前立腺肥大症（BPH）、又は膀胱頸部閉塞、若しくは高度の腎機能障害又は尿閉を有する患者。治療で安定している BPH 患者については、本試験への組入れを検討することができる。
7. スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニングから導入期終了時までの間に気道感染又は治験責任医師又は治験分担医師の判断による喘息悪化を来した患者。気道感染又は喘息悪化の回復から 4 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。	9. スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング中に気道感染又は治験責任医師に判定された喘息悪化を来した患者。気道感染又は喘息悪化の回復から 4 週間後に再スクリーニングを実施してもよい。
8. 導入期終了時又はそれ以前の視診（培養検査の必要はない）で臨床的に重要と治験責任医師が判断した口腔咽頭カンジダ症の証拠が認められた患者（治療の有無は問わない）。カンジダ症が治療され、消失した後に再スクリーニングを実施してもよい。	4. スクリーニング期終了時又はそれ以前の視診（培養検査の必要はない）で臨床的に重要と治験責任医師が判断した口腔咽頭カンジダ症の証拠が認められた患者（治療の有無は問わない）。カンジダ症が治療され、消失した後に再スクリーニングを実施してもよい。
9. 上気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）があり、試験の評価又は試験の適切な参加に支障を来す可能性があるとして治験責任医師が判断した患者。	10. 上気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）があり、試験の評価又は試験の適切な参加に支障を来す可能性があるとして治験責任医師が判断した患者。
10. 喘息以外の慢性肺疾患の既往を有する患者。これらの慢性肺疾患には、COPD、サルコイドーシス、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、臨床的に重要な気管支拡張症、及び活動性結核等が含まれる（ただしこれらに限定しない）。	11. 喘息以外の慢性肺疾患の既往を有する患者。これらの慢性肺疾患には、COPD、サルコイドーシス、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、臨床的に重要な気管支拡張症、及び活動性結核等が含まれる（ただしこれらに限定しない）。

B2302	B1304
11. 1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病を有する患者。	13. 1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病を有する患者。
12. 導入期開始時に臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた患者。	20. スクリーニング期に臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた患者。
13. 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内、又は予測される薬力学的効果がベースラインのレベルに戻るまでの期間内。	1. 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内、又は予測される薬力学的効果がベースラインのレベルに戻るまでの期間内。
14. 治験責任医師、治験分担医師又は治験依頼者の担当者が臨床的に重要と判断した病態 [不安定虚血性心疾患、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) の分類によるクラス III 又は IV の左室不全、不整脈、コントロール不良な高血圧、脳血管疾患、精神疾患、神経変性疾患、又は他の神経疾患、コントロール不良な甲状腺機能低下症又は亢進症及びその他の自己免疫疾患、低カリウム血症、アドレナリン亢進状態、又は眼障害等を含む、ただしこれらに限定しない] を有する患者、若しくは患者の安全性又は服薬の遵守に影響を及ぼしたり、本試験の評価や完了を妨げる可能性のある病態を有する患者。	14. 治験責任医師、治験分担医師、又は治験依頼者の担当者が臨床的に重要と判断した病態 [不安定虚血性心疾患、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) の分類によるクラス III 又は IV の左室不全、不整脈、コントロール不良な高血圧、脳血管疾患、精神疾患、神経変性疾患、又は他の神経疾患、コントロール不良な甲状腺機能低下症又は亢進症及びその他の自己免疫疾患、低カリウム血症、アドレナリン亢進状態、又は眼障害等を含む、ただしこれらに限定しない] を有する患者、若しくは患者の安全性又は服薬の遵守に影響を及ぼしたり、本試験の評価や完了を妨げる可能性のある病態を有する患者。
15. 発作性 (例：間欠性) 心房細動を有する患者。ただし、6 ヶ月以上の継続的な心房細動で、心拍数を調整する治療 (選択的 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ペースメーカー埋込み、ジゴキシン、又はアブレーション療法) により 6 ヶ月以上コントロールされている場合と定義される持続性心房細動を有する患者は、試験への組入れを検討することができる。これらの患者では、導入期開始時に心房細動が認められ、安静時心室拍数が 100 回/分未満でなければならない。導入期開始時の心房細動は、集中読影により確認されなければならない。	15. 発作性 (例：間欠性) 心房細動を有する患者。ただし、6 ヶ月以上の継続的な心房細動で、心拍数を調整する治療 (選択的 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ペースメーカー埋込み、ジゴキシン、又はアブレーション療法) により 6 ヶ月以上コントロールされている持続性心房細動を有する患者は、試験への組入れを検討することができる。これらの患者では、スクリーニング期に心房細動が認められ、安静時心室拍数が 100 回/分未満でなければならない。スクリーニング期の心房細動は、集中読影により確認されなければならない。
16. 過去 12 ヶ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者 (治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に確認されていること)。	16. 過去 12 ヶ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者 (治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に確認されていること)。
17. QTc 間隔延長が知られている薬剤を使用しており、本試験期間中投与を中止できない患者。	17. QT 間隔延長が知られている薬剤を併用しており、本試験期間中投与を中止できない患者。
18. QT 延長症候群の既往があるか、導入期開始時の測定で QTc 延長 (Fridericia 式を使用、男性 > 450 msec、女性 > 460 msec) が認められ、中央検査機関の評価担当者により確認された患者 (これらの患者の再スクリーニングは実施しない)。	18. QT 延長症候群の既往があるか、スクリーニング期の測定で QTc 延長 (Fridericia 式を使用、男性 > 450 msec、女性 > 460 msec) が認められ、中央検査機関の評価担当者により確認された患者 (これらの患者の再スクリーニングは実施しない)。
19. 導入期開始時及び導入期開始時からランダム化前 (規定外の心電図測定を含む) に臨床的に重要な心電図異常が認められた患者。導入期開始時の心電図における心筋梗塞の評価 (中央検査機関の評価担当者による) は、治験責任医師又は治験分担医師が根拠資料とともに適切に評価していること。	19. スクリーニング期に臨床的に重要な心電図異常が認められた患者。中央検査機関の評価担当者によるスクリーニング期の心電図における心筋梗塞の評価は、治験責任医師又は治験分担医師が根拠資料とともに適切に評価していること。

B2302	B1304
20. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無、局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし、局所的な皮膚の基底細胞癌、子宮頸部上皮内癌を除く。	12. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無、局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし、局所的な皮膚の基底細胞癌、子宮頸部上皮内癌を除く。
21. 治験薬又は同じクラス内の同様の薬剤、又は乳糖に対して過敏性の既往がある患者（交感神経刺激作用を有するアミン系薬剤、何らかの吸入剤又はその成分に対する望ましくない反応を含む）。	2. 本治験薬（添加剤を含む）又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴（交感神経刺激作用を有するアミン系薬剤、何らかの吸入剤又は乳糖等その成分に対する望ましくない反応を含む）がある患者。
22. 導入期開始時のスパイロメトリー評価で、ATS / ERS の妥当性及び再現性の基準に合致する結果が得られなかった患者。導入期開始時及び終了時のスパイロメトリー評価が ATS / ERS 基準に合致しなかった場合、初回実施日から可能な限り近い日（ただし、初回実施日と同日を除く）に規定外来院を調整し、スパイロメトリーの再検査を 1 回実施してもよい。再検査でも合致しなかった患者は、選択基準 4 で求められている治療を実施した後、1 回のみ再スクリーニングしてもよい。	21. スクリーニング期のスパイロメトリー評価で、ATS / ERS の妥当性及び再現性の基準に合致する結果が得られなかった患者。スパイロメトリーが ATS / ERS 基準に適合しなかった場合、初回実施日から可能な限り近い日（ただし、初回実施日と同日を除く）にスパイロメトリーの再測定を 1 回実施してもよい。再測定でも合致しない場合、選択基準 4 で求められている治療を実施した後、再スクリーニングを実施してもよい。
23. 併用禁止薬を投与中の患者。	23. 併用禁止薬の投与を要する患者。
24. 喘息関連の併用禁止薬を投与中の患者。ただし、導入期開始時及びランダム化前に規定期間のウォッシュアウトを実施する場合を除く。	22. 喘息関連の併用禁止薬を投与中の患者。ただし、規定期間のウォッシュアウトを実施する場合を除く。
25. 併用制限薬を投与中の患者。ただし、当該薬剤の投与が規定の期間にわたって一定で、かつ規定の条件を満たす場合を除く。	24. 併用制限薬を投与中の患者。ただし、当該薬剤の投与が規定の期間にわたって一定で、かつ規定の条件を満たす場合を除く。
26. 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者。	26. 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者。
27. アレルギーに対する減感作療法を受けていて、その実施期間が導入期開始時点で 3 ヶ月未満の患者、又は減感作療法を導入期開始前 3 ヶ月超にわたって受けているが試験中に変更されることが予測される患者。	25. アレルギーに対する減感作療法を受けていて、その実施期間がスクリーニング時点で 3 ヶ月未満の患者、又は減感作療法をスクリーニング前 3 ヶ月超にわたって受けているが、試験中に変更されることが予測される患者。
28. 監禁を伴う刑に服している、定住所を持たない、又は地域の精神衛生法／規制の下で拘束されている患者。	—
29. 試験の実施に関与する試験チームのメンバー又はその家族と直接関わりのある患者。	29. 試験の実施に関与する試験チームのメンバー又はその家族と直接関わりのある患者。
30. Breezhaler、Accuhaler、又は定量吸入器を使用することができない患者。	30. Breezhaler 又は定量吸入器を使用することができない患者。
31. アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者。	28. アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者。
32. 服薬コンプライアンス不良の患者、又は患者日誌に記録することができないか、記録する意思のない患者、又は電子 PEF／電子日誌デバイスを使用することができないか、使用する意思のない患者。	31. 服薬コンプライアンス不良の患者、又は患者日誌に記録することができないか、記録する意思のない患者、又は電子 PEF／電子日誌デバイスを使用することができないか、使用する意思のない患者。
33. 通常の昼夜、起床／就寝のサイクルを維持できない患者（例：夜間労働者）。	27. 通常の昼夜、起床／就寝のサイクルを維持できない患者（例：夜間労働者）。

B2302	B1304
34. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し、hCG 検査「陽性」で確認する。	32. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し、hCG 検査「陽性」で確認する。
35. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性とは、生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが、治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日間に極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。 妊娠の可能性がない女性とは、適切な臨床プロファイル [例：妥当な年齢、血管運動神経症状（ほてり・のぼせ）の既往歴] を有し、12 ヶ月間の自然（自発的）無月経の閉経後の女性、あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから 6 週間以上経過している女性、と定義する。卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。	33. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性とは、生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが、治験薬の投与期間中及び投与終了／中止後 30 日間に極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。 閉経後で妊娠の可能性がない女性とは、適切な臨床プロファイル（例：妥当な年齢、血管運動神経症状の既往歴）を有し、12 ヶ月間の自然（自発的）無月経の女性、あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）、子宮全摘出手術、又は卵管結紮術を受けてから 6 週間以上経過している女性、と定義する。卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。

Table 6-3 日本人部分集団の人口統計学的データ（B2302 試験, RAN）

Variable Statistic / Category	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16	Total N = 78
Age (years)						
Mean	45.4	54.2	50.7	53.2	53.4	51.4
SD	12.22	11.14	9.43	13.33	12.48	11.95
Min	20	32	28	21	20	20
Median	48.0	55.5	52.0	56.0	53.5	52.0
Max	69	72	67	70	70	72
Age group in years, n (%)						
18 - 64	15 (93.8)	12 (75.0)	14 (93.3)	12 (80.0)	12 (75.0)	65 (83.3)
≥ 65	1 (6.3)	4 (25.0)	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (25.0)	13 (16.7)
Gender, n (%)						
Male	5 (31.3)	7 (43.8)	4 (26.7)	6 (40.0)	5 (31.3)	27 (34.6)
Female	11 (68.8)	9 (56.3)	11 (73.3)	9 (60.0)	11 (68.8)	51 (65.4)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.1-J

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

Table 6-4 日本人部分集団のベースラインの疾患特性 (B2302 試験, RAN)

Variable Statistic / Category	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16	Total N = 78
Duration of asthma (years)						
Mean	18.3	22.1	29.2	23.6	24.3	23.4
SD	12.49	16.85	12.24	14.83	16.88	14.86
Min	3.7	2.0	6.7	5.3	2.2	2.0
Median	14.9	26.7	27.9	21.2	25.9	24.1
Max	42.7	46.1	48.0	58.1	54.8	58.1
Duration of asthma, n (%)						
1 - 5 years	2 (12.5)	3 (18.8)	0	0	2 (12.5)	7 (9.0)
> 5 - 10 years	3 (18.8)	4 (25.0)	1 (6.7)	3 (20.0)	2 (12.5)	13 (16.7)
> 10 - 15 years	3 (18.8)	0	1 (6.7)	0	3 (18.8)	7 (9.0)
> 15 - 20 years	2 (12.5)	0	1 (6.7)	3 (20.0)	0	6 (7.7)
> 20 years	6 (37.5)	9 (56.3)	12 (80.0)	9 (60.0)	9 (56.3)	45 (57.7)
Number of asthma exacerbations in the 12 months prior to start of study that required treatment, n (%)						
1	12 (75.0)	13 (81.3)	7 (46.7)	10 (66.7)	10 (62.5)	52 (66.7)
2	4 (25.0)	1 (6.3)	4 (26.7)	5 (33.3)	3 (18.8)	17 (21.8)
3	0	2 (12.5)	1 (6.7)	0	0	3 (3.8)
≥ 4	0	0	3 (20.0)	0	3 (18.8)	6 (7.7)
Smoking status at screening, n (%)						
Never smoker	15 (93.8)	13 (81.3)	13 (86.7)	14 (93.3)	13 (81.3)	68 (87.2)
Former smoker	1 (6.3)	3 (18.8)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (18.8)	10 (12.8)
Baseline ACQ-7 score						
Mean	1.97	2.08	2.27	2.03	2.21	2.11
SD	0.272	0.361	0.518	0.433	0.401	0.407
Min	1.57	1.57	1.71	1.57	1.57	1.57
Median	1.93	2.00	2.14	2.00	2.14	2.00
Max	2.57	2.86	3.29	3.29	3.00	3.29
Baseline ACQ-7 score, n (%)						
1.5 - < 2	8 (50.0)	5 (31.3)	5 (33.3)	7 (46.7)	5 (31.3)	30 (38.5)
2 - < 2.5	7 (43.8)	8 (50.0)	6 (40.0)	7 (46.7)	7 (43.8)	35 (44.9)
≥ 2.5	1 (6.3)	3 (18.8)	4 (26.7)	1 (6.7)	4 (25.0)	13 (16.7)
Prior asthma treatment, n (%)						
LABA/ICS medium dose	9 (56.3)	10 (62.5)	9 (60.0)	9 (60.0)	8 (50.0)	45 (57.7)
LABA/ICS high dose	6 (37.5)	6 (37.5)	6 (40.0)	5 (33.3)	8 (50.0)	31 (39.7)
LABA/ICS low dose or no LABA/ICS	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (1.3)
Missing	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (1.3)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.2-J

Duration of asthma was calculated from the start date of asthma recorded on the eCRF until the date of Visit 1.

The baseline ACQ-7 score was reported at Day 1, or if missing, at the last visit from run-in visit 101 or unscheduled run-in visits. A baseline score < 1.5 was considered a deviation from the inclusion criteria.

Prior asthma treatment: ICS dose levels were calculated based on fluticasone propionate equivalent dose. Low dose ICS/LABA or no ICS/LABA was considered deviation from the inclusion criteria.

Table 6-5 日本人部分集団の導入期開始時及び終了時の呼吸機能検査値 (B2302 試験, RAN)

Variable Statistic / Category	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16	Total N = 78
FEV ₁ (L) pre-bronchodilator at Visit 101						
Mean	1.974	1.627	1.635	1.618	1.402	1.652
SD	0.5521	0.6059	0.4400	0.5162	0.3901	0.5284
Min	1.265	0.695	0.641	0.980	0.855	0.641
Median	1.832	1.648	1.600	1.461	1.435	1.621
Max	3.225	2.678	2.509	2.963	2.089	3.225
FEV ₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV ₁) at Visit 101						
Mean	67.6	58.9	60.5	60.5	54.6	60.4
SD	8.05	13.29	12.51	8.08	12.22	11.6
Min	52	37	28	47	33	28
Median	68.0	60.5	60.0	59.0	54.0	62.0
Max	79	75	78	73	75	79
FEV ₁ reversibility (% increase) at Visit 101						
Mean	27.0	30.8	23.7	32.4	35.9	30.0
SD	9.26	14.63	11.03	14.80	14.43	13.38
Min	12	17	12	15	15	12
Median	28.2	24.6	18.7	27.3	35.7	26.1
Max	41	60	51	60	65	65
FEV ₁ reversibility (increase in L) at Visit 101						
Mean	0.527	0.497	0.362	0.535	0.523	0.490
SD	0.2279	0.3136	0.1398	0.3442	0.3159	0.2791
Min	0.208	0.206	0.240	0.213	0.226	0.206
Median	0.440	0.358	0.306	0.394	0.420	0.413
Max	1.008	1.261	0.725	1.457	1.218	1.457
FEV ₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV ₁) at Visit 102						
Mean	71.2	64.2	63.3	63.3	59.4	64.3
SD	6.87	10.81	14.78	9.27	12.20	11.47
Min	59	41	30	51	36	30
Median	73.0	68.0	71.0	63.0	57.5	67.0
Max	79	78	79	79	78	79
FEV ₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV ₁) category at Visit 102, n (%)						
< 40%	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.3)	2 (2.6)
40 - < 60%	1 (6.3)	3 (18.8)	5 (33.3)	6 (40.0)	8 (50.0)	23 (29.5)
60 - < 80%	15 (93.8)	13 (81.3)	9 (60.0)	9 (60.0)	7 (43.8)	53 (67.9)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.3-J

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

An FEV₁ pre-bronchodilator (% predicted FEV₁) of ≥ 80 is a deviation from the inclusion criteria.

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

Table 6-6 **Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果（B2302 試験, FAS）**

	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16
Lung function					
Mean morning PEF (L/min)					
n	15	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	351.3	315.0	303.0	319.1	296.7
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	26.8 (13.04)	48.0 (12.07)	33.3 (12.90)	13.4 (12.53)	9.5 (12.71)
Mean evening PEF (L/min)					
n	14	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	332.9	326.2	316.4	315.3	307.4
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	21.7 (12.77)	40.5 (11.54)	29.3 (12.35)	19.0 (12.00)	3.0 (12.14)
Rescue medication use					
Mean number of daily puffs of rescue medication					
n	16	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	0.48	0.88	1.09	0.76	1.59
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	-0.49 (0.226)	-0.06 (0.214)	-0.69 (0.227)	-0.44 (0.222)	-0.45 (0.227)
Percentage of rescue medication free days					
n	14	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	71.4	72.1	58.5	67.5	51.1
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	20.2 (6.80)	2.1 (6.19)	23.0 (6.59)	14.1 (6.40)	15.2 (6.54)
Asthma symptoms					
Mean total daily symptom score					
n	13	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	1.66	1.09	1.14	1.40	2.03
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	-0.53 (0.204)	-0.47 (0.180)	-0.89 (0.193)	-0.50 (0.184)	-0.36 (0.185)
Percentage of nights with no night-time awakenings (%)					
n	15	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	65.3	71.9	81.2	70.1	51.1
Change from Baseline during Week 1-26, LS mean (SE)	9.7 (5.42)	8.0 (5.02)	19.9 (5.42)	12.2 (5.21)	9.0 (5.36)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-4.1-J, Table 14.2-5.1-J, Table 14.2-6.1-J

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means and SEs are from a linear mixed model: Change from baseline in mean morning PEF (evening PEF, rescue medication parameter, asthma symptom parameter) = treatment + baseline mean morning PEF (evening PEF, rescue medication parameter, asthma symptom parameter) + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-7 **Week 26 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪（B2302 試験, FAS）**

	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16
Moderate or severe asthma exacerbation, n (%)	5 (31.3)	6 (37.5)	2 (13.3)	6 (40.0)	5 (31.3)
All asthma exacerbation, n (%)	8 (50.0)	9 (56.3)	6 (40.0)	10 (66.7)	11 (68.8)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.1-J

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

Table 6-8 Week 52 までのトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)

----- Treatment difference -----								
Visit	Treatment	n	Baseline raw mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 2	QVM high	604	1.736	0.225 (0.0124)	QVM high – QMF high	0.080 (0.0169)	(0.047, 0.113)	< 0.001
					QVM high – S/F	0.084 (0.0169)	(0.050, 0.117)	< 0.001
	QVM medium	608	1.721	0.217 (0.0124)	QVM medium – QMF medium	0.095 (0.0169)	(0.062, 0.128)	< 0.001
					QVM medium – S/F	0.076 (0.0169)	(0.042, 0.109)	< 0.001
	QMF high	593	1.740	0.146 (0.0125)				
	QMF medium	592	1.734	0.122 (0.0125)				
	S/F	573	1.703	0.142 (0.0126)				
Day 184	QVM high	541	1.717	0.320 (0.0128)	QVM high – QMF high	0.065 (0.0176)	(0.031, 0.099)	< 0.001
					QVM high – S/F	0.119 (0.0177)	(0.085, 0.154)	< 0.001
	QVM medium	538	1.731	0.299 (0.0129)	QVM medium – QMF medium	0.076 (0.0176)	(0.041, 0.111)	< 0.001
					QVM medium – S/F	0.099 (0.0177)	(0.064, 0.133)	< 0.001
	QMF high	527	1.745	0.255 (0.0129)				
	QMF medium	527	1.746	0.223 (0.0130)				
	S/F	506	1.726	0.201 (0.0131)				
Day 365	QVM high	532	1.718	0.321 (0.0129)	QVM high – QMF high	0.086 (0.0176)	(0.051, 0.120)	< 0.001
					QVM high – S/F	0.145 (0.0178)	(0.111, 0.180)	< 0.001
	QVM medium	512	1.726	0.263 (0.0130)	QVM medium – QMF medium	0.062 (0.0178)	(0.027, 0.096)	< 0.001
					QVM medium – S/F	0.087 (0.0179)	(0.052, 0.122)	< 0.001
	QMF high	520	1.736	0.236 (0.0130)				
	QMF medium	523	1.738	0.201 (0.0130)				
	S/F	492	1.721	0.176 (0.0132)				

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

Number of patients included in the analysis: QVM 150/50/160: N = 614, QVM 150/50/80: N = 614, QMF 150/320: N = 606, QMF 150/160: N = 602, S/F 50/500: N = 607

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

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Trough FEV₁ absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline FEV₁ + region + visit + treatment*visit interaction + baseline FEV₁*visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect. Estimates of treatment difference are identical for both absolute value and change from baseline.

