

# 審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日  
医薬局医薬品審査管理課

|           |                                             |
|-----------|---------------------------------------------|
| [販 売 名]   | ビレーズトリ14.4エアロスフィア56吸入、同14.4エアロス<br>フィア120吸入 |
| [一 般 名]   | ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフ<br>マル酸塩水和物       |
| [申 請 者 名] | アストラゼネカ株式会社                                 |
| [申請年月日]   | 令和7年9月18日                                   |

[審議結果]

令和8年7月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和 8 年 7 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名] ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入、同 14.4 エアロスフィア 120 吸入  
[一 般 名] ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物  
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 18 日  
[剤形・含量] 1 回噴霧中にブデソニドを 160 µg、グリコピロニウム臭化物を 18.0 µg（グリコピロニウムとして 14.4 µg）及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0 µg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 µg）含有する吸入エアゾール剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の成人及び 12 歳以上の小児における気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能又は効果]

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

### [用法及び用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320 µg、グリコピロニウムとして 28.8 µg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 24 日

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

## 申請品目

- [販 売 名] ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入、同 14.4 エアロスフィア 120 吸入  
[一 般 名] ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物  
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 18 日  
[剤形・含量] 1 回噴霧中にブデソニドを 160 µg、グリコピロニウム臭化物を 18.0 µg（グリコピロニウムとして 14.4 µg）及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0 µg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 µg）含有する吸入エアゾール剤

## [申請時の効能・効果]

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

## [申請時の用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320 µg、グリコピロニウムとして 28.8 µg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。

## [目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 3  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 4  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 4  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 4  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 4  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 7  |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 35 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                        | 35 |
| 10. その他 .....                                        | 36 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入及び同 14.4 エアロスフィア 120 吸入（本剤）は、吸入ステロイド薬（ICS）であるブデソニド（BUD）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（GLY）及び長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（FM）を含有する吸入エアゾール剤である。本邦において、本剤と同一の吸入器かつ同一の有効成分で、1 噴霧で放出される液量中の有効成分が GLY のみ半量であるビレーズトリエアロスフィア 56 吸入及び同エアロスフィア 120 吸入<sup>1)</sup>（既承認製剤）が、2019 年 6 月に慢性閉塞性肺疾患（COPD）に係る効能・効果で承認されている。なお、本邦では、申請者を製造販売業者とし、BUD、GLY 又は FM を有効成分として含有する吸入剤として表 1 に示す品目が製造販売承認されている。

表 1 申請者が製造販売承認を取得している BUD、GLY 又は FM を有効成分として含有する吸入剤

| 販売名                                | 有効成分       | 剤形       | 適応疾患          | 承認時期                      |
|------------------------------------|------------|----------|---------------|---------------------------|
| パルミコート 100 $\mu$ g タービュヘイラー112 吸入他 | BUD        | 吸入粉末剤    | 気管支喘息         | 1999 年 6 月                |
| パルミコート吸入液 0.25 mg 他                | BUD        | 吸入用懸濁剤   | 気管支喘息         | 2006 年 7 月                |
| シムビコートタービュヘイラー30 吸入他               | BUD/FM     | 吸入粉末剤    | 気管支喘息<br>COPD | 2009 年 10 月<br>2012 年 8 月 |
| オーキシス 9 $\mu$ g タービュヘイラー28 吸入他     | FM         | 吸入粉末剤    | COPD          | 2012 年 6 月                |
| ビベスピエアロスフィア 120 吸入                 | GLY/FM     | 吸入エアゾール剤 | COPD          | 2019 年 6 月                |
| ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入他               | BUD/GLY/FM | 吸入エアゾール剤 | COPD          | 2019 年 6 月                |

気管支喘息（喘息）は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄による喘鳴、呼吸困難、胸苦しさ、咳嗽等の臨床症状で特徴付けられる疾患であり（JGL2024）、本邦における患者数は 185.7 万人と推計されている（令和 5 年患者調査（厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室））。喘息治療は ICS による治療を基本とした段階的な長期管理プランが推奨されており、患者の重症度に応じて治療ステップが選択され、治療下のコントロール状態に応じて ICS 用量の調節、及び LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬又はテオフィリン徐放製剤を併用することとされている<sup>2)</sup>。また、これらの治療でコントロール不良な患者に対しては、生物製剤や経口ステロイド薬（OCS）の使用等を考慮することとされている（JGL2024、JPGL2023）。

喘息治療において、ICS、LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は医療現場において汎用されており、本邦では成人喘息患者に対する ICS/LAMA/LABA 配合剤として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、及びモメタゾンフランカルボン酸エステル／GLY／インダカテロール酢酸塩の吸入粉末剤の配合剤が承認されている。また、本邦では、単剤配合剤を問わず、小児喘息に対して承認されている LAMA はない。本剤は、ICS/LAMA/LABA 配合剤の吸入エアゾール剤を希望する成人喘息患者、及び ICS/LAMA/LABA の 3 剤併用投与を必要とする 12 歳以上の小児喘息患者に対する新たな治療選択肢を提供することを目的として、開発が行われた。

本剤の喘息に対する臨床開発は、2015 年 5 月より開始され、今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、本剤は喘息に対して、2026 年 4 月に米国で承認され、2026 年 5 月現在、欧州において審査中である。

<sup>1)</sup> 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）を踏まえ、販売名をビレーズトリ 7.2 エアロスフィア 56 吸入及び同 7.2 エアロスフィア 120 吸入に変更するための代替新規申請がなされ、2026 年 2 月に承認された。

<sup>2)</sup> 5 歳以下の小児に対する LAMA 及びテオフィリン徐放製剤の使用、6 歳以上 15 歳未満の小児に対する LAMA の使用は JPGL2023 の小児喘息の長期管理プランには含まれていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬は既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一であり、製造方法には MF (BUD の中間体：[REDACTED]、BUD：[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、GLY：[REDACTED]、FM：[REDACTED]) が引用されている。BUD 及び FM は日本薬局方収載品である。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 噴霧で放出される液量中に BUD 160 µg、GLY 18.0 µg (グリコピロニウムとして 14.4 µg) 及び FM 5.0 µg (ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 µg) を含有する吸入エアゾール剤である。製剤には、添加剤として、多孔性粒子及び 1,1,1,2-テトラフルオロエタン (HFA-134a) が含まれる。有効成分と多孔性粒子を HFA-134a に懸濁させた液が、[REDACTED] mL のアルミニウム製キャニスターに加圧充てんされている。キャニスターには定量バルブが圧着されており、1 噴霧当たり薬液 [REDACTED] µL が噴霧される。キャニスターの上部には用量インジケーターが装着されており、キャニスター／用量インジケーターにポリプロピレン製アクチュエーター及びキャップが取り付けられている。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び包装・表示・保管・試験工程により製造される。なお、[REDACTED] 工程が重要工程とされ、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程にはそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

#### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (HPLC (BUD、GLY 及び FM)、紫外可視吸光度測定法 (BUD、GLY 及び FM))、送達量均一性 (HPLC (BUD、GLY 及び FM))、[REDACTED]、水分、空気力学的粒度 (ネクストジェネレーションインパクト (BUD、GLY 及び FM)) 及び [REDACTED] が設定されている。なお、審査の過程において、純度試験 (分解生成物 (HPLC (BUD、GLY 及び FM))) が設定された。

#### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

| 試験名    | 製剤      | 基準ロット     | 温度  | 相対湿度 | 保存形態            | 保存期間  |      |
|--------|---------|-----------|-----|------|-----------------|-------|------|
| 長期保存試験 | 56 吸入用  | 実生産 3 ロット | 25℃ | 60%  | 乾燥剤<br>＋アルミニウム袋 | 24 カ月 |      |
|        | 120 吸入用 |           |     |      |                 | 36 カ月 |      |
| 加速試験   | 56 吸入用  |           | 40℃ | 75%  |                 |       | 6 カ月 |
|        | 120 吸入用 |           |     |      |                 |       |      |

なお、使用時を想定した未包装品の安定性が検討されており、56 吸入用製剤は長期保存条件下 ([REDACTED] 又は [REDACTED] カ月間) で保存した後に、120 吸入用製剤は長期保存条件下 ([REDACTED]、[REDACTED] 又は [REDACTED] カ月間) で保存した後に、アルミニウム袋から取り出し、25℃/75%RH で保存した際の安定性を検討した結果、56 吸入用製剤は 6 週間、120 吸入用製剤は 3 カ月間、安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、乾燥剤とともにアルミニウム袋に包装し室温保存するとき、56 吸入用製剤は 24 カ月、120 吸入用製剤は 36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は既承認製剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認製剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。申請者は、以下の点から、本申請にあたって新たな毒性試験の実施は不要と判断した旨を説明している。

- 本申請の BUD、GLY 及び FM の用量は実施済みの非臨床安全性試験（令和元年 5 月 14 日付け審査報告書「ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入他」参照）から安全性が担保されていること。
- 本申請において新たに投与対象となる 12 歳以上の患者に対する安全性は以下の検討等から担保されており、幼若動物試験を実施しても新たに有益な情報は得られないと考えること。
  - BUD、GLY 及び FM を併用投与したイヌ 90 日間反復吸入毒性試験（令和元年 5 月 14 日付け審査報告書「ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入他」参照）で認められた毒性の標的器官のうち、ヒトの 12 歳以降も発達する器官は副腎皮質の網状帯（Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 77-93）である。当該試験で用いた動物（20～28 週齢）は網状帯の発達過程にある（Anat Histol Embryol 1978; 7: 1-27）ことから、当該試験において発達過程の副腎に対する影響は評価されていること。なお、12 歳以上の喘息患者を対象とした臨床試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）において副腎に関連する安全性上の新たな懸念は認められていない（7.R.3 項参照）。
  - BUD は本邦において小児を対象として承認されていること（販売名：「パルミコート 100 µg タービューヘイラー112 吸入他」等）、BUD と FM との吸入配合剤は米国において 6 歳以上、欧州において 12 歳以上を対象として承認されていること、並びに GLY の経口剤は米国及び欧州において 3 歳以上を対象として承認されていることから、各成分について小児に対する臨床使用経験があること。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

BUD、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度は LC-MS/MS（定量下限：それぞれ 3.00、1.00 及び 1.00 pg/mL）により測定された。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相 D5982C00007 (KALOS) 試験 (CTD 5.3.5.1.4) の成績が提出された。なお、本申請において提出された 5 試験 (7 項参照) のうち、薬物動態の評価は KALOS 試験でのみ実施された。また、特に記載のない限り、BUD、GLY 及び FM の投与量は、それぞれブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の噴霧量を記載する。

### 6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.4: D5982C00007 (KALOS) 試験 (2020 年 12 月～2025 年 3 月))

喘息患者を対象とした KALOS 試験 (7.2.1 項参照) において、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 µg、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 µg、BUD/FM 320/9.6 µg 又は Symbicort<sup>3)</sup> 320/9 µg を 1 日 2 回<sup>4)</sup> 12 週間反復吸入投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。なお、特に記載のない限り、治験薬は pMDI 製剤である。

表 3 BUD/GLY/FM、BUD/FM 又は Symbicort 反復吸入投与時の定常状態における血漿中 BUD、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

| 測定対象     | 製剤         | BUD/GLY/FM の投与量 (µg)  | 集団            | 例数 | AUC <sub>0-12</sub> (pg・h/mL) | C <sub>max</sub> (pg/mL) | t <sub>max</sub> (h) |
|----------|------------|-----------------------|---------------|----|-------------------------------|--------------------------|----------------------|
| BUD      | BUD/GLY/FM | 320/28.8/9.6          | 全体集団          | 36 | 3,705±2,401                   | 917.7±625.2              | 0.7 [0.0, 8.0]       |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 35 | 3,777±2,397                   | 936.0±624.5              | 0.7 [0.0, 8.0]       |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 1  | 1,180                         | 278                      | 1.1                  |
|          |            | 320/14.4/9.6          | 全体集団          | 29 | 3,342±2,240 <sup>a)</sup>     | 819.9±883.6              | 0.7 [0.0, 11.8]      |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 29 | 3,342±2,240 <sup>a)</sup>     | 819.9±883.6              | 0.7 [0.0, 11.8]      |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 0  | —                             | —                        | —                    |
|          | BUD/FM     | 320/0/9.6             | 全体集団          | 41 | 2,971±2,882 <sup>b)</sup>     | 650.2±529.9              | 0.8 [0.0, 10.0]      |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 39 | 3,028±2,949 <sup>c)</sup>     | 638.5±529.6              | 1.0 [0.0, 10.0]      |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 2  | 1,370, 2,500                  | 395, 1,360               | 0.1, 0.3             |
|          | Symbicort  | 320/0/9 <sup>d)</sup> | 全体集団          | 28 | 2,612±1,071                   | 803.4±856.4              | 0.7 [0.0, 1.1]       |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 28 | 2,612±1,071                   | 803.4±856.4              | 0.7 [0.0, 1.1]       |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 0  | —                             | —                        | —                    |
| グリコピロニウム | BUD/GLY/FM | 320/28.8/9.6          | 全体集団          | 35 | 147.5±103.0 <sup>e)</sup>     | 32.8±19.5                | 0.1 [0.0, 10.0]      |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 34 | 151.3±102.2 <sup>f)</sup>     | 33.6±19.3                | 0.1 [0.0, 10.0]      |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 1  | 21.8                          | 5.7                      | 0.2                  |
|          |            | 320/14.4/9.6          | 全体集団          | 28 | 130.6±181.0 <sup>g)</sup>     | 39.7±75.2                | 0.3 [0.0, 10.0]      |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 28 | 130.6±181.0 <sup>g)</sup>     | 39.7±75.2                | 0.3 [0.0, 10.0]      |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 0  | —                             | —                        | —                    |
| ホルモテロール  | BUD/GLY/FM | 320/28.8/9.6          | 全体集団          | 34 | 89.5±52.0 <sup>h)</sup>       | 15.5±11.2                | 1.5 [0.0, 11.9]      |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 33 | 91.4±51.7 <sup>i)</sup>       | 15.8±11.2                | 2.0 [0.0, 11.9]      |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 1  | 30.8                          | 5.4                      | 1.1                  |
|          |            | 320/14.4/9.6          | 全体集団          | 24 | 107.6±102.5 <sup>j)</sup>     | 24.0±32.4                | 1.0 [0.0, 8.0]       |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 24 | 107.6±102.5 <sup>j)</sup>     | 24.0±32.4                | 1.0 [0.0, 8.0]       |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 0  | —                             | —                        | —                    |
|          | BUD/FM     | 320/0/9.6             | 全体集団          | 33 | 64.6±39.8 <sup>k)</sup>       | 12.7±18.5                | 1.0 [0.0, 12.0]      |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 31 | 66.5±40.5 <sup>l)</sup>       | 12.9±19.1                | 1.1 [0.0, 12.0]      |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 2  | 25.6, 54.7                    | 5.2, 13.6                | 0.1, 0.1             |
|          | Symbicort  | 320/0/9 <sup>d)</sup> | 全体集団          | 28 | 56.7±30.5 <sup>m)</sup>       | 10.2±10.1                | 1.1 [0.0, 12.0]      |
|          |            |                       | 18 歳以上        | 28 | 56.7±30.5 <sup>m)</sup>       | 10.2±10.1                | 1.1 [0.0, 12.0]      |
|          |            |                       | 12 歳以上 18 歳未満 | 0  | —                             | —                        | —                    |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、2 例以下の場合は個別値、—: 該当なし

