2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 7
1 生物薬剤学試験 9
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 9
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 10
1.2.1 E2101 試験（評価資料） 10
2 臨床薬物動態（PK）試験 30
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 30
2.1.1 E1101 試験（評価資料） 30
2.1.2 E2102 試験（評価資料） 48
2.1.3 B1101 試験（評価資料） 65
2.1.4 B2102 試験（評価資料） 88
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 105
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 105
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 105
3 臨床薬力学（PD）試験 106
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 106
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 107
3.2.1 E2203 試験（評価資料） 107
3.2.2 QVA149A2210 試験（参考資料） 129
3.2.3 B2357 試験（参考資料） 144
3.2.4 B2203 試験（評価資料） 158
3.2.5 D2301 試験（参考資料） 175
3.2.6 B2204 試験（評価資料） 186
3.2.7 E2201 試験（評価資料） 207
3.2.8 B2208 試験（評価資料） 233
3.2.9 B2209 試験（評価資料） 249
4 有効性及び安全性試験 265
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 265
4.1.1 B2302 試験（評価資料） 265
4.1.2 B2301 試験（評価資料） 382
4.2 非対照試験 481
4.2.1 B1304 試験（評価資料） 481
4.3 その他の臨床試験 505
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 506

略号一覧

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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DALY	disability-adjusted life years	障害調整生存年
DPI	dry powder inhaler	ドライパウダー吸入器
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERS	European Respiratory Society	—
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEF	forced expiratory flow	努力呼気流量
$FEF_{25-75\%}$	forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity	FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量
FeNO	fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
Fgi	fraction of systemic bioavailability due to gastrointestinal absorption	全身バイオアベイラビリティに対する消化管吸収の割合
Flung	fraction of systemic bioavailability due to pulmonary absorption	全身バイオアベイラビリティに対する肺吸収の割合
FPM	fine particle mass	気管支へ到達可能な微粒子量
Frel	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
Frel,cc	relative bioavailability in the presence of activated charcoal	活性炭併用下での相対的バイオアベイラビリティ
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA	Global Initiative for Asthma	—
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位用語
IAC	independent adjudication committee	独立判定委員会
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IEC	independent ethics committee	独立倫理委員会
IL	interleukin	インターロイキン
IR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で調整した有害事象発現被験者数
IRB	institutional review board	治験審査委員会
ITT	intention-to-treat	—
JGL	Asthma Prevention and Management Guideline	喘息予防・管理ガイドライン
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LMM	linear mixed model	線形混合モデル
LS mean	least square mean	最小二乗平均
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
MACE	major adverse cardiovascular event	主要な心血管イベント
MAR	missing at random	—
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MDI	metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MMRM	mixed model for repeated measure	反復測定混合
NA	not applicable	該当なし
NE	not evaluated	未評価
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
OccR	exposure adjusted occurrence rate	曝露期間で調整した有害事象発現件数
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDCO	Paediatric Committee of the European Medicines Agency	欧州医薬品庁小児用医薬品委員会
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
Racc	accumulation ratio	累積係数
RAN	randomized population	ランダム化された対象集団
REB	Research Ethics Board	研究倫理委員会
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SABA	short acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
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)
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 • モメタゾン／インダカテロール酢酸塩の配合剤：QMF149 又は QMF • モメタゾン／インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウムの配合剤：QVM149 又は QVM • フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロールキシナホ酸塩の配合剤：F/S
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（F/S 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 ICS/LABA 及び ICS/LABA/LAMA 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	80/150	なし	200
中用量	160/150	80/150/50	400
高用量	320/150	160/150/50	800

QVM の申請用法用量及び各有効成分の製品情報：

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

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 160/150 又は QMF medium	
		QMF 高用量群	QMF 320/150 又は QMF high	
		QMF 中高用量併合群	QMF medium + high	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		MF 中用量群	MF 400 又は MF medium	
		MF 高用量群	MF 800 又は MF high	
		MF 中高用量併合群	MF medium + high	MF 中用量群と高用量群の試験内の併合
		F/S 群	F/S 500/50 又は F/S	
	B2302	QVM 中用量群	QVM medium	
		QVM 高用量群	QVM high	
		QVM 併合群	QVM pool	QVM 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		QMF 中用量群	QMF medium	
		QMF 高用量群	QMF high	
		QMF 併合群	QMF pool	QMF 中用量群と高用量群の試験内の併合（安全性のみ）
		F/S 群	F/S 500/50 又は F/S	
	B1304	QVM 高用量群	QVM 160/150/50 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 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 E2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-E2101 試験

試験の標題

An open-label, single-dose, two-part study to compare systemic exposure to mometasone furoate when delivered by oral inhalation via the Concept1 and Twisthaler® devices and to determine the effect of activated charcoal on the absorption of mometasone furoate delivered via the Concept1 device

治験実施医療機関

1 医療機関（スウェーデン）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

パート 1

- 以下の 2 つの用法で単回吸入投与したときのモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）の全身曝露を，相対的バイオアベイラビリティに着目して比較する。
  - Concept1 による MF の用量漸増投与
  - ツイストヘラーによる MF 400 μg の投与

パート 2

- 活性炭の併用又は非併用下で Concept1 により単回投与したときの，MF の全身曝露に対する肺吸収／消化管吸収の寄与を評価する。

副次目的

- 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安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 薬物代謝及び薬物標的経路に関連する遺伝子変異が，MF に対して異なる反応をもたらすのかどうかを検討するため，同意が得られたすべての健康被験者を対象として探索的な薬理遺伝学評価を実施する。

試験方法

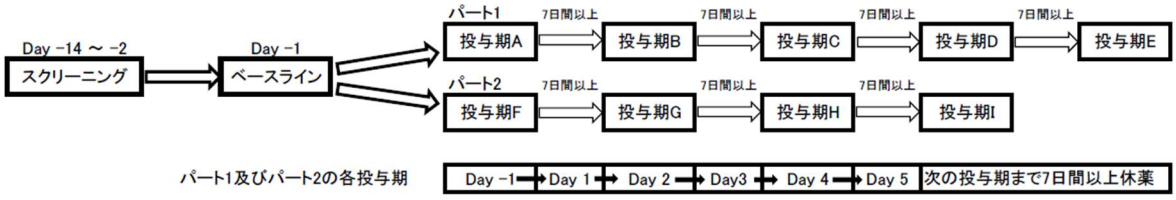
本試験は，健康被験者を対象とする非盲検，単回投与，2 パート試験である。試験デザインを Figure 1-1 に示す。本試験は，スクリーニング期（14 日間），ベースライン来院（Day −1），パート 1（5 投与期，1 投与順序クロスオーバー試験），及びパート 2（最長 4 投与期，1 投与順序クロスオーバー試験）から構成された。治験薬は各パートの各期の Day 1 の午前 7～10 時に絶食下で単回吸入投与し，次の投与期まで 7 日間以上休薬した。

パート 1 では，投与期 A に MF 400 µg をツイストヘラーで単回吸入投与し，投与期 B，C，D，及び E に MF 50 µg，100 µg，200 µg，及び 400 µg の漸増用量をそれぞれ Concept1 で単回吸入投与した。

パート 2 は 2 期で終了となり，投与期 F 及び G に MF 800 µg（活性炭非併用），MF 800 µg（活性炭併用）をそれぞれ経口投与した。続く投与期 H 及び I には，活性炭の非併用又は併用下で Concept1 により MF を単回吸入投与する計画であった。治験実施計画書の規定に従い，投与期 G の終了後に実施した PK データの中間評価の結果，MF の消化管吸収の活性炭による完全阻害* が示されなかったことから，投与期 H 及び I は実施しなかった。

*活性炭併用下で MF を経口投与したときの全身曝露（AUC0-24h）が，活性炭非併用下の全身曝露と比べて平均で 85%以上低下した場合に，完全阻害されるとした。

Figure 1-1　　試験デザイン（E2101 試験）



Source：Figure 9-1

被験者はパート 1 又はパート 2 のいずれかに割付けられた。パート 2 の投与期 H 及び I は，計画したが実施しなかった。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：32 名（パート 1：24 名，パート 2：8 名）

被験者数設定の根拠

パート 1 の被験者数は，Concept1 で投与した MF（以下，MF Concept1）には線形モデルを適用することができず，各用量の相対的バイオアベイラビリティを解析するというシナリオに基づき算出した。なお，MF Concept1 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）パラメータに線形モデルを適用可能な場合には，ばらつきは小さくなり十分な検出力が得られる。被験者数を 18 名とした場合，MF の AUClast の幾何平均値の比［MF Concept1（test）／ツイストヘラーで投与した MF（以下，MF ツイストヘラー）（standard）］を 1.0，対数変換後の差の標準偏差を 0.391 と仮定すると，2 つの帰無仮説「MF の AUClast の幾何平均値の比（MF Concept1／MF ツイストヘラー）が 0.75

未満である」及び「MF の AUClast の幾何平均値の比（MF Concept1／MF ツイストヘラー）が 1.33 を超える」は，いずれも検出力 80%で棄却される（p □ 0.05，片側）。被験者の脱落を考慮し，パート 1 の被験者数を 24 名と設定した。

パート 2 では，被験者数を 6 名として，AUClast の幾何平均値の比［活性炭併用下で MF を経口投与したとき（test）／活性炭非併用下で MF を経口投与したとき（standard）］を 0.90，対数変換後の差の標準偏差を 0.390 と仮定すると（QMF149A2206 試験の結果に基づく），帰無仮説「MF の AUClast の幾何平均値の比（活性炭併用／活性炭非併用）が 0.50 未満である」は，検出力 80%でいずれも棄却される（p □ 0.05，片側）。被験者の脱落を考慮し，パート 2 の被験者数を 8 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 18～45 歳の男女
- 組入れ時の体重が 50 kg 以上で，体格指数（body mass index，BMI）が 18～32.0 kg/m^2 の者

用量及び投与方法

パート 1

投与期 A，B，C，D，及び E の Day 1 に，午前 0 時から絶食後，午前 7～10 時に以下の治験薬を吸入投与し，投与約 4 時間後まで絶食した。

- 投与期 A：MF 200 μg をツイストヘラーで 2 回吸入（MF 400 μg ツイストヘラー投与）
- 投与期 B：MF 50 μg を Concept1 で 1 回吸入（MF 50 μg Concept1 投与）
- 投与期 C：MF 50 μg を Concept1 で 2 回吸入（MF 100 μg Concept1 投与）
- 投与期 D：MF 200 μg を Concept1 で 1 回吸入（MF 200 μg Concept1 投与）
- 投与期 E：MF 200 μg を Concept1 で 2 回吸入（MF 400 μg Concept1 投与）

なお，治験薬単回吸入投与後，水 30 mL で口腔内を 2 回洗浄し，飲み込まず吐き出した。

パート 2

投与期 F 及び G の Day 1 に，午前 0 時から絶食後，午前 7～10 時に以下の治験薬を単回経口投与し，投与約 4 時間後まで絶食した。

- 投与期 F：MF 200 μg カプセル 4 個の粉末を水 200 mL とともに経口投与［MF 800 μg（活性炭非併用）投与］
- 投与期 G：MF 200 μg カプセル 4 個の粉末を水と混和した活性炭とともに経口投与［MF 800 μg（活性炭併用）投与］

投与（観察）期間

パート 1：単回投与（5 回，次の投与まで 7 日間以上休薬）

パート 2：単回投与（2 回，次の投与まで 7 日間以上休薬）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（血清カリウム及び血糖値を含む），尿検査］，バイタルサイン，心電図，スパイロメトリー

PK

血漿中 MF 濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータを有するすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

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）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 14.0 を用いた。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。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，被験者ごとの一覧を作成し，各投与期及び各評価時点の実測値の記述統計量を算出した。また，CK 値及び心電図は，注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。スパイロメトリーは，被験者ごとの一覧を作成した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

各期の投与前及び投与 72 時間後までの血漿中 MF 濃度の測定値から，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した：AUClast，AUCinf，AUC0-24h，Cmax，Tmax，T1/2。

なお，定量下限未満の MF 濃度は，0 として取り扱った。各 PK パラメータの記述統計量として平均値，幾何平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，及び最大値を算出した。

パート 1

主要解析として，対数変換した AUClast について線形混合効果モデルを用いて解析した。Concept1 により投与した MF の AUClast について対数変換し，用量を固定効果，被験者を変量効果として含めたパワーモデルにより解析し，傾き（β）の推定値及び 90%信頼区間を算出した。MF ツイストヘラーについて，AUClast の幾何平均値及び 90%信頼区間を算出し，MF Concept1 をあてはめたモデルとの切片を，平均等価用量の推定値とした。さらに，その他の主要な PK パラメータである AUCinf，AUC0-24h，及び Cmax について，AUClast と同じ方法で解析した。

パート 2

MF を活性炭併用（test）及び活性炭非併用下（reference）で経口投与したときの曝露量（AUC0-24h，AUClast，及び AUCinf）を比較して，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）を算出した。MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を 1−Frel,cc とした。

主要解析として，対数変換した AUClast について線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，投与を固定効果，被験者を変量効果として含めた。解析結果を逆変換し，幾何平均値の比（活性炭併用／活性炭非併用）及び信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

パート 1 の被験者の内訳を Table 1-1 に，パート 2 の被験者の内訳を Table 1-2 に示す。

本試験では，32 名の被験者が登録され（パート 1 に 24 名，パート 2 に 8 名），すべての被験者が治験薬を投与された。パート 1 では 16 名が試験を完了し，8 名が中止した。試験の中止理由は，同意撤回が 7 名，治験実施計画書からの逸脱が 1 名であった。

パート 2 では，すべての被験者が投与期 F 及び G を完了した。

Table 1-1　被験者の内訳（E2101 試験パート 1，すべての被験者）

投与	MF 400 µg via Twisthaler n (%)	MF 50 µg via Concept1 n (%)	MF 100 µg via Concept1 n (%)	MF 200 µg via Concept1 n (%)	MF 400 µg via Concept1 n (%)	Total n (%)
投与された被験者	24	24	22	20	20	24
完了	24 (100.0)	22 (91.7)	20 (90.9)	20 (100.0)	16 (80.0)	16 (66.7)
中止	0	2 (8.3)	2 (9.1)	0	4 (20.0)	8 (33.3)
中止理由						
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)
同意撤回	0	1 (4.2)	2 (9.1)	0	4 (20.0)	7 (29.2)

Source：Table 14.1-1.1a，Table 14.1-1.1.1a

Table 1-2　被験者の内訳（E2101 試験パート 2，すべての被験者）

投与	MF 800 µg（活性炭非併用） n (%)	MF 800 µg（活性炭併用） n (%)	Total n (%)
投与された被験者	8	8	8
完了	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
中止	0	0	0

Source：Table 14.1-1.1b，Table 14.1-1.1.1.b

解析したデータセット

解析対象集団を Table 1-3 に示す。

治験薬が投与されたパート 1 の 24 名及びパート 2 の 8 名を，すべて SAF 及び PK 解析対象集団に含めた。

Table 1-3　解析対象集団（E2101 試験，すべての被験者）

	パート 1	パート 2
ランダム化された被験者	24	8
SAF	24	8
PK 解析対象集団	24	8

Source：Table 14.1-2.1a，Table 14.1-2.1b

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

パート 1 とパート 2 の被験者の人口統計学的特性に不均衡はみられなかった。全体での年齢の平均値（標準偏差）は，パート 1 が 22.8（2.80）歳，パート 2 が 26.4（6.14）歳（以下同順）であった。体重の平均値（標準偏差）は 76.4（7.98）kg 及び 78.7（4.11）kg，BMI の平均値（標準

偏差）は 23.2（1.70）kg/m^2 及び 23.4（1.51）kg/m^2 であった。人種はすべて白人であった（Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.1b）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

パート 1 の SAF（24 名）のうち，2 名で投与期 B の治験薬投与（MF 50 µg Concept1）の調剤ミスのため，実際の投与量は明確ではなかった。また，試験を中止した被験者 8 名のうち，投与期 B 及び C の治験薬投与後に試験を中止した被験者が各 2 名であり，残りの 4 名はすべての投与期の治験薬を投与されたが，最終評価の前に中止したため，治験薬投与回数は，被験者 2 名で 2 回（MF 400 µg ツイストヘラー，MF 50 µg Concept1），被験者 2 名で 3 回（MF 400 µg ツイストヘラー，MF 50 µg Concept1，MF 100 µg Concept1）となった。その他の被験者は，治験実施計画書の規定に従い治験薬が投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

パート 2 の SAF（8 名）では，すべての被験者が治験実施計画書に規定に従い，全 2 回の MF 投与（投与期 F，G）を受けた（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

パート 1 の有害事象の概要を Table 1-4 に，パート 2 の有害事象の概要を Table 1-5 に示す。

Table 1-4　有害事象の概要（E2101 試験パート 1，SAF）

	MF 400 µg via Twisthaler N=24 n (%)	MF 50 µg via Concept1 N=24 n (%)	MF 100 µg via Concept1 N=22 n (%)	MF 200 µg via Concept1 N=20 n (%)	MF 400 µg via Concept1 N=20 n (%)	Total N=24 n (%)
有害事象	3 (12.5)	5 (20.8)	3 (13.6)	3 (15.0)	2 (10.0)	12 (50.0)
副作用	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1-1.1a，Listing 16.2.7-1.1

Table 1-5　　有害事象の概要（E2101 試験パート 2，SAF）

	MF 800 µg（活性炭非併用）N=8 n (%)	MF 800 µg（活性炭併用）N=8 n (%)	Total N=8 n (%)
有害事象	0	1 (12.5)	1 (12.5)
副作用	0	0	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

Source：Table 14.3.1-1.1b，Listing 16.2.7-1.1

1）有害事象

パート 1

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-6 に示す。

パート 1 での有害事象発現率は，全体で 50.0%（12/24 名）であった。投与別では，MF 400 µg ツイストヘラー投与時で 12.5%（3/24 名），MF 50 µg Concept1 投与時で 20.8%（5/24 名），MF 100 µg Concept1 投与時で 13.6%（3/22 名），MF 200 µg Concept1 投与時で 15.0%（3/20 名），MF 400 µg Concept1 投与時で 10.0%（2/20 名）であり，投与間で同程度であった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「皮膚および皮下組織障害」及び「神経系障害」が各 12.5%（3/24 名）であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「皮膚および皮下組織障害」が，MF 400 µg ツイストヘラー投与時で 8.3%（2/24 名），MF 50 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/24 名），MF 100 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/22 名），MF 200 µg Concept1 投与時で 5.0%（1/20 名），MF 400 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/20 名）（以下同順）及び「神経系障害」が，4.2%（1/24 名），4.2%（1/24 名），4.5%（1/22 名），0.0%（0/20 名），0.0%（0/20 名）であった。

PT 別では，全体の 5%以上でみられた有害事象は，頭痛及び発疹が各 12.5%（3/24 名），鼻咽頭炎が 8.3%（2/24 名）であった。これらの有害事象の投与別の発現率は，頭痛が，MF 400 µg ツイストヘラー投与時で 4.2%（1/24 名），MF 50 µg Concept1 投与時で 4.2%（1/24 名），MF 100 µg Concept1 投与時で 4.5%（1/22 名），MF 200 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/20 名），MF 400 µg Concept1 投与時で 0.0%（0/20 名）（以下同順），発疹が，8.3%（2/24 名），0.0%（0/24 名），0.0%（0/22 名），5.0%（1/20 名），0.0%（0/20 名）及び鼻咽頭炎が，0.0%（0/24 名），0.0%（0/24 名），4.5%（1/22 名），0.0%（0/20 名），10.0%（2/20 名）であった。

有害事象の発現率は低く，用量に依存して発現率が上昇した事象は認められなかった。

パート 2

投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-7 に示す。

パート 2 の SAF で発現した有害事象は MF 800 µg（活性炭併用）投与時の 1 名（12.5%）のみであった（SOC：「胃腸障害」，PT：便秘）。

Table 1-6　有害事象発現被験者数・発現率（E2101 試験パート 1，SAF）

SOC PT	MF 400 µg via Twisthaler N=24 n (%)	MF 50 µg via Concept1 N=24 n (%)	MF 100 µg via Concept1 N=22 n (%)	MF 200 µg via Concept1 N=20 n (%)	MF 400 µg via Concept1 N=20 n (%)	Total N=24 n (%)
合計	3 (12.5)	5 (20.8)	3 (13.6)	3 (15.0)	2 (10.0)	12 (50.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
医療機器使用部位反応	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (8.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
挫傷	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
頭痛	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
発疹	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (12.5)

Source：Table 14.3.1-1.1a

Table 1-7　有害事象発現被験者数・発現率（E2101 試験パート 2，SAF）

SOC PT	MF 800 µg（活性炭非併用） N=8 n (%)	MF 800 µg（活性炭併用） N=8 n (%)	Total N=8 n (%)
合計	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
便秘	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)

Source：Table 14.3.1-1.1b

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

パート 1 及びパート 2 ともに，治験薬との関連が否定されなかった有害事象はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

パート 1

パート 1 で発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であり，高度な有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は，歯痛，挫傷，回転性めまいであった（それぞれ MF 50 µg Concept1 投与時の各 1 名）。鼻咽頭炎 1 件（MF 400 µg Concept1 投与時）を除き，すべての有害事象は試験期間中に消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

パート 2

パート 2 で発現した便秘 1 件［MF 800 µg（活性炭併用）投与時］の重症度は軽度であり，試験期間中に消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

パート 1 及びパート 2 ともに，重篤な有害事象はみられなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

パート 1 及びパート 2 ともに，投与中止に至った有害事象はみられなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

パート 1 及びパート 2 ともに，血液学的検査のいずれの項目でも，臨床的に重要な変化及び用量に関連した傾向は示されなかった（Table 14.3-2.1a，Table 14.3-2.2a，Table 14.3-2.1b，Table 14.3-2.2b）

2）血液生化学的検査

パート 1 及びパート 2 ともに，血液生化学的検査のいずれの項目でも，臨床的に重要な変化及び用量に関連した傾向は示されなかった（Table 14.3-1.1a～Table 14.3-1.4a，Table 14.3-1.1b～Table 14.3-1.4b）。パート 2 では，投与 1 時間後の血清カリウム値は，MF 800 µg（活性炭非併用）投与時で，MF 800 µg（活性炭併用）投与時よりも低かったが，投与 2 時間後では投与間差はみられなかった（Figure 14.3-1.5b）。パート 1 で血清カリウム値 5 mmol/L 超を示した被験者はなく，3 mmol/L 以下を示した被験者は 3 名（投与期 A のベースラインで 2 名，投与期 B の MF 50 □g Concept1 投与 2 時間後で 1 名）であった。パート 1 のその他の被験者及びパート 2 のすべての被験者の血清カリウム値は，3 mmol/L 超かつ 5.5 mmol/L 以下の範囲内であった（Table

14.3-1.6a，Table 14.3-1.6b，Listing 16.2.8-2.1）。血糖値はいずれのパートでも，すべての被験者で 10 mmol/L 以下であった（Table 14.3-1.7a，Table 14.3-1.7b）。

パート 1 及びパート 2 のすべての被験者に，試験期間中のいずれかの測定時点で基準範囲外の血液生化学的検査値が 1 回以上示されたが，いずれも臨床的に問題はないと判断された。有害事象として報告された異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。CK 値は，試験期間を通してばらつきが大きく，投与期 A のベースライン時の平均値及び範囲が最大であった。その主な要因として，被験者 1 名（被験者番号 1/5112）でみられた外れ値が影響していた［スクリーニング時：132.0 □kat/L（基準範囲 0.0～197.3 kat/L），投与期 A のベースライン時：8157.3 kat/L，投与期 A の Day 4：317.9 □kat/L，以後は 108.0 □kat/L（試験終了時）～353.9 kat/L（投与期 C のベースライン時）］（Listing 14.3.4-1.1）。また，その他の被験者の CK 値の評価では，すべての測定時点で基準範囲内を示した被験者の割合が 38.7%（12/31 名），スクリーニング時又は投与期 A のベースライン時（治験薬投与開始前）に異常値を示した被験者の割合が 41.9%（13/31 名）であった。CK の高値を示した被験者で，心臓障害を示唆する徴候，心電図異常所見，又は腎機能に関連する事象は示されなかった。したがって，CK の高値は臨床的に重要な変化ではないと判断された（Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.7-1.1）。

3）尿検査

パート 1 及びパート 2 ともに，いずれの尿検査パラメータも基準範囲外への変動はみられなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

パート 1 及びパート 2 ともに，バイタルサインのいずれのパラメータも時間経過に伴う平均値の変動はごくわずかであり，投与別の明らかな傾向や投与間差はみられなかった（Table 14.3-3.1a，Table 14.3-3.1b）。

2）心電図

パート 1 及びパート 2 で，心電図検査のいずれのパラメータも時間経過に伴う平均値の変動はごくわずかであり，投与別の明らかな傾向や投与間差はみられなかった（Table 14.3-4.1a，Table 14.3-4.1b）。また，臨床的に重要な変化と判断された心電図の異常所見はなかった（Listing 16.2.9-1.2.1）。

パート 1 では，QTcF 450 ms 超及び QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長を示した被験者数は，MF 100 µg Concept1 投与時に 1 名（被験者番号 1/5102）であった［ベースラインで 400.2 ms，投与 1 時間後に 470 ms 超（実測値は 485.1 ms，ベースラインからの 84.8 ms の延長）］。他の測定時点の QTcF は，426.3 ms 以下であった。QTcF のベースラインからの 30 ms 超かつ 60 ms 未満の延長を示した被験者数は，MF 100 µg Concept1 投与時に 2 名（投与 0.5 時間後に 1 名，投与 1 時間後に 1 名），MF 200 µg Concept1 投与時に 4 名（投与 0.5 時間後に 2 名，投与

1 時間後に 1 名，投与 2 時間後に 1 名），及び MF 400 µg Concept1 投与時に 1 名（投与 2 時間後）であった（Listing 16.2.9-1.2.2，Table 14.3-4.2a，Table 14.3-4.3a）。

パート 2 では，QTcF 500 ms 超及び QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長が示された被験者数は，MF 800 µg（活性炭併用）投与時に 1 名（被験者番号 1/5207）であった［ベースラインで 402.6 ms，投与 1 時間後に 510.7 ms（ベースラインからの 108.1 ms の延長）］。投与 1 時間後には，心拍数も他の測定時点より低く，37 bpm であり（ベースラインでは 64 bpm），QT 間隔はベースラインでの 394 ms と比較して 600 ms に延長していた。他の測定時点の QTcF は 409.2 ms 以下であった。関連する症状又は有害事象はみられず，試験期間を通して血圧は基準範囲内であった。QTcF の延長と MF の最高血漿中濃度又は活性炭併用の有無との関連はみられず，当該被験者の QTcF の延長は，臨床的に重要な変化ではないと判断された。QTcF が 450 ms 超を示した被験者は他にいなかった。QTcF のベースラインからの 30 ms 超かつ 60 ms 未満の延長を示した被験者数は，MF 800 µg（活性炭非併用）投与時に 2 名（投与 1 時間後に 1 名，投与 24 時間後に 1 名）及び MF 800 µg（活性炭併用）投与時に 2 名（投与 1 時間後に 1 名，投与 2 時間後に 1 名）であった（Listing 16.2.9-1.2.2，Table 14.3-4.2b，Table 14.3-4.3b）。

3）スパイロメトリー

スパイロメトリーのいずれのパラメータでも，個々の被験者のデータに特記すべき変化はみられなかった。治験薬投与後の気管支収縮の発現は認められなかった（Listing 16.2.9-1.3）。

PK の結果

（1）PK プロファイル（パート 1）

血漿中 MF 濃度の投与 72 時間後までの推移を Figure 1-2 に，MF の PK パラメータを Table 1-8 に示す。

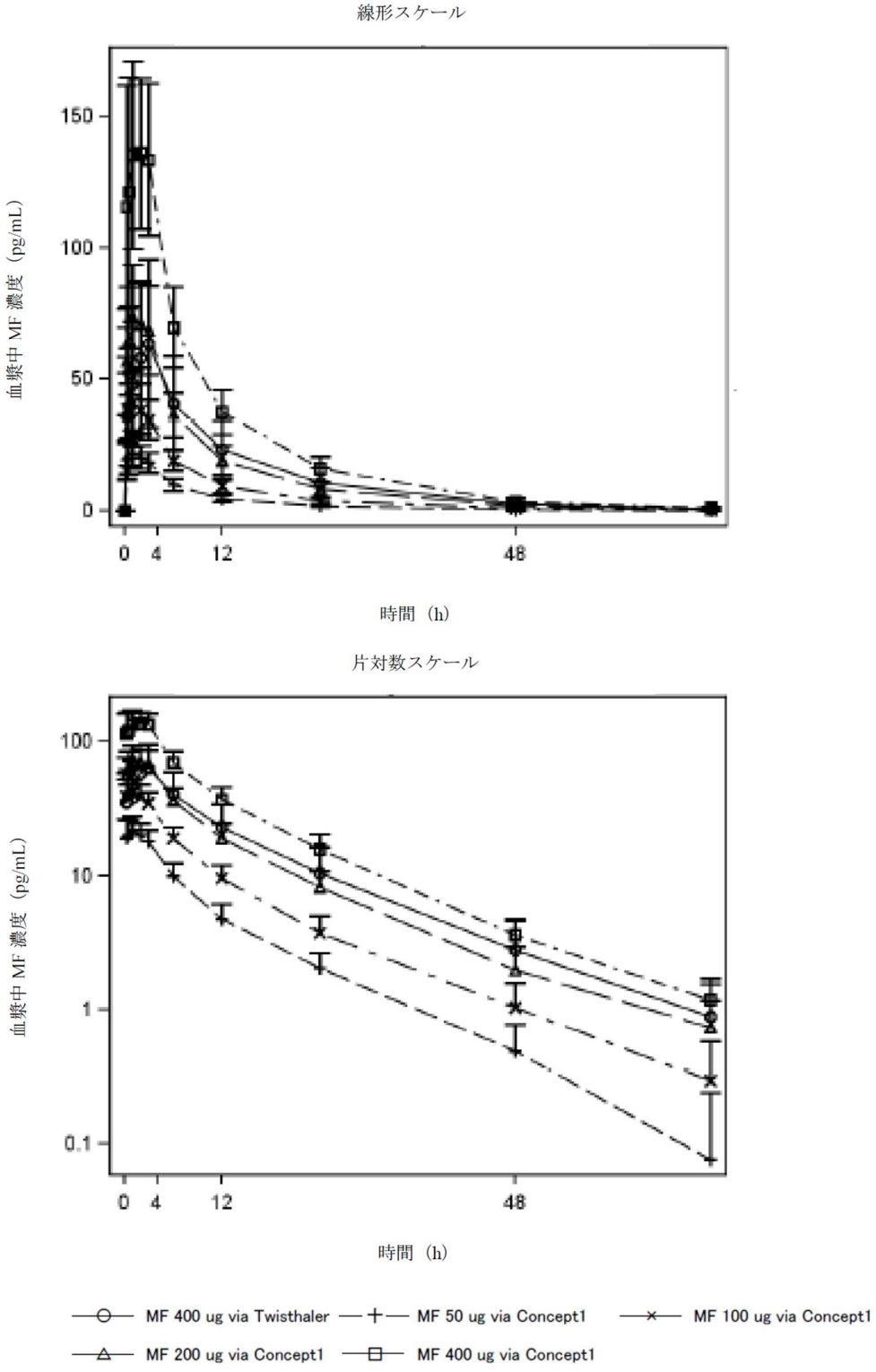
MF は，Concept1 及びツイストヘラーのいずれで投与したときも，投与後 3 時間以内に最高血漿中濃度に達した。MF Concept1 投与時の Tmax の中央値は，MF ツイストヘラー投与時よりも短かった（MF 400 µg ツイストヘラー投与時：3.00 時間，MF Concept1 50 µg 投与時：1.00 時間，MF Concept1 100 µg 投与時：0.375 時間，MF Concept1 200 µg 投与時：1.00 時間，MF Concept1 400 µg 投与時：2.00 時間）。T1/2 の平均値は，投与間で同程度であった（MF 400 µg ツイストヘラー投与時：13.2 時間，MF Concept1 50 µg 投与時：11.5 時間，MF Concept1 100 µg 投与時：12.6 時間，MF Concept1 200 µg 投与時：13.0 時間，MF Concept1 400 µg 投与時：12.1 時間）。Cmax 及び AUC パラメータの変動係数は，MF ツイストヘラー投与時が 47.3%～49.8%，MF Concept1 投与時が 20.5%～26.7%であり，MF Concept1 投与時は MF ツイストヘラー投与時よりも PK パラメータのばらつきが小さかった。

MF Concept1 投与時の全身曝露（AUClast）は，50～400 µg の用量範囲で，用量に比例して増加した。AUCinf 及び AUC0-24h の解析でも，同様の結果が示された。Cmax も概ね用量に比例して

増加したが，傾きの推定値の 90%信頼区間が 1 を含まなかったため（0.83～0.96），統計学的な用量比例性は示されなかった（Table 1-9，Figure 1-3）。

主要解析の結果，MF 400 μg ツイストヘラーと同等の全身曝露（AUClast）が得られる MF Concept1 での平均投与量（平均等価用量）は，195.04 μg［90%信頼区間：175.421，214.653（μg），変動係数：9.03%］と推定された（Table 1-10）。

Figure 1-2　健康被験者に空腹時に単回吸入投与したときの血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）



Source：Table 14.2-1.3a，Figure 14.2-1.2

血漿中 MF 濃度は，平均値 ± 標準偏差（線形スケール）又は平均値 + 標準偏差（片対数スケール）で示した。

Table 1-8　健康被験者に空腹時に単回吸入投与したときの MF の PK パラメータ（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	MF 400 µg via Twisthaler N=24	MF 50 µg via Concept1 N=24	MF 100 µg via Concept1 N=22	MF 200 µg via Concept1 N=20	MF 400 µg via Concept1 N=20
AUC0-24h (hr*pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	699 (330)	185 (40.2)	357 (80.5)	687 (171)	1330 (272)
	CV (%)	47.3	21.7	22.5	25.0	20.5
AUCinf (hr*pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	924 (450)	226 (56.2)	439 (109)	862 (231)	1630 (343)
	CV (%)	48.7	24.9	24.7	26.7	21.0
AUClast (hr*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
Cmax (pg/mL)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	64.8 (32.3)	23.4 (5.80)	44.1 (10.4)	76.5 (19.5)	148 (38.4)
	CV (%)	49.8	24.7	23.7	25.5	25.9
Tmax (h)	n	24	21	22	20	20
	Median (Min, Max)	3.00 (0.500, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	0.375 (0.250, 3.00)	1.00 (0.250, 3.00)	2.00 (0.250, 3.00)
T1/2 (h)	n	24	21	22	20	20
	Mean (SD)	13.2 (1.92)	11.5 (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：Table 14.2-1.2.1a，PT-Table 14.2-1.2.2a

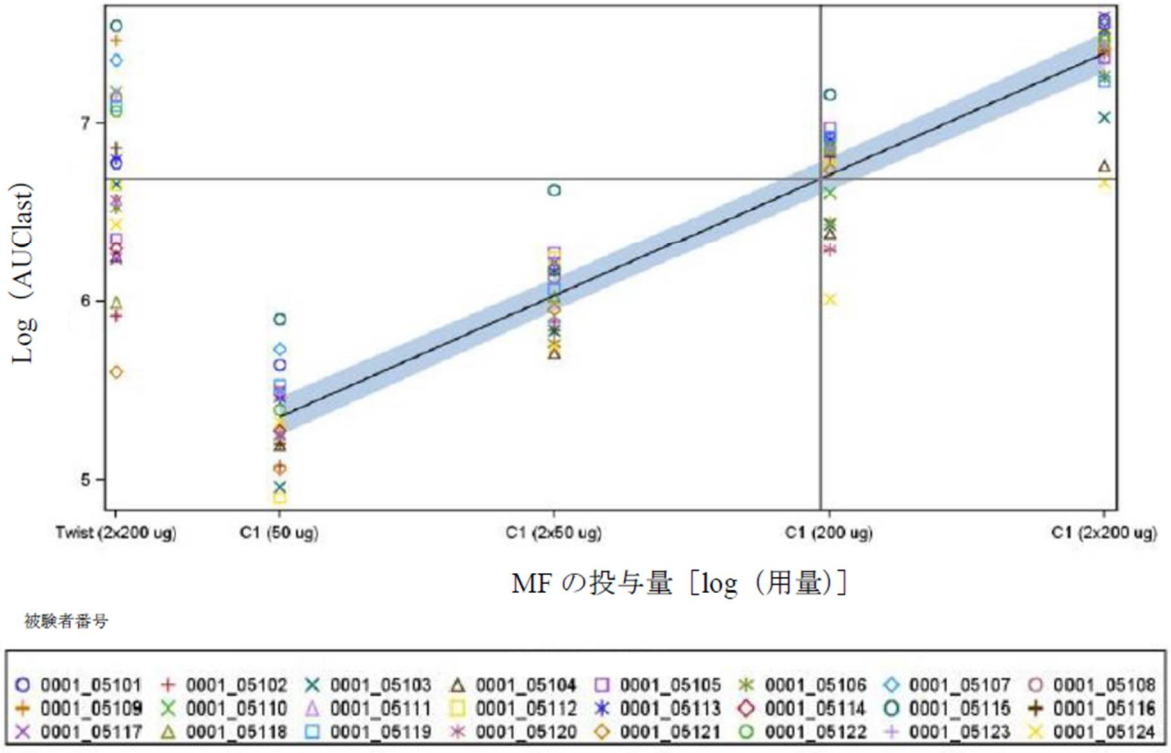
SD = 標準偏差，CV = 変動係数

Table 1-9　Concept1 を用いたときの MF の PK パラメータと用量の線形回帰の傾きの推定値（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

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
AUClast (hr*pg/mL)	0.98	0.92	1.04
AUCinf (hr*pg/mL)	0.97	0.91	1.03
AUC0-24h (hr*pg/mL)	0.96	0.90	1.02
Cmax (pg/mL)	0.90	0.83	0.96

Source：Table14.2-1.4a

Figure 1-3　Concept1 を用いたときの各被験者の MF の AUClast の用量に対するプロット（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）



Source：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傾きの 90%信頼区間を示す。水平線はツイストヘラー400 µg の AUClast の推定幾何平均を，垂直線は水平線との交点（MF Concept1 の平均等価用量の推定値，195.04 µg）を示す。

Table 1-10　MF Concept1 の MF ツイストヘラーに対する平均等価用量の解析結果（E2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	推定値	CV%	90%信頼区間
AUClast (hr*pg/mL)	195.04	9.03	175.421, 214.653
AUCinf (hr*pg/mL)	195.13	8.85	175.809, 214.454
AUC0-24h (hr*pg/mL)	181.37	9.25	162.931, 199.807
Cmax (pg/mL)	139.94	10.56	123.872, 156.012

Source：Table 14.2-1.5a，Table 14.2-1.7a

CV = 変動係数

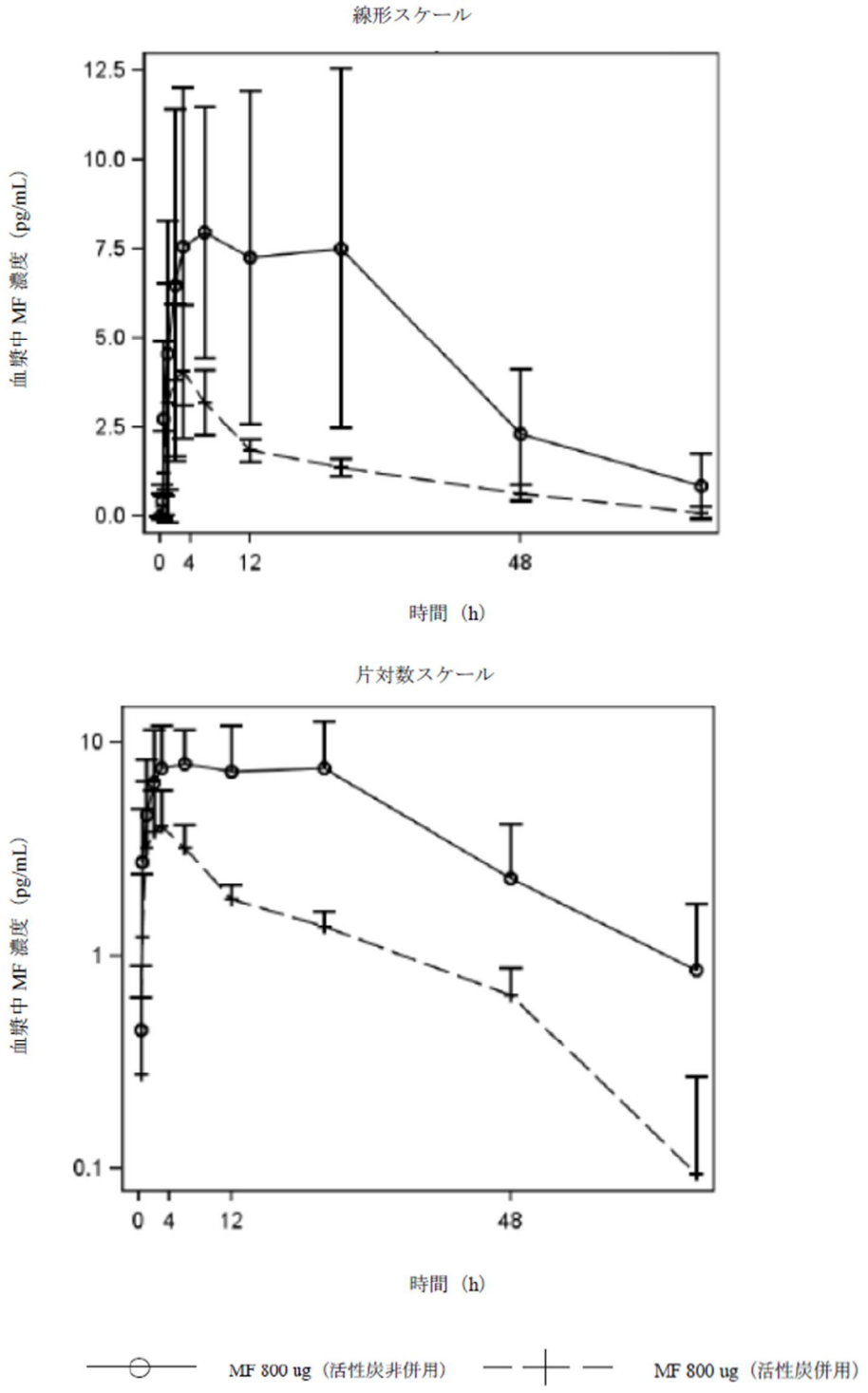
（2）PK プロファイル（パート 2）

活性炭併用又は非併用下で経口投与したときの血漿中 MF 濃度の推移を Figure 1-4 に，MF の PK パラメータを Table 1-11 に示す。

MF 800 µg（活性炭非併用）投与時の MF の吸収は遅く，ばらつきが大きく，投与 2～24 時間後に最高血漿中濃度に達した（Tmax の中央値は 9.00 時間）。Tmax は，MF 800 µg（活性炭非併

用）投与時と比べて MF 800 µg（活性炭併用）投与時（中央値：3.00 時間，最小値～最大値：1.00～6.00 時間）で早かった。T1/2 の平均値は両投与時で同程度であった［MF 800 µg（活性炭併用）投与時：21.5 時間，MF 800 µg（活性炭非併用）投与時：18.9 時間］。活性炭併用により，MF の全身曝露（AUClast）は，すべての被験者で低下し，AUCinf 及び AUC0-24h でも同様の結果が示された（Figure 14.2-1.3）。

Figure 1-4　健康被験者に活性炭の併用又は非併用により空腹時に単回経口投与したときの血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.5

血漿中 MF 濃度は，平均値 ± 標準偏差（線形スケール）又は平均値 + 標準偏差（片対数スケール）で示した。

Table 1-11　健康被験者に活性炭併用又は非併用により空腹時に単回経口投与したときの MF の PK パラメータ（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

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
AUC0-24h (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	172 (87.0)	54.0 (11.8)
	CV (%)	50.5	21.9
AUCinf (hr*pg/mL)	n	7	7
	Mean (SD)	386 (196)	96.7 (22.8)
	CV (%)	50.8	23.5
AUClast (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	320 (183)	76.6 (25.8)
	CV (%)	57.3	33.7
Cmax (pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	10.6 (5.64)	4.85 (3.15)
	CV (%)	53.2	65.0
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：Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.2b
SD = 標準偏差，CV = 変動係数

MF 800 µg（活性炭非併用）投与時の曝露量に対する MF 800 µg（活性炭併用）投与時の曝露量から，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）を算出した（Table 1-12）。MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を示す 1−Frel,cc の平均値は，AUCinf，AUClast，及び AUC0-24h で，それぞれ 0.72，0.71，及び 0.63 であった。

線形混合効果モデルを用いた Frel,cc の解析の結果，Frel,cc の推定値（90%信頼区間）は，AUCinf，AUClast，及び AUC0-24h で同程度であり［0.27（0.209，0.347），0.26（0.192，0.355），0.34（0.270，0.440）］，1−Frel,cc は，AUClast に基づいて 0.74 と推定された（Table 1-13）。活性炭併用下で経口投与したとき，活性炭により MF の消化管吸収は 74%阻害されたが，治験実施計画書で規定された完全阻害（85%以上の阻害）は示されなかったため，投与期 H 及び I は実施されなかった。

Table 1-12　活性炭併用又は非併用下で単回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（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	要約統計量	Frel,cc	1−Frel,cc [a)]
AUC0-24h (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	0.37 (0.140)	0.63 (0.140)
	CV (%)	38.25	22.06
AUCinf (hr*pg/mL)	n	6	6
	Mean (SD)	0.28 (0.092)	0.72 (0.092)
	CV (%)	32.57	12.79
AUClast (hr*pg/mL)	n	8	8
	Mean (SD)	0.29 (0.148)	0.71 (0.148)
	CV (%)	51.27	20.78

Source：Table 14.2-1.5b

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，SD = 標準偏差，CV = 変動係数

a) 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。

Table 1-13　活性炭併用又は非併用下で単回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の解析結果（E2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	最小二乗幾何平均		比 [a)] (Frel,cc)	90%信頼区間	1-Frel,cc [b)]
	MF 800 µg（活性炭非併用）	MF 800 µg（活性炭併用）			
AUC0-24h (hr*pg/mL)	153.51	52.89	0.34	0.270, 0.440	0.66
AUCinf (hr*pg/mL)	347.09	93.48	0.27	0.209, 0.347	0.73
AUClast (hr*pg/mL)	279.42	73.01	0.26	0.192, 0.355	0.74

Source：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［MF 800 µg（活性炭併用）／MF 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 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 E1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-E1101 試験

試験の標題

An open-label, randomized, two-treatment, cross-over study to assess pharmacokinetics of indacaterol acetate and mometasone furoate in Japanese and Caucasian healthy subjects following multiple inhaled doses of QMF149 via Concept1

治験実施医療機関

1 医療機関（日本）

試験期間

2012 年 7 月 5 日（最初の被験者の初回来院日）～2012 年 10 月 10 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）及びインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）の 2 剤配合剤（以下，QMF）の低用量（MF/インダカテロール：80/150 μg）及び QMF 高用量（MF/インダカテロール：320/150 μg）を，Concept1 を用いて 1 日 1 回反復吸入投与したときの定常状態における MF 及びインダカテロールの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を，日本人及び白人の健康男性被験者間で比較する。

副次目的

- QMF 低用量及び QMF 高用量を，Concept1 を用いて 1 日 1 回反復吸入投与したときの Day 1 における MF 及びインダカテロールの PK を，日本人及び白人の健康男性被験者間で比較する。
- QMF 低用量及び QMF 高用量を，Concept1 を用いて反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を，日本人及び白人の健康男性被験者間で評価する。

探索目的

薬物代謝及び薬物標的経路に関連する遺伝子の変異が，QMF に対して異なる反応をもたらすのかどうか検討するため，探索的な薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

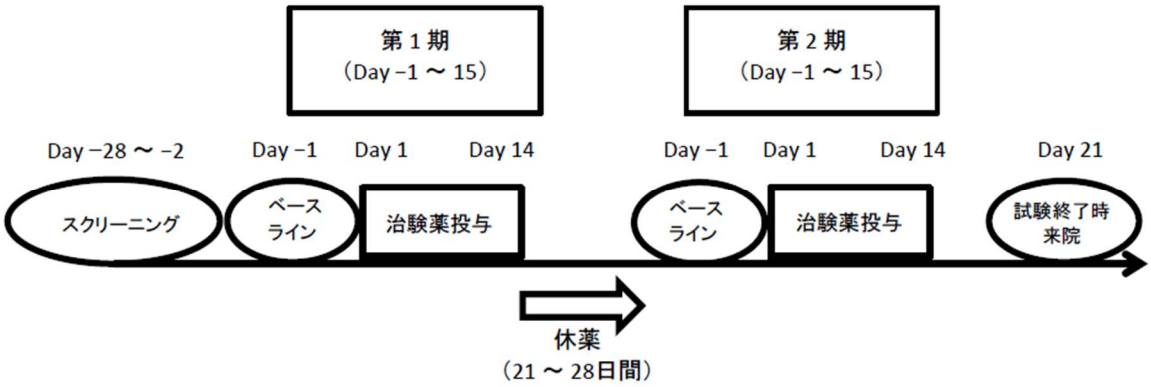
本試験は，日本人及び白人の健康男性被験者を対象とする単施設，ランダム化，非盲検，反復投与，2 投与期から成るクロスオーバー試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験では，QMF 低用量及び QMF 高用量を Concept1 で 1 日 1 回 14 日間吸入投与したときの，MF 及びインダカテロールの PK 及び安全性を評価した。本試験は，スクリーニング期，投与期（第 1 期及び第 2 期各 14 日間）から構成された。

被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施し，第 1 期の治験薬初回投与前日にベースライン評価を実施した。適格被験者を，年齢（± 5 歳）と体重［± 20%（kg）］を対応させた日本人及び白人各 1 名のペアにして，以下に示す投与順序 A 又は B に 1:1 の比でランダム化した。

- 投与順序 A：第 1 期に QMF 低用量を投与，第 2 期に QMF 高用量を投与
- 投与順序 B：第 1 期に QMF 高用量を投与，第 2 期に QMF 低用量を投与

第 1 期の治験薬を，Concept1 を用いて 1 日 1 回午前 8～11 時に非盲検で吸入投与し，第 1 期終了後 21～28 日間休薬した。休薬期間終了後，第 2 期の治験薬初回投与前日にベースライン評価を実施し，第 2 期の治験薬を，Concept1 を用いて 1 日 1 回午前 8～11 時に非盲検で吸入投与した。第 2 期の治験薬初回投与 21 日目（治験薬最終投与 7 日 ± 1 日後）に最終評価を実施した。

Figure 2-1　　試験デザイン（E1101 試験）



Source：Figure 9-1

第 1 期：Day −2～Day 15 に入院し Day 1～Day 14 に治験薬を投与

第 2 期：Day −2～Day 15 に入院し Day 1～Day 14 に治験薬を投与

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：48 名（日本人及び白人被験者各 24 名）

目標完了被験者数：40 名（日本人及び白人被験者各 20 名）

被験者数設定の根拠

本試験の被験者ペア内の変動係数を 42%と仮定すると，日本人及び白人被験者各 20 名の場合，各用量での日本人／白人比の推定値の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であった。脱落又は評価不能となる被験者を 20%未満と仮定して，各民族の被験者数を 24 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 20～45 歳の日本人及び白人の健康な男性
- 日本人及び白人は，年齢（± 5 歳）と体重［± 20%（kg）］を対応させたペアにする。
- 体重が 50 kg 以上，体格指数（body mass index，BMI）［体重 kg / (身長 m)^2］が 18～30 kg/m^2 である者

用量及び投与方法

本試験では，QMF 低用量（モメタゾンフランカルボン酸エステル/インダカテロール酢酸塩：80/150 µg）及び QMF 高用量（モメタゾンフランカルボン酸エステル/インダカテロール酢酸塩：320/150 µg）を使用した。治験薬は，第 1 期に低用量，第 2 期に高用量（投与順序 A），又は第 1 期に高用量，第 2 期に低用量（投与順序 B）の投与順序で，各投与期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 8～11 時），Concept1 を用いて吸入投与した。なお，各投与期の PK 検体採取日（Day 1 及び Day 14）は，治験薬を空腹時投与し（投与前 10 時間以上の夜間絶食），投与 4 時間後まで絶食を継続した。その他の投与日（Day 2～Day 13）は，朝食前に治験薬を投与し，夜間は絶食しなかった。

投与（観察）期間

第 1 期，第 2 期各 14 日間

評価項目

有効性

該当なし

安全性

バイタルサイン，身体測定，心電図，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，尿中コルチゾール，有害事象

PK

血漿中 MF 及びインダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：安全性評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなく，治験薬を投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 15.1 を用いた。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。有害事象は，発現被験者数及び割合を民族別に投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

各投与期の Day 1 及び Day 14 に，血漿中 MF 及びインダカテロール濃度をもとに PK 解析を行った。定量下限未満の測定値はゼロとして扱った。ノンコンパートメント法により，Day 1 及び Day 14 の MF 及びインダカテロールの PK パラメータ［AUC0-24h（AUCtau），AUCall，Cmax，Tmax］を算出し，その記述統計量を示した。AUC0-24h 及び Cmax の比に基づく累積係数（accumulation ratio，Racc）］も算出した。

Day 1 及び Day 14 の MF 及びインダカテロールの対数変換した主要な PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax）を，線形混合効果モデルを用いて解析した。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。解析結果を指数変換し，各用量で，MF 及びインダカテロールの AUC0-24h，Cmax について，白人に対する日本人の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。さらに，年齢及び体重を共変量として含めた探索的解析を実施した。

同じモデルを用いて，MF の用量比例性を探索的に評価した。各民族で，MF の主要な PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax）について，低用量に対する高用量の幾何平均値の比の点推定値

及び両側 90%信頼区間を算出した。さらに，AUC0-24h，Cmax の用量間の幾何平均値の比について，白人に対する日本人の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出し，用量比例性の民族間差も探索的に評価した。

特に，混合モデルはすべての利用可能なデータを解析できるため，利用可能な PK パラメータが 1 期のみの被験者も解析に含めた。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-1 に示す。

本試験では，48 名（日本人及び白人被験者各 24 名，投与順序 A 及び B に各民族 12 名ずつ）がランダム化された。日本人被験者 24 名，白人被験者 23 名が試験を完了し，白人被験者 1 名が試験を中止した。中止理由は同意撤回であった。試験を中止した被験者では，QMF 低用量及び高用量がいずれも投与され，すべての検査が実施された。

Table 2-1　被験者の内訳（E1101 試験，すべての被験者）

	日本人被験者			白人被験者			合計
	投与順序 A n (%)	投与順序 B n (%)	日本人合計 n (%)	投与順序 A n (%)	投与順序 B n (%)	白人合計 n (%)	n (%)
ランダム化	12 (100)	12 (100)	24 (100)	12 (100)	12 (100)	24 (100)	48 (100)
完了	12 (100)	12 (100)	24 (100)	11 (91.7)	12 (100)	23 (95.8)	47 (97.9)
中止	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (2.1)
中止理由							
同意撤回	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (2.1)

Source：Table 14.1-1.1
投与順序 A：第 1 期に QMF 80/150 µg，第 2 期に QMF 320/150 µg
投与順序 B：第 1 期に QMF 320/150 µg，第 2 期に QMF 80/150 µg

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-2 に示す。

ランダム化された 48 名を，SAF 及び PK 解析対象集団に含めた。

Table 2-2　解析対象集団（E1101 試験）

	日本人被験者数			白人被験者数			合計
	投与順序 A	投与順序 B	日本人合計	投与順序 A	投与順序 B	白人合計	
ランダム化	12	12	24	12	12	24	48
SAF	12	12	24	12	12	24	48
PK 解析対象集団	12	12	24	12	12	24	48

Source：Table 14.1-2.1
投与順序 A：第 1 期に QMF 80/150 µg，第 2 期に QMF 320/150 µg
投与順序 B：第 1 期に QMF 320/150 µg，第 2 期に QMF 80/150 µg

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化された男性被験者の年齢［平均値（標準偏差），以下同様］は，30.8（6.02）歳［日本人被験者 30.9（6.37）歳，白人被験者 30.7（5.79）歳，以下同順］であり，身長は，174.4（5.54）cm［173.6（4.53）cm，175.2（6.40）cm］であった。体重は，69.6（8.37）kg［65.1（6.01）kg，74.2（8.00）kg］であり，BMI は，22.88（2.43）kg/m^2［21.60（1.99）kg/m^2，24.16（2.17）kg/m^2］であった。日本人及び白人被験者間で，年齢と身長は同程度であったが，体重と BMI は日本人被験者で白人被験者より低かった。既往歴及び合併症を有する被験者は，白人被験者 2 名（食物アレルギーの既往歴）のみであった（Table 14.1-3.1，Listing 16.2.4-1.2）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

スクリーニングを完了したすべての適格な被験者は，ランダム化された投与順序に従って，第 1 期及び第 2 期に QMF の低用量及び高用量を各 14 日間 1 日 1 回反復吸入投与された（Listing 16.2.5-1.1.1，Listing 16.2.5-1.1.2）。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 2-3 に示す。

Table 2-3　　有害事象の概要（E1101 試験，SAF）

	日本人			白人			合計
	QMF 80/150 µg N = 24 n (%)	QMF 320/150 µg N = 24 n (%)	日本人 合計 N = 24 n (%)	QMF 80/150 µg N = 24 n (%)	QMF 320/150 µg N = 24 n (%)	白人 合計 N = 24 n (%)	N = 48 n (%)
有害事象	1 (4.2)	5 (20.8)	6 (25.0)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	9 (18.8)
副作用	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.1)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

有害事象発現率は，日本人被験者の QMF 低用量で 4.2%（1/24 名），QMF 高用量で 20.8%（5/24 名），白人被験者の QMF 低用量で 4.2%（1/24 名），QMF 高用量で 8.3%（2/24 名）であった。SOC 別で発現率が高かった有害事象は，日本人被験者では「臨床検査」［QMF 低用量：4.2%（1/24 名），QMF 高用量：12.5%（3/24 名），以下同順］及び「胃腸障害」［0.0%（0/24

名），8.3%（2/24 名）］であり，白人被験者では「胃腸障害」［0.0%（0/24 名），8.3%（2/24 名）］及び「皮膚および皮下組織障害」［4.2%（1/24 名），0.0%（0/24 名）］であった。

PT 別では，日本人被験者全体の 5%以上でみられた有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［QMF 低用量：4.2%（1/24 名），QMF 高用量：8.3%（2/24 名），以下同順］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［4.2%（1/24 名），4.2%（1/24 名）］であった。白人被験者全体の 5%以上でみられた有害事象はなかった。両民族でみられた有害事象は，下痢のみであった（日本人被験者の QMF 高用量及び白人被験者の QMF 高用量に各 1 名）。