Baseline raw mean are not from the model.

Day 184 = Week 26, Day 365 = Week 52

Table 6-9 Week 52 までの ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)

----- Treatment difference -----								
Visit	Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from baseline LS Mean (SE)	Comparison	LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Day 183	QVM high	566	2.514	-0.975 (0.0329)	QVM high - QMF high	0.014 (0.0406)	(-0.066, 0.094)	0.729
					QVM high - S/F	-0.086 (0.0404)	(-0.165, -0.006)	0.034
	QVM medium	559	2.509	-0.974 (0.0330)	QVM medium - QMF medium	-0.071 (0.0409)	(-0.151, 0.010)	0.085
					QVM medium - S/F	-0.084 (0.0406)	(-0.164, -0.005)	0.038
	QMF high	562	2.537	-0.989 (0.0329)				
	QMF medium	559	2.555	-0.903 (0.0331)				
Day 364	QVM high	552	2.528	-1.111 (0.0334)	QVM high - QMF high	-0.059 (0.0415)	(-0.140, 0.023)	0.157
					QVM high - S/F	-0.121 (0.0414)	(-0.202, -0.040)	0.003
	QVM medium	537	2.495	-0.982 (0.0337)	QVM medium - QMF medium	-0.010 (0.0420)	(-0.092, 0.072)	0.814
					QVM medium - S/F	0.008 (0.0416)	(-0.073, 0.090)	0.845
	QMF high	547	2.534	-1.053 (0.0335)				
	QMF medium	536	2.551	-0.972 (0.0338)				
	S/F	547	2.464	-0.990 (0.0335)				

Source: 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-2.1-最終解析

Number of patients included in the analysis: QVM high: N = 607, QVM medium: N = 595, QMF high: N = 596, QMF medium: N = 598, S/F: N = 599

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

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Change from baseline in ACQ-7 score = treatment + baseline ACQ-7 score + region + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-10 **Week 52 までの ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上改善した被験者の割合 (B2302 試験, FAS)**

Visit Treatment	n/M (%)	Comparison	Odds Ratio	95% CI	p-value
Day 183					
QVM high (N = 615)	403/566 (71.2)	QVM high / QMF high	0.92	(0.70, 1.20)	0.535
		QVM high / S/F	1.21	(0.93, 1.57)	0.151
QVM medium (N = 616)	401/559 (71.7)	QVM medium / QMF medium	1.13	(0.86, 1.48)	0.380
		QVM medium / S/F	1.20	(0.92, 1.57)	0.172
QMF high (N = 611)	417/562 (74.2)				
QMF medium (N = 607)	395/559 (70.7)				
S/F (N = 612)	379/562 (67.4)				
Day 364					
QVM high (N = 615)	435/552 (78.8)	QVM high / QMF high	1.10	(0.83, 1.47)	0.510
		QVM high / S/F	1.41	(1.06, 1.86)	0.017
QVM medium (N = 616)	391/537 (72.8)	QVM medium / QMF medium	1.05	(0.79, 1.38)	0.744
		QVM medium / S/F	0.99	(0.75, 1.29)	0.922
QMF high (N = 611)	426/547 (77.9)				
QMF medium (N = 607)	392/536 (73.1)				
S/F (N = 612)	398/547 (72.8)				

Source: 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-2.3-最終解析

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

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

Logistic regression model will be implemented via the generalized estimating equations with multiple imputation method. The model is:

Logit (proportion) = treatment + baseline ACQ-7 score + region + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol.**Table 6-11** **Week 52 までの朝の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)**

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2930	286.3					
QVM high	596	284.0	47.5 (2.03)	QVM high – QMF high	18.7 (2.72)	(13.4, 24.1)	< 0.001
				QVM high – S/F	34.8 (2.70)	(29.5, 40.1)	< 0.001
QVM medium	584	291.3	41.2 (2.05)	QVM medium – QMF medium	15.6 (2.74)	(10.2, 20.9)	< 0.001
				QVM medium – S/F	28.5 (2.72)	(23.2, 33.8)	< 0.001
QMF high	581	288.1	28.8 (2.05)				
QMF medium	583	285.2	25.6 (2.06)				
S/F	586	283.1	12.7 (2.05)				

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-4.2-最終解析

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a linear mixed model: Change from baseline in mean morning PEF = treatment + baseline mean morning PEF + region + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-12 **Week 52 までの夜の PEF (L/min) の平均値のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)**

Treatment	n	Baseline Raw Mean	Change from Baseline LS Mean (SE)	Comparison	Treatment difference		
					LS Mean (SE)	(95% CI)	p-value
All	2902	295.0					
QVM high	593	292.1	38.7 (1.97)	QVM high – QMF high	17.5 (2.66)	(12.3, 22.8)	< 0.001
				QVM high – S/F	29.5 (2.66)	(24.2, 34.7)	< 0.001
QVM medium	577	299.3	35.0 (1.99)	QVM medium – QMF medium	15.0 (2.69)	(9.7, 20.2)	< 0.001
				QVM medium – S/F	25.8 (2.68)	(20.5, 31.0)	< 0.001
QMF high	578	298.0	21.2 (1.99)				
QMF medium	576	293.6	20.1 (2.00)				
S/F	578	292.0	9.2 (1.99)				

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-4.2-最終解析

n = number of patients included in the analysis.

All LS Means, SEs, CIs, and p-values are from a linear mixed model: Change from baseline in mean evening PEF = treatment + baseline mean evening PEF + region + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center (region) effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-13 **喘息増悪の発現状況 (B2302 試験, FAS)**

Type of exacerbation	QVM high N = 615 n (%)	QVM medium N = 616 n (%)	QMF high N = 611 n (%)	QMF medium N = 607 n (%)	S/F N = 612 n (%)
Moderate or severe asthma exacerbation	186 (30.2)	201 (32.6)	194 (31.8)	218 (35.9)	243 (39.7)
Severe asthma exacerbation	134 (21.8)	151 (24.5)	142 (23.2)	166 (27.3)	182 (29.7)
Moderate asthma exacerbation	71 (11.5)	81 (13.1)	69 (11.3)	89 (14.7)	93 (15.2)
Mild asthma exacerbation	91 (14.8)	83 (13.5)	102 (16.7)	95 (15.7)	119 (19.4)
All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation	247 (40.2)	248 (40.3)	256 (41.9)	267 (44.0)	309 (50.5)
Asthma exacerbation requiring hospitalization	8 (1.3)	15 (2.4)	12 (2.0)	8 (1.3)	8 (1.3)
Asthma exacerbation causing permanent discontinuation of study drug	3 (0.5)	8 (1.3)	6 (1.0)	12 (2.0)	10 (1.6)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.1-最終解析

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

Table 6-14 **Week 52 までの日本人部分集団のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (B2302 試験, FAS)**

Visit	Treatment	n	Baseline	Absolute value		Change from baseline	
			Raw Mean	LS Mean	SE	LS Mean	SE
Day 2	QVM high	16	2.023	1.992	0.0755	0.227	0.0755
	QVM medium	16	1.875	2.028	0.0720	0.263	0.0720
	QMF high	15	1.733	1.933	0.0752	0.168	0.0752
	QMF medium	15	1.693	1.861	0.0737	0.096	0.0737
	S/F	15	1.525	1.920	0.0741	0.155	0.0741
Day 184	QVM high	10	1.930	2.131	0.0883	0.366	0.0883
	QVM medium	15	1.893	2.118	0.0743	0.353	0.0743
	QMF high	14	1.753	2.004	0.0772	0.239	0.0772
	QMF medium	12	1.773	1.954	0.0805	0.189	0.0805
	S/F	16	1.540	2.159	0.0725	0.394	0.0725
Day 365	QVM high	11	1.886	2.044	0.0848	0.279	0.0848
	QVM medium	13	1.934	2.089	0.0785	0.324	0.0785
	QMF high	14	1.753	2.053	0.0772	0.287	0.0772
	QMF medium	11	1.704	1.963	0.0826	0.198	0.0826
	S/F	15	1.548	2.205	0.0742	0.440	0.0742

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

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

All LS Means and SEs, CIs, and p-values are from an MMRM: Trough FEV₁ absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline FEV₁ + visit + treatment * visit interaction + baseline FEV₁ * visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

Table 6-15 **Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：ACQ-7 スコア及び PEF (B2302 試験, FAS)**

	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16
Asthma control					
ACQ-7 score					
n	11	15	14	11	16
Absolute value, LS mean	1.344	1.531	1.025	1.277	1.222
Change from baseline, LS mean (SE)	-0.771 (0.2221)	-0.584 (0.1955)	-1.090 (0.2075)	-0.838 (0.2181)	-0.893 (0.1972)
ACQ-7 responder rates (%)					
n	11	15	14	11	16
Response (Decrease of ≥ 0.5 units), n (%)	10 (90.9)	9 (60.0)	11 (78.6)	10 (90.9)	12 (75.0)
Mean morning PEF (L/min)					
n	15	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	351.3	315.0	303.0	319.1	296.7
Change from Baseline during Week 1-52, LS mean (SD)	25.8 (44.66)	53.5 (61.41)	37.3 (51.30)	8.8 (40.75)	6.4 (42.34)
Mean evening PEF (L/min)					
n	14	16	15	15	16
Baseline Raw Mean	332.9	326.2	316.4	315.3	307.4
Change from Baseline during Week 1-52, LS mean (SD)	19.4 (36.24)	43.3 (51.88)	27.5 (53.37)	14.2 (46.57)	1.9 (46.47)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-2.1-J-最終解析, Table 14.2-2.4-J-最終解析, Table 14.2-4.4-J-最終解析

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

All LS Means and SEs, CIs, and p-values of ACQ-7 score are from an MMRM: ACQ-7 score absolute value (or change from baseline) = treatment + baseline ACQ-7 score + visit + treatment*visit interaction + baseline ACQ-7 score*visit interaction + FEV₁ prior to inhalation of salbutamol/albuterol + FEV₁ 15 to 30 min after inhalation of salbutamol/albuterol + random center effect.

Baseline raw means are not from the model.

Table 6-16 **Week 52 の日本人部分集団のその他の有効性の結果：喘息増悪 (B2302 試験, FAS)**

	QVM high N = 16	QVM medium N = 16	QMF high N = 15	QMF medium N = 15	S/F N = 16
Moderate or severe asthma exacerbation, n (%)	5 (31.3)	6 (37.5)	2 (13.3)	6 (40.0)	5 (31.3)
All asthma exacerbation, n (%)	8 (50.0)	9 (56.3)	7 (46.7)	10 (66.7)	11 (68.8)

Source : 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.2-7.1-J-最終解析

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

2.7.4 臨床的安全性

目次

目次	2
表一覧	3
略号一覧	5
用語の定義一覧	9
1 医薬品への曝露	11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観	11
1.1.2 安全性の評価方法	13
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け	17
1.2 全般的な曝露状況	22
1.2.1 被験者の内訳	22
1.2.2 総合的な曝露の程度	23
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	24
1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性	24
1.3.2 併用薬及び併用療法	25
2 有害事象	26
2.1 有害事象の解析	26
2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	26
2.1.2 死亡	34
2.1.3 その他の重篤な有害事象	36
2.1.4 その他の重要な有害事象	39
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	40
2.2 個別有害事象の文章による説明	50
3 臨床検査値の評価	51
3.1 血液学的検査	51
3.2 血液生化学的検査	51
3.3 尿検査	52
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	53
4.1 バイタルサイン	53
4.2 心電図	53
5 特別な患者集団及び状況下における安全性	54
5.1 内因性要因	54
5.1.1 年齢	54
5.1.2 性別	55
5.1.3 体重	55

5.1.4	人種	56
5.1.5	導入期開始時の FEV ₁ （気管支拡張剤吸入前）の予測正常値に対する割合	56
5.1.6	喘息の罹患期間、喘息に対する前治療、スクリーニング前 12 ヶ月以内の喘息増悪回数	56
5.1.7	脳心血管事象のリスク因子数	56
5.1.8	日本人	57
5.2	薬物相互作用	62
5.2.1	QVM の有効成分間の相互作用	62
5.2.2	他剤との薬物相互作用	62
5.3	妊娠及び授乳時の使用	63
5.4	過量投与	64
5.5	薬物乱用	64
5.6	離脱症状及び反跳現象	64
5.7	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	64
5.8	長期投与時の安全性	65
5.8.1	B2302 試験の最終解析	65
5.8.2	B1304 試験の最終解析	66
6	市販後データ	67
6.1	進行中の試験	67
6.2	市販後の経験	67
7	付録	68

表一覧

Table 1-1	安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略	12
Table 1-2	QVM の各有効成分の class effects 又は関連が疑われる事象	15
Table 1-3	臨床検査項目	16
Table 1-4	心臓専門医の心電図評価項目	16
Table 1-5	投与群の併合（B2302 試験）	17
Table 1-6	臨床検査値の異常基準（肝機能検査以外）	18
Table 1-7	肝機能検査の異常基準	19
Table 1-8	バイタルサインの異常基準	20
Table 1-9	QTcF の異常基準	20
Table 1-10	部分集団解析の概要	21
Table 1-11	本書に提示した安全性データの一覧	22
Table 1-12	被験者の内訳（B2302 試験, Randomized set）	23

Table 1-13	治験薬投与期間 (B2302 試験, SAF)	24
Table 2-1	有害事象の概要 (Asthma S-db, SAF)	26
Table 2-2	SOC 別の有害事象の OccR (Asthma S-db, SAF)	27
Table 2-3	PT 別の有害事象の OccR (いずれかの群で 2.0 以上) (Asthma S-db, SAF)	29
Table 2-4	QVM 群で OccR が最も高かった 5 事象の OccR 比及び OccR 差 (Asthma S-db, SAF)	30
Table 2-5	PT 別の副作用の OccR (いずれかの群で 0.4 以上) (Asthma S-db, SAF)	31
Table 2-6	死亡例一覧 (B2302 試験, SAF)	35
Table 2-7	SOC 別の重篤な有害事象の OccR (Asthma S-db, SAF)	37
Table 2-8	PT 別の重篤な有害事象の OccR (いずれかの群で 0.4 以上) (Asthma S-db, SAF)	38
Table 2-9	投与中止に至った有害事象の OccR (いずれかの群で 0.4 以上) (Asthma S-db, SAF)	40
Table 2-10	臨床的に注目すべき有害事象の OccR (Asthma S-db, SAF)	41
Table 2-11	「脳心血管事象」の OccR (Asthma S-db, SAF)	43
Table 2-12	IAC により判定された MACE の OccR (Asthma S-db, SAF)	44
Table 2-13	IAC により MACE と判定された事象を発現した被験者一覧 (B2302 試験, SAF)	45
Table 2-14	IAC により判定された重篤な喘息転帰 (Asthma S-db, SAF)	47
Table 5-1	有害事象の概要 (Asthma S-db, SAF, 日本人)	58
Table 5-2	有害事象の概要 (B1304 試験, SAF)	60
Table 7-1	臨床的に注目すべき有害事象のカテゴリー及び定義.....	68
Table 7-2	IAC が評価した「重篤な脳心血管事象」の定義.....	69
Table 7-3	主要解析での PT 別の有害事象一覧 (Asthma S-db, SAF, 日本人)	69
Table 7-4	最終解析での有害事象発現状況 (Asthma S-db, SAF)	71
Table 7-5	最終解析での投与期間別の有害事象発現割合 (Asthma S-db, SAF)	74
Table 7-6	最終解析での有害事象発現状況 (Asthma S-db, SAF, 日本人)	82

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	creatinine 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	臨床の有効性
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン

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

用語の定義一覧

用語	定義		
薬剤名の表記	薬剤名は以下のとおり表記した。 - グリコピロニウム臭化物：グリコピロニウム - モメタゾンフランカルボン酸エステル：モメタゾン又は MF - インダカテロール酢酸塩／モメタゾンの配合剤：QMF149 又は QMF - インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム／モメタゾンの配合剤：QVM149 又は QVM - サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤：S/F		
吸入器	各薬剤の投与に用いる吸入器（いずれもドライパウダー吸入器）を以下に示す。 - Concept1（販売名 Breezhaler）：QMF 及び QVM の吸入器 - Accuhaler（販売名 Diskus）：アドエア（S/F 市販製剤）の吸入器 - Twisthaler：アズマネックス（モメタゾン市販製剤）の吸入器		
用量の表記	以下の薬剤はフリー体の用量として表記した。 - インダカテロール酢酸塩，インダカテロールマレイン酸塩，インダカテロールキシナホ酸塩（フリー体：インダカテロール） - グリコピロニウム臭化物（フリー体：グリコピロニウム） - サルメテロールキシナホ酸塩（フリー体：サルメテロール） 以下の薬剤はエステル体の用量として表記した。 - モメタゾンフランカルボン酸エステル - フルチカゾンプロピオン酸エステル 製剤中の有効成分 X 及び Y の含量がそれぞれ x µg 及び y µg である配合剤及び用量は，X/Y x/y µg と表記した。 QMF 及び QVM の有効成分の用量は，それぞれ LABA/ICS 及び LABA/LAMA/ICS の順に表記した。 以下の薬剤は，1 日投与量に応じて低用量，中用量，又は高用量と表記した。		
1 日投与量（µg）			
	QMF	QVM	モメタゾン
低用量	150/80	なし	200
中用量	150/160	150/50/80	400
高用量	150/320	150/50/160	800

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	1 日 1 回， Breezhaler	インダカテロールマレイン酸塩/COPD	150 µg	1 日 1 回， Breezhaler
LAMA	グリコピロニウム	50 µg		グリコピロニウム/COPD	50 µg	1 日 1 回， Breezhaler
ICS	モメタゾン	80 µg， 160 µg ^{a)}		モメタゾン/喘息	200 µg/日 ^{b)} ， 400 µg/日， 800 µg/日	1 日 2 回， Twisthaler

a) Twisthaler 使用時のモメタゾンの用量（400 µg/日，800 µg/日）は，Breezhaler 使用時の QVM に装填されるモメタゾンの用量（それぞれ 80 µg，160 µg）と同等

用語	定義			
	b) LABA, LAMA, 及び ICS の 3 剤併用投与では非該当（GINA 2018, JGL 2018）			
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 中用量群と高用量群の試験内の併合
		QMF 高用量群	QMF 150/320 又は QMF high	
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	
		MF 中用量群	MF 400 又は MF medium	MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		MF 高用量群	MF 800 又は MF high	
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	
		S/F 群	S/F 50/500 又は S/F	
	B2302	QVM 中用量群	QVM medium	QVM 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		QVM 高用量群	QVM high	
		QVM 併合群	QVM pool	
		QMF 中用量群	QMF medium	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		QMF 高用量群	QMF high	
		QMF 併合群	QMF pool	
		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	QVA149A2210 試験及び QMF149A2210 試験は治験実施計画書番号を示し、その他の試験は治験実施計画書番号の下 5 字で示した。 例) QVM149B2301 試験→B2301 試験			

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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（以下、喘息）を目標適応症として開発した。本剤は、単容量型ドライパウダー吸入器（Concept1, 販売名：Breezhaler）を用いて、1 日 1 回投与する吸入用カプセルである。国内外の治療ガイドライン（GINA 2018, JGL 2018）ともに、LABA/LAMA/ICS 併用時は、患者の症状に応じて、ICS は中、高用量のいずれかを選択するよう推奨していることから、QVM は中用量及び高用量の ICS を含有する 2 製剤を開発した。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。

喘息患者に対する QVM の安全性は、2 つの第 III 相試験（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、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である。

B2302 試験及び B1304 試験は 52 週投与の試験であり、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それぞれ主要解析（データカットオフ日：20●●年●●月●●日）及び中間解析（データカットオフ日：20●●年●●月●●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の結果を主に示し、B2302 試験の主要解析での日本人集団の結果及び B1304 試験の中間解析の結果は 5.1.8 項に示す。B2302 試験の最終解析及び B1304 試験の最終解析結果は 5.8 項に要約する。

1.1.1.1 評価資料の概略

安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略を以下に示す。

Table 1-1 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略

資料区分	試験種類	試験番号	対象	試験の目的	試験デザイン	治験薬 / 投与量/投与方法 (吸入器)	安全性解析対象	投与期間
評価	検証	B2302 (国際共同)	喘息患者	有効性 安全性 忍容性 PK	第 III 相 多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	導入期 : LABA/ICS 中用量吸入 ^{a)} 二重盲検期 ^{b)} : 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 ^{c)}	3072 [78] ^{d)} 名	導入期 : 14 日 二重盲検期 : 52 週
評価	長期投与	B1304 (国内)	喘息患者	長期安全性 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)	94 名	52 週

a) 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)

b) ダブルダミーのための被験薬及び対照薬の各プラセボも使用した。

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

d) [] は日本人被験者数

1.1.1.1.1 比較対照試験

検証試験 (B2302 試験)

B2302 試験は、LABA/ICS 中用量又は高用量でコントロール不十分な喘息患者を対象に QVM の有効性及び安全性を評価することを目的とした、第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照 (QMF, S/F)、ダブルダミー、並行群間比較試験である。主要目的は、Week 26 のトラフ FEV₁ を指標として、QVM 中用量 (150/50/80 µg) の QMF 中用量 (150/160 µg) に対する優越性又は QVM 高用量 (150/50/160 µg) の QMF 高用量 (150/320 µg) に対する優越性を検証することである。