a) 25 例、b) 38 例、c) 36 例、d) ホルモテロールフマル酸塩水和物としての投与量、e) 34 例、f) 33 例、g) 26 例、h) 31 例、i) 30 例、j) 21 例、k) 28 例、l) 26 例、m) 25 例

<sup>3)</sup> 1 噴霧中に BUD 160 µg 及び FM 4.5 µg を含有する吸入エアゾール剤。本邦未承認。BUD/FM pMDI とは処方、吸入器等が異なる。

<sup>4)</sup> BUD/GLY/FM 160/14.4/4.8 µg、BUD/GLY/FM 160/7.2/4.8 µg、BUD/FM 160/4.8 µg 又は Symbicort 160/4.5 µg を 1 回 2 吸入

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、コントロール不良な喘息患者を対象とした KALOS 試験（7.2.1 項参照）における薬物動態の評価対象に日本人喘息患者は含まれていなかったが、以下の点を踏まえると、BUD/GLY/FM 吸入投与時の BUD、GLY 及び FM の薬物動態について、日本人喘息患者と外国人喘息患者で明らかな差異が認められる可能性は低いと説明している。

- 喘息患者を対象とした KALOS 試験から得られた血漿中薬物濃度のデータ（BUD 125 例（1,202 測定点）、グリコピロニウム 56 例（505 測定点）、ホルモテロール 112 例（920 測定点））、並びに COPD 患者のデータから構築された既存の母集団薬物動態モデル（令和元年 5 月 14 日付け審査報告書「ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入他」参照）を用いて母集団薬物動態解析（XXXXXXXXXX）を実施した結果、人種及び民族は最終モデル<sup>5)</sup>における共変量として選択されなかった。
- KALOS 試験において、アジア人集団及び非アジア人集団に BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 µg を吸入投与した際の定常状態における薬物動態パラメータの推定値は表 4 のとおりであり、薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかった。
- 日本人及び外国人の健康成人に BUD/GLY/FM 160/14.4/9.6 µg 又は 320/14.4/9.6 µg を単回吸入投与したときの血漿中 BUD、GLY 及び FM の薬物動態パラメータについて、日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった（令和元年 5 月 14 日付け審査報告書「ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入他」参照）。

表 4 母集団薬物動態モデルを用いて推定した BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 µg 投与時のアジア人及び非アジア人における定常状態の血漿中 BUD、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

| 測定対象     | 集団    | 例数  | AUC <sub>0-12</sub><br>(pg・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | C <sub>min</sub><br>(pg/mL) |
|----------|-------|-----|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| BUD      | アジア人  | 12  | 2,599±821                        | 624.4±204.1                 | 74.8±45.5                   |
|          | 非アジア人 | 113 | 2,862±1,621                      | 623.1±277.7                 | 100.1±99.5                  |
| グリコピロニウム | アジア人  | 6   | 94.3±24.4                        | 16.7±5.7                    | 5.1±1.4                     |
|          | 非アジア人 | 50  | 125.2±68.3                       | 26.8±16.1                   | 6.9±4.5                     |
| ホルモテロール  | アジア人  | 12  | 53.4±24.7                        | 7.5±3.4                     | 2.7±1.6                     |
|          | 非アジア人 | 100 | 63.3±31.0                        | 9.0±4.4                     | 3.4±2.1                     |

平均値±標準偏差

機構は、アジア人／非アジア人集団又は健康成人の成績からの説明には限界があるものの、BUD/GLY/FM 吸入投与時の BUD、GLY 及び FM の薬物動態について、日本人喘息患者と外国人喘息患者で明らかな差異が認められる可能性は低いとの申請者の説明は一定程度理解可能と考える。

### 6.R.2 成人と小児の薬物動態について

申請者は、成人及び 12 歳以上の小児における BUD/GLY/FM 吸入投与時の薬物動態について、以下のように説明している。

KALOS 試験（7.2.1 項参照）において、BUD/GLY/FM 吸入投与時の薬物動態が評価された 12 歳以上の小児は 1 例であった。成人及び 12 歳以上の小児における BUD、GLY 及び FM の曝露量の異同を検討するための情報は限られているが、認められた差異は大きくはないため（表 3）、この差が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

<sup>5)</sup> BUD、GLY 及び FM いずれも 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルとされ、FM のみクリアランスに対して年齢が共変量として組み込まれた。

機構は、以下のように考える。

KALOS 試験において薬物動態が評価された小児患者は極めて限られていることから、BUD/GLY/FM 吸入投与時の小児と成人における薬物動態の異同について結論付けることは困難である。また、本剤は局所での作用を期待した吸入製剤であり、全身循環血中の薬物濃度が標的臓器での薬効を直接示すものではないことから、12 歳以上の小児喘息患者における有効性及び安全性については臨床試験成績等を踏まえて判断する必要がある。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す 5 試験が提出された。なお、特に記載のない限り、BUD、GLY 及び FM の投与量は、それぞれブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の噴霧量を記載する。また、特に記載のない限り、治験薬は pMDI 製剤である。