Table 2-4　有害事象発現被験者数・発現率（E1101 試験，SAF）

SOC PT	日本人						白人						合計	
	QMF 80/150 µg N = 24 n (%)		QMF 320/150 µg N = 24 n (%)		日本人合計 N = 24 n (%)		QMF 80/150 µg N = 24 n (%)		QMF 320/150 µg N = 24 n (%)		白人合計 N = 24 n (%)		N = 48 n (%)	
合計	1	(4.2)	5	(20.8)	6	(25.0)	1	(4.2)	2	(8.3)	3	(12.5)	9	(18.8)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(8.3)	4	(8.3)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	1	(2.1)
下痢	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	2	(4.2)
嘔吐	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
臨床検査	1	(4.2)	3	(12.5)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	2	(8.3)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.3)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(4.2)	1	(4.2)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(2.1)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(2.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

第 1 期で発現した事象が第 2 期まで継続した場合，第 1 期のみでカウントした。

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

本試験では，日本人被験者（QMF 高用量）1 名で発現した嘔吐が，副作用と判断された（Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，日本人及び白人被験者のいずれにおいても軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は，いずれも日本人被験者（QMF 低用量 1 名，QMF 高用量 2 名）で発現した（Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，日本人被験者 1 名のみでみられた。当該被験者は，既往歴及び関連する併用薬の使用はなく，投与順序 B にランダム化され，第 1 期（QMF 高用量）終了後，第 2 期のベースライン評価時（投与開始前日）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現した。試験期間を通して無症候性であり，黄疸及び肝疾患の徴候はみられず，ビリルビン値を含む他の肝機能検査値は基準範囲内であった。いずれの事象も中等度であり，治験薬との関連性は否定され，治験薬の投与中止や薬物治療なしで消失した（Table 2-5）。

Table 2-5　　重篤な有害事象一覧（E1101 試験，SAF）

被験者番号	投与期/Day/用量	事象名（PT）	発現日（day）[a]	持続期間（h:min）	重症度	関連	処置	継続
1/5211[b]	1/42/2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	480:11	中等度	否定できる	0	No
	1/42/2	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	480:11	中等度	否定できる	0	No
	1/42/2	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	42	480:11	中等度	否定できる	0	No

Source：Listing 14.3.2-1.1

投与期：1＝第 1 期，用量：2＝QMF 320/150 µg，処置：0＝なし

a) 第 1 期の投与開始日を Day 1 とした。

b) 38 歳，日本人

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

本試験で，投与中止に至った有害事象はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの民族でも臨床的に重要な異常値はみられなかった（Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.2）。

2）血液生化学的検査

日本人被験者 4 名で，以下のとおり AST，ALT，γ-GTP，CK，LDH，又はビリルビンの臨床的に重要な異常値がみられた。いずれの異常値も有害事象として報告されたが，治験薬との関連は否定された（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- 被験者番号 1/5211：本被験者は，第 2 期のベースライン評価時（投与開始前日）に AST，ALT，及び γ-GTP の高値が示され，いずれも重篤な有害事象と判断された。試験終了時の最終評価では基準範囲内に回復していた。
- 被験者番号 1/5218：本被験者は，スクリーニング時から第 2 期の投与 1 日目まで総ビリルビン高値を示し，第 2 期のベースライン評価時及び投与 1 日目の検査では，直接ビリルビン，間接ビリルビンともに上昇していた。ヘモグロビン及び他の肝機能検査値は基準範囲内であり，ビリルビン値は試験終了時の最終評価で基準範囲内に回復していた。
- 被験者番号 1/5219：本被験者は，試験終了時の最終評価で AST 及び CK の高値を示した。胸痛の有害事象，心臓障害を示唆する心電図異常，及び横紋筋融解症を示唆する腎臓障害はみられなかった。AST，CK 値ともに，追跡調査で基準範囲内に回復したことが確認された。
- 被験者番号 1/5222：本被験者は，試験終了時の最終評価で AST，CK，及び LDH の高値を示した。いずれも追跡調査で基準範囲内に回復したことが確認された。

3）尿検査

日本人及び白人被験者間で，尿中コルチゾール濃度のプロファイルは類似していた（Table 14.3-6.1，Figure 14.3-6.2）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

2 名以上に異常が認められた項目は，心拍数の増加（日本人被験者 2 名）であった［第 2 期の治験薬投与 14 日目及び試験終了（最終評価）時に各 1 名］。バイタルサインの臨床的に重要な異常値はみられなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

各評価時点で，QTcF のベースラインからの変動が 30 ms 以上かつ 60 ms 以下を示した被験者数は，日本人被験者で QMF 高用量投与 14 日目の投与 1 時間後に 1 名，白人被験者で QMF 低用量投与 14 日目の投与 2 時間後及び投与 3 時間後に各 1 名，並びに QMF 高用量投与 14 日目の投与 0.5 時間後に 1 名であった。QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長及び QTcF 450 ms 超は，いずれもみられなかった（Table 14.3-5.1.2）。

PK の結果

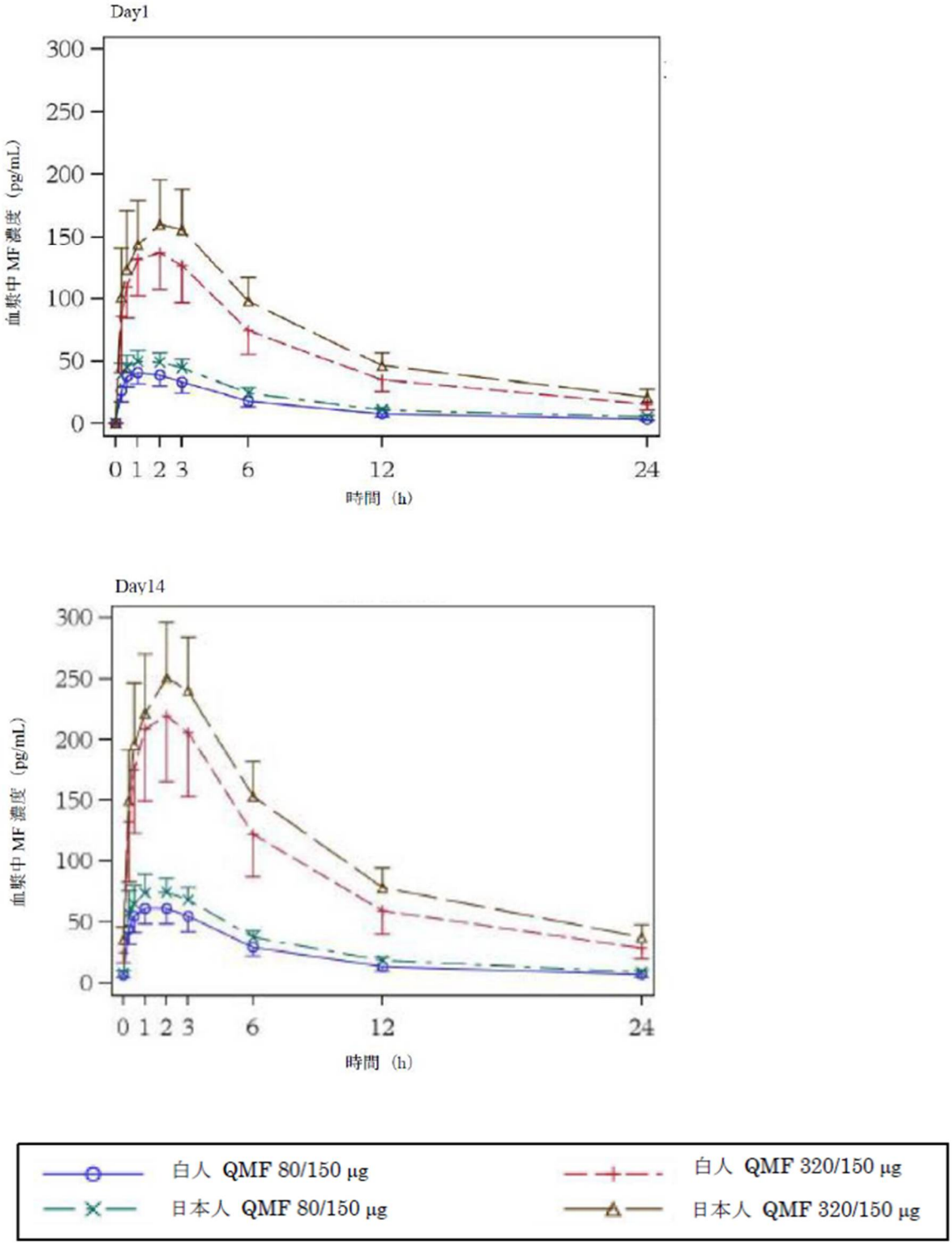
（1）MF の PK

Day 1 及び Day 14 の血漿中 MF 濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 2-2 に，MF の PK パラメータを Table 2-6 に示す。

Concept1 を用いて QMF 低用量，QMF 高用量を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 及び Day 14 の MF の血漿中濃度推移について，日本人及び白人ともに，投与後 3 時間以内に Cmax に達した（Tmax の中央値：QMF 低用量で 1.00～2.00 時間，QMF 高用量で 2.00 時間）。血漿中濃度-時間プロファイルは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。日本人で，血漿中 MF 濃度の幾何平均値の比（Day 7 投与前／Day 14 投与前）は，QMF 低用量では 1.03，QMF 高用量では 1.00 であった。また，白人被験者では，血漿中 MF 濃度の幾何平均値の比（Day 7 投与前／Day 14 投与前）は，0.92 及び 1.07 であった。したがって，いずれの民族でも血漿中 MF 濃度は Day 14 に定常状態に達していた（Table 14.2-1.8）。Day 14 の Racc（AUC）及び Racc（Cmax）の平均値は，両民族で用量にかかわらず 1.61～1.71 及び 1.49～1.58 であった。

Figure 2-2　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 又は Day 14 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2

血漿中 MF 濃度は，平均値＋標準偏差（日本人）又は平均値－標準偏差（白人）で示した。

Table 2-6 Day 1 及び Day 14 の MF の PK パラメータ（E1101 試験，PK 解析対象集団）

用量	統計量	Day 1		Day 14	
PK パラメータ（単位）		日本人	白人	日本人	白人
QMF 80/150 µg					
AUC0-24h (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	438 ± 68.5	326 ± 74.7	694 ± 94.0	543 ± 121
	(CV%)	(15.7)	(22.9)	(13.5)	(22.3)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	438 ± 68.5	326 ± 74.6	694 ± 94.0	543 ± 121
	(CV%)	(15.6)	(22.9)	(13.5)	(22.3)
Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	52.5 ± 8.11	42.4 ± 8.59	77.4 ± 14.1	63.0 ± 12.8
	(CV%)	(15.5)	(20.2)	(18.3)	(20.4)
Tmax (h)	n	24	24	24	24
	Median	1.00	1.00	1.03	2.00
	[Min; Max]	[0.250; 2.00]	[0.500; 3.00]	[0.250; 2.00]	[0.500; 2.07]
Racc（AUC）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.61 ± 0.275	1.71 ± 0.355
	(CV%)			(17.0)	(20.8)
Racc（Cmax）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.49 ± 0.268	1.52 ± 0.312
	(CV%)			(17.9)	(20.6)
QMF 320/150 µg					
AUC0-24h (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	1640 ± 316	1290 ± 290	2630 ± 482	2140 ± 590
	(CV%)	(19.3)	(22.5)	(18.3)	(27.5)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	1630 ± 316	1290 ± 290	2630 ± 482	2140 ± 590
	(CV%)	(19.3)	(22.5)	(18.3)	(27.5)
Cmax (pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	165 ± 36.7	146 ± 39.9	254 ± 45.7	222 ± 56.8
	(CV%)	(22.2)	(27.3)	(18.0)	(25.6)
Tmax (h)	n	24	24	24	24
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00
	[Min; Max]	[0.500; 3.00]	[0.250; 3.00]	[2.00; 3.00]	[1.00; 3.00]
Racc（AUC）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.65 ± 0.315	1.67 ± 0.366
	(CV%)			(19.2)	(21.9)
Racc（Cmax）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.58 ± 0.304	1.56 ± 0.354
	(CV%)			(19.2)	(22.8)

Source：Table 14.2-1.10

SD = 標準偏差，CV = 変動係数，—：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。

MF の主要な PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24h）の白人に対する日本人の幾何平均値の比を Table 2-7 に，低用量に対する高用量の幾何平均値の比を Table 2-8 に，用量比に対する曝露の増加の民族間比較の解析結果を Table 2-9 に示す。

QMF を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の主要な PK パラメータの幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，Cmax が QMF 低用量では 1.24（1.11，1.38），QMF 高用量では 1.17（1.05，1.30）（以下同順）であり，AUC0-24h が，1.30（1.18，1.44）及び 1.26（1.14，1.39）であった。また，共変量として年齢及び体重を含めた解析では，Day 14 の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，Cmax が 1.15（1.02，1.30）及び 1.09（0.97，1.23），AUC0-24h が 1.20（1.07，1.35）及び 1.16（1.03，1.31）であった（Table 14.2-1.6）。

QMF を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したとき，MF の Cmax 及び AUC0-24h は用量に依存して増加した。Day 14 の AUC0-24h の幾何平均値の比（QMF 高用量／QMF 低用量）は，いずれの民族でも用量比に応じた増加を示した［幾何平均値の比（90%信頼区間）：日本人 3.77（3.55，4.00），白人 3.89（3.66，4.12）］が，Cmax の増加は用量比を下回った［幾何平均値の比（90%信頼区間）：日本人 3.28（3.10，3.48），白人 3.47（3.28，3.67）］。MF の Cmax 及び AUC0-24h の用量比に対する曝露の増加は，民族間で同様の傾向を示した。

Table 2-7　MF の Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（E1101 試験，PK 解析対象集団）

Day	用量	Adjusted geometric mean [a]		幾何平均値の比 [a]（日本人／白人）		
	PK パラメータ（単位）	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：Table 14.2-1.2

CI = 信頼区間

対数変換した主要な 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 2-8 MF の Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（高用量／低用量）（E1101 試験，PK 解析対象集団）

Day 民族	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：Table 14.2-1.3

CI = 信頼区間

対数変換した主要な 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 2-9 MF の Cmax 及び AUC0-24h の用量比に対する曝露増加の民族間比較（E1101 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ （単位）	Dose-proportionality constants [a)]の幾何平均値の比 [b)]（日本人／白人）					
	Day 1			Day 14		
	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限	推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
Cmax (pg/mL)	0.91	0.83	1.01	0.95	0.87	1.03
AUC0-24h (h*pg/mL)	0.93	0.86	1.02	0.97	0.89	1.05

Source：Table 14.2-1.4

CI = 信頼区間

対数変換した主要な 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) dose-proportionality constants：QMF 低用量に対する QMF 高用量の幾何平均値の比

b) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

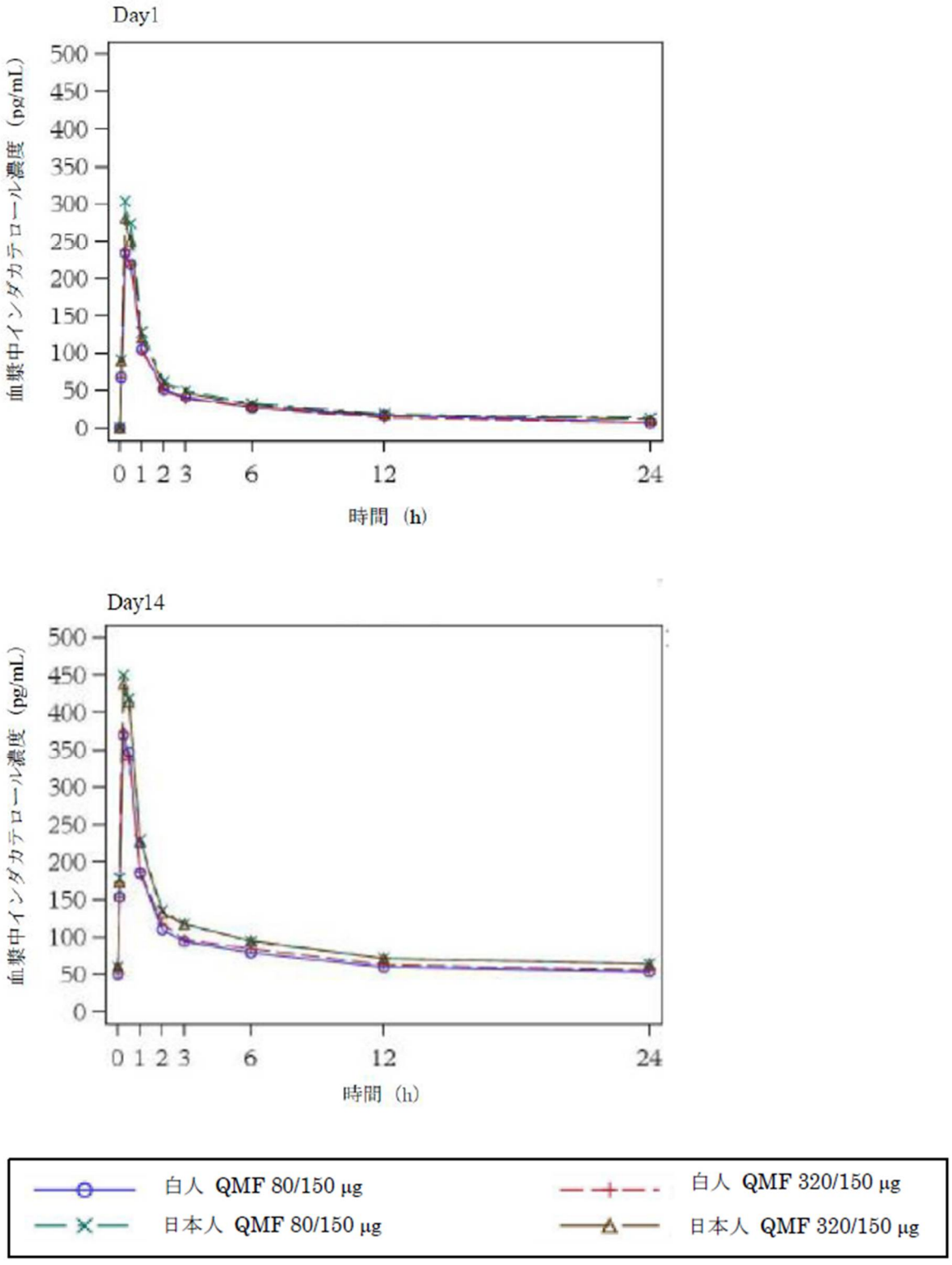
（2）インダカテロールの PK

Day 1 及び Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 2-3 に，インダカテロールの PK パラメータを Table 2-10 に示す。

Concept1 を用いて QMF 低用量，QMF 高用量を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの血漿中濃度推移について，すべての被験者で投与後 0.25～0.5

時間で Cmax に達した（Tmax の中央値：Day 1 及び Day 14 ともに 0.250 時間）。いずれの QMF 用量でも，血漿中濃度-時間プロファイルは日本人と白人で同様の傾向を示し，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。

Figure 2-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 又は Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（E1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

Table 2-10 Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（E1101 試験, PK 解析対象集団）

用量	統計量	Day 1		Day 14	
PK パラメータ（単位）		日本人	白人	日本人	白人
QMF 80/150 µg					
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)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	839 ± 191	678 ± 181	2290 ± 391	1900 ± 405
	(CV%)	(22.7)	(26.7)	(17.1)	(21.3)
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)
Tmax (h)	n	24	24	24	24
	Median	0.250	0.250	0.250	0.250
	[Min; Max]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]	[0.250; 0.500]
Racc（AUC）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			2.80 ± 0.511	2.91 ± 0.655
	(CV%)			(18.2)	(22.5)
Racc（Cmax）[a)]	n	—	—	24	24
	Mean ± SD			1.53 ± 0.319	1.58 ± 0.319
	(CV%)			(20.9)	(20.2)
QMF 320/150 µg					
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)
AUCall (h*pg/mL)	n	24	24	24	24
	Mean ± SD	775 ± 181	648 ± 212	2280 ± 447	1970 ± 575
	(CV%)	(23.4)	(32.7)	(19.6)	(29.2)
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)
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：Table 14.2-1.9

SD = 標準偏差，CV = 変動係数，—：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。

インダカテロールの主要な PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24h）の白人に対する日本人の幾何平均値の比を Table 2-11 に示す。

QMF を反復吸入投与したとき（Day 14），Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QMF 低用量で 1.23（1.11，1.38）及び QMF 高用量で 1.19（1.07，1.33）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，1.22（1.09，1.36）及び 1.19（1.06，1.33）であった。共変量として年齢及び体重を含めた解析では，Day 14 の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，Cmax が 1.13（1.00，1.28）及び 1.09（0.96，1.24），AUC0-24h が 1.13（1.00，1.28）及び 1.10（0.97，1.25）であった（Table 14.2-1.5）。

Table 2-11　インダカテロールの Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（E1101 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-1.1

CI = 信頼区間

対数変換した主要な 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。

2.1.2 E2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-2-E2102 試験

試験の標題

A randomized, open-label, four-way complete crossover study to evaluate the potential for pharmacokinetic interaction following multiple inhaled doses of indacaterol acetate and mometasone furoate delivered in free or in fixed combination (QMF149) via the Concept1 device in healthy subjects

治験実施医療機関

2 医療機関（英国，ドイツ）

試験期間

2012 年 8 月 24 日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 1 月 8 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 以下の 2 つの用法で吸入投与したときのモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）及びインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）の薬物動態学（pharmacokinetics, PK）的相互作用の可能性を，定常状態での全身曝露量を指標として評価する。
  - Concept1 を用いた MF 320 µg 及びインダカテロール 150 µg の 2 剤配合剤（以下，QMF 320/150 µg）の投与
  - Concept1 を用いた MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg の単剤投与

副次目的

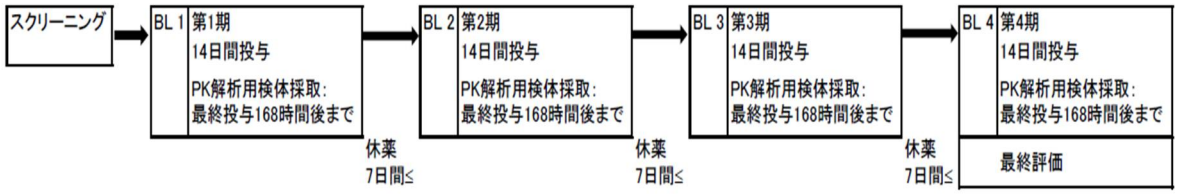
- 以下の 2 つの用法で吸入投与したときの MF 及びインダカテロールの定常状態での全身曝露量を比較する。
  - Concept1 を用いた MF 320 µg とインダカテロール 150 µg の単剤併用投与（以下，MF 320 µg + インダカテロール 150 µg）
  - Concept1 を用いた MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg の単剤投与
- 以下の 2 つの用法で吸入投与したときの MF 及びインダカテロールの定常状態での全身曝露量を比較する。
  - Concept1 を用いた QMF 320/150 µg の投与
  - Concept1 を用いた MF 320 µg + インダカテロール 150 µg の投与

- 健康被験者を対象として MF 320 µg，インダカテロール 150 µg，MF 320 µg + インダカテロール 150 µg，及び QMF 320/150 µg を反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とするランダム化，非盲検，反復投与，4 投与期から成る完全クロスオーバー，検証的試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験は，スクリーニング期（21 日間），ベースライン来院（各投与期の Day −1），投与期（第 1 期～第 4 期，各 14 日間）から構成された。被験者を投与順序 1～4 のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダム化し（Table 2-1），各投与期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 7～10 時），インダカテロール 150 µg（投与 A），MF 320 µg（投与 B），MF 320 µg + インダカテロール 150 µg（投与 C），QMF 320/150 µg（投与 D）のいずれかを反復吸入投与した。各投与期の間に 7 日間以上休薬した。

Figure 2-1　　試験デザイン（E2102 試験）



Source：Figure 9-1
BL = ベースライン

Table 2-1　　投与順序（E2102 試験）

	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
投与順序 1	投与 A	投与 B	投与 C	投与 D
投与順序 2	投与 B	投与 D	投与 A	投与 C
投与順序 3	投与 C	投与 A	投与 D	投与 B
投与順序 4	投与 D	投与 C	投与 B	投与 A

Source：Table 9-2
投与 A：インダカテロール 150 µg，投与 B：MF 320 µg，投与 C：MF 320 µg + インダカテロール 150 µg，投与 D：QMF 320/150 µg

目標被験者数

目標組入れ被験者数：64 名

目標完了被験者数：48 名

被験者数設定の根拠

被験者数は，CQMF149A2102（以下，A2102）試験で得られた被験者内変動の推定最大値に基づき設定した。A2102 試験で，ツイストヘラーを用いて QMF を投与したときのインダカテロールの Cmax,ss の被験者内変動は，38%であった（MF の Cmax,ss と比較して，変動が大きかった）。

被験者数を 48 名として，投与間（test 及び reference）の差がなく，Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の被験者内変動をともに 38%と仮定した場合，MF，インダカテロールとも検出力 80%以上で，Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の投与間の幾何平均値の比（test / reference）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内となった。被験者の脱落率を 25%とし，目標被験者数を 64 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 18～45 歳の男女
- 組入れ時の体重が男性 50 kg 以上，女性 45 kg 以上で，体格指数（body mass index，BMI）が 18～29.9 kg/m^2 の者
- スクリーニング時の 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）が予測基準値の 90%超である者

用量及び投与方法

以下の用法用量で，ランダム化された投与順序 1～4 に従い，第 1 期～第 4 期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 7～10 時），Concept1 を用いてそれぞれ反復吸入投与した。各投与期の Day 1 及び Day 14 では，一晩絶食の後に治験薬を吸入投与した。Day 1 では，投与後の検査が終了するまで，Day 14 では投与約 4 時間後まで絶食した。Day 2～Day 13 では，非絶食下で治験薬を吸入投与した。なお，治験薬の吸入投与後，水 30 mL で口腔内を 2 回洗浄し，飲み込まず吐き出した。

- Concept1 を用いたインダカテロール 150 µg の単剤投与
- Concept1 を用いた MF 320 µg の単剤投与
- Concept1 を用いた MF 320 µg + インダカテロール 150 µg の単剤併用投与（MF を吸入後にインダカテロールを吸入）
- Concept1 を用いた QMF 320/150 µg［固定用量配合剤（fixed dose combination，FDC）］の投与

投与（観察）期間

第 1 期～第 4 期：各期 14 日間（各投与期の間に 7 日間以上休薬）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

血漿中 MF 及びインダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

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 16.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 16.0 を用いた。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。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査は，基準範囲外を示した測定値の一覧を作成した。また，バイタルサインは，被験者ごとの測定値の一覧を作成した。心電図は，被験者ごとの一覧を作成し，注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。

その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

Day 14 に，血漿中 MF 及びインダカテロール濃度をもとに PK 解析を行った。定量下限未満の濃度値はゼロとして扱った。ノンコンパートメント法により，Day 14 の PK パラメータ（AUC0-24h,ss，Cmax,ss，Tmax,ss，AUClast 等）を算出し，その記述統計量を示した。主要な PK パラメータは AUC0-24h,ss，副次的 PK パラメータは Cmax,ss とした。

主要解析として，対数変換した MF 及びインダカテロールの AUC0-24h,ss 並びに Cmax,ss について，分散分析モデルを用いて解析した。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。解析結果（最小二乗平均の投与間差の推定値と 90%信頼区間）を逆変換し，QMF 投与時（test treatment）と単剤投与時［MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg（reference treatment）］の全身曝露量の比（test / reference）及び 90%信頼区間を算出した。

副次的解析として，単剤併用投与時（test treatment）と単剤投与時［MF 320 µg 又はインダカテロール 150 µg（reference treatment）］及び QMF 投与時（test treatment）と単剤併用投与時（reference treatment）の比較について，主要解析と同じモデルを用いて解析した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

本試験では，64 名がランダム化され，57 名が試験を完了し，7 名が試験を中止した。

Table 2-2　　被験者の内訳（E2102 試験，すべての被験者）

投与順序	投与順序 1 N = 16 n (%)	投与順序 2 N = 16 n (%)	投与順序 3 N = 16 n (%)	投与順序 4 N = 16 n (%)	Total N = 64 n (%)
完了	14 (87.5)	15 (93.8)	13 (81.3)	15 (93.8)	57 (89.1)
中止	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	7 (10.9)
中止理由					
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (3.1)
治験薬の投与継続不要	1 [a)] (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [a)] (1.6)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.1)
被験者又は代諾者の申し出	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.1)

Source：Table 14.1-1.1a

N = 登録された被験者数

投与順序 1：インダカテロール 150 µg（投与 A）→MF 320 µg（投与 B）→MF 320 µg + インダカテロール 150 µg（投与 C）→QMF 320/150 µg（投与 D）

投与順序 2：投与 B→投与 D→投与 A→投与 C

投与順序 3：投与 C→投与 A→投与 D→投与 B

投与順序 4：投与 D→投与 C→投与 B→投与 A

a) 被験者（被験者番号 1001026）の申し出により試験を中止した。中止理由は「治験薬の投与継続不要」と記録された。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-3 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（64 名）を SAF に含めた。そのうち 62 名を PK 解析対象集団に含めた。

Table 2-3　　解析対象集団（E2102 試験，すべての被験者）

投与	Ind 150 µg N = 61	MF 320 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF 320/150 µg N = 60	Total N = 64
登録された被験者	61	60	61	60	64
ランダム化された被験者	61	60	61	60	64
SAF	61	60	61	60	64
PK 解析対象集団	60	60	61	59	62

Source：Table 14.1-2.1
Ind = インダカテロール

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者 64 名が登録され，全員治験薬を投与された。登録された被験者の人口統計学的特性に投与間で不均衡はみられなかった。年齢の平均値（標準偏差）は，33.1（7.66）歳であり，性別は，男性が 54 名（84.4%），女性が 10 名（15.6%）であった。人種は，白人が 63 名（98.4%）であった。体重の平均値（標準偏差）は，78.90（12.872）kg，BMI の平均値（標準偏差）は，24.898（2.8720）kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.1a）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

登録された被験者（64 名）のうち，試験を中止した被験者 7 名を除き，第 1 期から第 4 期まで治験薬が投与された（それぞれ 14 日間の反復投与）。試験を中止した被験者の治験薬の曝露状況を以下に示す（Listing 16.2.5-1.1）。

- 被験者番号 1001017：インダカテロール 150 µg を 5 日間投与
- 被験者番号 1001026：インダカテロール 150 µg を 14 日間及び MF 320 µg を 8 日間投与
- 被験者番号 1001058：単剤併用を 14 日間投与
- 被験者番号 1002020：単剤併用を 14 日間投与
- 被験者番号 1002059：単剤併用を 14 日間，インダカテロール 150 µg を 14 日間，QMF 320/150 µg を 14 日間，及び MF 320 µg を 12 日間投与
- 被験者番号 1002001：QMF 320/150 µg を 12 日間投与
- 被験者番号 1002028：MF 320 µg を 14 日間，QMF 320/150 µg を 14 日間，インダカテロール 150 µg を 14 日間，単剤併用を 9 日間投与

また，PK 解析に影響を及ぼす可能性があると判断された誤投与が 6 名に認められ，当該被験者の誤投与時のデータは，PK 解析から除外された。これらの被験者 6 名の誤投与の状況を以下に示す（Listing 16.2.5-1.1）。

- 被験者番号 1001012：第 4 期 Day 14 のインダカテロール 150 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1001015：第 4 期 Day 14 のインダカテロール 150 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1001067：第 1 期 Day 14 のインダカテロール 150 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1001070：第 1 期 Day 14 の MF 320 µg 投与（投与不十分）
- 被験者番号 1002015：第 2 期（誤投与日不明）の単剤併用投与（MF を 2 回投与）。第 2 期の MF 及びインダカテロールの両 PK データを除外
- 被験者番号 1002025：第 1 期（誤投与日不明）の単剤併用投与（MF 又はインダカテロールの投与不十分）。第 1 期の MF 及びインダカテロールの両 PK データを除外

（2）有害事象

投与別の有害事象の概要を Table 2-4 に示す。

Table 2-4　　有害事象の概要（E2102 試験，SAF）

	Ind 150 µg N = 61 n (%)	MF 320 µg N = 60 n (%)	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61 n (%)	QMF 320/150 µg N = 60 n (%)	Total N = 64 n (%)
有害事象	20 (32.8)	24 (40.0)	26 (42.6)	28 (46.7)	53 (82.8)
副作用	6 (9.8)	5 (8.3)	10 (16.4)	8 (13.3)	18 (28.1)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1	0	1	2

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1
Ind = インダカテロール

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

全体の有害事象発現率は 82.8%（53/64 名）であった。投与別の有害事象発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 32.8%（20/61 名），MF 320 µg 投与時で 40.0%（24/60 名），単剤併用投与時で 42.6%（26/61 名），QMF 投与時で 46.7%（28/60 名）であった。MF 320 µg 投与時，単剤併用投与時，及び QMF 投与時の発現率は同程度であり，インダカテロール 150 µg 投与時と比べて高かった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」50.0%であり，次いで「神経系障害」32.8%，「感染症および寄生虫症」29.7%，及び「胃腸障害」28.1%であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が，インダカテロール 150 µg 投与時で 8.2%，MF 320 µg 投与時で 11.7%，単剤併用投与時で 21.3%，QMF 投与時で 21.7%（以下同順），「神経系障害」が 6.6%，11.7%，8.2%，16.7%，

「感染症および寄生虫症」が 6.6%，11.7%，9.8%，13.3%，及び「胃腸障害」が 9.8%，8.3%，13.1%，10.0%であった。

PT 別で，全体での発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上）は，頭痛（29.7%），口腔咽頭痛（29.7%），鼻咽頭炎（17.2%），咳嗽（15.6%），下痢（9.4%），消化不良（7.8%），鼻炎（6.3%），口腔ヘルペス（6.3%），外傷性血腫（6.3%），筋骨格系胸痛（6.3%），鼻漏（6.3%）であった。これらの有害事象（PT）の投与別の発現率は，頭痛が，インダカテロール 150 µg 投与時で 6.6%，MF 320 µg 投与時で 10.0%，単剤併用投与時で 8.2%，及び QMF 投与時で 15.0%（以下同順），口腔咽頭痛が 3.3%，5.0%，13.1%，11.7%，鼻咽頭炎が 4.9%，10.0%，3.3%，5.0%，咳嗽が 3.3%，3.3%，6.6%，3.3%，下痢が 6.6%，0.0%，3.3%，0.0%，消化不良が 1.6%，1.7%，1.6%，5.0%，鼻炎が 0.0%，1.7%，1.6%，5.0%，口腔ヘルペスが 1.6%，1.7%，1.6%，1.7%，外傷性血腫が 3.3%，1.7%，1.6%，0.0%，筋骨格系胸痛が 1.6%，1.7%，1.6%，1.7%，鼻漏が 1.6%，1.7%，1.6%，1.7%であった。

Table 2-5　有害事象発現被験者数・発現率（E2102 試験，SAF）

	Ind 150 µg		MF 320 µg		MF 320 µg + Ind 150 µg		QMF 320/150 µg		Total	
SOC	N = 61		N = 60		N = 61		N = 60		N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(32.8)	24	(40.0)	26	(42.6)	28	(46.7)	53	(82.8)
心臓障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
動悸	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
眼障害	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.1)
結膜炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.1)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
胃腸障害	6	(9.8)	5	(8.3)	8	(13.1)	6	(10.0)	18	(28.1)
下痢	4	(6.6)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	6	(9.4)
消化不良	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	3	(5.0)	5	(7.8)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.3)	3	(4.7)
嘔吐	2	(3.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.7)
歯痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.1)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	2	(3.1)
悪心	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
腹痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
歯肉腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	3	(5.0)	5	(7.8)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)

SOC	Ind 150 µg N = 61		MF 320 µg N = 60		MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61		QMF 320/150 µg N = 60		Total N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
疲労	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	4	(6.6)	7	(11.7)	6	(9.8)	8	(13.3)	19	(29.7)
鼻咽頭炎	3	(4.9)	6	(10.0)	2	(3.3)	3	(5.0)	11	(17.2)
鼻炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	3	(5.0)	4	(6.3)
口腔ヘルペス	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	4	(6.3)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
毛包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	3	(4.9)	1	(1.7)	3	(4.9)	1	(1.7)	7	(10.9)
外傷性血腫	2	(3.3)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(6.3)
口唇損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
四肢損傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
擦過傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
挫傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
橈骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	2	(3.3)	1	(1.7)	3	(4.9)	1	(1.7)	6	(9.4)
筋骨格系胸痛	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	4	(6.3)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
凧径部痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経系障害	4	(6.6)	7	(11.7)	5	(8.2)	10	(16.7)	21	(32.8)
頭痛	4	(6.6)	6	(10.0)	5	(8.2)	9	(15.0)	19	(29.7)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
気分変化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
生殖系および乳房障害	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
不正子宮出血	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(8.2)	7	(11.7)	13	(21.3)	13	(21.7)	32	(50.0)
口腔咽頭痛	2	(3.3)	3	(5.0)	8	(13.1)	7	(11.7)	19	(29.7)
咳嗽	2	(3.3)	2	(3.3)	4	(6.6)	2	(3.3)	10	(15.6)
鼻漏	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	4	(6.3)
発声障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	3	(4.7)
副鼻腔うっ血	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.1)
鼻閉	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)

SOC	Ind 150 µg N = 61		MF 320 µg N = 60		MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61		QMF 320/150 µg N = 60		Total N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)	2	(3.1)
咽喉乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.1)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.3)	3	(4.7)
発疹	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)

Source：Table 14.3.1-1.1
Ind＝インダカテロール

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

全体の副作用発現率は 28.1%（18/64 名）であった。投与別の副作用発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 9.8%（6/61 名），MF 320 µg 投与時で 8.3%（5/60 名），単剤併用投与時で 16.4%（10/61 名），QMF 投与時で 13.3%（8/60 名）であった。単剤併用投与時では QMF 投与時と比べて高く，単剤併用投与時及び QMF 投与時では，インダカテロール 150 µg 投与時及び MF 320 µg 投与時と比べて高かった。インダカテロール 150 µg 投与時及び MF 320 µg 投与時では同程度であった。

全体で 2 名以上にみられた副作用は，口腔咽頭痛 6 名，頭痛 5 名，下痢 3 名，発声障害 3 名，口内乾燥 2 名，消化不良 2 名，及び咳嗽 2 名であった。これらの副作用の投与別の発現被験者数は，口腔咽頭痛が，インダカテロール 150 µg 投与時で 0 名，MF 320 µg 投与時で 1 名，単剤併用投与時で 4 名，及び QMF 投与時で 2 名（以下同順），頭痛が 1 名，0 名，2 名，2 名，下痢が 2 名，0 名，1 名，0 名，発声障害が 0 名，1 名，1 名，1 名，口内乾燥が 0 名，2 名，1 名，0 名，消化不良が 1 名，0 名，0 名，2 名，咳嗽が 1 名，0 名，1 名，0 名であった。

Table 2-6　副作用発現被験者数・発現率（E2102 試験，SAF）

SOC	Ind 150 µg N = 61		MF 320 µg N = 60		MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61		QMF 320/150 µg N = 60		Total N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(9.8)	5	(8.3)	10	(16.4)	8	(13.3)	18	(28.1)
胃腸障害	3	(4.9)	2	(3.3)	3	(4.9)	3	(5.0)	6	(9.4)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
下痢	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.7)

SOC	Ind 150 µg N = 61		MF 320 µg N = 60		MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61		QMF 320/150 µg N = 60		Total N = 64	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
消化不良	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.1)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経系障害	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.3)	5	(7.8)
頭痛	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.3)	5	(7.8)
生殖系および乳房障害	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
不正子宮出血	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.6)	3	(5.0)	6	(9.8)	4	(6.7)	11	(17.2)
咳嗽	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.1)
咽喉乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
発声障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.7)	3	(4.7)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(1.7)	4	(6.6)	2	(3.3)	6	(9.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)

Source：Table 14.3.1-1.3

Ind = インダカテロール

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，MF 320 µg 投与時の 1 名で発現した鼻咽頭炎のみであった。当該事象は，治験薬の投与中止に至ったが，治験薬との関連は否定され，薬物治療を受けることなく消失した（Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

発現した有害事象は，いずれも非重篤と判断された（Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，2 名（MF 320 µg 投与時及び QMF 投与時各 1 名）で認められた。1 名（被験者番号 1002059）は，MF 320 µg を 12 日間投与後に高度の鼻咽頭炎を発現し，試験を中止した。また，1 名（被験者番号 1002001）は，QMF 320/150 µg を 12 日間投与後に中等度の胃腸炎を発現し，試験を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され，投与中止後に消失した（Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

3）尿検査

尿検査パラメータでは，基準範囲外の変化は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な変化はなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）の異常値は，いずれも，その後の評価で基準範囲内に回復し，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

臨床的に重要な心電図の異常所見は示されなかった。

QTcF が 480 ms 超を示した被験者はなかった。1 名（被験者番号 1002042）は，第 1 期の Day 14，MF 320 µg 投与 4 時間後に QTcF 450 ms 超（465.96 ms）を示した。当該被験者の QTcF は，スクリーニング時に 426 ms，試験終了時に 413.68 ms であり，その他のすべての測定時点も 450 ms 未満であった。

QTcF がベースラインからの 60 ms 超の延長を示した被験者はいなかった。各評価時点で，ベースラインからの 30 ms 超の延長を示した被験者数は，インダカテロール 150 µg 投与時では，Day 1 の投与前に 1 名，Day 14 の投与 0.5，1，4 時間後に各 1 名，MF 320 µg 投与時では，Day 14 の投与 0.5 時間後に 3 名，2，4 時間後に各 1 名，試験終了時に 1 名，単剤併用投与時では，Day 1 の投与前に 1 名，投与 0.5 時間後に 1 名，Day 14 の投与 0.5 時間後に 1 名，投与 1 時間後に 2 名，投与 4 時間後に 1 名，QMF 投与時では，Day 1 の投与 0.5 時間後に 1 名，Day 14 の投与 4 時間後に 1 名であった（Table 14.3-4.2，Listing 16.2.9-1.2.2）。

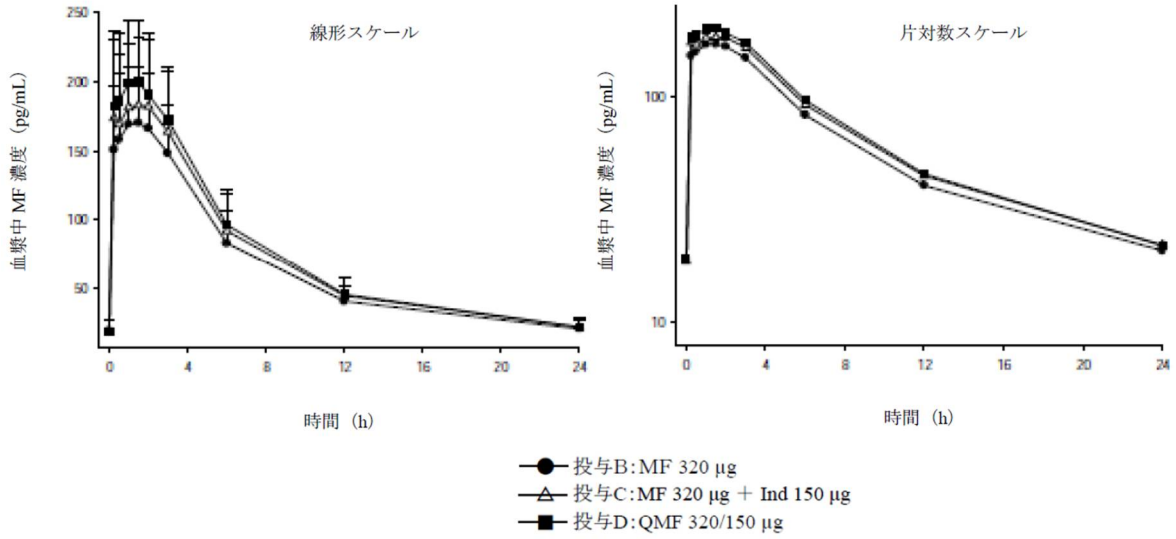
PK の結果

（1）MF

Day 14 の血漿中 MF 濃度の推移を Figure 2-2 に，MF の PK パラメータを Table 2-7 に示す。

血漿中 MF 濃度は，いずれの投与時でも投与約 1 時間後に Cmax,ss に達した（Tmax,ss の中央値，MF 320 µg 投与時：1.23 時間，単剤併用投与時：1.00 時間，QMF 投与時：1.00 時間）。単剤併用投与時及び QMF 投与時の血漿中 MF 濃度は，MF 320 µg 投与時に比べ高かった。MF の曝露量（AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss）の平均値は，単剤併用投与時及び QMF 投与時で MF 320 µg 投与時よりも高かった。

Figure 2-2　　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2a

Ind＝インダカテロール

線形スケールの血漿中 MF 濃度は，平均値＋標準偏差で示した。

Table 2-7　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の MF の PK パラメータ（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	MF 320 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF 320/150 µg N = 59
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1560 (377)	1710 (431)	1780 (402)
	CV (%)	24.2	25.2	22.5
AUClast (h*pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	1980 (885)	2040 (965)	1970 (709)
	CV (%)	44.6	47.3	36.1
Cmax,ss (pg/mL)	n	58	58	59
	Mean (SD)	183 (44.5)	202 (50.9)	217 (45.6)
	CV (%)	24.3	25.2	21.0
Tmax,ss (h)	n	58	58	59
	Median	1.23	1.00	1.00
	Min; Max	0.23; 3.00	0.23; 3.00	0.25; 3.00

Source：Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.6

Ind = インダカテロール，CV = 変動係数，SD = 標準偏差

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの MF の曝露量の投与間比較の解析結果を Table 2-8 に示す。

主要解析の結果，QMF 投与時における MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，MF 320 µg 投与時と比べてそれぞれ 14%及び 19%高かった。MF の AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／MF 320 µg 投与時）の 90%信頼区間（1.09，1.20）は，生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であり，MF の Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／MF 320 µg 投与時）の 90%信頼区間は（1.13，1.26）であった。

副次的解析の結果，単剤併用投与時における MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，MF 320 µg 投与時と比べていずれも 11%高かった。MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値の比（単剤併用投与時／MF 320 µg 投与時）の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（1.06，1.17），Cmax,ss：（1.05，1.17）］。また，QMF 投与時における MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，単剤併用投与時と比べてそれぞれ 3%及び 7%高かった。MF の AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／単剤併用投与時）の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（0.98，1.08），Cmax,ss：（1.01，1.13）］。

Table 2-8　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの MF の曝露量の投与間比較の解析結果（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	比較	Adjusted geometric means [a)]			幾何平均値の比［90%信頼区間］[a)]
		MF 320 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF 320/150 µg	
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. MF 320 µg	1499.965	—	1713.210	1.14 [1.09, 1.20]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. MF 320 µg	1499.965	1665.027	—	1.11 [1.06, 1.17]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	1665.027	1713.210	1.03 [0.98, 1.08]
Cmax,ss (pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. MF 320 µg	177.557	—	211.051	1.19 [1.13, 1.26]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. MF 320 µg	177.557	197.175	—	1.11 [1.05, 1.17]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	197.175	211.051	1.07 [1.01, 1.13]

Source：Table 14.2-1.10

Ind = インダカテロール，—：該当なし

対数変換した AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss 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。

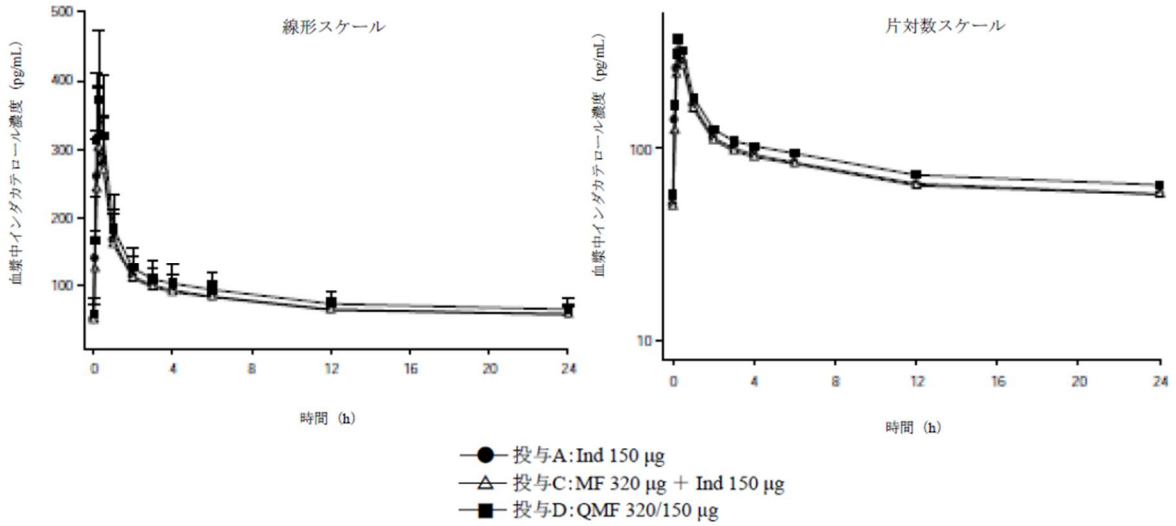
a) 対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

（2）インダカテロール

Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の推移を Figure 2-3 に，インダカテロールの PK パラメータを Table 2-9 に示す。

血漿中インダカテロール濃度は，いずれの投与でも投与後速やかに上昇し，0.25 時間後に Cmax,ss に達した（Tmax,ss の中央値は，いずれの投与でも 0.25 時間）。PK プロファイルはインダカテロール 150 µg 投与時，単剤併用投与時，及び QMF 投与時で類似していた。インダカテロールの曝露量（AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss）の平均値は，インダカテロール 150 µg 投与時及び単剤併用投与時で同程度であったが，QMF 投与時でインダカテロール 150 µg 投与時及び単剤併用投与時と比べ高かった。

Figure 2-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（E2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1a

Ind = インダカテロール

線形スケールの血漿中インダカテロール濃度は，平均値 + 標準偏差で示した。

Table 2-9　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	Ind 150 µg N = 60	MF 320 µg + Ind 150 µg N = 61	QMF 320/150 µg N = 59
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	1950 (418)	1910 (480)	2180 (511)
	CV (%)	21.4	25.1	23.4
AUClast (h*pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	8080 (1670)	7970 (1970)	8640 (2160)
	CV (%)	20.7	24.7	24.9
Cmax,ss (pg/mL)	n	57	58	59
	Mean (SD)	317 (72.5)	307 (89.7)	374 (105)
	CV (%)	22.9	29.2	27.9
Tmax,ss (h)	n	57	58	59
	Median	0.25	0.25	0.25
	Min; Max	0.23; 0.50	0.17; 0.53	0.17; 0.50

Source：Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4

Ind = インダカテロール，CV = 変動係数，SD = 標準偏差

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の曝露量の投与間比較の解析結果を Table 2-10 に示す。

主要解析の結果，QMF 投与時におけるインダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，インダカテロール 150 µg 投与時と比べてそれぞれ 13%及び 18%高かった。インダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／インダカテロール 150 µg 投与時）の 90%信頼区間は，生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（1.09，1.17），Cmax,ss：（1.12，1.25）］。

副次的解析の結果，単剤併用投与時におけるインダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，インダカテロール 150 µg 投与時と同程度であった。インダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss 幾何平均値の比（単剤併用投与時／インダカテロール 150 µg 投与時）の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった［AUC0-24h,ss：（0.96，1.04），Cmax,ss：（0.94，1.04）］。また，QMF 投与時におけるインダカテロールの AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss は，単剤併用投与時と比べてそれぞれ 13%及び 20%高かった。インダカテロールの AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／単剤併用投与時）の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内（1.09，1.17）であり，インダカテロールの Cmax,ss の幾何平均値の比（QMF 投与時／単剤併用投与時）の 90%信頼区間は（1.14，1.26）であった。

Table 2-10　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の曝露量の投与間比較の解析（E2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	比較	Adjusted geometric means [a]			幾何平均値の比［90%信頼区間］[a]
		Ind 150 µg	MF 320 µg + Ind 150 µg	QMF 320/150 µg	
AUC0-24h,ss (h*pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. Ind 150 µg	1868.650	—	2110.511	1.13 [1.09, 1.17]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. Ind 150 µg	1868.650	1868.346	—	1.00 [0.96, 1.04]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	1868.346	2110.511	1.13 [1.09, 1.17]
Cmax,ss (pg/mL)	QMF 320/150 µg vs. Ind 150 µg	303.208	—	358.890	1.18 [1.12, 1.25]
	MF 320 µg + Ind 150 µg vs. Ind 150 µg	303.208	299.844	—	0.99 [0.94, 1.04]
	QMF 320/150 µg vs MF 320 µg + Ind 150 µg	—	299.844	358.890	1.20 [1.14, 1.26]

Source: Table 14.2-1.9

Ind = インダカテロール，— : 該当なし

対数変換した AUC0-24h,ss 及び Cmax,ss 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。

2.1.3 B1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-3-B1101 試験

試験の標題

An open-label, randomized, two treatment epochs complete cross-over study to assess pharmacokinetics of indacaterol acetate, glycopyrronium bromide and mometasone furoate in Japanese and Caucasian healthy subjects following multiple inhaled doses of QVM149 via the Concept1 device

治験実施医療機関

1 医療機関（日本）

試験期間

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF），インダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール），及びグリコピロニウム臭化物（以下，グリコピロニウム）の 3 剤配合剤（以下，QVM）の中用量（MF／インダカテロール／グリコピロニウム：80/150/50 μg）及び QVM 高用量（MF／インダカテロール／グリコピロニウム：160/150/50 μg）を 1 日 1 回反復経口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 の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を，日本人及び白人の健康男性被験者間で比較する。

副次目的

- QVM 中用量及び QVM 高用量を Concept1 で 1 日 1 回経口吸入投与したときの Day 1 におけるインダカテロール，グリコピロニウム，及び MF の PK を日本人及び白人の健康男性被験者間で比較する。
- QVM 中用量及び QVM 高用量を Concept1 で反復経口吸入投与したときの安全性及び忍容性を日本人及び白人の健康男性被験者間で評価する。

探索目的

Day 1 及び Day 14 における MF の PK を，QVM 高用量（160 μg）と QVM 中用量（80 μg）で比較する。

試験方法

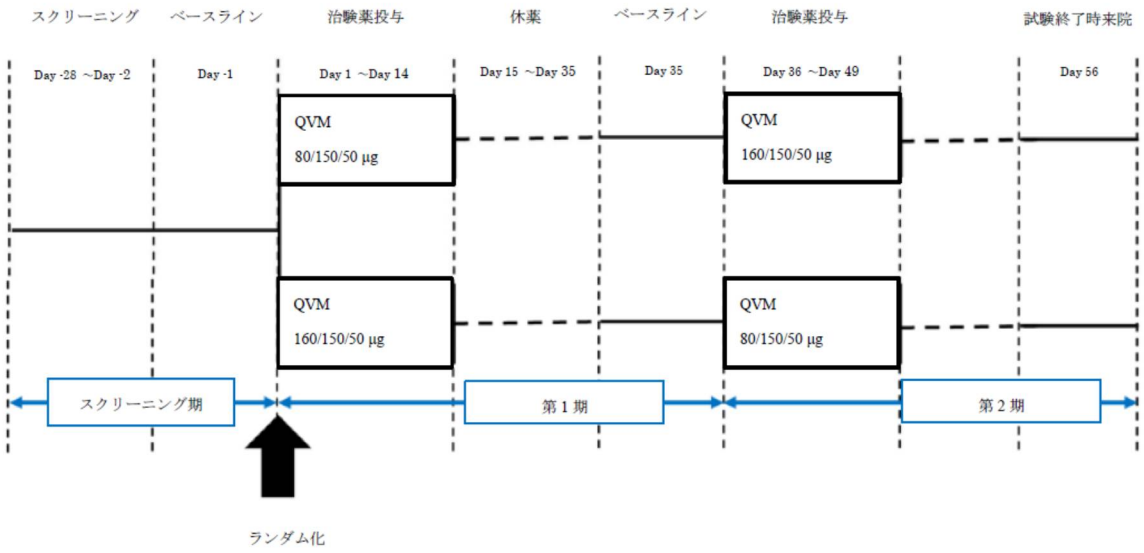
本試験は，日本人及び白人の健康男性被験者を対象とする単施設，ランダム化，非盲検，反復投与，2 投与期から成るクロスオーバー試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験では，QVM 中用量及び QVM 高用量を Concept1 で 1 日 1 回 14 日間吸入投与したときの，インダカテロール，グリコピロニウム，及び MF の PK，安全性，及び忍容性を評価した。本試験は，スクリーニング期（28 日間），投与期（第 1 期及び第 2 期，各 14 日間投与）から構成された。

スクリーニング期に被験者の適格性を確認した。スクリーニングで適格と判断された被験者は来院し，ベースライン評価を受けた。Day 1 に，適格被験者を，年齢（± 10 歳）と体重［± 20%（kg）］を合わせた日本人及び白人各 1 名のペアにして，以下に示す投与順 A 又は B に 1:1 の比でランダム化した。

- 投与順 A：第 1 期に QVM 中用量を投与，第 2 期に QVM 高用量を投与
- 投与順 B：第 1 期に QVM 高用量を投与，第 2 期に QVM 中用量を投与

第 1 期の治験薬を 1 日 1 回 14 日間吸入投与した。被験者は Day 15 に退院し 21 日間休薬した。休薬期間終了後，Day 35 に再び来院し，ベースライン評価を受けた。第 2 期の治験薬を 1 日 1 回 14 日間吸入投与した。

Figure 2-1　　試験デザイン（B1101 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：32 名（日本人及び白人被験者各 16 名）

目標完了被験者数：24 名（日本人及び白人被験者各 12 名）

被験者数設定の根拠

被験者間の変動係数を 55%，白人に対する日本人の曝露の真の幾何平均比を 1 と仮定して，各民族の被験者数が 12 名の場合，各用量における曝露の幾何平均比（白人に対する日本人）の 90%信頼区間は 70%～143%の範囲となる。被験者内の変動係数を 15%，2 用量間の曝露の真の幾何平均比（中用量に対する高用量）を 2 と仮定して，各民族の曝露の被験者数が 12 名の場合，各民族における 2 用量間の幾何平均比の 90%信頼区間は 180%～222%の範囲となる。少なくとも 1 群あたり 12 名が試験完了することを目標として，脱落率を 20%と仮定し，被験者数を各民族 16 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 20～45 歳の日本人及び白人の健康な男性
- 日本人及び白人は，年齢（± 10 歳）と体重［± 20%（kg）］を対応させたペアにする。
- 体重が 50 kg 以上，体格指数（body mass index，BMI）［体重 kg / (身長 m)^2］が 18～30 kg/m^2 である者