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

スクリーニングで適格性が確認された被験者は導入期へ移行し、LABA/ICS 中用量であるサルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤 (S/F) 50/250 µg を 1 日 2 回 2 週間、非盲検下で吸入投与した。

導入期終了時に適格性が確認された被験者を、二重盲検期の Day 1 に、QVM 中用量群、QVM 高用量群、QMF 中用量群、QMF 高用量群、又は S/F 群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化した。ランダム化では地域を層別因子とした。QVM 群及び QMF 群では中用量及び高用量の QVM 及び QMF を Breezhaler を用いて 1 日 1 回、S/F 群では S/F 50/500 µg を Accuhaler を用い

て 1 日 2 回（高用量 LABA/ICS に相当），二重盲検下で 52 週間吸入投与した。なお，本試験では，XXを考慮し，QVM と QMF で MF の微粒子量（FPM）を同等とするため，QVM に配合する MF の用量を 80 µg（中用量），160 µg（高用量）と設定した。

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

1.1.1.1.2 非対照試験

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

本試験は，スクリーニング期（2～4 週間），非盲検投与期（52 週間），及び追跡調査期（30 日間）の 3 期で構成された。スクリーニングで適格性が確認された被験者は非盲検投与期に移行し，Breezhaler を用いて QVM 高用量を 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。試験期間を通じて，喘息増悪に対するレスキュー薬としてサルブタモールをスパイロメトリー測定前 6 時間以内を避けて使用可とした。

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，QVM149 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を示す。B1304 試験での評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.1.2.1 安全性の評価項目

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象の定義

治験薬との関連にかかわらず，「治験への参加に関わる同意取得後に被験者に生じたあらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」を有害事象と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は、各来院時に被験者に対する誘導的でない質問、被験者の自発的な報告、診察、臨床検査、及びその他の検査（バイタルサイン、心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1) 重症度

- 軽度：通常一過性であり、一般に通常の活動には支障を来さない
- 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
- 高度：通常の活動を行うことができない

2) 治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（Yes：あり，No：なし）で判定した。「Yes（あり）」と判定された有害事象を副作用とした。

3) 重篤性

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常又は出生時欠損を来すもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし、次の場合を除く：
 - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって、状態の悪化を伴わない場合
 - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって、同意取得以降に悪化していない場合
 - 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で、入院に至らない場合
 - 全身状態の悪化を伴わない、社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 医学的に重要なもの、すなわち被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities, MedDRA）Version 21.1（主要解析）及び Version 22.0（最終解析）を使用した。また、有害事象の日本語への翻訳には、標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り、基本語（preferred term, PT）を記載した。

その他の重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

なお、B2302 試験及び B1304 試験では、治験薬の休薬は、有害事象の治療のために治験責任医師が必要と判断した場合に限り最短期間許容されていたため、治験薬の休薬を要した有害事象はその他の重要な有害事象として設定しなかった。

器官別又は症候群別の有害事象

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

Table 1-2 QVM の各有効成分の class effects 又は関連が疑われる事象

リスク名	グリコピロニウム	インダカテロール 酢酸塩	MF
脳心血管事象	○	○	
喘息関連事象による挿管、入院又は死亡		○	
QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用		○	
糖尿病及び高血糖	○	○	
膀胱閉塞（尿閉）	○		
低カリウム血症		○	
奇異性気管支痙攣	○	○	
過敏症	○	○	○
免疫抑制			○
高コルチコイド症及び副腎抑制			○
骨密度減少			○
骨折			○
緑内障及び眼圧上昇	○		○
白内障			○

独立判定委員会による評価

B2302 試験及び B1304 試験では、外部委員で構成される独立判定委員会（IAC）を設置した。IAC は規定の手順に従い、以下の事象を盲検下で評価した。

- 重篤な喘息関連事象：重篤な有害事象として報告された事象のうち、「喘息／気管支痙攣（SMQ narrow）」を用いて「重篤な喘息転帰（喘息に関連する挿管、入院）」を特定した。
- すべての死亡：死因（心血管事象、非心血管事象、呼吸器、がん、その他、不明）及び死因と喘息との関連を評価した。

- すべての人工呼吸：侵襲的又は非侵襲的挿管と喘息との関連を評価した。

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、以下の事象を盲検下で評価した。

- 「重篤な脳心血管事象」：重篤な有害事象として報告された脳心血管事象（Table 7-2）が MACE（Major Adverse cardiovascular Event, 主要な心血管イベント）に該当するか否かを判定した。
- 「心房細動及び心房粗動」：有害事象として報告された心房細動及び心房粗動、並びに中央検査機関の心臓専門医による心電図異常所見（いずれも重篤性は不問）が心房細動又は心房粗動に該当するか否か、及び新規、再発／持続、不明のいずれに該当するか否かを判定した。

1.1.2.1.2 臨床検査値

B2302 試験で評価した臨床検査項目を以下に示す。

Table 1-3 臨床検査項目

血液学的検査	：ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画，血小板数
血液生化学的検査	：アルブミン，アルカリホスファターゼ，AST（SGOT），ALT（SGPT），ビリルビン，クレアチニン， γ -GT，グルコース，カリウム，マグネシウム，BUN，尿酸 （総ビリルビン濃度が ULN の 1.5 倍を超えて増加している場合は，直接ビリルビンと間接ビリルビンに分けて評価する）
尿検査	：尿比重，pH，尿蛋白，尿糖，尿潜血（いずれも尿試験紙）
血漿コルチゾール	：血漿コルチゾール（夜間）

尿検査は，尿試験紙で異常がみられた場合に中央検査機関で白血球及び赤血球の沈査等の追加検査を実施した。
尿検査以外の項目は中央検査機関で分析した。

1.1.2.1.3 バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍を座位で測定した。

1.1.2.1.4 心電図

標準 12 誘導心電図検査を 10 分間の安静後に仰臥位で実施した。中央検査機関の心臓専門医は，評価項目別（Table 1-4）に心電図の異常所見の有無を判定した。中央検査機関の心臓専門医が異常所見と判定した場合，治験責任医師はその所見の臨床的重要性を評価した。治験責任医師が臨床的に重要と判断した所見は有害事象として報告した。

Table 1-4 心臓専門医の心電図評価項目

評価項目	伝導，異所性興奮，形態，仰臥位心筋梗塞，リズム，ST 分節，T 波
------	-----------------------------------

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性評価対象集団

安全性解析対象集団 (safety set, SAF) は、「治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者」とした。安全性データは、被験者が実際に投与された薬剤に従って解析した。

1.1.3.2 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 1-5 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) QVM 中用量群 (QVM149 Medium)	616 617	1233
QMF 併合群 (QMF149 Pool)	QMF 高用量群 (QMF149 High) QMF 中用量群 (QMF149 Medium)	613 608	1221

() 内は Table ヘッダーの表記

1.1.3.3 安全性の解析方法

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 B2302 試験の SAF を対象に投与群別に解析した (以下, B2302 試験 SAF)。

1.1.3.3.1 有害事象

治験薬の投与開始から最終投与後 7 日 (SAE 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。

QVM 群で OccR が最も高かった 5 事象について、群間の OccR 比とその 95%CI を Poisson 回帰モデルを用いて、また OccR 差とその 95% CI を Mantel-Haenszel の方法 (Greenland and Robins 1985) を用いて推定した。さらに、これら 5 事象の初回発現までの期間について、Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の中央値 (日)、並びに Week 12, Week 26 及び Week 52 での無イベント率 (%) を推定するとともに、Cox 回帰モデルを用いて解析し、群間の調整ハザード比とその 95% CI を推定した。

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 ヶ月ごとの発現被験者数とその割合を算出した。

1.1.3.3.2 臨床検査値

臨床検査値は、連続変数は各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出し、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、注目すべき臨床検査値の異常基準 (Table 1-6, Table 1-7) を設定し、ベースライン後の各評価時点及びいずれかの時点で、新たに異常基準に該当又は悪化した被験者数とその割合を投与群別に算出した。

ベースライン値は治験薬初回投与前の最終規定測定時点の値と定義し、この時点が欠測又は治験薬初回投与前であったことが確認できない場合は、規定外測定を含む治験薬初回投与前の最終測定時点の値と定義した。ベースライン後の測定値のうち、規定外来院及び試験中止来院での測定値は、ベースライン後の最小値/最大値及び最悪値の集計でのみ用いた。ベースラインからの変化量は、ベースライン値とベースライン後の測定値の両方を有する被験者を対象に算出した。

Table 1-6 臨床検査値の異常基準 (肝機能検査以外)

臨床検査項目 (単位)	下限値	上限値
血液学的検査		
ヘマトクリット (v/v)		
男性	0.37	—
女性	0.32	—
ヘモグロビン (g/L)		
男性	115	—
女性	95	—
血小板数 ($\times 10^9/L$)	75	700
白血球数 ($\times 10^9/L$)	2.8	16.0
血液生化学的検査		
アルブミン (g/L)	25	—
アルカリホスファターゼ (U/L)	—	$3 \times ULN$
ALT (SGPT) (U/L)	—	$3 \times ULN$
AST (SGOT) (U/L)	—	$3 \times ULN$

臨床検査項目（単位）	下限値	上限値
ビリルビン（ $\mu\text{mol/L}$ ）	－	34.2
BUN（ mmol/L ）	－	9.99
クレアチニン（ $\mu\text{mol/L}$ ）	－	176.8
グルコース（ mmol/L ）	2.78	9.99
γ -GT（U/L）	－	3 × ULN
カリウム（ mmol/L ）	3	6
マグネシウム（ mmol/L ）	0.51	1.07

v = 体積

Table 1-7 肝機能検査の異常基準

項目	基準
ALT	$> 3 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$, $> 8 \times \text{ULN}$, $> 10 \times \text{ULN}$, $> 20 \times \text{ULN}$
ALT 又は AST	$> 3 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$, $> 8 \times \text{ULN}$, $> 10 \times \text{ULN}$, $> 20 \times \text{ULN}$
TBL	$> 1 \times \text{ULN}$, $> 1.5 \times \text{ULN}$, $> 2 \times \text{ULN}$, $> 3 \times \text{ULN}$
ALP	$> 1.5 \times \text{ULN}$, $> 2 \times \text{ULN}$, $> 3 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$
ALT 又は AST 及び TBL	ALT 又は AST $> 3 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 1.5 \times \text{ULN}$ ALT 又は AST $> 3 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$ ALT 又は AST $> 5 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$ ALT 又は AST $> 8 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$ ALT 又は AST $> 10 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$ ALT 又は AST $> 20 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$
ALP 及び TBL	ALP $> 3 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$ ALP $> 5 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$
ALT 又は AST 及び TBL 及び ALP	ALT 又は AST $> 3 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$ 及び ALP $< 2 \times \text{ULN}$ (Hy's Law の基準)
その他	ALT 又は AST $> 3 \times \text{ULN}$ 及び以下のいずれかの症状（悪心、嘔吐、疲労、全身倦怠感、腹痛、発疹及び好酸球増加症）

1.1.3.3.3 バイタルサイン

バイタルサインは、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出し、ベースライン後の最小値／最大値を示した。各パラメータは以下のカテゴリーごとに被験者数とその割合を投与群別に算出した。

- 収縮期血圧：90 mmHg 未満，90～140 mmHg，140 mmHg 超
- 拡張期血圧：50 mmHg 未満，50～90 mmHg，90 mmHg 超
- 脈拍：40 bpm 未満，40～90 bpm，90 bpm 超

また、注目すべきバイタルサインの異常基準（Table 1-8）を設定し、ベースライン後の各評価時点及びいずれかの時点で、新たに異常基準に該当又は悪化した被験者数とその割合を投与群別に算出した。ベースライン値の定義、ベースライン後の値の取り扱い、及びベースラインからの変化量の算出対象は臨床検査値と同一とした（1.1.3.3.2 項）。

Table 1-8 バイタルサインの異常基準

項目	異常基準
収縮期血圧	
「低値」：	< 75 mmHg, 又は ≤ 90 mmHg かつベースラインからの低下幅が ≥ 20 mmHg
「高値」：	> 200 mmHg, 又は ≥ 180 mmHg かつベースラインからの上昇幅が ≥ 20 mmHg
拡張期血圧	
「低値」：	< 40 mmHg, 又は ≤ 50 mmHg かつベースラインからの低下幅が ≥ 15 mmHg
「高値」：	> 115 mmHg, 又は ≥ 105 mmHg かつベースラインからの上昇幅が ≥ 15 mmHg
脈拍	
「低値」：	< 40 bpm, 又は ≤ 50 bpm かつベースラインからの減少幅が ≥ 15 bpm
「高値」：	> 130 bpm, 又は ≥ 120 bpm かつベースラインからの増加幅が ≥ 15 bpm

1.1.3.3.4 心電図

心電図パラメータ（QTcF, QT 間隔, RR 間隔, PR 間隔, QRS 持続時間, 心拍数）は、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出し、ベースライン後の最大値を示した。また、注目すべき QTcF の異常基準（Table 1-9）を設定し、ベースライン後の各評価時点及びいずれかの時点で、新たに異常基準に該当又は悪化した被験者数とその割合を投与群別に算出した。中央検査機関の心臓専門医による異常所見総合判定、及び評価項目別の異常所見は、各評価時点の評価及びベースライン後の最悪評価の度数分布表を投与群別に提示した。ベースライン値の定義、ベースライン後の値の取り扱い、及びベースラインからの変化量の算出対象は臨床検査値と同一とした（1.1.3.3.2 項）。

Table 1-9 QTcF の異常基準

項目	異常値の基準
実測値	450 ms 超（男性） 460 ms 超（女性） 500 ms 超
ベースラインからの変化量	30～60 ms 60 ms 超
実測値及びベースラインからの変化量	500 ms 超, かつベースラインからの変化量が 60 ms 超

1.1.3.3.5 部分集団解析

B2302 試験では、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について以下に示す部分集団解析を実施した。

Table 1-10 部分集団解析の概要

	曝露期間	AE	SAE	AESI (non-CCV)	AESI (CCV)
年齢 (≥ 18 - 64 歳, ≥ 65 歳)	x	x	x	x	x
性別 (男性, 女性)	x	x	x	x	x
人種 (白人, アジア人, 黒人及びその他)	x	x	x	x	x
導入期開始時の FEV ₁ の予測正常値に対する割合 (< 40%, 40% - < 60%, 60% - < 80%)	x	x	x	x	x
体重 (< 70 kg, ≥ 70 kg)	x	x	x		
日本人, 非日本人	x	x			
中国人, 非中国人	x	x			
アジア人 (インド除く), 非アジア人	x	x	x		
喘息罹患期間 (≤ 10 年, > 10 年)	x	x	x	x	x
スクリーニング前 12 ヶ月以内の喘息増悪回数 (≤ 1 回, ≥ 2 回)	x	x	x		
喘息に対する前治療 (ICS/LABA 中用量, 高用量)	x	x	x		
経口ステロイド剤使用 (6 ヶ月以内あり, 6 ヶ月超あり, なし)	x	x	x		
CCV リスク因子数 (0, 1-2, ≥ 3)	x				x
糖尿病の合併 (あり, なし)			x		x
心不整脈の既往 (あり, なし)			x		x
心房細動及び心房粗動の既往 (あり, なし)			x		x
白内障の合併 (あり, なし)				x	
緑内障の合併 (あり, なし)				x	

AE = 有害事象, SAE = 重篤な有害事象, AESI = 臨床的に注目すべき有害事象, CCV = 脳心血管事象

CCV リスク因子は以下の 7 項目を定義した: 1. ベースライン時の CCV 既往又は CCV 合併, 2. ベースライン時の高血圧合併, 3. ベースライン時の高脂血症合併, 4. 糖尿病の既往, 5. ベースライン時の肥満 (body mass index (BMI) > 30 kg/m²), 6. 65 歳以上, 7. 喫煙歴を有する。

1.1.3.4 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を以下に示す。

Table 1-11 本書に提示した安全性データの一覧

	B2302 試験		日本人	B1304 試験
	全体			
	併合群 + 投与群別	投与群別のみ		
曝露状況	○	—	○	○
人口統計学的データ	○	—	○	○
有害事象				
有害事象	○	—	○	○
副作用	○	—	○	○
重症度別	○ ^{b)}	—	—	○ ^{c)}
投与期間別	○ ^{a)}	—	—	○ ^{a)}
死亡	○	—	○	○
重篤な有害事象	○	—	○	○
投与中止に至った有害事象	○	—	○	○
器官別及び症候群別の有害事象	○	—	○	○
臨床検査	—	○	—	○
バイタルサイン	—	○	—	○
ECG	—	○	—	○

B2302 試験の主要解析では、データカットオフ日までに得られたすべてのデータを対象に集計した。有害事象は曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象件数 [m (OccR)] を提示した。

B1304 試験の中間解析では、各被験者の Week 26 までのデータを対象に集計した。有害事象は n (%) を提示した。

a) 最終解析でのみ集計し、発現被験者数及びその割合 (%) を示した。

b) 主要解析結果のみ提示した。

c) 中間解析結果のみ提示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

本試験には 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)。主要解析時点で、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、投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止理由は、いずれの群でも被験者又は代諾者の申し出が最も多かった (約 5%)。

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)。残りの 4 名は, いずれの投与群へも割付けできなかったため, SAF から除外した (5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 16.2.5-1.1)。

Table 1-12 被験者の内訳 (B2302 試験, Randomized set)

	QVM High N = 619 n (%)	QVM Medium N = 620 n (%)	QMF High N = 618 n (%)	QMF Medium N = 617 n (%)	S/F N = 618 n (%)	Total N = 3092 n (%)
ランダム化後未投与	3 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.8)	9 (1.5)	4 (0.6)	24 (0.8)
投与完了 ^{a)}	378 (61.1)	378 (61.0)	374 (60.5)	376 (60.9)	378 (61.2)	1884 (60.9)
投与継続中	183 (29.6)	171 (27.6)	181 (29.3)	173 (28.0)	174 (28.2)	882 (28.5)
投与中止	55 (8.9)	68 (11.0)	58 (9.4)	59 (9.6)	62 (10.0)	302 (9.8)
投与中止理由						
被験者又は代諾者の申し出	30 (4.8)	36 (5.8)	29 (4.7)	30 (4.9)	34 (5.5)	159 (5.1)
有害事象 ^{b)}	12 (1.9)	21 (3.4)	17 (2.8)	20 (3.2)	20 (3.2)	90 (2.9)
治験担当医師の判断	9 (1.5)	8 (1.3)	6 (1.0)	7 (1.1)	6 (1.0)	36 (1.2)
死亡	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	5 (0.2)
追跡不能	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	4 (0.1)
妊娠 ^{b)}	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
治験依頼者による試験中止 ^{c)}	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.0)
技術的な問題	0	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.1)

Source: 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.4, Listing 14.1-1.1

投与中止理由は QVM 高用量群の降順とした。

ランダム化されずに治験薬が投与された 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) は本集計に含まない。

a) 二重盲検中に投与中止しなかった被験者

b) QMF 中用量群の 1 名は, 投与中止理由が誤って「有害事象」と入力・集計されたが, 正しくは「妊娠」であった。

c) 治験担当医師の判断により中止した 1 名で, 誤って「治験依頼者による試験中止」と記録された。

1.2.2 総合的な曝露の程度

主要解析時点で, 曝露の程度は投与群間で同程度であった。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。

主要解析時点で, 全体の 60.9% (1884 名, 約 370 名/群) が 52 週間の治験薬投与期を完了していた。曝露期間が「365 日超」のカテゴリーの被験者割合 (約 40%) はその割合よりも低く算出されたが, これは Week 52 の来院が数日早かったために, 曝露期間が「255~365 日」のカテゴリーに集計された結果であった。

主要解析時点における総曝露は 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。

Table 1-13 治験薬投与期間（B2302 試験, SAF）

		QVM149 High N = 616	QVM149 Medium N = 617	QMF149 High N = 613	QMF149 Medium N = 608	S/F N=618
Statistic						
Exposure (days)	n	616	617	613	608	618
	Mean (SD)	316.2 (83.27)	313.6 (88.84)	315.1 (85.08)	315.5 (83.50)	311.7 (90.43)
	Q1	276.5	270.0	269.0	267.0	263.0
	Median	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0
	Q3	366.0	366.0	366.0	366.0	366.0
	Min - Max	12 - 401	1 - 395	2 - 410	1 - 398	1 - 415
Total patient-years	Sum	533.28	529.74	528.89	525.16	527.36
Exposure categories						
1 - 29 days	n (%)	6 (1.0)	13 (2.1)	10 (1.6)	5 (0.8)	14 (2.3)
30 - 86 days	n (%)	13 (2.1)	15 (2.4)	12 (2.0)	13 (2.1)	19 (3.1)
87 - 183 days	n (%)	23 (3.7)	20 (3.2)	16 (2.6)	21 (3.5)	15 (2.4)
184 - 254 days	n (%)	91 (14.8)	89 (14.4)	100 (16.3)	102 (16.8)	93 (15.0)
255 - 365 days	n (%)	253 (41.1)	253 (41.0)	250 (40.8)	224 (36.8)	236 (38.2)
> 365 days	n (%)	230 (37.3)	227 (36.8)	225 (36.7)	243 (40.0)	241 (39.0)
Cumulative exposure						
> 29 days	n (%)	610 (99.0)	604 (97.9)	603 (98.4)	603 (99.2)	604 (97.7)
> 86 days	n (%)	597 (96.9)	589 (95.5)	591 (96.4)	590 (97.0)	585 (94.7)
> 183 days	n (%)	574 (93.2)	569 (92.2)	575 (93.8)	569 (93.6)	570 (92.2)
> 254 days	n (%)	483 (78.4)	480 (77.8)	475 (77.5)	467 (76.8)	477 (77.2)
> 365 days	n (%)	230 (37.3)	227 (36.8)	225 (36.7)	243 (40.0)	241 (39.0)

Source: 5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-1.1

曝露期間 = 治験薬の最終投与日 - 治験薬の投与開始日 + 1

主要解析時点で試験継続中の被験者は、データカットオフ日時点まで治験薬を投与したとみなして集計した。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性