表 5 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

| 相      | 試験名<br>(jRCT 番号等)                           | 実施<br>地域 | 対象患者                                              | 登録<br>例数                             | 用法・用量の概略<br>(すべて吸入投与)                                                                                                   | 主な評価項目<br>【主要評価項目】                                                                        |
|--------|---------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| II     | PT001101<br>(NCT02433834)                   | 海外       | 喘息患者                                              | 248                                  | GLY 28.8 µg、14.4 µg、7.2 µg、3.6 µg 若しくは 1.9 µg、サルメテロールキシナホ酸塩 DPI 50 µg 又はプラセボを 1 日 2 回                                   | 有効性・安全性<br>【投与 15 日後における<br>FEV <sub>1</sub> のベースラインからの<br>最大変化量】                         |
| II/III | PT001102<br>(NCT03358147)                   | 海外       | 喘息患者                                              | ①237<br>②241<br>③241<br>④120<br>⑤238 | ①～③及び⑤は 1 日 2 回、④は 1 日 1 回<br>①GLY 28.8 µg<br>②GLY 14.4 µg<br>③GLY 7.2 µg<br>④チオトロピウム臭化物水和物 SMI 2.5 µg<br>⑤プラセボ         | 有効性・安全性<br>【投与 24 週における<br>FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> の<br>ベースラインからの変化量】         |
| III    | D5982C00007<br>(KALOS)<br>(jRCT2031200331)  | 国際<br>共同 | 中用量又は高用量<br>ICS/LABA で<br>コントロール不良の<br>喘息患者       | ①594<br>②342<br>③606<br>④602         | いずれも 1 日 2 回<br>①BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 µg<br>②BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 µg<br>③BUD/FM 320/9.6 µg<br>④Symbicort 320/9 µg | 有効性・安全性・薬物動態<br>【投与 12～24 週における<br>朝の投与前トラフ FEV <sub>1</sub> の<br>ベースラインからの変化量】           |
| III    | D5982C00008<br>(LOGOS)<br>(NCT04609904)     | 海外       | 中用量又は高用量<br>ICS/LABA で<br>コントロール不良の<br>喘息患者       | ①585<br>②384<br>③604<br>④594         | いずれも 1 日 2 回<br>①BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 µg<br>②BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 µg<br>③BUD/FM 320/9.6 µg<br>④Symbicort 320/9 µg | 有効性・安全性<br>【投与 12～24 週における<br>朝の投与前トラフ FEV <sub>1</sub> の<br>ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup> 】 |
| III    | D5982C00006<br>(VATHOS)<br>(jRCT2031210576) | 国際<br>共同 | 中用量 ICS 又は<br>中用量 ICS/LABA で<br>コントロール不良の<br>喘息患者 | ①163<br>② 88<br>③168<br>④162         | いずれも 1 日 2 回<br>①BUD/FM 320/9.6 µg<br>②BUD/FM 160/9.6 µg<br>③BUD 320 µg<br>④シムビコート TBH 320/9 µg                         | 有効性・安全性<br>【投与 12～24 週における<br>朝の投与前トラフ FEV <sub>1</sub> の<br>ベースラインからの変化量】                |

a) 投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は治験実施計画書で規定された主要評価項目ではなく、日本の承認申請に際して解析が行われた評価項目である。

### 7.1 第 II 相試験

#### 7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : PT001101 試験 (2015 年 5 月～2016 年 3 月))

喘息患者 (表 6) (目標症例数 224 例) を対象に、GLY の用量別の有効性及び安全性を検討するため、サルメテロールキシナホ酸塩 (SM) DPI 及びプラセボを対照とする無作為化二重盲検<sup>9)</sup>5 期 7 群不完全ブロッククロスオーバー試験が米国で実施された。

<sup>9)</sup> SM DPI 群は非盲検とされた。

表 6 主な選択・除外基準

|          |                                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ＜主な選択基準＞ |                                                                                                        |
| 1.       | 18 歳以上 70 歳以下                                                                                          |
| 2.       | スクリーニングの 6 カ月以上前に医師により、GINA2014 に基づき、間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息と診断されている                                      |
| 3.       | スクリーニング時に気管支拡張薬に対する気道可逆性を有すること（サルブタモール硫酸塩投与後の FEV <sub>1</sub> の増加が 12%以上かつ 200 mL 以上）が確認され、喘息と診断されている |
| 4.       | スクリーニング時に気管支拡張薬投与前の FEV <sub>1</sub> が予測値の 60%以上 90%以下である                                              |
| 5.       | 喘息に対する維持治療を受けている場合、スクリーニングの 4 週間以上前から一定用量で ICS 又は非 ICS による治療を受けている                                     |
| ＜主な除外基準＞ |                                                                                                        |
| 1.       | スクリーニング前 12 カ月以内に生命を脅かす喘息が認められた                                                                        |
| 2.       | スクリーニング前 6 週間以内に救急治療室への来院、入院、経口/非経ロステロイドの使用を伴う喘息の悪化を経験している                                             |
| 3.       | 季節性又は運動誘発喘息のみを有する                                                                                      |
| 4.       | 肺炎、気胸、無気肺、肺線維症、慢性気管支炎、肺気腫、COPD 若しくは喘息以外の他の呼吸器異常のエビデンスがある又は診断を受けている                                     |
| 5.       | 現喫煙者である若しくは 10 pack-years 超の喫煙歴がある、又は禁煙から 6 カ月以内の元喫煙者である                                               |
| 6.       | スクリーニング前 2 週間以内に吸入抗コリン薬の投与を受けた                                                                         |

本試験は、スクリーニング期（7～28 日間）及び 5 つの治験薬投与期（各投与期 14 日間）から構成され、各投与期の間には 7～14 日間の休薬期間が設定された。ICS による治療を受けていた患者は、スクリーニング期以降は BUD DPI へ切り替えることとされ、ICS 以外の維持治療を受けていた患者は、試験期間を通して当該治療の継続が許容された。

治験薬投与期では、GLY 28.8 µg、14.4 µg、7.2 µg、3.6 µg 若しくは 1.9 µg、SM DPI 50 µg 又はプラセボを 24 通りの投与順序のいずれかに基づき投与することとされ、各患者に 5 期分の治験薬が割り付けられ、いずれも 1 日 2 回吸入投与された。また、試験期間中、必要な場合は救済薬としてサルブタモール硫酸塩の使用が可能とされた。

無作為化<sup>7)</sup>され治験薬を 1 回以上投与された 248 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち 222 例が mITT 集団<sup>8)</sup>とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。試験中止例は 14.9% (37/248 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 3.6% (9/248 例)、有害事象 2.4% (6/248 例)、追跡不能 2.4% (6/248 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 15 日後における FEV<sub>1</sub>（定義は 10 項参照）のベースラインからの最大変化量<sup>9)</sup>は表 7 のとおりであった。

表 7 投与 15 日後における FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの最大変化量 (mITT 集団)

| 投与期<br>(例数)                                       | GLY 28.8 期<br>(101 例)   | GLY 14.4 期<br>(212 例)   | GLY 7.2 期<br>(202 例)    | GLY 3.6 期<br>(109 例)    | GLY 1.9 期<br>(99 例)     | SM DPI 50 期<br>(155 例)  | プラセボ期<br>(158 例) |
|---------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup>                              | 2.305±0.642             | 2.265±0.585             | 2.241±0.551             | 2.335±0.546             | 2.205±0.569             | 2.234±0.547             | 2.254±0.601      |
| ベースラインからの最大変化量 <sup>b)</sup>                      | 0.284±0.018             | 0.261±0.014             | 0.252±0.014             | 0.237±0.018             | 0.215±0.018             | 0.285±0.016             | 0.130±0.015      |
| プラセボ群との差 <sup>b)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>b)</sup> | 0.155<br>[0.117, 0.193] | 0.131<br>[0.101, 0.162] | 0.123<br>[0.092, 0.153] | 0.108<br>[0.071, 0.145] | 0.085<br>[0.047, 0.123] | 0.155<br>[0.122, 0.189] |                  |

ベースライン：平均値±標準偏差、ベースラインからの最大変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与 1 日目における投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b) ベースラインの FEV<sub>1</sub> 値、時期、ICS 使用有無、投与期及び投与期と ICS 使用有無の交互作用を共変量とし、患者を変量効果とする線形混合効果モデル

<sup>7)</sup> スクリーニング時の ICS 使用の有無が層別因子とされた。

<sup>8)</sup> 無作為化され、治験薬を投与され、2 つ以上の投与期で投与後の有効性データが得られており、これらの投与期のデータの使用を妨げるような試験実施計画書からの重大な逸脱がなかった患者からなる集団とされた。