用量及び投与方法

本試験では，QVM 中用量（MF／インダカテロール／グリコピロニウム：80/150/50 µg）及び QVM 高用量（MF／インダカテロール／グリコピロニウム：160/150/50 µg）を使用した。治験薬は，第 1 期に中用量，第 2 期に高用量（投与順 A），又は第 1 期に高用量，第 2 期に中用量（投与順 B）の投与順で 1 日 1 回，各投与期に 14 日間（Day 1～Day 14 及び Day 36～Day 49），Concept1 を用いて吸入投与した。なお，Day 1，Day 14，Day 36，及び Day 49 は，治験薬投与 10 時間以上前から絶食し，投与 4 時間後まで絶食を継続した。その他の投与日（Day 2～Day 13 及び Day 37～Day 48）は，朝食前に治験薬を投与し，夜間は絶食しなかった。

投与（観察）期間

第 1 期，第 2 期各 14 日間

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図

PK

血漿中インダカテロール，グリコピロニウム，及び MF 濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬が 1 回以上投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 21.1 を用いた。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。有害事象は，発現被験者数及び割合を民族別に投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（3）PK

Day 1 及び Day 14 のインダカテロール，グリコピロニウム，及び MF の主要な PK パラメータ（Cmax 及び AUC0-24h）を対数変換し，線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，民族，投与順，投与時期，用量，及び民族と用量の交互作用を固定効果，被験者及び日本人と白人の対応するペアを変量効果として含めた。すべての対応するペア（ペアが 1 人でも）の評価可能な PK パラメータデータを本解析に含めた。

対応するペアに欠測データがある（たとえば，ある用量の対応するペアの 1 人に評価可能な PK パラメータデータがない）場合，各成分の対数変換した PK パラメータに対して固定効果モデルを用いて感度分析を実施した。このモデルでは，民族，投与順，投与時期，用量，民族と用量の交互作用，投与順にネスト化した対応するペア，並びに民族，投与順，及び対応するペアの組合わせにネスト化した被験者を固定効果とした。欠測データを含む対応するペアは，本解析から除外した。

上記モデルにベースラインの年齢及び体重を共変量として含めた探索的解析も実施した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-1 に示す。

本試験では，33 名（日本人被験者 16 名，白人被験者 17 名）が 2 つの投与順のうちの 1 つにそれぞれランダム化された。33 名中 29 名（日本人被験者 14 名，白人被験者 15 名）が試験を完了し，4 名（日本人被験者 2 名，白人被験者 2 名）が試験を中止した。第 1 期に QVM 中用量を投与された日本人被験者 1 名，白人被験者 2 名が第 1 期に同意撤回のため試験を中止した。第 1 期に QVM 中用量を投与された日本人被験者 1 名が第 2 期に有害事象（胃腸炎及び頭痛）により試験を中止した。

Table 2-1　　被験者の内訳（B1101 試験，SAF）

	日本人			白人			合計
	投与順 A N = 8 n (%)	投与順 B N = 8 n (%)	日本人合計 N = 16 n (%)	投与順 A N = 9 n (%)	投与順 B N = 8 n (%)	白人合計 N = 17 n (%)	N = 33 n (%)
スクリーニング期							
完了	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)
第 1 期							
完了	7 (87.5)	8 (100.0)	15 (93.8)	7 (77.8)	8 (100.0)	15 (88.2)	30 (90.9)
中止	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (9.1)
中止理由							
被験者又代諾者の申し出による中止	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (9.1)
第 2 期							
完了	6 (85.7)	8 (100.0)	14 (93.3)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)	29 (96.7)
中止	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
中止理由							
有害事象	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

Source：Table 14.1-1.1

投与順 A：第 1 期に QVM 80/150/50 µg，第 2 期に QVM 160/150/50 µg

投与順 B：第 1 期に QVM 160/150/50 µg，第 2 期に QVM 80/150/50 µg

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-2 に示す。

ランダム化され治験薬が投与された全 33 名を SAF 及び PK 解析対象集団に含めた。

Table 2-2　　解析対象集団（B1101 試験，すべての被験者）

	日本人			白人			合計
	投与順 A N = 8 n (%)	投与順 B N = 8 n (%)	日本人合計 N = 16 n (%)	投与順 A N = 9 n (%)	投与順 B N = 8 n (%)	白人合計 N = 17 n (%)	 N = 33 n (%)
ランダム化された被験者	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)
安全性解析対象集団（SAF）	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)
PK 解析対象集団	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1

投与順 A：第 1 期に QVM 80/150/50 µg，第 2 期に QVM 160/150/50 µg

投与順 B：第 1 期に QVM 160/150/50 µg，第 2 期に QVM 80/150/50 µg

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF での人口統計学的特性に日本人被験者と白人被験者で不均衡はみられなかった。日本人被験者では，ランダム化された男性被験者の年齢［中央値（最小値～最大値）］は 31.0（20～40）歳，体重［平均値（標準偏差），以下同様］は 68.3（6.10）kg，BMI は 22.7（2.07）kg/m^2 であった。白人被験者では，ランダム化された男性被験者の年齢［中央値（最小値～最大値）］は 27.0（21～43）歳，体重［平均値（標準偏差），以下同様］は 75.0（7.99） kg，BMI は 23.4（2.32） kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

本試験で用量の逸脱はなく，規定用量からの変更はなかった。ランダム化された 33 名（日本人被験者 16 名，白人被験者 17 名）が治験薬を 1 回以上投与された。投与順 A（第 1 期に QVM 中用量，第 2 期に QVM 高用量をそれぞれ 1 日 1 回 14 日間投与）で，日本人被験者 8 名，白人被験者 9 名が治験薬を投与された。投与順 B（第 1 期に QVM 高用量，第 2 期に QVM 中用量をそれぞれ 1 日 1 回 14 日間投与）で，日本人被験者 8 名，白人被験者 8 名が治験薬を投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 2-3 に示す。

Table 2-3 有害事象の概要（B1101 試験，SAF）

	日本人						白人						合計	
	QVM 80/150/50 µg N = 16 nE, nS (%)		QVM 160/150/50 µg N = 14 nE, nS (%)		日本人合計 N = 16 nE, nS (%)		QVM 80/150/50 µg N = 17 nE, nS (%)		QVM 160/150/50 µg N = 15 nE, nS (%)		白人合計 N = 17 nE, nS (%)		N = 33 nE, nS (%)	
有害事象	3, 2	(12.5)	2, 2	(14.3)	5, 3	(18.8)	6, 6	(35.3)	3, 3	(20.0)	9, 7	(41.2)	14, 10	(30.3)
軽度の有害事象	2, 2	(12.5)	1, 1	(7.1)	3, 2	(12.5)	1, 1	(5.9)	1, 1	(6.7)	2, 2	(11.8)	5, 4	(12.1)
中等度の有害事象	1, 1	(6.3)	1, 1	(7.1)	2, 2	(12.5)	5, 5	(29.4)	2, 2	(13.3)	7, 5	(29.4)	9, 7	(21.2)
高度の有害事象	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)
副作用	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)
重篤な有害事象	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	2, 1	(6.3)	0, 0	(0.0)	2, 1	(6.3)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	2, 1	(3.0)
投与中止に至った副作用	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)	0, 0	(0.0)

Source：Listing 16.2.7-1.1

nE = 当該カテゴリーでの有害事象発現数，nS = 当該カテゴリーでの有害事象発現例数

%は被験者数（N）を基に算出した。

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

全体で 10 名（30.3%）に有害事象が発現した。有害事象発現率は，日本人被験者で 18.8%（3/16 名），白人被験者で 41.2%（7/17 名）であった。認められた SOC 別有害事象は，日本人被験者では「感染症および寄生虫症」12.5%（2/16 名），「神経系障害」6.3%（1/16 名），「臨床検査」6.3%（1/16 名）であり，白人被験者では「胃腸障害」17.6%（3/17 名），「感染症および寄生虫症」5.9%（1/17 名），「神経系障害」5.9%（1/17 名），「筋骨格系および結合組織障害」5.9%（1/17 名），及び「皮膚および皮下組織障害」5.9%（1/17 名）であった。

PT 別では，日本人被験者で，胃腸炎，上咽頭炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び頭痛が各 1 名に認められた。白人被験者では，便秘が 2 名，口内炎，上咽頭炎，筋肉痛，頭痛，及び発疹が各 1 名に認められた。

Table 2-4　有害事象発現被験者数・発現率（B1101 試験，SAF）

	日本人						白人						合計	
SOC PT	QVM 80/150/50 µg N = 16 n (%)		QVM 160/150/50 µg N = 14 n (%)		日本人合計 N = 16 n (%)		QVM 80/150/50 µg N = 17 n (%)		QVM 160/150/50 µg N = 15 n (%)		白人合計 N = 17 n (%)		N = 33 n (%)	
合計	2	(12.5)	2	(14.3)	3	(18.8)	6	(35.3)	3	(20.0)	7	(41.2)	10	(30.3)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(17.6)	1	(6.7)	3	(17.6)	3	(9.1)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	1	(6.7)	2	(11.8)	2	(6.1)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(3.0)
感染症および寄生虫症	1	(6.3)	1	(7.1)	2	(12.5)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)	3	(9.1)
胃腸炎	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(6.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(6.1)
臨床検査	1	(6.3)	1	(7.1)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.3)	1	(7.1)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(5.9)	1	(3.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(5.9)	1	(3.0)
神経系障害	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)	1	(6.7)	1	(5.9)	2	(6.1)
頭痛	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)	1	(6.7)	1	(5.9)	2	(6.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(3.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(3.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

第 1 期で発現した事象が第 2 期まで継続した場合，第 1 期のみでカウントした。

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

本試験で，副作用はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，日本人及び白人被験者のいずれにおいても軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった。軽度の有害事象は，日本人被験者 2 名，白人被験者 2 名でみられ，中等度の有害事象は，日本人被験者 2 名，白人被験者 5 名でみられた（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験で，重篤な有害事象はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

日本人被験者 1 名（被験者番号 1001044）が，胃腸炎及び頭痛により試験を中止した。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，薬物治療により消失した（Listing 16.2.5-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，いずれの被験者にも臨床的に重要な異常値はみられなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，臨床的に重要な異常値として，日本人被験者 1 名で ALT の高値がみられた。当該被験者（被験者番号 1001029）の ALT 値は，ベースライン時（47 U/L），Day 7（47 U/L），Day 15（90 U/L），Day 50（97 U/L），Day 56（42 U/L）（基準範囲 5～40 U/L）であり，Day 15 及び Day 50 の ALT 高値が有害事象として**報告**されたが，治験薬との関連は否定され，それぞれ Day 24 及び Day 56 に消失した（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

3）尿検査

尿検査では，試験期間を通して臨床的に重要な異常値はみられなかった（Table 14.3-3.1，Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインでは，試験期間を通して意味のある変化はみられなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

心電図では，試験期間を通して意味のある変化はみられなかった（Listing 16.2.9-1.2.2）。

PK の結果

（1）インダカテロールの PK

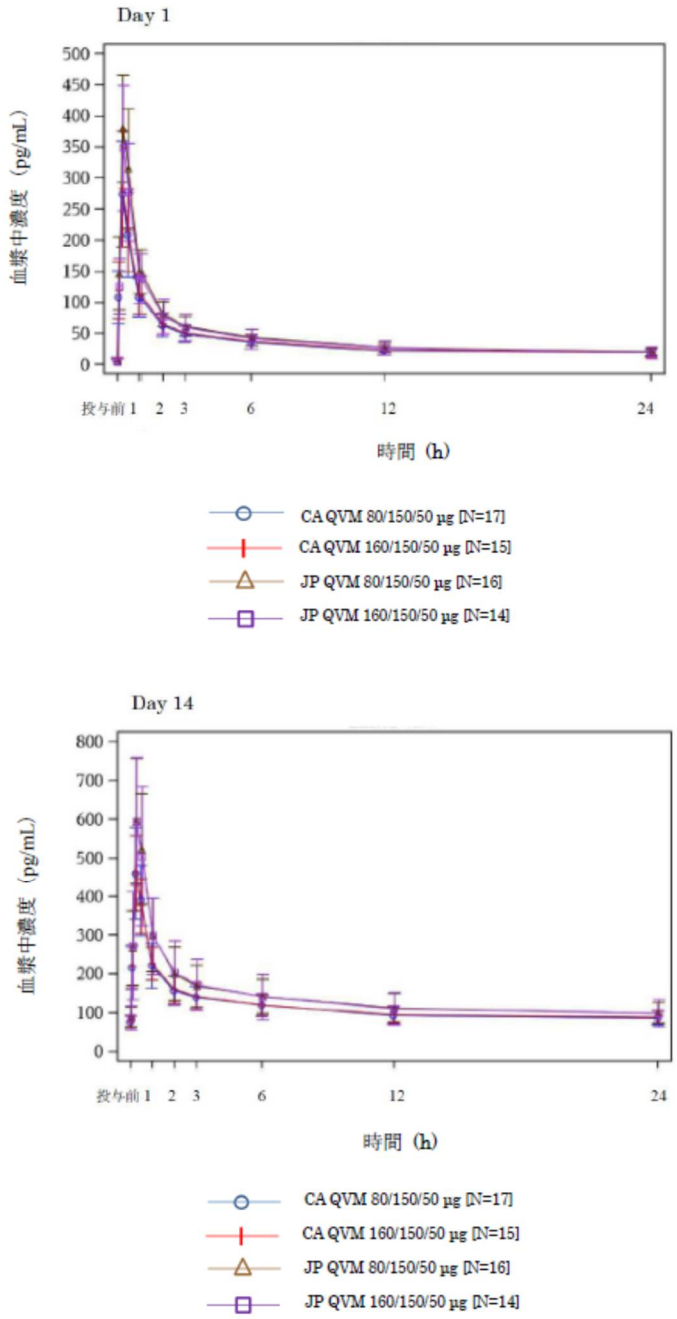
Day 1 及び Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 2-2 に，血漿中インダカテロールの PK パラメータの要約を Table 2-5 に示す。

Day 12 と Day 14 のインダカテロールの血漿中平均トラフ濃度は同程度であり，Day 12 までに定常状態に達したことが示唆された（Figure 14.2-1.2）。

インダカテロールの血漿中濃度-時間プロファイルは，日本人被験者と白人被験者のいずれでも，QVM の中用量と高用量で類似していたが，白人被験者と比較して日本人被験者で血漿中濃度が高かった（Table 14.2-1.1）。

QVM 高用量，QVM 中用量を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの Tmax（中央値）は，日本人被験者と白人被験者のいずれでも 0.25 h（範囲 0.25～0.5 h）であった。Day 1 及び Day 14 の Cmax 及び AUC0-24h の平均値は，白人被験者と比較して日本人被験者で高かった。1 日 1 回 14 日間投与後の AUC0-24h 及び Cmax の累積係数（accumulation ratio, Racc）は，日本人被験者でそれぞれ 3.09～3.32 及び 1.57～1.76，白人被験者でそれぞれ 3.30～3.31 及び 1.74～1.75 であった。

Figure 2-2　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 及び Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（B1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：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，平均値 ± 標準偏差で示した。

Table 2-5 血漿中インダカテロールの PK パラメータの要約（B1101 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）		日本人 QVM 80/150/50 µg N = 16	日本人 QVM 160/150/50 µg N = 14	白人 QVM 80/150/50 µg N = 17	白人 QVM 160/150/50 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：Table 14.2-1.3.1

SD = 標準偏差，CV = 変動係数

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。

インダカテロールの Cmax 及び AUC0-24h の白人に対する日本人の幾何平均値の比を Table 2-6 に示す。

QVM を反復投与したとき，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QVM 高用量で 1.31（1.13，1.51）及び QVM 中用量で 1.30（1.13，1.49）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，1.17（1.01，1.35）及び 1.21（1.05，1.40）であった。Cmax 及び AUC0-24h の幾何平均値は，白人被験者と比較して日本人被験者で高く，Cmax が最大 1.31 倍，AUC0-24h が最大 1.21 倍であった。同様の傾向が QVM 高用量，QVM 中用量の投与初日でもみられた。これらの結果は，感度分析の結果と同様であった（Table 14.2-1.6）。

年齢及び体重を共変量としてモデルに含めた探索的解析の結果，QVM を反復投与したとき，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QVM 高用量で 1.22（1.05，1.42）及び QVM 中用量で 1.20（1.04，1.40）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，1.12（0.961，1.31）及び 1.17（0.998，1.36）であった（Table 14.2-1.5）。

Table 2-6 Day 1 及び Day 14 の血漿中インダカテロールの PK パラメータ解析（日本人被験者対白人被験者）（B1101 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-1.4

CI = 信頼区間

対数変換した主要な 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，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）グリコピロニウムの PK

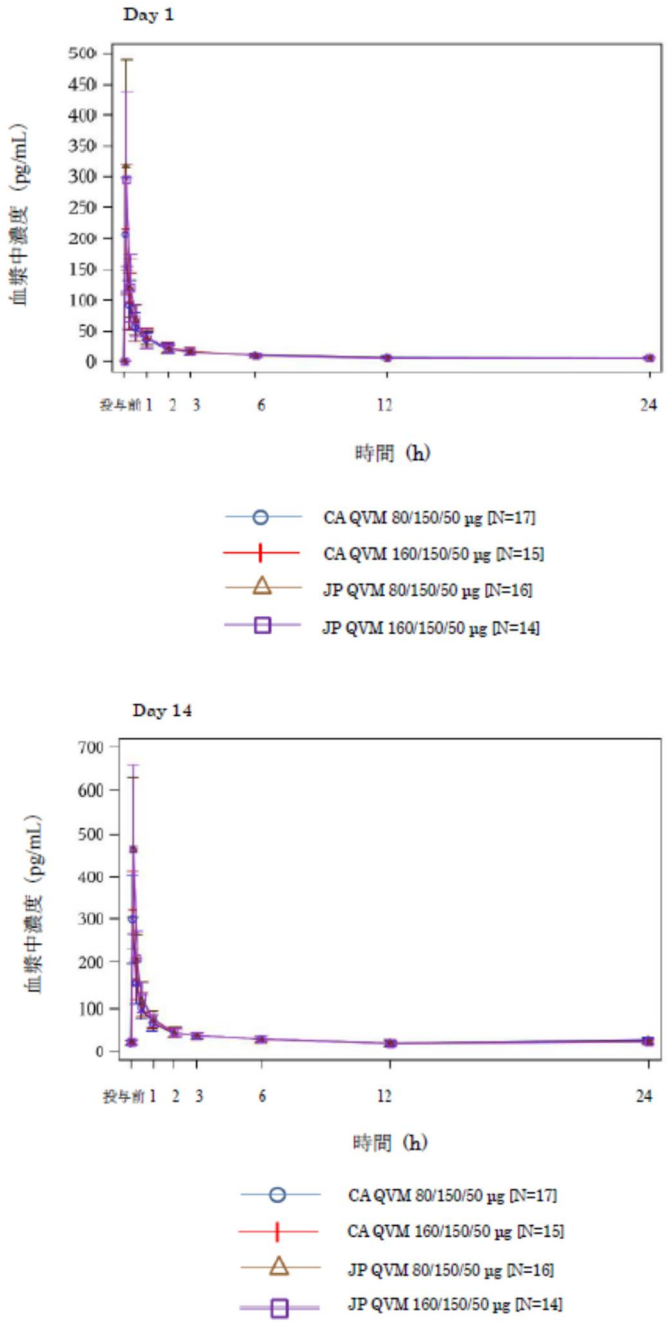
Day 1 及び Day 14 の血漿中グリコピロニウム濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 2-3 に，血漿中グリコピロニウムの PK パラメータの要約を Table 2-7 に示す。

Day 12 と Day 14 のグリコピロニウムの血漿中平均トラフ濃度は同程度であり，Day 12 までに定常状態に達したことが示唆された（Figure 14.2-2.2）。

グリコピロニウムの血漿中濃度-時間プロファイルは，日本人被験者と白人被験者のいずれでも，QVM の中用量と高用量で類似していたが，白人被験者と比較して日本人被験者で血漿中濃度が高かった（Table 14.2-2.1）。

QVM 高用量，QVM 中用量を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 のグリコピロニウムの Tmax（中央値）は，日本人被験者と白人被験者のいずれでも 0.0833 h であった。Day 1 及び Day 14 の Cmax の平均値は，白人被験者と比較して日本人被験者で高く，Day 1 及び Day 14 の AUC0-24h の平均値は，日本人被験者と白人被験者で同程度であった。1 日 1 回 14 日間投与後の AUC0-24h 及び Cmax の Racc は，日本人被験者でそれぞれ 2.74～2.86 及び 1.69～1.80，白人被験者でそれぞれ 2.83～2.84 及び 1.68～1.90 であった。

Figure 2-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 及び Day 14 の血漿中グリコピロニウム濃度の平均値の推移（B1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：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，平均値 ± 標準偏差で示した。

Table 2-7 血漿中グリコピロニウムの PK パラメータの要約（B1101 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）		日本人 QVM 80/150/50 µg N = 16	日本人 QVM 160/150/50 µg N = 14	白人 QVM 80/150/50 µg N = 17	白人 QVM 160/150/50 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) [16]	0.0833 (0.0833-0.0833) [14]	0.0833 (0.0833-0.0833) [16]	0.0833 (0.0833-0.0833) [15]
	Day 14	0.0833 (0.0833-0.0833) [16]	0.0833 (0.0833-0.0833) [14]	0.0833 (0.0833-0.0833) [16]	0.0833 (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：Table 14.2-2.3

SD = 標準偏差，CV = 変動係数

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。

グリコピロニウムの Cmax 及び AUC0-24h の白人に対する日本人の幾何平均値の比を Table 2-8 に示す。

QVM を反復投与したとき，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QVM 高用量で 1.38（1.13，1.69）及び QVM 中用量で 1.54（1.27，1.87）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，1.05（0.920，1.20）及び 1.06（0.929，1.21）であった。Cmax の幾何平均値は，白人被験者と比較して日本人被験者で最大 1.54 倍であった。AUC0-24h の幾何平均値は，日本人被験者と白人被験者で同程度であった。同様の傾向が QVM 高用量，QVM 中用量の投与初日でもみられた。これらの結果は，感度分析の結果と同様であった（Table 14.2-2.6）。

年齢及び体重を共変量としてモデルに含めた探索的解析の結果，QVM を反復投与したとき，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QVM 高用量で 1.20（0.980，1.46）及び QVM 中用量で 1.33（1.09，1.61）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，0.948（0.832，1.08）及び 0.954（0.838，1.09）であった（Table 14.2-2.5）。

Table 2-8 Day 1 及び Day 14 の血漿中グリコピロニウムの PK パラメータ解析（日本人被験者対白人被験者）（B1101 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-2.4

CI = 信頼区間

対数変換した主要な 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，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。

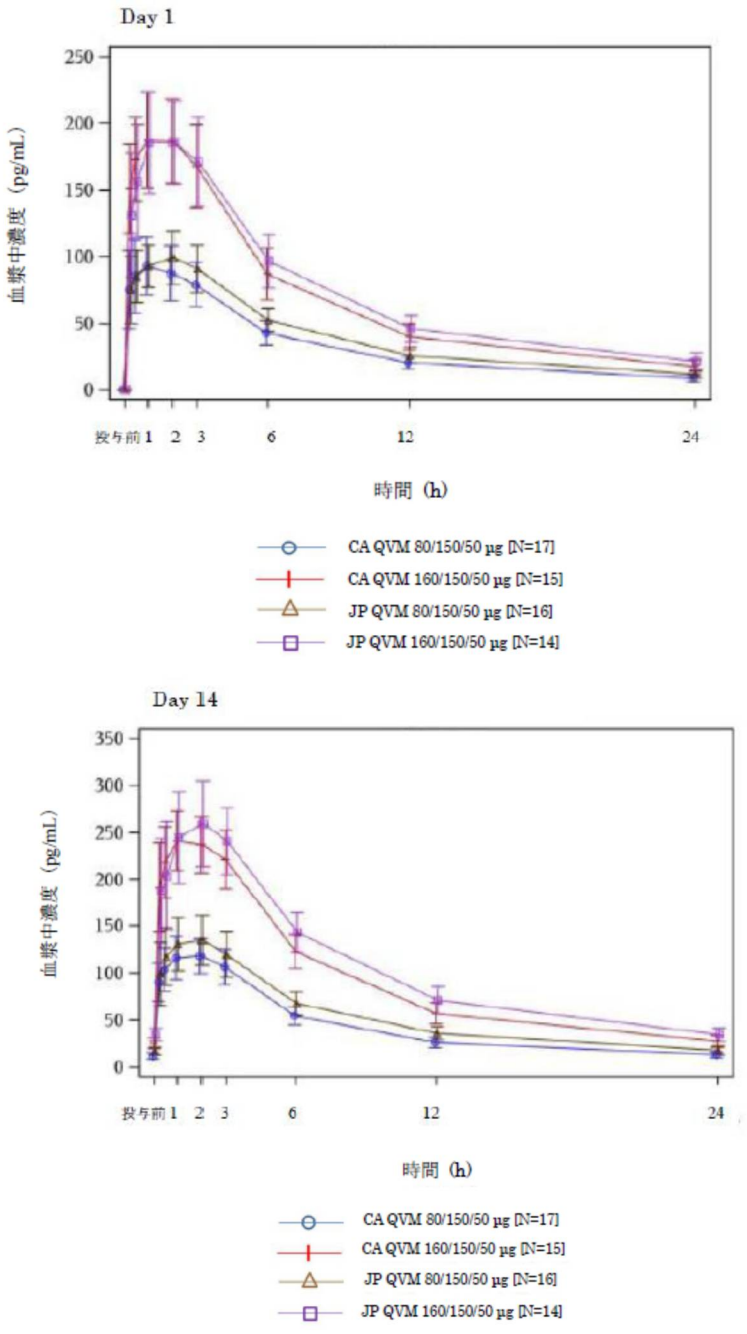
（3）MF の PK

Day 1 及び Day 14 の血漿中 MF 濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 2-4 に，血漿中 MF の PK パラメータの要約を Table 2-9 に示す。

Day 7 と Day 14 の MF の血漿中平均トラフ濃度は同程度であり，Day 7 までに定常状態に達したことが示唆された（Figure 14.2-3.2）。

QVM 高用量，QVM 中用量を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 の MF の Tmax（中央値）は 1～2 h（範囲 0.25～3 h）であった。MF の投与量を 80 µg から 160 µg へと 2 倍に増量したとき，日本人被験者，白人被験者のいずれでも，曝露量（Cmax 及び AUC0-24h）は約 2 倍に増加した。QVM 高用量及び QVM 中用量のいずれを投与した場合でも，Day 1 及び Day 14 の AUC0-24h の平均値は，白人被験者と比較して日本人被験者で高く，Day 1 及び Day 14 の Cmax の平均値は，日本人被験者と白人被験者で同程度であった。QVM 中用量を 1 日 1 回 14 日間投与後の AUC0-24h 及び Cmax の Racc は，日本人被験者でそれぞれ 1.37 及び 1.35，白人被験者でそれぞれ 1.33 及び 1.28 であった。QVM 高用量を 1 日 1 回 14 日間投与後の AUC0-24h 及び Cmax の Racc は，日本人被験者でそれぞれ 1.50 及び 1.38，白人被験者でそれぞれ 1.40 及び 1.31 であった。

Figure 2-4　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 1 及び Day 14 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（B1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-3.1

CA = 白人，JP = 日本人

血漿中 MF 濃度は，平均値 ± 標準偏差で示した。

Table 2-9　血漿中 MF の PK パラメータの要約（B1101 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-3.3

SD = 標準偏差，CV = 変動係数

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。

MF の Cmax 及び AUC0-24h の白人に対する日本人の幾何平均値の比を Table 2-10 に示す。

QVM を反復投与したとき，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QVM 高用量で 1.07（0.969，1.18）及び QVM 中用量で 1.15（1.04，1.26）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，1.15（1.05，1.27）及び 1.23（1.12，1.34）であった。同様の傾向が QVM 高用量，QVM 中用量の投与初日でもみられた。これらの結果は，感度分析の結果と同様であった（Table 14.2-3.6）。

年齢及び体重を共変量として含めた探索的解析の結果，QVM を反復投与したとき，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，QVM 高用量で 1.03（0.922，1.15）及び QVM 中用量で 1.10（0.988，1.23）（以下同順）であり，AUC0-24h の幾何平均値の比（日本人／白人）（90%信頼区間）は，1.09（0.993，1.20）及び 1.16（1.05，1.28）であった（Table 14.2-3.5）。

Table 2-10 Day 1 及び Day 14 の血漿中 MF の PK パラメータ解析（日本人被験者対白人被験者）（B1101 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-3.4

CI = 信頼区間

対数変換した主要な 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，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。

MF の Cmax 及び AUC0-24h の QVM 中用量に対する QVM 高用量の幾何平均値の比を Table 2-11 に示す。

日本人被験者で，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（高用量／中用量）（90%信頼区間）（以下同様）は 1.91（1.79，2.02）であり，AUC0-24h では 2.00（1.92，2.09）であった。白人被験者で，Day 14 の Cmax の幾何平均値の比（高用量／中用量）（90%信頼区間）（以下同様）は 2.04（1.93，2.16）であり，AUC0-24h では 2.13（2.04，2.21）であった。同様の傾向が QVM 高用量，QVM 中用量の投与初日でもみられた。

Table 2-11 Day 1 及び Day 14 の血漿中 MF の PK パラメータ（高用量対中用量）（B1101 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-3.8

CI = 信頼区間

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。

2.1.4 B2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-4-B2102 試験

試験の標題

An open-label, randomized, four-period crossover study to compare the steady state systemic exposure of multiple inhaled doses of indacaterol acetate, glycopyrronium bromide and mometasone furoate when administered alone, or in fixed combination QVM149 as a lactose blend formulation via the Concept1 device in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象として，以下の 2 つの製剤で吸入投与したときのインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール），グリコピロニウム臭化物（以下，グリコピロニウム），及びモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）の定常状態での全身曝露量を比較する。

- Concept1 を用いた MF 160 μg，インダカテロール 150 μg，及びグリコピロニウム 50 μg の 3 剤配合剤（以下，QVM 160/150/50 μg）の投与
- Concept1 を用いた MF 190 μg，インダカテロール 150 μg，又はグリコピロニウム 50 μg の単剤投与

副次目的

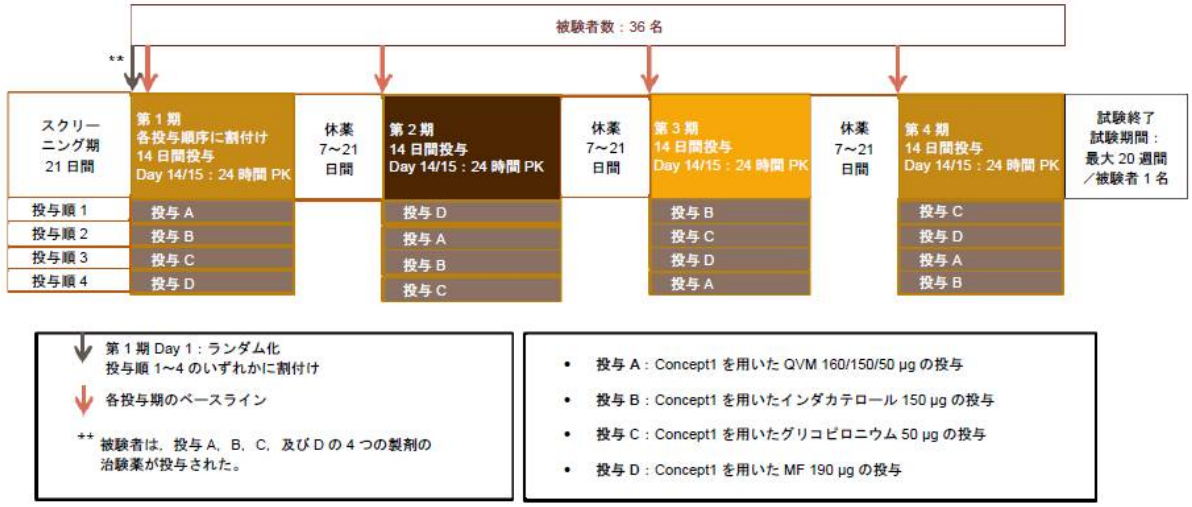
インダカテロール，グリコピロニウム，MF，又は QVM 160/150/50 μg を反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とするランダム化，非盲検，反復投与，4 投与期から成る完全クロスオーバー試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験は，スクリーニング期（21 日間），ベースライン来院（Day −1），投与期（第 1 期～第 4 期，各 14 日間）から構成された。被験者を投与順 1～4 のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化し，各投与期の Day 1～Day 14

に 1 日 1 回，QVM 160/150/50 µg（投与 A），インダカテロール 150 µg（投与 B），グリコピロニウム 50 µg（投与 C），MF 190 µg（投与 D）のいずれかを反復吸入投与した。次の投与期まで 7～21 日間休薬した。

Figure 2-1　　試験デザイン（B2102 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：36 名

目標完了被験者数：28 名

被験者数設定の根拠

被験者数は，CQVA149A2106（以下，A2106）試験及び CQMF149E2102（以下，E2102）試験で得られた被験者内変動の最大値に基づき設定した。A2106 試験でのインダカテロール及びグリコピロニウム，E2102 試験での MF の Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss のうち，グリコピロニウムの Cmax,ss の被験者内変動が最も大きく 35%であった。完了被験者数を 28 名として，Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の被験者内変動をともに 35%と仮定した場合，投与間の幾何平均値の比（QVM 投与時／単剤投与時）の 90%信頼区間の上限が 1.16 となった。被験者の脱落率を約 25%とし，目標組入れ被験者数を 36 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 18～45 歳の男女
- 組入れ時の体重が 50 kg 以上で，体格指数（body mass index，BMI）が 18～32 kg/m^2 の者

用量及び投与方法

以下の製剤で，ランダム化された投与順 1～4 に従い，第 1 期～第 4 期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回，Concept1 を用いてそれぞれ反復吸入投与した。各投与期の Day 14 では，前日から一晩（10 時間以上）絶食の後に治験薬を吸入投与し，投与 4 時間後まで絶食した。なお，治験薬の吸入投与後，水 30 mL で口腔内を 2 回洗浄し，飲み込まず吐き出した。

- 投与 A：QVM 160/150/50 µg
- 投与 B：インダカテロール 150 µg
- 投与 C：グリコピロニウム 50 µg
- 投与 D：MF 190 µg（気管支へ到達可能な微粒子量を 5 µm 以下とし，QVM の MF 160 µg と同等とした）

投与（観察）期間

第 1 期～第 4 期：各期 14 日間（次の投与期まで 7～21 日間休薬）

評価項目

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

血漿中インダカテロール，グリコピロニウム，及び MF 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。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。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査は，被験者ごとの基準範囲外を示した測定値の一覧を，バイタルサインは，被験者ごとの測定値の一覧を作成した。また，心電図は，被験者ごとの一覧を作成し，注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。

（3）PK

各投与期の Day 14 に血漿中インダカテロール，グリコピロニウム，及び MF 濃度を基に PK 解析を行った。定量下限未満の測定値はゼロとして扱った。ノンコンパートメント法により PK パラメータ（Cmax,ss，AUC0-24h,ss，Tmax,ss，Cmin,ss，Cav,ss，Fluc%）を算出し，その記述統計量を示した。

インダカテロール，グリコピロニウム，及び MF の対数変換した PK パラメータ（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss）について，混合効果モデルを用いて解析し，単剤投与時に対する QVM 投与時の曝露量の比を評価した。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。解析結果を指数変換し，投与製剤間の幾何平均値の比（QVM 投与時／単剤投与時）の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-1 に示す。

本試験では，36 名がランダム化され，33 名が試験を完了し，3 名が試験を中止した。試験の中止理由は，有害事象 2 名，被験者又は代諾者の申し出 1 名であった。

Table 2-1　　被験者の内訳（B2102 試験，全被験者集団）

	投与順 1 n (%)	投与順 2 n (%)	投与順 3 n (%)	投与順 4 n (%)	Total n (%)
スクリーニング期	N = 9	N = 9	N = 9	N = 9	N = 36
完了	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
第 1 期	N = 9	N = 9	N = 9	N = 9	N = 36
完了	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
第 2 期	N = 9	N = 9	N = 9	N = 9	N = 36
完了	9 (100.0)	9 (100.0)	7 (77.8)	9 (100.0)	34 (94.4)
中止	0	0	2 (22.2)	0	2 (5.6)
中止理由					
有害事象	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)
被験者又は代諾者の申し出	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)
第 3 期	N = 9	N = 9	N = 7	N = 9	N = 34
完了	9 (100.0)	9 (100.0)	7 (100.0)	8 (88.9)	33 (97.1)
中止	0	0	0	1 (11.1)	1 (2.9)
中止理由					
有害事象	0	0	0	1 (11.1)	1 (2.9)

	投与順 1 n (%)	投与順 2 n (%)	投与順 3 n (%)	投与順 4 n (%)	Total n (%)
第 4 期	N = 9	N = 9	N = 7	N = 8	N = 33
完了	9 (100.0)	9 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	33 (100.0)

Source：Table 14.1-1.1

N = 各投与期の治験薬投与を開始した被験者数

括弧内の数字は各投与期の治験薬投与を開始した被験者数に対する割合を示す。

投与順 1：QVM 160/150/50 µg（投与 A）→MF 190 µg（投与 D）→インダカテロール 150 µg（投与 B）→グリコピロニウム 50 µg（投与 C）

投与順 2：投与 B→投与 A→投与 C→投与 D

投与順 3：投与 C→投与 B→投与 D→投与 A

投与順 4：投与 D→投与 C→投与 A→投与 B

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-2 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（36 名）を SAF 及び PK 解析対象集団に含めた。

Table 2-2　　解析対象集団（B2102 試験，全被験者集団）

	投与順 1 N = 9 n (%)	投与順 2 N = 9 n (%)	投与順 3 N = 9 n (%)	投与順 4 N = 9 n (%)	Total N = 36 n (%)
ランダム化被験者数	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
SAF	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
PK 解析対象集団	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1

N = ランダム化被験者数

投与順 1：QVM 160/150/50 µg（投与 A）→MF 190 µg（投与 D）→インダカテロール 150 µg（投与 B）→グリコピロニウム 50 µg（投与 C）

投与順 2：投与 B→投与 A→投与 C→投与 D

投与順 3：投与 C→投与 B→投与 D→投与 A

投与順 4：投与 D→投与 C→投与 A→投与 B

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者 36 名が組入れられ，全員 1 回以上治験薬を投与された。組入れられた被験者の人口統計学的特性に投与間で不均衡はみられなかった。年齢の平均値（範囲）は，35.6（19～45）歳であった。性別は男性が 34 名（94.4%），人種は白人が 35 名（97.2%）であり，大半が白人男性であった。BMI の平均値（標準偏差）は，25.237（2.5958）kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

組入れられた被験者（36 名）のうち，試験を中止した 3 名を除き，33 名が第 1 期から第 4 期まで治験薬の投与を受けた。各治験薬の曝露状況は以下のとおりであった（Table 14.3-5.1）。

- QVM 160/150/50 µg：2 名が治験薬投与を受けず，1 名が 8 日間未満，33 名が 8 日間以上治験薬を投与され，治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は 12.9（3.67）日間であった。
- インダカテロール 150 µg：1 名が治験薬投与を受けず，35 名が 8 日間以上治験薬を投与され，治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は 13.6（2.34）日間であった。
- グリコピロニウム 50 µg：全員が治験薬を 14 日間投与され，治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は 14.0（0.00）日間であった。
- MF 190 µg：2 名が治験薬投与を受けず，34 名が 8 日間以上治験薬を投与され，治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は 13.2（3.25）日間であった。

治験実施計画書からの逸脱が 9 名に認められ，うち誤投与が 2 名に報告された。1 名（被験者番号 1001070）は第 4 期の Day 13 の MF 投与時にグリコピロニウムが投与され，1 名（被験者番号 1001064）は第 3 期の Day 7 の MF 投与時に 14 カプセルではなく 15 カプセルが投与された（Listing 16.2.2-1.1）。いずれの被験者も解析対象集団から除外されなかった。

（2）有害事象

投与別の有害事象の概要を Table 2-3 に示す。

Table 2-3　有害事象の概要（B2102 試験，SAF）

	QVM 160/150/50 µg N = 34 n (%)	Ind 150 µg N = 35 n (%)	Gly 50 µg N = 36 n (%)	MF 190 µg N = 34 n (%)	Total N = 36 n (%)
有害事象	13 (38.2)	15 (42.9)	6 (16.7)	12 (35.3)	26 (72.2)
副作用	8 (23.5)	7 (20.0)	3 (8.3)	9 (26.5)	13 (36.1)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)
投与中止に至った有害事象	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Listing 14.3.2-1.2
Ind＝インダカテロール，Gly＝グリコピロニウム

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

全体の有害事象発現率は，72.2%（26/36 名）であった。投与別の有害事象発現率は，QVM 投与時で 38.2%（13/34 名），インダカテロール 150 µg 投与時で 42.9%（15/35 名），グリコピロニウム 50 µg 投与時で 16.7%（6/36 名），及び MF 190 µg 投与時で 35.3%（12/34 名）であった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」41.7%であり，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」25.0%であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「感染症および寄生虫症」が，QVM 投与時で 14.7%，インダカテロール 150 µg 投与時で 25.7%，グリコピロニウム 50 µg 投与時で 2.8%，及び MF 190 µg 投与時で 5.9%（以下同順），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が，8.8%，2.9%，8.3%，及び 17.6%であった。

PT 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，上咽頭炎（38.9%）であり，次いで頭痛（13.9%），口腔咽頭痛（13.9%）であった。これらの有害事象（PT）の投与別の発現率は，上咽頭炎が QVM 投与時で 11.8%，インダカテロール 150 µg 投与時で 22.9%，グリコピロニウム 50 µg 投与時で 2.8%，及び MF 190 µg 投与時で 5.9%（以下同順），頭痛が 2.9%，8.6%，0%，及び 5.9%，口腔咽頭痛が 5.9%，0%，5.6%，及び 5.9%であった。

Table 2-4　有害事象発現被験者数・発現率（B2102 試験，SAF）

	QVM 160/150/50 µg		Ind 150 µg		Gly 50 µg		MF 190 µg		Total	
SOC	N = 34		N = 35		N = 36		N = 34		N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	13	(38.2)	15	(42.9)	6	(16.7)	12	(35.3)	26	(72.2)
耳および迷路障害	1	(2.9)	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.3)
耳鳴	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
回転性めまい	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
眼障害	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
角膜びらん	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
胃腸障害	3	(8.8)	2	(5.7)	1	(2.8)	3	(8.8)	7	(19.4)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
便秘	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
下痢	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(5.6)
軟便	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
食中毒	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
悪心	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.9)	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.1)
カテーテル留置部位関連反応	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
疲労	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
インフルエンザ様疾患	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
医療機器アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
感染症および寄生虫症	5	(14.7)	9	(25.7)	1	(2.8)	2	(5.9)	15	(41.7)
消化管感染	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
上咽頭炎	4	(11.8)	8	(22.9)	1	(2.8)	2	(5.9)	14	(38.9)
泌尿生殖器細菌感染	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 34 n	(%)	Ind 150 µg N = 35 n	(%)	Gly 50 µg N = 36 n	(%)	MF 190 µg N = 34 n	(%)	Total N = 36 n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	3	(8.3)
関節痛	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
筋骨格系胸痛	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
神経系障害	1	(2.9)	3	(8.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	5	(13.9)
頭痛	1	(2.9)	3	(8.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	5	(13.9)
精神障害	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
不眠症	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
腎結石症	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(8.8)	1	(2.9)	3	(8.3)	6	(17.6)	9	(25.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	2	(5.9)	2	(5.6)
発声障害	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
鼻出血	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(5.6)
口腔咽頭痛	2	(5.9)	0	(0.0)	2	(5.6)	2	(5.9)	5	(13.9)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)

Source：Table 14.3.1-1.1

Ind = インダカテロール，Gly = グリコピロニウム

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

全体の副作用発現率は，36.1%（13/36 名）であった。投与別の副作用発現率は，QVM 投与時で 23.5%（8/34 名），インダカテロール 150 µg 投与時で 20.0%（7/35 名），グリコピロニウム 50 µg 投与時で 8.3%（3/36 名），及び MF 190 µg 投与時で 26.5%（9/34 名）であった。

全体で 3 名以上にみられた副作用は，頭痛 5 名，及び口腔咽頭痛 4 名であった。これらの副作用の投与別の発現被験者数は，頭痛が QVM 投与時で 1 名，インダカテロール 150 µg 投与時で 3 名，グリコピロニウム 50 µg 投与時で 0 名，及び MF 190 µg 投与時で 2 名（以下同順），口腔咽頭痛が 2 名，0 名，2 名，及び 1 名であった。上咽頭炎は，全体での発現率が最も高かった有害事象であったが，副作用として報告された事象はなかった。

Table 2-5　副作用発現被験者数・発現率（B2102 試験，SAF）

	QVM 160/150/50 µg		Ind 150 µg		Gly 50 µg		MF 190 µg		Total	
SOC	N = 34		N = 35		N = 36		N = 34		N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	8	(23.5)	7	(20.0)	3	(8.3)	9	(26.5)	13	(36.1)
耳および迷路障害	1	(2.9)	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.3)
耳鳴	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
回転性めまい	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
胃腸障害	2	(5.9)	1	(2.9)	1	(2.8)	2	(5.9)	5	(13.9)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
便秘	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
軟便	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
悪心	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
疲労	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
インフルエンザ様疾患	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
感染症および寄生虫症	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
消化管感染	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
神経系障害	1	(2.9)	3	(8.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	5	(13.9)
頭痛	1	(2.9)	3	(8.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	5	(13.9)
精神障害	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
不眠症	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(8.8)	1	(2.9)	2	(5.6)	5	(14.7)	8	(22.2)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.6)
発声障害	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.8)
鼻出血	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(5.6)
口腔咽頭痛	2	(5.9)	0	(0.0)	2	(5.6)	1	(2.9)	4	(11.1)

Source：Table 14.3.1-1.3

Ind = インダカテロール，Gly = グリコピロニウム

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，インダカテロール 150 µg 投与時の 1 名で発現した腎結石症のみであり，重篤と判断された（Table 14.3.1-1.2，Listing 14.3.2-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.2）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，インダカテロール 150 µg 投与時の 1 名に認められた。当該被験者（被験者番号 1001066）は，インダカテロール 150 µg 投与（第 2 期）後の休薬期間中に高度の腎結石症を発現し，被験者は本事象により試験を中止した。治験薬との関連は否定され，休薬期間中に発現したため治験薬に対する措置は「該当なし」と報告された。試験中止後，当該事象は処置（薬物療法，非薬物療法）により回復した（Table 14.3.1-1.4，Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，1 名（MF 190 µg 投与時及び QVM 投与時）に認められた。当該被験者（被験者番号 1001006）は，第 1 期の MF 190 µg 投与時に軽度の咳嗽を，第 3 期の QVM 投与時に中等度のインフルエンザ様疾患を発現し，両事象により治験薬の投与を中止した。咳嗽は治験薬との関連を否定されず，インフルエンザ様疾患は治験薬との関連を否定された。インフルエンザ様疾患は投与中止後に処置せず回復したが，咳嗽は試験終了時に未回復であった（Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

3）尿検査

尿検査では，異常が認められた被験者はわずかにいたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）では，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

QTcF 450 ms 超を示した被験者は，インダカテロール 150 µg 投与時の 2 名，グリコピロニウム 50 µg 投与時の 1 名であり，いずれの被験者も QTcF のベースラインからの延長は 30 ms 未満であ

った。QTcF のベースラインからの 30 ms 超の延長は，QVM 投与時の 2 名に認められた（Table 14.3-4.2）。臨床的に重要な心電図の異常所見は示されなかった（Listing 16.2.9-2.1）。

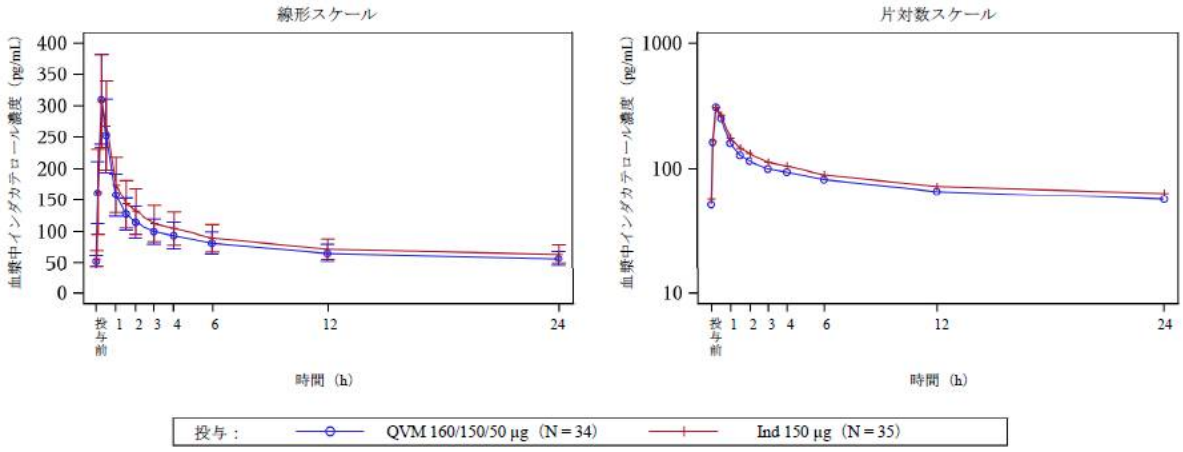
PK の結果

（1）インダカテロールの PK

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-6 にそれぞれ示す。

血漿中インダカテロールの Tmax,ss の中央値は，QVM 投与時及びインダカテロール 150 µg 投与時のいずれも 0.25 時間であった。インダカテロールの曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の平均値）は，QVM 投与時及び単剤投与時で同様であった。

Figure 2-2　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（B2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1
Ind＝インダカテロール

Table 2-6 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロールの PK パラメータ（B2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	QVM 160/150/50 µg N = 34	Ind 150 µg N = 35
Cmax,ss (pg/mL)	n	31	33
	Mean (SD)	311 (72.9)	308 (74.4)
	CV (%)	23.4	24.2
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	n	31	33
	Mean (SD)	1910 (377)	2110 (460)
	CV (%)	19.7	21.8
Tmax,ss (h)	n	31	33
	Median	0.250	0.250
	Min; Max	0.250; 0.500	0.250; 0.333
Cmin,ss (pg/mL)	n	31	33
	Mean (SD)	51.4 (11.3)	56.3 (12.8)
	CV (%)	22.0	22.8
Cav,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：Table 14.2-1.2

CV = 変動係数，Ind = インダカテロール，SD = 標準偏差

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の曝露量の製剤間比較の解析結果を Table 2-7 に示す。

QVM 投与時とインダカテロール 150 µg 投与時の製剤間比較において，Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（QVM 投与時／単剤投与時）の 90%信頼区間は，それぞれ生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった。QVM 投与時において，インダカテロールの Cmax,ss は単剤投与時と比べて 2%高く，AUC0-24h,ss は単剤投与時と比べて 7.8%低かった。

Table 2-7　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の曝露量の製剤間比較の解析結果（B2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	投与	n*	Adjusted geometric mean［90% CI］	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
Cmax,ss (pg/mL)	A: QVM 160/150/50 µg	31	306 [285, 328]	A / B	1.02	[0.967, 1.08]
	B: Ind 150 µg	33	299 [278, 320]	—	—	—
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	A: QVM 160/150/50 µg	31	1890 [1780, 2020]	A / B	0.922	[0.878, 0.969]
	B: Ind 150 µg	33	2050 [1930, 2180]	—	—	—

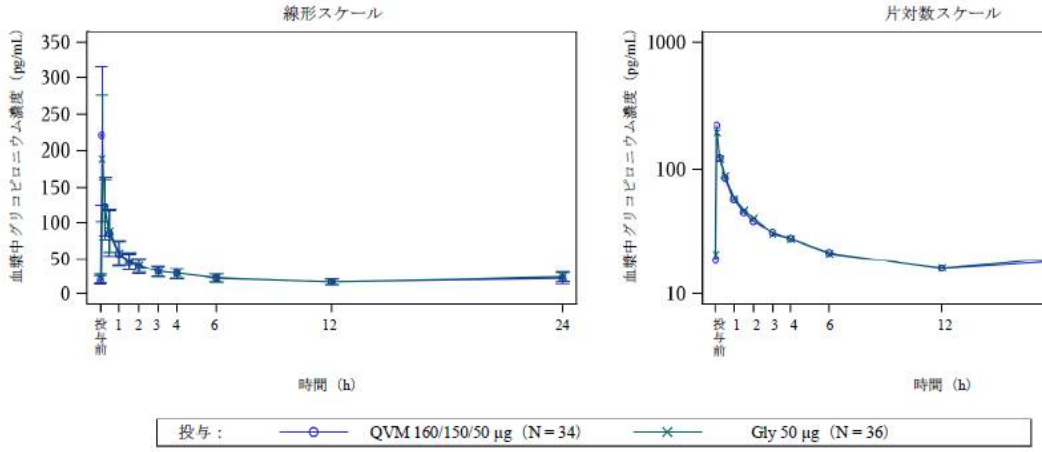
Source：Table 14.2-1.4
—：該当なし，CI = 信頼区間，Ind = インダカテロール
n* = 欠測値のない被験者数
調整済みの幾何平均値，幾何平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換した PK パラメータを用いて混合効果モデルで算出した。モデルには，投与順，投与期，及び投与製剤を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。

（2）グリコピロニウムの PK

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中グリコピロニウム濃度推移を Figure 2-3 に，PK パラメータを Table 2-8 にそれぞれ示す。

血漿中グリコピロニウムの Tmax,ss の中央値は，QVM 投与時及びグリコピロニウム 50 µg 投与時のいずれも 0.08 時間であった。グリコピロニウムの曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の平均値）は，Cmax,ss は単剤投与時に比べ QVM 投与時でわずかに高く，AUC0-24h,ss は QVM 投与時及び単剤投与時で同様であった。

Figure 2-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中グリコピロニウム濃度の平均値の推移（B2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1
Gly = グリコピロニウム

Table 2-8 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中グリコピロニウムの PK パラメータ（B2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	QVM 160/150/50 µg N = 34	Gly 50 µg N = 36
Cmax,ss (pg/mL)	n	31	36
	Mean (SD)	220 (95.5)	189 (87.0)
	CV (%)	43.5	46.0
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	n	31	36
	Mean (SD)	597 (148)	609 (147)
	CV (%)	24.8	24.1
Tmax,ss (h)	n	31	36
	Median	0.0833	0.0833
	Min; Max	0.0833; 0.117	0.0833; 0.250
Cmin,ss (pg/mL)	n	31	36
	Mean (SD)	15.4 (3.78)	15.7 (3.93)
	CV (%)	24.6	25.0
Cav,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：Table 14.2-2.2

CV = 変動係数，Gly = グリコピロニウム，SD = 標準偏差

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのグリコピロニウムの曝露量の製剤間比較の解析結果を Table 2-9 に示す。

QVM 投与時とグリコピロニウム 50 µg 投与時の製剤間比較において，幾何平均値の比（QVM 投与時／単剤投与時）の 90%信頼区間は，Cmax,ss では信頼区間の上限が 1.34 であり，生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲外であったが，AUC0-24h,ss では生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった。QVM 投与時において，グリコピロニウムの Cmax,ss は単剤投与時と比べて 21%高く，AUC0-24h,ss は単剤投与時と比べて 1.4%低かった。

Table 2-9　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときのグリコピロニウムの曝露量の製剤間比較の解析結果（B2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	投与	n*	Adjusted geometric mean［90% CI］	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
Cmax,ss (pg/mL)	A: QVM 160/150/50 µg	31	206 [181, 234]	A / C	1.21	[1.09, 1.34]
	C: Gly 50 µg	36	170 [150, 193]	—	—	—
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	A: QVM 160/150/50 µg	31	584 [548, 623]	A / C	0.986	[0.944, 1.03]
	C: Gly 50 µg	36	593 [557, 631]	—	—	—

Source：Table 14.2-2.4

—：該当なし，CI＝信頼区間，Gly＝グリコピロニウム

n*＝欠測値のない被験者数

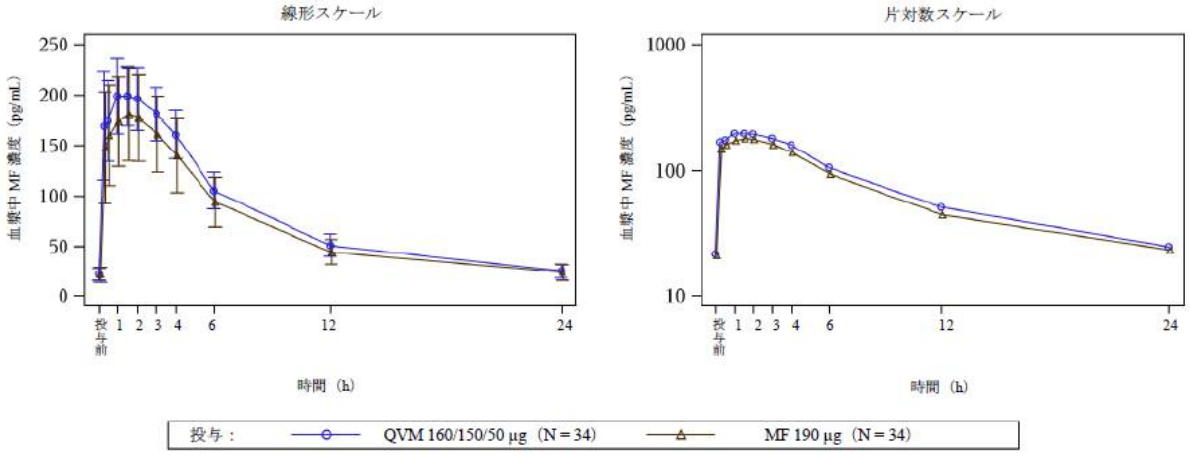
調整済みの幾何平均値，幾何平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換した PK パラメータを用いて混合効果モデルで算出した。モデルには，投与順，投与期，及び投与製剤を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。

（3）MF の PK

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中 MF 濃度推移を Figure 2-4 に，PK パラメータを Table 2-10 にそれぞれ示す。

血漿中 MF の Tmax,ss の中央値は，QVM 投与時で 1.00 時間，MF 190 µg 投与時で 1.50 時間であった。MF の曝露量（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の平均値）は，単剤投与時に比べ QVM 投与時でわずかに高かった。

Figure 2-4　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（B2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-3.1