ランダム化されたすべての被験者（RAN）での人口統計学的特性及び疾患特性の詳細は 2.7.3-3.1.3 項に示す。人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。

FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値は導入期開始時で 54.8%，導入期終了時（ランダム化前）で 59.0%であった。導入期開始時の SABA 吸入後の FEV₁ の可逆性の平均値は 27.7%（FEV₁ 変化量の平均値は 0.407 L）であった。全体で 88.2%の被験者で導入期開始時に可逆性が認められた。本試験では，導入期開始時に可逆性が認められない場合はスクリーニング前 2 年以内の可逆性検査又は気道過敏性検査で陽性であれば組入れ可であり，11.0%の被験者がこの基準に基づき組み入れられた（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.3）。

Asthma S-db 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 つのリスク因子（1.1.3.3.5 項）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/m²（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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-1）。

1.3.2 併用薬及び併用療法

主要解析時点で，併用された喘息併用薬（治験薬投与開始前から使用していたものも含む）を（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-2.1）に示す。これらの薬剤は喘息コントロール，又は発作治療のために使用された。

41.1%～47.2%の被験者で喘息治療薬が併用された。最も多く使用された併用薬は経口ステロイド剤（20.6%～29.5%）であり，次いでロイコトリエン受容体拮抗薬（14.0%～16.9%），及び抗菌薬（9.3%～13.8%）であった。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法は 1.1.2 項、1.1.3 項に示した。

2 章では B2302 試験の主要解析結果を示し、最終解析結果の要約は 5.8.1.1 項に示す。本書では、B2302 試験の有害事象は曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数 (OccR) で提示した。有害事象を発現した被験者数とその割合 n (%) は CTD 2.7.6 及び試験総括報告書に示した。

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、2 項では QVM 併合群と QMF 併合群の比較結果を主に評価した。QVM の用量別の検討結果は 2.1.1.5.1 項に示す。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。

2.1.1 比較的良好とみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象

有害事象の概要を以下に示す。

Table 2-1 有害事象の概要 (Asthma S-db, SAF)

	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)
全有害事象	1407 (263.8)	1487 (280.7)	2894 (272.2)	1427 (269.8)	1465 (279.0)	2892 (274.4)	1711 (324.4)
副作用	68 (12.8)	67 (12.6)	135 (12.7)	56 (10.6)	59 (11.2)	115 (10.9)	80 (15.2)
死亡	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.8)	0	4 (0.4)	0
重篤な有害事象	61 (11.4)	68 (12.8)	129 (12.1)	69 (13.0)	47 (8.9)	116 (11.0)	52 (9.9)
投与中止に至った有害事象	15 (2.8)	26 (4.9)	41 (3.9)	23 (4.3)	22 (4.2)	45 (4.3)	32 (6.1)
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)
IAC により判定された重篤な喘息転帰	8 (1.5)	15 (2.8)	23 (2.2)	14 (2.6)	8 (1.5)	22 (2.1)	7 (1.3)
IAC により評価された重篤な脳心血管事象	10 (1.9)	5 (0.9)	15 (1.4)	15 (2.8)	13 (2.5)	28 (2.7)	3 (0.6)
IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.4)	7 (1.3)	9 (0.9)	1 (0.2)
IAC により判定された心房細動及び心房粗動	0	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.7)	2 (0.4)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QVMS, Table 2.1.1-7QVMS, Table 2.1.2-4QVMS, Table 2.1.3-3QVMS, Table 2.1.4-2QVMS, Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-17QVMS, Table 2.1.5-22QVMS, Table 2.1.5-26QVMS

exp. = 曝露期間の合計 (人年), m = 有害事象発現件数, OccR = 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数
同一の被験者で同一の事象が複数回発現した場合、すべての発現をカウントした。

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

2.1.1.1.1 SOC 別

SOC 別の有害事象の OccR を [Table 2-2](#) に示す。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

全有害事象の OccR は、QVM 併合群及び QMF 併合群で同程度であった。

QVM 併合群で OccR が 15.0 超であった SOC 別の有害事象は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、
「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」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。

Table 2-2 SOC 別の有害事象の OccR (Asthma S-db, SAF)

SOC	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	495 (92.8)	514 (97.0)	1009 (94.9)	528 (99.8)	557 (106.1)	1085 (102.9)	711 (134.8)
感染症および寄生虫症	457 (85.7)	500 (94.4)	957 (90.0)	472 (89.2)	494 (94.1)	966 (91.6)	581 (110.2)
胃腸障害	88 (16.5)	75 (14.2)	163 (15.3)	66 (12.5)	63 (12.0)	129 (12.2)	60 (11.4)
筋骨格系および結合組織障害	50 (9.4)	90 (17.0)	140 (13.2)	49 (9.3)	73 (13.9)	122 (11.6)	53 (10.1)
神経系障害	54 (10.1)	49 (9.2)	103 (9.7)	56 (10.6)	68 (12.9)	124 (11.8)	50 (9.5)
傷害、中毒および処置合併症	32 (6.0)	45 (8.5)	77 (7.2)	35 (6.6)	38 (7.2)	73 (6.9)	28 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (6.6)	27 (5.1)	62 (5.8)	28 (5.3)	18 (3.4)	46 (4.4)	37 (7.0)
血管障害	33 (6.2)	28 (5.3)	61 (5.7)	20 (3.8)	22 (4.2)	42 (4.0)	37 (7.0)
心臓障害	32 (6.0)	26 (4.9)	58 (5.5)	29 (5.5)	23 (4.4)	52 (4.9)	18 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	18 (3.4)	29 (5.5)	47 (4.4)	18 (3.4)	18 (3.4)	36 (3.4)	26 (4.9)
臨床検査	22 (4.1)	17 (3.2)	39 (3.7)	24 (4.5)	22 (4.2)	46 (4.4)	21 (4.0)
代謝および栄養障害	18 (3.4)	15 (2.8)	33 (3.1)	23 (4.3)	11 (2.1)	34 (3.2)	15 (2.8)
眼障害	11 (2.1)	9 (1.7)	20 (1.9)	13 (2.5)	4 (0.8)	17 (1.6)	10 (1.9)
精神障害	8 (1.5)	11 (2.1)	19 (1.8)	3 (0.6)	8 (1.5)	11 (1.0)	8 (1.5)
生殖系および乳房障害	7 (1.3)	12 (2.3)	19 (1.8)	7 (1.3)	5 (1.0)	12 (1.1)	10 (1.9)
耳および迷路障害	8 (1.5)	10 (1.9)	18 (1.7)	10 (1.9)	7 (1.3)	17 (1.6)	8 (1.5)
肝胆道系障害	10 (1.9)	5 (0.9)	15 (1.4)	7 (1.3)	8 (1.5)	15 (1.4)	5 (0.9)
腎および尿路障害	6 (1.1)	9 (1.7)	15 (1.4)	11 (2.1)	4 (0.8)	15 (1.4)	11 (2.1)
血液およびリンパ系障害	7 (1.3)	6 (1.1)	13 (1.2)	12 (2.3)	12 (2.3)	24 (2.3)	7 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	5 (0.9)	5 (0.9)	10 (0.9)	11 (2.1)	4 (0.8)	15 (1.4)	1 (0.2)
免疫系障害	8 (1.5)	1 (0.2)	9 (0.8)	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)	4 (0.8)
内分泌障害	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	6 (1.1)
先天性、家族性および遺伝性 障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.6)
妊娠、産褥および周産期の状 態	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

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
SOC は QVM Pool の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の SOC に該当する複数の事象が発現した場合，すべての発現をカウントした。

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

QVM 高用量群と S/F 群の比較

全有害事象の OccR は S/F 群に比べて QVM 高用量群で低かった。

SOC 別では「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」の OccR は QVM 高用量群で低く，「胃腸障害」では QVM 高用量群の方が高かった。

2.1.1.1.2 PT 別

いずれかの群で OccR が 2.0 以上であった PT 別の有害事象の OccR を [Table 2-3](#) に示す。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

いずれの群でも喘息の OccR が最も高かった。QVM 併合群では，QMF 併合群に比べて喘息の OccR は低かった。次いで OccR が高かった事象は上咽頭炎であり，QVM 併合群と QMF 併合群で OccR は同程度であった。QVM 併合群で OccR が 3.5 超であった有害事象のほとんどは，QVM 併合群と QMF 併合群で OccR が同程度，又は QMF 併合群と比べて QVM 併合群で低かった。なお，発声障害の OccR は他の投与群と比べて QVM 高用量群で高かった。

Table 2-3 PT 別の有害事象の OccR（いずれかの群で 2.0 以上）（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)
口腔咽頭痛	14 (2.6)	9 (1.7)	23 (2.2)	10 (1.9)	7 (1.3)	17 (1.6)	10 (1.9)
ウイルス感染	13 (2.4)	7 (1.3)	20 (1.9)	6 (1.1)	4 (0.8)	10 (0.9)	7 (1.3)
歯痛	8 (1.5)	11 (2.1)	19 (1.8)	7 (1.3)	4 (0.8)	11 (1.0)	0
気道感染	10 (1.9)	8 (1.5)	18 (1.7)	7 (1.3)	10 (1.9)	17 (1.6)	11 (2.1)
関節痛	2 (0.4)	15 (2.8)	17 (1.6)	3 (0.6)	11 (2.1)	14 (1.3)	7 (1.3)
胃炎	13 (2.4)	4 (0.8)	17 (1.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)	6 (1.1)
扁桃炎	7 (1.3)	9 (1.7)	16 (1.5)	6 (1.1)	11 (2.1)	17 (1.6)	2 (0.4)
急性副鼻腔炎	4 (0.8)	11 (2.1)	15 (1.4)	3 (0.6)	5 (1.0)	8 (0.8)	11 (2.1)
尿路感染	9 (1.7)	5 (0.9)	14 (1.3)	10 (1.9)	8 (1.5)	18 (1.7)	16 (3.0)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	6 (1.1)	7 (0.7)	5 (0.9)	9 (1.7)	14 (1.3)	11 (2.1)

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 QVM Pool の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

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

QVM 高用量群と S/F 群の比較

いずれの群でも喘息及び上咽頭炎の OccR が最も高く、これらの事象の OccR は S/F 群と比べて QVM 高用量群で低かった。その他、QVM 高用量群で OccR が 3.5 超であった有害事象のほとんどは、QVM 高用量群と S/F 群で OccR が同程度、又は S/F 群と比べて QVM 高用量群で低かった。

2.1.1.1.3 OccR が最も高かった 5 事象

QVM 群で OccR が最も高かった 5 事象について、QVM 群と対応する QMF 群の OccR 比及び OccR 差を Table 2-4 に示す。

QVM 併合群で OccR が最も高かった 5 事象（喘息、上咽頭炎、気管支炎、上気道感染、頭痛）について、QMF 併合群に対する QVM 併合群の OccR 比及び OccR 差を算出した。その結果、喘息は QMF 併合群と比べて QVM 併合群で OccR が低く [OccR 差 (95% CI) = -14.6 (-22.3, -6.9)] , 他の 4 事象については、OccR に大きな違いはみられなかった。

QVM と QMF の高用量群間での比較、及び中用量群間での比較でも同様の傾向がみられた。

Table 2-4 QVM 群で OccR が最も高かった 5 事象の OccR 比及び OccR 差 (Asthma S-db, SAF)

Comparison PT	QVM149 m (OccR)	QMF149 m (OccR)	OccR 比 (95% CI)	OccR 差 (95% CI)
QVM High vs. QMF High				
喘息	375 (70.3)	459 (86.8)	0.81 (0.65, 1.02)	-16.5 (-27.1, -5.8)
上咽頭炎	75 (14.1)	78 (14.7)	0.95 (0.66, 1.37)	-0.7 (-5.2, 3.9)
気管支炎	60 (11.3)	46 (8.7)	1.29 (0.84, 2.00)	2.6 (-1.2, 6.4)
上気道感染	42 (7.9)	61 (11.5)	0.68 (0.41, 1.13)	-3.7 (-7.4, 0.1)
頭痛	29 (5.4)	25 (4.7)	1.15 (0.55, 2.40)	0.7 (-2.0, 3.4)
QVM Medium vs. QMF Medium				
喘息	423 (79.9)	486 (92.5)	0.86 (0.70, 1.07)	-12.7 (-23.9, -1.5)
上咽頭炎	89 (16.8)	75 (14.3)	1.18 (0.81, 1.72)	2.5 (-2.2, 7.3)
気管支炎	62 (11.7)	50 (9.5)	1.23 (0.74, 2.04)	2.2 (-1.7, 6.1)
上気道感染	55 (10.4)	57 (10.9)	0.96 (0.60, 1.53)	-0.5 (-4.4, 3.5)
ウイルス性上気道感染	34 (6.4)	29 (5.5)	1.16 (0.65, 2.09)	0.9 (-2.1, 3.8)
QVM Pool vs. QMF Pool				
喘息	798 (75.1)	945 (89.7)	0.84 (0.72, 0.98)	-14.6 (-22.3, -6.9)
上咽頭炎	164 (15.4)	153 (14.5)	1.06 (0.82, 1.38)	0.9 (-2.4, 4.2)
気管支炎	122 (11.5)	96 (9.1)	1.26 (0.90, 1.76)	2.4 (-0.4, 5.1)
上気道感染	97 (9.1)	118 (11.2)	0.82 (0.58, 1.15)	-2.1 (-4.8, 0.6)
頭痛	59 (5.6)	59 (5.6)	0.99 (0.63, 1.57)	0.0 (-2.1, 2.0)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-4QVMS

m = 有害事象発現件数, OccR = 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数

いずれの比較でも、QVM 群で OccR が最も高かった 5 事象の降順に示した。

同一の被験者で同一の PT が複数回発現した場合、すべての発現をカウントした。

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

2.1.1.2 治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）

治験薬との関連ありと判断された有害事象（副作用）の OccR（いずれかの群で 0.4 以上）を Table 2-5 に示す。PT 別の副作用の OccR はいずれも 5.0 未満であった。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

副作用の OccR は QVM 併合群と QMF 併合群で同程度であった。QVM 併合群で OccR が最も高かった副作用は発声障害であり、次いで喘息であった。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。

Table 2-5 PT 別の副作用の OccR（いずれかの群で 0.4 以上）（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	68 (12.8)	67 (12.6)	135 (12.7)	56 (10.6)	59 (11.2)	115 (10.9)	80 (15.2)
発声障害	22 (4.1)	8 (1.5)	30 (2.8)	7 (1.3)	5 (1.0)	12 (1.1)	9 (1.7)
喘息	6 (1.1)	5 (0.9)	11 (1.0)	3 (0.6)	13 (2.5)	16 (1.5)	15 (2.8)
筋痙縮	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
咳嗽	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (0.6)	5 (0.9)	1 (0.2)	6 (0.6)	2 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.5)	4 (0.8)	8 (1.5)	12 (1.1)	7 (1.3)
口腔真菌感染	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
悪心	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	4 (0.8)	4 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
口内乾燥	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.4)
頻脈	3 (0.6)	0	3 (0.3)	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
咽喉刺激感	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0
狭心症	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	2 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
気管支炎	0	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)
カンジダ感染	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0	0
高血圧	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
口腔咽頭不快感	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.8)
口内炎	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.4)
上気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	3 (0.6)
心室性期外収縮	0	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.6)	0	3 (0.3)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)
浮動性めまい	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
消化不良	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
疲労	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
頭痛	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)

	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)
PT							
肺炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-7QVMS

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 QVM Pool の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

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

QVM 高用量群と S/F 群の比較

副作用の OccR は QVM 高用量群と S/F 群で同程度であった。QVM 高用量群で OccR が最も高かった副作用は発声障害であり，S/F 群と比べて QVM 高用量群で OccR が高かった。次いで OccR が高かった喘息は，S/F 群と比べて QVM 高用量群で OccR が低かった。

2.1.1.3 有害事象の重症度

重症度（軽度，中等度，高度）別の有害事象の発現状況を 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-9QVMS に示す。いずれの群でも，ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。以下に高度の有害事象について示す。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

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 SOC 別の高度の有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QVM 併合群 34.2，QMF 併合群 39.2，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（7.1，8.4）であった。QVM 併合群で OccR が 0.5 以上であった高度の PT 別の有害事象は，喘息（33.7，38.9），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），気管支炎（0.8，1.8），インフルエンザ（0.8，0.6）であった。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

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 SOC 別の高度の有害事象は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（QVM 高用量群 29.1，S/F 群 47.8，以下同順），次いで「感染症および寄生虫症」（6.2，12.9）であった。QVM 高用量群で OccR が 0.5 以上であった PT 別の高度の有害事象は，喘息（28.3，47.6），細菌性上気道感染（1.5，2.5），インフルエンザ（1.1，0.9），気管支炎（0.9，2.8），ウイルス性上気道感染（0.6，2.5），呼吸困難（0.6，0）であった。このうち喘息は S/F 群と比べて QVM 高用量群で OccR が低かった。

2.1.1.4 初回発現までの期間の検討

本項では、QVM 併合群で OccR が最も高かった 5 事象（喘息、上咽頭炎、気管支炎、上気道感染、及び頭痛）について、治験薬投与開始日から初回発現日までの期間を評価した（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-5QVMS）。

QVM 併合群と QMF 併合群の比較

主要解析時点での、Kaplan-Meier 法で推定した喘息の初回発現までの期間の中央値は、QVM 併合群で 272.0 日、QMF 併合群で 262.0 日であった。Week 26 での喘息の推定無イベント率は、QVM 併合群で 73.4%、QMF 併合群で 71.3%であり、両群で大きな違いはなかった。

Cox 回帰分析で推定した、QMF 併合群に対する QVM 併合群の喘息初回発現のハザード比（95% CI）は 0.94（0.82, 1.07）であり、喘息の発現リスクに両群で大きな違いはなかった。

その他の事象についても、初回発現までの期間の解析結果に両群で大きな違いはなかった。

QVM 高用量群と S/F 群の比較

主要解析時点での、Kaplan-Meier 法で推定した喘息の初回発現までの期間の中央値は、QVM 高用量群で 272.0 日、S/F 群で 230.5 日であった。Week 26 での喘息の推定無イベント率は、QVM 高用量群で 74.5%、S/F 群で 64.4%であり、S/F 群に比べて QVM 高用量群で高かった。

Cox 回帰分析で推定した、S/F 群に対する QVM 高用量群の喘息初回発現のハザード比（95% CI）は 0.73（0.61, 0.88）であり、喘息の発現リスクは S/F 群に比べて QVM 高用量群で低かった。

その他の事象については、初回発現までの期間の解析結果に両群で大きな違いはなかった。

2.1.1.5 用量、投与期間、又はその他の因子との関係

2.1.1.5.1 用量別の検討

本項では、QVM の投与群別（中用量群及び高用量群）のデータに基づき、ICS の用量別に QVM の安全性を評価した。

有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象の OccR に、QVM 高用量群と QVM 中用量群で大きな違いはみられなかった（Table 2-1）。発声障害の OccR は QVM 中用量群（2.3）と比べて QVM 高用量群（4.9）で高かった。また、ICS の副作用として知られている肺炎及び口腔カンジダ症について、肺炎の OccR は QVM 高用量群で 1.9、QVM 中用量群で 1.1、口腔カンジダ症は QVM 高用量群で 0.2、QVM 中用量群で 1.1 であり、ICS の用量増加に伴いこれらの事象の発現が増加する傾向はみられなかった（Table 2-3, 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QVMS）。

2.1.2 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の関連なしと判断した。QMF中用量群及びS/F群では死亡は報告されなかった。

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。心タンポナーデ又は大動脈解離破裂により死亡した2名は、いずれも潜在的要因として心血管系の合併症を有していた。肺塞栓症により死亡した1名には関連する既往歴・合併症はなかった (Table 2-6)。QMF高用量群4名の主な死因は急性冠動脈症候群、心突然死、中枢神経系リンパ腫、及び事故であった。

IACはいずれの死亡も喘息との関連なしと判定した。

死亡した被験者の詳細は試験総括報告書に示す (5.3.5.1-1-B2302 試験-Section 14.3.3)。

Table 2-6 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, なし 肥満	
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 なし の報告なし。	
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 なし 硬化症, 二次性高血圧	
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 なし 7 ヶ月後に中枢神経系リ ンパ腫と診断された。	
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 なし の報告なし。	
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, なし 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	
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 なし 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。	

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

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象の OccR を、SOC 別及び PT 別にそれぞれ [Table 2-7](#)、[Table 2-8](#) に示す。

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 SOC 別の重篤な有害事象は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(QVM 併合群 3.1, QMF 併合群 2.3, 以下同順) 及び「感染症および寄生虫症」(2.4, 1.7) であり、両群の OccR は同程度であった。

PT 別では、喘息 (2.4, 1.9) の OccR が最も高かった。その他、QVM 併合群で OccR が 0.3 以上であった重篤な有害事象は、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。

また、QVM 併合群で OccR が最も高かった重篤な有害事象 5 事象について、QMF 併合群に対する QVM 併合群の OccR 比及び OccR 差を算出した結果、いずれの事象でも OccR に大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-4QVMS)。

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 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 ([2.1.2 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 (5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.2)。

Table 2-7 SOC 別の重篤な有害事象の OccR (Asthma S-db, SAF)

SOC	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	61 (11.4)	68 (12.8)	129 (12.1)	69 (13.0)	47 (8.9)	116 (11.0)	52 (9.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.9)	23 (4.3)	33 (3.1)	17 (3.2)	7 (1.3)	24 (2.3)	13 (2.5)
感染症および寄生虫症	11 (2.1)	14 (2.6)	25 (2.4)	9 (1.7)	9 (1.7)	18 (1.7)	15 (2.8)
胃腸障害	9 (1.7)	1 (0.2)	10 (0.9)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	0
血管障害	7 (1.3)	3 (0.6)	10 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	7 (1.3)	8 (0.8)	4 (0.8)	5 (1.0)	9 (0.9)	3 (0.6)
心臓障害	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)	6 (1.1)	7 (1.3)	13 (1.2)	3 (0.6)
肝胆道系障害	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (0.6)	10 (1.9)	3 (0.6)	13 (1.2)	0
神経系障害	1 (0.2)	5 (0.9)	6 (0.6)	7 (1.3)	5 (1.0)	12 (1.1)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部 位の状態	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
眼障害	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.3)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状 態	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.4)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-3QVMS