<sup>9)</sup> 投与 15 日後の投与後 3 時間までに測定した FEV<sub>1</sub> の最大値を用いて算出された。

有害事象は、GLY 28.8 期 16.1% (18/112 例)、GLY 14.4 期 17.4% (40/230 例)、GLY 7.2 期 18.9% (43/228 例)、GLY 3.6 期 9.3% (11/118 例)、GLY 1.9 期 16.8% (18/107 例)、SMDPI 50 期 16.2% (27/167 例)、プラセボ期 18.4% (32/174 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ期 0.6% (1/174 例 (ウイルス性胃腸炎)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、GLY 28.8 期 1.8% (2/112 例 (肺高血圧症、右脚ブロック各 1 例))、GLY 14.4 期 1.3% (3/230 例 (過敏症、心室性期外収縮、気管支炎、咽頭炎、急性副鼻腔炎、咳嗽各 1 例、重複あり))、SMDPI 50 期 0.6% (2/167 例 (心電図異常、喘息<sup>10)</sup>各 1 例))、プラセボ期 0.6% (1/174 例 (咽頭炎、喘息)) に認められ、このうち GLY 28.8 期 1 例 (右脚ブロック)、GLY 14.4 期 2 例 (過敏症、心室性期外収縮各 1 例)、SM DPI 50 期 1 例 (心電図異常)、プラセボ期 1 例 (咽頭炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、GLY 28.8 期 9.8% (11/112 例)、GLY 14.4 期 9.1% (21/230 例)、GLY 7.2 期 8.8% (20/228 例)、GLY 3.6 期 5.1% (6/118 例)、GLY 1.9 期 10.3% (11/107 例)、SM DPI 50 期 6.0% (10/167 例)、プラセボ期 9.2% (16/174 例) に認められた。

表 8 いずれかの投与期で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名  | GLY 28.8 期<br>(112 例) | GLY 14.4 期<br>(230 例) | GLY 7.2 期<br>(228 例) | GLY 3.6 期<br>(118 例) | GLY 1.9 期<br>(107 例) | SM DPI 50 期<br>(167 例) | プラセボ期<br>(174 例) |
|------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------|
| 口内乾燥 | 9 (8.0)               | 15 (6.5)              | 16 (7.0)             | 8 (6.8)              | 8 (7.5)              | 9 (5.4)                | 13 (7.5)         |
| 喘息   | 3 (2.7)               | 1 (0.4)               | 3 (1.3)              | 0                    | 0                    | 1 (0.6)                | 1 (0.6)          |

例数 (%)

### 7.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : PT001102 試験 (2017 年 12 月～2019 年 9 月))

成人及び 12 歳以上の喘息患者 (表 9) (目標症例数 1,125 例 (GLY 28.8 群、GLY 14.4 群、GLY 7.2 群、チオトロピウム臭化物水和物 (TIO) SMI 群及びプラセボ群の割付比は 2 : 2 : 2 : 1 : 2)) を対象に、GLY 3 用量 (28.8 µg、14.4 µg 及び 7.2 µg) を 24 週間投与した際の有効性及び安全性を検討するため、TIO SMI 及びプラセボを対照とする無作為化二重盲検<sup>11)</sup>並行群間比較試験が米国で実施された。

<sup>10)</sup> SM DPI 50 の最終投与 2 日後に発現した。

<sup>11)</sup> TIO SMI 群は非盲検とされた。

表 9 主な選択・除外基準

|          |                                                                                                                           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ＜主な選択基準＞ |                                                                                                                           |
| 1.       | 12 歳以上 80 歳以下                                                                                                             |
| 2.       | 医師による喘息の診断の記録がある                                                                                                          |
| 3.       | スクリーニングの 4 週間以上前から ICS/LABA を一定用量で定期的に投与されている<br>(TIO SMI 2.5 µg の 1 日 1 回吸入投与による治療を併用している場合も組入れ可能)                       |
| 4.       | スクリーニング時の ACQ-5 スコアが 1.5 以上である                                                                                            |
| 5.       | スクリーニング時及び無作為化前に、気管支拡張薬投与前の FEV <sub>1</sub> が、18 歳以上 80 歳以下の患者では予測値の 40%超 85%未満、<br>12 歳以上 18 歳未満の患者では予測値の 40%超 90%未満である |
| 6.       | スクリーニング時に気管支拡張薬に対する気道可逆性を有する (サルブタモール硫酸塩投与後の FEV <sub>1</sub> の増加が 12%以上かつ<br>200 mL 以上)                                  |
| ＜主な除外基準＞ |                                                                                                                           |
| 1.       | スクリーニング前 4 週間以内に OCS の投与を受けた                                                                                              |
| 2.       | スクリーニング前 3 カ月又は半減期の 5 倍の期間のうち、いずれか長い方の期間内に、既承認若しくは治験中の生物製剤の投与<br>を受けた、又は治験実施計画書で禁止されているその他の薬剤を指定された投与禁止期間内に投与された          |
| 3.       | 現喫煙者である若しくは 10 pack-years 超の喫煙歴がある、又は禁煙から 6 カ月未満の元喫煙者である                                                                  |
| 4.       | 生命を脅かす喘息の既往歴がある                                                                                                           |
| 5.       | スクリーニング前 4 週間以内に下気道感染又は喘息増悪の治療を受けた                                                                                        |
| 6.       | スクリーニング前 7 日以内に上気道感染が回復していない                                                                                              |
| 7.       | スクリーニング前 3 カ月以内に喘息により入院した                                                                                                 |

本試験は、スクリーニング期（11～28 日間）及び治験薬投与期（24 週間）から構成された。試験開始前から投与されていた ICS/LABA はスクリーニング期及び治験薬投与期を通じて継続することとされ、試験開始前から TIO SMI を投与されていた場合は、スクリーニング期にイプラトロピウム臭化物水和物に切り替え、スクリーニング期間のみ投与することとされた。

用法・用量は、GLY 28.8 µg、14.4 µg、7.2 µg 若しくはプラセボを 1 日 2 回又は TIO SMI 2.5 µg を 1 日 1 回、24 週間吸入投与することとされた。試験期間中、必要な場合は救済薬としてサルブタモール硫酸塩の使用が可能とされた。また、重度の喘息増悪が認められた場合には、OCS の投与が許容された。

無作為化<sup>12)</sup>された 1,077 例（GLY 28.8 群 237 例、GLY 14.4 群 241 例、GLY 7.2 群 241 例、TIO SMI 2.5 群 120 例、プラセボ群 238 例）のうち、8 例が本試験に 2 回登録され、うち治験薬が重複投与された 3 例（重複して 6 例として登録）は mITT 集団<sup>13)</sup>及び安全性解析対象集団<sup>14)</sup>から除外された。残りの 5 例（重複して 10 例として登録）は異なる時期に 2 回登録されており、2 回目のデータは mITT 集団から除外された。その結果、1,071 例（GLY 28.8 群 235 例、GLY 14.4 群 240 例、GLY 7.2 群 240 例、TIO SMI 2.5 群 119 例、プラセボ群 237 例）が安全性解析対象集団とされ、1,066 例（GLY 28.8 群 231 例、GLY 14.4 群 240 例、GLY 7.2 群 240 例、TIO SMI 2.5 群 118 例、プラセボ群 237 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。