Table 2-10　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中 MF の PK パラメータ（B2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	QVM 160/150/50 µg N = 34	MF 190 µg N = 34
Cmax,ss (pg/mL)	n	33	32
	Mean (SD)	215 (37.0)	192 (47.6)
	CV (%)	17.2	24.8
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	n	33	32
	Mean (SD)	1910 (287)	1700 (421)
	CV (%)	15.0	24.8
Tmax,ss (h)	n	33	32
	Median	1.00	1.50
	Min; Max	0.250; 3.00	0.250; 3.00
Cmin,ss (pg/mL)	n	33	32
	Mean (SD)	21.6 (6.24)	20.2 (6.96)
	CV (%)	28.9	34.4
Cav,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：Table 14.2-3.2
CV = 変動係数，SD = 標準偏差

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの MF の曝露量の製剤間比較の解析結果を Table 2-11 に示す。

QVM 投与時と MF 190 µg 投与時の製剤間比較において，Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の幾何平均値の比（QVM 投与時／単剤投与時）の 90%信頼区間は，それぞれ生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった。QVM 投与時において，MF の Cmax,ss は単剤投与時と比べて 17%高く，AUC0-24h,ss は単剤投与時と比べて 16%高かった。

Table 2-11　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの MF の曝露量の製剤間比較の解析結果（B2102 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	投与	n*	Adjusted geometric mean［90% CI］	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
Cmax,ss (pg/mL)	A: QVM 160/150/50 µg	33	211 [199, 225]	A / D	1.17	[1.09, 1.25]
	D: MF 190 µg	32	181 [170, 193]	—	—	—
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	A: QVM 160/150/50 µg	33	1880 [1780, 2000]	A / D	1.16	[1.09, 1.24]
	D: MF 190 µg	32	1620 [1530, 1720]	—	—	—

Source：Table 14.2-3.4

—：該当なし，CI = 信頼区間

n* = 欠測値のない被験者数

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

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.2.1 E2203 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-1-E2203 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week treatment, parallel-group study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol acetate (75 and 150 µg o.d.) in patients with persistent asthma

治験実施医療機関

計 81 医療機関（ドイツ，ブルガリア，カナダ，日本，韓国，オランダ，ポーランド，スロバキア）

試験期間

2012 年 8 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 7 月 5 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

吸入ステロイド（inhaled corticosteroids，ICS）による標準治療でコントロール不十分な持続型喘息患者を対象に，Week 12 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標に，インダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール）75 µg 又は 150 µg のプラセボに対する優越性を検証する。

*投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

主要な副次目的

Week 12 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-5 スコアを指標に，インダカテロール 75 µg 又は 150 µg のプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

- 以下の評価変数を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 µg 又は 150 µg の気管支拡張作用を評価する。
  - Day 2，Day 15，Day 29，Day 57 のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）
  - Day 1，Day 14，Day 84 の FEV_1 area under the curve（AUC）（5 min − 4 h），（5 min − 1 h）及び（1 h − 4 h）
  - Day 1，Day 14，Day 84 のピーク FEV_1

  - 各評価時点での努力肺活量（forced vital capacity，FVC），FEV_1/FVC，及び FVC の 25%～75%の努力呼気流量（forced expiratory flow，FEF）（以下，$FEF_{25-75\%}$）
- Day 29，Day 57 の ACQ-5 スコアを指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 μg 又は 150 μg の有効性を評価する。
- 投与 12 週間の朝（投与前）及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 μg 又は 150 μg の有効性を評価する。
- 投与 12 週間のレスキュー薬［短時間作用型 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist，SABA）］の使用回数，使用量，及び使用日数を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 μg 又は 150 μg の有効性を評価する。
- Day 29，Day 85 の Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）スコアを指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 μg 又は 150 μg の健康関連 QOL の変化を評価する。
- Day 1，Day 14 の全身曝露量を指標に，インダカテロール 75 μg 又は 150 μg の薬物動態（pharmacokinetic，PK）を評価する。
- 投与 12 週間の喘息増悪に関する以下の評価項目を指標に，プラセボと比較したインダカテロール 75 μg 又は 150 μg の有効性を評価する。
  - 喘息増悪の初回発現までの期間*
  - 喘息増悪の年間発現率*
  - 喘息増悪の持続期間*
  - 喘息増悪が認められた被験者の割合*
  - 喘息増悪により試験を中止するまでの期間
  - 喘息増悪により試験を中止した被験者の割合
  - 喘息増悪治療時の全身性ステロイド（錠剤，懸濁液又は注射剤）（以下，全身性ステロイド）の総投与量

  * 軽度，中等度，重度，中等度又は重度，若しくは重症度を問わないすべての喘息増悪を評価した。（喘息増悪の重症度の定義は「評価項目」の項参照）
- 投与 12 週間の有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図（electrocardiogram，ECG）を指標として，インダカテロール 75 μg 及び 150 μg の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

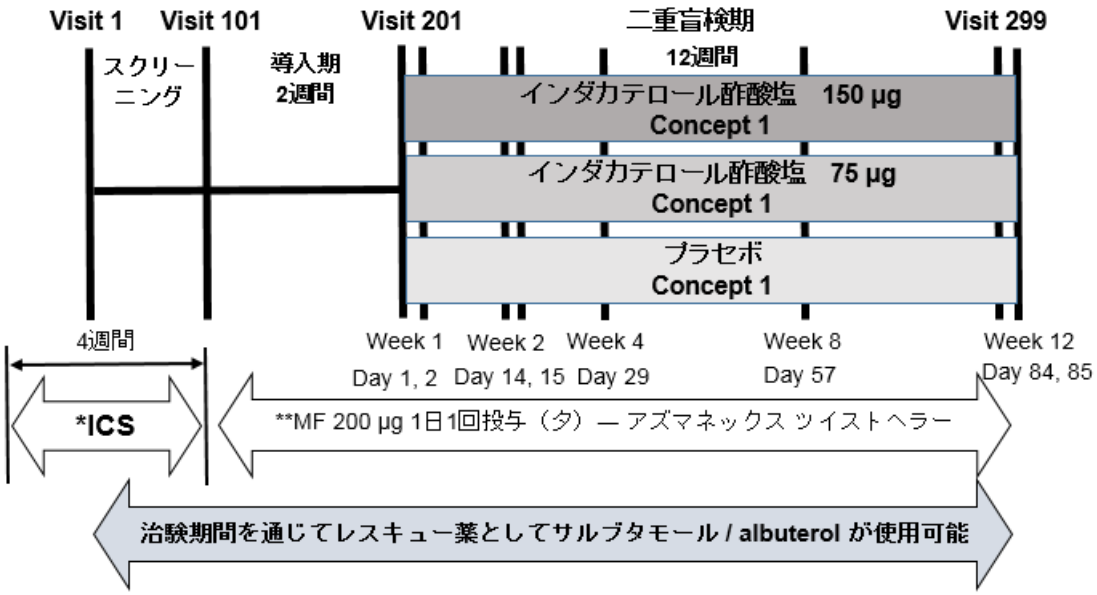
本試験は，ICS による標準治療でコントロール不十分な持続型喘息患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照比較試験である。本試験では，ICS にインダカテロール（75 μg 又は 150 μg，1 日 1 回投与）を上乗せした時のプラセボに対する有効性，安全性，忍容性，及び薬物動態を評価した。本試験はスクリーニング期，導入期（2 週間），二重盲検期（12 週間）の 3 期で構成された（Figure 3-1）。

スクリーニング期では，被験者の適格性を確認した。標準治療として，添付文書に記載されている最高 1 日投与量までの ICS を，導入期開始前 4 週間以上にわたり一定の用法用量で毎日投与されていることを確認した。

導入期では，スクリーニング期に服用していた ICS を，ICS のモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）に切り替えた。被験者は，試験終了まで MF 200 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

二重盲検期では，Day 1 に，被験者をインダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化し，二重盲検下で 1 日 1 回（朝）12 週間吸入投与した。

Figure 3-1　　試験デザイン（E2203 試験）



Source：Figure 9-1

*：標準治療として，添付文書に記載されている最高 1 日投与量までの ICS を，導入期開始前 4 週間以上にわたり一定の用法用量で毎日投与

**：導入期に ICS を MF 200 µg に切り替える

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：330 名（各群 110 名）

目標完了被験者数：279 名（各群 93 名）

被験者数設定の根拠

目標被験者数は主要評価項目に基づき算出した。Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に対する投与群間差（インダカテロール－プラセボ）を 130 mL，標準偏差を 270 mL（QAB149B2357 試験の結果に基づき設定）と仮定し，投与群間差 130 mL を有意水準 5%，検出力 90%で検出するために必要な評価可能被験者数は 1 群あたり 93 名となった。本試験の脱落率を 15%と仮定し，目標被験者数を計 330 名（各群 110 名）と設定した。

1群あたりの評価可能被験者数を93名とした場合，主要な副次評価項目であるWeek 12のACQ-5 スコアのベースラインからの変化量は，投与群間差 0.5（臨床的に意味のある差），標準偏差 0.8 を検出力 90%超で検出することができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本治験に関わるすべての手順の開始前に，文書による同意が得られた患者
- 18 歳以上 75 歳以下の男女
- スクリーニング期開始時（Visit 1）の 1 ヵ月以上前に持続型喘息（2011 年改訂の GINA ガイドラインに基づく）と診断された患者
- ICS が添付文書に記載されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，導入期開始時（Visit 101）前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定している患者
- 導入期開始時（Visit 101）に，サルブタモール 400 µg 又は albuterol 360 µg（又は相当量）の投与後 30 分以内に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者
- 導入期開始時（Visit 101）に，気管支拡張薬中断後の FEV_1 が予測正常値の 40%以上 80%以下の患者
- 導入期開始時（Visit 101）及び Day 1 に，ACQ-5 スコアが 1.5 以上の患者
- Body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者

用量及び投与方法

本試験では，導入期及び二重盲検期に以下の治験薬を用いた。

導入期

導入期開始時点で ICS を MF（商品名：アズマネックスツイストヘラー）に切り替え，試験終了まで MF 200 µg を 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

二重盲検期

concept 1 を用いインダカテロール 75 µg，150 µg 又はプラセボを 1 日 1 回（朝）吸入投与した。

投与（観察）期間

二重盲検期：12 週間

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

（2）主要な副次評価項目

Week 12 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

（3）副次評価項目

- トラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）の推移（Day 2，Day 15，Day 29，Day 57，Day 85
- ACQ-5 スコアの推移（Day 29，Day 57，Day 85）
- 朝及び夜の PEF
- 夜間レスキュー薬の使用回数及び使用量
- レスキュー薬を使用しなかった日数の割合
- Week 12 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量
- 中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者数

喘息増悪の重症度を以下のとおり定義した。

重度：全身性ステロイド投与を要し，さらに入院又は救急受診（24 時間超）を要した喘息症状の悪化，若しくは喘息による死亡

中等度：3 日以上の全身性ステロイド投与を要した喘息症状の悪化

軽度：3 日未満の全身性ステロイド投与，吸入又は噴霧 β_2 刺激薬，若しくは吸入ステロイドの増量にて対応可能であった喘息症状の悪化

なお，ステロイドの単回デポ注射を投与した場合，3 日以上の全身性ステロイド投与と同等とみなし，重症度を判定した。

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

血漿中インダカテロール濃度（トラフ濃度を含む），Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（randomized set，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：RAN のうち，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者。Intention-to-treat（ITT）の原則に従い，ランダム化された群に基づき解析した。
- Per-protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がみられなかったすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団：ランダム化されたすべての被験者で追加の PK 及び呼吸機能を評価した集団。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。本試験では検定の多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目

Week 12（Day 85）のトラフ FEV_1（投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値）のベースラインからの変化量に対し，インダカテロール 75 µg，150 µg のプラセボに対する優越性を検証した。ベースラインは Day 1 の投与前 50 分及び投与前 10 分の FEV_1 の平均値とした。反復測定混合（mixed model for repeated measure，MMRM）モデルを用い解析し，モデルには，固定効果として投与群，地域，Visit（Day 2，15，29，57，及び 85），Visit と投与群の交互作用を，共変量としてベースラインの FEV_1，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内の FEV_1（気道可逆性の構成要素）を，変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。欠測値は補完しなかった。

投与群間（インダカテロール－プラセボ）の比較には，Visit（Day 85）と投与群の交互作用の調整平均（最小二乗平均）の変化量を用い，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。両側有意水準が 0.05 を下回る場合に，プラセボに対するインダカテロールの優越性が示されるとした。

感度分析として，PPS を対象に主要評価項目に対して同様の解析を実施し，結果の頑健性を評価した。

主要な副次評価項目

Week 12（Day 85）の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量に対し，インダカテロール 75 µg，150 µg のプラセボに対する優越性を検証した。ベースラインは Day 1 の投与前の ACQ-5 スコアとした。主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，共変量をベースラインの FEV_1 からベースラインの ACQ-5 スコアに変えて解析した。欠測値は補完しなかった。

投与群間（インダカテロール－プラセボ）の比較には，Visit（Day 85）と投与群の交互作用の調整平均（最小二乗平均）の変化量を用い，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目

本試験では，トラフ FEV_1 と pre-dose FEV_1 の 2 種類のトラフ値を測定した。トラフ FEV_1 は，投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値と定義し（Day 2，Day 15，及び Day 85），pre-dose FEV_1 は，投与 50 分前及び投与 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した（Day 14，Day 29，Day 57，及び Day 84）。各評価時点のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用いて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその

95%信頼区間を算出した。全身性ステロイドの使用後 7 日以内又はレスキュー薬の使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 は欠測値として取り扱い，補完は行わなかった。

PEF は，朝と夜（朝の測定から約 12 時間後）1 日 2 回，投与前に測定した。全身性ステロイドの使用又はレスキュー薬の使用後に測定されたデータは欠測値とし，4 週ごとに平均値を算出した。PEF の平均値は，該当期間の PEF の合計を評価可能日数で除して算出した。PEF（平均値）のベースラインからの変化量は，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，共変量をベースラインの FEV_1 からベースライン（スクリーニング期）の PEF に変えて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

過去 12 時間以内のレスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回記録した。ベースラインは導入期に記録した使用回数の平均値とし，Week 12 までに使用したレスキュー薬の 1 日平均使用回数は，総使用回数を評価可能日数で除して算出した。レスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，投与群，地域を固定効果，ベースラインの使用回数，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内の FEV_1 を共変量とした共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）を用い解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。レスキュー薬を使用しなかった日数は，患者日誌に基づき，被験者がレスキュー薬を使用しなかった日数及びその割合を要約した。レスキュー薬を使用しなかった日数の割合のベースラインからの変化量は，使用回数と同じ ANCOVA モデルを用い，共変量をベースラインのレスキュー薬を使用しなかった日数の割合に変えて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

AQLQ では，Week 12 の AQLQ のベースラインからの変化量を，主要評価項目と同じ MMRM モデルを用い，共変量をベースラインの FEV_1 からベースラインの AQLQ に変えて解析した。投与群間の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

喘息増悪では，中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者数及びその割合を集計した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 16.0 を用いた。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。有害事象は，発現被験者数及び割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

（4）PK

血漿中インダカテロール濃度の記述統計量を提示した。PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団で，血漿中インダカテロール濃度からノンコンパートメント解析法により Day 1 及び Day 14 の PK パラメータ（AUC0-23h35 min，AUClast，Cmax 及び Tmax）を算出し，その記述統計量を提示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験には，777 名がスクリーニングされ，このうち 335 名がインダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，又はプラセボ群のいずれかにランダム化され（インダカテロール 75 µg 群：111 名，150 µg 群：108 名，プラセボ群：116 名，以下同順），333 名（110 名，108 名，115 名）に治験薬が投与された。335 名中 317 名（94.6%）が試験を完了し，18 名が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも 10%以下であり，インダカテロール 150 µg 群で最も低かった（6.3%，1.9%，7.8%）。

全体で最も多くみられた試験の中止理由は有害事象であった。有害事象により試験を中止した被験者の割合はインダカテロール 150 µg 群で最も低かった（2.7%，0.9%，4.3%）。

＜日本人部分集団＞

日本人は 74 名がランダム化され（25 名，24 名，25 名），このうち 71 名（95.9%）が試験を完了し，3 名（各群 1 名）が中止した。中止理由は有害事象及び治験担当医師の判断であった（Table 14.1-1.1.3j）。

Table 3-1　　被験者の内訳（E2203 試験，RAN）

	Indacaterol 75 µg N=111 n (%)	Indacaterol 150 µg N=108 n (%)	Placebo N=116 n (%)	Total N=335 n (%)
ランダム化された被験者	111 (100)	108 (100)	116 (100)	335 (100)
完了	104 (93.7)	106 (98.1)	107 (92.2)	317 (94.6)
中止	7 (6.3)	2 (1.9)	9 (7.8)	18 (5.4)
中止理由				
有害事象	3 (2.7)	1 (0.9)	5 (4.3)	9 (2.7)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.6)
服薬の不遵守	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
治験担当医師の判断	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
被験者又は代諾者の申し出による中止	2 (1.8)	0	2 (1.7)	4 (1.2)

Source: Table 14.1-1.1.3, Table 14.1-3.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-2 に示す。

ランダム化された 335 名のうち，治験薬が投与されなかった 2 名を除く 333 名を FAS 及び SAF に含めた。また，治験実施計画書から逸脱した 63 名を除く 270 名を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，導入期開始前に，ICS を一定の用法用量で 4 週間以上投与していないことであった（Table 14.1-2.3）。FAS，PPS に含めた被験者数は投与群間で同程度であった。

＜日本人部分集団＞

ランダム化された日本人は，74 名全員を FAS 及び SAF に，24 名（インダカテロール 75 µg 群：12 名，150 µg 群：10 名）を PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団に含めた。

Table 3-2　　解析対象集団（E2203 試験）

解析対象集団	Indacaterol 75 µg	Indacaterol 150 µg	Placebo	Total
RAN	111	108	116	335
FAS	110	108	115	333
SAF	110	108	115	333
PPS	94	89	87	270
PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団	30	26	31	87

Source: Table 14.1-3.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN での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。全体での年齢の平均値は 49.6 歳で，性別は女性（53.7%）の割合が男性（46.3%）と比較してわずかに高かった。人種は白人が全体の 67.5%を占め，アジア人は 31.9%であった（Table 14.1-4.1）。全体での喘息の罹病期間［中央値（最小値～最大値）］は 12.19（0.1～71.4）年であり，ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（標準偏差）は 2.28（0.652）であった。いずれの投与群も 7 割以上の被験者で喫煙歴がなかった（Table 14.1-4.2）。

FAS でのベースラインの呼吸機能でも，投与群間で不均衡はみられなかった。全体での FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 62.0%であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 28.2%であった（Table 14.1-4.3）。

＜日本人部分集団＞

ランダム化された 74 名の年齢の平均値は 51.5 歳であり，男性の割合は 54.1%であった（Table 14.1-4.1j）。喘息の罹病期間の中央値は 15.92 年，喫煙歴がある被験者の割合は 39.2%であった。ACQ-5 スコアの平均値は 1.97［各群の値（以下同）：1.92～2.02］であった（Table 14.1-4.2j）。FEV_1 の平均値は 1.79（1.70～1.92）L，FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 63.4%（62.8%～64.3%），FEV_1 の可逆性の平均値は 24.4%（21.7%～26.5%）であった（Table 14.1-4.3j）。

全体集団と比べて日本人部分集団では，喘息の罹病期間がやや長かった。FEV_1 は全体集団（平均値 1.88 L）よりもやや低く，FEV_1 の予測正常値に対する割合は全体集団と同程度であった。ACQ-5 スコアは全体集団よりもやや低かった。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 12 のトラフ FEV_1 を Table 3-3 に示す。

主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 についてプラセボに対するインダカテロールの優越性が示され，主要目的が達成された。

FAS を対象とした，Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.157 L，インダカテロール 150 µg 群で 0.183 L であった。変化量の投与群間差（インダカテロール－プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.08（0.0133，0.1471） L，インダカテロール 150 µg 群で 0.106（0.0403，0.1722） L であり，いずれのインダカテロール群もプラセボ群に比べ変化量が大きく，有意差がみられた（それぞれ $p = 0.019$，$p = 0.002$，MMRM モデル）。

PPS を対象とした，Week 12 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.154 L，インダカテロール 150 µg 群で 0.184 L であった。変化量の投与群間差（インダカテロール－プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.066（−0.0092，0.1413） L，インダカテロール 150 µg 群で 0.096（0.0210，0.1713） L であり，プラセボ群に比べインダカテロール 75 µg 群で有意差はみられなかったが，インダカテロール 150 µg 群で有意差がみられた（それぞれ $p = 0.085$，$p = 0.012$，MMRM モデル）。

Table 3-3　　Week 12 のトラフ FEV_1（L）（E2203 試験，FAS 及び PPS）

		ベースライン		Week 12		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS Mean change	SE	Comparison	LS Mean	SE	95% CI	p-value
FAS										
Ind75 µg	107	1.932	0.0641	0.157	0.0283	IND75-Placebo	0.080	0.0340	(0.0133, 0.1471)	0.019
Ind150 µg	104	2.115	0.0631	0.183	0.0281	IND150-Placebo	0.106	0.0335	(0.0403, 0.1722)	0.002
						IND150-IND75	0.026	0.0343	(-0.0414, 0.0936)	0.448
Placebo	111	2.021	0.0624	0.077	0.0275	—	—	—	—	—
PPS										
Ind75 µg	94	1.902	0.0697	0.154	0.0313	IND75-Placebo	0.066	0.0382	(-0.0092, 0.1413)	0.085
Ind150 µg	89	2.118	0.0684	0.184	0.0316	IND150-Placebo	0.096	0.0381	(0.0210, 0.1713)	0.012
						IND150-IND75	0.030	0.0381	(-0.0450, 0.1052)	0.430
Placebo	87	1.976	0.0718	0.088	0.0318	—	—	—	—	—

Source: Table 14.2-1.11a2，Table 14.2-1.11a4

n = 評価可能被験者数，LS Mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし

Ind = インダカテロール

MMRM モデル：トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 = 投与群，地域，Visit（Day 2，15，29，57，及び 85），Visit と投与群の交互作用を固定効果，ベースラインの FEV_1，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内に測定した FEV_1 を共変量，地域のネストとなる実施医療機関を変量効果とした。

MMRM モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

トラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）の推移（副次評価項目）

FAS を対象とした，インダカテロール群の Day 2，15，29，57 のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均）は，75 µg 群で 0.082～0.123 L，150 µg 群で 0.128～0.153 L であり，いずれの評価時点でもインダカテロールの 2 用量群のトラフ FEV_1（又は pre-dose FEV_1）はプラセボ群より大きく，その変化量はインダカテロール 75 µg 群に比べインダカテロール 150 µg 群でより大きかった（Table 14.2-1.11a1）。

（2）主要な副次評価項目

ACQ-5 スコア

Week 12 の ACQ-5 スコアを Table 3-4 に示す。

FAS を対象とした，Week 12 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で−0.96，インダカテロール 150 µg 群で−0.85，プラセボ群で−0.95 であり，いずれの投与群も臨床的に意味のある改善（−0.5）がみられた。変化量の投与群間差（インダカテロール − プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で −0.01（−0.220，0.203），インダカテロール 150 µg 群で 0.10（−0.104，0.311）であり，いずれの

インダカテロール群でも有意差はみられなかった（それぞれ p = 0.936，p = 0.329，MMRM モデル）。

Table 3-4　　Week 12 の ACQ-5 スコア（E2203 試験，FAS）

		ベースライン		Week 12		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS Mean change	SE	Comparison	LS Mean	SE	95% CI	p-value
Ind75 µg	103	2.27	0.058	-0.96	0.094	IND75 – Placebo	-0.01	0.108	(-0.220, 0.203)	0.936
Ind150 µg	104	2.26	0.066	-0.85	0.093	IND150 – Placebo	0.10	0.105	(-0.104, 0.311)	0.329
						IND150 - IND75	0.11	0.108	(-0.101, 0.324)	0.301
Placebo	108	2.31	0.068	-0.95	0.092					

Source: Table 14.2-2.2.2

n = 評価可能被験者数，LS Mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし
Ind = インダカテロール

MMRM モデル：ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量 = 投与群，地域，Visit（Day 29，57，及び 85），Visit と投与群の交互作用を固定効果，ベースラインの ACQ-5 スコア，投与前の FEV_1，SABA 投与後 30 分以内に測定した FEV_1 を共変量，地域のネストとなる実施医療機関を変量効果とした。

ベースラインは，Day 1 に治験薬（インダカテロール 75 µg，150 µg 又はプラセボ）を初回投与する前に測定した ACQ-5 スコアとした。

MMRM モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

ACQ-5 スコアの推移（副次評価項目）

FAS を対象とした，インダカテロール群の ACQ-5 スコア（最小二乗平均）は，Day 29 で 1.5 未満まで低下（改善）し，Day 85 までほぼ一定に推移した。プラセボ群では Day 57 で 1.5 未満まで低下し，Day 85 までほぼ一定に推移した（Table 14.2-2.2.1）。

（3）副次評価項目

- **PEF**

朝の PEF

FAS を対象とした，二重盲検期終了前 4 週間の朝の PEF（平均値）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 22.79 L/min，インダカテロール 150 µg 群で 22.77 L/min，プラセボ群で 9.97 L/min であり，その変化量はインダカテロール群でより大きかった。変化量の投与群間差（インダカテロール － プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 12.82（0.564，25.076） L/min，150 µg 群で 17.80（5.513，30.085） L/min であり，いずれのインダカテロール群もプラセボ群と比べて有意差がみられた（それぞれ p = 0.040，p = 0.005，MMRM モデル）（Table 14.2-4.2a2）。

夜の PEF

FAS を対象とした，二重盲検期終了前 4 週間の夜の PEF（平均値）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 22.79 L/min，インダカテロール 150 µg 群で

32.76 L/min，プラセボ群で 6.63 L/min であり，その変化量は 150 µg 群でより大きかった。変化量の投与群間差（インダカテロール － プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で 16.34（4.085，28.593） L/min，インダカテロール 150 µg 群で 26.13（13.853，38.399） L/min であり，いずれのインダカテロール群もプラセボ群と比べて有意差がみられた（それぞれ p =0.009，p < 0.001，MMRM モデル）（Table 14.2-4.2b2）。

- **レスキュー薬**

FAS を対象とした，Week 12 までの夜間レスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で−0.47 回，インダカテロール 150 µg 群で−0.55 回，プラセボ群で−0.39 回であり，その変化量は 150 µg 群でより大きかった。変化量の投与群間差（インダカテロール － プラセボ）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，インダカテロール 75 µg 群で−0.09（−0.249，0.078）回，インダカテロール 150 µg 群で−0.17（−0.331，0.000）回であり，インダカテロール 150 µg 群ではプラセボ群と比べて有意差がみられた（p=0.050，ANCOVA モデル）（Table 14.2-5.2c2）。Week 12 までにレスキュー薬を使用しなかった日数の割合のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 23.91%，インダカテロール 150 µg 群で 26.01%，プラセボ群で 18.76%であり，インダカテロール 150 µg 群ではプラセボ群と比べて有意差がみられた（p=0.048，ANCOVA モデル）（Table 14.2-5.4.2）。

- **AQLQ**

FAS を対象とした，Week 12 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.67，インダカテロール 150 µg 群で 0.50，プラセボ群で 0.63 であり，投与群間に有意差はみられなかった（Table 14.2-8.2a2）。

- **喘息増悪**

Week 12 までに中等度又は重度の喘息増悪を発現した被験者数はいずれの投与群でも少なく（各群 6 名），投与群間で同程度であった（Table 14.2-6.2a）

＜日本人部分集団における有効性の概要＞

FAS の日本人部分集団では，ベースラインのトラフ FEV_1 の平均値は，インダカテロール酢酸塩 75 µg 群，150 µg 群，プラセボ群の順に 1.796 L，2.035 L，1.875 L であり，主要評価項目である Week 12 のトラフ FEV_1 の最小二乗平均はそれぞれ 2.168 L，2.086 L，2.054 L であった。全体集団と同様に，Week 12 のトラフ FEV_1 は，いずれのインダカテロール群でもプラセボ群に比べて大きかった（Table 14.2-1.11a1j）。

ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値は，インダカテロール群 75 µg 群，150 µg 群，プラセボ群の順に 2.02，1.92，1.98 であり，Week 12 の ACQ-5 スコアの最小二乗平均はそれぞれ 0.99，1.16，1.14 であった（Table 14.2-2.2.1j）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-5 に示す。

治験薬投与期間は，投与群間で同程度であった［平均値（標準偏差）：インダカテロール 75 µg 群 82.7（10.98）日，インダカテロール 150 µg 群 83.7（9.74）日，プラセボ群 81.3（14.70）日］。

Table 3-5　　治験薬投与期間（E2203 試験，SAF）

	Indacaterol 75 µg N = 110	Indacaterol 150 µg N = 108	Placebo N = 115
投与期間（日）			
mean ± SD	82.7 ± 10.98	83.7 ± 9.74	81.3 ± 14.70
median (min – max)	85.0 (17 – 91)	85.0 (1 – 96)	85.0 (2 – 92)
投与期間（日）- n（%）			
< 2 weeks	0	1 (0.9)	2 (1.7)
2~ < 4weeks	2 (1.8)	0	2 (1.7)
4~< 8weeks	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
8~< 12weeks	35 (31.8)	43 (39.8)	41 (35.7)
≥ 12weeks	71 (64.5)	63 (58.3)	69 (60.0)

Source：Table 12-1

（2）有害事象

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の発現状況を Table 3-6 に示す。

Table 3-6　　有害事象の概要（E2203 試験，SAF）

	Indacaterol 75 µg N = 110 n (%)	Indacetrol 150 µg N = 108 n (%)	Placebo N = 115 n (%)
有害事象	39 (35.5)	30 (27.8)	45(39.1)
副作用	2 (1.8)	3 (2.8)	5(4.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2 (1.8)	0	2(1.7)
投与中止に至った有害事象	3 (2.7)	1 (0.9)	5(4.3)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.2

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

有害事象発現率は，インダカテロール 75 µg 群で 35.5%，150 µg 群で 27.8%，プラセボ群で 39.1%であり，プラセボ群に比べてインダカテロール群で低く，インダカテロールの 2 用量間では 150 µg 群で低かった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（インダカテロール 75 µg 群：18.2%，150 µg 群：16.7%，プラセボ群：26.1%，以下同順）であり，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（13.6%，12.0%，13.9%）であった。

PT 別で発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は，喘息（8.2%，8.3%，10.4%），鼻咽頭炎（6.4%，5.6%，7.8%）であった。いずれの事象の発現率も，プラセボ群に比べてインダカテロール群で低かった。PT 別でプラセボ群と比べインダカテロール群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，鼻炎（0.0%，2.8%，0.0%），筋肉痛（2.7%，0.0%，0.0%）であった。PT 別でインダカテロール 75 µg 群と比べて 150 µg 群で 2%以上発現率が高かった事象は鼻炎であった。

Table 3-7　　有害事象発現被験者数・発現率（E2203 試験，SAF）

SOC	Indacaterol 75 µg N=110		Indacaterol 150 µg N=108		Placebo N=115	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	39	(35.5)	30	(27.8)	45	(39.1)
血液およびリンパ系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球増加症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
耳および迷路障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
耳そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
眼障害	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	9	(8.2)	4	(3.7)	1	(0.9)
上腹部痛	1	(0.9)	2	(1.9)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
歯肉出血	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
下痢	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔そう痒症	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
臍ヘルニア	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.9)	0	(0.0)	(0.0)	(0.9)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
非心臓性胸痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

SOC PT	Indacaterol 75 µg N=110 n	(%)	Indacaterol 150 µg N=108 n	(%)	Placebo N=115 n	(%)
肝胆道系障害	0	(0.0)	(0.0)	(1.9)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	(0.0)	(0.9)	0	(0.0)
動物アレルギー	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	20	(18.2)	18	(16.7)	30	(26.1)
鼻咽頭炎	7	(6.4)	6	(5.6)	9	(7.8)
鼻炎	0	(0.0)	3	(2.8)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(1.8)	2	(1.9)	1	(0.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(1.7)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.7)
気管支炎	3	(2.7)	1	(0.9)	2	(1.7)
咽頭炎	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)
気道感染	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)
細菌性上気道感染	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
膀胱炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
下気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
股部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
歯膿瘍	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	2	(1.8)	2	(1.9)	0	(0.0)
外傷後疼痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
第 2 度熱傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
痛風	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC PT	Indacaterol 75 µg N=110 n	(%)	Indacaterol 150 µg N=108 n	(%)	Placebo N=115 n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	5	(4.5)	1	(0.9)	5	(4.3)
関節痛	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.7)
背部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
筋骨格痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	3	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨端症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	6	(5.5)	4	(3.7)	7	(6.1)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(0.9)
頭痛	5	(4.5)	2	(1.9)	4	(3.5)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
失神	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15	(13.6)	13	(12.0)	16	(13.9)
喘息	9	(8.2)	9	(8.3)	12	(10.4)
咳嗽	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
発声障害	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
鼻閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口腔咽頭痛	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.9)	0	(0.0)	(0.0)	(3.5)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
全身性そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
小水疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
蕁麻疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
血管障害	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)
静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高血圧	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-8 に示す。

副作用発現率は，インダカテロール 75 μg 群で 1.8%，150 μg 群で 2.8%，プラセボ群で 4.3%であり，プラセボ群に比べてインダカテロール群で低く，インダカテロールの 2 用量間では同程度であった。

いずれかの投与群で 2 名以上にみられた副作用は，喘息であった。喘息はプラセボ群のみに発現し［4 名（3.5%）］，インダカテロール 75 μg 群及び 150 μg 群で発現しなかった。

Table 3-8　副作用発現被験者数・発現率（E2203 試験，SAF）

SOC / PT	Indacaterol 75 μg N=110 n	(%)	Indacaterol 150 μg N=108 n	(%)	Placebo N=115 n	(%)
合計	2	(1.8)	3	(2.8)	5	(4.3)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
臨床検査	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.5)
発声障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：Table 14.3.1-1.3

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率はインダカテロール 75 μg 群で 1.8%（2/110 名），プラセボ群で 1.7%（2/115 名）であり，インダカテロール 150 μg 群では高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。2 名以上に発現した高度な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-2.2）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率は，インダカテロール 75 µg 群で 1.8%（2/110 名），プラセボ群で 1.7%（2/115 名）であり，インダカテロール 150 µg 群では重篤な有害事象は報告されなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（Table 14.3.1-2.3）。

重篤な有害事象は，心房細動（1 名，プラセボ群）を除き治験薬との関連が否定された。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，喘息（1 名，インダカテロール 75 µg 群），脳梗塞（1 名，プラセボ群）であった。重篤な有害事象は，脳梗塞（1 名）を除き，いずれも治験薬の投与中止，薬物治療により消失した（Table 3-9）。

Table 3-9　　重篤な有害事象一覧（E2203 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日（day）[a]	持続期間（日）	重症度	関連	治験薬	処置	転帰
IND 75 µg	SVK/9352004	64/F/CA	臍ヘルニア	59	2	SEV	1	1	10	2
IND 75 µg	SVK/9364001	51/F/CA	喘息	19	7	SEV	4	4	10	2
IND 75 µg	SVK/9364001	51/F/CA	気管支炎	19	7	SEV	1	1	10	2
Placebo	DEU/9093013	58/F/CA	喘息	43	17	SEV	1	1	10	2
Placebo	DEU/9093013	58/F/CA	心房粗動	49	1	MOD	5	1	10	2
Placebo	JPN/9163003	64/F/AS	脳梗塞	39	－	SEV	1	4	10	1

Source：Listing 16.2.7-1.1

IND = インダカテロール

性別：F = 女性，人種：CA = 白人，AS = アジア人，持続期間：－ = 継続中
重症度：MOD = 中等度，SEV = 高度，関連：1 = 治験薬との関連を否定できる，4 = 治験薬以外の薬剤との関連を否定できない，5 = 治験薬又は治験薬以外の薬剤との関連を否定できない
治験薬：1 = 処置なし，4 = 治験薬の投与中止
処置：10 = 薬物治療あり又は 薬物以外の治療あり
転帰：1 = 未回復／未消失，2 = 回復／消失
a) 投与開始日を Day 1 とした

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現率は，インダカテロール 75 µg 群で 2.7%（3/110 名），インダカテロール 150 µg 群 0.9%（1/108 名），プラセボ群で 4.3%（5/115 名）であった（Table 14.3.1-2.5）。

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，喘息［インダカテロール 75 µg 群：2 名（1.8%），インダカテロール 150 µg 群：1 名（0.9%），プラセボ群：4 名（3.5%）］であった。

投与中止に至った有害事象は，喘息（3 名，いずれもプラセボ群）を除き治験薬との関連が否定された。投与中止に至った有害事象は，喘息（3 名，うちインダカテロール 150 µg 群 1 名，プラセボ群 2 名）及び脳梗塞（1 名）を除き，投与中止後に軽快又は消失した。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.2a）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査及び肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.2b，Table 14.3-3.4）。

3）尿検査

いずれの投与群でも臨床的に重要な変動はみられなかった（Table 14.3-3.1c，Table 14.3-3.1d）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 2 名以上にみられた項目はなかった（Table 14.3-4.2.2）。

2）心電図

QTcF が 500 msec 超を示した被験者は，インダカテロール 75 µg 群 1 名（被験者番号 93570002），QTcF のベースラインからの変動が 60 ms 超を示した被験者はインダカテロール 75 µg 群で 1 名（被験者番号 9010007），プラセボ群で 1 名（被験者番号 9351010）であった。いずれも一過性の変動であり，これら 3 名に QTc に関連する有害事象の発現はなかった（Table 14.3-5.2，Listing 14.3-2.1，Listing 16.2.7-1.1）。

＜日本人部分集団における安全性の概要＞

SAF の日本人部分集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

治験薬投与期間は，投与群間で同程度であった［平均値（標準偏差）：インダカテロール 75 µg 群 84.4（2.34）日，インダカテロール 150 µg 群 83.0（10.74）日，プラセボ群 83.1（9.75）日，以下同順］（Table 14.3-1.1.1j）。

有害事象の発現率は，それぞれ 40.0%（10/25 名），37.5%（9/24 名），32.0%（8/25 名）であった（Table 14.3.1-1.1j）。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の事象はプラセボ群の脳梗塞（1 名）であった（Table 14.3.1-1.4j）。治験薬との関連ありと判断された有害事象は発声障害（インダカテロール 75 µg 群 1 名）及びアフタ性口内炎（インダカテロール 150 µg 群 1 名）であった（Table 14.3.1-1.3j）。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の 1 名に報告された（脳梗塞）。投与中止に至った有害事象はインダカテロール 150 µg 群 1 名（喘息）及びプラセボ群 1 名（脳梗塞）に認められ，いずれも治験薬との関連は否定された（Table 14.3.1-2.3j，Listing 14.3.2-1.3）。

臨床的に問題となる臨床検査，バイタルサイン，ECG の変化もほとんどみられず，全体集団の傾向と同様であった（Table 14.3-3.2aj，Table 14.3-3.2bj，Table 14.3-4.2.2j，Table 14.3-5.2j）。

PK の結果

PK

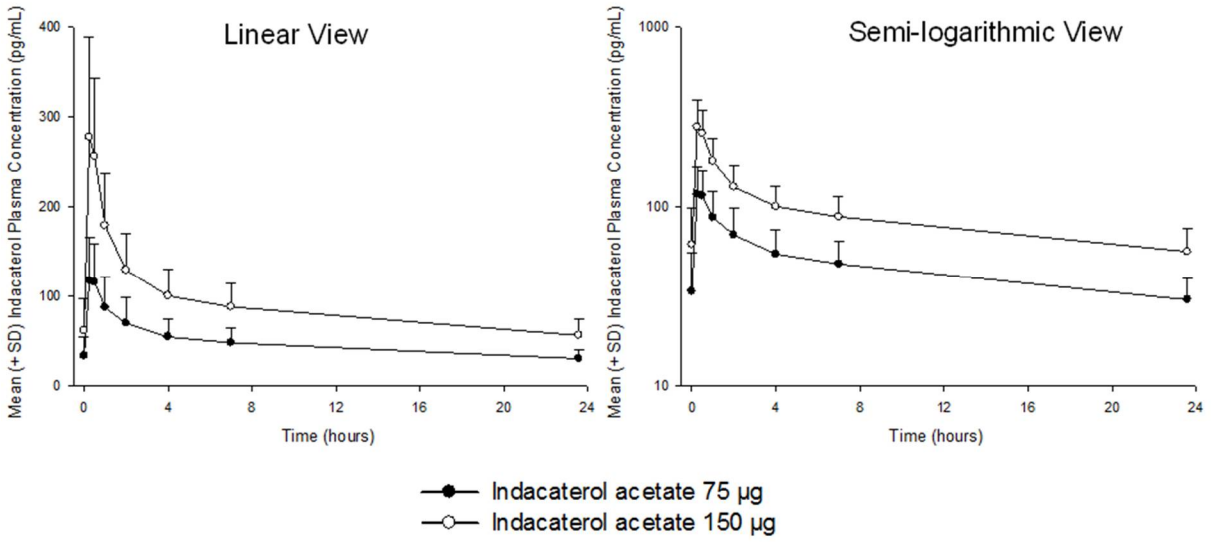
1）PK プロファイル（PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団）

Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の投与後 24 時間までの推移を Figure 3-2 に，インダカテロールの Day 1 及び Day 14 の PK パラメータを Table 3-10 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。Day1 及び Day 14 共に，インダカテロール 150 µg 群はインダカテロール 75 µg 群に対して用量に依存した曝露（AUC0-23h35 min，AUClast 及び Cmax）の増加を示した。

Day 1 及び Day 14 におけるインダカテロールの曝露はいずれの用量でも日本人と非日本人の間でほぼ同様であった（Table 14.2-9.1j1）。

Figure 3-2　1 日 1 回反復投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（E2203 試験，PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団）



Source: Figure 14.2-9.1，Table 14.2-9.2

Table 3-10　Day 1 及び Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（E2203 試験, PK プロファイル及び追加呼吸機能評価集団）

PK パラメータ（単位）	Statistics	Treatment			
		Indacaterol 75 µg		Indacaterol150 µg	
		Day 1 (n=20)	Day 14 (n=21)	Day 1 (n=20)	Day 14 (n=21)
AUClast (h*pg/mL)	Mean (CV%)	274 (53.0)	1090 (31.5)	728 (28.9)	2060 (29.9)
AUC0-23h35 min (h*pg/mL)	Mean (CV%)	310 (40.6)	1090 (31.3)	731 (27.9)	2060 (29.9)
Cmax (pg/mL)	Mean (CV%)	70.7 (41.1)	129 (37.7)	164 (42.3)	285 (37.8)
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：Table 14.2-9.1.

2）トラフ濃度（FAS）

血漿中インダカテロールのトラフ濃度の推移は Day 14 から Day 84 にかけてほぼ同様で，インダカテロール 150 µg 群はインダカテロール 75 µg 群に対して約 2 倍の血漿中濃度を示した（Figure 11-7）。

血漿中インダカテロールのトラフ濃度は日本人と非日本人の間でほぼ同様であった（Listing 16.2.6-7.3）。

3.2.2 QVA149A2210 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-2-QVA149A2210 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of five different doses of inhaled indacaterol (QAB149) delivered via the single dose dry powder inhaler (SDDPI) in patients with persistent asthma

治験実施医療機関

12 医療機関（米国）

試験期間

2013 年 11 月 2 日（最初の被験者の初回来院日）～2014 年 3 月 23 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

気管支喘息患者（以下，喘息患者）を対象に，インダカテロールマレイン酸塩（以下，インダカテロール）の 5 用量（27.5 µg 1 日 2 回，並びに 37.5 µg，55 µg，75 µg，及び 150 µg をそれぞれ 1 日 1 回）での急性気管支拡張効果（24 時間）を，1 秒量（forced expiratory volume in one second, FEV_1）の 24 時間までの曲線下面積（FEV_1 AUC0-24h）を指標としてプラセボと比較し評価する。

副次目的

- 以下を指標としてインダカテロールの気管支拡張効果を評価する。
  - FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h
  - ピーク FEV_1
  - トラフ FEV_1*
  - 努力肺活量（forced vital capacity，FVC）［FVC AUC0-24h，FVC AUC0-12h，FVC AUC12-24h，ピーク FVC，及びトラフ FVC］
- インダカテロールの安全性及び忍容性を評価する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

さらに，本試験では，インダカテロール 55 µg 1 日 1 回及び 27.5 µg 1 日 2 回の有効性及び忍容性を 75 µg 1 日 1 回と比較する。

試験方法

本試験は，喘息患者を対象とした，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，6 投与順序，6 期クロスオーバー試験である。治験薬投与時にはコントローラーとしてフルチカゾンプロピオン酸エステルを併用投与した。本試験は，スクリーニング期，導入期，及び 14 日間の休薬期間を挟んだ 6 つの投与期（投与期 1～6，各 24 時間）から構成された。

スクリーニング期（Visit 1）に，吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）若しくは長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting beta-2 agonist，LABA）/ICS 併用投与を実施しており，スクリーニング前 4 週間は用量が一定であることを確認した。当該 ICS 又は LABA/ICS をフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg の 1 日 2 回に切り替え，試験期間を通じて吸入投与した。

適格な被験者は 2 週間の導入期に移行した。導入期開始時（Visit 101）及び導入期終了時（Visit 102）に，FEV_1 が予測正常値の 50%以上 90%以下であることを確認した。

導入期終了後，Day 1 に被験者を投与順序 1～6 のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比でランダム化し（Table 3-1），各投与期に移行した。各投与期の Day 1 に，単容量型ドライパウダー吸入器（single dose dry powder inhaler，SDDPI）を用いて，Table 3-1 に従い，インダカテロール又はプラセボを 2 回（朝及び夕）吸入投与した。各投与期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。

Table 3-1　投与順序（A2210 試験）

	投与期 1	投与期 2	投与期 3	投与期 4	投与期 5	投与期 6
投与順序 1 (n=15)	投与 A	投与 B	投与 F	投与 C	投与 E	投与 D
投与順序 2 (n=15)	投与 B	投与 C	投与 A	投与 D	投与 F	投与 E
投与順序 3 (n=15)	投与 C	投与 D	投与 B	投与 E	投与 A	投与 F
投与順序 4 (n=15)	投与 D	投与 E	投与 C	投与 F	投与 B	投与 A
投与順序 5 (n=15)	投与 E	投与 F	投与 D	投与 A	投与 C	投与 B
投与順序 6 (n=15)	投与 F	投与 A	投与 E	投与 B	投与 D	投与 C

Source：Table 9-2

投与 A = インダカテロール 37.5 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 B = インダカテロール 55 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 C = インダカテロール 75 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 D = インダカテロール 150 µg を朝投与，プラセボを夕投与
投与 E = インダカテロール 27.5 µg を朝及び夕投与
投与 F = プラセボを朝及び夕投与

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：90 名
目標完了被験者数：72 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に持続型喘息と診断された 18 歳以上の男女
- 導入期開始時（Visit 101）及び導入期終了時（Visit 102）に FEV_1 が予測正常値の 50%以上 90%以下の患者
- アルブテロール 360 µg 投与後 30 分以内の可逆性検査で 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められる患者
- ICS を一定の用法・用量でスクリーニング前の 4 週間にわたって投与されており，スクリーニング期開始時（Visit 1）に Flovent Diskus inhaler を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg を 1 日 2 回投与に切り替え可能である患者

主な除外基準

- スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙した患者又は喫煙歴が 10 pack-year 超の患者
- スクリーニング前 6 週間以内に，全身性ステロイド（錠剤，混濁液，又は注射剤）（以下，全身性ステロイド）の使用，救命救急室の受診，又は入院のいずれかを必要とする喘息増悪を来した患者，及び生命を脅かす喘息発作の既往を有する患者
- スクリーニング前 4 週間以内に気道感染又は喘息悪化を来した患者
- 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患等）の既往を有する患者
- 1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病患者
- 導入期開始時（Visits 101）に臨床的に問題となる心電図異常を有する患者及び導入期開始時（Visits 101）及び導入期終了時（Visits 102）にスパイロメトリーの結果が不適格の患者

用量及び投与方法

SDDPI を用いて，Table 3-1 に従い，各投与期の Day 1 に以下の治験薬（インダカテロール又はプラセボ）を 2 回（朝及び夕）吸入投与した。

投与 A：インダカテロール 37.5 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 B：インダカテロール 55 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 C：インダカテロール 75 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 D：インダカテロール 150 µg を朝投与，プラセボを夕投与

投与 E：インダカテロール 27.5 µg を朝及び夕投与

投与 F：プラセボを朝及び夕投与

なお，Flovent Diskus inhaler を用いて，フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg を併用投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：7 日間

導入期：14 日間

投与期 1～6：各 1 日間，次の投与期まで 14 日間休薬

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

FEV_1 AUC0-24h

（2）副次評価項目

- FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h
- ピーク FEV_1
- トラフ FEV_1
- FVC AUC0-24h

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された対象集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：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順序内のランダム化された投与に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，主要解析に影響を及ぼす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。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

主要評価項目の解析は FAS を用いて実施し，PPS は主要評価項目の補助的解析に用いた。また，FAS は他のすべての有効性評価項目の解析に用いた。本試験では検定の多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目

主要評価項目の FEV_1 AUC0-24h は台形公式を用いて算出した。各投与期のベースライン値は，各投与期の最初の治験薬投与の 45 分前及び 15 分前に測定した 2 回の FEV_1 の平均値と定義した。

インダカテロールとプラセボの比較は，以下の帰無仮説（H_0）を対立仮説（H_a）に対して，5%の両側有意水準で検定することによって評価した：

- H_0：インダカテロール投与時とプラセボ投与時の FEV_1 AUC0-24h（平均値）に差はない。
- H_a：インダカテロール投与時とプラセボ投与時の FEV_1 AUC0-24h（平均値）には差がある。

線形混合効果モデルを用いて主要評価項目を解析した。投与期及び投与を固定効果，被験者を変量効果としてモデルに含めた。被験者を変量効果としたモデルでの cross-level バイアスを調整するため，ベースラインの FEV_1 の平均値及び投与期で調整したベースラインの FEV_1 をモデルに含めた。 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。制限付き最尤法を用いた。Kenward-Roger 近似を用いて，分母の自由度を推定した。

補助的解析として，主要解析と同じモデルを用いた解析を PPS でも実施した。

副次評価項目

各副次評価項目の解析には，主要解析と同じモデルを使用した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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 17.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。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。有害事象は，発現被験者数及び割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は投与別に記述統計量で要約し，一覧を作成した。さらに，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当するかどうかを判定した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験では 138 名がスクリーニングされ，うち 129 名が導入期に移行し（Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2），91 名がランダム化された。このうち 84 名（92.3%）は試験を完了し，7 名（7.7%）は試験を中止した。試験中止理由は，治験実施計画書からの逸脱（6 名）及び有害事象（1 名）であった。

Table 3-2　　被験者の内訳（A2210 試験，全被験者）

	Total n (%)
スクリーニング	138
ランダム化	91 (100)
投与期を完了	84 (92.3)
中止	7 (7.7)
中止理由	
治験実施計画書からの逸脱	6 (6.6)
有害事象	1 (1.1)
中止時の投与期	
投与期 1	2 (2.2)
投与期 2	0
投与期 3	1 (1.1)
投与期 4	1 (1.1)
投与期 5	3 (3.3)
投与期 6	0
中止時の投与薬剤	
インダカテロール 150 µg 1 日 1 回	3 (3.3)
インダカテロール 75 µg 1 日 1 回	1 (1.1)
インダカテロール 55 µg 1 日 1 回	0
インダカテロール 37.5 µg 1 日 1 回	0
インダカテロール 27.5 µg 1 日 2 回	3 (3.3)
プラセボ	0

Source：Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Listing 14.1-1.1
%はランダム化された被験者数を分母として算出した。
中止時の投与期は，投与期直後の休薬期間も含む。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化されたすべての被験者を FAS 及び SAF に含めた。また，治験実施計画書から逸脱した 2 名を除く 89 名を PPS に含めた。PPS 除外理由の内訳は，「導入期開始時（Visit 101）の心電図異常」及び「スクリーニング前 4 週間以上の期間，ICS を使用していなかった」が各 1 名であった（Table 14.1-1.6，Listing 14.1-1.2.）。

Table 3-3　　解析対象集団（A2210 試験，RAN）

解析対象集団	Ind 150 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=91 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=91 n (%)	Placebo N=91 n (%)	Total n (%)
RAN	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)
SAF	88 (96.7)	87 (95.6)	86 (94.5)	85 (93.4)	90 (98.9)	88 (96.7)	91 (100)
FAS	84 (92.3)	86 (94.5)	85 (93.4)	84 (92.3)	88 (96.7)	86 (94.5)	91 (100)
PPS	82 (90.1)	85 (93.4)	82 (90.1)	82 (90.1)	86 (94.5)	85 (93.4)	89 (97.8)

Source：Table 14.1-2.1，Listing 14.1-1.2

Ind = インダカテロール，o.d. = 1 日 1 回投与，b.i.d. = 1 日 2 回投与

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化された被験者（91 名）の年齢の平均値は 47.4 歳であり，男性に比べ女性（58.2%）の割合が高かった。人種は Caucasian が全体の 91.2%を占めた（Table 14.1-3.1）。喘息の罹病期間の平均値（標準偏差）は 31.1（12.24）年であり，罹病期間が 20 年超の被験者が 81.3%を占めた（Table 14.1-3.2）。スクリーニング期の FEV_1（気管支拡張薬吸入前）の平均値は 2.140 L（予測正常値の 68.6%），気管支拡張薬吸入後の FEV_1 の平均値は 2.642 L であった。FEV_1 の増加量の平均値は 0.502 L，気道可逆性の平均値（標準偏差）は 23.9（10.67）%であった（Table 14.1-3.5）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

各投与の FEV_1 AUC0-24h を Table 3-4 に示す。

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量は，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$）。

また，主要評価項目の補助的解析（PPS を対象とした線形混合モデルによる解析，Emax モデルによる解析，FAS を対象としたベースライン値で調整しない解析及び誤投与を除外した解析）でも，FAS を対象とした主要解析結果と同様の傾向であった（Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.1a）。

Table 3-4　　各投与の FEV_1 AUC0-24h（L）（A2210 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean	Change from period baseline LS mean (SE)	Treatment difference Comparison	LS mean (SE)	95% CI	p-value
All	—	2.275	—	—	—	—	—
Ind 150 µg o.d.	84	2.243	0.209 (0.0153)	Ind 150 µg o.d. − Ind 75 µg o.d.	0.043 (0.0151)	(0.014, 0.073)	0.004
—	—	—	—	Ind 150 µg o.d. − Ind 37.5 µg o.d.	0.088 (0.0152)	(0.058, 0.118)	<0.001
—	—	—	—	Ind 150 µg o.d. − Placebo	0.187 (0.0151)	(0.157, 0.216)	<0.001
Ind 75 µg o.d.	86	2.277	0.165 (0.0152)	Ind 75 µg o.d. − Ind 55 µg o.d.	0.011 (0.0150)	(−0.018, 0.041)	—
—	—	—	—	Ind 75 µg o.d. − Ind 37.5 µg o.d.	0.045 (0.0150)	(0.015, 0.074)	0.003
—	—	—	—	Ind 75 µg o.d. − Ind 27.5 µg b.i.d.	0.022 (0.0150)	(−0.007, 0.051)	—
—	—	—	—	Ind 75 µg o.d. − Placebo	0.143 (0.0149)	(0.114, 0.173)	<0.001
Ind 55 µg o.d.	85	2.269	0.154 (0.0152)	Ind 55 µg o.d. − Placebo	0.132 (0.0150)	(0.103, 0.162)	<0.001
Ind 37.5 µg o.d.	84	2.282	0.121 (0.0153)	Ind 37.5 µg o.d. − Placebo	0.099 (0.0150)	(0.069, 0.128)	<0.001
Ind 27.5 µg b.i.d.	87	2.298	0.143 (0.0151)	Ind 27.5 µg b.i.d. − Placebo	0.121 (0.0150)	(0.092, 0.151)	<0.001
Placebo	86	2.279	0.022 (0.0152)	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.1

Ind = インダカテロール，o.d. = 1 日 1 回投与，b.i.d. = 1 日 2 回投与，LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，— = 該当なし

線形混合効果モデル：各投与期のベースラインからの変化量 = 投与 + 投与期 + 全投与期（投与期 1～6）のベースラインの FEV_1 の平均値 + 投与期でのベースライン値の調整 + 変量効果として被験者

各投与期のベースラインの FEV_1 は，Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前に測定された FEV_1 の平均値とした。

投与期でのベースライン値の調整は，各被験者の全投与期のベースラインの FEV_1 の平均値と各投与期のベースラインの FEV_1 の偏差とした。

（2）副次評価項目

1）FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h

FEV_1 AUC0-12h 及び FEV_1 AUC12-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時 − プラセボ投与時）はそれぞれ 0.090～0.193 L 及び 0.103～0.177 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.7）。

2）ピーク FEV_1

ピーク FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）は 0.091～0.189 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Tables 14.2-1.11）。

3）トラフ FEV_1

トラフ FEV_1 の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）は 0.105～0.184 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Tables 14.2-1.9）。

4）FVC AUC0-24h

FVC AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均の投与間差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）は 0.069～0.131 L であり，インダカテロールの 5 用量ともにプラセボに比べ有意に改善した（いずれも $p < 0.001$，線形混合効果モデル）（Table 14.2-2.1）。

（3）Arcapta Neohaler を用いたインダカテロール 55 µg と 75 µg の比較

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の投与間差（75 µg 投与時 － 55 µg 投与時）は 0.011 L であり，両者間で大きな差はみられなかった。また，27.5 µg 1 日 2 回投与時の比較では，投与間差（75 µg 投与時 － 27.5 µg1 日 2 回投与時）は 0.022 L であり，両者間で大きな差はみられなかった（Table 3-4）。

FEV_1 AUC0-12h，FEV_1 AUC12-24h，ピーク FEV_1，トラフ FEV_1，及び FVC AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量についても，75 µg 投与時と 55 µg 投与時及び 75 µg 投与時と 27.5 µg 1 日 2 回投与時で，各投与期のベースラインからの変化量に大きな差はみられなかった（Table 14.2-1.5，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.11，Table 14.2-1.9，Table 14.2-2.1）。

（4）インダカテロール用量間の反応性の検討

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，インダカテロール 37.5 µg，75 µg，及び 150 µg 投与時の間で明確な分離が示され（Figure 14.2-1.1），プラセボ投与時との差（インダカテロール投与時－プラセボ投与時）に用量依存性がみられた（Figure 14.2-1.2）。

FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，75 µg 投与時と 150 µg 投与時，75 µg 投与時と 37.5 µg 投与時の間で，いずれも有意な差がみられた（それぞれ $p = 0.004$，$p = 0.003$）（Table 3-4）。

これらの結果から，気管支拡張効果について用量間の明確な分離が示された。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間の中央値は，いずれの投与時も 1.0 日であった。治験薬投与期間の平均値は，1.2～1.7 日であった（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-5 に示す。

Table 3-5　有害事象の概要（A2210 試験，SAF）

	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
有害事象	21 (23.9)	19 (21.8)	15 (17.4)	14 (16.5)	15 (16.7)	14 (15.9)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治療を要した有害事象	6 (6.8)	7 (8.0)	5 (5.8)	4 (4.7)	2 (2.2)	6 (6.8)