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
SOC は QVM Pool の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT が複数回発現した場合、すべての発現をカウントした。

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

Table 2-8 PT 別の重篤な有害事象の OccR（いずれかの群で 0.4 以上）（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	61 (11.4)	68 (12.8)	129 (12.1)	69 (13.0)	47 (8.9)	116 (11.0)	52 (9.9)
喘息	8 (1.5)	17 (3.2)	25 (2.4)	14 (2.6)	6 (1.1)	20 (1.9)	9 (1.7)
肺炎	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)	5 (0.9)
胆石症	3 (0.6)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
脳振盪	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0	0
高血圧	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
尿路感染	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
静脈瘤	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.4)
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.6)	0	3 (0.3)	2 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	3 (0.6)	0	3 (0.3)	0
白内障	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.3)	0
基底細胞癌	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.4)
小腸炎	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
手骨折	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
肝酵素上昇	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
臍ヘルニア	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-3QVMS

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 QVM Pool の OccR 降順に示した。

同一の被験者で同一の PT が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

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

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 高用量群で最も OccR が高かった SOC 別の重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」(QVM 高用量群 2.1, S/F 群 2.8, 以下同順), 次いで「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」(1.9, 2.5) であり, いずれも両群の OccR は同程度であった。

QVM 高用量群で最も OccR が高かった PT 別の重篤な有害事象は喘息 (1.5, 1.7) 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 (2.1.2 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。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

PT 別の投与中止に至った有害事象の OccR (いずれかの群で 0.4 以上) を Table 2-9 に示す。

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 (2.1.2 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 (5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.3)。

Table 2-9 投与中止に至った有害事象の OccR（いずれかの群で 0.4 以上）（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	15 (2.8)	26 (4.9)	41 (3.9)	23 (4.3)	22 (4.2)	45 (4.3)	32 (6.1)
喘息	3 (0.6)	8 (1.5)	11 (1.0)	6 (1.1)	12 (2.3)	18 (1.7)	10 (1.9)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.4-2QVMS

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

同一の被験者で同一の PT が複数回発現した場合，すべての発現をカウントした。

治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 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

投与中止に至った有害事象の OccR は，QVM 高用量で 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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.3）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，QVM 投与に関連した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（1.1.2.1.1 項），関連する臨床検査値，心電図等の結果と併せて包括的に評価した。

リスク別の臨床的に注目すべき有害事象の OccR を Table 2-10 に示す。

Table 2-10 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)
奇異性気管支炎	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 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。

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。

2.1.5.1 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, 並びに 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) であり、次いで「心不整脈／伝導異常」(0.8, 0.9) 及び「心不整脈／異所性興奮」(0.8, 0.6) であった。「心不整脈／心房細動」の OccR は QMF 併合群 (0.8) と比べて QVM 併合群 (0.1) で低かったものの、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。

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 (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

Table 2-11 「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 (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS)。

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は 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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-5.3, Listing 14.1-1.1, Listing 14.3-5.1, Listing 16.2.7-1.1）。

QVM 高用量及び 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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-5.4）。

2.1.5.1.1 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」（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

IAC により判定された MACE の発現状況を Table 2-12 に、MACE を発現した被験者の一覧を Table 2-13 に示す。

「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（Table 2-13）、治験責任医師はいずれの MACE も治験薬と関連なしと判断した（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-20QVMS, 5.3.5.1-1-B2302 試験-12.3.4.2 項）。

Table 2-12 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。

Table 2-13 IAC により MACE と判定された事象を発現した被験者一覧 (B2302 試験, SAF)

被験者番号 年齢/性別/人種 発現日	IAC により判定されたカ テゴリー	併用薬	主な既往歴又は合併症 (PT)	その他
QVM149 High				
ISR/1323002 71 歳/男性/白人 Day 236	非致死性の心筋梗塞 (特 発性)	Montelukast, alfuzosin, omeprazole, risedronate, prednisone	高コレステロール血症, 良性前立腺肥大症	52 週の投与を完了した。
Day 236	冠動脈血行再建 (CABG 又 は PCI)			
RUS/1573004 51 歳/女性/白人 Day 21	入院を要する心不全	Losartan, captopril	高血圧, 慢性腎臓病, 心筋症	52 週の投与を完了した。
QVM149 Medium				
CAN/1100005 57 歳/女性/白人 Day 224	非致死性の卒中 (虚血 性)	Zopiclone, rosuvastatin calcium (Crestor), Altace	肥満, 不眠症, 高脂血症	52 週の投与を完了した。
QMF149 High				
CAN/1090003 63 歳/女性/白人 Day 31	非致死性の心筋梗塞 (特 発性)	Diovan, Singulair, Xolair	高脂血症, 高血圧	心筋梗塞により Day 31 に 治験薬の投与を中止し た。Day 37 に心筋梗塞は 消失した。
Day 35	冠動脈血行再建 (CABG 又は PCI)			
QMF149 Medium				
ARG/1007008 72 歳/男性/不明 Day 261	入院を要する心不全	Enalapril, ranitidine, omalizumab	高血圧, 第一度房室ブ ロック	同意撤回により Day 274 に治験薬の投与を中止し た。
ARG/4030021 58 歳/男性/白人 Day 77	冠動脈血行再建 (CABG 又は PCI)	なし	NA	心筋梗塞により Day 92 に 治験薬の投与を中止し た。
Day 77	非致死性の心筋梗塞 (特 発性)			
FRA/1166004 64 歳/女性/白人 Day 113	冠動脈血行再建 (CABG 又は PCI)	Diovan, amlodipine	アレルギー性副鼻腔炎, アトピー, 下肢静止不能 症候群, 高血圧, 不安, 閉 経, 左脚ブロック, 脳血 管発作	同意撤回により Day 92 に 治験薬の投与を中止し た。
LTU/1416008 69 歳/男性/白人 Day 262	入院を要する心不全	Salbutamol, metformin, preterax arginine, verapamil, gliclazide	肥満, 本態性高血圧, 心 筋虚血, 狭心症, うっ血 性心不全, 2 型糖尿病, 大 動脈弁疾患, 僧帽弁閉鎖 不全症, 三尖弁閉鎖不全 症	52 週の投与を完了した。
RUS/1591013 66 歳/男性/白人 Day 59	非致死性の卒中 (虚血 性)	Prednisolone, hydrochlorothiazide-losartan, omeprazole	高血圧, 胆石症, 腎嚢胞, 胃食道逆流性疾患	52 週の投与を完了した。
RUS/1600004 50 歳/男性/白人 Day 362	非致死性の卒中 (虚血 性)	Losartan, amlodipine, atorvastatin, isosorbide dinitrate, aspirin	狭心症, 高血圧, 血管性 脳症, 慢性心不全, 脂質 異常症	52 週の投与を完了した。

被験者番号 年齢/性別/人種 発現日	IACにより判定されたカ テゴリー	併用薬	主な既往歴又は合併症 (PT)	その他
S/F				
ARG/1007006 73歳/男性/白人 Day 248	冠動脈血行再建 (CABG 又は PCI)	Valsartan, hydrochlorothiazide, paracetamol	高血圧	52週の投与を完了した。

Source: 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.1-1.1, Listing 14.3.2-1.8, Listing 16.2.5-3.1, Listing 16.2.5-3.2, Listing 16.2.4-1.5, Listing 16.2.1-1.1, Listing 16.2.7-1.1, Section 14.3.3

CABG: 冠動脈バイパス術, PCI: 経皮的冠動脈形成術

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(PT)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(5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-24QVMS)。

2.1.5.2 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(5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

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(5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

2.1.5.2.1 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。

IACにより判定された「重篤な喘息転帰」の OccR を Table 2-14 に示す。

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」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。

Table 2-14 IACにより判定された重篤な喘息転帰（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)
合計	8 (1.5)	15 (2.8)	23 (2.2)	14 (2.6)	8 (1.5)	22 (2.1)	7 (1.3)
喘息に関連する入院	8 (1.5)	14 (2.6)	22 (2.1)	14 (2.6)	8 (1.5)	22 (2.1)	7 (1.3)
喘息に関連する挿管	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0
喘息に関連する死亡	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-17QVMS

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

重篤な喘息転帰のうち、喘息関連死は死因となった有害事象が治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した場合、その他の重篤な喘息転帰は治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した場合に集計した。

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。

2.1.5.3 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（5.3.5.3-2-SCS

Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

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 (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS)。

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 (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.8)。

2.1.5.4 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。これらの事象が「過敏症」のカテゴリーに含まれたため、「過敏症」の OccR は高かった。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 PT 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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS）。

2.1.5.5 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投与中止に至った「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 の中・高用量群間及び QMF の中・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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table

2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

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 (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-10QVMS, Table 2.1.5-14QVMS)。

2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価資料とした B2302 試験及び B1304 試験で報告された死亡, 及び日本人被験者に発現した重篤な有害事象の叙述は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。また, これらの試験の死亡, 重篤な有害事象並びに重要な有害事象の叙述は各試験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価項目、異常値の定義、解析方法は 1 章に示した。

臨床検査値について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。本章では主要解析の結果を示す。

3.1 血液学的検査

QVM 高用量群及び QVM 中用量群では、いずれの血液学的検査項目も、ベースラインからの変化量に 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。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いずれの血液学的検査項目でも少なく（3%未満）、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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.1, Table 14.3-3.2, Table 14.3-3.4）。

3.2 血液生化学的検査

QVM 高用量群及び QVM 中用量群で、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、カリウム、グルコース、及び BUN を除きいずれのパラメーターでも少なく、QMF 高用量群、QMF 中用量群及び S/F 群と同程度であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.8, Listing 14.3.4-1.1, Listing 14.3.4-1.2）。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肝酵素及び血漿中コルチゾールの詳細を示す。グルコースの結果は 2.1.5.3 項に示した。

カリウム

ベースライン後にカリウム高値の異常基準（ > 6.0 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 5.0%，QVM 中用量群で 3.6%とやや高かったが、QMF 高用量群、QMF 中用量群及び S/F 群と同程度であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.8）。

カリウム高値はベースラインでも認められており、特定の評価時点で発現する等の明らかな傾向は認められなかった。いずれかの評価時点でカリウム高値を認めた被験者について、有害事象、心電図所見、既往歴、併用薬等を包括的に評価した結果、すべての被験者は無症状であり安全性への影響は認められなかった。中央検査機関を調査した結果、医療機関での検体採取から中央検査機関への配送までの分析前の検体取り扱いにエラーがあった可能性が考えられた（5.3.5.1-1-B2302 試験-12.4.2 項）。

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ため、血清カリウム値のベースラインからの低下を要約した（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.16）。QVM 高用量群及び中用量群では、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。QMF 群の 2 名（QMF 高用量群、中用量群各 1 名）にカリウム低値（ < 3.0 mmol/L）が報告さ

れたが、当該 2 名に低カリウム血症に関連する有害事象の報告はなく、いずれの被験者も治験薬の投与を継続した。当該 2 名のカリウム低値は最終報告時点で消失又は改善傾向であった。

BUN

ベースライン後に BUN の異常基準 ($> 9.99 \text{ mmol/L}$) 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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.8）。

肝酵素

QVM 高用量群又は QVM 中用量群で、ベースライン後に肝酵素の異常基準に新たに該当又は悪化した被験者の割合は少なく（1%以下），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，Hy's Law の基準（ALT 又は AST $> 3 \times \text{ULN}$ 及び TBL $> 2 \times \text{ULN}$ 及び ALP $< 2 \times \text{ULN}$ ）に該当した被験者はいずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.8，Table 14.3-3.10）。

血漿中コルチゾール

QVM の副腎への影響を評価するため、ベースライン時、Week 26，Week 52 Day 1 及び Week 52 Day 2 に血漿中コルチゾール濃度を測定した。

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 $-4.2 \sim 9.5 \text{ nmol/L}$ ，QVM 中用量群で $-0.6 \sim 10.1$ 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 $3.9 \sim 12.4 \text{ nmol/L}$ 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，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 $-3.6 \sim -14.3 \text{ nmol/L}$ であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.14）。

3.3 尿検査

QVM 高用量群及び QVM 中用量群では，いずれの尿検査値パラメータもベースラインからの変動は小さく，QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-3.12，Table 14.3-3.13）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図の評価項目，異常値の定義，解析方法は [1 章](#) に示した。

バイタルサイン及び心電図について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。本章では主要解析の結果を示す。

4.1 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（2%以下），QMF 高用量群，QMF 中用量群及び S/F 群と同程度であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-4.4）。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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-4.2）。

4.2 心電図

心電図の結果は [2.1.5.1 項](#) に示した。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

1.1.3.3.5 項に示した部分集団別に、曝露期間、有害事象、重篤な有害事象、及び臨床的に注目すべき有害事象を評価した。主要解析でのすべての部分集団解析の結果は 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1 に示す。

一部の部分集団では被験者数が少なく結果の解釈が困難であったものの、いずれの因子も部分集団と全体集団で明らかな違いはなかった。

本項では、主要解析での以下の因子に基づく有害事象の部分集団解析結果を示す。

- 年齢（18 歳以上 64 歳以下，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 体重（70 kg 未満，70 kg 以上）
- 人種（白人，アジア人，黒人及びその他の人種）
- 導入期開始時の FEV₁（気管支拡張剤吸入前）の予測正常値に対する割合（40%未満，40%以上 60%未満，60%以上 80%未満）
- 喘息の罹患期間（1～10 年，10 年超）
- 喘息に対する前治療（ICS/LABA 中用量，高用量）
- スクリーニング前 12 ヶ月以内の喘息増悪回数（1 回以下，2 回以上）
- CCV リスク因子数（0，1～2，3 以上）
- 日本人

5.1.1 年齢

年齢別の被験者の割合は、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（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.1）。

QVM 併合群では、全有害事象の OccR は 18 歳以上 64 歳以下（264.8）に比べて 65 歳以上（299.3）で高かった。QVM 併合群で 65 歳以上に多く認められた SOC は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（94.7），「感染症および寄生虫症」（90.6），「筋骨格系および結合組織障害」（18.2），及び「胃腸障害」（17.2）であり、これらの OccR に全体集団と大きな違いはなかった。QVM 併合群での「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。PT 別では、QVM 併合群で 65 歳以上で OccR が高かった有害事象は喘息（72.9），上咽頭炎（18.2），及び気管支炎（16.2）であり、これらの OccR に全体集団と大きな違いはなかった。65 歳以上での発声障害の OccR は QMF 併合群（2.1）と比べて QVM 併合群（5.1）で高く、全体集団と同様の傾向がみられた。QVM 併合群での肺炎の OccR は、全体集団（1.5）と比べて 65 歳以

上 (2.5) で高かったが、65 歳以上の QVM 併合群 (2.5) と QMF 併合群 (2.1) では同程度であった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3aQVMS)。

年齢別の重篤な有害事象の解析では、いずれの部分集団でも QVM 併合群と QMF 併合群で OccR に大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-3aQVMS)。

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 併合群及び S/F 群でも同様の傾向が認められた (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5aQVMS)。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。65 歳以上の集団において、QVM 群で特定のリスクが上昇する傾向は認められなかった。

QVM 併合群での 18 歳以上 64 歳以下の部分集団では、OccR が高かった有害事象は全体集団と同様であり、SOC 別では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(94.6)、「感染症および寄生虫症」(89.1)、PT 別では喘息 (75.4)、上咽頭炎 (14.8)、気管支炎 (10.3) であった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3aQVMS)。

5.1.2 性別

性別の被験者の割合は、いずれの群でも女性の割合がやや高かった (全体の 62.0%) (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-3.1)。

QVM 併合群では、全有害事象の OccR は女性 (294.5) に比べて男性 (239.6) で低かった。QMF 併合群及び S/F 群でも同様の傾向がみられたが、部分集団内で群間比較すると、全有害事象の OccR はいずれの部分集団でも QVM 併合群と QMF 併合群で同程度であった。QVM 併合群で OccR が高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(85.8, 101.1) 及び「感染症および寄生虫症」(79.3, 97.3) であり、いずれも女性と比べて男性で低かった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3bQVMS)。

性別での重篤な有害事象の解析では、いずれの部分集団でも QVM 併合群と QMF 併合群で OccR に大きな違いはみられなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-3bQVMS)。

性別での臨床的に注目すべき有害事象の解析では、QVM 併合群の「脳心血管事象」の OccR は、いずれの部分集団も全体集団と同程度であった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5bQVMS)。

5.1.3 体重

体重別の被験者の割合は、いずれの群でも 70 kg 未満と比べて 70 kg 以上の割合が高かった。いずれの部分集団でも、全有害事象の OccR は QVM 併合群と QMF 併合群で同程度であり、全体集団と同様の結果であった。QVM 併合群で OccR が高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」であり、これらの OccR はいずれの部分集団でも全体集団と大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3eQVMS)。

体重別の重篤な有害事象の解析では、いずれの部分集団でも QVM 併合群と QMF 併合群で OccR に大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-3cQVMS)。

体重別の臨床的に注目すべき有害事象の解析は実施しなかった。

5.1.4 人種

人種別の被験者の割合は、いずれの群も白人 (全体の 74.0%) が最も高く、次いでアジア人 (全体の 21.7%) が高かった。

QVM 併合群での全有害事象の OccR は、白人 (268.5) 及びアジア人 (269.3) のいずれも全体集団 (272.2) と同程度であった。黒人及びその他の人種 (353.1) では、被験者数が少なかったため解釈は困難であった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3cQVMS)。

人種別の重篤な有害事象の解析では、いずれの部分集団も QVM 併合群と QMF 併合群で OccR に大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.3-3cQVMS)。

人種別の臨床的に注目すべき有害事象の解析では、QVM 併合群の「脳心血管事象」の OccR はいずれの部分集団も全体集団と大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5cQVMS)。

5.1.5 導入期開始時の FEV₁ (気管支拡張剤吸入前) の予測正常値に対する割合

導入期開始時の FEV₁ (気管支拡張剤吸入前) の予測正常値に対する割合別の被験者の割合は、40%未満が 15.4%，40%以上 60%未満が 43.4%，60%以上 80%未満が 40.2%であった。QVM 併合群では、全有害事象の OccR は 40%未満で 266.1，40%以上 60%未満で 272.2，60%以上 80%未満で 275.0 であり，部分集団間で大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3dQVMS)。

5.1.6 喘息の罹患期間，喘息に対する前治療，スクリーニング前 12 ヶ月以内の喘息増悪回数

喘息の罹患期間別の被験者の割合は、1～10 年が 39.4%，10 年超が 60.5%であった。QVM 併合群での全有害事象の OccR は、いずれの部分集団も全体集団と同程度であった。また、喘息に対する前治療別 (ICS/LABA 中用量，高用量) 及びスクリーニング前 12 ヶ月以内の喘息増悪回数別 (1 回以下，2 回以上) の解析においても，QVM 併合群での全有害事象の OccR はいずれの部分集団も全体集団と大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3iQVMS, Table 2.1.1-3kQVMS, Table 2.1.1-3jQVMS)。

5.1.7 脳心血管事象のリスク因子数

CCV リスク因子数が 0 個，1～2 個，3 個以上であった被験者の割合はそれぞれ 33.3%～35.6%，46.9%～49.4%，16.5%～19.7%であった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3.3-1QVMS)。

CCV リスク因子数が 0 個の部分集団における「脳心血管事象」の OccR は，QVM 併合群，QMF 併合群でそれぞれ 1.4，1.7 (以下同順)，CCV リスク因子数が 1～2 の部分集団では 4.0，

3.7, CCV リスク因子数が 3 以上の部分集団では 15.1, 16.1 であった。脳心血管事象のリスク因子数別の「脳心血管事象」の OccR は, CCV リスク因子数が多い部分集団ほど高い傾向がみられたが, QVM 併合群と QMF 併合群で大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5fQVMS)。

5.1.8 日本人

本項では, B2302 試験の主要解析で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を示す。

5.1.8.1 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 は, 全体集団と比べて大きな違いはなかった。死亡, IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象, 及び IAC により判定された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。

5.1.8.1.1 被験者の内訳

日本人部分集団で, 治験薬が 1 回以上投与された被験者は計 78 名であり, 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 名であった。

52 週の治験薬投与期を完了した被験者割合は各群で 43.8% (7 名) ~68.8% (11 名), 投与継続中であった被験者割合は 20.0% (3 名) ~37.5% (6 名), 治験薬の投与を中止した被験者割合は 18.8% (0~3 名) であり, 中止理由はいずれも被験者又は代諾者の申し出であった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.3-J)。

5.1.8.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人部分集団の人口統計学的特性の詳細は (2.7.3-3.3.4.1 項) に示す。

被験者の主な背景因子, ベースラインの疾患特性及び呼吸機能に日本人部分集団と全体集団で大きな違いはなかった。

日本人部分集団の主な背景因子, ベースラインの疾患特性及び呼吸機能に群間で大きな違いはみられなかった。日本人部分集団での FEV₁ の予測正常値に対する割合の平均値は, 導入期開始時で 60.4%, 導入期終了時で 64.3%であった。気道可逆性の平均値は 30.0%であった。

5.1.8.1.3 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 (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-1.1-J)。

5.1.8.1.4 有害事象

日本人部分集団での有害事象の発現状況を以下に示す。

Table 5-1 有害事象の概要 (Asthma S-db, SAF, 日本人)