投与中止例は GLY 28.8 群 14.5%（34/235 例）、GLY 14.4 群 16.3%（39/240 例）、GLY 7.2 群 14.2%（34/240 例）、TIO SMI 2.5 群 11.8%（14/119 例）、プラセボ群 15.2%（36/237 例）に認められ、主な中止理由は患者希望（GLY 28.8 群 5.5%（13/235 例）、GLY 14.4 群 7.9%（19/240 例）、GLY 7.2 群 6.7%（16/240 例）、TIO SMI 2.5 群 4.2%（5/119 例）、プラセボ群 4.2%（10/237 例））、有害事象（GLY 28.8 群 1.3%（3/235 例）、GLY 14.4 群 3.8%（9/240 例）、GLY 7.2 群 2.9%（7/240 例）、TIO SMI 2.5 群 1.7%（2/119 例）、プラセボ群 2.1%（5/237 例））、追跡不能（GLY 28.8 群 1.7%（4/235 例）、GLY 14.4 群

<sup>12)</sup> ベースライン時の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合（60%以下／60%超）、イプラトロピウム臭化物水和物投与後の気道可逆性（FEV<sub>1</sub> 改善が 12%未満又は 200 mL 未満／12%以上かつ 200 mL 以上）及び ICS/LABA に含まれる ICS の種類（BUD／モメタゾンフランカルボン酸エステル／フルチカゾンフランカルボン酸エステル／FP）が層別因子とされた。

<sup>13)</sup> 無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与され、無作為化後から治験薬投与中止前までにデータが得られた患者からなる集団とされた。

<sup>14)</sup> 無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された患者からなる集団とされた。

1.3% (3/240 例)、GLY 7.2 群 2.9% (7/240 例)、TIO SMI 2.5 群 3.4% (4/119 例)、プラセボ群 2.5% (6/237 例) ) であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週時における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub> (定義は 10 項参照) のベースラインからの変化量は、表 10 のとおりであった。

表 10 投与 24 週時における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub> (L) のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

| 投与群<br>(例数)                                       | GLY 28.8 群<br>(195 例)    | GLY 14.4 群<br>(199 例)    | GLY 7.2 群<br>(205 例)    | TIO SMI 2.5 群<br>(103 例) | プラセボ群<br>(196 例) |
|---------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup>                              | 1.983±0.544              | 1.971±0.550              | 2.011±0.605             | 1.917±0.534              | 2.015±0.579      |
| ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>                        | 0.294±0.024              | 0.284±0.024              | 0.308±0.023             | 0.347±0.033              | 0.240±0.024      |
| プラセボ群との差 <sup>b)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>b)</sup> | 0.054<br>[-0.011, 0.119] | 0.044<br>[-0.021, 0.109] | 0.068<br>[0.003, 0.133] | 0.107<br>[0.027, 0.186]  |                  |

ベースライン：平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与 1 日目における投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b) ベースラインの FEV<sub>1</sub> 値、イプラトロビウム臭化物水和物に対する気道可逆性 (%)、ベースラインの血中好酸球数の対数、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び ICS/LABA に含まれる ICS の種類 (BUD/モメタゾンフランカルボン酸エステル/フルチカゾンフランカルボン酸エステル/FP) を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。

有害事象は、GLY 28.8 群 42.6% (100/235 例)、GLY 14.4 群 44.2% (106/240 例)、GLY 7.2 群 43.3% (104/240 例)、TIO SMI 2.5 群 37.0% (44/119 例)、プラセボ群 46.4% (110/237 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、GLY 28.8 群 3.8% (9/235 例 (肺炎 2 例、クレブシエラ性菌血症、敗血症、喘息、呼吸不全、急性腎障害、腹痛、胆嚢炎、椎間板突出、パートナーの自然流産各 1 例、重複あり))、GLY 14.4 群 2.9% (7/240 例 (蜂巣炎、腎感染、ウイルス性肺炎、尿路感染、肺塞栓症、非心臓性胸痛、脳震盪、外傷後疼痛、脱水各 1 例、重複あり))、GLY 7.2 群 2.5% (6/240 例 (喘息 2 例、肺炎、感染性関節炎、メタニューモウイルス感染、医薬品副作用、子宮付属器捻転各 1 例、重複あり))、TIO SMI 2.5 群 1.7% (2/119 例 (インフルエンザ、喘息各 1 例))、プラセボ群 3.0% (7/237 例 (蜂巣炎、インフルエンザ、喘息、急性呼吸不全、腎結石症、脳卒中、自殺念慮各 1 例)) に認められ、このうちプラセボ群 1 例 (喘息) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、GLY 28.8 群 1.3% (3/235 例 (胸水、肺炎、発疹各 1 例))、GLY 14.4 群 3.8% (9/240 例 (口腔咽頭痛、肺塞栓症、気道刺激症状、左脚ブロック、水痘、無力症、不安、円形脱毛症、悪心、嘔吐、肝炎各 1 例、重複あり))、GLY 7.2 群 2.9% (7/240 例 (頭痛 2 例、喘息、鼻漏、咽喉刺激感、動悸、心室性頻脈、気管支炎、胸部不快感、筋痙縮各 1 例、重複あり))、TIO SMI 2.5 群 1.7% (2/119 例 (喘息、心室性期外収縮各 1 例))、プラセボ群 2.1% (5/237 例 (急性呼吸不全、心房細動、心房粗動、脳卒中、自殺念慮、肝機能検査値上昇各 1 例、重複あり)) に認められ、このうち GLY 28.8 群 1 例 (発疹)、GLY 14.4 群 2 例 (口腔咽頭痛、気道刺激症状各 1 例)、GLY 7.2 群 5 例 (鼻漏、咽喉刺激感、動悸、心室性頻脈、胸部不快感、筋痙縮、頭痛各 1 例、重複あり)、プラセボ群 1 例 (肝機能検査値上昇) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、GLY 28.8 群 2.1% (5/235 例)、GLY 14.4 群 2.5% (6/240 例)、GLY 7.2 群 3.8% (9/240 例)、TIO SMI 2.5 群 1.7% (2/119 例)、プラセボ群 2.5% (6/237 例) に認められた。

表 11 いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名        | GLY 28.8 群<br>(235 例) | GLY 14.4 群<br>(240 例) | GLY 7.2 群<br>(240 例) | TIO SMI 2.5 群<br>(119 例) | プラセボ群<br>(237 例) |
|------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|------------------|
| 上気道感染      | 14 (6.0)              | 14 (5.8)              | 14 (5.8)             | 6 (5.0)                  | 19 (8.0)         |
| 上咽頭炎       | 11 (4.7)              | 15 (6.3)              | 17 (7.1)             | 2 (1.7)                  | 8 (3.4)          |
| 副鼻腔炎       | 10 (4.3)              | 7 (2.9)               | 4 (1.7)              | 7 (5.9)                  | 3 (1.3)          |
| 気管支炎       | 2 (0.9)               | 5 (2.1)               | 4 (1.7)              | 2 (1.7)                  | 7 (3.0)          |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (0.9)               | 2 (0.8)               | 5 (2.1)              | 0                        | 7 (3.0)          |
| 背部痛        | 2 (0.9)               | 2 (0.8)               | 1 (0.4)              | 2 (1.7)                  | 7 (3.0)          |