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.3，Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3，Listing 16.2.7-1.1

Ind＝インダカテロール，o.d.＝1 日 1 回投与，b.i.d.＝1 日 2 回投与

治験薬の投与開始時点から最終投与 7 日後（死亡及び重篤な有害事象は 30 日後）までを集計した。

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-6 に示す。

有害事象発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 23.9%（21/88 名），75 µg 投与時で 21.8%（19/87 名），55 µg 投与時で 17.4%（15/86 名），37.5 µg 投与時で 16.5%（14/85 名），27.5 µg 1 日 2 回投与時で 16.7%（15/90 名），プラセボ投与時で 15.9%（14/88 名）であった。インダカテロール 150 µg 及び 75 µg 投与時で発現率がわずかに高かったものの，投与間でほぼ同程度であった。

SOC 別では，インダカテロール投与時に発現率が最も高かった事象は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。発現率は 75 µg 投与時で 10.3%，37.5 µg 投与時で 9.4%，150 µg 投与時で 9.1%であり，用量依存性はみられなかった。次いでインダカテロール投与時に発現率が高かった事象は「傷害，中毒および処置合併症」であったが，これは誤投与（PT：不適切な投与計画での薬剤の使用）によるものであった。

PT 別では，インダカテロール投与時に発現率が最も高かった有害事象は咳嗽（5.8%～9.4%）であり，発現率に用量依存性はみられなかった。次いでインダカテロール投与時に発現率が高かった有害事象は，不適切な投与計画での薬剤の使用であったが，これは誤投与が有害事象と報告されたものであった。3 番目に発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎（150 µg 投与時：2.3%，75 µg 投与時：3.4%）であった。上気道感染は，150 µg 投与時以外のすべての投与時（プラセボ投与時を含む）で発現したが，発現率は 1.1%～2.3%と低かった。

Table 3-6 有害事象発現被験者数・発現率（A2210 試験，SAF）

SOC PT	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
合計	21 (23.9)	19 (21.8)	15 (17.4)	14 (16.5)	15 (16.7)	14 (15.9)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (4.5)	7 (8.0)	2 (2.3)	3 (3.5)	4 (4.4)	6 (6.8)
鼻咽頭炎	2 (2.3)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
結膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.2)	2 (2.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	6 (6.8)	2 (2.3)	3 (3.5)	3 (3.5)	5 (5.6)	4 (4.5)
不適切な投与計画での薬剤の使用	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)
肉離れ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板線維輪断裂	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.1)	9 (10.3)	6 (7.0)	8 (9.4)	6 (6.7)	4 (4.5)
咳嗽	8 (9.1)	8 (9.2)	5 (5.8)	8 (9.4)	6 (6.7)	2 (2.3)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

Ind＝インダカテロール，o.d.＝1 日 1 回投与，b.i.d.＝1 日 2 回投与

2）治験薬との関連ありの有害事象（副作用）

副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

副作用発現率は，インダカテロール 150 µg 投与時で 14.8%（13/88 名），75 µg 投与時で 10.3%（9/87 名），55 µg 投与時で 8.1%（7/86 名），37.5 µg 投与時で 9.4%（8/85 名），27.5 µg 1 日 2 回投与時で 11.1%（10/90 名），プラセボ投与時で 5.7%（5/88 名）であった。

インダカテロール投与時で発現率が高かった副作用は咳嗽であり，インダカテロール投与時で 5.6%～9.1%，プラセボ投与時で 2.3%であった。

Table 3-7　副作用発現被験者数・発現率（A2210 試験，SAF）

SOC PT	Ind 150 µg o.d. N=88 n (%)	Ind 75 µg o.d. N=87 n (%)	Ind 55 µg o.d. N=86 n (%)	Ind 37.5 µg o.d. N=85 n (%)	Ind 27.5 µg b.i.d. N=90 n (%)	Placebo N=88 n (%)
合計	13 (14.8)	9 (10.3)	7 (8.1)	8 (9.4)	10 (11.1)	5 (5.7)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)
不適切な投与計画での薬剤の使用	5 (5.7)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.1)	7 (8.0)	5 (5.8)	6 (7.1)	5 (5.6)	2 (2.3)
咳嗽	8 (9.1)	7 (8.0)	5 (5.8)	6 (7.1)	5 (5.6)	2 (2.3)

Source：Table 14.3.1-1.4

Ind = インダカテロール，o.d. = 1 日 1 回投与，b.i.d. = 1 日 2 回投与

3）重症度別の有害事象

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。高度の有害事象として，椎間板線維輪断裂（インダカテロール 150 µg 投与時），肝機能検査異常（55 µg 投与時），及び小腸閉塞（37.5 µg 投与時）が各 1 名に発現したが（Table 14.3.1-1.3），すべて治験薬との関連なしと判断され，投与中止には至らなかった。また，肝機能検査異常及び小腸閉塞は，重篤な有害事象として報告された（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-2.3）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象として，小腸閉塞（インダカテロール 37.5 µg 投与時），肝機能検査異常（55 µg 投与時），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（75 µg 投与時）が各 1 名に発現した。重篤な有害事象はすべて，治験薬との関連なしと判断され，投与中止には至らなかった（Table 3-8）。

Table 3-8 重篤な有害事象一覧（A2210 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日（day）	持続期間（日）	重症度	関連	治験薬	処置	転帰
Ind 75 µg o.d.	5001012	47/F/Ca	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15		MOD	No	1	No	未回復/未消失
Ind 55 µg o.d.	5009002	35/M/Ca	肝機能検査異常	15		SEV	No	1	No	回復中/消失中
Ind 37.5 µg o.d.	5009011	29/M/Ca	小腸閉塞	9	8	SEV	No	1	Yes	回復/消失

Source：Listing 14.3.2-1.2

Ind = インダカテロール，o.d. = 1 日 1 回投与

性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = Caucasian，重症度：MOD = 中等度，SEV = 高度，治験薬：1 = 治験薬の用量変更なし

発現日は当該投与期の投与開始日を Day 1 とした。

（4）投与中止に至った有害事象

1 名が投与 5 期（インダカテロール 27.5 µg 1 日 2 回）終了 11 日後に発現した中等度の帯状疱疹のため治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との関連なしと判断され，薬物治療等の処置が取られたが，中止時に未回復であった。インダカテロール 150 µg 投与時，75 µg 投与時，55 µg 投与時，37.5 µg 投与時，及びプラセボ投与時には投与中止に至った有害事象はみられなかった。（Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，いずれの投与時においても一定の傾向は認められず，有害事象として報告された異常値はなかった（Table 14.3-3.1，Listing 16.2.8-1.1，Listing 16.2.8-1.2，Listing 16.2.8-1.3）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，いずれの投与時においても，一部の肝機能検査値を除き，一定の傾向は認められなかった。肝事象の発現により一部の肝機能検査値の平均値に投与間で不均衡がみられたが，肝機能検査値の中央値では不均衡はみられなかった（Table 14.3-3.2，Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.8-1.4，Listing 16.2.8-1.5，Listing 16.2.8-1.6，Listing 16.2.8-1.7，Listing 16.2.8-1.8）。

肝機能検査値について臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は，AST 高値が 4 名（インダカテロール 150 µg 投与時，55 µg 投与時，及び 37.5 µg 投与時に各 1 名，並びに規定外来院時に 2 名，重複する被験者を含む），ALT 高値が 3 名（150 µg 投与時及び 37.5 µg 投与時に各 1 名，並

びに規定外来院時に 2 名，重複する被験者を含む），及び総ビリルビン高値が 1 名（プラセボ投与時）に認められた（Listing 14.3.4-1.3）。

3）尿検査

尿検査では，臨床的に重要な変動はみられなかった（Table 14.3-3.3，Table 14.3-3.4，Listing 16.2.8-1.9，Listing 16.2.8-1.10，Listing 16.2.8-1.11）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインの注目すべき異常は報告されなかった（Listing 14.3-1.1，Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

QTcF450 ms 超に該当した被験者は 2 名（インダカテロール 150 µg 投与時及び 75 µg 投与時に各 1 名）であった。QTcF のベースラインから 30～60 ms の上昇が認められた被験者は 2 名（75 µg 投与時及び 37.5 µg 投与時に各 1 名）であり，うち 1 名は試験終了時の QTcF が 450 超であったが，当該被験者は QT 延長リスクのある併用薬を使用していた。（Listing 14.3-2.1，Listing 16.2.5-2.2）。

3.2.3 B2357 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-3-B2357 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of different doses of indacaterol in adult patients with persistent asthma, using salmeterol as an active control

治験実施医療機関

73 医療機関（米国）

試験期間

2010 年 2 月 22 日（最初の被験者の初回来院日）～2010 年 7 月 14 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

持続型喘息を有する成人患者を対象に，4 用量（18.75，37.5，75，及び 150 µg，1 日 1 回投与）のインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール），プラセボ，及びサルメテロールキシナホ酸塩（以下，サルメテロール）（50 µg，1 日 2 回投与）の用量反応関係を，14 日間投与後のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標に評価する。

*投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

- 以下の評価変数を指標に，4 用量のインダカテロールの気管支拡張作用をプラセボと比較する。
  - 1 日間投与後のトラフ FEV_1
  - Day 1 のピーク FEV_1
  - Day 1 及び Day 14 の投与 5 分後～11 時間 45 分後の FEV_1 area under the curve（AUC）
  - Day 1 及び Day 14 の投与 5 分後～4 時間後の FEV_1 AUC
- 投与 14 日間の朝及び夜の投与前のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，患者日誌より得られたデータを用いて，4 用量のインダカテロール及びプラセボの有効性を評価する。

- 投与 14 日間の日中及び夜間のレスキュー薬（albuterol）の使用回数を指標に，プラセボと比較した 4 用量のインダカテロールの有効性を評価する。

投与期間中のインダカテロールの安全性（有害事象，心電図，臨床検査，バイタルサイン等）及び忍容性を評価する。

探索目的

4 用量（18.75，37.5，75，及び 150 µg，1 日 1 回投与）のインダカテロール，プラセボ，及びサルメテロールを 14 日間投与後の FEV_1 及び努力肺活量（forced vital capacity，FVC）の 24 時間プロファイルを評価する。

試験方法

本試験は，持続型喘息患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，ダブルダミー，プラセボ対照比較試験である。本試験では，4 用量（18.75，37.5，75，及び 150 µg，1 日 1 回投与）のインダカテロールを投与したときのプラセボ及びサルメテロールに対する有効性，安全性，及び忍容性を評価した。本試験はスクリーニング期／導入期（14 日間），二重盲検期（14 日間）の 2 期で構成された。

スクリーニング期／導入期では，被験者の適格性を確認し，ベースライン時の疾患特性データを収集した。

二重盲検期では，Day 1 に被験者をインダカテロール 18.75 µg 群，37.5 µg 群，75 µg 群，150 µg 群，プラセボ群，又はサルメテロール群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でベースライン時の持続型喘息の重症度（軽度，中等度，重度）を層別因子としてランダム化し，二重盲検下でインダカテロールは 1 日 1 回（朝），サルメテロールは 1 日 2 回（朝夕）14 日間吸入投与した。試験期間を通してレスキュー薬（albuterol）の使用を可能とした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：558 名（各群 93 名）
目標完了被験者数：474 名（各群 79 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 試験開始前に文書による同意取得を得た 18 歳以上の男女
- Global Initiative for Asthma（GINA）2008 ガイドラインに基づき持続型喘息と診断され，かつ以下の基準を満たす患者
  - 吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）が各添付文書に示されている 1 日最高投与量までの用量で投与され，かつプレスクリーニング来院前 1 ヵ月にわたって ICS の用法用量が一定の患者
  - スクリーニング時の FEV_1 が予測正常値の 50%以上かつ 90%以下である者

- albuterol 360 μg の吸入後 30 分以内の FEV_1 が，気管支拡張薬投与前の値から 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者

用量及び投与方法

本試験では，二重盲検期に以下の治験薬（ダブルダミーのためのプラセボ含む）を用いた。

二重盲検期

- Concept1 を用いてインダカテロール 18.75，37.5，75，又は 150 μg を 1 日 1 回（朝）吸入投与
- ディスカスを用いてプラセボ又はサルメテロール 50 μg を 1 日 2 回（朝夕）吸入投与

投与（観察）期間

二重盲検期：14 日間

評価項目

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

Day 15 のトラフ FEV_1

（2）副次評価項目

- Day 2 のトラフ FEV_1
- Day 1 のピーク FEV_1
- Day 1 及び Day 14 の FEV_1 AUC5min-4h
- Day 1 及び Day 14 の FEV_1 AUC5min-11h45min
- レスキュー薬の使用（1 日平均使用回数，日中及び夜間の使用回数，及びレスキュー薬を使用しなかった日数の割合）
- 喘息症状

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化対象集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。

- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：治験薬を 1 回以上投与されたすべてのランダム化された被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱及び治験実施計画書以外の逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は，PPS から除外した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は，誤って 2 種類以上の治験薬を投与された場合を除き，実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は，ランダム化された投与群に基づき解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。

主要評価項目

主要評価項目である Day 15 のトラフ FEV_1 は混合モデルを用いて解析し，欠測値は last observation carried forward 法により補完した。混合モデルには，固定効果として投与群を，共変量としてベースラインの FEV_1（Day 1 の投与前 50 分及び投与前 15 分の FEV_1 の平均値），投与前の FEV_1，スクリーニング時の短時間作用性 β_2 刺激薬（short acting beta-2 agonist，SABA）投与後 30 分以内の FEV_1（気道可逆性の構成要素）を含めた。また，ランダム化時の層別因子を考慮するため，固定効果として持続型喘息の重症度（軽度，中等度，重度），変量効果として実施医療機関もモデルに含めた。投与群間（インダカテロール群－プラセボ群，サルメテロール群－プラセボ群）の比較には，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を算出した。

補助的解析として，PPS を対象に FAS での解析と同じ混合モデルを用いて主要評価項目を解析した。

副次評価項目

副次評価項目は，主要評価項目と同じ混合モデルを用いて解析し，投与群間差（最小二乗平均）とその 95%信頼区間を要約した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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 13.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。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。有害事象は発現被験者数及び割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験には，1200 名がスクリーニングされ，このうち適格な被験者 511 名がランダム化された（インダカテロール 18.75 µg 群：85 名，37.5 µg 群：85 名，75 µg 群：84 名，150 µg 群：86 名，サルメテロール群：86 名，プラセボ群：85 名，以下同順）。511 名中 483 名（94.5%）が試験を完了し，28 名が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも 10%以下であった（2.4%，8.2%，1.2%，5.8%，9.3%，5.9%）。

全体で最も多くみられた試験の中止理由は有害事象であり，有害事象により試験を中止した被験者の割合はサルメテロール群でわずかに高かった（1.2%，1.2%，0%，1.2%，5.8%，1.2%）。

Table 3-1　被験者の内訳（B2357 試験，全被験者集団）

	Ind 18.75 µg n (%)	Ind 37.5 µg n (%)	Ind 75 µg n (%)	Ind 150 µg n (%)	Salm n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
スクリーニング							1200
ランダム化	85 (100.0)	85 (100.0)	84 (100.0)	86 (100.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	511 (100.0)
投与	84 (98.8)	81 (95.3)	84 (100.0)	85 (98.8)	84 (97.7)	84 (98.8)	502 (98.2)
完了	83 (97.6)	78 (91.8)	83 (98.8)	81 (94.2)	78 (90.7)	80 (94.1)	483 (94.5)
中止	2 (2.4)	7 (8.2)	1 (1.2)	5 (5.8)	8 (9.3)	5 (5.9)	28 (5.5)
中止理由							
有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	5 (5.8)	1 (1.2)	9 (1.8)
治験管理上の問題	1 (1.2)	3 (3.5)	0	0	0	1 (1.2)	5 (1.0)
同意撤回	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	3 (3.5)	5 (1.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.3)	0	0	5 (1.0)
異常所見	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)
効果不十分	0	0	0	2 (2.3)	0	0	2 (0.4)
追跡不能	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)

Source：Table 14.1-1.1, Table 14.1-1.2, Table 14.1-2.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-2 に示す。

ランダム化された 511 名のうち，治験薬が投与されなかった 9 名を除く 502 名を SAF に含めた。そのうち，2 回以上ランダム割付けされた 2 名を除く 500 名を FAS に含め，治験実施計画書から逸脱した 116 名を除く 384 名を PPS に含めた。

PPS から除外した主な理由と被験者数は，「スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の増加が，気管支拡張薬投与前の値から 12%未満又は 200 mL 未満」が 25 名（5.0%），「主要評価項目評価時点の朝の治験薬服薬方法の不遵守」が 20 名（4.0%），「プレスクリーニング来院前の ICS 療法が 1 ヵ月未満」が 19 名（3.8%），及び「主要評価項目の評価前までに治験薬の投与量が 80%未満」が 17 名（3.4%）であった（Table 14.1-1.3a）。

Table 3-2　　解析対象集団（B2357 試験）

	Ind 18.75 µg n (%)	Ind 37.5 µg n (%)	Ind 75 µg n (%)	Ind 150 µg n (%)	Salm n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
RAN	85 (100.0)	85 (100.0)	84 (100.0)	86 (100.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	511 (100.0)
SAF	84 (98.8)	81 (95.3)	84 (100.0)	85 (98.8)	84 (97.7)	84 (98.8)	502 (98.2)
FAS	84 (98.8)	80 (94.1)	83 (98.8)	85 (98.8)	84 (97.7)	84 (98.8)	500 (97.8)
FAS, subset with 24 hour serial spirometry	49 (57.6)	46 (54.1)	47 (56.0)	44 (51.2)	45 (52.3)	48 (56.5)	279 (54.6)
PPS	65 (76.5)	65 (76.5)	62 (73.8)	61 (70.9)	63 (73.3)	68 (80.0)	384 (75.1)

Source：Table 14.1-2.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF での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。全体での年齢の平均値（範囲）は 41.1（18～82）歳で，性別は女性（55.4%）の割合が男性（44.6%）と比較してわずかに高かった。人種は白人が全体の 78.9%を占めた。BMI の平均値（標準偏差）は，28.6（5.58）kg/m^2 であり，30 kg/m^2 超であった被験者の割合は 38.4%であった（Table 14.1-3.1）。持続型喘息の重症度別の被験者の割合は，重度が 7.2%，中等度が 68.3%，軽度が 24.5%であった。全体での喘息の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 23.8（0.5～68.7）年であり，被験者の過半数（61.4%）が喘息の罹病期間は 20 年超であった。被験者全員がベースライン時に ICS を投与されていた。喫煙歴では，いずれの投与群でも 7 割以上の被験者が喫煙歴がなく，喫煙歴を有する被験者（17.7%）の喫煙数は平均 3.6 pack-year であった（Table 14.1-3.2）。

SAF でのベースラインの呼吸機能でも，投与群間で不均衡はみられなかった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 68.9%～71.4%であり，気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 83.7%～86.9%であった。全体での気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC（平均値）は 71.3%であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 22.4%であった。全体でのベースラインの FEV_1（平均値）は 2.36 L，FVC（平均値）は 3.55 L であった（Table 14.1-3.3，Table 14.1-3.4）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Day 15 のトラフ FEV_1 を Table 3-3 に示す。

FAS での，Day 15 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差が最も大きかった実薬群はインダカテロール 75 µg 群であり，投与群間差（インダカテロール 75 µg 群－プラセボ群）は 0.17 L であった。プラセボ群とインダカテロール 150 µg 群及びサルメテロール群の投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群，サルメテロール群－プラセボ群）は，それぞれ 0.12 L 及び 0.13 L であり同程度であった。プラセボ群とインダカテロール 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群の投与群間差（インダカテロール 18.75 µg 群－プラセボ群，37.5 µg 群－プラセボ群）は小さく，それぞれ 0.09 L 及び 0.11 L であった。プラセボ群と各実薬群との投与群間差は，いずれも臨床的に意味のある最小差（0.20 L）未満であった。

PPS を対象とした Day 15 のトラフ FEV_1 の解析では，FAS を対象とした解析と同様の結果が認められた（Table 14.2-1.1a）。

Table 3-3　　Day 15 のトラフ FEV_1（L）（B2357 試験，FAS）

				投与群間差				
投与群	n	LS mean	SE	比較	LS mean	SE	95% CI	p-value
Ind 18.75 µg	82	2.50	0.036	Ind 18.75 µg – Placebo	0.09	0.044	[0.00, 0.17]	0.048*
Ind 37.5 µg	77	2.52	0.037	Ind 37.5 µg – Placebo	0.11	0.045	[0.02, 0.19]	0.020*
Ind 75 µg	82	2.59	0.036	Ind 75 µg – Placebo	0.17	0.045	[0.08, 0.26]	< 0.001*
Ind 150 µg	80	2.54	0.037	Ind 150 µg – Placebo	0.12	0.045	[0.04, 0.21]	0.006*
Salm	78	2.54	0.037	Salm – Placebo	0.13	0.045	[0.04, 0.21]	0.005*
Placebo	81	2.42	0.036	—	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.1

—：該当なし，CI＝信頼区間，Ind＝インダカテロール，LS mean＝最小二乗平均，n＝評価可能被験者数，Salm＝サルメテロール，SE＝標準誤差

混合モデル：トラフ FEV_1＝投与群＋ベースラインの FEV_1＋FEV_1（気道可逆性の構成要素）＋喘息の重症度＋実施医療機関（変量効果）。

* 本解析の仮説検定では，第一種の過誤率をコントロールしておらず，実薬対照比較のための検出力はない。そのため，すべての p 値は記述的指標とみなし，本文脈上で解釈すること。

Day 15 のトラフ FEV_1 は，Day 14 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値とし，欠測値は Day 14 のトラフ FEV_1 で補完した。

（2）副次評価項目

- Day 2 のトラフ FEV_1

Day 2 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）について，インダカテロール群（18.75 µg 群，37.5 µg 群，75 µg 群，及び 150 µg 群）で用量反応関係が認められた。プラセボ群との投与群間差が最も大きかったインダカテロール 150 µg 群では，投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群）は 0.16 L であり，サルメテロール群での投与群間差（サルメテロール群－プラセボ群）（0.21 L）に比べ小さかった（Table 14.2-2.1）。

- Day 1 のピーク FEV_1

Day 1 のピーク FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）について，インダカテロール群（37.5 µg 群，75 µg 群，及び 150 µg 群）で用量反応関係が認められた。プラセボ群との投与群間差が最も大きかったインダカテロール 150 µg 群では，投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群）は 0.15 L であり，サルメテロール群での投与群間差（サルメテロール群－プラセボ群）（0.23 L）に比べ小さかった。Day 14 のピーク FEV_1（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）は，インダカテロール 75 µg 群で 0.23 L，150 µg 群で 0.20 L，サルメテロール群で 0.22 L であり，臨床的に意味のある差が認められた。プラセボ群との投与群間差は，Day 1 ではインダカテロール 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群，Day 14 ではインダカテロール 18.75 µg 群で最も小さかった（Table 14.2-3.1）。

Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，インダカテロール 150 µg 群で 0.15 L，75 µg 群で 0.11 L，37.5 µg 群で 0.08 L，18.75 µg 群で 0.06 L であり，インダカテロール群で用量反応関係が示唆された（Table 14.2-5.2）。

- Day 1 及び Day 14 の FEV_1 AUC

Day 1 の FEV_1 AUC5min-4h 及び FEV_1 AUC5min-11h45min の最小二乗平均について，インダカテロール群（37.5 µg 群，75 µg 群，及び 150 µg 群）で用量反応関係が認められた。FEV_1 AUC のプラセボ群との投与群間差が最も大きかったインダカテロール 150 µg 群では，FEV_1 AUC5min-4h 及び FEV_1 AUC5min-11h45min の投与群間差（インダカテロール 150 µg 群－プラセボ群）はいずれも 0.18 L であり，サルメテロール群での投与群間差（サルメテロール群－プラセボ群）（それぞれ，0.26 L 及び 0.23 L）に比べ小さかった。プラセボ群との投与群間差は，インダカテロール 18.75 µg 群及び 37.5 µg 群で最も小さかった（Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.3）。

Day 14 の FEV_1 AUC5min-4h（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）は，インダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，及びサルメテロール群で同程度（それぞれ，0.26 L，0.24 L，及び 0.24 L）であり，FEV_1 AUC5min-11h45min（最小二乗平均）のプラセボ群との投与群間差（実薬群－プラセボ群）も，インダカテロール 75 µg 群，150 µg 群，及びサルメテロール群で同程度（それぞれ，0.22 L，0.19 L，及び 0.21 L）であった。プラセボ群との投与群間差は，インダカテロール 18.75 µg 群で最も小さかった（Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.3）。

- レスキュー薬の使用

投与 14 日間のレスキュー薬使用の指標（1 日平均使用回数，日中及び夜間の使用回数，及びレスキュー薬を使用しなかった日数の割合）では，プラセボ群に比べてすべての実薬群で改善が認められ，その効果はインダカテロール群及びサルメテロール群で同程度であった（Table 14.2-7.1，Table 14.2-7.3，Table 14.2-7.5，Table 14.2-7.7）。

- 喘息症状

喘息症状はすべての投与群でベースラインから改善が認められ，日中及び夜間に喘息症状がみられなかった日数の割合は，プラセボ群に比べてすべての実薬群で高かった（Table 14.2-8.1，Table 14.2-8.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-4 に示す。

治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は，インダカテロール 18.75 µg 群で 15.0（1.46）日，37.5 µg 群で 15.1（2.58）日，75 µg 群で 15.2（1.00）日，150 µg 群で 14.9（1.68）日，サルメテロール群で 14.4（2.85）日，プラセボ群で 14.8（2.13）日であり，投与群間で同程度であったが，サルメテロール群の投与期間が最も短かった。

Table 3-4 治験薬投与期間（B2357 試験，SAF）

	Ind 18.75 µg N = 84	Ind 37.5 µg N = 81	Ind 75 µg N = 84	Ind 150 µg N = 85	Salm N = 84	Placebo N = 84
投与期間（日）						
平均値	15.0	15.1	15.2	14.9	14.4	14.8
標準偏差	1.46	2.58	1.00	1.68	2.85	2.13
中央値	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
最小値～最大値	7 - 23	1 - 28	13 - 19	7 - 22	1 - 20	1 - 21
投与期間- n（%）						
1 day	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
> 1~5 days	0	0	0	0	1 (1.2)	0
> 5~10 days	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
> 10~14 days	13 (15.5)	15 (18.5)	17 (20.2)	23 (27.1)	20 (23.8)	14 (16.7)
> 14 days	70 (83.3)	64 (79.0)	67 (79.8)	61 (71.8)	60 (71.4)	67 (79.8)

Source：Table 14.3-1.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-5 に示す。

Table 3-5　有害事象の概要（B2357 試験，SAF）

	Ind 18.75 µg N = 84 n (%)	Ind 37.5 µg N = 81 n (%)	Ind 75 µg N = 84 n (%)	Ind 150 µg N = 85 n (%)	Salm N = 84 n (%)	Placebo N = 84 n (%)
有害事象	10 (11.9)	18 (22.2)	22 (26.2)	16 (18.8)	18 (21.4)	14 (16.7)
副作用	3 (3.6)	5 (6.2)	13 (15.5)	7 (8.2)	8 (9.5)	5 (6.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	4 (4.8)	1 (1.2)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.3
Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（PT 別で全体で 2 名以上に発現）を Table 3-6 に示す。

有害事象発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 11.9%（10/84 名），37.5 µg 群で 22.2%（18/81 名），75 µg 群で 26.2%（22/84 名），150 µg 群で 18.8%（16/85 名），サルメテロール群で 21.4%（18/84 名），プラセボ群で 16.7%（14/84 名）であった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，次いで「神経系障害」，「感染症および寄生虫症」であった（Table 14.3.1-1.1）。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，頭痛（インダカテロール 18.75 µg 群：2.4%，37.5 µg 群：2.5%，75 µg 群：6.0%，150 µg 群：3.5%，サルメテロール群：4.8%，プラセボ群：4.8%，以下同順），咳嗽（2.4%，0%，9.5%，4.7%，1.2%，0%），喘息（1.2%，2.5%，0%，1.2%，3.6%，4.8%），血中トリグリセリド増加（0%，2.5%，1.2%，0%，0%，0%），悪心（0%，0%，0%，0%，2.4%，0%），ウイルス性胃腸炎（0%，0%，0%，0%，0%，2.4%），口腔咽頭痛（0%，3.7%，0%，0%，0%，0%）であった。

Table 3-6 有害事象発現被験者数・発現率（全体で 2 名以上に発現）（B2357 試験, SAF）

PT	Ind 18.75 µg N = 84 n (%)	Ind 37.5 µg N = 81 n (%)	Ind 75 µg N = 84 n (%)	Ind 150 µg N = 85 n (%)	Salm N = 84 n (%)	Placebo N = 84 n (%)
合計	10 (11.9)	18 (22.2)	22 (26.2)	16 (18.8)	18 (21.4)	14 (16.7)
下痢	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.4)	2 (2.5)	5 (6.0)	3 (3.5)	4 (4.8)	4 (4.8)
咳嗽	2 (2.4)	0 (0.0)	8 (9.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
喘息	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (4.8)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

副作用発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 3.6%（3/84 名），37.5 µg 群で 6.2%（5/81 名），75 µg 群で 15.5%（13/84 名），150 µg 群で 8.2%（7/85 名），サルメテロール群で 9.5%（8/84 名），プラセボ群で 6.0%（5/84 名）であった。

いずれかの投与群で 2 名以上に認められた副作用は，頭痛（インダカテロール 18.75 µg 群：0 名，37.5 µg 群：2 名，75 µg 群：2 名，150 µg 群：0 名，サルメテロール群：3 名，プラセボ群：1 名，以下同順），咳嗽（2 名，0 名，8 名，4 名，1 名，0 名），悪心（0 名，0 名，0 名，0 名，2 名，0 名）であった。

Table 3-7 副作用発現被験者数・発現率（B2357 試験，SAF）

SOC PT	Ind 18.75 µg N = 84 n (%)	Ind 37.5 µg N = 81 n (%)	Ind 75 µg N = 84 n (%)	Ind 150 µg N = 85 n (%)	Salm N = 84 n (%)	Placebo N = 84 n (%)
合計	3 (3.6)	5 (6.2)	13 (15.5)	7 (8.2)	8 (9.5)	5 (6.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (4.8)	1 (1.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (1.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (3.6)	0 (0.0)	8 (9.5)	5 (5.9)	1 (1.2)	0 (0.0)
咳嗽	2 (2.4)	0 (0.0)	8 (9.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
発声障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

Source：Table 14.3.1-1.5

Ind = インダカテロール，Salm = サルメテロール

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 1.2%（1/84 名），37.5 µg 群で 2.5%（2/81 名），75 µg 群で 1.2%（1/84 名），150 µg 群で 0%（0/85 名），サルメテロール群で 2.4%（2/84 名），プラセボ群で 1.2%（1/84 名）であり，2 名以上に発現した高度な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率はインダカテロール 150 µg 群で 1.2%（1/85 名）であり，他の投与群では重篤な有害事象はみられなかった。インダカテロール 150 µg 群の 1 名（被験者番号：0540-00022）は，物質乱用により試験を中止した。本事象と治験薬との関連は否定された（Table 14.3.1-2.1，Listing 14.3.2-1.2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，インダカテロール 18.75 µg 群で 1.2%（1/84 名），37.5 µg 群で 1.2%（1/81 名），150 µg 群で 1.2%（1/85 名），サルメテロール群で 4.8%（4/84 名），プラセボ群で 1.2%（1/84 名）であり，インダカテロール 75 µg 群では投与中止に至った有害事象はみられなかった。インダカテロール 37.5 µg 群の 1 名に発現した軽度の心室性期外収縮，サルメテロール群の 2 名に発現した高度の頭痛，悪心，及び嘔吐（いずれも同一被験者に発現），並びに中等度の側腹部痛は，いずれも治験薬との関連は否定されず，治験薬の投与中止又は薬物治療により回復した（Table 14.3.1-1.6，Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた項目はなかった。全体で発現率が最も高かった臨床的に注目すべき異常値はヘマトクリット低値であり，インダカテロール 18.75 µg 群で 0%（0/84 名），37.5 µg 群で 1.2%（1/81 名），75 µg 群で 4.8%（4/84 名），150 µg 群で 2.4%（2/85 名），サルメテロール群で 3.6%（3/84 名），プラセボ群で 1.2%（1/84 名）に認められた（Table 14.3-3.12）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた項目はなく，肝機能異常を示唆する項目は投与群間にほとんど違いがなかった（Table 14.3-3.16，Table 14.3-3.17）。血清カリウム値及び血糖値も投与群間で大きな差はみられなかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.5）。

3）尿検査

尿検査の異常値に該当した被験者の割合に投与群間で大きな差はみられなかった（Table 14.3-3.18）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）の異常が認められた被験者は少なく，異常値に該当した被験者の割合に投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-4.10）。

2）心電図

QTcF のベースラインからの変動が 30 ms 以上かつ 60 ms 以下を示した被験者は，インダカテロール 18.75 µg 群の 3 名，37.5 µg 群の 1 名，150 µg 群の 1 名，サルメテロール群の 1 名，プラセボ群の 2 名であり，インダカテロール 75 µg 群ではみられなかった。QTcF のベースラインからの変動が 60 ms 超を示した被験者はみられなかった（Table 14.3-5.4）。

3.2.4 B2203 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-4-B2203 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, three-period cross-over study to assess the pharmacodynamics, safety, tolerability, and pharmacokinetics of two orally inhaled indacaterol salts (maleate and acetate) delivered via the Concept1 inhalation device in patients with asthma

治験実施医療機関

計 6 医療機関（米国）

試験期間

2017 年 9 月 5 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 1 月 18 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

喘息患者を対象に，14 日間投与したときのトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second, FEV_1）*を指標として，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）吸入投与時の気管支拡張作用をプラセボと比較し評価する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

- 喘息患者を対象に，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）を 14 日間投与したときのインダカテロールの定常状態の薬物動態（pharmacokinetic，PK）を評価する。
- 喘息患者を対象に，以下の評価変数を指標に，プラセボと比較したインダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）の気管支拡張作用を評価する。
  - Day 14 のピーク FEV_1 までの時間
  - 14 日間投与したときの各評価時点での FEV_1，FEV_1（%予測値），努力肺活量（forced vital capacity，FVC），FVC（%予測値），FEV_1/FVC
  - 14 日間投与したときの各評価時点での FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）
  - Day 14 のベースライン（投与前）から投与 4 時間後までの FEV_1 area under the curve（AUC）

- Day 8～Day 14 の朝（投与前）及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，プラセボと比較したインダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）の気管支拡張作用を評価する。
- インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）吸入投与時のレスキュー薬［短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting beta-2 agonist，SABA）］の使用回数をプラセボと比較し評価する。
- 各投与期（14 日間）でのインダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）の安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価する。

探索目的

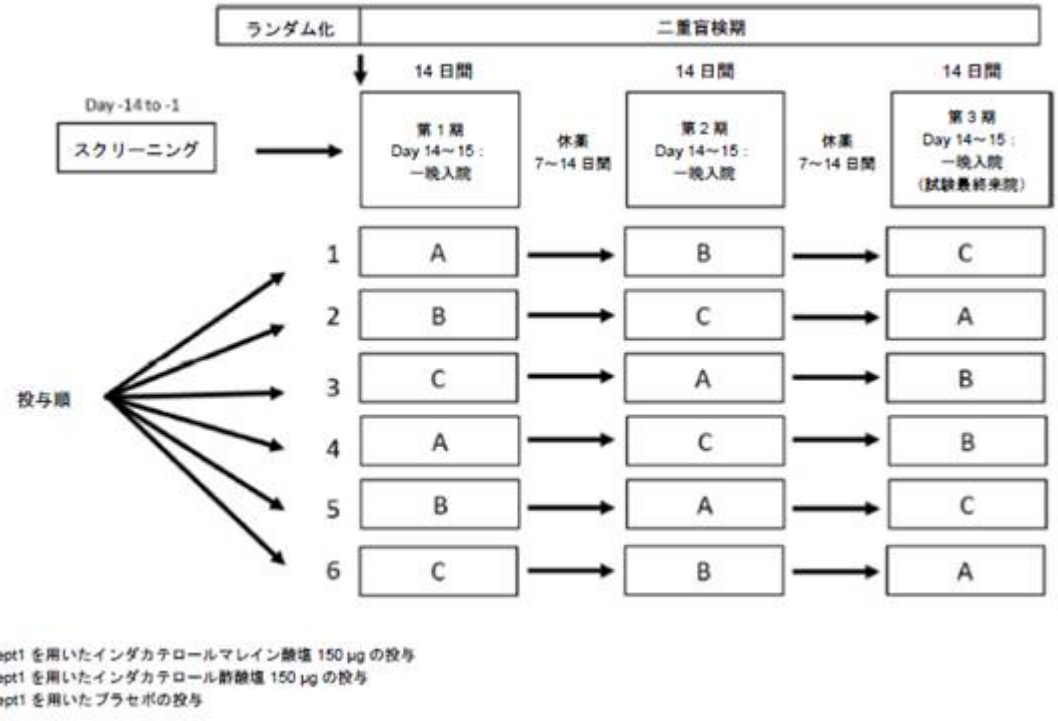
薬物代謝，輸送，薬物標的経路，又はその他の重要な遺伝経路に関連する遺伝子の変異が，インダカテロールに対して異なる反応をもたらすかどうか検討するため探索的な薬理遺伝学的評価を実施する。

試験方法

本試験は，喘息患者を対象とするランダム化，二重盲検，反復投与，3 投与期から成るクロスオーバー，プラセボ対照比較試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。本試験は，スクリーニング期（14 日間），投与期（第 1 期～第 3 期，各 14 日間）から構成された。

スクリーニング期では，被験者の適格性を確認し，吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）を，スクリーニング期開始前 4 週間以上にわたり一定の用法用量で投与されていることを確認した。二重盲検期では，被験者を投与順 1～6 のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比でランダム化し，各投与期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 6～10 時），インダカテロールマレイン酸塩 150 µg（投与 A），インダカテロール酢酸塩 150 µg（投与 B），プラセボ（投与 C）のいずれかを反復吸入投与した。次の投与期まで 7～14 日間休薬した。

Figure 3-1　　試験デザイン（B2203 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：54 名

目標完了被験者数：42 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は主要評価項目に基づき算出した。主要評価項目であるトラフ FEV_1 の標準偏差を 230 mL（QAB149D2301 試験の結果に基づき設定）と仮定し，完了被験者数を 42 名とした場合，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）とプラセボの投与間差 170 mL を両側有意水準 5%で検出する検出力は 90%以上となる。2 つの検定（マレイン酸塩とプラセボの比較，酢酸塩とプラセボの比較）での多重性の調整は行わず，両検定で投与間差を両側有意水準 5%で検出するために必要な検出力は 81%超であった。脱落率を 20%と仮定し，目標ランダム化被験者数を計 54 名（各投与順 9 名）と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上の男女，喘息と診断されかつ以下の基準を満たす患者
  - ICS が各添付文書に示されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，かつスクリーニング期開始前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定の患者

- スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 値が予測正常値の 50%以上 90%以下の患者
- スクリーニング時のサルブタモール 400 µg（albuterol 360 µg）又は相当量の吸入後 30 分以内の FEV_1 が，気管支拡張薬投与前の値から 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者

用量及び投与方法

以下の用法用量で，ランダム化された投与順 1～6 に従い，第 1 期～第 3 期の Day 1～Day 14 に 1 日 1 回（午前 6～10 時），Concept1 を用いてそれぞれ反復吸入投与した。各投与期の Day 14 では，前日から一晩絶食の後に治験薬を吸入投与し，投与 4 時間後まで絶食した。なお，治験薬の吸入投与後，水で口腔内を洗浄し，飲み込まず吐き出した。

- 投与 A：インダカテロールマレイン酸塩 150 µg
- 投与 B：インダカテロール酢酸塩 150 µg
- 投与 C：プラセボ

投与（観察）期間

第 1 期～第 3 期：各期 14 日間（次の投与期まで 7～14 日間休薬）

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

Day 14 のトラフ FEV_1

（2）副次評価項目

- Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC
- Day 14 のピーク FEV_1
- 朝及び夜の PEF
- レスキュー薬の使用回数

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

血漿中インダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な適切な薬物濃度測定値が 1 つ以上得られ，PK データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者
- 有効性解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な適切な有効性データが得られ，有効性データに影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者

（2）有効性

有効性評価項目は，有効性解析対象集団を主要な解析対象集団として解析した。本試験では検定の多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目

Day 14 のトラフ FEV_1（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値）を主要評価項目として，インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）とプラセボの気管支拡張作用を比較した。Day 14 のトラフ FEV_1 は，投与，投与期，及び投与順を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果とした分散分析（analysis of variance，ANOVA）を用いて解析した。検定の分母の自由度は Kenward-Roger の近似を用いて推定した。結果は，各投与（インダカテロールマレイン酸塩，酢酸塩，及びプラセボ）の最小二乗平均と標準誤差を推定し，投与間差（マレイン酸塩－プラセボ，酢酸塩－プラセボ）の調整平均とその 95%信頼区間及び p 値を算出した。なお，全身性ステロイドの使用後 7 日以内又はレスキュー薬の使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 は欠測値として取り扱った。

副次評価項目

副次評価項目のうち Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC 及びピーク FEV_1 は，主要評価項目の解析と同じ ANOVA モデルを用いて解析した。

PEF は，朝と夜（朝の測定から約 12 時間後）の 1 日 2 回測定した。PEF は，各投与期の Day 8～Day 14 の平均値を患者ごとに算出した。PEF の平均値は，主要評価項目の解析と同じ ANOVA モデルを用いて解析し，投与別に要約した。

レスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回患者日誌に基づき記録した。レスキュー薬の使用回数の平均値は，総使用回数を各投与期の評価可能日数で除して算出し，主要評価項目の解析と同じ ANOVA モデルを用いて解析し，投与別に要約した。レスキュー薬を使用した被験者数及びその割合と使用件数は，投与別に集計した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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 21.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。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。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，被験者ごとの基準範囲外を示した測定値の一覧を作成し，投与及び評価時点別の記述統計量を算出した。また，臨床検査及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK

各投与期の Day 14 に，血漿中インダカテロール濃度を基に PK 解析を行った。定量下限未満の測定値はゼロとして扱った。ノンコンパートメント法により，Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（Cmax,ss，AUC0-24h,ss，Tmax,ss，Cav,ss，Cmin,ss）を算出し，その記述統計量を示した。

Day 14 のインダカテロールの対数変換した主要な PK パラメータ（Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss ）を混合効果モデルを用いて解析し，酢酸塩（test）投与時とマレイン酸塩（reference）投与時とを比較した。モデルには，投与順，投与製剤，及び投与期を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。第 1 期の体重を共変量として含め，モデルの固定効果とした。解析結果を指数変換し，製剤間の幾何平均値の比（酢酸塩投与時／マレイン酸塩投与時）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験の第 1 期には，54 名が組み入れられ，51 名が第 1 期を完了し，3 名が試験を中止した。試験の中止理由は，有害事象 1 名，治験実施計画書からの逸脱 2 名であった。第 2 期及び第 3 期には，それぞれ 51 名が組み入れられ，全被験者が第 2 期及び第 3 期を完了した。

Table 3-1　被験者の内訳（B2203 試験，全被験者集団）

	Indacaterol maleate 150 µg n (%)	Indacaterol acetate 150 µg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
第 1 期	N = 18	N = 18	N = 18	N = 54
完了	18 (100.0)	17 (94.4)	16 (88.9)	51 (94.4)
中止	0	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (5.6)
中止理由				
有害事象	0	1 (5.6)	0	1 (1.9)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	2 (11.1)	2 (3.7)
第 2 期	N = 18	N = 16	N = 17	N = 51
完了	18 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)	51 (100.0)
第 3 期	N = 15	N = 18	N = 18	N = 51
完了	15 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	51 (100.0)

Source：Table 14.1-1.2
N = 各投与期に組み入れられた被験者数

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-2 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（54 名）を SAF 及び有効性解析対象集団に含め，PK 解析対象集団には 52 名を含めた。

Table 3-2　解析対象集団（B2203 試験，全被験者集団）

	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)	Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	Total N = 54 n (%)
SAF	51 (100.0)	52 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)
PK 解析対象集団	51 (100.0)	52 (100.0)	0	52 (96.3)
有効性解析対象集団	51 (100.0)	52 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)

Source：Table 14.1-2.2
N = 治験薬を 1 回以上投与された被験者数

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

治験薬を 1 回以上投与された被験者での人口統計学的特性に投与間で不均衡はみられなかった。全体での年齢の平均値（範囲）は 47.7（26～70）歳であった。性別は女性が 66.7%，人種は白人が 87.0%であり，BMI の平均値（標準偏差）は，29.9（5.1）kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1.2）。

有効性解析対象集団でのベースラインの呼吸機能でも投与間で不均衡はみられなかった。全体での気管支拡張薬投与前の FEV_1（平均値）は 2.23 L，気管支拡張薬投与後の FEV_1（平均値）は 2.69 L であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 21.3%であった（Table 14.2-2.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Day 14 のトラフ FEV_1 を Table 3-3 に，トラフ FEV_1 の投与間比較のフォレストプロットを Figure 3-2 に示す。

主要評価項目である Day 14 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は 0.186［95%信頼区間：0.129，0.243］L，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は 0.146［95%信頼区間：0.0898，0.203］L であった。

Table 3-3　Day 14 のトラフ FEV_1（L）（B2203 試験，有効性解析対象集団）

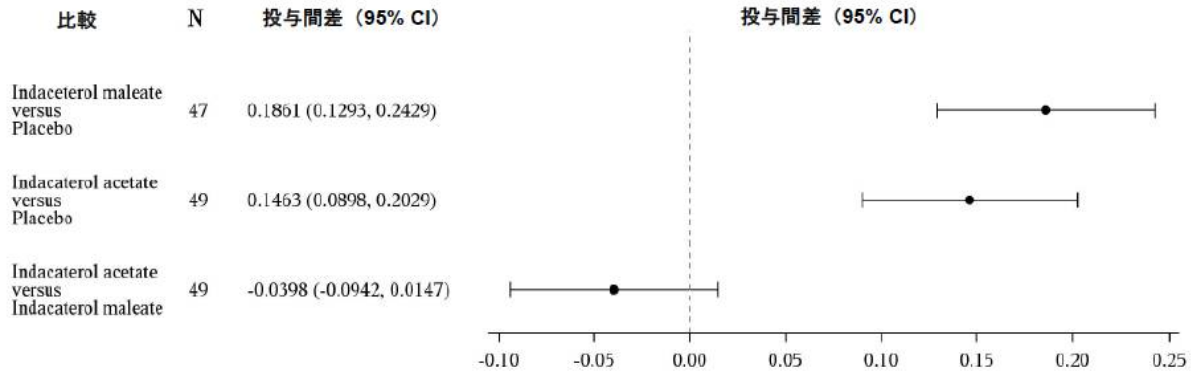
					投与間差（Test - Reference）		
	N	LSmean	SE	95% CI	比較	差	95% CI	p-value
Indacaterol maleate 150 µg	47	2.443	0.1030	[2.236, 2.651]	vs. Placebo	0.186	[0.129, 0.243]	<.001
Indacaterol acetate 150 µg	49	2.404	0.1029	[2.196, 2.611]	vs. Placebo	0.146	[0.0898, 0.203]	<.001
					vs. Indacaterol maleate	-0.0398	[-0.0942, 0.0147]	0.150
Placebo	41	2.257	0.1035	[2.049, 2.465]	—	—	—	—

Source：Table 14.2-2.4.1, Table 14.2-2.4.2

—：該当なし，CI = 信頼区間，LSmean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差

トラフ FEV_1（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値）は，投与，投与期，及び投与順を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

Figure 3-2　Day 14 のトラフ FEV_1（L）の投与間比較のフォレストプロット（B2203 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2
CI = 信頼区間

（2）副次評価項目

- Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC

Day 14 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は 0.248［95%信頼区間：0.186，0.310］L，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は 0.245［95%信頼区間：0.183，0.307］L であった（Table 14.2-2.5）。

- Day 14 のピーク FEV_1

Day 14 のピーク FEV_1（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は 0.251［95%信頼区間：0.191，0.310］L，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は 0.230［95%信頼区間：0.171，0.290］L であった（Table 14.2-2.5）。

- PEF

Day 8～Day 14 の朝及び夜の PEF（最小二乗平均）について，各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時とプラセボ投与時の間にそれぞれ有意差（$p < 0.001$，ANOVA）がみられ，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩－プラセボ）は，朝の PEF が 30.9［95%信頼区間：21.7，40.1］L/min，夜の PEF が 34.8［95%信頼区間：27.0，42.6］L/min，1 日全体の PEF が 33.0［95%信頼区間：25.6，40.3］L/min であり，酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩－プラセボ）は，朝の PEF が 29.6［95%信頼区間：20.4，38.8］L/min，夜の PEF が 32.7［95%信頼区間：24.9，40.5］L/min，1 日全体の PEF が 30.8［95%信頼区間：23.5，38.2］L/min であった（Table 14.2-3.2）。

- レスキュー薬の使用回数

各投与期（14 日間）でのレスキュー薬の使用回数（最小二乗平均）は，プラセボ投与時に比べて各インダカテロール塩（マレイン酸塩及び酢酸塩）投与時で少なかった。1 日全体のレスキュー薬の使用回数（最小二乗平均）は，マレイン酸塩投与時の投与間差（マレイン酸塩 − プラセボ）は−0.42［95%信頼区間：−0.73，−0.11］回（p = 0.009，ANOVA），酢酸塩投与時の投与間差（酢酸塩 − プラセボ）は−0.42［95%信頼区間：−0.73，−0.11］回（p = 0.008，ANOVA）であった（Table 14.2-4.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-4 に示す。

治験薬投与期間は，投与間で同程度であり，平均値（標準偏差）は，マレイン酸塩が 13.2（3.26）日，酢酸塩が 13.6（2.79）日，プラセボが 13.5（2.63）日であった。

Table 3-4　　治験薬投与期間（B2203 試験，SAF）

	Indacaterol maleate 150 µg n (%)	Indacaterol acetate 150 µg n (%)	Placebo n (%)
曝露状況- n/m（%）	51/54 (94.4)	52/54 (96.3)	53/54 (98.1)
投与期間（日）			
平均値（標準偏差）	13.2 (3.26)	13.6 (2.79)	13.5 (2.63)
投与期間- n（%）			
0 days	3 (5.6)	2 (3.7)	1 (1.9)
1~7 days	0	0	2 (3.7)
8~14 days	49 (90.7)	48 (88.9)	46 (85.2)
15~21 days	2 (3.7)	4 (7.4)	5 (9.3)
> 21 days	0	0	0

Source：Table 14.3-6.1

n = 治験薬を投与された被験者数，m = 評価可能被験者数

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-5 に示す。

Table 3-5 有害事象の概要（B2203 試験，SAF）

	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)	Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)	Placebo N = 53 n (%)	Total N = 54 n (%)
有害事象	14 (27.5)	7 (13.5)	9 (17.0)	24 (44.4)
副作用	12 (23.5)	1 (1.9)	1 (1.9)	14 (25.9)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Listing 14.3.2-1.2

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-6 に示す。

全体の有害事象発現率は，44.4%（24/54 名）であった。投与別の有害事象発現率は，マレイン酸塩投与時で 27.5%（14/51 名），酢酸塩投与時で 13.5%（7/52 名），プラセボ投与時で 17.0%（9/53 名）であった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」25.9%であり，次いで「感染症および寄生虫症」14.8%，「筋骨格系および結合組織障害」7.4%であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」がマレイン酸塩投与時で 23.5%，酢酸塩投与時で 1.9%，プラセボ投与時で 1.9%（以下同順），「感染症および寄生虫症」が 2.0%，5.8%，7.5%，及び「筋骨格系および結合組織障害」が 0%，5.8%，3.8%であった。

PT 別で，全体での発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上）は，咳嗽（24.1%）及び上気道感染（9.3%）であった。これらの有害事象（PT）の投与別の発現率は，咳嗽がマレイン酸塩投与時で 23.5%，酢酸塩投与時で 0%，プラセボ投与時で 1.9%（以下同順），上気道感染が 2.0%，3.8%，3.8%であった。

Table 3-6 有害事象発現被験者数・発現率（B2203 試験，SAF）

SOC PT	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)		Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)		Placebo N = 53 n (%)		Total N = 54 n (%)	
合計	14	(27.5)	7	(13.5)	9	(17.0)	24	(44.4)
胃腸障害	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
悪心	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
嘔吐	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	1	(2.0)	3	(5.8)	4	(7.5)	8	(14.8)
上咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(3.7)
上気道感染	1	(2.0)	2	(3.8)	2	(3.8)	5	(9.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	2	(3.7)
裂傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
臨床検査	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
血中カリウム増加	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
体重増加	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	3	(5.8)	2	(3.8)	4	(7.4)
関節痛	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(3.7)
背部痛	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
神経系障害	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.7)
浮動性めまい	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
頭痛	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
精神障害	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
不安	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12	(23.5)	1	(1.9)	1	(1.9)	14	(25.9)
喘息	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
咳嗽	12	(23.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	13	(24.1)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-7 に示す。

全体の副作用発現率は，25.9%（14/54 名）であった。投与別の副作用発現率は，マレイン酸塩投与時で 23.5%（12/51 名），酢酸塩投与時で 1.9%（1/52 名），プラセボ投与時で 1.9%（1/53 名）であった。

全体で 2 名以上にみられた副作用は，咳嗽 13 名であり，投与別の発現率は，マレイン酸塩投与時で 12 名，酢酸塩投与時で 0 名，プラセボ投与時で 1 名であった。

Table 3-7　　副作用発現被験者数・発現率（B2203 試験，SAF）

SOC PT	Indacaterol maleate 150 µg N = 51 n (%)		Indacaterol acetate 150 µg N = 52 n (%)		Placebo N = 53 n (%)		Total N = 54 n (%)	
合計	12	(23.5)	1	(1.9)	1	(1.9)	14	(25.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12	(23.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	13	(24.1)
咳嗽	12	(23.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	13	(24.1)

Source：Table 14.3.1-1.3

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，酢酸塩投与時の 3.8%（2/52 名）で 4 件の事象（上気道感染・喘息，頭痛・レンサ球菌性咽頭炎），プラセボ投与時の 1.9%（1/53 名）で 1 件の事象（胆管炎）が認められた。マレイン酸塩投与時に高度の有害事象はみられなかった。高度の有害事象はすべて，治験薬との関連が否定された。上気道感染，喘息，頭痛，及びレンサ球菌性咽頭炎は薬物療法により回復し，胆管炎は処置せず試験期間中に回復した（Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.2）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，酢酸塩投与時の 1 名にレンサ球菌性咽頭炎及び副鼻腔炎が認められた。当該被験者（被験者番号 5003008）は，酢酸塩投与時（第 1 期）の Day 13 に高度のレンサ球菌性咽頭炎，Day 14 に中等度の篩骨洞炎（副鼻腔炎）と診断された。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，薬物療法により試験期間中に回復した（Table 14.3.1-1.4，Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，酢酸塩投与時の 1 名に上気道感染及び喘息が認められた。当該被験者（被験者番号 5001001）は，酢酸塩投与（第 1 期）後の休薬期間中（Day 22）に高度の上気道感染を発現し，Day 23 に喘息の増悪と診断された。被験者は試験を中止し，第 2 期を開始し

なかった。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，薬物療法により回復した（Table 14.3.1-1.5，Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，有害事象として報告された異常値が 3 名で認められた（Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- 被験者番号 5003005：本被験者は，Day 58（酢酸塩投与時）に AST 及び ALT の高値を示し，いずれも中等度の有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）と報告された。AST 及び ALT の上昇は試験終了時にも持続していた。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。
- 被験者番号 5005007：本被験者は，Day 64（プラセボ投与時）に高度の胆管炎（ALT，ALP，及びγ-GTP の上昇）と診断された。本事象は，試験終了時までに回復し，治験薬との関連は否定された。
- 被験者番号 5006001：本被験者は，Day 35（マレイン酸塩投与時）に血清カリウムの高値を示し，軽度の有害事象（血中カリウム増加）と報告された。本事象は，試験終了時までに回復し，治験薬との関連は否定された。

3）尿検査

尿検査パラメータの基準範囲外への変動が認められた被験者は少なく，有害事象として報告された変化はなかった（Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）では，臨床的に重要な変化は試験期間中に認められず，有害事象として報告された変化はなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

心電図では，臨床的に重要な変化は試験期間中に認められず，有害事象として報告された変化はなかった（Listing 16.2.9-2.1，Listing 16.2.9-2.2）。

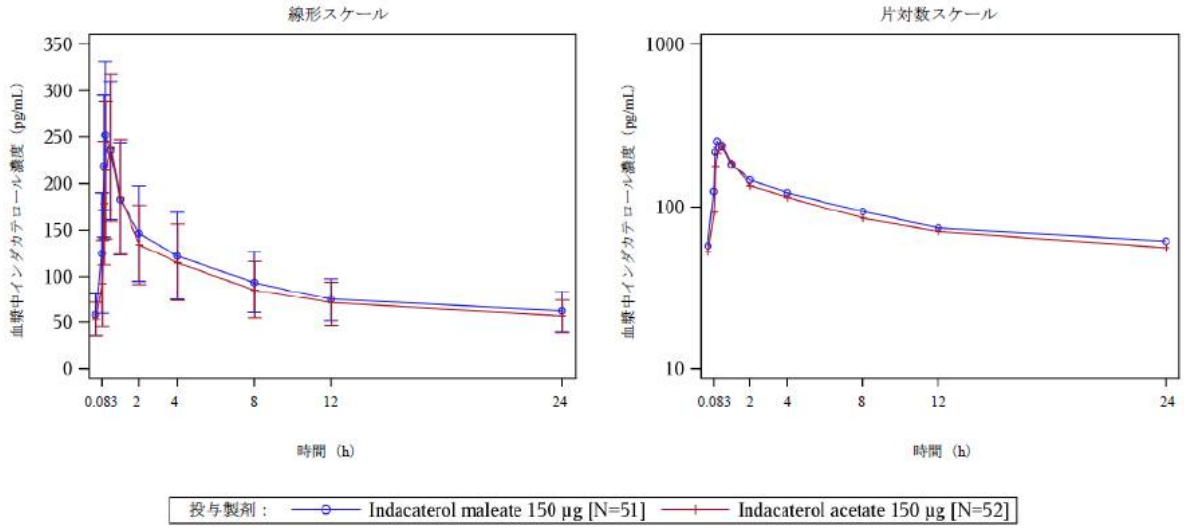
PK の結果

（1）インダカテロールの PK パラメータ

1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度推移を Figure 3-3 に，PK パラメータを Table 3-8 にそれぞれ示す。