	QVM149 High N=16 exp.= 12.0 m (OccR)	QVM149 Medium N=16 exp.= 14.3 m (OccR)	QVM149 Pool N=32 exp.=26.4 m (OccR)	QMF149 High N=15 exp.= 13.3 m (OccR)	QMF149 Medium N=15 exp.= 12.2 m (OccR)	QMF149 Pool N=30 exp.= 25.4 m (OccR)	S/F N=16 exp.= 14.5 m (OccR)
全有害事象	57 (474.5)	44 (306.8)	101 (383.2)	60 (452.4)	72 (591.8)	132 (519.1)	61 (420.5)
副作用	1 (8.3)	3 (20.9)	4 (15.2)	1 (7.5)	7 (57.5)	8 (31.5)	2 (13.8)
臨床的に注目すべき有害事象	22 (183.1)	27 (188.3)	49 (185.9)	30 (226.2)	38 (312.3)	68 (267.4)	41 (282.7)
死亡*	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象*	0	n=2	n=2	n=1	n=1	n=2	n=1
投与中止に至った有害事象*	0	n=1	n=1	0	n=1	n=1	0
IACにより判定された重篤な喘息転帰*	0	n=1	n=1	0	0	0	0
IACにより評価された重篤な脳心血管事象*	0	0	0	0	n=1	n=1	0
IACにより MACE と判定された重篤な脳心血管事象	0	0	0	0	0	0	0
IACにより判定された心房細動及び心房粗動*	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3fQVMS, Table 2.1.1-7QVMS-J, Table 2.1.5-5QVMS-J, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.1, Listing 14.3.2-1.2, Listing 14.3.2-1.3, Listing 14.3.2-1.5, Listing 14.3.2-1.8, Listing 14.3.2-1.9

*日本人部分集団での集計を実施していないため、発現被験者数 (n) を提示した。

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 (Table 7-3)。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 (5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3fQVMS, Table 2.1.1-7QVMS-J)。

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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1.5-5QVMS-J）。

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 により評価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。

以下に、日本人に発現した重篤な有害事象（IAC により判定された重篤な喘息転帰及び IAC により評価された重篤な脳心血管事象を含む）の概要を示す。これらの事象はいずれも二重盲検期中に発現した。QVM 高用量群では日本人に重篤な有害事象は報告されなかった。

- QVM 中用量群
 - 被験者番号 1361011 [副鼻腔炎（中等度）] : Day 135 に発現し、加療により Day 212 に消失した。
 - 被験者番号 1373003 [喘息（高度）] : Day 202 に発現し、IAC により喘息に関連した重篤な喘息転帰（入院）と判定された。Day 213 に加療により消失したが、Day 370 に再び喘息（非重篤、高度）を発現し治験薬の投与を中止した。
- QMF 高用量群
 - 被験者番号 1361013 [半月板損傷（中等度）] : Day 122 に発現し、加療により Day 189 に消失した。
- QMF 中用量群
 - 被験者番号 1359007 [脳梗塞（中等度）、睡眠時無呼吸症候群（軽度）] : Day 54 に脳梗塞を発現し、加療により Day 86 に消失した。本事象は、重篤な脳心血管事象として IAC より non-MACE（一過性脳虚血発作）と判定された。睡眠時無呼吸症候群は Day 134 に発現し、最終報告時点で持続していた。いずれの重篤な有害事象発現中も治験薬の投与は継続した。

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」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。

5.1.8.2 国内長期投与試験（B1304 試験）

B1304 試験では、すべての被験者が Week 26 の評価を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点で中間解析を実施した。中間解析は、各被験者の Week 26 若しくはそれ以前に中止した場合は中止時点までのデータを対象に解析した。本項では、中間解析の結果を要約する。

5.1.8.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた 161 名中 94 名が非盲検治療期に移行した。移行した全被験者に治験薬が 1 回以上投与され、SAF の対象となった。このうち Week 26 の評価を完了した被験者は 89 名（94.7%）、治験薬の投与を中止した被験者は 5 名（5.3%）であった。治験薬の投与中止理由は、被験者又は代諾者の申し出（3 名）、有害事象、医師判断（各 1 名）であった（5.3.5.2-1-B1304 試験 Table 14.1-1.2, Table 14.1-1.3, Table 14.1-2.1）。

5.1.8.2.2 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（5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.3-1.1）。

5.1.8.2.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性は 2.7.3-3.3.4.2 項に示した。

SAF でのベースライン時の FEV₁ の平均値は 2.1592 L, FEV₁ 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%であった（5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.1-3.3）。

5.1.8.2.4 有害事象

有害事象の概要を以下に示す。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。

Table 5-2 有害事象の概要（B1304 試験, SAF）

	QVM149 High N=94 n (%)
合計	53 (56.4)
副作用	7 (7.4)
死亡	0
重篤な有害事象	2 (2.1)
投与中止に至った有害事象	1 (1.1)
臨床的に注目すべき有害事象	6 (6.4)
IAC により判定された重篤な喘息転帰	0

	QVM149 High N=94 n (%)
IACにより MACE と判定された重篤な脳心血管事象	0
IACにより判定された心房細動及び心房粗動	0

Source: 5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-3.1, Table 14.3.1-4.1, Table 14.3.1-4.3, Table 14.3.1-4.4

有害事象は 53 名 (56.4%) に認められ、比較的発現割合の高かった (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 (それぞれ 35.1%, 14.9%) , 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。いずれも治験薬と関連なしと判断された。以下に重篤な有害事象の概要を示す。

- 被験者番号 1014006 [痔瘻 (高度)] : Day 100 に痔瘻を認めたため手術目的で入院した。治験薬の投与は本事象発現後も継続した。Day 108 に退院したが、Day 183 に被験者又は代諾者の申し出により治験薬の投与を中止した。
- 被験者番号 1016004 [白内障 (中等度)] : 治験薬開始以前より白内障 (両眼) を合併していたが、Day 153 に右眼、Day 167 に左眼の白内障手術のため入院した。いずれの事象も手術の翌日に回復を認め退院した。治験薬の投与は継続した。

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 (5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.3.1-3.1) 。いずれの事象も治験薬と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 (Table 7-1) 。

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 (5.3.5.2-1-B1304 試験-12 章) 。

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の割合は低かった (5.3.5.2-1-B1304 試験-12 章) 。

5.2 薬物相互作用

5.2.1 QVM の有効成分間の相互作用

QVM 吸入投与後の血漿中濃度は低いため、治療用量において QVM による臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。健康被験者を対象とした B2102 試験で、インダカテロール酢酸塩、グリコピロニウム及び MF 単剤を投与したときと QVM を投与したときの曝露量を比較したところ、それぞれの単剤と QVM におけるインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の曝露量は同程度であり、薬物動態学的相互作用は認められなかった (2.7.2-3.2.2.1 項)。

5.2.2 他剤との薬物相互作用

QVM の薬物相互作用に関する特別な試験は実施していない。QVM と他の薬剤との薬物相互作用は、QVM の各有効成分の薬物相互作用に基づき、以下のとおり考えられた。

QT 延長を誘発することが知られている薬剤

β_2 刺激薬を含む他の治療薬と同様、モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、又は QT 延長を誘発することが知られている薬剤の治療を受けている患者への QVM の投与は、QT 間隔への影響を増強する可能性があるため慎重に行う。

QT 間隔延長を誘発することが知られている薬剤は、心室性不整脈等のリスクが増加する可能性がある。

血中カリウム低下作用を持つ薬剤

メチルキサンチン誘導体、ステロイド剤、及び非カリウム保持性利尿薬との併用は、 β_2 刺激薬の潜在的な血中カリウム低下作用を増強する可能性がある。

β 遮断薬

β 遮断薬は、 β_2 刺激薬の影響を減弱又は中和する恐れがある。やむを得ず併用する場合は、心選択性の β 遮断薬が望ましいが、併用には注意を要する。

CYP3A4 及び P 糖蛋白 (P-gp) 阻害薬

CYP3A4 及び P-gp 阻害薬と併用した場合、治療用量においては安全性への影響はないと考えられる。インダカテロールは主に CYP3A4 で代謝され、また P-gp の基質である。MF の代謝には CYP3A4 が関与している。

インダカテロールの全身クリアランスは CYP3A4 及び P-gp の阻害薬の影響を受け、強力な P-gp 及び CYP3A4 の阻害薬の併用によって生じる 2 倍の AUC 増加が最大の影響であると考えられる。臨床試験でインダカテロールマレイン酸塩 600 μg を 1 年間投与したときの安全性が確認されており、薬物相互作用による曝露量の増加は、治療用量 150 μg において安全性の懸念はないと考えられる (2.7.2-3.2.2.2 項)。

MF の吸入投与後の血漿中濃度は非常に低いため、臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低い。しかし、強力な CYP3A4 阻害薬の併用により、MF の曝露量が増加する可能性がある（2.7.2-3.2.2.4 項）。

シメチジン又はその他の有機カチオントランスポータ阻害薬

健康被験者の臨床試験において、グリコピロニウムの腎排泄に関与すると考えられる有機カチオントランスポータ阻害薬であるシメチジンを投与したところ、グリコピロニウムの AUC は 22%増加し、腎クリアランスは 23%低下した。グリコピロニウムとシメチジン等の有機カチオントランスポータ阻害薬を併用した場合、グリコピロニウムの腎クリアランスが低下し AUC が増加する可能性があるが、その影響は小さく臨床的に問題となる薬物相互作用は生じないと考えられる（2.7.2-3.2.2.3 項）。

他の LAMA 及び LABA

他の LAMA 又は LABA との併用に関する試験は実施していない。副作用を増強する可能性があるため、QVM とこれらの薬剤との併用は推奨しない。

5.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

QVM の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

B2302 試験では 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。なお、B2302 試験の日本人及び B1304 試験では妊娠の報告はなかった。

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

5.4 過量投与

症状

β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈，振戦，動悸，頭痛，悪心，嘔吐，傾眠，心室性不整脈，代謝性アシドーシス，低カリウム血症及び高血糖等），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。

5.5 薬物乱用

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。また，臨床試験から QVM の乱用又は依存の可能性を示唆する知見も得られていない。

5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する特別な臨床試験は実施していない。また，臨床試験から QVM の離脱症状及び反跳現象を示唆する知見も得られていない。

5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転及び機械操作への影響，精神機能の障害に関する特別な臨床試験は実施していない。また，臨床試験から QVM による自動車の運転及び機械操作への影響，精神機能の障害を示唆する知見も得られていない。

5.8 長期投与時の安全性

本項では、B2302 試験及び B1304 試験の最終解析結果を要約し、詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

5.8.1 B2302 試験の最終解析

5.8.1.1 全体集団

被験者の内訳に投与群間で不均衡はなかった。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の割合は 93.8%、治験薬投与期を中止した被験者の割合は 6.2%であり、治験薬投与期中止理由は被験者又は代諾者の申し出 (4.5%) が最も多かった。治験薬の投与を完了した被験者の割合は 88.8%であり、治験薬の投与を中止した被験者の割合は 10.4%であった。治験薬の投与中止理由は、被験者又は代諾者の申し出が最も多く (5.4%)、次いで有害事象 (3.0%) であった (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.3-最終解析, Table 14.1-1.4-最終解析)。

曝露の程度は投与群間で同程度であった。曝露期間の平均値は 340.2~346.2 日であり、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 (5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-1.1-最終解析)。

全有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、各臨床的に注目すべき有害事象、IAC により判定された重篤な喘息転帰、IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象の OccR は、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、比較的良好にみられた有害事象 (いずれかの群で OccR $\geq$ 2.0)、比較的良好にみられた重篤な有害事象 (いずれかの群で OccR $\geq$ 0.4)、比較的良好にみられた投与中止に至った有害事象 (いずれかの群で OccR $\geq$ 0.4) 及びこれらの OccR は、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。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と同様であった (Table 7-4)。さらに、全有害事象、比較的良好にみられた有害事象 (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 ヶ月ごとに集計した結果、投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた事象はなかった (Table 7-5)。

最終解析で、新たな死亡の報告はなかった。IAC により MACE と判定された重篤な脳心血管事象は、新たに 2 名 (QVM 中用量群 1 名, QMF 中用量群 1 名) に 4 件発現した。いずれの被験者でも、冠動脈血行再建及び非致死性の心筋梗塞が発現し、QVM 中用量群 1 名は MACE 発現のリスク因子を有していた。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。IAC により判定された重篤な喘息転帰は、新たに 3 名 (QVM 中用量群 2 名, QMF 中用量群 1 名) に 3 件発現した (QVM 中用量群 1 名は主要解析のデータカットオフ日以前にも 1 件発現)。いずれの事象も、判定されたカテゴリーは「喘息に関連する入院」であった (Table 7-4, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.8-最終解析, Listing 16.2.4-1.5-最終解析, Listing 14.3.2-1.5-最終解析)。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図検査値のいずれの項目も、各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（5.3.5.1-1-B2302 試験-12.4 項～12.5 項）。

以上より、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。

5.8.1.2 日本人部分集団

治験薬が 1 回以上投与された日本人被験者（計 78 名）は、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 名であった。投与群別の 52 週の治験薬投与期を完了した被験者割合は 81.3%（13 名）～100%（16 名）、治験薬投与期を中止した被験者割合は 0%～18.8%（3 名）であり、治験薬投与期中止理由はいずれも被験者又は代諾者の申し出であった。投与群別の治験薬の投与を完了した被験者割合は 68.8%（11 名）～100%（16 名）であり、治験薬の投与を中止した被験者割合は 0%～31.3%（5 名）であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.1-1.3-J-最終解析）。

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、各投与群の曝露期間の平均値は 303.9～365.5 日であり、被験者の大半（73.3%～100%）は投与日数が 255 日超であった（5.3.5.1-1-B2302 試験-Table 14.3-1.1-J-最終解析）。

日本人部分集団で、全有害事象、副作用、各臨床的に注目すべき有害事象の OccR、並びにいずれかの群で 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（Table 7-6）。したがって、QVM の長期投与による日本人特有の新たな安全性の問題は認められなかった。

5.8.2 B1304 試験の最終解析

治験薬が 1 回以上投与された 94 名中 84 名（89.4%）が Week 52 までの投与を完了し、10 名（10.6%）が投与を中止した。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）、医師判断（3 名）、有害事象（2 名）であった（5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.1-1.2-最終解析、Table 14.1-1.3-最終解析）。

SAF（94 名）の曝露期間の平均値（SD）は 342.2（72.04）日、総曝露は 88.07 人年であった（5.3.5.2-1-B1304 試験-Table 14.3-1.1-最終解析）。

全有害事象の発現割合、並びに比較的良好とみられた有害事象（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 ヶ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、1 名（被験者番号 1013002）が試験中止後に食道破裂により死亡した。本被験者は 78 歳の男性で、胃食道逆流性疾患及び胃炎等を合併してい

た。Day 240 に食道破裂（重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象）が発現し治療を受けたが、医師判断による試験中止（Day 275）後の Day 332（治験薬の最終投与から 92 日後）に本事象により死亡した。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 名は上述の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た。いずれの事象も治験薬の投与中止に至ったが、播種性血管内凝固は加療により消失した。その他の 5 名に痔瘻、白内障、虫垂炎、鼠径ヘルニア、子宮平滑筋肉腫（各 1 名）が発現した。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（[5.1.8.2.4 項](#)）〕に発現した。

臨床的に注目すべき有害事象のうち、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、最終解析で新たに報告された事象は「免疫抑制」（3 名）、「骨折」（2 名）、「糖尿病及び高血糖」（1 名）、「肝毒性」（1 名）であった。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の報告はなかった（5.3.5.2-1-B1304 試験-12 章-最終解析）。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図検査値のいずれの項目も、ベースライン後新たに異常基準に該当又は悪化した被験者の割合は低く、最終解析と中間解析で大きな違いはなかった（5.3.5.2-1-B1304 試験-12 章-最終解析）。

以上より、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。

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

安全性の評価資料とした B2302 試験、B1304 試験は、いずれも完了している。

6.2 市販後の経験

本承認申請時点で、QVM はいずれの国又は地域でも市販されていない。

7 付録

Table 7-1 臨床的に注目すべき有害事象のカテゴリー及び定義

Risk category	MedDRA term	B2302 試験の Asthma S-db, B1304 試験の 最終解析	B1304 試験 の中間解析
喘息関連事象による挿管, 入院又は死亡	喘息／気管支痙攣 (SMQ narrow)	○	○
肝毒性	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ broad)	○	○
投薬過誤 (吸入器の取違い又はカプセル誤飲)	投薬過誤 (SMQ broad)	○	○
奇異性気管支痙攣	Paradoxical bronchospasm [NVA237] (CMQ)	○	○
QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用	トルサード ド ボアント／QT 延長 (SMQ narrow)	○	○
骨密度減少	骨粗鬆症／骨減少症 (SMQ narrow)	○	○
膀胱閉塞 (尿閉)	膀胱および尿道症状 (HLT)	○	
骨折	Fractures [LDE225] (CMQ)	○	
脳心血管事象			
心不整脈：異所性興奮	Ectopics [QMF149,QVA149,QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：心房細動	Atrial fibrillation and flutter [NVA237] (CMQ)	○	○
心不整脈：徐脈性不整脈	Bradycardia [QMF149,QVA149,QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：非特異的不整脈	非特異的不整脈用語 (SMQ)	○	○
心不整脈：再分極異常	Cardiac repolarization abnormalities [QMF149,QVA149,QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：伝導異常	Conduction Defects modified [QMF149,QVA149,QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：頻脈性不整脈	Tachyarrhythmias modified [QMF149,QVA149,QVM149] (CMQ)	○	○
心不整脈：突然死及び心突然死	Sudden Death [NVA237] (CMQ)	○	○
心不全	心不全 (SMQ narrow)	○	○
脳血管事象	中枢神経系血管障害 (SMQ narrow)	○	○
虚血性心疾患	その他の虚血性心疾患 (SMQ narrow)	○	○
心筋梗塞	心筋梗塞 (SMQ narrow)	○	○
白内障	水晶体障害 (SMQ narrow)	○	○
糖尿病及び高血糖	高血糖／糖尿病の発症 (SMQ narrow)	○	○
緑内障及び眼圧上昇	緑内障 (SMQ narrow)	○	○
成長遅延	Growth retardation [STANDARD] (NMQ broad)	○	○
高コルチコイド症及び副腎抑制	Toxicity (hypercortisolism/hypocortisolism) related to exogenous corticosteroids [QMF149] (CMQ)	○	○
過敏症	過敏症 (SMQ broad)	○	
低カリウム血症	Hypokalaemia [STANDARD] (NMQ broad)	○	
免疫抑制	Immunosuppression (CMQ)	○	○

MedDRA 21.0: B1304 試験の中間解析

MedDRA 21.1: B2302 試験の主要解析

MedDRA 22.0: B2302 試験及び B1304 試験の最終解析

Table 7-2 IAC が評価した「重篤な脳心血管事象」の定義

Risk category	MedDRA term
重篤な脳心血管事象	
非致死性の心筋梗塞	心筋梗塞 (SMQ)
非致死性の卒中及び一過性脳虚血発作	中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)
不整脈	不整脈用語 (SMQ)
	トルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ)
心不全	心不全 (SMQ) ^{a)}
肺高血圧症	肺高血圧症 (SMQ)
肺塞栓症及び深部静脈血栓症	静脈の塞栓および血栓 (SMQ)
不安定狭心症	その他の虚血性心疾患(SMQ)

Source: QVM149 Program Adjudication Committee Charter V2-Appendix 4

a) 原因疾患が広範囲にわたる「浮腫」は除外した。

Table 7-3 主要解析での PT 別の有害事象一覧 (Asthma S-db, SAF, 日本人)

PT	QVM149 High N=16 exp.=12.0 m (OccR)	QVM149 Medium N=16 exp.=14.3 m (OccR)	QVM149 pool N=32 exp.=26.4 m (OccR)	QMF149 High N=15 exp.=13.3 m (OccR)	QMF149 Medium N=15 exp.=12.2 m (OccR)	QMF149 pool N=30 exp.=25.4 m (OccR)	S/F N=16 exp.=14.5 m (OccR)
合計	57 (474.5)	44 (306.8)	101 (383.2)	60 (452.4)	72 (591.8)	132 (519.1)	61 (420.5)
喘息	13 (108.2)	24 (167.4)	37 (140.4)	23 (173.4)	30 (246.6)	53 (208.4)	35 (241.3)
上咽頭炎	8 (66.6)	8 (55.8)	16 (60.7)	5 (37.7)	6 (49.3)	11 (43.3)	10 (68.9)
気管支炎	5 (41.6)	1 (7.0)	6 (22.8)	0	0	0	0
咽頭炎	4 (33.3)	1 (7.0)	5 (19.0)	2 (15.1)	1 (8.2)	3 (11.8)	1 (6.9)
背部痛	2 (16.6)	1 (7.0)	3 (11.4)	0	0	0	0
動悸	2 (16.6)	0	2 (7.6)	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (8.3)	1 (7.0)	2 (7.6)	0	0	0	0
発声障害	0	2 (13.9)	2 (7.6)	1 (7.5)	2 (16.4)	3 (11.8)	0
狭心症	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
心不全	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
突発性難聴	1 (8.3)	0	1 (3.8)	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
小腸炎	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
倦怠感	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
浮腫	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	1 (8.2)	1 (3.9)	1 (6.9)
胃腸炎	1 (8.3)	0	1 (3.8)	3 (22.6)	1 (8.2)	4 (15.7)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
中耳炎	0	1 (7.0)	1 (3.8)	0	0	0	0

PT	QVM149	QVM149	QVM149	QMF149	QMF149	QMF149	S/F
	High	Medium	pool	High	Medium	pool	
	N=16	N=16	N=32	N=15	N=15	N=30	N=16
	exp.=12.0	exp.=14.3	exp.=26.4	exp.=13.3	exp.=12.2	exp.=25.4	exp.=14.5
	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)	m (OccR)
副鼻腔炎	0	1 (7.0)	1 (3.8)	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
レンサ球菌感染	1 (8.3)	0	1 (3.8)	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
上気道感染	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	4 (32.9)	4 (15.7)	0
挫傷	0	1 (7.0)	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.9)
糖尿病	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
頭痛	1 (8.3)	0	1 (3.8)	2 (15.1)	0	2 (7.9)	1 (6.9)
意識消失	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
片頭痛	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
不眠症	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.9)
皮膚炎	0	1 (7.0)	1 (3.8)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (8.3)	0	1 (3.8)	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
発疹	0	1 (7.0)	1 (3.8)	0	0	0	0
高血圧	0	1 (7.0)	1 (3.8)	0	0	0	0
赤血球減少症	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
回転性めまい	0	0	0	1 (7.5)	1 (8.2)	2 (7.9)	0
上腹部痛	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
便秘	0	0	0	0	2 (16.4)	2 (7.9)	1 (6.9)
下痢	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
腸炎	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
悪心	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	2 (13.8)
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
発熱	0	0	0	2 (15.1)	0	2 (7.9)	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (7.5)	1 (8.2)	2 (7.9)	0
膀胱炎	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	1 (6.9)
限局性感染	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	1 (6.9)
腎盂炎	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (6.9)
手骨折	0	0	0	0	0	0	1 (6.9)
半月板損傷	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0