例数 (%)

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4 : D5982C00007 試験（KALOS 試験）（2020 年 12 月～2025 年 11 月））

中用量又は高用量 ICS/LABA でコントロール不良な成人及び 12 歳以上の喘息患者（表 12）（目標症例数 2,200 例（各群 550 例）<sup>15)</sup>）を対象に、BUD/GLY/FM の有効性及び安全性を検討するため、BUD/FM 320/9.6 及び海外既承認の BUD/FM 配合剤である Symbicort 320/9<sup>16)</sup>を対照とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、アルゼンチン等の 20 の国又は地域で実施された。

<sup>15)</sup> 主要評価項目である投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験成績に基づき、各群の 12～24 週の標準偏差を 235 mL と仮定し、両側有意水準 5%の下、目標症例数を 2,200 例（各群 550 例）とすると、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群と BUD/FM 320/9.6 群との対比較において 65 mL の群間差を検出する検出力は 99%と算出された。

<sup>16)</sup> 1 噴霧中に BUD 160 µg 及び FM 4.5 µg を含有する吸入エアゾール剤。本邦未承認。BUD/FM pMDI とは処方、吸入器等が異なる。

表 12 主な選択・除外基準及び無作為化基準

|            |                                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ＜主な選択基準＞   |                                                                                                                                                                                                    |
| 1.         | 12 歳以上 80 歳以下                                                                                                                                                                                      |
| 2.         | スクリーニングの 1 年以上前に医師により GINA2020 に基づき喘息と診断された記録がある <sup>a)</sup>                                                                                                                                     |
| 3.         | スクリーニングの 4 週間以上前から、中用量又は高用量の ICS（FP 換算で 250 µg/日超相当）/LABA を一定用量で定期的に投与されている                                                                                                                        |
| 4.         | スクリーニング時及び無作為化前の ACQ-7 スコアが 1.5 以上                                                                                                                                                                 |
| 5.         | スクリーニング時及び無作為化前に、気管支拡張薬投与前の FEV <sub>1</sub> が、18 歳以上の患者では予測値の 80%未満、12 歳以上 18 歳未満の患者では予測値の 90%未満である                                                                                               |
| 6.         | スクリーニング前 12 カ月以内又はスクリーニング時のいずれかの時点でサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性を有する（サルブタモール硫酸塩投与後の FEV <sub>1</sub> の増加が 18 歳以上の患者で 12%以上かつ 200 mL 以上、12 歳以上 18 歳未満の患者で 12%以上）                                              |
| ＜主な除外基準＞   |                                                                                                                                                                                                    |
| 1.         | 生命を脅かす喘息の既往歴がある                                                                                                                                                                                    |
| 2.         | スクリーニング前 4 週間以内に呼吸器感染症又は喘息増悪に対して全身性ステロイドによる治療を受けた                                                                                                                                                  |
| 3.         | スクリーニング前 2 カ月以内に喘息により入院した                                                                                                                                                                          |
| 4.         | スクリーニング前 4 週間以内に経口又は静注ステロイドを投与された                                                                                                                                                                  |
| 5.         | スクリーニング前 3 カ月以内にステロイドのデポ製剤を投与された                                                                                                                                                                   |
| 6.         | スクリーニング前 12 週間以内に、維持療法として LAMA を単独又は吸入併用療法の一部として投与された                                                                                                                                              |
| 7.         | スクリーニング前 3 カ月以内に経口 β <sub>2</sub> 刺激薬を投与された                                                                                                                                                        |
| 8.         | スクリーニング前 3 カ月又は半減期の 5 倍の期間のうち、いずれか長い方の期間内に、既承認又は治験中の生物製剤の投与を受けた                                                                                                                                    |
| 9.         | 喘息治療薬の投与を受けるために、ネブライザー又は在宅ネブライザーを定期的に使用している                                                                                                                                                        |
| 10.        | 喫煙者である若しくは 10 pack-years 超の喫煙歴がある、又は禁煙から 6 カ月未満の元喫煙者である                                                                                                                                            |
| ＜主な無作為化基準＞ |                                                                                                                                                                                                    |
| 1.         | 選択基準 4 及び 5 を満たす                                                                                                                                                                                   |
| 2.         | スクリーニング中に、併用可能薬、喘息増悪に対する全身性ステロイド若しくは ICS <sup>b)</sup> 、導入用 BUD/FM 1 日 2 回又は必要時のサルブタモール硫酸塩以外の喘息治療薬の投与を受けなかった                                                                                       |
| 3.         | 無作為化前 2 週間の導入用 BUD/FM 1 日 2 回投与の遵守率が 70%以上であることが患者日誌に記録されている                                                                                                                                       |
| 4.         | 無作為化前 4 週間以内に呼吸器感染、又は全身性ステロイド若しくは ICS の追加治療により対処された喘息増悪がない                                                                                                                                         |
| a)         | 治験実施計画書初版（2020 年 7 月 23 日）では、18 歳以上の患者に対して、初回来院の 12 カ月以内に 1 回以上の喘息増悪（3 日以上の上の全身性ステロイドの使用を必要とし、かつ喘息のために来院、入院又は救急外来が必要となったもの）が記録されていることが規定されていたが、患者の組入れが難航したことから、治験実施計画書第 3 版（2022 年 1 月 7 日）で削除された。 |
| b)         | スクリーニング中に喘息増悪に対する全身性ステロイド又は ICS の投与を受けた場合はスクリーニング期を延長することが可能とされた。                                                                                                                                  |

本試験は、スクリーニング期（4 週間）及び治験薬投与期（24～52 週間の可変期間<sup>17)</sup>）から構成され、スクリーニング期において、試験開始前から投与されていた ICS/LABA の投与を中止し、導入用の BUD/FM 320/9.6 µg を 1 日 2 回吸入投与することとされた。治験薬投与期における用法・用量は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 µg、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 µg、BUD/FM 320/9.6 µg 又は Symbicort 320/9 µg<sup>18)</sup> を 1 日 2 回吸入投与することとされた。試験期間中、必要な場合は救済薬としてサルブタモール硫酸塩の使用が可能とされた。また、重度の喘息増悪が認められた場合には、OCS の投与が許容された。

当初、登録患者を 4 つの投与群に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付ける計画であったが、COVID-19 の影響により患者の組入れが難航することが懸念されたことから、治験実施計画書第 4 版（2023 年 2 月 21 日）にて BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群への組入れが停止され、以降に組み入れられた患者は残りの 3 つの投与群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

<sup>17)</sup> データロック時点までに本剤を 52 週間以上投与された患者は、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 265 例、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 343 例、BUD/FM 320/9.6 群 349 例、Symbicort 320/9 群 339 例であった。

<sup>18)</sup> Symbicort 1 回 2 吸入当たりの有効成分含量は BUD 320 µg 及び FM 9 µg である。

無作為化<sup>19)</sup>された 2,274 例 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 623 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 373 例、BUD/FM 320/9.6 群 638 例、Symbicort 320/9 群 640 例) のうち、治験薬が投与されなかった 5 例及び GCP 違反が認められた治験実施施設の患者 125 例を除く 2,144 例 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 594 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 342 例、BUD/FM 320/9.6 群 606 例、Symbicort 320/9 群 602 例) が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