酢酸塩投与時の血漿中インダカテロールの Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の平均値は，それぞれ 236 pg/mL 及び 2050 h·pg/mL であり，Tmax,ss の中央値は 0.467 時間であった。マレイン酸塩投与時の血漿中インダカテロールの Cmax,ss 及び AUC0-24h,ss の平均値は，それぞれ 264 pg/mL 及び 2300 h·pg/mL であり，Tmax,ss の中央値は 0.250 時間であった。

Figure 3-3　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 の血漿中インダカテロール濃度の平均値の推移（B2203 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

Table 3-8　1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの Day 14 のインダカテロールの PK パラメータ（B2203 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	統計量	Indacaterol maleate 150 µg N = 51	Indacaterol acetate 150 µg N = 52
Cmax,ss (pg/mL)	n	47	48
	Mean (SD)	264 (80.2)	236 (74.0)
	CV (%)	30.3	31.3
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	n	45	48
	Mean (SD)	2300 (732)	2050 (636)
	CV (%)	31.8	31.0
Tmax,ss (h)	n	47	48
	Median	0.250	0.467
	Min; Max	0.183; 0.850	0.183; 1.00
Cmin,ss (pg/mL)	n	47	48
	Mean (SD)	56.4 (21.7)	52.6 (18.1)
	CV (%)	38.4	34.4
Cav,ss (pg/mL)	n	47	48
	Mean (SD)	94.1 (31.3)	85.5 (26.5)
	CV (%)	33.3	31.0

Source：Table 14.2-1.2

CV = 変動係数，SD = 標準偏差

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の曝露量の製剤間比較の解析結果を Table 3-9 に示す。

酢酸塩投与時とマレイン酸塩投与時の製剤間比較において，幾何平均値の比（酢酸塩投与時／マレイン酸塩投与時）は，Cmax,ss で 0.891［90%信頼区間：0.847，0.939］，AUC0-24h,ss で 0.897［90%信頼区間：0.854，0.942］であった。それぞれ生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であり，酢酸塩投与時及びマレイン酸塩投与時でのインダカテロール曝露量の同等性が示唆された。

Table 3-9　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の曝露量の製剤間比較の解析結果（B2203 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	投与製剤	N	Geometric LSmean［90% CI］	幾何平均値の比		
				比較	推定値	90% CI
Cmax,ss (pg/mL)	Indacaterol maleate 150 µg	47	253 [236, 272]	—	—	—
	Indacaterol acetate 150 µg	48	226 [210, 243]	Indacaterol acetate / Indacaterol maleate	0.891	[0.847, 0.939]
AUC0-24h,ss (h·pg/mL)	Indacaterol maleate 150 µg	45	2180 [2020, 2340]	—	—	—
	Indacaterol acetate 150 µg	48	1950 [1820, 2100]	Indacaterol acetate / Indacaterol maleate	0.897	[0.854, 0.942]

Source：Table 14.2-1.4.2

—：該当なし，CI = 信頼区間，LSmean = 最小二乗平均

N = 欠測値のない被験者数

対数変換した PK パラメータについて，混合効果モデルで解析した。モデルには，投与順，投与製剤，及び投与期を固定効果，投与順にネスト化した被験者を変量効果として含めた。また，体重を共変量として含めた。

幾何最小二乗平均，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は，対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

3.2.5 D2301 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-5-D2301 試験

試験の標題

A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally inhaled indacaterol salts (maleate, xinafoate and acetate) in patients with persistent asthma

治験実施医療機関

計 3 医療機関（ドイツ，イタリア，フランス）

試験期間

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 IIa 相

目的

主要目的

持続型喘息患者を対象に，Day 7 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*のベースラインからの平均変化量を指標として，インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の気管支拡張作用をプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

*吸入投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

持続型喘息患者を対象に，インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の気管支拡張作用を，以下の項目を指標としプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

- Day 1 及び Day 7 のピーク FEV_1 までの時間
- Day 1 及び Day 7 の投与後の FEV_1 及び努力肺活量（forced vital capacity，FVC）
- Day 1 及び Day 7 のベースライン（投与前）から投与 4 時間後までの FEV_1 AUC
- 朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の日中及び夜間のレスキュー薬の使用をプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与時の安全性並びに忍容性を有害事象の発現被験者数及び発現率，臨床検査，バイタルサイン（血圧及び脈拍），及び心電図を指標としてプラセボ吸入投与時と比較し評価する。

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与後の咳嗽の発現及び忍容性をそれぞれプラセボ吸入投与後と比較する。咳嗽の発現は，治験責任医師及び治験分担医師（以下，治験担当医師）と被験者がそれぞれ評価した。

インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩）吸入投与後 Day 7 のインダカテロールの薬物動態を評価する。

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，反復投与，プラセボ対照，4 つの投与期からなるクロスオーバー試験である。被験者を第 1 期の Day 1 の投与前に，4 つの投与順序のいずれかにランダム化した。各投与期には，インダカテロール塩（マレイン酸塩，キシナホ酸塩，及び酢酸塩，それぞれインダカテロールとして 400 µg 含有），並びにプラセボのうちのいずれかを Concept1 を用いて 7 日間吸入投与した。各投与期の間に 7 日以上の休薬期間を設けた。

本試験はスクリーニング期 7 日間，導入期 14 日間，ベースライン期（各投与期の Day 1 の投与前），投与期（4 回，各 7 日間），休薬期（第 1～3 期：7 日間以上，第 4 期：3～5 日間），及び最終評価期（第 4 期の最終投与 3～5 日後又は中止時）から構成された。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：32 名

目標完了被験者数：26 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，主要評価項目（Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）に基づき算出した。Day 7 のトラフ FEV_1 の被験者内標準偏差を 235 mL（A2208 試験の結果に基づき設定）と仮定し，200 mL の差を検出力 90%で検出するために必要な被験者数は 26 名となった。本試験の脱落率を 20%と仮定し，目標被験者数を 32 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

文書による同意取得時点で 18～75 歳の男女非喫煙者

- Global Initiative for Asthma（GINA）2008 ガイドラインに基づき持続型喘息と診断され，かつ以下の基準を満たす患者
  - 吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）が添付文書に示されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，かつスクリーニング前 1 ヵ月に ICS の用法用量が一定の患者
  - スクリーニング時点で FEV_1 が予測基準値の 50%以上の患者
- サルブタモール／アルブテロール（200 µg/180 µg）を定量噴霧式吸入器（metered dose inhaler，MDI）［又は等量のドライパウダー吸入器（dry powder inhaler，DPI）］にて吸入投与後 30 分以内に，FEV_1 が投与前に比べ 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者（可逆性試験）

- 体格指数（body mass index，BMI）が 18～32 kg/m^2 の患者
- 治験担当医師がバイタルサインから，治験に参加することで被験者の安全を確保できない又は医学的処置が必要な障害を有すると判断しなかった患者

用量及び投与方法

被験者は以下の 4 つの投与順序のうちのいずれかに割り付けられた。

Table 3-1　　投与順序（D2301 試験）

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
投与順序 I	投与 A	投与 D	投与 B	投与 C
投与順序 II	投与 B	投与 A	投与 C	投与 D
投与順序 III	投与 C	投与 B	投与 D	投与 A
投与順序 IV	投与 D	投与 C	投与 A	投与 B

Source：Table 9-2

投与 A：インダカテロールマレイン酸塩を Concept1 で吸入投与

投与 B：インダカテロールキシナホ酸塩を Concept1 で吸入投与

投与 C：インダカテロール酢酸塩を Concept1 で吸入投与

投与 D：プラセボを Concept1 で吸入投与

被験者はインダカテロール塩のいずれか又はプラセボの 1 日 1 回（夕）吸入投与を受けた。

被験者はレスキュー薬として短時間作用性 β_2 刺激薬［サルブタモール／アルブテロール（それぞれ 100 μg／90 μg 含有）MDI 又は等量の DPI］を交付された。

緊急の場合を除き，来院前 6 時間以内はレスキュー薬の使用は禁止とした。来院前 6 時間以内にサルブタモール／アルブテロール MDI（又は等量の DPI）をサルブタモール 400 μg，アルブテロール 360 μg を超える用量で使用した被験者には，治験薬を投与しなかった。

投与（観察）期間

スクリーニング期：7 日間

導入期：14 日間

ベースライン期：各投与期の Day 1 の投与前

投与期：各期 7 日間

休薬期：第 1～3 期：7 日間以上，第 4 期：3～5 日間

最終評価期：第 4 期の最終投与 3～5 日後又は中止時

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

- Day 1 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
- Day 1 及び Day 7 のピーク FEV_1 までの時間
- Day 7 の投与後の各時点での FEV_1，FVC，及び FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）
- Day 1 及び Day 7 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC
- 朝及び夜の PEF
- レスキュー薬の使用被験者数

安全性

有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（血清カリウム及び血糖値を含む），尿検査］，バイタルサイン，心電図，身体所見，並びに吸入投与後の咳嗽の発現率［治験担当医師による投与後 5 分以内の咳嗽の有無，持続時間，頻度，及び重症度の評価，並びに質問票（各投与最終日の投与前に回答した Day 1 から Day 6 までの投与後 5 分以内の咳嗽の有無，重症度，及び日常生活への影響）を用いた被験者の評価］

PK

血漿中インダカテロール濃度

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者

有効性解析対象集団（efficacy analysis set）：治験薬が 1 回以上投与され，ベースライン及びベースライン後の FEV_1 の測定値を 1 つ以上有するすべての被験者

PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目である Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，投与及び投与期を固定効果，被験者を変量効果，各投与期のベースライン FEV_1 を共変量とした線形混合効果モデルを用いて解析した。各インダカテロール塩投与とプラセボ投与，及びマレイン酸塩投与と他の 2 種の塩（キシナホ酸塩及び酢酸塩）投与との比較を行った。結果は，投与間の差，90%信頼区間，及び p 値を一覧表で示した。

副次評価項目のうち Day 1 及び Day 7 のピーク FEV_1 までの時間は，投与及び投与期を因子とした Friedman 検定を用いて解析した。Friedman 検定で投与間での差が示された場合，各インダカテロール塩投与時とプラセボ投与時の差及びマレイン酸塩投与時と他の 2 種の塩の投与時のそ

れぞれの差を van Elteren 検定を用いて対比較した。その他の副次評価項目の解析は，主要評価項目と同様の方法で行った。結果は，投与間の差，90%信頼区間，及び p 値を一覧表で示した。

プラセボとの比較では片側 p 値，その他の比較では両側 p 値を示した。多重比較での p 値の調整は行わなかった。

各投与時のレスキュー薬の使用被験者数は，混合効果ロジスティック回帰モデルを用いて投与間で比較を行った。

（3）安全性

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）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 12.1 を用いた。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。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，及び PT 別に要約した。有害事象の重症度及び治験薬との関連については，被験者別の一覧を作成した。

臨床検査，心電図，及びバイタルサインは，投与別，被験者別，及び測定時点別に一覧を作成し，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当するかどうかを判定した。また，投与別及び測定時点別に記述統計量を算出した。

心拍数，QTc，血清カリウム値，及び血糖値のベースラインからの変化量の解析は主要評価項目と同様の方法で行った。

吸入投与後 5 分以内の咳嗽の発現率は，各インダカテロール塩投与とプラセボ投与とを McNemar 検定を用いて比較した。また，2 変数のロジスティック混合効果モデルを用いて，マレイン酸塩投与後と他の 2 種の塩投与後の比較を行った。

（4）PK

AUC0-24h 及び Cmax は，投与期を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いてキシナホ塩投与及び酢酸塩投与とマレイン酸塩投与（対照）を比較した。各投与間の休薬期間は薬物動態的に十分ではなく，次の投与期の Day 7 までインダカテロールの判別可能な全身への蓄積が予想されたため，1 次持ち越し効果をモデルに含めた。PK パラメータを対数変換し，持ち越し効果を調整した投与の直接効果を，それぞれの対比較の差から推定した。推定値を逆変換し幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示した。本試験は，マレイン酸塩投与に対する他の 2 種の塩の投与の生物学的同等性を示すことを意図してはいないため，通常の生物学的同等性の範囲を適用しなかった。

試験成績

被験者の内訳

30 名の被験者が登録された。そのうち 3 名が完了に至らず以下の時点で中止した。中止理由は同意の撤回が 2 名（被験者番号 5104 及び 5128），有害事象が 1 名（被験者番号 5133）であった。

被験者番号 5104：第 4 期のマレイン酸塩投与の Day 6 の投与後
被験者番号 5128：第 1 期の酢酸塩投与の Day 2 の投与後
被験者番号 5133：第 4 期のキシナホ酸塩投与の Day 3 の投与後

解析したデータセット

ランダム化されたすべての被験者（30 名）が SAF 及び有効性解析対象集団に含まれた。投与順序 III にランダム化された 1 名の被験者に評価可能な PK データが得られなかったため，PK 解析対象集団は 29 名であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF 全体での年齢は 49.9（12.3）歳［平均値（標準偏差），以下同順］，体重は 80.4（14.9）kg，身長は 173.6（8.6）cm，BMI は 26.5（3.2）kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。大部分の被験者は男性（76.7%）であり，1 名を除きすべての被験者が白人であった。

スクリーニング時の FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$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（Table 14.2-1.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目である Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の統計解析結果の要約を Table 3-2 に示す。トラフ FEV_1 は，3 種のインダカテロール塩投与時ではベースラインから増加し，いずれの投与時も約 0.19 L であった。プラセボ投与時ではわずかに減少した。プラセボ投与時との差は 0.208～0.216 L であり，3 種のインダカテロール塩投与時すべてで有意差がみられた（$p < 0.001$）。

Table 3-2 Day 7 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の統計解析結果の要約（D2301 試験，有効性解析対象集団）

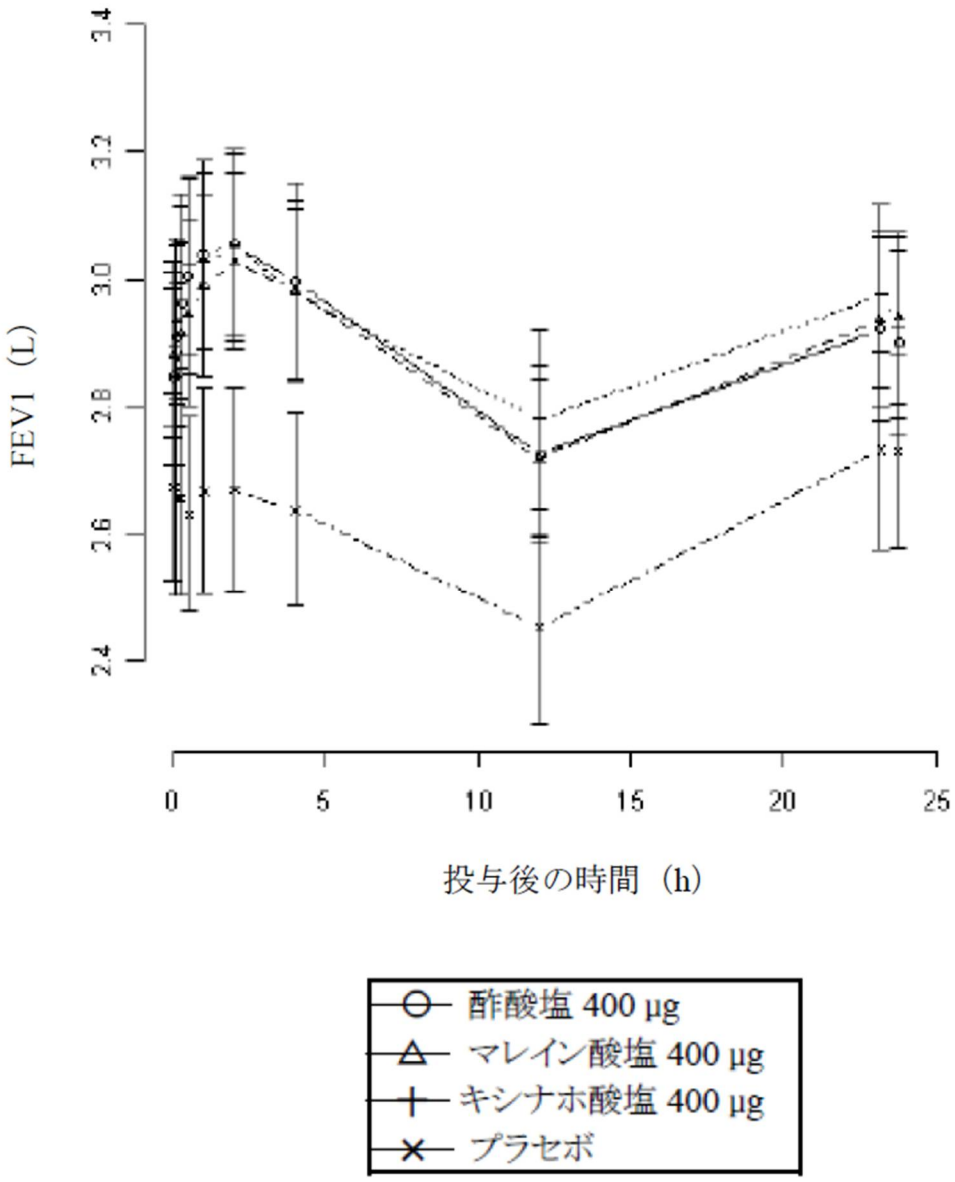
投与	最小二乗平均 (L)	プラセボとの比較		
		最小二乗平均の差 (L)	90%信頼区間	p 値（片側）
マレイン酸塩	0.186	0.208	0.107, 0.308	<0.001
酢酸塩	0.190	0.212	0.112, 0.311	<0.001
キシナホ酸塩	0.194	0.216	0.115, 0.316	<0.001
プラセボ	-0.021			

Source ：Table 14.2-1.3.1

各投与時の Day 7～Day 8 での FEV_1 の平均値（±標準誤差）の 24 時間プロファイルを Figure 3-1 に示す。

プラセボ投与時と比べて，3 種のインダカテロール塩投与時の FEV_1 は高かった。

Figure 3-1　　Day 7～Day 8 での FEV_1 の平均値（標準誤差）の 24 時間プロファイル（D2301 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

（2）副次評価項目

Day 1 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は，3 種のインダカテロール塩投与時では 0.161～0.205 L であった。プラセボ投与時との差は 0.153～0.197 L であり，3 種のインダカテロール塩投与時すべてで有意差がみられた（$p \leq 0.003$）。マレイン酸塩投与時に対する他の 2 種のインダカテロール塩投与時の差はわずかであった（$p > 0.40$）（Table 14.2-1.3.1）。

Day 1 のピーク FEV_1 までの時間（中央値）は，マレイン酸塩投与時で 4 時間，酢酸塩投与時で 2 時間，キシナホ酸塩投与時で 1 時間，プラセボ投与時で 2 時間であり，3 種のインダカテロール塩投与時とプラセボ投与時とで有意差はみられなかった（$p > 0.10$）。Day 7 では 3 種のインダカテロール塩投与時の中央値はいずれも 2 時間で，プラセボ投与時は 12 時間であったが，3 種のインダカテロール塩投与時とプラセボ投与時とで有意差はみられなかった（$p > 0.10$）（Table 14.2-1.3.2）。

Day 7 の投与後の各時点での FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$の結果は，いずれの評価項目においても 3 種のインダカテロール塩の有意な効果を示すものであった。投与 23.17 時間後の FVC ではプラセボ投与時の平均値が高く，有意差はなかったが（酢酸塩投与時とキシナホ酸塩投与時で $p > 0.2$，マレイン酸塩投与時で $p = 0.070$），それ以外のすべての評価項目の投与 23.75 時間後までのすべての評価時点で，プラセボ投与時に対する 3 種のインダカテロール塩投与時の有意な効果が示された（$p < 0.05$）。各評価項目の各評価時点でのマレイン酸塩投与時に対する酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時の差はわずかであった。投与 0.5 時間後及び 1.0 時間後の酢酸塩投与時の $FEF_{25-75\%}$はマレイン酸塩投与時より高く，p 値はそれぞれ 0.051 及び 0.023 であった（Table 14.2-1.4）。

Day 1 及び Day 7 のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC の結果は，トラフ FEV_1 でみられた結果を支持するものであり，3 種のインダカテロール塩投与時のベースラインから投与 4 時間後までの FEV_1 AUC は，プラセボ投与時と比べて有意に高かった（$p < 0.001$）。Day 1 及び Day 7 のマレイン酸塩投与時に対する他の 2 種のインダカテロール塩投与時の差はわずかであった（$p > 0.14$）（Table 14.2-1.3.1）。

Day 7 の PEF は，プラセボ投与時と比べて 3 種のインダカテロール塩投与時で高く，プラセボ投与時との差はマレイン酸塩投与時，酢酸塩投与時，及びキシナホ酸塩投与時でそれぞれ 45.6，51.0，45.0 L/min であった（$p < 0.001$）（Table 14.2-2.2）。

レスキュー薬を使用した被験者は，プラセボ投与時で 6/29 名（20.7%），マレイン酸塩投与時で 6/29 名（20.7%），キシナホ酸塩投与時で 5/29 名（17.2%），酢酸塩投与時で 3/30 名（10.0%）であった。3 種のインダカテロール塩投与時とプラセボ投与時とで有意差はみられなかった（$p > 0.2$）（Table 14.2-3.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験を完了した被験者は，各投与期は 7 日間（プラセボ投与を除き計 21 日間）治験薬を投与された。完了に至らず中止した 3 名の被験者の曝露状況は，以下のとおりであった。

- 被験者番号 5104：酢酸塩 7 日間，キシナホ酸塩 7 日間，マレイン酸塩 6 日間，合計 20 日間
- 被験者番号 5128：酢酸塩 2 日間

- 被験者番号 5133：酢酸塩 7 日間，マレイン酸塩 7 日間，キシナホ酸塩 3 日間，合計 17 日間

被験者番号 5134 は酢酸塩投与時の Day 6 の投与を受けなかった（マレイン酸塩 7 日間，キシナホ酸塩 7 日間，酢酸塩 6 日間，合計 20 日間）。

また 4 名の被験者（被験者番号 5116，5119，5125，及び 5132）が，レスキュー薬を使用した当日の評価を避けるため，又は Day 7 の来院の遅延のいずれかの理由により，8 日間の投与を受けた。

（2）有害事象

有害事象の発現率は全体で 70.0%（21/30 名）であり，投与中止に至った有害事象は全体で 1 名に発現した。死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率（PT 別で全体で 2 名以上に発現）を Table 3-3 に示す。

有害事象発現率は，マレイン酸塩投与時で 31.0%（9/29 名），酢酸塩投与時で 26.7%（8/30 名），キシナホ酸塩投与時で 34.5%（10/29 名），プラセボ投与時で 27.6%（8/29 名）であった。PT 別で比較的よくみられた有害事象（全体で 2 名以上に発現）は，頭痛（マレイン酸塩投与時 3.4%，酢酸塩投与時 3.3%，キシナホ酸塩投与時 6.9%，プラセボ投与時 13.8%，以下同順），咳嗽（10.3%，13.3%，6.9%，0.0%），鼻咽頭炎（0.0%，0.0%，13.8%，3.4%），背部痛（3.4%，3.3%，3.4%，0.0%），及び呼吸困難（0.0%，0.0%，3.4%，3.4%）であった。

Table 3-3　有害事象発現被験者数・発現率（全体で 2 名以上に発現）（D2301 試験，SAF）

PT	インダカテロール 400 µg			
	マレイン酸塩 N = 29 n（%）	酢酸塩 N = 30 n（%）	キシナホ酸塩 N = 29 n（%）	プラセボ N = 29 n（%）
合計	9 (31.0)	8 (26.7)	10 (34.5)	8 (27.6)
頭痛	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (6.9)	4 (13.8)
咳嗽	3 (10.3)	4 (13.3)	2 (6.9)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	1 (3.4)
背部痛	1 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用は，マレイン酸塩投与時で 6 名（20.7%），酢酸塩投与時で 4 名（13.3%），キシナホ酸塩投与時で 5 名（17.2%），プラセボ投与時で 2 名（6.9%）に発現した。全体で 2 名以上にみられた副作用は，咳嗽及び頭痛であった（Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であり一過性であった。

2 名以上に発現した高度の有害事象はなかった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 1 名（被験者番号 5133）に発現した。本被験者は，キシナホ酸塩投与中の第 4 期の Day 3 の投与約 19.5 時間後に高度の喉頭浮腫，多汗症，及び充血，中等度の腹痛及び下痢，さらに軽度の呼吸困難により，Day 3 を最終投与日とし投与を中止した。これらの事象の治験薬との関連は否定された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの投与でも，試験期間を通じて特定の傾向は認められなかった。

2）血液生化学的検査

いずれの投与でも，試験期間を通じて特定の傾向は認められなかった。

3）尿検査

試験期間を通じて経時的変化は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に注目すべき異常値はみられなかった。

2）心電図

7 名の被験者で QTc が 450 msec を超えたが 480 msec 超及び 500 msec 超を示した被験者はいなかった。6 名の被験者で QTcF が 450 msec を超えたが 480 msec 超及び 500 msec 超を示した被験者はいなかった。異常値の発現はなく，最高血清中インダカテロール濃度との明確な関係は認められなかった（Listing 16.2.9-1.2.2）。

心電図に臨床的に重要な変動は認められなかった。

プラセボ投与時と比べて 3 種のインダカテロール塩投与時では心拍数の増加が認められた。プラセボ投与時と比べて，マレイン酸塩投与時の投与 1 時間後に 6.47 bpm，キシナホ酸塩投与時の投与 15 分後に 5.20 bpm，酢酸塩投与時の投与 15 分後に 4.05 bpm の最大の増加がみられた（Table 14.3-5.2）。

3）吸入投与後 5 分以内の咳嗽の発現率

治験担当医師の評価では，マレイン酸塩投与時の咳嗽の発現率は，Day 1，2，及び 7 でそれぞれ 58.6%，44.8%，及び 57.1%であり，プラセボ投与時と比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時での咳嗽の発現率は，マレイン酸塩投与時よりも低かった［酢酸塩投与時：6.7%（Day 1 及び 2），13.8%（Day 7），キシナホ酸塩投与時：10.3%（Day 1），3.4%（Day 2），14.3%（Day 7）］。マレイン酸塩投与時との比較では，Day 1，2，及び 7 すべての時点においてオッズ比は 0.1 未満であり，咳嗽の発現率は有意に低かった（$p \leq 0.004$）（Table 14.3-6.1）。

被験者による評価は，治験担当医師の評価と類似していた［マレイン酸塩投与時で 51.7%（15/29 名），酢酸塩投与時で 6.7%（2/30 名），キシナホ酸塩投与時で 6.9%（2/29 名），及びプラセボ投与時で 3.4%（1/29 名）］（Table 14.3-7.1）。

PK/PD の結果

（1）PK

3 種のインダカテロール塩の曝露量（AUC0-24h 及び Cmax）は同程度であった。インダカテロールは吸入投与後速やかに吸収され，すべてのインダカテロール塩投与後 0.5 時間までに Cmax に到達した（Table 14.2-4.1.2）。

酢酸塩投与時及びキシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する AUC0-24h の比は 1 に近く，90%信頼区間は 1 を含んでいた。酢酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する Cmax の比は AUC0-24h と同様で 1 に近く，キシナホ酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する Cmax の比は 0.885 で 90%信頼区間は 0.802～0.976 であった（Table 14.2-4.2）。

（2）PD

該当なし

3.2.6 B2204 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-6-B2204 試験

試験の標題

A multicentre, randomized double-blind placebo-controlled 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effects and safety of glycopyrronium bromide (NVA237) (25 µg and 50 µg o.d.) in asthma patients

治験実施医療機関

計 22 医療機関（ベルギー，ドイツ，日本，ラトビア，リトアニア，米国）

試験期間

2017 年 5 月 4 日（最初の被験者の初回来院日）～2017 年 12 月 29 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 IIb 相

目的

主要目的

喘息患者を対象に，投与 1 週間後のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second, FEV_1）*を指標として，プラセボ投与時と比較した，グリコピロニウム臭化物（以下，グリコピロニウム）50 µg 又は 25 µg を Concept1 を用いて 1 日 1 回吸入投与したときの気管支拡張作用を評価する。

*投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

以下の評価変数を指標として，プラセボ投与時と比較した，グリコピロニウム 50 µg 又は 25 µg を 1 日 1 回吸入投与したときの気管支拡張作用を評価する。

- 投与 1 週間後の FEV_1 AUC（投与 5 分後～1 時間後），FEV_1 AUC（投与 5 分後～4 時間後），及び FEV_1 AUC（投与 5 分後～23 時間 45 分後）
- 投与 1 週間後の投与 5 分後～4 時間後のピーク FEV_1
- 投与 1 週間後のスパイロメトリー測定時点ごとの FEV_1，努力肺活量（forced vital capacity, FVC），及び FEV_1 / FVC 比
- グリコピロニウム 50 µg 又は 25 µg を 1 日 1 回吸入投与したときの安全性及び忍容性（臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び有害事象）

以下を指標として，プラセボ投与時と比較した，グリコピロニウム 50 µg 又は 25 µg を 1 日 1 回吸入投与したときの，患者日誌データ及び電子ピークフローメーターに基づいた測定気管支拡張作用を評価する。

- 投与 1 週間のレスキュー薬の使用量
- 投与 1 週間の朝（投与前）及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）

探索目的

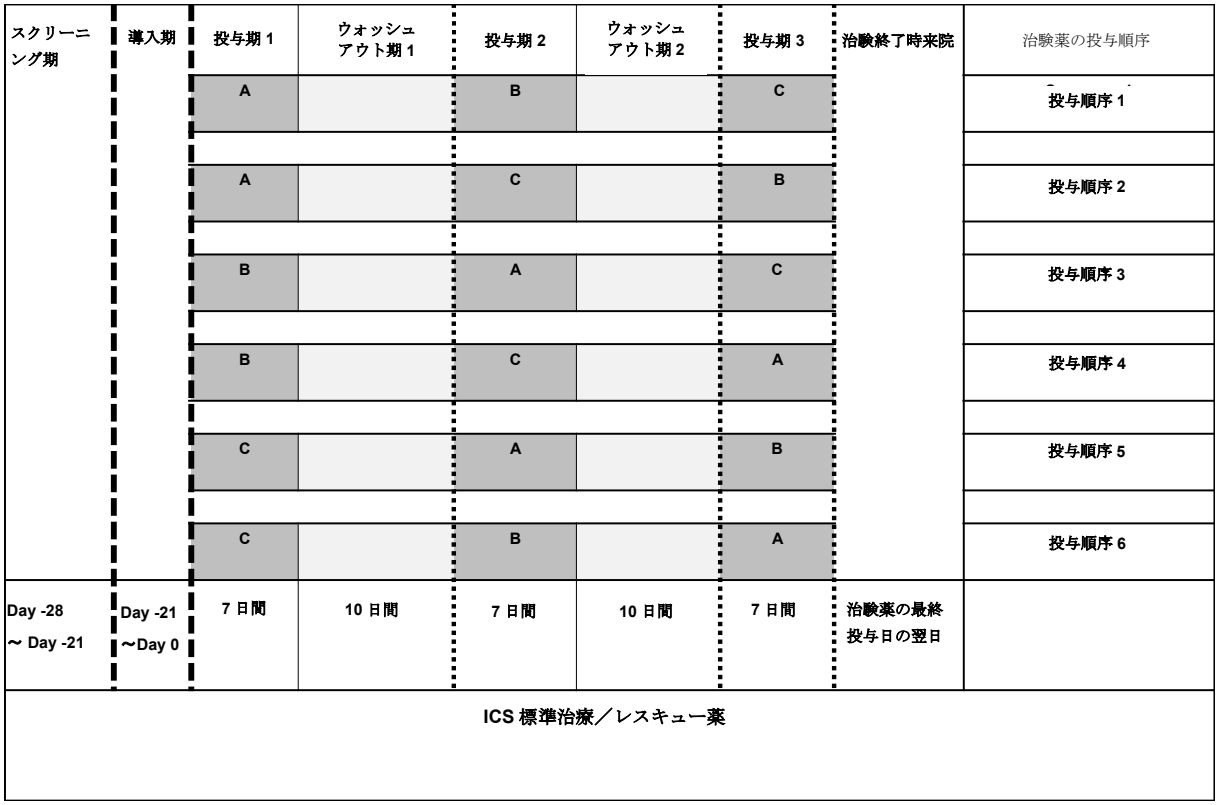
グリコピロニウムの代謝及び標的経路，グリコピロニウムに対する反応性に影響を与える他の遺伝子多型について探索的な薬理遺伝学評価を実施する。

試験方法

本試験は，喘息患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 つの投与期から成るクロスオーバー試験である。本試験では，グリコピロニウム 50 µg 又は 25 µg を 1 日 1 回，7 日間投与し，グリコピロニウム投与時とプラセボ投与時の有効性，安全性，及び忍容性を比較評価した。試験デザインを Figure 3-1 に示す。本試験は，スクリーニング期，導入期（21 日間），及び投与期（投与期 1～3，各 7 日間）から構成された。

スクリーニング期（Day −28～−21）に被験者の適格性を確認後，21 日間の導入期（Day −21～0）に移行した。吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）の使用は継続した。長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting beta-2 agonist，LABA）を，レスキュー薬の短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting beta-2 agonist，SABA）に切り替えた。導入期後，Day 1 に被験者を投与順序 1～6 のいずれかにランダム化し，投与期（各 7 日間）に移行した。6 つの投与順序はそれぞれ 3 つの投与期（投与期 1～3）で構成され，投与 A：グリコピロニウム 50 µg 1 日 1 回，投与 B：グリコピロニウム 25 µg 1 日 1 回，及び投与 C：プラセボを Table 3-1 の投与順序で投与した。各投与期間のウォッシュアウト期は 10 日間（最大で 14 日間まで延長可能）とした。

Figure 3-1　　試験デザイン（B2204 試験）



Source：Figure 9-1

投与 A = グリコピロニウム 50 µg 1 日 1 回，投与 B = グリコピロニウム 25 µg 1 日 1 回，投与 C = プラセボ

Table 3-1　　投与順序（B2204 試験）

	投与期 1	投与期 2	投与期 3
投与順序 1	投与 A	投与 B	投与 C
投与順序 2	投与 A	投与 C	投与 B
投与順序 3	投与 B	投与 A	投与 C
投与順序 4	投与 B	投与 C	投与 A
投与順序 5	投与 C	投与 A	投与 B
投与順序 6	投与 C	投与 B	投与 A

Source：Table 9-2

投与 A = グリコピロニウム 50 µg 1 日 1 回，投与 B = グリコピロニウム 25 µg 1 日 1 回，投与 C = プラセボ

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：144 名

目標完了被験者数：115 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は主要評価項目のトラフ FEV_1 に基づき算出した。NVA237A2205 試験及び NVA237A2208 試験で得られた治療効果の推定値から，グリコピロニウム 50 µg 1 日 1 回の投与により，トラフ FEV_1 で 100 mL 以上のプラセボ投与時との差が示唆され，25 µg 1 日 1 回の投与では，約 70 mL，最大で 90 mL の差が示唆された。また，過去に実施されたクロスオーバー試験の結果から，本試験の検出力の検討には 209 mL の標準偏差を使用した。グリコピロニウム 50 µg 1 日 1 回投与時とプラセボ投与時の投与間の差を有意水準 5%（両側），検出力 95%で検出するために必要な目標ランダム化被験者数は，脱落率を最大 20%と仮定し，144 名と設定した。この場合，グリコピロニウム 25 µg 1 日 1 回投与時とプラセボ投与時の比較では，真の投与間の差を 70 mL と仮定すると検出力 71%で，投与間の差を 90 mL と仮定すると検出力 90%で検出されると推定された。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上 65 歳以下の男女
- スクリーニングの 1 年以上前に喘息と診断され，ICS/LABA を一定の用法・用量でスクリーニング前の 4 週間以上にわたって連日投与されている患者
- FEV_1（気管支拡張薬投与前）が予測正常値の 50%以上 80%以下で，可逆性検査で 12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められる患者

主な除外基準

- スクリーニング前 6 週間以内に，3 日間以上の全身性ステロイド（錠剤，混濁液，又は注射剤）（以下，全身性ステロイド）の使用，救命救急室の受診，又は入院のいずれかを必要とする喘息増悪を来した患者，及び生命を脅かす喘息発作の既往を有する患者
- スクリーニング前 4 週間以内に気道感染を来した患者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に喫煙した患者
- 喘息以外の慢性肺疾患［慢性閉塞性肺疾患，気管支拡張症，サルコイドーシス，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，及び結核（活動性でないことが画像で確認できた場合を除く）等］の既往を有する患者
- 導入期前 3 ヵ月以上にわたりアレルギーに対する維持免疫療法（減感作療法）を受けているが，本試験中に減感作療法の変更が予測される患者
- 導入期の LABA 投与中断が不耐容であると判断された患者
- 過去に長時間作用性抗コリン薬治療を中止したことがある患者

用量及び投与方法

Concept1 を用いてグリコピロニウム 50 μg，グリコピロニウム 25 μg，又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与した。

投与（観察）期間

投与期 1～3：各 7 日間，次の投与期まで 10～14 日間休薬

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

投与 1 週間後のトラフ FEV_1

（2）副次評価項目

- 投与 1 週間後の FEV_1 AUC
- 投与 1 週間後のトラフ FVC
- 投与 1 週間後の FVC AUC
- 投与 1 週間のレスキュー薬の 1 日使用回数
- 投与 1 週間の朝及び夜の PEF

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

PK

該当なし

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された対象集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：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順序内のランダム化された群に基づき解析した。

- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書から重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

主要目的に対する解析は FAS を用いて実施し，PPS は主要目的に対する補助的解析に用いた。また，FAS は他のすべての有効性変数の解析に用いた。

主要評価項目

主要評価項目は，投与 1 週間後のトラフ FEV_1 である。トラフ FEV_1 は，各投与期の最後の治験薬投与から 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した 2 回の FEV_1 の平均値と定義した。ベースラインの FEV_1 は，Day 1 の投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV_1 の平均値と定義した。グリコピロニウムの各用量とプラセボとの比較に関する以下の仮説を個別に検定した：

- H_{10}：グリコピロニウム 50 μg 投与時とプラセボ投与時の投与 1 週間後のトラフ FEV_1 に差はない。
- H_{1a}：グリコピロニウム 50 μg 投与時とプラセボ投与時の投与 1 週間後のトラフ FEV_1 には差がある。
- H_{20}：グリコピロニウム 25 μg 投与時とプラセボ投与時の投与 1 週間後のトラフ FEV_1 に差はない。
- H_{2a}：グリコピロニウム 25 μg 投与時とプラセボ投与時の投与 1 週間後のトラフ FEV_1 には差がある。

線形混合効果モデルを用いて主要評価項目を解析した。投与期，投与，及び投与順序を固定効果，ベースラインのトラフ FEV_1 を共変量，投与順序内の被験者を変量効果としてモデルに含めた。Kenward-Roger 近似を用いて，分母の自由度を推定した。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。制限付き最尤法を用いて，混合効果モデルの分散成分を推定した。グリコピロニウムの各用量（50 μg 又は 25 μg）投与時とプラセボ投与時の投与間の差並びに対応する標準誤差，両側 95%信頼区間，及び p 値（両側）を提示した。各主要解析は，多重性の調整を行わずに 5%の名目水準（両側）で実施した。

副次評価項目

各副次評価項目の解析には，主要解析と同じモデル（適切なベースライン値を共変量として含めた）を使用した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。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。有害事象は，発現被験者数及び発現率を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査及び心電図は投与別に記述統計量を算出し，バイタルサインは投与別及び測定時点別に記述統計量を算出した。臨床検査は，被験者別及び測定時点別に一覧を作成し，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当するかどうかを判定した。また，バイタルサイン及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

該当なし

（5）PD

該当なし

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験には 232 名がスクリーニングされ，このうち 226 名がスクリーニング期を完了した。このうち 148 名が導入期を完了しランダム化された。148 名中 144 名（97.3%）は 3 つの投与期を完了し，4 名は試験を中止した。試験中止理由は，有害事象（2 名），服薬の不遵守（1 名），及び被験者の申し出（1 名）であった。

＜日本人部分集団＞

日本人は 20 名がスクリーニングされてスクリーニング期を完了した。このうち 16 名が導入期を完了してランダム化され，16 名全員が 3 つの投与期を完了した（Table 14.1-1.1-J，Table 14.1-1.3-J）。

Table 3-2 被験者の内訳（B2204 試験，RAN）

	Gly 50 µg n (%)	Gly 25 µg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
スクリーニング				232
ランダム化				148 (100)
投与期に移行	148 (100)	146 (100)	146 (100)	148 (100)
すべての投与期を完了	146 (98.6)	144 (98.6)	146 (100)	144 (97.3)
中止	2 (1.4)	2 (1.4)	0	4 (2.7)
中止理由				
有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
服薬の不遵守	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
被験者の申し出	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
中止時の投与期				
投与期 1	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
投与期 2	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
投与期 3	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

Source: Table 14.1-1.1, Table 14.1-1.3, Listing 14.1-1.1
Gly = グリコピロニウム

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化され，治験薬（グリコピロニウム 50 µg，グリコピロニウム 25 µg，又はプラセボ）が 1 回以上投与された 148 名を FAS 及び SAF に含めた。また，治験実施計画書から逸脱した 3 名を除く 145 名を PPS に含めた。PPS 除外理由の内訳は，「FEV_1 が予測正常値の 50%未満又は 80%超」が 2 名，「喘息関連の併用禁止薬の使用」が 1 名であった（Table 14.1-1.8）。

＜日本人部分集団＞

ランダム化された日本人は，16 名全員を FAS 及び SAF に含めた（Table 14.1-2.1-J）。

Table 3-3 解析対象集団（B2204 試験）

解析対象集団	Gly 50 µg n (%)	Gly 25 µg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
スクリーニング				232
RAN				148 (100)
FAS	147 (99.3)	146 (98.6)	146 (98.6)	148 (100)
SAF	147 (99.3)	146 (98.6)	146 (98.6)	148 (100)
PPS	144 (97.3)	143 (96.6)	143 (96.6)	145 (98.0)

Source：Table 14.1-2.1
Gly = グリコピロニウム

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を Table 3-4 に，疾患特性を Table 3-5 に，疾患特性（呼吸機能）を Table 3-6 に示す。

ランダム化された被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 47.3（11.80）歳であった。性別は男性（49.3%）及び女性（50.7%）で不均衡はみられず，人種は白人が全体の 81.1%を占めた。喫煙歴のある被験者は 25.7%を占め，推定喫煙数の中央値は 4.5 pack-years であった。喘息の罹病期間の平均値（標準偏差）は 28.1（13.90）年であった。罹病期間が 20 年超の被験者の割合は 69.6%，15 年超～20 年の被験者の割合は 8.1%，10 年超～15 年の被験者の割合は 10.1%，5 年超～10 年の被験者の割合は 8.8%，1～5 年の被験者の割合は 3.4%であり，罹病期間が 1 年未満の被験者はみられなかった（Table 14.1-3.2）。導入期開始時の FEV_1（気管支拡張薬投与前）の平均値は 2.175 L，SABA 投与後の FEV_1 増加の平均値（標準偏差）は 0.515（0.2676）L であった。FEV_1（気管支拡張薬投与前）の予測正常値に対する割合の平均値は 65.6%，FEV_1 の可逆性の平均値（標準偏差）は 23.6（10.24）%であった。導入期終了時の FEV_1（気管支拡張薬投与前）の平均値は 2.195 L，FEV_1（気管支拡張薬投与前）の予測正常値に対する割合の平均値は 66.2%であり，導入期開始時と同程度であった。

＜日本人部分集団＞

ランダム化された 16 名の年齢の平均値は 43.1 歳であり，10 名が男性であった（Table 14.1-3.1-J）。喘息の罹病期間の平均値は 27.5 年であり，16 名中 6 名で喫煙歴があった（Table 14.1-3.2-J）。FEV_1 の平均値は 2.279 L であった（Table 14.1-3.14-J）。

全体集団と日本人部分集団で，主な背景因子や疾患特性に関して大きな違いはなかった。

Table 3-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（B2204 試験，RAN）

	Total N = 148
年齢（歳）	
n	148
Mean（SD）	47.3 (11.80)
Median	49.0
Min - Max	19 - 65
性別，n（%）	
男性	73 (49.3)
女性	75 (50.7)
人種，n（%）	
白人	120 (81.1)
黒人	12 (8.1)
アジア人	16 (10.8)
身長（cm）	
n	148
Mean（SD）	170 (9.9)
Median	170
Min - Max	142 - 198
体重（kg）	
n	148
Mean（SD）	87.8 (22.50)
Median	84.7
Min - Max	48.1 - 180.1
BMI（kg/ m^2）	
n	148
Mean（SD）	30.3 (7.05)
Median	28.7
Min - Max	18.3 - 56.8

Source：Table 14.1-3.1

BMI = 体格指数［体重 kg / (身長 m)^2］， SD = 標準偏差

身長及び体重はスクリーニング来院時の測定値とした。

Table 3-5 疾患特性（B2204 試験，RAN）

	Total N = 148
スクリーニング時の喫煙歴，n（%）	
なし	110 (74.3)
あり	38 (25.7)
推定喫煙数（pack-years）	
n	38
Mean（SD）	4.1 (2.64)
Median	4.5
Min - Max	0 - 9
喘息前治療，n（%）	
低用量 ICS/LABA	73 (49.3)
中用量 ICS/LABA	63 (42.6)
高用量 ICS/LABA	11 (7.4)
ICS/LABA 未使用	0
不明	1 (0.7)

Source：Table 14.1-3.2

SD = 標準偏差

喘息の前治療不明の 1 名は，スクリーニング来院時の 6 日前に ICS/LABA の使用を中止しており，PPS から除外した。

Table 3-6　　疾患特性（呼吸機能）（B2204 試験，RAN）

	Total N = 148
導入期開始時の FEV_1（気管支拡張薬投与前）（L）	
n	148
Mean（SD）	2.175 (0.5630)
Median	2.114
Min - Max	1.117 - 4.212
導入期開始時の FEV_1（気管支拡張薬投与前）の予測正常値に対する割合（%）	
n	148
Mean（SD）	65.6 (7.71)
Median	66.0
Min - Max	50 - 80
導入期開始時の FEV_1 の可逆性（%）	
n	148
Mean（SD）	23.6 (10.24)
Median	21.1
Min - Max	12 - 70
導入期開始時の FEV_1 の可逆性（L）	
n	148
Mean（SD）	0.515 (0.2676)
Median	0.437
Min - Max	0.202 - 1.678
導入期終了時の FEV_1（気管支拡張薬投与前）（L）	
n	146
Mean（SD）	2.195 (0.5728)
Median	2.110
Min - Max	1.176 - 4.341
導入期終了時の FEV_1（気管支拡張薬投与前）の予測正常値に対する割合（%）	
n	146
Mean（SD）	66.2 (7.50)
Median	66.5
Min - Max	50 - 80

Source：Table 14.1-3.3

SD = 標準偏差

FEV_1 の可逆性は，気管支拡張薬（サルブタモール 400 μg／アルブテロール 360 μg）投与前の FEV_1 に対する，気管支拡張薬投与後の FEV_1 の増加の割合より算出した。

有効性の結果

（1）主要評価項目

投与 1 週間後のトラフ FEV_1 を Table 3-7 に示す。

主要評価項目である投与 1 週間後のトラフ FEV_1 は，プラセボ投与時に対し，グリコピロニウム 50 μg 又は 25 μg 投与時で有意差がみられた。投与 1 週間後のトラフ FEV_1 の最小二乗平均は，

グリコピロニウム 50 μg 投与時及び 25 μg 投与時のいずれでも 2.392 L，プラセボ投与時で 2.303 L であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時 – プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.089（0.047，0.132）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.090（0.047，0.132）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった。

Table 3-7　　投与 1 週間後のトラフ FEV_1（L）（B2204 試験，FAS）

		投与 1 週間後のトラフ FEV_1			投与間差			
Treatment	n	LS Mean	SE	Comparison	LS mean	SE	(95% CI)	p-value
All	147							
Gly 50 μg	144	2.392	0.0249	Gly 50 μg −Placebo	0.089	0.0216	(0.047, 0.132)	<.001
Gly 25 μg	142	2.392	0.0250	Gly 25 μg − Placebo	0.090	0.0217	(0.047, 0.132)	<.001
Placebo	146	2.303	0.0247	—	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.1

n = 評価可能被験者数，LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし

Gly = グリコピロニウム

線形混合効果モデル：トラフ FEV_1 = 投与期 + 投与 + 投与順序 + ベースラインの FEV_1 + 変量効果（投与順序内被験者）

ベースラインの FEV_1 は，Day 1 の初回投与 45 分前及び 15 分前に測定された FEV_1 の平均値とした。

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

全身性ステロイド使用後 7 日間以内又はレスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された場合，若しくは実際の測定時刻が投与 22～25 時間後の範囲を逸脱している場合は，その FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

PPS を対象とした投与 1 週間後のトラフ FEV_1 の感度解析では，FAS を対象とした解析結果と同様の傾向であった（Table 14.2-1.3）。

（2）副次評価項目

- 投与 1 週間後の FEV_1 AUC（投与 5 分後～1 時間後），FEV_1 AUC（投与 5 分後～4 時間後），及び FEV_1 AUC（投与 5 分後～23 時間 45 分後）

FEV_1 AUC（投与 5 分後～1 時間後）

投与 1 週間後の FEV_1 AUC（投与 5 分後～1 時間後）の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 2.489 L，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 2.492 L，プラセボ投与時で 2.324 L であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時 – プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.165（0.127，0.203）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.168（0.129，0.206）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-2.1）。

FEV_1 AUC（投与 5 分後～4 時間後）

投与 1 週間後の FEV_1 AUC（投与 5 分後～4 時間後）の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 2.522 L，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 2.525 L，プラセボ投与時で 2.346 L で

あった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.176（0.141，0.212）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.179（0.144，0.215）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-2.3）。

FEV_1 AUC（投与 5 分後～23 時間 45 分後）

投与 1 週間後の FEV_1 AUC（投与 5 分後～23 時間 45 分後）の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 2.443 L，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 2.450 L，プラセボ投与時で 2.304 L であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.139（0.106，0.173）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.146（0.112，0.179）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-2.5）。

- 投与 1 週間後のトラフ FVC

投与 1 週間後のトラフ FVC の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 3.509 L，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 3.530 L，プラセボ投与時で 3.472 L であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.036（−0.004，0.077）L（$p = 0.079$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.058（0.017，0.099）L（$p = 0.006$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-2.10）。

- 投与 1 週間後の FVC AUC（投与 5 分後～1 時間後），FVC AUC（投与 5 分後～4 時間後），及び FVC AUC（投与 5 分後～23 時間 45 分後）

FVC AUC（投与 5 分後～1 時間後）

投与 1 週間後の FVC AUC（投与 5 分後～1 時間後）の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 3.576 L，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 3.586 L，プラセボ投与時で 3.482 L であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.094（0.054，0.133）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.104（0.064，0.144）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-2.12）。

FVC AUC（投与 5 分後～4 時間後）

投与 1 週間後の FVC AUC（投与 5 分後～4 時間後）の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 3.581 L，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 3.586 L，プラセボ投与時で 3.490 L であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.091（0.055，0.127）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.096（0.059，0.132）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-2.14）。

FVC AUC（投与 5 分後～23 時間 45 分後）

投与 1 週間後の FVC AUC（投与 5 分後～23 時間 45 分後）の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 3.534 L，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 3.546 L，プラセボ投与時で 3.455 L であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.078（0.044，0.113）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.091（0.056，0.126）L（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-2.16）。

- 投与 1 週間のレスキュー薬の 1 日使用回数

投与 1 週間のレスキュー薬の 1 日使用回数の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.98 回，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 1.02 回，プラセボ投与時で 1.13 回であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で−0.15（−0.31，0.00）回（$p = 0.053$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で−0.11（−0.27，0.05）回（$p = 0.163$，線形混合効果モデル）であった。投与 1 週間のレスキュー薬の 1 日使用回数は，プラセボ投与時に比べ，グリコピロニウム 50 μg 及び 25 μg 投与時に減少した（Table 14.2-3.1）。

- 投与 1 週間の朝及び夜の PEF

朝の PEF

投与 1 週間の朝の PEF の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 395.09 L/min，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 393.87 L/min，プラセボ投与時で 369.58 L/min であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 25.51（19.22，31.79）L/min（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 24.29（17.99，30.59）L/min（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった。投与 1 週間の朝の PEF の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時及び 25 μg 投与時で同程度であった（Table 14.2-4.1）。

夜の PEF

投与 1 週間の夜の PEF の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 409.66 L/min，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 408.08 L/min，プラセボ投与時で 378.72 L/min であった。投与間の差（グリコピロニウム投与時－プラセボ投与時）の最小二乗平均（95%信頼区間）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 30.95（25.07，36.82）L/min（$p < 0.001$，線形混合効果モデル），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 29.37（23.47，35.26）L/min（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）であった。投与 1 週間の夜の PEF の最小二乗平均は，グリコピロニウム 50 μg 投与時及び 25 μg 投与時で同程度であった（Table 14.2-4.3）。

＜日本人部分集団における有効性の概要＞

FAS の日本人部分集団では，主要評価項目である投与 1 週間後のトラフ FEV_1 の平均値は，グリコピロニウム 50 µg 投与時で 2.414 L，25 µg 投与時で 2.430 L，プラセボ投与時で 2.352 L であった（以下同順）。投与 1 週間後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0.135 L，0.151 L，0.073 L であり，グリコピロニウム投与時はいずれの用量でもプラセボ投与時よりも大きかった（Table 14.2-1.5-J）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-8 に示す。

治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は，グリコピロニウム 50 µg 投与時で 7.3（1.07）日，グリコピロニウム 25 µg 投与時で 7.5（1.37）日，プラセボ投与時で 7.4（1.46）日であり，投与間で同程度であった。

Table 3-8　　治験薬投与期間（B2204 試験，SAF）

	Gly 50 µg N = 147	Gly 25 µg N = 146	Placebo N = 146
治験薬を投与された被験者（%）	147 (100)	146 (100)	146 (100)
投与期間（日）			
n	147	146	146
Mean（SD）	7.3 (1.07)	7.5 (1.37)	7.4 (1.46)
Q1	7.0	7.0	7.0
Median	7.0	7.0	7.0
Q3	7.0	7.0	7.0
Min - Max	3 - 16	2 - 15	6 - 17

Source：Table 14.3-1.1

SD = 標準偏差

Gly = グリコピロニウム

投与期間は，各投与期の最終投与日 – 初回投与日 + 1 で算出し，実際に受けた治療に基づきすべての投与期を通して合計した。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-9 に示す。

Table 3-9　有害事象の概要（B2204 試験，SAF）

	Gly 50 µg N = 147 n (%)	Gly 25 µg N = 146 n (%)	Placebo N = 146 n (%)
有害事象	19 (12.9)	17 (11.6)	20 (13.7)
副作用	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)
死亡	0	1 (0.7)	0
重篤な有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.7)	0

Source：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
Gly = グリコピロニウム

1）有害事象

投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-10 に示す。

有害事象発現率は，グリコピロニウム 50 µg 投与時で 12.9%（19/147 名），グリコピロニウム 25 µg 投与時で 11.6%（17/146 名），プラセボ投与時で 13.7%（20/146 名）であり，投与間で同程度であった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」（グリコピロニウム 50 µg 投与時：4.1%，グリコピロニウム 25 µg 投与時：4.8%，プラセボ投与時：3.4%，以下同順）であり，次いで「神経系障害」（3.4%，2.1%，4.1%）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与時で発現率 2%以上）は，頭痛（グリコピロニウム 50 µg 投与時：3.4%，グリコピロニウム 25 µg 投与時：1.4%，プラセボ投与時：1.4%，以下同順），上咽頭炎（1.4%，0.7%，2.1%），及び上気道感染（0.7%，2.1%，0.7%）であった。

Table 3-10　有害事象発現被験者数・発現率（B2204 試験，SAF）

SOC PT	Gly 50 µg N = 147 n (%)		Gly 25 µg N = 146 n (%)		Placebo N = 146 n (%)	
合計	19	(12.9)	17	(11.6)	20	(13.7)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.7)
歯痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
びくびく感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
感染症および寄生虫症	6	(4.1)	7	(4.8)	5	(3.4)
上咽頭炎	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.1)
胃腸炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)

SOC PT	Gly 50 µg N = 147 n (%)		Gly 25 µg N = 146 n (%)		Placebo N = 146 n (%)	
口腔カンジダ症	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
扁桃炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.7)	3	(2.1)	1	(0.7)
鼻気管炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	2	(1.4)	0	(0.0)	4	(2.7)
肉離れ	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
処置によるめまい	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
臨床検査	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
関節痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
頚部痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
膝蓋大腿関節痛症候群	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	5	(3.4)	3	(2.1)	6	(4.1)
頭痛	5	(3.4)	2	(1.4)	2	(1.4)
浮動性めまい	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
自殺既遂	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(1.4)	4	(2.7)	1	(0.7)
口腔咽頭痛	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.7)	3	(2.1)	1	(0.7)
多汗症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)
皮膚亀裂	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

Source：Table 14.3.1-1.1

Gly = グリコピロニウム

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-11 に示す。

副作用発現率は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.7%（1/147 名），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.7%（1/146 名），プラセボ投与時で 2.1%（3/146 名）であった。いずれかの投与時で 2%以上にみられた副作用はなかった。

Table 3-11　副作用発現被験者数・発現率（B2204 試験，SAF）

SOC PT	Gly 50 μg N = 147 n (%)		Gly 25 μg N = 146 n (%)		Placebo N = 146 n (%)	
合計	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.1)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
びくびく感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)

Source：Table 14.3.1-1.4
Gly＝グリコピロニウム

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，いずれの投与時もほとんどが軽度であった。高度の有害事象の発現率は，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 1.4%（2/146 名），プラセボ投与時で 0.7%（1/146 名）であり，グリコピロニウム 50 μg 投与時には高度の有害事象はみられなかった。いずれかの投与時で 2 名以上に発現した高度の有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡に至った有害事象は，グリコピロニウム 25 μg 投与時の自殺既遂 1 名（被験者番号 2000005）であった。当該被験者は治験薬の最終投与 2 日後に自殺により死亡し，治験薬との関連は否定された（Table 3-12）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 0.7%（1/147 名），グリコピロニウム 25 μg 投与時で 0.7%（1/146 名）であった（Table 14.3.1-2.1）。1 名（被験者番号 2000005）は，グリコピロニウム 25 μg 投与後に自殺により死亡し，自殺既遂と報告された。他の 1 名（被験者番号 2004013）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時に膝蓋大腿関節痛症候群が認められた。

いずれの事象も治験薬との関連は否定された。膝蓋大腿関節痛症候群は非薬物治療により消失した（Table 3-12）。

Table 3-12　重篤な有害事象一覧（B2204 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日（day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連	治験薬	処置	転帰
Gly 50 µg	2004013	25/F/Ca	膝蓋大腿関節痛症候群	15	3	MOD	No	999	Yes	回復/消失
Gly 25 µg	2000005	60/M/Ca	自殺既遂	10	1	SEV	No	999	No	死亡