	QVM149 High N=16 exp.=12.0 m (OccR)	QVM149 Medium N=16 exp.=14.3 m (OccR)	QVM149 pool N=32 exp.=26.4 m (OccR)	QMF149 High N=15 exp.=13.3 m (OccR)	QMF149 Medium N=15 exp.=12.2 m (OccR)	QMF149 pool N=30 exp.=25.4 m (OccR)	S/F N=16 exp.=14.5 m (OccR)
PT							
肋骨骨折	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
2型糖尿病	0	0	0	1 (7.5)	1 (8.2)	2 (7.9)	0
筋痙攣	0	0	0	2 (15.1)	2 (16.4)	4 (15.7)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	1 (6.9)
弾発指	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	0	0	1 (6.9)
脳梗塞	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
陰部そう痒症	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
腔出血	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
アレルギー性気管支炎	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
好酸球性肺炎	0	0	0	1 (7.5)	0	1 (3.9)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (6.9)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
湿疹	0	0	0	1 (7.5)	1 (8.2)	2 (7.9)	0
痒疹	0	0	0	0	1 (8.2)	1 (3.9)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.9)

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

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。

Table 7-4 最終解析での有害事象発現状況 (Asthma S-db, SAF)

	QVM High N=616 exp.=583.8 m (OccR)	QVM Medium N=617 exp.=575.9 m (OccR)	QVM Pool N=1233 exp.=1159.7 m (OccR)	QMF High N=613 exp.=578.9 m (OccR)	QMF Medium N=608 exp.=573.2 m (OccR)	QMF Pool N=1221 exp.=1152.0 m (OccR)	S/F N=618 exp.=575.6 m (OccR)
全有害事象	1600 (274.0)	1688 (293.1)	3288 (283.5)	1636 (282.6)	1727 (301.3)	3363 (291.9)	1921 (333.8)
副作用	68 (11.6)	73 (12.7)	141 (12.2)	62 (10.7)	62 (10.8)	124 (10.8)	83 (14.4)
死亡	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.7)	0	4 (0.3)	0
重篤な有害事象	64 (11.0)	75 (13.0)	139 (12.0)	71 (12.3)	56 (9.8)	127 (11.0)	50 (8.7)
投与中止に至った有害事象	14 (2.4)	31 (5.4)	45 (3.9)	23 (4.0)	22 (3.8)	45 (3.9)	29 (5.0)
臨床的に注目すべき有害事象	688 (117.8)	718 (124.7)	1406 (121.2)	755 (130.4)	792 (138.2)	1547 (134.3)	957 (166.3)
IAC により判定された重篤な 喘息転帰	8 (1.4)	18 (3.1)	26 (2.2)	14 (2.4)	9 (1.6)	23 (2.0)	7 (1.2)
IAC により評価された重篤な 脳心血管事象	11 (1.9)	7 (1.2)	18 (1.6)	16 (2.8)	15 (2.6)	31 (2.7)	3 (0.5)
IAC により MACE と判定され た重篤な脳心血管事象	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.3)	9 (1.6)	11 (1.0)	1 (0.2)
IAC により判定された心房細 動及び心房粗動	0	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.7)	4 (0.7)	8 (0.7)	3 (0.5)

PT	QVM High N=616 exp.=583.8 m (OccR)	QVM Medium N=617 exp.=575.9 m (OccR)	QVM Pool N=1233 exp.=1159.7 m (OccR)	QMF High N=613 exp.=578.9 m (OccR)	QMF Medium N=608 exp.=573.2 m (OccR)	QMF Pool N=1221 exp.=1152.0 m (OccR)	S/F N=618 exp.=575.6 m (OccR)
喘息	446 (76.4)	498 (86.5)	944 (81.4)	554 (95.7)	584 (101.9)	1138 (98.8)	722 (125.4)
上咽頭炎	82 (14.0)	102 (17.7)	184 (15.9)	93 (16.1)	90 (15.7)	183 (15.9)	117 (20.3)
気管支炎	68 (11.6)	66 (11.5)	134 (11.6)	51 (8.8)	58 (10.1)	109 (9.5)	70 (12.2)
上気道感染	46 (7.9)	60 (10.4)	106 (9.1)	66 (11.4)	65 (11.3)	131 (11.4)	67 (11.6)
頭痛	32 (5.5)	32 (5.6)	64 (5.5)	27 (4.7)	44 (7.7)	71 (6.2)	35 (6.1)
ウイルス性上気道感染	21 (3.6)	37 (6.4)	58 (5.0)	49 (8.5)	31 (5.4)	80 (6.9)	61 (10.6)
咳嗽	30 (5.1)	23 (4.0)	53 (4.6)	13 (2.2)	16 (2.8)	29 (2.5)	19 (3.3)
インフルエンザ	24 (4.1)	26 (4.5)	50 (4.3)	25 (4.3)	31 (5.4)	56 (4.9)	30 (5.2)
咽頭炎	26 (4.5)	21 (3.6)	47 (4.1)	22 (3.8)	19 (3.3)	41 (3.6)	23 (4.0)
ウイルス性気道感染	23 (3.9)	24 (4.2)	47 (4.1)	16 (2.8)	38 (6.6)	54 (4.7)	29 (5.0)
細菌性上気道感染	18 (3.1)	26 (4.5)	44 (3.8)	33 (5.7)	31 (5.4)	64 (5.6)	33 (5.7)
高血圧	20 (3.4)	23 (4.0)	43 (3.7)	17 (2.9)	19 (3.3)	36 (3.1)	27 (4.7)
アレルギー性鼻炎	22 (3.8)	19 (3.3)	41 (3.5)	11 (1.9)	19 (3.3)	30 (2.6)	26 (4.5)
発声障害	26 (4.5)	13 (2.3)	39 (3.4)	12 (2.1)	9 (1.6)	21 (1.8)	12 (2.1)
鼻炎	16 (2.7)	23 (4.0)	39 (3.4)	19 (3.3)	20 (3.5)	39 (3.4)	14 (2.4)
副鼻腔炎	15 (2.6)	21 (3.6)	36 (3.1)	10 (1.7)	22 (3.8)	32 (2.8)	14 (2.4)
発熱	23 (3.9)	12 (2.1)	35 (3.0)	12 (2.1)	12 (2.1)	24 (2.1)	20 (3.5)
背部痛	14 (2.4)	20 (3.5)	34 (2.9)	20 (3.5)	19 (3.3)	39 (3.4)	14 (2.4)
下気道感染	19 (3.3)	14 (2.4)	33 (2.8)	17 (2.9)	23 (4.0)	40 (3.5)	29 (5.0)
口腔咽頭痛	14 (2.4)	10 (1.7)	24 (2.1)	10 (1.7)	8 (1.4)	18 (1.6)	10 (1.7)
胃炎	15 (2.6)	7 (1.2)	22 (1.9)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	6 (1.0)
呼吸困難	6 (1.0)	14 (2.4)	20 (1.7)	3 (0.5)	6 (1.0)	9 (0.8)	3 (0.5)
ウイルス感染	13 (2.2)	6 (1.0)	19 (1.6)	6 (1.0)	5 (0.9)	11 (1.0)	5 (0.9)
気道感染	10 (1.7)	8 (1.4)	18 (1.6)	7 (1.2)	12 (2.1)	19 (1.6)	12 (2.1)
関節痛	2 (0.3)	15 (2.6)	17 (1.5)	5 (0.9)	12 (2.1)	17 (1.5)	10 (1.7)
尿路感染	11 (1.9)	5 (0.9)	16 (1.4)	10 (1.7)	10 (1.7)	20 (1.7)	17 (3.0)
急性副鼻腔炎	4 (0.7)	11 (1.9)	15 (1.3)	4 (0.7)	5 (0.9)	9 (0.8)	12 (2.1)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	7 (1.2)	8 (0.7)	5 (0.9)	9 (1.6)	14 (1.2)	12 (2.1)
重篤な有害事象							
喘息	9 (1.5)	20 (3.5)	29 (2.5)	14 (2.4)	8 (1.4)	22 (1.9)	9 (1.6)
肺炎	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	5 (0.9)
胆石症	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0
白内障	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象							
喘息	3 (0.5)	8 (1.4)	11 (0.9)	6 (1.0)	12 (2.1)	18 (1.6)	10 (1.7)
臨床的に注目すべき有害事象							
過敏症	510 (87.4)	552 (95.9)	1062 (91.6)	595 (102.8)	628 (109.6)	1223 (106.2)	789 (137.1)
免疫抑制	103 (17.6)	99 (17.2)	202 (17.4)	82 (14.2)	99 (17.3)	181 (15.7)	124 (21.5)
脳心血管事象	34 (5.8)	25 (4.3)	59 (5.1)	34 (5.9)	31 (5.4)	65 (5.6)	18 (3.1)
心不整脈：							

	QVM High N=616 exp.=583.8 m (OccR)	QVM Medium N=617 exp.=575.9 m (OccR)	QVM Pool N=1233 exp.=1159.7 m (OccR)	QMF High N=613 exp.=578.9 m (OccR)	QMF Medium N=608 exp.=573.2 m (OccR)	QMF Pool N=1221 exp.=1152.0 m (OccR)	S/F N=618 exp.=575.6 m (OccR)
頻脈性不整脈	8 (1.4)	3 (0.5)	11 (0.9)	8 (1.4)	3 (0.5)	11 (1.0)	4 (0.7)
異所性興奮	4 (0.7)	6 (1.0)	10 (0.9)	4 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	3 (0.5)
伝導異常	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (0.8)	4 (0.7)	8 (1.4)	12 (1.0)	1 (0.2)
非特異的不整脈	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (1.0)	4 (0.7)	10 (0.9)	3 (0.5)
突然死及び心突然死	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
再分極異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
虚血性心疾患	6 (1.0)	7 (1.2)	13 (1.1)	4 (0.7)	4 (0.7)	8 (0.7)	3 (0.5)
心不全	4 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0
脳血管事象	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	5 (0.9)	5 (0.9)	10 (0.9)	2 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.2)
喘息関連事象による挿 管、入院又は死亡	8 (1.4)	19 (3.3)	27 (2.3)	14 (2.4)	8 (1.4)	22 (1.9)	9 (1.6)
糖尿病及び高血糖	16 (2.7)	9 (1.6)	25 (2.2)	15 (2.6)	10 (1.7)	25 (2.2)	8 (1.4)
肝毒性	11 (1.9)	13 (2.3)	24 (2.1)	10 (1.7)	9 (1.6)	19 (1.6)	8 (1.4)
骨折	5 (0.9)	12 (2.1)	17 (1.5)	11 (1.9)	8 (1.4)	19 (1.6)	5 (0.9)
膀胱閉塞（尿閉）	2 (0.3)	5 (0.9)	7 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
奇異性気管支痙攣	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.2)
白内障	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	0
高コルチコイド症及び副 腎抑制	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
骨密度減少	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	2 (0.3)
緑内障及び眼圧上昇	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
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	1 (0.2)	0	1 (0.1)	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: 5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3QVMS, Table 2.1.1-7QVMS, Table 2.1.2-4QVMS, Table 2.1.3-3QVMS, Table 2.1.4-2QVMS, Table 2.1.5-5QVMS, Table 2.1.5-17QVMS, Table 2.1.5-22QVMS, Table 2.1.5-26QVMS

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

PT 及びリスクは QVM 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。

PT 別の有害事象は、いずれかの群で OccR が 2.0 以上の事象を示した。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、いずれかの群で OccR が 0.4 以上の事象を示した。

Table 7-5 最終解析での投与期間別の有害事象発現割合（Asthma S-db, SAF）

QVM 併合群 vs. QMF 併合群

Day of onset	QVM149 Pool (N=1233)												QMF149 Pool (N=1221)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
評価対象被験者数	1233		1233		1183		1145		1125		677		1221		1221		1179		1146		1113		666	
全有害事象	918	(74.5)	547	(44.4)	391	(33.1)	346	(30.2)	283	(25.2)	30	(4.4)	907	(74.3)	535	(43.8)	382	(32.4)	342	(29.8)	291	(26.1)	24	(3.6)
死亡	3	(0.2)	0		2	(0.2)	0		0		1	(0.1)	4	(0.3)	1	(0.1)	0		2	(0.2)	1	(0.1)	0	
死亡以外の重篤な有害事象	92	(7.5)	29	(2.4)	22	(1.9)	30	(2.6)	20	(1.8)	1	(0.1)	87	(7.1)	35	(2.9)	18	(1.5)	20	(1.7)	17	(1.5)	2	(0.3)
投与中止に至った有害事象	38	(3.1)	15	(1.2)	11	(0.9)	4	(0.3)	6	(0.5)	2	(0.3)	37	(3.0)	24	(2.0)	2	(0.2)	8	(0.7)	3	(0.3)	0	
喘息	495	(40.1)	217	(17.6)	118	(10.0)	88	(7.7)	68	(6.0)	4	(0.6)	524	(42.9)	255	(20.9)	111	(9.4)	88	(7.7)	67	(6.0)	3	(0.5)
上咽頭炎	141	(11.4)	45	(3.6)	40	(3.4)	35	(3.1)	20	(1.8)	1	(0.1)	137	(11.2)	66	(5.4)	29	(2.5)	23	(2.0)	18	(1.6)	1	(0.2)
気管支炎	97	(7.9)	40	(3.2)	25	(2.1)	15	(1.3)	15	(1.3)	2	(0.3)	90	(7.4)	30	(2.5)	20	(1.7)	26	(2.3)	14	(1.3)	0	
上気道感染	78	(6.3)	34	(2.8)	18	(1.5)	18	(1.6)	8	(0.7)	0		100	(8.2)	36	(2.9)	28	(2.4)	20	(1.7)	14	(1.3)	2	(0.3)
頭痛	53	(4.3)	18	(1.5)	13	(1.1)	8	(0.7)	13	(1.2)	1	(0.1)	58	(4.8)	18	(1.5)	19	(1.6)	9	(0.8)	12	(1.1)	0	
ウイルス性上気道感染	52	(4.2)	16	(1.3)	16	(1.4)	12	(1.0)	7	(0.6)	1	(0.1)	65	(5.3)	27	(2.2)	14	(1.2)	11	(1.0)	13	(1.2)	0	
咳嗽	43	(3.5)	13	(1.1)	8	(0.7)	14	(1.2)	8	(0.7)	0		25	(2.0)	10	(0.8)	5	(0.4)	6	(0.5)	4	(0.4)	0	
咽頭炎	43	(3.5)	20	(1.6)	7	(0.6)	5	(0.4)	10	(0.9)	1	(0.1)	39	(3.2)	10	(0.8)	6	(0.5)	12	(1.0)	10	(0.9)	1	(0.2)
インフルエンザ	40	(3.2)	17	(1.4)	7	(0.6)	8	(0.7)	8	(0.7)	0		50	(4.1)	19	(1.6)	5	(0.4)	14	(1.2)	12	(1.1)	0	
細菌性上気道感染	39	(3.2)	11	(0.9)	9	(0.8)	6	(0.5)	11	(1.0)	2	(0.3)	55	(4.5)	17	(1.4)	15	(1.3)	12	(1.0)	11	(1.0)	0	
発声障害	37	(3.0)	27	(2.2)	5	(0.4)	4	(0.3)	1	(0.1)	0		19	(1.6)	15	(1.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	
高血圧	37	(3.0)	9	(0.7)	8	(0.7)	13	(1.1)	5	(0.4)	2	(0.3)	31	(2.5)	13	(1.1)	9	(0.8)	7	(0.6)	1	(0.1)	1	(0.2)
アレルギー性鼻炎	36	(2.9)	7	(0.6)	10	(0.8)	7	(0.6)	12	(1.1)	0		24	(2.0)	7	(0.6)	5	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.6)	0	
ウイルス性気道感染	35	(2.8)	14	(1.1)	6	(0.5)	8	(0.7)	7	(0.6)	0		40	(3.3)	18	(1.5)	14	(1.2)	5	(0.4)	3	(0.3)	0	
副鼻腔炎	33	(2.7)	9	(0.7)	9	(0.8)	11	(1.0)	4	(0.4)	0		26	(2.1)	12	(1.0)	5	(0.4)	7	(0.6)	2	(0.2)	0	
鼻炎	32	(2.6)	13	(1.1)	8	(0.7)	8	(0.7)	3	(0.3)	0		37	(3.0)	9	(0.7)	7	(0.6)	9	(0.8)	12	(1.1)	0	
背部痛	31	(2.5)	13	(1.1)	8	(0.7)	4	(0.3)	6	(0.5)	0		34	(2.8)	13	(1.1)	9	(0.8)	6	(0.5)	6	(0.5)	0	
発熱	29	(2.4)	10	(0.8)	6	(0.5)	7	(0.6)	6	(0.5)	0		21	(1.7)	5	(0.4)	7	(0.6)	3	(0.3)	6	(0.5)	0	

QVM 併合群 vs. QMF 併合群

Day of onset	QVM149 Pool (N=1233)												QMF149 Pool (N=1221)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下気道感染	27	(2.2)	6	(0.5)	5	(0.4)	10	(0.9)	5	(0.4)	1	(0.1)	32	(2.6)	8	(0.7)	6	(0.5)	13	(1.1)	5	(0.4)	0	
関節痛	16	(1.3)	4	(0.3)	6	(0.5)	3	(0.3)	3	(0.3)	0		17	(1.4)	7	(0.6)	2	(0.2)	4	(0.3)	4	(0.4)	0	
尿路感染	15	(1.2)	5	(0.4)	7	(0.6)	2	(0.2)	1	(0.1)	0		19	(1.6)	8	(0.7)	7	(0.6)	0		4	(0.4)	0	

QVM 高用量群 vs. S/F 群

Day of onset	QVM High (N=616)												S/F (N=618)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
評価対象被験者数	616		616		595		575		568		345		618		618		585		571		557		329	
全有害事象	458	(74.4)	261	(42.4)	184	(30.9)	177	(30.8)	145	(25.5)	13	(3.8)	487	(78.8)	292	(47.2)	212	(36.2)	188	(32.9)	135	(24.2)	9	(2.7)
死亡	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.3)	0		0		0		0		0		0	
死亡以外の重篤な有害事象	44	(7.1)	12	(1.9)	8	(1.3)	17	(3.0)	11	(1.9)	1	(0.3)	39	(6.3)	15	(2.4)	11	(1.9)	9	(1.6)	5	(0.9)	1	(0.3)
投与中止に至った有害事象	13	(2.1)	6	(1.0)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.3)	21	(3.4)	12	(1.9)	3	(0.5)	5	(0.9)	1	(0.2)	0	
喘息	247	(40.1)	102	(16.6)	61	(10.3)	46	(8.0)	35	(6.2)	3	(0.9)	309	(50.0)	152	(24.6)	78	(13.3)	43	(7.5)	35	(6.3)	1	(0.3)
上咽頭炎	64	(10.4)	20	(3.2)	20	(3.4)	14	(2.4)	9	(1.6)	1	(0.3)	83	(13.4)	29	(4.7)	22	(3.8)	18	(3.2)	14	(2.5)	0	
気管支炎	49	(8.0)	17	(2.8)	13	(2.2)	8	(1.4)	10	(1.8)	1	(0.3)	55	(8.9)	14	(2.3)	17	(2.9)	12	(2.1)	12	(2.2)	0	
上気道感染	33	(5.4)	13	(2.1)	8	(1.3)	9	(1.6)	3	(0.5)	0		52	(8.4)	20	(3.2)	13	(2.2)	12	(2.1)	6	(1.1)	1	(0.3)
咳嗽	24	(3.9)	4	(0.6)	6	(1.0)	9	(1.6)	5	(0.9)	0		15	(2.4)	5	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.4)	5	(0.9)	0	
発声障害	24	(3.9)	16	(2.6)	4	(0.7)	3	(0.5)	1	(0.2)	0		12	(1.9)	3	(0.5)	5	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.2)	0	
頭痛	23	(3.7)	9	(1.5)	5	(0.8)	2	(0.3)	6	(1.1)	1	(0.3)	25	(4.0)	8	(1.3)	4	(0.7)	5	(0.9)	8	(1.4)	0	
咽頭炎	22	(3.6)	11	(1.8)	3	(0.5)	4	(0.7)	4	(0.7)	0		20	(3.2)	4	(0.6)	8	(1.4)	4	(0.7)	4	(0.7)	0	
ウイルス性上気道感染	21	(3.4)	7	(1.1)	4	(0.7)	4	(0.7)	6	(1.1)	0		47	(7.6)	21	(3.4)	9	(1.5)	9	(1.6)	7	(1.3)	1	(0.3)
インフルエンザ	19	(3.1)	9	(1.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	7	(1.2)	0		25	(4.0)	8	(1.3)	6	(1.0)	5	(0.9)	6	(1.1)	0	
アレルギー性鼻炎	19	(3.1)	4	(0.6)	6	(1.0)	3	(0.5)	6	(1.1)	0		20	(3.2)	9	(1.5)	6	(1.0)	2	(0.4)	3	(0.5)	0	
ウイルス性気道感染	18	(2.9)	6	(1.0)	2	(0.3)	6	(1.0)	4	(0.7)	0		22	(3.6)	7	(1.1)	6	(1.0)	3	(0.5)	6	(1.1)	0	
発熱	17	(2.8)	6	(1.0)	2	(0.3)	6	(1.0)	3	(0.5)	0		15	(2.4)	6	(1.0)	3	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.4)	0	
細菌性上気道感染	17	(2.8)	5	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.3)	6	(1.1)	2	(0.6)	29	(4.7)	12	(1.9)	7	(1.2)	5	(0.9)	5	(0.9)	0	
高血圧	16	(2.6)	5	(0.8)	3	(0.5)	5	(0.9)	2	(0.4)	1	(0.3)	23	(3.7)	7	(1.1)	4	(0.7)	10	(1.8)	2	(0.4)	0	
下気道感染	14	(2.3)	1	(0.2)	5	(0.8)	6	(1.0)	2	(0.4)	0		24	(3.9)	12	(1.9)	4	(0.7)	5	(0.9)	3	(0.5)	0	
副鼻腔炎	14	(2.3)	4	(0.6)	2	(0.3)	5	(0.9)	3	(0.5)	0		14	(2.3)	5	(0.8)	2	(0.3)	5	(0.9)	2	(0.4)	0	
背部痛	13	(2.1)	5	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.7)	0		14	(2.3)	5	(0.8)	4	(0.7)	3	(0.5)	2	(0.4)	0	
鼻炎	12	(1.9)	4	(0.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	0		12	(1.9)	2	(0.3)	3	(0.5)	4	(0.7)	3	(0.5)	0	
尿路感染	10	(1.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		14	(2.3)	5	(0.8)	2	(0.3)	5	(0.9)	2	(0.4)	0	