Source：Listing 14.3.2-1.2
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，重症度：MOD＝中等度，SEV＝高度，治験薬：999＝該当なし
Gly＝グリコピロニウム
a) 各投与期の投与開始日を Day 1 とした。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は 0.7%（1/146 名）であり，グリコピロニウム 25 µg 投与時の喘息（1 名）が認められた。本事象は治験薬との関連は否定され，薬物治療により消失した（Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値が 3 名にみられたが，2 名以上にみられた項目はヘマトクリット減少であった。治験担当医師により有害事象として報告された異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値が 8 名にみられたが，2 名以上にみられた項目は γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇であった。また，グリコピロニウム 50 µg 投与時の 1 名にみられた肝酵素上昇（軽度）が，治験担当医師により有害事象として報告された（Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

3）尿検査

尿検査では，臨床的に重要な変動はみられなかった（Listing 16.2.8-1.8，Listing 16.2.8-1.9，Listing 16.2.8-1.10，Listing 16.2.8-1.11）。

（6）その他の安全性評価項目

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値は，脈拍低下がグリコピロニウム 25 µg 投与時の 1 名，プラセボ投与時の 4 名にみられ，拡張期血圧の上昇がグリコピロニウム 50 µg 投与時の 1 名，グリコピロニウム 25 µg 投与時の 2 名，プラセボ投与時の 1 名にみられた（Table 14.3-3.6）。

2）心電図

いずれかの投与時で 2%以上にみられた心電図所見の異常は，第一度房室ブロック，左脚前枝ヘミブロック，洞性徐脈，ST 部分下降，T 波平低化，T 波逆転であった。報告された心電図異常は臨床的に重要と判断されず，試験治療下ではない時期に 1 名に発現した心房細動を除き，治験担当医師により有害事象として報告された異常はなかった（Table 14.3-5.2，Listing 16.2.7-1.1）。

＜日本人部分集団における安全性の概要＞

日本人部分集団と全体集団で安全性成績に異なる傾向は認められなかった。

治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は，グリコピロニウム 50 μg 投与時で 8.6（2.58）日，グリコピロニウム 25 μg 投与時で 9.4（2.90）日，プラセボ投与時で 9.1（3.01）日であり，投与間で同程度であった（Table 14.3-1.1-J）。

認められた有害事象はグリコピロニウム 25 μg 投与時の上咽頭炎（1 名）のみであった。本事象は軽度で，治験薬との関連は否定された。死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 14.3.1-1.1-J，Table 14.3.1-1.5-J，Listing 16.2.7-1.1）。

PK/PD の結果

該当なし

3.2.7 E2201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-7-E2201 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, double-dummy, 4-Week treatment, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Concept1 or Twisthaler® in adult and adolescent patients with persistent asthma

治験実施医療機関

計 141 医療機関（ベルギー，カナダ，エストニア，ドイツ，ハンガリー，インド，日本，ラトビア，リトアニア，マレーシア，オランダ，ポーランド，ロシア連邦，スロバキア，タイ，トルコ，ウクライナ）

試験期間

2012 年 7 月 30 日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 7 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

Week 4 のトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標に，Concept1 で投与したモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF）80 µg 及び MF 320 µg（以下，MF 80 µg Concept1 及び MF 320 µg Concept1）が，それぞれツイストヘラーで投与した MF 200 µg 及び MF 800 µg（以下，MF 200 µg ツイストヘラー及び MF 800 µg ツイストヘラー）に対して非劣性であることを検証する。

*投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

副次目的

- Week 4 のトラフ FEV_1 を指標に，Concept1 で投与した MF（以下，MF Concept1）の 2 用量（80 µg 及び 320 µg）間の差を評価する。
- 以下の呼吸機能パラメータを指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
  - Day 8，Day 15，及び Day 22 の pre-dose FEV_1
  - 各評価時点での努力肺活量（forced vital capacity，FVC），FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC）（以下，$FEF_{25-75\%}$），及び FEV_1 / FVC

- 投与 4 週間の朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 29 の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-5 スコアを指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- 投与 4 週間のレスキュー薬［短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist，SABA）］の使用を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- Day 15 及び Day 29 の呼気一酸化窒素（fractional exhaled nitric oxide，FeNO）を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
- 投与 4 週間の有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数），及び心電図を指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの安全性及び忍容性を評価する。
- Day 1 及び Day 28 の MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーを投与後の血漿中コルチゾール濃度を評価する。

探索目的

- 以下の呼吸機能パラメータを指標に，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの有効性を評価する。
  - Day 1 及び Day 28 の投与 30 分後～4 時間後のピーク FEV_1（一部の被験者を対象とした）
  - Day 1 及び Day 28 の投与 30 分後～24 時間後，投与 30 分後～12 時間後，及び投与 12 時間後～投与 24 時間後の FEV_1 AUC（一部の被験者を対象とした）
  - Day 1 及び Day 28 の投与 30 分後～4 時間後の FVC，$FEF_{25-75\%}$，及び FEV_1 / FVC（一部の被験者を対象とした）
- MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの投与 4 週間での喘息増悪の発現率を評価する。
- Day 1 及び Day 28 の全身曝露量を指標として，MF 80 µg Concept1，MF 320 µg Concept1，MF 200 µg ツイストヘラー，及び MF 800 µg ツイストヘラーの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する（一部の被験者を対象とした）。

試験方法

本試験は，12 歳以上の持続型喘息患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，ダブルダミー，4 週間投与比較試験である。本試験では，MF Concept1 及び MF ツイストヘラーのそれぞれ 2 用量を 1 日 1 回，4 週間投与し，MF Concept1 の MF ツイストヘラーに対す

る非劣性の検証並びに MF Concept1 及び MF ツイストヘラーの有効性，安全性，及び忍容性を評価した。本試験は 1 回目の導入期（2 週間），2 回目の導入期（2 週間），及び二重盲検期（4 週間）から構成された（Figure 3-1）

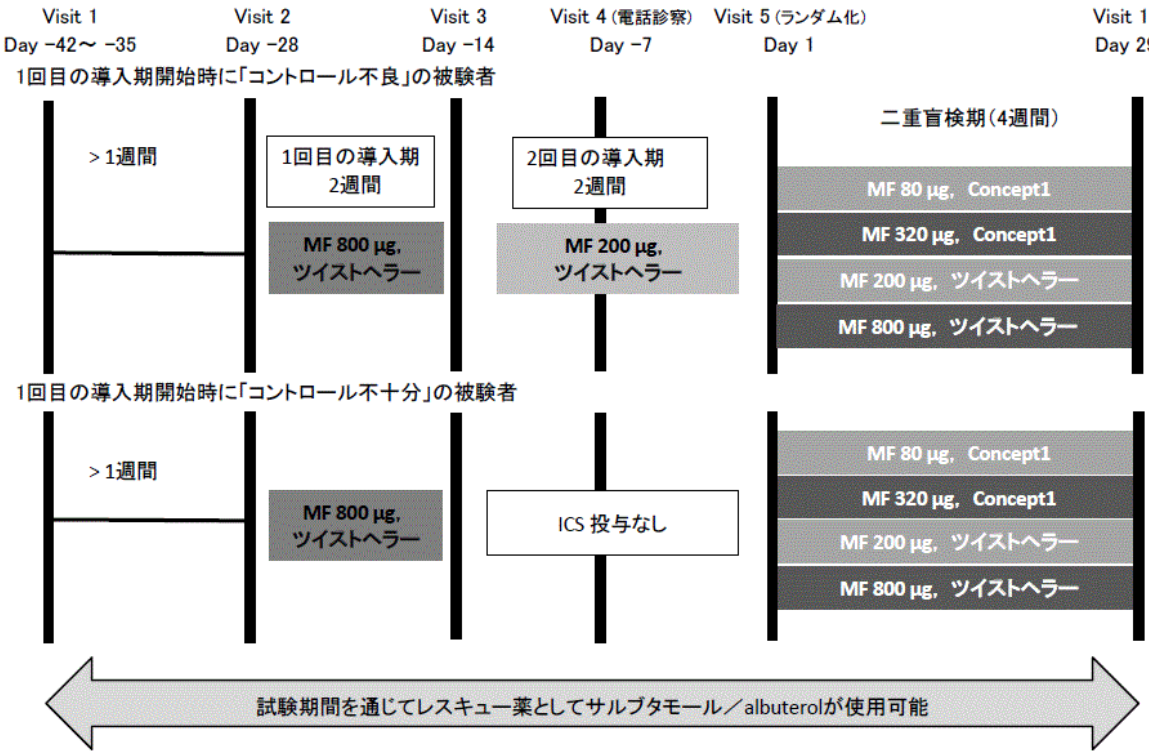
スクリーニング来院時（Day−42～−35）に，被験者の同意を取得して使用中の喘息治療薬を調査した。喘息関連の併用禁止薬の投与を受けている患者では，1 回目の導入期の前に所定のウォッシュアウト期間を設け，必要に応じて試験期間中の使用が許容されている薬剤に変更した。併用禁止薬の使用がなかった被験者は，1 回目の導入期を開始した。

1 回目の導入期開始時（Day −28）に，すべての被験者の適格性を確認し，Global Initiative for Asthma (GINA) 2010 ガイドラインに基づき，喘息のコントロールレベル（「コントロール不良」，「コントロール不十分」）を判定した。すべての適格被験者に，喘息症状を安定化させるため，吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）として MF 800 µg ツイストヘラーを 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

2 回目の導入期開始時に，被験者を再度喘息症状を呈するようにするために MF 800 µg ツイストヘラーから離脱させた。1 回目の導入期開始時点で「コントロール不良」の被験者には，低用量 ICS として MF 200 µg ツイストヘラーを 1 日 1 回（夕）吸入投与し，「コントロール不十分」の被験者には ICS を投与しなかった。

二重盲検期では，Day 1 に，「ICS 感受性（喘息症状を呈する患者）」と判定された被験者を MF 80 µg Concept1 群，MF 320 µg Concept1 群，MF 200 µg ツイストヘラー群，及び MF 800 µg ツイストヘラー群のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダム化し，二重盲検下で 1 日 1 回，午後 5～9 時に治験薬を吸入投与した。

Figure 3-1　　試験デザイン（E2201 試験）



Source：Figure 9-1
MF＝モメタゾンフランカルボン酸エステル，ICS＝吸入ステロイド

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：616 名（各群 154 名）
目標評価可能被験者数：492 名（各群 123 名）

被験者数設定の根拠

ツイストヘラーで MF を投与したときの効果の大きさは，これまでの臨床試験成績に基づき予測した。FEV_1 に対する ICS の効果は試験間で大きく異なる。公表されているほとんどの臨床試験で，ドライパウダー吸入器で MF とプラセボを投与したときのトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の差は 270 mL 超であった。このため，MF ツイストヘラーの効果の大きさは，保守的に，270 mL（最も低い観察値の 1 つである）とした。喘息に ICS を使用した場合の臨床的に意義のある非劣性マージンに関する公表文献はないため，非劣性マージンは，保守的に推定した効果の大きさ（270 mL）の 1/3 に相当する 90 mL とした。さらに，MF Concept1 及び MF ツイストヘラーの効果に差はない（0 mL）と仮定した。本集団での標準偏差を 250 mL と推定した。有意水準 0.025（片側検定），検出力 80%で検出するために必要な評価可能被験者数は 492 名（各群 123 名）となった。本試験の脱落率を 20%と仮定し，目標ランダム化被験者数を 616 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 文書による同意取得時点で 12 歳以上［規制当局又は治験審査委員会（institutional review board，IRB）／独立倫理委員会（independent ethics committee，IEC）／研究倫理委員会（Research Ethics Board，REB）の承認状況に応じて 18 歳以上*］の男女。*日本では 18 歳以上
- GINA 2010 ガイドラインに基づき持続型喘息と診断され，かつ以下の基準を満たす患者
  - ICS が各添付文書に示されている最高 1 日投与量までの用量で投与され，かつ 1 回目の導入期開始前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定の患者
  - 1 回目の導入期開始時点で，GINA 2010 ガイドライン（Table 3-1）に基づく喘息のコントロールレベルが「コントロール不十分」又は「コントロール不良」の患者

Table 3-1　　喘息コントロールレベル（GINA 2010）

特徴	コントロール良好（全項目が当てはまる）	コントロール不十分（いずれかが当てはまる）	コントロール不良
日中の症状	なし（週 2 回以下）	週に 2 回を超える	コントロール不十分の項目が 3 つ以上当てはまる
活動の制限	なし	あり	
夜間症状／覚醒	なし	あり	
レスキュー薬の必要性	なし（週 2 回以下）	週に 2 回を超える	
呼吸機能（PEF 又は FEV1）	正常	< 80%予測値又は自己最高値	

Source：Table 9-1

  - 1 回目の導入期開始時点で，気管支拡張薬投与前の FEV_1 値が予測正常値の 80%以下の患者
  - 1 回目の導入期開始時又は 1 回目導入期開始から Day 1 までの間に，サルブタモール 400 µg（albuterol 360 µg）の吸入後 30 分以内の FEV_1 が，気管支拡張薬投与前の値から 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者
- Day 1 に ACQ-5 及び FEV_1 により「ICS 感受性」であることが確認された患者

主な除外基準

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010 ガイドラインに基づき慢性閉塞性肺疾患と診断された患者
- 肺疾患，肺結核（既に活動性ではないことが胸部 X 線検査により確認されている場合を除く），又は臨床的に重要な気管支拡張症を合併している患者
- 気道に影響を及ぼす慢性の病態（例：慢性副鼻腔炎）又は慢性肺疾患を有し，試験の評価又は試験への適切な参加に支障を来す可能性があると治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が判断した患者

- 季節性アレルギーを有し，試験期間中に喘息の状態を悪化させる可能性があると治験担当医師が判断した患者
- スクリーニング来院時前 6 ヵ月以内又はスクリーニング来院時から Day 1 までのいずれかの時点に入院を要する重度の喘息発作／増悪を来した患者は試験を中止することとした（スクリーニング脱落）
- スクリーニング来院時前 4 週間以内又はスクリーニング来院時から Day 1 までのいずれかの時点に喘息発作／増悪で救急受診した患者は試験を中止することとした（スクリーニング脱落）
- 重度の喘息発作／増悪により挿管を要したことのある患者
- スクリーニング来院時前 6 週間以内又はスクリーニング来院時から Day 1 までのいずれかの時点に気道感染を来した患者は試験を中止することとした（スクリーニング脱落）

用量及び投与方法

本試験では，導入期及び二重盲検期に以下の治験薬を用いた。

1 回目の導入期

MF 800 μg ツイストヘラーを非盲検で 1 日 1 回（夕）吸入投与した。

2 回目の導入期

1 回目の導入期開始時に「コントロール不良」の被験者では，MF 800 μg ツイストヘラーを MF 200 μg ツイストヘラーに切り替えて，非盲検で 1 日 1 回（夕）吸入投与した。1 回目の導入期開始時に「コントロール不十分」の被験者では，MF 800 μg ツイストヘラーを中止し，ICS は投与しなかった。

二重盲検期

Concept1 を用いて MF 80 μg，320 μg，又はプラセボ，若しくはツイストヘラーを用いて MF 200 μg，800 μg，又はプラセボを 1 日 1 回，午後 5～9 時に吸入投与した。

投与（観察）期間

二重盲検期：4 週間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

Week 4 のトラフ FEV_1

（2）副次評価項目

- Week 4 のトラフ FEV_1 の 2 用量間の差

- Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1，FVC 及び $FEF_{25-75\%}$
- 朝及び夜の PEF
- Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- レスキュー薬の使用回数及びレスキュー薬を使用しなかった日の割合
- Day 15 及び Day 29 の FeNO

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），血漿中コルチゾール濃度，バイタルサイン，心電図

PK

Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータ（AUC0-23h35min，AUClast，Cmax，Tmax），血漿中 MF 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化された対象集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱及び治験実施計画書以外の逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は PPS から除外することとした。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は，誤って 2 種類以上の治験薬を投与された場合を除き，実際に投与された治験薬に基づき解析した。2 種類以上の治験薬を投与された被験者は，ランダム化された投与群に基づき解析した。
- PK 解析対象集団：以下の PK 評価集団とした。
  - 24 時間 PK プロファイル評価集団：24 時間の PK プロファイリングに同意し，1 測定時点以上で評価可能な薬物濃度測定用検体が得られたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
  - スパース PK 評価集団：スパース PK 評価の部分集団への参加に同意し，1 測定時点以上で評価可能な薬物濃度測定用検体が得られた日本人被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

主要目的に対する解析は FAS を用いて実施し，PPS は主要目的に対する補助的解析に用いた。また，FAS は他のすべての有効性変数の解析に用いた。

主要評価項目

主要評価項目である Week 4 のトラフ FEV_1（Day 28 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値）を投与群別に要約した。

主要解析として，「MF 80 µg Concept1 は MF 200 µg ツイストヘラーに対し非劣性であるか」，「MF 320 µg Concept1 は MF 800 µg ツイストヘラーに対し非劣性であるか」の独立した 2 つの仮説を検定した。独立仮説であることから多重性の調整は行わなかった。混合効果モデルを用いて解析し，モデルには，固定効果として投与群，性別，地域，及び喘息のコントロールレベルを，共変量としてベースラインの FEV_1（Day 1 の投与 50 分前及び 15 分前の FEV_1 の平均値）及び年齢を，変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。投与群間差（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）の推定値並びにその 97.5%信頼区間及び p 値（片側）を算出した。各用量の MF ツイストヘラーに対する MF Concept1 の非劣性は，片側 97.5%信頼区間（又は両側 95%信頼区間の下限）が −90 mL を上回る場合，検証されたとした。

トラフ FEV_1 とする値が，レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値，又は測定時刻の許容範囲（投与 22～25 時間後）を逸脱して測定された FEV_1 値の場合は，解析から除外した。Day 28 の投与 23 時間 10 分後又は 23 時間 45 分後のいずれかの FEV_1 値が欠測値の場合（又は測定時刻が許容範囲を逸脱している場合）は，欠測値ではない方の FEV_1 値をトラフ FEV_1 とした。FEV_1 値がいずれも欠測値の場合，又は被験者が既に試験を中止している場合（中止理由は問わない）は，トラフ FEV_1 を欠測値とした。

補助的解析として，PPS を対象に FAS での解析と同じ混合効果モデルを用いて主要評価項目を解析した。また，Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量も，FAS 及び PPS を対象に，主要解析と同じモデルを用いて解析した。

副次評価項目

本試験では，トラフ FEV_1 と pre-dose FEV_1 の 2 種類のトラフ値を測定した。トラフ FEV_1 は，投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV_1 の平均値と定義し（Week 4），pre-dose FEV_1 は，投与 50 分前及び投与 15 分前の FEV_1 の平均値と定義した（Day 2，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28）。

Day 2，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$を，主要評価項目の解析と同じ混合効果モデルを用いて解析し，各投与群の最小二乗平均値，投与群間差の推定値並びにその 95%信頼区間及び両側 p 値を算出した。レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値は欠測値とした。

PEF は，朝（起床後できる限り早い時刻）と夜（就寝前）の 1 日 2 回測定した。投与 4 週間の平均値を患者ごとに算出して要約した。主要評価項目の解析と同じ混合効果モデルを用いて，朝及び夜の平均 PEF のベースラインからの変化量を解析した。

Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量を，主要評価項目の解析と同じ混合効果モデルを用いて解析した。

過去 12 時間以内のレスキュー薬の使用回数を，朝と夜 1 日 2 回記録した。主要評価項目の解析と同じ混合効果モデル（適切なベースライン値を使用）を用いて解析し，1 日のレスキュー薬の使用回数のベースラインからの平均変化量の投与群間差並びにその 95%信頼区間及び両側 p 値を算出した。レスキュー薬を使用しなかった日*の割合を投与群別に要約し，主要解析と同じ混合効果モデルにより解析した。

*被験者がレスキュー薬を 1 回も使用しなかった日（日誌データに基づく）と定義した。

Day 15 及び Day 29 の FeNO を，主要評価項目の解析と同じ混合効果モデル（適切なベースライン値を使用）を用いて解析し，投与群間差並びにその 95%信頼区間及び両側 p 値を算出した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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）を使用した。また，有害事象の和訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 16.0 を用いた。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。有害事象は，発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。

臨床検査，血漿中コルチゾール濃度，バイタルサイン，及び心電図は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を集計した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（4）PK

24 時間 PK プロファイル評価集団で，Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータ（AUC0-23h35min，AUClast，Cmax，及び Tmax）をノンコンパートメント解析法により算出し，その記述統計量を示した。スパース PK 評価集団で，Day 1 及び Day 28 の投与前及び投与 1 時間後，並びに Day 28 の投与 23 時間 35 分後の血漿中 MF 濃度の記述統計量を示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験では，739 名が 4 つの投与群にランダム化された（MF 80 µg Concept1 群：188 名，MF 200 µg ツイストヘラー群：181 名，MF 320 µg Concept1 群：184 名，MF 800 µg ツイストヘラー群 186 名，以下同順）。739 名中 702 名（95.0%）が試験を完了し，37 名が試験を中止した。

試験を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも 10%以下であり，投与群間で同程度であった（6.9%，4.4%，3.3%，5.4%）。

全体での試験の中止理由は治験実施計画書からの逸脱（1.9%），同意撤回（1.4%），有害事象（0.8%），試験管理上の問題（0.8%），及び追跡不能（0.1%）であった。

Table 3-2　　被験者の内訳（E2201 試験，RAN）

投与群	MF 80 µg via Concept1 n (%)	MF 200 µg via Twisthaler n (%)	MF 320 µg via Concept1 n (%)	MF 800 µg via Twisthaler n (%)	Total n (%)
ランダム化	188 (100)	181 (100)	184 (100)	186 (100)	739 (100)
完了	175 (93.1)	173 (95.6)	178 (96.7)	176 (94.6)	702 (95.0)
中止	13 (6.9)	8 (4.4)	6 (3.3)	10 (5.4)	37 (5.0)
中止理由					
同意撤回	6 (3.2)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	10 (1.4)
試験管理上の問題	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	6 (0.8)
治験実施計画書からの逸脱	3 (1.6)	3 (1.7)	3 (1.6)	5 (2.7)	14 (1.9)
有害事象	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	6 (0.8)
追跡不能	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)

Source：Table 14.1-1.2

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化された 739 名のうち，治験薬が投与されなかった 4 名を除く 735 名を FAS 及び SAF に含めた。また，治験実施計画書から逸脱した 75 名を除く 664 名を PPS に含めた。PPS から除外した主な理由は，「ICS 感受性が確認されなかった」が 41 名（5.5%），「主要評価項目評価時点の治験薬投与時刻の不遵守（午後 5 時前又は午後 9 時以降に投与）」が 13 名（1.8%），及び「1 回目の導入期開始前の ICS 療法が 4 週間未満」が 12 名（1.6%）であった（Table 14.1-2.3）。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。

Table 3-3　　解析対象集団（E2201 試験）

投与群	MF 80 µg via Concept1 n	MF 200 µg via Twisthaler n	MF 320 µg via Concept1 n	MF 800 µg via Twisthaler n	Total n
RAN	188	181	184	186	739
FAS	186	180	183	186	735
PPS	167	161	169	167	664
SAF	186	180	183	186	735
24 時間 PK プロファイル評価集団	27	25	25	29	106
スパース PK 評価集団	19	17	18	19	73

Source：Table 14.1-3.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN での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。全体での年齢の平均値は 45.4 歳であり，18～65 歳が 80.5%，12～18 歳が 9.9%，65 歳以上が 9.6%であった。性別は女性（54.4%）の割合が男性（45.6%）と比較してわずかに高かった。人種は白人が全体の 79.0%を占め，アジア人は 20.7%であり，人種の分布は投与群間で同程度であった（Table 14.1-4.1）。ベースラインの喘息のコントロールレベルは，「コントロール不良」が 63.1%，「コントロール不十分」が 36.9%であった。組入れ前の喘息の罹病期間［中央値（最小値～最大値）］は 12.0 年（0.1～66.3 年）であり，投与群間で同程度であった。罹病期間が 20 年超の被験者の割合が，MF 80 µg Concept1 群（31.9%）で他の 3 群（23.7%～26.5%）と比較してわずかに高かった。喫煙歴では，いずれの投与群も 8 割以上の被験者が非喫煙者であり，喫煙歴を有する被験者（16.6%）の推定喫煙数（平均値）は年間 5.0 パックであった。ベースラインの ACQ-5 スコア［平均値（標準偏差）］は 2.4（0.96）であった（Table 14.1-4.2）。

RAN でのベースラインの呼吸機能でも，投与群間で不均衡はみられなかった。各群で，FEV_1 の予測正常値に対する割合（平均値）は 61.344%～62.895%であり，FEV_1 の可逆性（平均値）は 25.972%～27.674%であった（Table 14.1-4.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

主要解析

Week 4 のトラフ FEV_1 を Table 3-4 に示す。

主要評価項目である Week 4 のトラフ FEV_1 について，MF 80 µg Concept1 及び MF 320 µg Concept1 が，それぞれ MF 200 µg ツイストヘラー及び MF 800 µg ツイストヘラーに対して非劣性であることが検証され，主要目的が達成された。

FAS を対象とした，Week 4 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）は，MF 80 µg Concept1 群で 2.139 L，MF 200 µg ツイストヘラー群で 2.071 L，MF 320 µg Concept1 群で 2.187 L，MF 800 µg ツイストヘラー群で 2.162 L であった。

吸入器間の比較で，Week 4 のトラフ FEV_1 の低用量群の投与群間差（MF 80 µg Concept1 群 − MF 200 µg ツイストヘラー群）は 0.068 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0000 L であり，高用量群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 − MF 800 µg ツイストヘラー群）は 0.025 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0427 L であった。いずれも投与群間で有意差（$p < 0.001$，混合効果モデル）が認められ，97.5%信頼区間の下限値は−0.0900 L を上回った。

Table 3-4　　Week 4 のトラフ FEV_1（L）（E2201 試験，FAS）

		ベースライン		Week 4		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS mean	SE	Comparison	LS mean	SE	97.5% CI（下限）	p-value（片側）
MF 80 µg via Concept1	171	1.910	0.0536	2.139	0.0281	vs. MF 200 µg via Twisthaler	0.068	0.0349	−0.0000	<0.001
MF 200 µg via Twisthaler	165	1.912	0.0521	2.071	0.0283	—	—	—	—	—
MF 320 µg via Concept1	172	1.796	0.0438	2.187	0.0281	vs. MF 800 µg via Twisthaler	0.025	0.0342	−0.0427	<0.001
MF 800 µg via Twisthaler	173	1.865	0.0446	2.162	0.0279	—	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.2a

n = 評価可能被験者数，LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし

混合効果モデル：トラフ FEV_1 = 投与群 + 性別 + ベースラインの FEV_1 + 年齢 + 喘息のコントロールレベル + 地域 + 実施医療機関 + 誤差。変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。

Week 4 のトラフ FEV_1 は，Day 28 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後（許容範囲：投与 22～25 時間後）に測定した FEV_1 の平均値とした。許容範囲を逸脱して測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

ベースラインの FEV_1 は，Day 1 の投与 50 分前及び 15 分前に測定された FEV_1 の平均値とした。

レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

混合効果モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

補助的解析

Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量を Table 3-5 に示す。

FAS を対象とした，Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 µg Concept1 群で 0.269 L，MF 200 µg ツイストヘラー群で 0.200 L，MF 320 µg Concept1 群で 0.317 L，MF 800 µg ツイストヘラー群で 0.292 L であった。

吸入器間の比較で，Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の低用量群の投与群間差（MF 80 µg Concept1 群 − MF 200 µg ツイストヘラー群）は 0.068 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0000 L であった。また，高用量群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 − MF 800 µg ツイストヘラー群）は 0.025 L，その 97.5%信頼区間の下限は−0.0427 L であった。いずれも投与群間で有意差（$p < 0.001$，混合効果モデル）が認められ，97.5%信頼区間の下限値は−0.0900 L を上回った。

Table 3-5　Week 4 のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量（E2201 試験，FAS）

		ベースライン		Week 4		投与群間差				
Treatment	n	Mean	SE	LS mean change	SE	Comparison	LS mean	SE	97.5% CI（下限）	p-value（片側）
MF 80 µg via Concept1	171	1.910	0.0536	0.269	0.0281	vs. MF 200 µg via Twisthaler	0.068	0.0349	−0.0000	<0.001
MF 200 µg via Twisthaler	165	1.912	0.0521	0.200	0.0283	—	—	—	—	—
MF 320 µg via Concept1	172	1.796	0.0438	0.317	0.0281	vs. MF 800 µg via Twisthaler	0.025	0.0342	−0.0427	<0.001
MF 800 µg via Twisthaler	173	1.865	0.0446	0.292	0.0279	—	—	—	—	—

Source：Table 14.2-1.2b

n = 評価可能被験者数，LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，—：該当なし

混合効果モデル：トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 = 投与群 + 性別 + ベースラインの FEV_1 + 年齢 + 喘息のコントロールレベル + 地域 + 実施医療機関 + 誤差。変量効果として地域でネストされた実施医療機関を含めた。

Week 4 のトラフ FEV_1 は，Day 28 の投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後（許容範囲：投与 22～25 時間後）に測定した FEV_1 の平均値とした。許容範囲を逸脱して測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

ベースラインの FEV_1 は，Day 1 の投与 50 分前及び 15 分前に測定された FEV_1 の平均値とした。

レスキュー薬使用後 6 時間以内に測定された FEV_1 値に基づくデータは本解析から除外した。

混合効果モデルに含めたすべての被験者を対象に，ベースラインの記述統計量を算出した。

PPS を対象とした Week 4 のトラフ FEV_1 の解析では，FAS を対象とした解析結果と同じ傾向であった（Table 14.2-1.4a，Table 14.2-1.4b）。

（2）副次評価項目

- Week 4 のトラフ FEV_1 の 2 用量間の差

2 用量間の比較では，FAS を対象とした，Week 4 のトラフ FEV_1（最小二乗平均）の MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 − MF 80 µgConcept1 群）は 0.048 L であり（p = 0.167，混合効果モデル），MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 µg ツイストヘラー群 − MF 200 µg ツイストヘラー群）は 0.092 L であり（p = 0.008，混合効果モデル），MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群に比べ高用量群で大きく，MF ツイストヘラー群では有意差が認められた（Table 14.2-1.2a）。

Week 4 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の 2 用量間の比較も，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-1.2b）。

- Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1，FVC，及び $FEF_{25-75\%}$

pre-dose FEV_1

FAS を対象とした，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の pre-dose FEV_1 は，すべての投与群でベースラインから増加した。

吸入器間の比較では，各評価時点の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は 0.012～0.055 L，その 95% 信頼区間の下限は −0.0497 ～ −0.0141 L，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.001～0.028 L，その 95%信頼区間の下限は−0.0614～−0.0397 L であり，低用量群及び高用量群ともに各評価時点の投与群間差は同程度であった。

2 用量間の比較では，各評価時点の pre-dose FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-2.2b1）。

FVC

FAS を対象とした，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の FVC は，すべての投与群でベースラインから増加した。

吸入器間の比較では，各評価時点の FVC のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は 0.025～0.046 L，その 95%信頼区間の下限は−0.0518～−0.0359 L，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.008～0.049 L，その 95%信頼区間の下限は−0.0844～−0.0317 L であり，低用量群及び高用量群ともに，各評価時点の投与群間差は同程度であった。

2 用量間の比較では，各評価時点の FVC のベースラインからの変化量は，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-2.2b2）。

$FEF_{25-75\%}$

FAS を対象とした，Day 8，Day 15，Day 22，及び Day 28 の $FEF_{25-75\%}$は，すべての投与群でベースラインから増加した。

吸入器間の比較では，各評価時点の $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は−0.008～0.079 L/s，その 95% 信頼区間の下限は −0.0906 ～ −0.0025 L/s，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.040～0.009 L/s，その 95%信頼区間の下限は−0.1236～−0.0788 L/s であり，低用量群及び高用量群ともに，各評価時点の投与群間差は同程度であった。

2 用量間の比較では，各評価時点の $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きかった（Table 14.2-2.10b）。

- PEF

朝の PEF

FAS を対象とした，投与 4 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で −4.952 L/min，MF 200 μg ツイストヘラー群で 3.955 L/min，

MF 320 μg Concept1 群で 2.785 L/min，MF 800 μg ツイストヘラー群で 1.606 L/min であり，いずれの投与群も小さかった。

吸入器間の比較及び 2 用量間の比較とも，投与 4 週間の朝の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，投与群間で有意差は認められなかった（p = 0.102～0.826，混合効果モデル）（Table 14.2-5.2）。

夜の PEF

FAS を対象とした，投与 4 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で 1.354 L/min，MF 200 μg ツイストヘラー群で 0.293 L/min，MF 320 μg Concept1 群で−0.644 L/min，MF 800 μg ツイストヘラー群で 6.287 L/min であり，朝の PEF と同様にいずれの投与群も小さかった。

吸入器間の比較及び 2 用量間の比較とも，投与 4 週間の夜の PEF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，投与群間で有意差は認められなかった（p = 0.173～0.836，混合効果モデル）（Table 14.2-5.4）。

- ACQ-5 スコア

FAS を対象とした，Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で−1.079，MF 200 μg ツイストヘラー群で−1.109，MF 320 μg Concept1 群で−1.329，MF 800 μg ツイストヘラー群で−1.162 であり，すべての投与群で臨床的に意味のある改善（−0.5 以上の低下）がみられた。

2 用量間の比較では，Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 80 μgConcept1 群）は−0.249，MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 μg ツイストヘラー群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は−0.053 であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きく，MF Concept1 群では，投与群間で有意差（p < 0.001，混合効果モデル）が認められたが，臨床的に意味のある差ではなかった。

吸入器間の比較では，Day 29 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の低用量群の投与群間差（MF 80 μg Concept1 群 − MF 200 μg ツイストヘラー群）は 0.029，高用量群の投与群間差（MF 320 μg Concept1 群 − MF 800 μg ツイストヘラー群）は−0.167 であり，高用量群の投与群間で有意差（p = 0.024，混合効果モデル）が認められたが，臨床的に意味のある差ではなかった（Table 14.2-3.2）。

- レスキュー薬

FAS を対象とした，投与 4 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF 80 μg Concept1 群で−0.456 回，MF 200 μg ツイストヘラー群で−0.391 回，MF 320 μg Concept1 群で−0.600 回，MF 800 μg ツイストヘラー群で−0.677 回であり，いずれの投与群もベースラインから減少した。

2 用量間の比較では，投与 4 週間のレスキュー薬の 1 日平均使用回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 – MF 80 µg Concept1 群）は−0.143 回，MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 µg ツイストヘラー群 – MF 200 µg ツイストヘラー群）は−0.287 回であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに，低用量群と比べ高用量群で大きく，MF ツイストヘラー群の投与群間で有意差が認められた（p = 0.023，混合効果モデル）（Table 14.2-4.2）。

FAS を対象とした，投与 4 週間のレスキュー薬を使用しなかった日の割合（最小二乗平均）は，MF 80 µg Concept1 群で 74.148%，MF 200 µg ツイストヘラー群で 75.236%，MF 320 µg Concept1 群で 75.157%，MF 800 µg ツイストヘラー群で 80.578%であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともにベースライン（63.032%～68.379%）と比べ，高かった（Table 14.2-4.8）。

投与 4 週間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は，MF 80 µg Concept1 群，MF 200 µg ツイストヘラー群，MF 320 µg Concept1 群，及び MF 800 µg ツイストヘラー群で同程度であった（Table 14.2-4.7）。

- Day 15 及び Day 29 の FeNO

FAS を対象とした，Day 15 及び Day 29 の FeNO は，すべての投与群でベースラインから低下した。

2 用量間の比較では，各評価時点の FeNO（最小二乗平均）の MF Concept1 群の投与群間差（MF 320 µg Concept1 群 – MF 80 µg Concept1 群）が−6.188～–5.309（p □ 0.002，混合効果モデル），MF ツイストヘラー群の投与群間差（MF 800 µg ツイストヘラー群 – MF 200 µg ツイストヘラー群）が–7.074～−5.745（p < 0.001，混合効果モデル）であり，MF Concept1 群及び MF ツイストヘラー群ともに低用量群と比べ高用量群で大きく，投与群間で有意差が認められた。

吸入器間の比較では，各評価時点の FeNO（最小二乗平均）は低用量群及び高用量群ともに同程度であった（Table 14.2-7.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬投与期間を Table 3-6 に示す。

治験薬投与期間は，投与群間で同程度であった［平均値（標準偏差）：MF 80 µg Concept1 群 28.2（4.73）日，MF 200 µg ツイストヘラー群 28.1（4.36）日，MF 320 µg Concept1 群 28.5（2.97）日，MF 800 µg ツイストヘラー群 28.3（3.86）日］。

Table 3-6　　治験薬投与期間（E2201 試験，SAF）

	MF 80 µg via Concept1 N = 186	MF 200 µg via Twisthaler N = 180	MF 320 µg via Concept1 N = 183	MF 800 µg via Twisthaler N = 186
投与期間（日）				
Mean ± SD	28.2 ± 4.73	28.1 ± 4.36	28.5 ± 2.97	28.3 ± 3.86
Median (Min; Max)	29.0 (1.0; 37.0)	29.0 (2.0; 36.0)	29.0 (5.0; 37.0)	29.0 (1.0; 38.0)
投与期間- n（%）				
≤ 2 days	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
> 2~8 days	3 (1.6)	4 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
> 8~15 days	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.6)
> 15~22 days	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
> 22~28 days	72 (38.7)	76 (42.2)	85 (46.4)	69 (37.1)
> 28 days	106 (57.0)	96 (53.3)	94 (51.4)	110 (59.1)

Source：Table 14.3-1.1

SD = 標準偏差

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-7 に示す。

Table 3-7　　有害事象の概要（E2201 試験，SAF）

	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)	MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)	MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)	MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)
有害事象	33 (17.7)	41 (22.8)	37 (20.2)	33 (17.7)
副作用	7 (3.8)	9 (5.0)	7 (3.8)	8 (4.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (0.5)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.5

1）有害事象

SAF での投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-8 に示す。

有害事象発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 17.7%（33/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 22.8%（41/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 20.2%（37/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 17.7%（33/186 名）であり，投与群間で同程度であった。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（MF 80 µg Concept1 群：7.0%，MF 200 µg ツイストヘラー群：7.8%，MF 320 µg Concept1 群：8.7%，MF 800 µg ツイストヘラー群：4.3%，以下同順）であり，次いで「臨床検査」（4.3%，2.8%，3.8%，5.4%）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，血中コルチゾール減少（MF 80 µg Concept1 群：2.2%，MF 200 µg ツイストヘラー群：1.7%，

MF 320 µg Concept1 群：2.7%，MF 800 µg ツイストヘラー群：3.2%，以下同順），鼻咽頭炎（1.6%，3.9%，3.3%，1.1%），頭痛（3.2%，2.8%，2.7%，0.0%），口腔咽頭痛（0.0%，2.2%，0.5%，0.0%）であった。

Table 3-8　有害事象発現被験者数・発現率（E2201 試験，SAF）

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
合計	33	(17.7)	41	(22.8)	37	(20.2)	33	(17.7)
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心臓障害	1	(0.5)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.6)
第一度房室ブロック	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
不安定狭心症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
耳および迷路障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.5)	2	(1.1)	4	(2.2)	4	(2.2)
舌痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
裂肛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.1)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
直腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	4	(2.2)	3	(1.6)	0	(0.0)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
動物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	13	(7.0)	14	(7.8)	16	(8.7)	8	(4.3)
鼻咽頭炎	3	(1.6)	7	(3.9)	6	(3.3)	2	(1.1)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
気道感染	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.5)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
咽頭扁桃炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.6)	2	(1.1)
扁桃炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス感染	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	1	(0.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(1.1)
細菌性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	3	(1.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(1.6)
転倒	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
裂傷	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱傷	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
各種物質毒性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
臨床検査	8	(4.3)	5	(2.8)	7	(3.8)	10	(5.4)
血中コルチゾール減少	4	(2.2)	3	(1.7)	5	(2.7)	6	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
尿中血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.5)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(1.1)	2	(1.1)	1	(0.5)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	1	(0.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.1)	3	(1.7)	3	(1.6)	3	(1.6)
関節痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
背部痛	1	(0.5)	3	(1.7)	2	(1.1)	2	(1.1)
筋骨格痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	6	(3.2)	6	(3.3)	5	(2.7)	0	(0.0)
頭痛	6	(3.2)	5	(2.8)	5	(2.7)	0	(0.0)
頚腕症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
意識消失	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
精神障害	3	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
激越	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膣出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5	(2.7)	8	(4.4)	4	(2.2)	3	(1.6)
喘息	1	(0.5)	3	(1.7)	1	(0.5)	1	(0.5)
咳嗽	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声障害	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.5)
咽喉刺激感	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
喘鳴	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.5)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	2	(1.1)	2	(1.1)	2	(1.1)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
湿疹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管障害	3	(1.6)	3	(1.7)	2	(1.1)	1	(0.5)
循環虚脱	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血腫	1	(0.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧クリーゼ	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	1	(0.5)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連が否定できない有害事象（副作用）

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-9 に示す。

副作用発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 3.8%（7/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 5.0%（9/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 3.8%（7/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 4.3%（8/186 名）であり，投与群間で同程度であった。

いずれかの投与群で 2%以上にみられた副作用は，血中コルチゾール減少（MF 80 µg Concept1 群：2.2%，MF 200 µg ツイストヘラー群：1.7%，MF 320 µg Concept1 群：2.7%，MF 800 µg ツイストヘラー群：3.2%）であった。

Table 3-9　副作用発現被験者数・発現率（E2201 試験，SAF）

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
合計	7	(3.8)	9	(5.0)	7	(3.8)	8	(4.3)
心臓障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安定狭心症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	4	(2.2)	3	(1.7)	5	(2.7)	6	(3.2)

SOC PT	MF 80 µg via Concept1 N = 186 n (%)		MF 200 µg via Twisthaler N = 180 n (%)		MF 320 µg via Concept1 N = 183 n (%)		MF 800 µg via Twisthaler N = 186 n (%)	
血中コルチゾール減少	4	(2.2)	3	(1.7)	5	(2.7)	6	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(1.1)	3	(1.7)	2	(1.1)	1	(0.5)
発声障害	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.5)
咽喉刺激感	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：Table 14.3.1-1.3

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 1.6%（3/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 0.6%（1/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 0.5%（1/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 0.0%（0/186 名）であり，投与群間で同程度であった。2 名以上に発現した高度な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-2.5）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，MF 320 µg Concept1 群の 1 名に 2 件（喘息，肺炎）発現した。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，治験薬の投与中止及び薬物治療により消失した（Table 3-10，14.3.3 項）。

Table 3-10　　重篤な有害事象一覧（E2201 試験，SAF）

	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日（day）[a)]	持続期間（日）	重症度	関連	治験薬/処置
MF 320 µg via Concept1	LTU/3906/007	62/M/Ca	喘息	24	11	SEV	0	2/3
			肺炎	24	11	SEV	0	2/3

Source：Listing 16.2.7-1.1, Section 14.3.3

性別：M = 男性，人種：Ca = 白人，重症度：SEV = 高度，関連：0 = 治験薬との関連を否定できる
治験薬：2 =治験薬の投与中止，処置：3 = 薬物治療あり

a) 投与開始日を Day 1 とした

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，MF 80 µg Concept1 群で 0.5%（1/186 名），MF 200 µg ツイストヘラー群で 1.1%（2/180 名），MF 320 µg Concept1 群で 0.5%（1/183 名），MF 800 µg ツイストヘラー群で 1.1%（2/186 名）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.6）。すべての投与中止に至った有害事象は，治験薬との関連を否定された。投与中止に至った有害事象のうち，喘息（MF 200 µg ツイストヘラー群 1 名），喘息及びウイルス性上気道感染（MF 80 µg Concept1 群 1 名），妊娠（MF 800 µg ツイストヘラー群 1 名），第一度房室ブロック及び右脚ブロック（MF 800 µg ツイストヘラー群 1 名）は，最終観察時点で未回復であったが，その他の事象は薬物治療により消失した（Listing 14.3.2-1.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.4）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査及び肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 5%以上にみられた項目はなく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.8，Table 14.3-3.11）。

3）血漿中コルチゾール濃度

すべての投与群でベースラインからわずかに低下した。Day 28 の血漿中コルチゾール濃度は，投与群間で同程度であり，ベースラインからの変化量の平均値は，MF 80 µg Concept1 群で −43.135 nmol/L，MF 200 µg ツイストヘラー群で −35.947 nmol/L，MF 320 µg Concept1 群で −38.779 nmol/L，MF 800 µg ツイストヘラー群で −41.097 nmol/L であった（Table 14.3-3.12）。

4）尿検査

尿検査（定性）値が変動した被験者の割合は，投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.10）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）の異常が認められた被験者は少なく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった。バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値のうち，いずれかの投与群で 2 名以上にみられた項目は，脈拍数の低値（50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上減少，MF 80 µg Concept1 群：2 名），及び拡張期血圧の高値（105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上増加，MF 320 µg Concept1 群：3 名，MF 800 µg ツイストヘラー群：2 名）であった（Table 14.3-4.2）。

2）心電図

QTcF に関する異常が認められた被験者は少なく，異常値に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった。QTcF 500 ms 超を示した被験者は，MF 320 µg Concept1 群の 1 名（被験者番号 3008/003）であった。当該被験者は，心筋虚血，心房細動，及び高血圧の既往を有し，QTcF は，1 回目の導入期開始時点で 450 ms 超（462 ms），Day 15 の投与前に 590 ms となり，試験終了時（Day 29）は 495 ms であった。治験担当医師は，Day 15 の QTcF 500 ms 超の異常値は一過性であり，臨床的に重要な変動ではないと判断した（Table 14.3-5.2，Listing 14.3-2.1，Listing 16.2.9-2.1）。

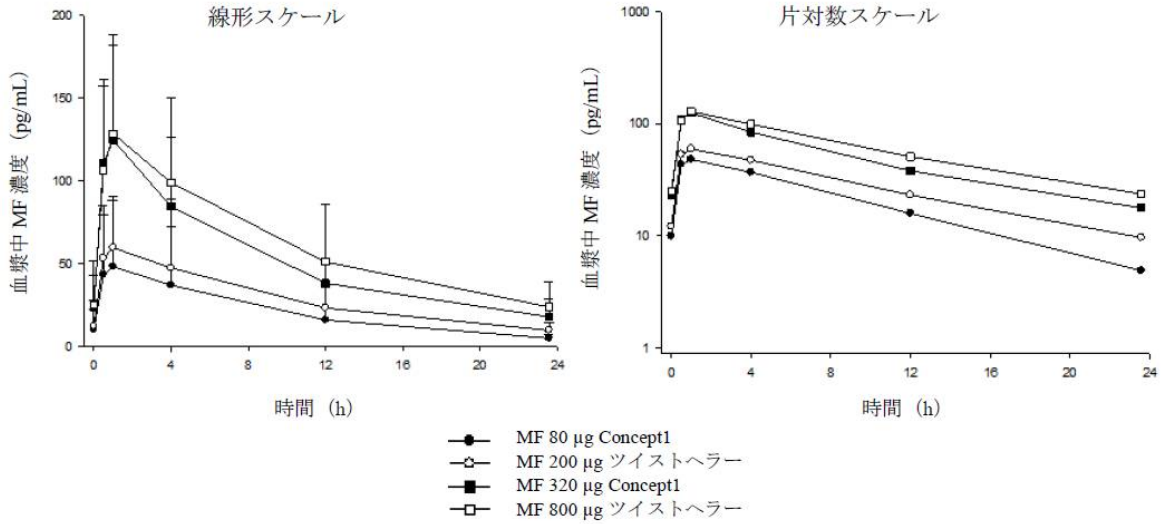
PK の結果

（1）24 時間 PK プロファイル

Day 28 の血漿中 MF 濃度の投与 24 時間後までの推移を Figure 3-2 に，Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータを Table 3-11 に示す。

平均血漿中 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，約 1 時間で最高血漿中濃度に達した（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）。Day 1 及び Day 28 の MF の曝露（AUC0-23h35min，AUClast，及び Cmax）の平均値は，MF Concept1（80 µg 及び 320 µg）でそれぞれ MF ツイストヘラー（200 µg 及び 800 µg）と比べて同程度又は低かった。また，Concept1 及びツイストヘラーともに，Day 1 及び Day 28 の低用量群による曝露と比較した高用量群による曝露の増加の程度は，用量比を下回った。

Figure 3-2　Concept1 又はツイストヘラーで 1 日 1 回反復投与したときの Day 28 の血漿中 MF 濃度の平均値の推移（E2201 試験，24 時間 PK プロファイル評価集団）



Source：Figure 11-4
線形スケールの血漿中 MF 濃度は，平均値 + 標準偏差で示した。

Table 3-11　Day 1 及び Day 28 の MF の PK パラメータ（E2201 試験，24 時間 PK プロファイル評価集団）

評価時点	統計量	投与群			
PK パラメータ（単位）		低用量		高用量	
		MF 80 µg via Concept1	MF 200 µg via Twisthaler	MF 320 µg via Concept1	MF 800 µg via Twisthaler
Day 1					
AUClast (h*pg/mL)	n	22	23	21	26
	Mean (CV%)	255 (48.8)	484 (57.7)	723 (45.4)	1010 (68.9)
AUC0-23h35min	n	20	22	20	22
(h*pg/mL)	Mean (CV%)	265 (45.8)	474 (59.6)	736 (45.1)	961 (57.7)
Cmax (pg/mL)	n	22	23	21	26
	Mean (CV%)	31.2 (46.8)	41.8 (53.4)	83.3 (42.7)	86.4 (63.1)
Tmax (h)	n	22	23	21	26
	Median	0.958	1.07	0.983	1.03
	[Min; Max]	[0.500; 3.88]	[0.683; 23.7]	[0.383; 12.0]	[0.417; 11.7]
Day 28					
AUClast (h*pg/mL)	n	26	23	23	25
	Mean (CV%)	493 (94.7)	672 (48.6)	1230 (37.7)	1490 (48.1)
AUC0-23h35min	n	25	21	22	22
(h*pg/mL)	Mean (CV%)	486 (97.8)	654 (51.1)	1230 (38.7)	1390 (50.7)
Cmax (pg/mL)	n	26	23	23	25
	Mean (CV%)	54.7 (96.5)	63.4 (43.1)	133 (38.8)	132 (43.8)

評価時点 PK パラメータ （単位）	統計量	投与群			
		低用量		高用量	
		MF 80 µg via Concept1	MF 200 µg via Twisthaler	MF 320 µg via Concept1	MF 800 µg via Twisthaler
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：Table 14.2-8.3
CV = 変動係数

（2）スパース PK 評価（日本人被験者の血漿中 MF 濃度）

日本人被験者を対象とした，Day 1 及び Day 28 の血漿中 MF 濃度を Table 3-12 に示す。

平均血漿中 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，投与約 1 時間後に最高血漿中濃度に達すると予測される。Day 1 及び Day 28 ともに，Concept1 による高用量又は低用量投与 1 時間後の血漿中 MF 濃度の平均値及び CV%は，それぞれツイストヘラーによる高用量又は低用量投与 1 時間後の値と同程度であった。さらに，Day 1 及び Day 28 ともに，日本人被験者の各投与群の投与 1 時間後の血漿中 MF 濃度は，24 時間 PK プロファイル評価集団の Cmax の平均値と同程度であった。同様に，日本人被験者の各投与群の投与前及び投与 23 時間 35 分後の血漿中 MF 濃度は，いずれも 24 時間 PK プロファイル評価集団の結果と同程度であった（Table 14.2-8.2）。

Table 3-12　血漿中 MF 濃度（pg/mL）［E2201 試験，スパース PK 評価集団（日本人被験者）］

評価時点	統計量	投与群			
		低用量		高用量	
		MF 80 µg via Concept1	MF 200 µg via Twisthaler	MF 320 µg via Concept1	MF 800 µg via Twisthaler
Day 1 0 h	n	19	17	18	19
	Mean (SD)	5.32 (6.46)	4.45 (5.62)	3.27 (4.95)	5.49 (6.56)
	CV% mean	121.5	126.3	151.3	119.4
Day 1 1 h	n	19	16	18	18
	Mean (SD)	35.4 (13.1)	34.1 (19.9)	114 (44.9)	98.4 (44.7)
	CV% mean	37.2	58.4	39.5	45.5
Day 28 0 h	n	15	15	18	17
	Mean (SD)	8.48 (6.69)	9.53 (4.82)	27.3 (9.13)	26.0 (10.5)
	CV% mean	78.9	50.6	33.5	40.4
Day 28 1 h	n	17	16	18	17
	Mean (SD)	49.3 (24.7)	58.0 (34.6)	140 (46.1)	159 (74.9)
	CV% mean	50.0	59.7	32.9	47.2
Day 28 23h35min	n	17	16	18	18
	Mean (SD)	5.95 (2.87)	9.45 (4.04)	23.2 (8.91)	26.5 (15.0)
	CV% mean	48.2	42.8	38.4	56.6

Source：Table 14.2-8.1j
SD = 標準偏差，CV = 変動係数

3.2.8 B2208 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-8-B2208 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combination of salmeterol/fluticasone in patients with asthma

治験実施医療機関

計 12 医療機関（ドイツ，ブルガリア，ルーマニア，オランダ，イギリス，中国）

試験期間

2017 年 5 月 31 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 8 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

喘息患者を対象に，モメタゾンフランカルボン酸エステル／インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物の 3 剤配合剤（以下，QVM）の高用量（160/150/50 μg）又は QVM 中用量（80/150/50 μg）を 1 日 1 回 3 週間投与したときのピーク気管支拡張作用について，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（以下，F/S）（500/50 μg）の 1 日 2 回 3 週間投与に対する優越性を，ピーク 1 秒量（forced expiratory volume in one second，FEV_1）*を指標として評価する。

*各投与期の投与最終日の夕投与 5 分後から 4 時間後に測定したピーク FEV_1

副次目的

- 3 週間投与したときの気管支拡張作用を FEV_1，努力肺活量（forced vital capacity，FVC），及び FEV_1/FVC 比を指標として，QVM 高用量投与及び QVM 中用量投与と F/S 投与とで比較し評価する。
- 3 週間投与したときの気管支拡張作用を Day 21 の FEV_1 area under the curve（AUC）（FEV_1 AUC5min-1h，FEV_1 AUC5min-4h，及び FEV_1 AUC5min-23h45min）を指標として，QVM 高用量投与及び QVM 中用量投与と F/S 投与とで比較し評価する。
- 3 週間投与したときの気管支拡張作用をトラフ FEV_1**を指標として，QVM 高用量投与及び QVM 中用量投与と F/S 投与とで比較し評価する。

**投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV_1 の平均値

- 3 週間投与したときの有害事象，バイタルサイン，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），及び心電図を指標として，QVM 高用量投与，QVM149 中用量投与及び F/S 投与の安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 患者日誌に基づき，各投与でのレスキュー薬の使用を指標にした気管支拡張作用を QVM 高用量投与及び QVM 中用量投与と F/S 投与とで比較し評価する。
- 患者日誌に基づき，各投与の最終週の朝及び夜のピークフロー（peak expiratory flow，PEF）（投与前）を指標にした気管支拡張作用を，QVM 高用量投与及び QVM 中用量投与と F/S 投与とで比較し評価する。
- 夕投与後の 3 秒量（forced expiratory volume in three seconds，FEV_3），6 秒量（forced expiratory volume in six seconds，FEV_6），FVC の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity，$FEF_{25-75\%}$），及び関連パラメータを QVM 高用量投与及び QVM 中用量投与と F/S 投与とで比較し評価する。
- QVM の代謝及び標的経路，QVM に対する反応性に影響を与える他の遺伝子多型について探索的な薬理遺伝学評価を実施する。

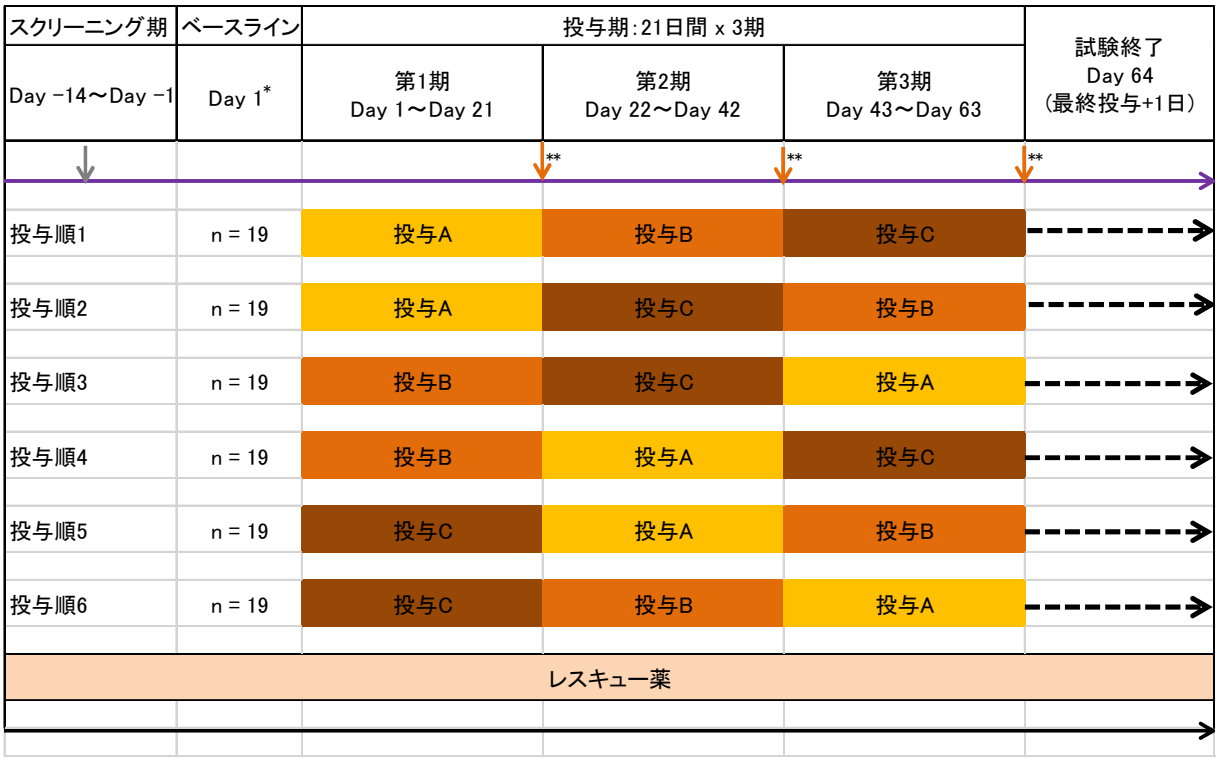
試験方法

本試験は，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，3 剤 3 期クロスオーバー試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。

スクリーニング期（Day −14～Day −1）に被験者はすべての喘息治療薬の使用を控え，呼吸機能の評価を行った。スクリーニング評価後からランダム化までの期間は，使用していた喘息治療薬の使用を可能としたが，治験薬投与を開始するランダム化の際には中止することとした。

スクリーニング期終了後，被験者は 6 つの投与順のうちのいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比でランダム化された。投与期（Day 1～Day 63）は，各投与順でそれぞれ 21 日間の 3 期で構成された。各期に二重盲検下で QVM 高用量又は QVM 中用量を 1 日 1 回 21 日間（夕）投与，若しくは F/S を 1 日 2 回 21 日間（朝，夕）投与した。次の投与期までの休薬期は設けなかった。各被験者には，レスキュー薬として短時間作用性 β_2 刺激薬が提供された。レスキュー薬の使用は患者日誌に記録することとした。

Figure 3-1　　試験デザイン（B2208 試験）



Source：Figure 9-1

*：1〜6 の投与順のうちの 1 つにランダム化された。投与は二重盲検下で行われた。

**：主要評価項目は 3 週間投与したときのピーク FEV_1

：適格性を評価するための呼吸機能検査を行った。

：有効性を評価するための呼吸機能検査を行った。

投与 A：QVM 80/150/50 µg の 1 日 1 回吸入投与

投与 B：QVM 160/150/50 µg の 1 日 1 回吸入投与

投与 C：F/S 500/50 µg の 1 日 2 回吸入投与

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：114 名

目標完了被験者数：95 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，主要評価項目に基づき算出した。各投与のピーク FEV_1 の差を以下のように予測した。

- QVM 160/150/50 µg 投与と F/S 500/50 µg 投与の差が 100 mL 以上
- QVM 80/150/50 µg 投与と F/S 500/50 µg 投与の差が 80 mL 以上

先行クロスオーバー試験である QVA149A2210 試験及びチオトロピウムの試験（Beeh et al 2014）では，ピーク FEV_1 の被験者内標準偏差がそれぞれ約 98 mL 及び約 210 mL であったため，本試験の被験者内標準偏差は 190 mL と仮定した。その場合，各 QVM 投与時と F/S 投与時のピーク

FEV_1の差を片側有意水準 2.5%，検出力 80%で検出するために必要な被験者数は 95 名であった。脱落率を 15%とし，6 つの投与順に均等に被験者を組み入れるために目標被験者数を 114 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18～75 歳の成人患者
- スクリーニング期の 12 ヵ月以上前に医師から書面にて喘息と診断された患者
- 喘息に対して吸入ステロイド（inhaled corticosteroid，ICS）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（long acting beta-2 agonist，LABA）の併用投与を 3 ヵ月以上実施し，かつその ICS がスクリーニング期の 1 ヵ月以上前に中用量又は高用量で一定の患者
- スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測正常値の 80%未満の患者
- スクリーニング時の可逆性試験で，サルブタモール 400 µg（albuterol 360 µg）又は相当量を投与後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者

用量及び投与方法

以下の用法用量で，ランダム化された投与順 1～6 に従い，第 1 期～第 3 期（各期 21 日間）にそれぞれ反復吸入投与した。朝の投与は午前 5～8 時に行い，夕の投与は午後 5～8 時に行った。なお，治験薬の吸入投与後，水約 30 mL で口腔内を 2 回洗浄し，飲み込まず吐き出した。

- 投与 A：Concept1 を用いた QVM 80/150/50 µg の 1 日 1 回（夕）吸入投与
- 投与 B：Concept1 を用いた QVM 160/150/50 µg の 1 日 1 回（夕）吸入投与
- 投与 C：F/S 500/50 µg の 1 日 2 回（朝，夕）吸入投与

投与（観察）期間

第 1 期～第 3 期：各期 21 日間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

Day 21 のピーク FEV_1

（2）副次評価項目

- Day 21 のトラフ FEV_1
- Day 21 の FEV_1 AUC5min-1h，FEV_1 AUC5min-4h，及び FEV_1 AUC5min-23h45min

（3）探索的評価項目

- 各投与期の最終週の朝及び夜の PEF（投与前）
- 各投与期の最終週のレスキュー薬の使用

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験実施計画書からの逸脱がなく，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
- 有効性解析対象集団：治験実施計画書からの逸脱がなく，治験薬が 1 回以上投与され，評価可能な有効性データを有するすべての被験者

（2）有効性

有効性評価項目は，有効性解析対象集団を主要な解析対象集団として解析した。

主要評価項目

Day 21 のピーク FEV_1 を主要評価項目として，QVM 高用量又は QVM 中用量の F/S に対する優越性を検証し，以下の仮説について検定を片側有意水準 2.5%で行った。

- 帰無仮説：Day 21 のピーク FEV_1 は，QVM 高用量と F/S 又は QVM 中用量と F/S で差がない。
- 対立仮説：Day 21 のピーク FEV_1 は，QVM 高用量と F/S 及び QVM 中用量と F/S で差がある。

主要評価項目は，投与期，投与，及び投与順を固定効果並びに被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析し，制限付き最尤法を用いて推定した。ケンワード-ロジャーの近似値から分母の自由度を推定した。いずれの対立仮説も支持された場合に試験の目的が達成されるため，多重性の調整はしなかった。QVM 高用量と F/S 及び QVM 中用量と F/S の対比較には，投与間差（最小二乗平均）とその両側 95%信頼区間を算出した。また，QVM 高用量と QVM 中用量の投与間差（最小二乗平均）とその両側 95%信頼区間も算出した。

感度分析として，持ち越し効果調整後のピーク FEV_1 を主要解析と同じモデルを用いて解析した。また，前治療（ICS 及び LABA）についての選択基準に合致しなかった被験者を対象とした場合や測定時刻の許容範囲を逸脱して測定されたピーク FEV_1 についても，主要解析と同じモデルを用いた補助的解析を行った。

副次評価項目

トラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC（FEV_1 AUC5min-1h，FEV_1 AUC5min-4h，及び FEV_1 AUC5min-23h45min）は主要評価項目と同じ線形混合効果モデルを用いて解析し，投与間差（最小二乗平均）とその両側 95%信頼区間を算出した。

探索的評価項目

朝及び夜の PEF は，各投与期の最終週（Day 14～Day 21）の平均値を算出し，主要評価項目と同じ線形混合効果モデルを用いて解析し，投与間差を算出した。

各投与期の最終週（Day 14～Day 21）でレスキュー薬を使用した被験者数及び各被験者の平均 1 日使用回数を投与別に要約した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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 21.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は発現被験者数とその割合を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，投与別，被験者別，及び測定時点別に一覧を作成し，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当するかどうかを判定した。また，各評価時点の投与別の記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験では，116 名がランダム化され，107 名が試験を完了し，9 名が試験を中止した。中止理由は有害事象が 4 名，服薬の不遵守が 2 名，治験担当医師の判断，被験者又は代諾者の申し出，及び技術上の問題が各 1 名であった。

Table 3-1　被験者の内訳（B2208 試験，全被験者集団）

	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)	QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)	F/S 500/50 µg N = 111 n (%)	Total N = 116 n (%)
ランダム化				116 (100.0)
組み入れ	112 (100.0)	115 (100.0)	111 (100.0)	116 (100.0)
完了	111 (99.1)	109 (94.8)	109 (98.2)	107 (92.2)
中止	1 (0.9)	6 (5.2)	2 (1.8)	9 (7.8)
中止理由				
有害事象	0	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.4)
服薬の不遵守	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)
治験担当医師の判断	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
被験者又は代諾者の申し出	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
技術上の問題	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
中止時の投与期				

	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)	QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)	F/S 500/50 µg N = 111 n (%)	Total N = 116 n (%)
第 1 期	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
第 2 期	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	4 (3.4)
第 3 期	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)

Source：Table 14.1-1.2

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-2 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（116 名）に治験薬が 1 回以上投与され，全員を SAF 及び有効性解析対象集団に含めた。

Table 3-2　　解析対象集団（B2208 試験）

投与群	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)	QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)	F/S 500/50 µg N = 111 n (%)	Total N = 116 n (%)
ランダム化	112 (100.0)	115 (100.0)	111 (100.0)	116 (100.0)
SAF	112 (100.0)	115 (100.0)	111 (100.0)	116 (100.0)
有効性解析対象集団	112 (100.0)	115 (100.0)	111 (100.0)	116 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

全体での年齢の平均値（範囲）は 49.5（18～76）歳であった。性別は男性が 52.6%，女性が 47.4%であり，人種は白人が 91.4%であった（Table 14.1-3.1）。

全体での気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合（平均値）は 62.2%，FEV_1 の可逆性（平均値）は 23.9%であった。ほとんどの被験者（90.5%）が前治療として ICS 及び LABA を服用していた。スクリーニング期に中用量の ICS を服用していた被験者は 74.1%であった（Table 14.1-3.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Day 21 のピーク FEV_1 を Table 3-3 に，ピーク FEV_1 の投与間比較のフォレストプロットを Figure 3-2 に示す。

主要評価項目である Day 21 のピーク FEV_1 について，QVM 高用量又は QVM 中用量の F/S に対する優越性がそれぞれ示され，主要目的が達成された。

ピーク FEV_1（最小二乗平均）の QVM 高用量投与時の投与間差（QVM 高用量－F/S）は 0.172［95%信頼区間：0.137，0.208］L，QVM 中用量投与時の投与間差（QVM 中用量－F/S）は 0.159

［95%信頼区間：0.123，0.195］L であり，いずれも有意差（$p < 0.0001$，線形混合効果モデル）がみられた。

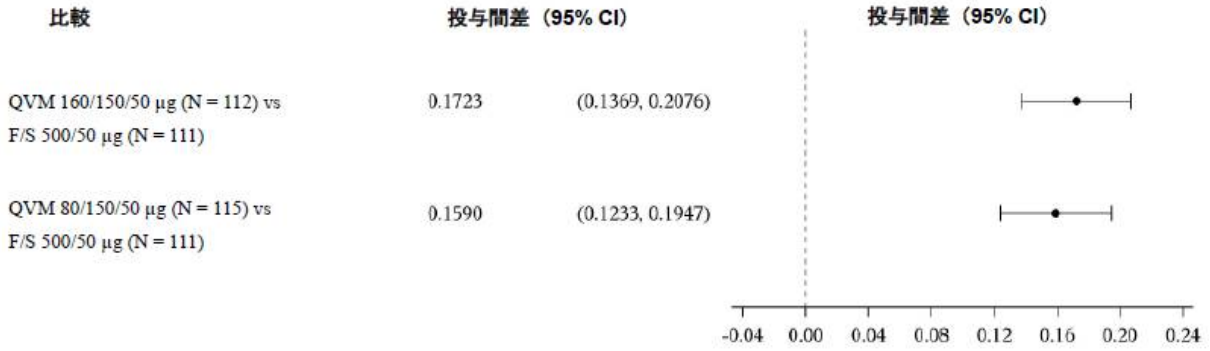
探索的分析として，QVM 高用量投与時と QVM 中用量投与時の Day 21 のピーク FEV_1（最小二乗平均）を比較した結果，投与間差（QVM 高用量－QVM 中用量）は 0.0133［95%信頼区間：−0.0224，0.0489］L（$p = 0.4642$，線形混合効果モデル）であった（Table 14.2-1.5）。

Table 3-3　Day 21 のピーク FEV_1（L）（B2208 試験，有効性解析対象集団）

Test vs Ref.	n Test	n Ref.	LS mean (SE) Test	LS mean (SE) Ref.	投与間差（Test – Ref.） LS mean	SE	95% CI	p-value（片側*）
QVM 160/150/50 µg (N = 112) vs F/S 500/50 µg (N = 111)	110	110	2.792 (0.0750)	2.620 (0.0750)	0.172	0.0179	[0.137, 0.208]	<0.0001
QVM 80/150/50 µg (N = 115) vs F/S 500/50 µg (N = 111)	108	110	2.779 (0.0750)	2.620 (0.0750)	0.159	0.0181	[0.123, 0.195]	<0.0001

Source：Table 14.2-1.1
CI = 信頼区間，n = 欠測値のない被験者数，LS mean = 最小二乗平均，Ref. = Reference，SE = 標準誤差
線形混合効果モデル：投与期，投与，及び投与順を固定効果，被験者を変量効果に含めた。
* 検定は片側有意水準 2.5%で行った。

Figure 3-2　Day 21 のピーク FEV_1（L）の投与間比較のフォレストプロット（B2208 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1
CI = 信頼区間

主要評価項目の感度分析の結果，ピーク FEV_1（最小二乗平均）の投与間差は主要解析の結果と同様であり，主要解析結果の頑健性が示された（Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.6，Table 14.2-1.7）。

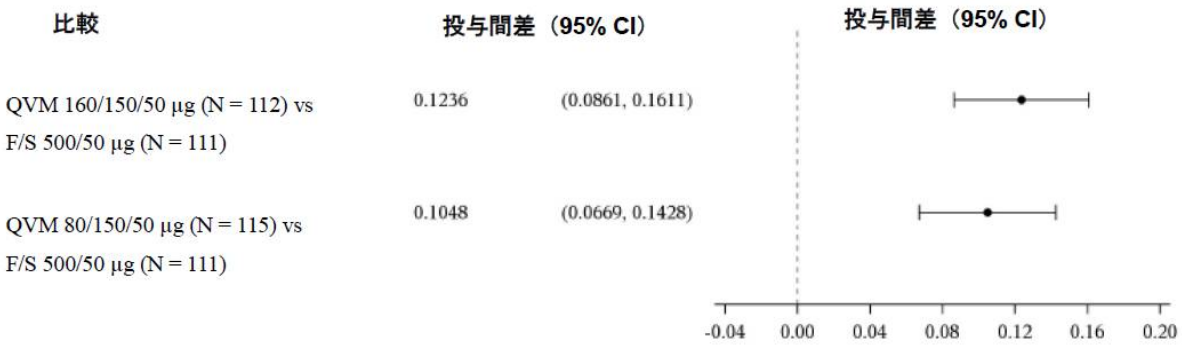
（2）副次評価項目

- トラフ FEV_1

Day 21 のトラフ FEV_1 の投与間比較のフォレストプロットを Figure 3-3 に示す。

Day 21 のトラフ FEV_1 について，QVM 高用量又は QVM 中用量の F/S に対する優越性がそれぞれ示された。トラフ FEV_1（最小二乗平均）の QVM 高用量投与時の投与間差（QVM 高用量－F/S）は 0.124［95%信頼区間：0.0861，0.161］L，QVM 中用量投与時の投与間差（QVM 中用量－F/S）は 0.105［95%信頼区間：0.0669，0.143］L であり，いずれも有意差（$p < 0.0001$，線形混合効果モデル）がみられた（Table 14.2-2.1）。

Figure 3-3　Day 21 のトラフ FEV_1（L）の投与間比較のフォレストプロット（B2208 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1
CI = 信頼区間

- FEV_1 AUC

Day 21 の FEV_1 AUC（FEV_1 AUC5min-1h，FEV_1 AUC5min-4h，及び FEV_1 AUC5min-23h45min）について，QVM 高用量又は QVM 中用量の F/S に対する優越性がそれぞれ示された。F/S 投与時との投与間差は，QVM 中用量投与時に比べて QVM 高用量投与時でわずかに高かった（Table 14.2-2.1）。

FEV_1 AUC5min-1h

FEV_1 AUC5min-1h（最小二乗平均）の QVM 高用量投与時の投与間差（QVM 高用量－F/S）は 0.160［95%信頼区間：0.120，0.201］L，QVM 中用量投与時の投与間差（QVM 中用量－F/S）は 0.131［95%信頼区間：0.0905，0.172］L であり，いずれも有意差（$p < 0.0001$，線形混合効果モデル）がみられた（Table 14.2-2.1）。

FEV_1 AUC5min-4h

FEV_1 AUC5min-4h（最小二乗平均）の QVM 高用量投与時の投与間差（QVM 高用量－F/S）は 0.177［95%信頼区間：0.141，0.213］L，QVM 中用量投与時の投与間差（QVM 中用量－F/S）は 0.159［95%信頼区間：0.123，0.195］L であり，いずれも有意差（$p < 0.0001$，線形混合効果モデル）がみられた（Table 14.2-2.1）。

FEV_1 AUC5min-23h45min

Day 21 の FEV_1 AUC5min-23h45min の投与間比較のフォレストプロットを Figure 3-4 に示す。

FEV_1 AUC5min-23h45min（最小二乗平均）の QVM 高用量投与時の投与間差（QVM 高用量－F/S）は 0.163［95%信頼区間：0.128，0.197］L，QVM 中用量投与時の投与間差（QVM 中用量－F/S）は 0.138［95%信頼区間：0.103，0.173］L であり，いずれも有意差（$p < 0.0001$，線形混合効果モデル）がみられた（Table 14.2-2.1）。

Figure 3-4　Day 21 の FEV_1 AUC5min-23h45min（L）の投与間比較のフォレストプロット（B2208 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1
CI = 信頼区間

（3）探索的評価項目

- PEF

各投与期の最終週（Day 14～Day 21）の PEF について，QVM 高用量又は QVM 中用量の F/S に対する優越性がそれぞれ示され，F/S 投与時との投与間差にいずれも有意差（$p < 0.0001$，線形混合効果モデル）がみられた。PEF（最小二乗平均）の QVM 高用量投与時の投与間差（QVM 高用量－F/S）は，朝の PEF が 31.77 L/min，夜の PEF が 25.76 L/min，1 日全体の PEF が 28.55 L/min であり，QVM 中用量投与時の投与間差（QVM 中用量－F/S）は，朝の PEF が 27.91 L/min，夜の PEF が 20.87 L/min，1 日全体の PEF が 24.39 L/min であった（Table 14.2-3.3）。

- レスキュー薬

各投与期の最終週（Day 14～Day 21）のレスキュー薬の 1 日使用回数（平均値）は，QVM 高用量投与時で 0.56 回，QVM 中用量投与時で 0.76 回，F/S 投与時で 0.74 回であった。QVM 高用量投与時では，F/S 投与時に比べてレスキュー薬の 1 日使用回数が 24%減少し，QVM 中用量投与時では，レスキュー薬の 1 日使用回数は F/S 投与時と同程度であった。一方，レスキュー薬を使用しなかった被験者の割合は，F/S 投与時（45.0%）に比べて QVM 高用量投与時（57.1%）及び QVM 中用量投与時（52.2%）で高かった（Table 14.2-4.2）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間は，投与間で同程度であり，平均値（標準偏差）は，QVM 高用量が 21.4（4.44）日，QVM 中用量が 22.2（2.37）日，F/S が 21.5（4.73）日であった（Table 14.3-4.1）。治験実施計画書からの逸脱が 17 名に認められ，うち誤投与が 2 名に報告された。1 名（被験者番号 1003019）は第 1 期の QVM 高用量投与時に治験薬を 1 日 1 回投与すべきところ，5 日間にわたって 1 日 2 回投与され，3 日間休薬した。1 名（被験者番号 1003015）は治験薬 20 カプセルが見つからず，第 1 期の QVM 中用量の投与を行わなかった（Listing 16.2.2-1.1，Listing 16.2.9-4.1）。いずれの被験者も有効性解析対象集団から除外されなかった。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-4 に示す。

Table 3-4　　有害事象の概要（B2208 試験，SAF）

	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)	QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)	F/S 500/50 µg N = 111 n (%)	Total N = 116 n (%)
有害事象	37 (33.0)	33 (28.7)	42 (37.8)	72 (62.1)
副作用	16 (14.3)	12 (10.4)	16 (14.4)	35 (30.2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.4)

Source：Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.8

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-5 に示す。

全体の有害事象発現率は，62.1%（72/116 名）であった。投与別の有害事象発現率は，QVM 高用量投与時で 33.0%（37/112 名），QVM 中用量投与時で 28.7%（33/115 名），F/S 投与時で 37.8%（42/111 名）であった。

SOC 別で，全体での発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」28.4%であり，次いで「感染症および寄生虫症」20.7%及び「神経系障害」20.7%，「胃腸障害」14.7%，「筋骨格系および結合組織障害」6.9%であった。これらの有害事象（SOC）の投与別の発現率は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が QVM 高用量投与時で 11.6%，QVM 中用量投与時で 8.7%，F/S 投与時で 12.6%（以下同順），「感染症および寄生虫症」が 5.4%，9.6%，8.1%，「神経系障害」が 10.7%，9.6%，11.7%，「胃腸障害」が 8.9%，2.6%，3.6%，「筋骨格系および結合組織障害」が 0%，2.6%，3.6%であった。

PT 別で，全体での発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上）は，頭痛（18.1%），上咽頭炎（12.1%），咳嗽（9.5%）及び発声障害（9.5%）であった。これらの有害事象（PT）の投与別

の発現率は，頭痛が QVM 高用量投与時で 8.9%，QVM 中用量投与時で 8.7%，F/S 投与時で 11.7%（以下同順），上咽頭炎が 2.7%，6.1%，3.6%，咳嗽が 4.5%，2.6%，2.7%，発声障害が 5.4%，0.9%，5.4%であった。

Table 3-5　有害事象発現被験者数・発現率（B2208 試験，SAF）

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)		QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)		F/S 500/50 µg N = 111 n (%)		Total N = 116 n (%)	
合計	37	(33.0)	33	(28.7)	42	(37.8)	72	(62.1)
心臓障害	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.6)
動悸	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
頻脈性不整脈	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
眼障害	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	3	(2.6)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
霧視	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.7)
胃腸障害	10	(8.9)	3	(2.6)	4	(3.6)	17	(14.7)
腹部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.7)
上腹部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
齲歯	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
下痢	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
口内乾燥	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.6)
歯肉出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
悪心	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
歯痛	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.8)	4	(3.4)
嘔吐	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.7)
疲労	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
異物感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
感染症および寄生虫症	6	(5.4)	11	(9.6)	9	(8.1)	24	(20.7)
気管支炎	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.7)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
消化管感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
上咽頭炎	3	(2.7)	7	(6.1)	4	(3.6)	14	(12.1)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.7)
鼻炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
歯膿瘍	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
傷害，中毒および処置合併症	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	4	(3.4)
顔面骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)		QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)		F/S 500/50 µg N = 111 n (%)		Total N = 116 n (%)	
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
臨床検査	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(2.6)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
代謝および栄養障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
食欲減退	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	3	(2.6)	4	(3.6)	8	(6.9)
関節痛	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.7)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.7)
側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(1.7)
神経系障害	12	(10.7)	11	(9.6)	13	(11.7)	24	(20.7)
灼熱感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.7)
頭痛	10	(8.9)	10	(8.7)	13	(11.7)	21	(18.1)
睡眠の質低下	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13	(11.6)	10	(8.7)	14	(12.6)	33	(28.4)
喘息	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	3	(2.6)
咳嗽	5	(4.5)	3	(2.6)	3	(2.7)	11	(9.5)
咽喉乾燥	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
発声障害	6	(5.4)	1	(0.9)	6	(5.4)	11	(9.5)
呼吸困難	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
鼻出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
鼻漏	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.6)
くしゃみ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
咳払い	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
咽喉刺激感	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.4)
ざ瘡	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
神経皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
血管障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)		QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)		F/S 500/50 µg N = 111 n (%)		Total N = 116 n (%)	
高血圧	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

SAF での投与別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 3-6 に示す。

全体の副作用発現率は，30.2%（35/116 名）であった。投与別の副作用発現率は，QVM 高用量投与時で 14.3%（16/112 名），QVM 中用量投与時で 10.4%（12/115 名），F/S 投与時で 14.4%（16/111 名）であった。

全体で 3 名以上にみられた副作用は，発声障害 11 名，咳嗽 8 名，頭痛 6 名，口内乾燥 3 名及び咽喉刺激感 3 名であった。これらの副作用の投与別の発現率は，発声障害が QVM 高用量投与時で 6 名，QVM 中用量投与時で 1 名，F/S 投与時で 6 名（以下同順），咳嗽が 4 名，2 名，2 名，頭痛が 3 名，2 名，3 名，口内乾燥が 1 名，2 名，0 名，咽喉刺激感が 1 名，1 名，1 名であった。

Table 3-6　副作用発現被験者数・発現率（B2208 試験，SAF）

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)		QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)		F/S 500/50 µg N = 111 n (%)		Total N = 116 n (%)	
合計	16	(14.3)	12	(10.4)	16	(14.4)	35	(30.2)
心臓障害	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.7)
動悸	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
頻脈性不整脈	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.7)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
霧視	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃腸障害	2	(1.8)	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(3.4)
口内乾燥	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.6)
歯肉出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
異物感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
感染症および寄生虫症	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	4	(3.4)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.7)
鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
神経系障害	5	(4.5)	2	(1.7)	3	(2.7)	8	(6.9)
灼熱感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

SOC PT	QVM 160/150/50 µg N = 112 n (%)		QVM 80/150/50 µg N = 115 n (%)		F/S 500/50 µg N = 111 n (%)		Total N = 116 n (%)	
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
頭痛	3	(2.7)	2	(1.7)	3	(2.7)	6	(5.2)
睡眠の質低下	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10	(8.9)	7	(6.1)	11	(9.9)	25	(21.6)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(1.7)
咳嗽	4	(3.6)	2	(1.7)	2	(1.8)	8	(6.9)
咽喉乾燥	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
発声障害	6	(5.4)	1	(0.9)	6	(5.4)	11	(9.5)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
鼻出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
咳払い	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
咽喉刺激感	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
ざ瘡	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source：Table 14.3.1-1.8

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。全体での高度の有害事象の発現率は 1.7%（2/116 名）であり，QVM 中用量投与時の 1 名に疲労，F/S 投与時の 1 名に消化管感染が認められた（Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，QVM 中用量投与時の 3 名（頻脈性不整脈，下痢，及び喘息，各 1 名）及び F/S 投与時の 1 名（喘息）に認められた（Table 14.3.1-1.7）。QVM 中用量投与時の頻脈性不整脈及び F/S 投与時の喘息はいずれも治験薬との関連は否定されなかった。QVM 中用量投与時の頻脈性不整脈は薬物療法により回復し，QVM 中用量投与時の下痢及び F/S 投与時の

喘息は処置せず回復した。QVM 中用量投与時の喘息に対して薬物療法が実施されたが，治験薬の投与中止時に未回復であった（Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外への変動は認められたが，懸念する徴候や臨床的に意味のある変動ではなかった。有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値は，F/S 投与時の 1 名に軽度の白血球数減少が認められた。白血球数減少は治験薬との関連を否定できると判断され，処置は行われず，試験終了時の最終評価で未回復であった（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，基準範囲外への変動は認められたが，懸念する徴候や臨床的に意味のある変動ではなく，有害事象として報告された又は臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.2）。

3）尿検査

尿検査パラメータの基準範囲外への変動が認められた被験者の割合は少なく，臨床的に意味のある変動はみられなかった。有害事象として，QVM 高用量投与時の 1 名に中等度の尿中ブドウ糖陽性が試験終了時の最終評価で報告されたが，当該被験者の試験終了時の尿中ブドウ糖濃度はスクリーニング時と同じであった（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）では，F/S 投与時の 1 名以外に基準範囲外への臨床的に顕著な変動はみられず，F/S 投与時の 1 名に認められたバイタルサインの変動は有害事象（中等度の心拍数増加）として報告された。当該事象は治験薬との関連は否定されず，試験終了時の最終評価で回復していた（Listing 16.2.7-1.1）。

2）心電図

心電図では，QVM 中用量投与時の 1 名以外に臨床的に重要な異常はみられず，QVM 中用量投与時の 1 名に認められた心電図異常は有害事象（頻脈性不整脈）として報告され，当該被験者は試験を中止した（Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.9-2.1）。

3.2.9 B2209 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.2-9-B2209 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, repeat dose cross-over study to assess the bronchodilator effects of once daily QVM149 following morning or evening dosing for 14 days compared to placebo in patients with asthma

治験実施医療機関

計 5 医療機関（ドイツ，オランダ）

試験期間

2017 年 6 月 26 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 2 月 24 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，MF），インダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール），及びグリコピロニウム臭化物（以下，グリコピロニウム）の 3 剤配合剤（以下，QVM）を 1 日 1 回吸入投与したときの気管支拡張作用に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響をプラセボと比較評価する。

副次目的

- QVM を 1 日 1 回吸入投与したときのトラフ 1 秒量（forced expiratory volume in one second, FEV_1）に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響をプラセボと比較評価する。
- QVM を 1 日 1 回吸入投与したときの平均ピークフロー（peak expiratory flow，PEF）に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響をプラセボと比較評価する（投与はすべて Concept1 で行う）。
- 各投与期に 2 週間，QVM を朝又は夕投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

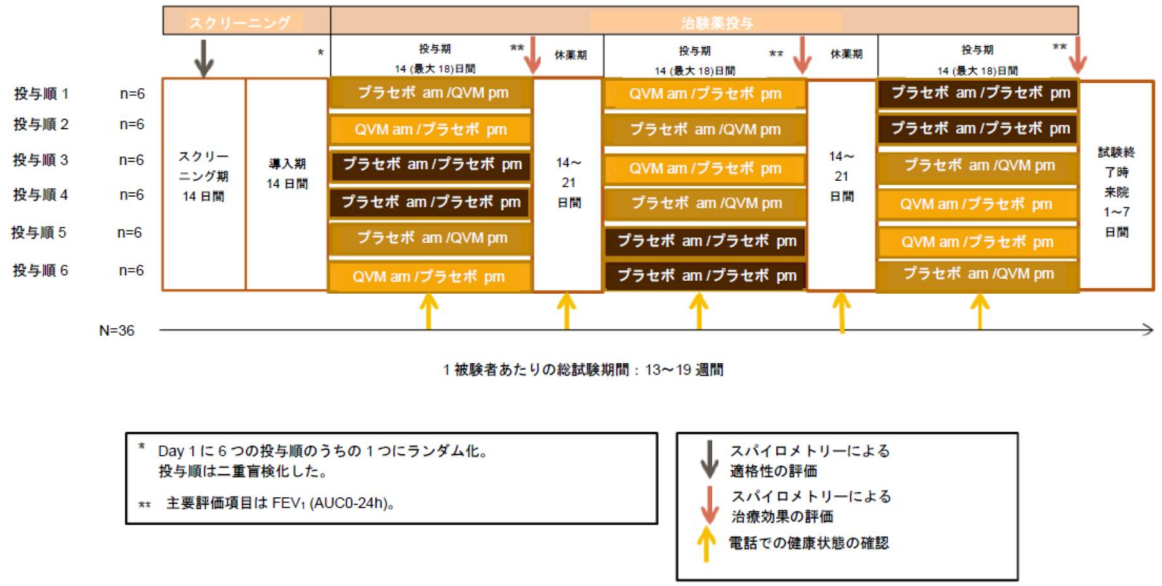
- QVM を 1 日 1 回吸入投与したときのスパイロメトリー項目に及ぼす投与時間（朝又は夕）の影響を探索的にプラセボと比較評価する（投与はすべて Concept1 で行う）。
- 探索的に DNA 評価を実施し，薬物の体内動態，薬物代謝，薬物輸送，薬物標的経路，又はその他の重要な遺伝経路に関連のある遺伝子上の個体変異による治験薬 QVM の有効性への影響を検討する。

試験方法

本試験は，喘息患者を対象とした，ランダム化，二重盲検，6 投与順，3 投与期からなるクロスオーバー，プラセボ対照比較試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。本試験では，QVM を Concept1 で 1 日 1 回 14 日間朝又は夕投与したときの有効性，安全性，及び忍容性をプラセボと比較評価した。本試験は，スクリーニング期（14 日間），導入期（14 日間），及び投与期（投与期 1～3，各 14 日間）から構成された。

スクリーニング期に被験者の適格性を確認後，導入期に移行した。導入期に，それまで使用していた喘息薬を中止するよう指示し，治験期間を通して使用するレスキュー薬として，短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting beta-2 agonist，SABA）を提供した。導入期に移行してから約 7 日後に来院するよう指示し，PEF 測定及びレスキュー薬の使用記録の確認を行い，安全性評価のための採血を行った。投与期 1 の Day 1 の投与前にベースライン評価を実施し，適格性を確認した後，被験者を投与順 1～6 のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比でランダム化した（Table 3-1）。各投与順は 3 つの二重盲検投与期で構成され，各投与期に QVM 又はプラセボを 1 日 2 回投与した。各投与期間の休薬は 14～21 日間とした。

Figure 3-1　　試験デザイン（B2209 試験）



Source：Figure 9-1

Table 3-1 投与順（B2209 試験）

	投与期 1	投与期 2	投与期 3
投与順 1	投与 A	投与 B	投与 C
投与順 2	投与 B	投与 A	投与 C
投与順 3	投与 C	投与 B	投与 A
投与順 4	投与 C	投与 A	投与 B
投与順 5	投与 A	投与 C	投与 B
投与順 6	投与 B	投与 C	投与 A

Source：Table 9-3

投与 A：プラセボ朝投与，QVM 夕投与，投与 B：QVM 朝投与，プラセボ夕投与，投与 C：プラセボ朝投与，プラセボ夕投与

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：36 名

目標完了被験者数：30 名

被験者数設定の根拠

目標被験者数は，主要評価項目の FEV_1 の 24 時間の曲線下面積（AUC0-24h）の加重平均に基づき算出した。30 名（1 投与順あたり 5 名）の完了例で，2 週間投与後の FEV_1（AUC0-24h）における QVM 夕投与又は朝投与とプラセボとの加重平均での投与間差の両側 90%信頼区間は，観測された平均値での投与間差から最大 88 mL を超えない信頼区間となるようにした。この算出では，FEV_1（AUC0-24h）の加重平均の被験者内標準偏差を 200 mL（HZA114624 試験の結果に基づき設定）と仮定した。脱落率最大 20%，6 投与順への割付け被験者数が同数として，少なくとも 30 名の治験完了例を得るために，目標被験者数を 36 名と設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上の男女
- 医師により喘息と診断された患者
- 低用量又は中用量の吸入ステロイドを連日投与されており，スクリーニング期（Visit 1）前 4 週間以上にわたって用法・用量が一定している患者
- スクリーニング期（Visit 1）に，FEV_1（気管支拡張薬投与前）が予測正常値の 60%以上 100%未満の患者
- スクリーニング期（Visit 1）に，可逆性検査でサルブタモール／アルブテロール 400 µg/360 µg（又は同等量）投与後，12%以上かつ 200 mL 以上の FEV_1 増加が認められる患者

用量及び投与方法

本試験では，Concept1 を用いて 1 日 2 回（朝，夕），以下の投与を行った。

- QVM（MF／インダカテロール／グリコピロニウム：80/150/50 μg）を 1 日 1 回朝投与（及び対応するプラセボを夕投与）
- QVM を 1 日 1 回夕投与（及び対応するプラセボを朝投与）
- プラセボを朝及び夕投与

投与（観察）期間

投与期 1～3：各 14～18 日間，次の投与期まで 14～21 日間休薬

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

14 日間の QVM 朝投与，QVM 夕投与及びプラセボ投与後の FEV_1（AUC0-24h）の加重平均

（2）副次評価項目

- 最後の夕投与又は最後から 2 番目の朝投与約 24 時間後の FEV_1
- 3 つの投与期の Day 2～Day 14 の朝及び夜の平均 PEF

（3）探索的評価項目

- 投与期終了時の 3 秒量（FEV_3），6 秒量（FEV_6），努力肺活量（forced vital capacity, FVC）の 25%から 75%の間の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC，$FEF_{25-75\%}$）及びその派生パラメータ（FEV_1/FVC，FEV_1/FEV_6，FEV_3/FVC，FEV_3/FEV_6，1 − (FEV_3/FVC)，1 − (FEV_6/FVC)）
- DNA 評価については，探索目的であることより，特定の評価項目は事前に設定しなかった。

安全性

有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，心電図

PK

該当なし

PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- 有効性解析対象集団：治験薬が 1 回以上投与され，有効性データに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく，評価可能な有効性データを有するすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目

24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均に対し，線形混合効果モデルを用いて解析し，投与期，投与（QVM 朝投与，QVM 夕投与，及びプラセボ投与），及び投与順を固定効果，被験者を変量効果としてモデルに含めた。

事前に計画した補助的解析として，Day 14 夕投与後 24 時間の FEV_1 に対し，反復測定モデルを用いた解析を実施し，24 時間の気管支拡張作用に対する平均投与効果を評価した。欠損値が他の観測データに依存する（Missing at Random）場合，推定値を有効とした。

感度分析として，Day 14 又は Day 15 の投与が許容時間外であった被験者及び許容時間外に肺活量を測定した被験者を除外した部分集団を対象とした解析を実施した。

副次評価項目

朝及び夕のトラフ FEV_1（L）を，主要評価項目と同じモデルを用いて解析した。投与期，投与（QVM 朝投与，QVM 夕投与，及びプラセボ投与），及び投与順を固定効果，被験者を変量効果としてモデルに含めた。

朝及び夜の PEF（L/min）それぞれについて解析した。被験者ごとに各投与期の Day 2～Day 14 の朝又は夜の平均 PEF を算出し，主要評価項目と同じモデルを用いて解析した。

FEV_1 に対する朝投与及び夕投与の残存効果を直接比較するため，最後の夕投与又は最後から 2 番目の朝投与の約 24 時間後のトラフ FEV_1（L）を用いて，事後の補助的解析を実施した。また，Day 2～Day 14 の平均 PEF に対する朝投与及び夕投与の影響を直接比較するため，同様の事後解析も実施した。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。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 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。本書では，治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に集計した。特に記載のない限り，有害事象は SOC 別，PT 別で示し，ある投与期に発現した有害事象が次の投与期まで継続していた場合，最初に発現

した投与期でのみ集計した。同一被験者が同一有害事象を複数回発現した場合，各 SOC 及び各投与期で 1 名と集計した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，測定値について記述統計量を用いて投与別及び来院別に要約した。その他の安全性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験では，37 名がランダム化され，このうち，35 名が投与期 1 を完了した。プラセボにランダム化された 2 名が投与期 1 の Day 15 又は Day 22 に被験者又は代諾者の申し出のため試験を中止した。投与期 2 に移行した 35 名全員が投与期 2 を完了し，このうち，34 名が投与期 3 に移行した。1 名が有害事象の喘息の増悪のため，投与期 3 に移行前に試験を中止した。投与期 3 に移行した 34 名全員が投与期 3 を完了した。

Table 3-2 被験者の内訳（B2209 試験，SAF）

	QVM 朝投与 n (%)	QVM 夕投与 n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
投与期 1	N=12	N=13	N=12	N=37
完了	12 (100.0)	13 (100.0)	10 (83.3)	35 (94.6)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (5.4)
主な中止理由				
被験者又は代諾者の申し出による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (5.4)
投与期 2	N=13	N=10	N=12	N=35
完了	13 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	35 (100.0)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与期 3	N=10	N=12	N=13	N=35
完了	10 (100.0)	12 (100.0)	12 (92.3)	34 (97.1)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.9)
主な中止理由*				
有害事象*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)*	1 (2.9)

*被験者 1002008 は 2017 年 12 月 21 日に投与期 2（QVM 夕投与）を完了し，続く休薬期に喘息の増悪（有害事象名［基本語］：喘息）が認められ，試験中止に至った。この中止は，投与期 2 の後の投与期 3 の初日に記録されたため，形式上投与期 3 での中止として扱われたが，当該被験者は投与期 3 の投与は受けなかった。当該事象の時間的経過から，当該有害事象の発現は投与期 2 の QVM 夕投与時として扱われた。

Source：Table 14.1-1.2

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化され治験薬を投与された全 37 名を SAF に含めた。有効性データに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく，評価可能な有効性データを有していた全 37 名を有効性解析対象集団に含めた。

Table 3-3　　解析対象集団（B2209 試験，すべての被験者）

	A / B / C N=7 n (%)	B / C / A N=6 n (%)	C / A / B N=6 n (%)	B / A / C N=6 n (%)	A / C / B N=6 n (%)	C / B / A N=6 n (%)	合計 N=37 n (%)
ランダム化された被験者	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)
安全性解析対象集団（SAF）	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)
有効性解析対象集団	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1

A： プラセボ朝投与，QVM 夕投与，B：QVM 朝投与，プラセボ夕投与，C：プラセボ朝及び夕投与

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF での年齢［平均値（最小値～最大値）］は 43.5（18～72）歳であった。過半数の被験者が男性（56.8%），白人（94.6%）であり，body mass index（BMI）［平均値（標準偏差）］は，26.2（4.67）kg/m^2 であった。気管支拡張薬投与前 FEV_1（平均値，以下同様）が 2.88 L，気管支拡張薬投与後 FEV_1 が 3.39 L であり，サルブタモール／アルブテロールに対する可逆性は 18.9%であった。大部分の被験者（83.8%）がスクリーニング時に低用量の吸入ステロイドを使用していた（Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

主要解析

14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均を Table 3-4 に，24 時間 FEV_1（L）（AUC0-24h）の加重平均の投与間差及び 90%信頼区間のフォレストプロットを Figure 3-2 に示す。

QVM 朝投与，QVM 夕投与いずれの場合でも，プラセボと比較して，14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均に改善が認められた。QVM 朝投与又は QVM 夕投与とプラセボとの差（QVM 朝投与又は夕投与－プラセボ）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，それぞれ 0.610（0.538，0.681）L，0.615（0.544，0.687）L であった。

気管支拡張作用に対する投与時間（朝又は夕）の明らかな影響は認められなかった。14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均の QVM 朝投与と QVM 夕投与との差（QVM 朝投与－QVM 夕投与）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，-0.0057（-0.0760，0.0647）L であった。

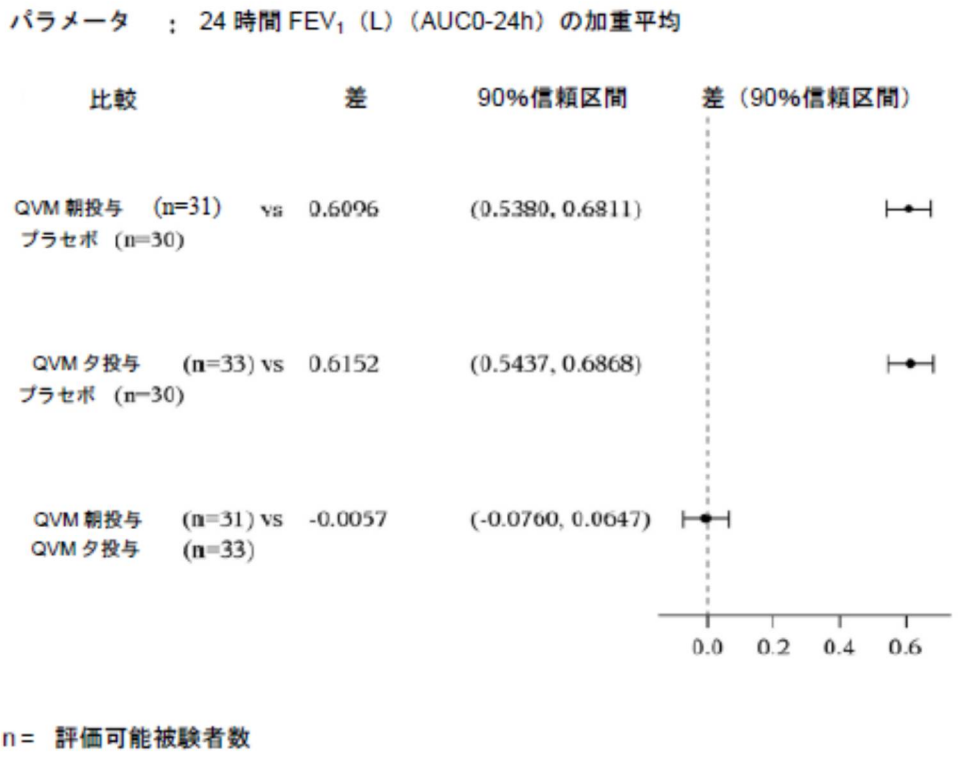
Table 3-4 14 日間の QVM 朝投与，QVM 夕投与及びプラセボ投与後の 24 時間 FEV1（L）（AUC0-24h）の加重平均（B2209 試験，有効性解析対象集団）

	評価可能被験者数		最小二乗平均 (90% CI) [SE]		投与間差 (Test vs Ref.)		
Test と Ref.の比較	Test	Ref.	Test	Ref.	差 (Test - Ref.)	SE	90% CI
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	31	30	3.43 (3.17, 3.69) [0.152]	2.82 (2.56, 3.08) [0.153]	0.610	0.0428	(0.538, 0.681)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	33	30	3.44 (3.18, 3.69) [0.152]	2.82 (2.56, 3.08) [0.153]	0.615	0.0428	(0.544, 0.687)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	31	33	3.43 (3.17, 3.69) [0.152]	3.44 (3.18, 3.69) [0.152]	-0.0057	0.0420	(-0.0760, 0.0647)

Source：Table 14.2-1.1

CI = 信頼区間，SE = 標準誤差，Ref. = Reference

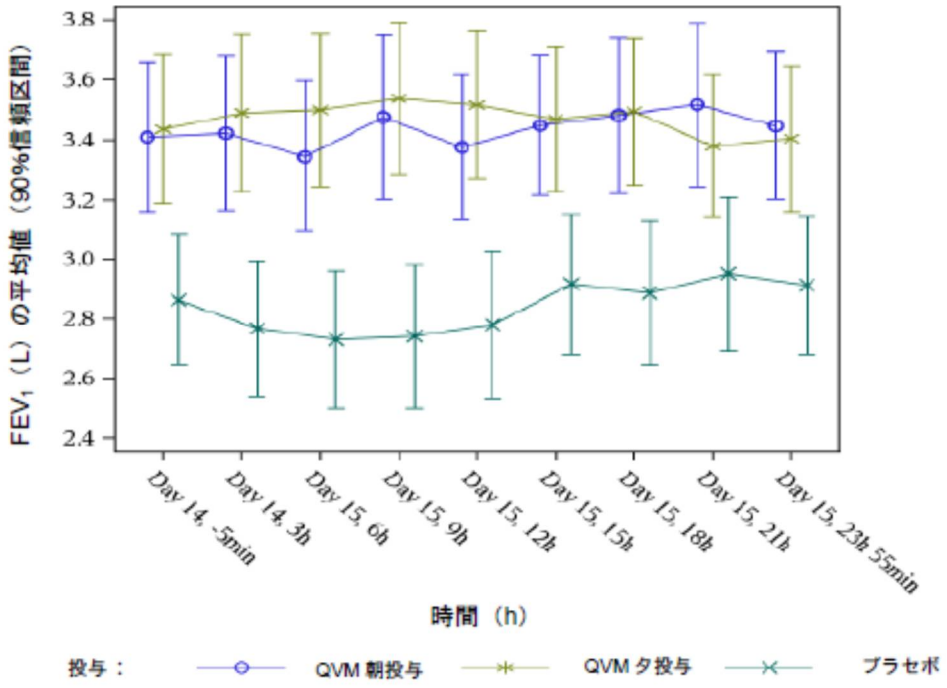
Figure 3-2 24 時間 FEV_1（L）（AUC0-24h）の加重平均の投与間差及び 90%信頼区間のフォレストプロット（B2209 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

14 日間の QVM 夕投与後の FEV_1（L）の平均値（90%信頼区間）の 24 時間にわたる推移を Figure 3-3 に示す。FEV_1（L）の平均値を指標とした 24 時間にわたる気管支拡張作用は，QVM 朝投与と QVM 夕投与で同様であった。

Figure 3-3　14 日間の QVM 夕投与後の FEV_1（L）の平均値（90%信頼区間）の 24 時間にわたる推移（B2209 試験，有効性解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.3

24 時間のスパイロメトリー評価中にレスキュー薬を使用した場合，レスキュー薬使用後のデータは解析から除外することとした。スパイロメトリー評価前 6 時間以内にレスキュー薬を使用した場合，スパイロメトリーの全データを解析から除外することとした。

補助的解析

Day 14 夕投与後の 24 時間の FEV_1 に対し，反復測定モデルを用いて，24 時間の気管支拡張作用に対する平均投与効果を評価した。QVM 朝投与，QVM 夕投与いずれの場合でも，プラセボと比較して，14 日間投与後の 24 時間の FEV_1 の平均値に改善が認められた。QVM 朝投与又は QVM 夕投与のプラセボとの差（QVM 朝投与又は夕投与－プラセボ）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，それぞれ 0.611（0.541，0.680）L，0.602（0.532，0.672）L であった（Table 14.2-1.6）。

QVM 朝投与と QVM 夕投与で，14 日間投与後の 24 時間の FEV_1 の平均値に臨床的に意味のある差は認められなかった。QVM 朝投与と QVM 夕投与との差（QVM 朝投与－QVM 夕投与）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，0.0087（-0.0604，0.0778）L であった（Table 14.2-1.6）。

欠損値が観測データに依存する場合，推定値を有効とした際の結果は，主要解析と同様であり，欠測値の取扱いに関する主要解析の頑健性が示された。

感度分析

主要解析結果の頑健性を評価するために，Day 14 又は Day 15 の投与が許容時間外であった被験者及び許容時間外に肺活量を測定した被験者を除外した感度分析を実施した。QVM 朝投与で 1 名，プラセボで 4 名が除外された結果，14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均の QVM 朝投与と QVM 夕投与との差（QVM 朝投与－QVM 夕投与）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，-0.0112（-0.0842，0.0617）L であり，主要解析と同様の結果であった（Table 14.2-1.2）。

QVM 朝投与，QVM 夕投与いずれの場合でも，プラセボと比較して， 14 日間投与後の 24 時間 FEV_1（AUC0-24h）の加重平均に改善が認められた。QVM 朝投与又は QVM 夕投与のプラセボとの差（QVM 朝投与又は夕投与－プラセボ）の最小二乗平均（90%信頼区間）は，それぞれ 0.599（0.520，0.678）L，0.610（0.532，0.688）L であった（Table 14.2-1.2）。

（2）副次評価項目

14 日間投与後の朝又は夕のトラフ FEV_1（L）を Table 3-5 に，14 日間投与後の朝又は夜の平均 PEF を Table 3-6 に示す。

トラフ FEV_1 及び平均 PEF の結果は，主要評価項目の解析結果と同様であり，QVM の投与時間（朝又は夕）の影響は認められなかった。事後解析として，QVM の朝投与と夕投与で，投与 24 時間後の FEV_1（L）及び平均 PEF を直接比較した結果，いずれの項目でも QVM 朝投与と夕投与の差は認められなかった。この結果は副次評価項目の計画された解析結果と同様であった（Table 14.2-2.3）。

Table 3-5 14 日間投与後の朝又はタのトラフ FEV_1（L）（B2209 試験，有効性解析対象集団）

Test と Ref.の比較	評価可能被験者数		最小二乗平均 (90% CI) [SE]		投与間差 (Test vs Ref.)		
	Test	Ref.	Test	Ref.	差 (Test-Ref.)	SE	90% CI
朝のトラフ FEV_1 (L)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	34	30	3.37 (3.12, 3.63) [0.150]	2.75 (2.50, 3.01) [0.151]	0.621	0.0521	(0.534, 0.708)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	34	30	3.49 (3.23, 3.74) [0.150]	2.75 (2.50, 3.01) [0.151]	0.735	0.0526	(0.647, 0.823)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	34	34	3.37 (3.12, 3.63) [0.150]	3.49 (3.23, 3.74) [0.150]	-0.114	0.0496	(-0.197, -0.0311)
夕のトラフ FEV_1 (L)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	30	3.44 (3.19, 3.69) [0.149]	2.88 (2.63, 3.14) [0.150]	0.555	0.0497	(0.472, 0.638)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	33	30	3.37 (3.11, 3.62) [0.150]	2.88 (2.63, 3.14) [0.150]	0.481	0.0512	(0.396, 0.567)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	35	33	3.44 (3.19, 3.69) [0.149]	3.37 (3.11, 3.62) [0.150]	0.0737	0.0480	(-0.0065, 0.154)

Source：Table 14.2-2.1

CI = 信頼区間，SE = 標準誤差，Ref. = Reference

朝のトラフ FEV_1 は，各被験者で，Day 14 夕投与から 12 時間経過し，Day 15 朝投与の前に測定した FEV_1 と定義した。

タのトラフ FEV_1 は，各被験者で，Day 14 夕投与から 23 時間 55 分経過した Day 15 に測定した FEV_1 と定義した。

Table 3-6 14 日間投与後の朝又は夜の平均 PEF（L/min）（B2209 試験，有効性解析対象集団）

Test と Ref.の比較	評価可能被験者数		最小二乗平均 (90% CI) [SE]		投与間差 (Test vs Ref.)		
	Test	Ref.	Test	Ref.	差 (Test-Ref.)	SE	90% CI
朝の平均 PEF (L/min)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	490 (456, 523) [19.8]	418 (384, 451) [19.7]	72.1	6.49	(61.3, 82.9)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	504 (471, 538) [19.8]	418 (384, 451) [19.7]	86.9	6.50	(76.1, 97.8)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	35	35	490 (456, 523) [19.8]	504 (471, 538) [19.8]	-14.8	6.43	(-25.6, -4.1)
夜の平均 PEF (L/min)							
QVM 朝投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	522 (489, 555) [19.7]	449 (416, 482) [19.7]	73.1	6.69	(61.9, 84.2)
QVM 夕投与 (Test) vs プラセボ (Ref.)	35	36	508 (474, 541) [19.7]	449 (416, 482) [19.7]	58.7	6.70	(47.5, 69.9)
QVM 朝投与 (Test) vs QVM 夕投与 (Ref.)	35	35	522 (489, 555) [19.7]	508 (474, 541) [19.7]	14.4	6.63	(3.3, 25.5)

Source：Table 14.2-2.1

CI = 信頼区間，SE = 標準誤差，Ref. = Reference

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

組み入れられた全 37 名が治験開始時にランダム化された投与順に従って投与期 1 に治験薬を投与された。投与期 2 に 35 名が治験薬を投与され，投与期 3 に 34 名が治験薬を投与された。

（2）有害事象

有害事象の概要を Table 3-7 に示す。

Table 3-7　有害事象の概要（B2209 試験，SAF）

	QVM 朝投与 N=35 nE, nS (%)	QVM 夕投与 N=35 nE, nS (%)	プラセボ N=36 nE, nS (%)	合計 N=37 nE, nS (%)
有害事象	21, 18 (51.4)	36, 23 (65.7)	22, 18 (50.0)	79, 32 (86.5)
軽度の有害事象	15, 12 (34.3)	22, 17 (48.6)	15, 13 (36.1)	52, 25 (67.6)
中等度の有害事象	6, 6 (17.1)	12, 7 (20.0)	7, 6 (16.7)	25, 16 (43.2)
高度の有害事象	0, 0 (0.0)	2, 2 (5.7)	0, 0 (0.0)	2, 2 (5.4)
副作用	7, 7 (20.0)	13, 10 (28.6)	6, 5 (13.9)	26, 16 (43.2)
重篤な有害事象	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0, 0 (0.0)	1, 1* (2.9)	0, 0 (0.0)	1, 1 (2.7)
投与中止に至った副作用	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-1.9, Listing 16.2.7-1.1

nE = 当該カテゴリーでの有害事象発現数，nS = 当該カテゴリーでの有害事象発現例数

%は被験者数（N）を基に算出した。

*被験者 1002008 は 2017 年 12 月 21 日に投与期 2（QVM 夕投与）を完了し，続く休薬期に喘息の増悪（有害事象名［基本語］：喘息）が認められ，試験中止に至った。この中止は，投与期 2 の後の投与期 3 の初日に記録されたため，形式上投与期 3 での中止として扱われたが，当該被験者は投与期 3 の投与は受けなかった。当該事象の時間的経過から，当該有害事象の発現は投与期 2 の QVM 夕投与時として扱われた。

1）有害事象

SAF での投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-8 に示す。

SAF 全体（37 名）で 32 名（86.5%）に有害事象が発現した。投与別の有害事象発現率は，QVM 朝投与で 51.4%（18/35 名），QVM 夕投与で 65.7%（23/35 名），プラセボで 50.0%（18/36 名）であった。SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（48.6%，18/37 名），次いで「感染症および寄生虫症」（37.8%，14/37 名），「神経系障害」（27.0%，10/37 名）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（合計で発現率 5%超）は，頭痛（27.0%，10/37 名），上咽頭炎（21.6%，8/37 名），口腔咽頭痛（18.9%，7/37 名），咳嗽（10.8%，4/37 名），発声障害（10.8%，4/37 名），喘息（8.1%，3/37 名），咳払い（5.4%，2/37 名）であった。

Table 3-8 有害事象発現被験者数・発現率（B2209 試験，SAF）

SOC PT	QVM 朝投与 N=35 n (%)	QVM 夕投与 N=35 n (%)	プラセボ N=36 n (%)	合計 N=37 n (%)
合計	18 (51.4)	23 (65.7)	18 (50.0)	32 (86.5)
心臓障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
頻脈	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼充血	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃腸障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.4)
消化不良	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
感染症および寄生虫症	2 (5.7)	9 (25.7)	5 (13.9)	14 (37.8)
細菌性食中毒	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
消化管感染	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
上咽頭炎	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (13.9)	8 (21.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
挫傷	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
臨床検査	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	3 (8.1)
背部痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)
神経系障害	5 (14.3)	3 (8.6)	7 (19.4)	10 (27.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)
頭痛	5 (14.3)	3 (8.6)	7 (19.4)	10 (27.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (25.7)	11 (31.4)	5 (13.9)	18 (48.6)
喘息	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	3 (8.1)
咳嗽	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.8)	4 (10.8)

SOC PT	QVM 朝投与 N=35 n (%)	QVM 夕投与 N=35 n (%)	プラセボ N=36 n (%)	合計 N=37 n (%)
発声障害	2 (5.7)	3 (8.6)	1 (2.8)	4 (10.8)
気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)
鼻閉	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (8.6)	4 (11.4)	2 (5.6)	7 (18.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼻漏	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
咳払い	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.4)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (5.4)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.7)

Source：Table 14.3.1-1.1

2）副作用

SAF 全体（37 名）で 16 名（43.2%）に副作用が発現した。投与別の副作用発現率は，QVM 朝投与で 20.0%（7/35 名），QVM 夕投与で 28.6%（10/35 名），プラセボで 13.9%（5/36 名）であった（Table 3-7）。

3）重症度別の有害事象

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。2 件の高度の有害事象，インフルエンザ及び細菌性食中毒が，QVM 夕投与で認められた（Listing 16.2.7-1.1）。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験で，重篤な有害事象の報告はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

1 名が中等度の喘息の増悪（有害事象名［基本語］：喘息）により投与及び試験中止に至った。本事象に対しプレドニゾロンが投与された。本事象は，治験薬との関連が否定され，最終観察時に継続していた。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

3）尿検査

尿検査では，基準範囲外の検査値は認められたが，臨床的に重要な異常値はなかった（Listing 14.3.4-1.1）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインでは，試験期間を通して臨床的に重要な変化はみられなかった（Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

QTcF 450 ms 超が，1 名で Day 30 及び Day 73 に認められたが，いずれの場合もベースラインからの変動は 30 ms 未満であり，臨床的に重要な変動ではないと判断された（Listing 16.2.9-2.1）。