QVM 高用量群 vs. S/F 群

	QVM High (N=616)												S/F (N=618)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
Day of onset	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
關節痛	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0		10	(1.6)	4	(0.6)	3	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	

QVM 高用量群 vs. QMF 高用量群

Day of onset	QVM High (N=616)												QMF High (N=613)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
評価対象被験者数	616		616		595		575		568		345		613		613		591		576		561		330	
全有害事象	458	(74.4)	261	(42.4)	184	(30.9)	177	(30.8)	145	(25.5)	13	(3.8)	454	(74.1)	266	(43.4)	196	(33.2)	162	(28.1)	144	(25.7)	13	(3.9)
死亡	2	(0.3)	0		1	(0.2)	0		0		1	(0.3)	4	(0.7)	1	(0.2)	0		2	(0.3)	1	(0.2)	0	
死亡以外の重篤な有害事象	44	(7.1)	12	(1.9)	8	(1.3)	17	(3.0)	11	(1.9)	1	(0.3)	49	(8.0)	22	(3.6)	7	(1.2)	10	(1.7)	10	(1.8)	1	(0.3)
投与中止に至った有害事象	13	(2.1)	6	(1.0)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.3)	18	(2.9)	11	(1.8)	0		5	(0.9)	2	(0.4)	0	
喘息	247	(40.1)	102	(16.6)	61	(10.3)	46	(8.0)	35	(6.2)	3	(0.9)	256	(41.8)	117	(19.1)	55	(9.3)	46	(8.0)	37	(6.6)	1	(0.3)
上咽頭炎	64	(10.4)	20	(3.2)	20	(3.4)	14	(2.4)	9	(1.6)	1	(0.3)	73	(11.9)	35	(5.7)	15	(2.5)	12	(2.1)	10	(1.8)	1	(0.3)
気管支炎	49	(8.0)	17	(2.8)	13	(2.2)	8	(1.4)	10	(1.8)	1	(0.3)	46	(7.5)	11	(1.8)	14	(2.4)	12	(2.1)	9	(1.6)	0	
上気道感染	33	(5.4)	13	(2.1)	8	(1.3)	9	(1.6)	3	(0.5)	0		52	(8.5)	20	(3.3)	14	(2.4)	11	(1.9)	6	(1.1)	1	(0.3)
咳嗽	24	(3.9)	4	(0.6)	6	(1.0)	9	(1.6)	5	(0.9)	0		11	(1.8)	5	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	
発声障害	24	(3.9)	16	(2.6)	4	(0.7)	3	(0.5)	1	(0.2)	0		10	(1.6)	9	(1.5)	1	(0.2)	0		0		0	
頭痛	23	(3.7)	9	(1.5)	5	(0.8)	2	(0.3)	6	(1.1)	1	(0.3)	24	(3.9)	10	(1.6)	11	(1.9)	1	(0.2)	2	(0.4)	0	
咽頭炎	22	(3.6)	11	(1.8)	3	(0.5)	4	(0.7)	4	(0.7)	0		20	(3.3)	4	(0.7)	2	(0.3)	7	(1.2)	7	(1.2)	0	
ウイルス性上気道感染	21	(3.4)	7	(1.1)	4	(0.7)	4	(0.7)	6	(1.1)	0		38	(6.2)	17	(2.8)	5	(0.8)	8	(1.4)	8	(1.4)	0	
インフルエンザ	19	(3.1)	9	(1.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	7	(1.2)	0		23	(3.8)	8	(1.3)	2	(0.3)	8	(1.4)	5	(0.9)	0	
アレルギー性鼻炎	19	(3.1)	4	(0.6)	6	(1.0)	3	(0.5)	6	(1.1)	0		9	(1.5)	4	(0.7)	2	(0.3)	0		3	(0.5)	0	
ウイルス性気道感染	18	(2.9)	6	(1.0)	2	(0.3)	6	(1.0)	4	(0.7)	0		11	(1.8)	5	(0.8)	4	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
発熱	17	(2.8)	6	(1.0)	2	(0.3)	6	(1.0)	3	(0.5)	0		11	(1.8)	5	(0.8)	4	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
細菌性上気道感染	17	(2.8)	5	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.3)	6	(1.1)	2	(0.6)	27	(4.4)	7	(1.1)	9	(1.5)	6	(1.0)	5	(0.9)	0	
高血圧	16	(2.6)	5	(0.8)	3	(0.5)	5	(0.9)	2	(0.4)	1	(0.3)	14	(2.3)	4	(0.7)	7	(1.2)	3	(0.5)	0		0	
下気道感染	14	(2.3)	1	(0.2)	5	(0.8)	6	(1.0)	2	(0.4)	0		14	(2.3)	2	(0.3)	2	(0.3)	8	(1.4)	2	(0.4)	0	
副鼻腔炎	14	(2.3)	4	(0.6)	2	(0.3)	5	(0.9)	3	(0.5)	0		9	(1.5)	3	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	
背部痛	13	(2.1)	5	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.7)	0		18	(2.9)	8	(1.3)	4	(0.7)	2	(0.3)	4	(0.7)	0	
鼻炎	12	(1.9)	4	(0.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	0		17	(2.8)	4	(0.7)	3	(0.5)	5	(0.9)	5	(0.9)	0	
尿路感染	10	(1.6)	3	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)	0		10	(1.6)	4	(0.7)	4	(0.7)	0		2	(0.4)	0	

QVM 高用量群 vs. QMF 高用量群

	QVM High (N=616)												QMF High (N=613)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
Day of onset	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
關節痛	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		0		5	(0.8)	1	(0.2)	0		2	(0.3)	2	(0.4)	0	

QVM 中用量群 vs. QMF 中用量群

Day of onset	QVM Medium (N=617)												QMF Medium (N=608)											
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
評価対象被験者数	617		617		588		570		557		332		608		608		588		570		552		336	
全有害事象	460	(74.6)	286	(46.4)	207	(35.2)	169	(29.6)	138	(24.8)	17	(5.1)	453	(74.5)	269	(44.2)	186	(31.6)	180	(31.6)	147	(26.6)	11	(3.3)
死亡	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
死亡以外の重篤な有害事象	48	(7.8)	17	(2.8)	14	(2.4)	13	(2.3)	9	(1.6)	0		38	(6.3)	13	(2.1)	11	(1.9)	10	(1.8)	7	(1.3)	1	(0.3)
投与中止に至った有害事象	25	(4.1)	9	(1.5)	8	(1.4)	2	(0.4)	5	(0.9)	1	(0.3)	19	(3.1)	13	(2.1)	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	0	
喘息	248	(40.2)	115	(18.6)	57	(9.7)	42	(7.4)	33	(5.9)	1	(0.3)	268	(44.1)	138	(22.7)	56	(9.5)	42	(7.4)	30	(5.4)	2	(0.6)
上咽頭炎	77	(12.5)	25	(4.1)	20	(3.4)	21	(3.7)	11	(2.0)	0		64	(10.5)	31	(5.1)	14	(2.4)	11	(1.9)	8	(1.4)	0	
気管支炎	48	(7.8)	23	(3.7)	12	(2.0)	7	(1.2)	5	(0.9)	1	(0.3)	44	(7.2)	19	(3.1)	6	(1.0)	14	(2.5)	5	(0.9)	0	
上気道感染	45	(7.3)	21	(3.4)	10	(1.7)	9	(1.6)	5	(0.9)	0		48	(7.9)	16	(2.6)	14	(2.4)	9	(1.6)	8	(1.4)	1	(0.3)
ウイルス性上気道感染	31	(5.0)	9	(1.5)	12	(2.0)	8	(1.4)	1	(0.2)	1	(0.3)	27	(4.4)	10	(1.6)	9	(1.5)	3	(0.5)	5	(0.9)	0	
頭痛	30	(4.9)	9	(1.5)	8	(1.4)	6	(1.1)	7	(1.3)	0		34	(5.6)	8	(1.3)	8	(1.4)	8	(1.4)	10	(1.8)	0	
細菌性上気道感染	22	(3.6)	6	(1.0)	7	(1.2)	4	(0.7)	5	(0.9)	0		28	(4.6)	10	(1.6)	6	(1.0)	6	(1.1)	6	(1.1)	0	
高血圧	21	(3.4)	4	(0.6)	5	(0.9)	8	(1.4)	3	(0.5)	1	(0.3)	17	(2.8)	9	(1.5)	2	(0.3)	4	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.3)
インフルエンザ	21	(3.4)	8	(1.3)	5	(0.9)	7	(1.2)	1	(0.2)	0		27	(4.4)	11	(1.8)	3	(0.5)	6	(1.1)	7	(1.3)	0	
咽頭炎	21	(3.4)	9	(1.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	6	(1.1)	1	(0.3)	19	(3.1)	6	(1.0)	4	(0.7)	5	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.3)
鼻炎	20	(3.2)	9	(1.5)	5	(0.9)	4	(0.7)	2	(0.4)	0		20	(3.3)	5	(0.8)	4	(0.7)	4	(0.7)	7	(1.3)	0	
咳嗽	19	(3.1)	9	(1.5)	2	(0.3)	5	(0.9)	3	(0.5)	0		14	(2.3)	5	(0.8)	2	(0.3)	4	(0.7)	3	(0.5)	0	
副鼻腔炎	19	(3.1)	5	(0.8)	7	(1.2)	6	(1.1)	1	(0.2)	0		17	(2.8)	9	(1.5)	2	(0.3)	5	(0.9)	1	(0.2)	0	
背部痛	18	(2.9)	8	(1.3)	6	(1.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	0		16	(2.6)	5	(0.8)	5	(0.9)	4	(0.7)	2	(0.4)	0	
ウイルス性気道感染	17	(2.8)	8	(1.3)	4	(0.7)	2	(0.4)	3	(0.5)	0		29	(4.8)	13	(2.1)	10	(1.7)	4	(0.7)	2	(0.4)	0	
アレルギー性鼻炎	17	(2.8)	3	(0.5)	4	(0.7)	4	(0.7)	6	(1.1)	0		15	(2.5)	3	(0.5)	3	(0.5)	5	(0.9)	4	(0.7)	0	
関節痛	14	(2.3)	3	(0.5)	5	(0.9)	3	(0.5)	3	(0.5)	0		12	(2.0)	6	(1.0)	2	(0.3)	2	(0.4)	2	(0.4)	0	
発声障害	13	(2.1)	11	(1.8)	1	(0.2)	1	(0.2)	0		0		9	(1.5)	6	(1.0)	0		1	(0.2)	2	(0.4)	0	
下気道感染	13	(2.1)	5	(0.8)	0		4	(0.7)	3	(0.5)	1	(0.3)	18	(3.0)	6	(1.0)	4	(0.7)	5	(0.9)	3	(0.5)	0	
発熱	12	(1.9)	4	(0.6)	4	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.5)	0		10	(1.6)	0		3	(0.5)	2	(0.4)	5	(0.9)	0	

QVM 中用量群 vs. QMF 中用量群

Day of onset	QVM Medium (N=617)											QMF Medium (N=608)												
	Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later		Total		To Month 3		Month 4 to 6		Month 7 to 9		Month 10 to 12		Month 13 or later	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尿路感染	5	(0.8)	2	(0.3)	3	(0.5)	0		0		0		9	(1.5)	4	(0.7)	3	(0.5)	0		2	(0.4)	0	

Source: 5.3.5.3-5-SCS Appendix 2J-Table 2.1.5-30QVMS

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 を、QVM 群の発現割合の降順に示した。

評価対象被験者数は、有害事象発現の at risk 被験者数とした。

PT 別の発現割合では、複数の投与期間で同一の PT が発現した被験者は、当該 PT が最初に発現した投与期間でのみ集計した。

Table 7-6 最終解析での有害事象発現状況 (Asthma S-db, SAF, 日本人)

	QVM High N=16 exp.=13.3 m (OccR)	QVM Medium N=16 exp.=15.6 m (OccR)	QVM Pool N=32 exp.=28.9 m (OccR)	QMF High N=15 exp.=14.5 m (OccR)	QMF Medium N=15 exp.=13.1 m (OccR)	QMF Pool N=30 exp.=27.6 m (OccR)	S/F N=16 exp.=16.0 m (OccR)
全有害事象	58 (435.6)	50 (320.5)	108 (373.5)	64 (441.3)	74 (566.5)	138 (500.6)	68 (424.7)
副作用	1 (7.5)	3 (19.2)	4 (13.8)	3 (20.7)	7 (53.6)	10 (36.3)	2 (12.5)
死亡*	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象*	0	n=2	n=2	n=1	n=1	n=2	n=1
投与中止に至った有害事象*	0	n=1	n=1	0	n=1	n=1	0
臨床的に注目すべき有害事象	22 (165.2)	28 (179.5)	50 (172.9)	33 (227.5)	38 (290.9)	71 (257.6)	44 (274.8)
IACにより判定された重篤な喘息転帰*	0	n=1	n=1	0	0	0	0
IACにより評価された重篤な脳心血管事象*	0	0	0	0	n=1	n=1	0
IACにより MACE と判定された重篤な脳心血管事象*	0	0	0	0	0	0	0
IACにより判定された心房細動及び心房粗動*	0	0	0	0	0	0	0
PT							
喘息	13 (97.6)	25 (160.3)	38 (131.4)	25 (172.4)	30 (229.7)	55 (199.5)	38 (237.3)
上咽頭炎	9 (67.6)	9 (57.7)	18 (62.3)	5 (34.5)	6 (45.9)	11 (39.9)	12 (74.9)
気管支炎	5 (37.6)	1 (6.4)	6 (20.8)	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
咽頭炎	4 (30.0)	1 (6.4)	5 (17.3)	2 (13.8)	1 (7.7)	3 (10.9)	2 (12.5)
頭位性回転性めまい	1 (7.5)	2 (12.8)	3 (10.4)	0	0	0	0
背部痛	2 (15.0)	1 (6.4)	3 (10.4)	0	0	0	0
動悸	2 (15.0)	0	2 (6.9)	0	0	0	0
発声障害	0	2 (12.8)	2 (6.9)	2 (13.8)	2 (15.3)	4 (14.5)	0
狭心症	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
心不全	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
突発性難聴	1 (7.5)	0	1 (3.5)	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
涙液分泌低下	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	0
小腸炎	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
倦怠感	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
浮腫	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	1 (7.7)	1 (3.6)	1 (6.2)
胃腸炎	1 (7.5)	0	1 (3.5)	3 (20.7)	1 (7.7)	4 (14.5)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
中耳炎	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
レンサ球菌感染	1 (7.5)	0	1 (3.5)	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
上気道感染	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	4 (30.6)	4 (14.5)	1 (6.2)
挫傷	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	1 (6.2)
糖尿病	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0

	QVM High N=16 exp.=13.3 m (OccR)	QVM Medium N=16 exp.=15.6 m (OccR)	QVM Pool N=32 exp.=28.9 m (OccR)	QMF High N=15 exp.=14.5 m (OccR)	QMF Medium N=15 exp.=13.1 m (OccR)	QMF Pool N=30 exp.=27.6 m (OccR)	S/F N=16 exp.=16.0 m (OccR)
弾発指	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
頭痛	1 (7.5)	0	1 (3.5)	2 (13.8)	0	2 (7.3)	1 (6.2)
意識消失	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
片頭痛	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
不眠症	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	1 (6.2)
皮脂欠乏症	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
発疹	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	0
高血圧	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	0
赤血球減少症	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
回転性めまい	0	0	0	1 (6.9)	1 (7.7)	2 (7.3)	0
上腹部痛	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
便秘	0	0	0	0	2 (15.3)	2 (7.3)	1 (6.2)
下痢	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
腸炎	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
悪心	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
発熱	0	0	0	2 (13.8)	0	2 (7.3)	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (6.9)	1 (7.7)	2 (7.3)	0
膀胱炎	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	1 (6.2)
限局性感染	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	1 (6.2)
腎盂炎	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (6.2)
手骨折	0	0	0	0	0	0	1 (6.2)
半月板損傷	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
2型糖尿病	0	0	0	1 (6.9)	1 (7.7)	2 (7.3)	0
筋痙攣	0	0	0	2 (13.8)	2 (15.3)	4 (14.5)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0

	QVM High N=16 exp.=13.3 m (OccR)	QVM Medium N=16 exp.=15.6 m (OccR)	QVM Pool N=32 exp.=28.9 m (OccR)	QMF High N=15 exp.=14.5 m (OccR)	QMF Medium N=15 exp.=13.1 m (OccR)	QMF Pool N=30 exp.=27.6 m (OccR)	S/F N=16 exp.=16.0 m (OccR)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	1 (6.2)
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	0	0	1 (6.2)
脳梗塞	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
陰部そう痒症	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
腔出血	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
アレルギー性気管支炎	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
好酸球性肺炎	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (6.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
湿疹	0	0	0	1 (6.9)	1 (7.7)	2 (7.3)	0
痒疹	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.2)
臨床的に注目すべき有害事象							
過敏症	14 (105.2)	27 (173.1)	41 (141.8)	29 (200.0)	35 (267.9)	64 (232.2)	42 (262.3)
免疫抑制	5 (37.6)	1 (6.4)	6 (20.8)	2 (13.8)	0	2 (7.3)	1 (6.2)
脳心血管事象	2 (15.0)	0	2 (6.9)	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
虚血性心疾患	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
心不全	1 (7.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0
脳血管事象	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
喘息関連事象による挿管、入院又は死亡	0	1 (6.4)	1 (3.5)	0	0	0	0
糖尿病及び高血糖	1 (7.5)	0	1 (3.5)	1 (6.9)	1 (7.7)	2 (7.3)	0
骨折	0	0	0	1 (6.9)	0	1 (3.6)	1 (6.2)
骨密度減少	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0

Source: 5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-3fQVMS, Table 2.1.1-7QVMS-J, Table 2.1.5-5QVMS-J, 5.3.5.1-1-B2302 試験-Listing 14.3.2-1.1-最終解析, Listing 14.3.2-1.2-最終解析, Listing 14.3.2-1.3-最終解析, Listing 14.3.2-1.5-最終解析, Listing 14.3.2-1.8-最終解析, Listing 14.3.2-1.9-最終解析

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

PT 及びリスクは QVM 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。

*日本人部分集団での集計を実施していないため，発現被験者数（n）を提示した。

2.7.5 参考文献

目次

目次	2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」 で使用した参考文献.....	3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」 で使用した参考文献.....	3
3 2.7.3 「臨床的有効性」 で使用した参考文献.....	4
4 2.7.4 「臨床的安全性」 で使用した参考文献.....	5

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

[Affrime MB, Cuss F, Padhi D, et al. (2000a)] Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol*; 40(11):1227-36.

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

[Derendorf H, Daley-Yates PT, Pierre LN, et al. (2002)] Bioavailability and metabolism of mometasone furoate: pharmacology versus methodology. *J Clin Pharmacol*; 42(4):383-7.

[Dolovich MA (2000)] Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care*; 45(6):597-608.

アズマネックスツイストヘラー100µg 60 吸入、200µg 60 吸入 医薬品インタビューフォーム (internet) Available from:

<http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/170050_2290703G1020_1_007_1F.pdf> 2019 年 4 月改訂 (Accessed 28-May-2019). (available upon request)

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

[Affrime MB, Kosoglou T, Thonoor CM, et al. (2000b)] Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses. *Chest*; 118(6):1538-46.

Asmanex[®] HFA NDA 205641 Clinical Pharmacology Review (internet) Available from:

<<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM398609.pdf>> (Accessed 7-June-2019). (available upon request)

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

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

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

[Dolovich MA (2000)] Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care*; 45(6):597-608.

[GINA (2018)] Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update).

(Internet) Available from:

<<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>> (Accessed 20 February 2019).

[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.

[Kaltiala E, Penttilä A, Vapaatalo H, et al. (1974)] The fate of intravenous (3H)glycopyrrolate in man. *J Pharm Pharmacol*; 26(5):352-4.

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

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

[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.

アズマネックスツイストヘラー100µg 60 吸入、200µg 60 吸入 医薬品インタビューフォーム
2019 年 4 月改訂 (internet) Available from:

<http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/170050_2290703G1020_1_007_1F.pdf> (Accessed 28 May 2019). (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. (2011)] Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J*; 53(6):894-913.

[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 (2015) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update). (available upon request)

GINA (2016) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). (available upon request)

[GINA (2018)] Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). (Internet) Available from:

<<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>> (Accessed 20 February 2019).

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

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

[Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. (1994)] Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*; 47(1):81-7.

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

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

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

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

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[GINA (2018)] Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update).

(Internet) Available from:

<<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>> (Accessed 20 February 2019).

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

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