投与中止例は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 9.4% (56/594 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 8.8% (30/342 例)、BUD/FM 320/9.6 群 9.4% (57/606 例)、Symbicort 320/9 群 9.8% (59/602 例) に認められ、主な中止理由は患者希望 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 2.9% (17/594 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 2.3% (8/342 例)、BUD/FM 320/9.6 群 2.1% (13/606 例)、Symbicort 320/9 群 3.3% (20/602 例))、同意撤回 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 2.5% (15/594 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 1.5% (5/342 例)、BUD/FM 320/9.6 群 2.8% (17/606 例)、Symbicort 320/9 群 1.2% (7/602 例)) であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 52 例<sup>20)</sup> (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 18 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 5 例、BUD/FM 320/9.6 群 13 例、Symbicort 320/9 群 16 例) であった。日本人部分集団における投与中止例は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 5.6% (1/18 例、医師の判断)、Symbicort 320/9 群 6.3% (1/16 例、有効性欠如) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量<sup>21)</sup>は表 13 のとおりであった。BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群と BUD/FM 320/9.6 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、BUD/FM 320/9.6 に対する BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 13 のとおりであった。

<sup>19)</sup> 成人では、国又は地域、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合 (55%以下/55%超)、スクリーニング前 12 カ月以内の重度の喘息増悪歴 (0 回/1 回/2 回以上) 及び前治療の ICS 用量 (中用量/高用量) が層別因子とされた。12 歳以上 18 歳未満の患者では、国又は地域及びベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合 (75%以下/75%超) が層別因子とされた。なお、治験実施計画書初版 (2020 年 7 月 23 日) では、成人におけるスクリーニング前 12 カ月以内の重度の喘息増悪歴は「1 回/1 回超」、全体集団におけるベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub> の予測値の平均が 55%以下となるよう患者の組入れを調整することを可能とされていたが、治験実施計画書第 3 版 (2022 年 1 月 7 日) において喘息増悪歴に係る層別因子が変更され、患者の組入れの調整に係る規定は削除された。

<sup>20)</sup> 本邦において無作為化された 159 例のうち、治験実施施設の GCP 違反が認められた 107 例は解析から除外された。

<sup>21)</sup> 国又は地域により異なる主要評価項目及び対照薬が設定された。米国での主要評価項目は投与 24 週時における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> のベースラインからの変化量、対照薬は BUD/FM 320/9.6 とされた。欧州及び中国での主要評価項目は投与 4～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量とされ、対照薬は欧州では BUD/FM 320/9.6 及び Symbicort 320/9 の併合、中国では Symbicort 320/9 とされた。

表 13 投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

|                    | 投与群                               | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| 全体集団 <sup>a)</sup> | ベースライン <sup>b)</sup>              | 1.662±0.599 (594)            | 1.643±0.534 (342)            | 1.715±0.585 (606)   | 1.630±0.566 (602)    |
|                    | ベースラインからの変化量 <sup>c),d)</sup>     | 0.160±0.012                  | 0.131±0.015                  | 0.118±0.012         | 0.085±0.012          |
|                    | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>d)</sup> | 0.042                        | 0.013                        |                     |                      |
|                    | [95%信頼区間] <sup>d)</sup>           | [0.010, 0.074]               | [-0.025, 0.051]              |                     |                      |
| 日本人<br>部分集団        | ベースライン <sup>b)</sup>              | 1.901±0.558 (18)             | 1.814±0.333 (5)              | 1.723±0.510 (13)    | 1.870±0.491 (16)     |
|                    | ベースラインからの変化量 <sup>c),d)</sup>     | 0.036±0.052                  | 0.126±0.092                  | -0.016±0.067        | -0.087±0.057         |
|                    | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>d)</sup> | 0.052                        | 0.142                        |                     |                      |
|                    | [95%信頼区間] <sup>d)</sup>           | [-0.095, 0.199]              | [-0.063, 0.347]              |                     |                      |

ベースライン：平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与える禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、当該患者のベースラインの FEV<sub>1</sub> 値より 12%低い値又はベースライン後の FEV<sub>1</sub> 測定値の最低値のうち最悪の値を代入することとされた。その他の中間事象に対しては観測された値が解析に使用された。

a) ベースライン値又はベースラインの共変量に欠測があった 4 例（各群 1 例）は解析から除外された。

b) 投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値並びにその直前の来院時における気管支拡張薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

c) 投与 12、16、20 及び 24 週時それぞれのベースラインからの変化量の推定値を平均した値

d) 投与群、時点、前治療の ICS 用量（中用量／高用量）、投与群と時点の交互作用、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性（%）を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。

e) BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群と BUD/FM 320/9.6 群との対比較における主要評価項目及び 2 つの副次評価項目、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群と BUD/FM 320/9.6 群との対比較における主要評価項目及び 2 つの副次評価項目の順に、前の検定が統計学的に有意である限り両側有意水準 5% で検定することとされた。なお、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群と BUD/FM 320/9.6 群との対比較の主要評価項目及び 2 つの副次評価項目の検定まで統計学的に有意であった。

有害事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 51.5% (306/594 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 58.8% (201/342 例)、BUD/FM 320/9.6 群 51.2% (310/606 例)、Symbicort 320/9 群 57.5% (346/602 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡は BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 0.2% (1/594 例（心肺停止）)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 0.3% (1/342 例（突然死）)、BUD/FM 320/9.6 群 0.2% (1/606 例（膵癌）)、Symbicort 320/9 群 0.3% (2/602 例（直腸癌、突然死各 1 例）) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 5.4% (32/594 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 5.3% (18/342 例)、BUD/FM 320/9.6 群 5.6% (34/606 例)、Symbicort 320/9 群 5.3% (32/602 例) に認められ、それぞれの群で 2 例以上に認められた事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群で喘息 11 例、肺炎 4 例、心房細動 2 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群で喘息 3 例、鉄欠乏性貧血 2 例、BUD/FM 320/9.6 群で喘息 11 例、肺炎 4 例、冠動脈疾患 3 例、細菌性肺炎、心膜炎各 2 例、Symbicort 320/9 群で喘息 8 例であった。重篤な有害事象について、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 1.0% (6/594 例（肺炎、アナフィラキシーショック、心室性期外収縮、喘息、咽喉刺激感、関節リウマチ各 1 例）)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 1.2% (4/342 例（口腔カンジダ症、卵巣癌、全身性強直性間代性発作、不整脈各 1 例）)、BUD/FM 320/9.6 群 1.3% (8/606 例（喘息 3 例、口腔カンジダ症、膵癌、冠動脈疾患、咯血、口腔咽頭痛各 1 例）)、Symbicort 320/9 群 1.7% (10/602 例（喘息 2 例、副腎機能不全、不安、心室性期外収縮、高血圧、胃炎、発疹、胸部不快感、末梢性浮腫各 1 例）) に認められた。このうち BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 1 例（咽喉刺激感）、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 2 例（口腔カンジダ症、不整脈各 1 例）、BUD/FM 320/9.6 群 2 例（口腔カンジダ症、口腔咽頭痛各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 3.0% (18/594 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 2.0% (7/342 例)、BUD/FM 320/9.6 群 2.0% (12/606 例)、Symbicort 320/9 群 2.8% (17/602 例) に認められた。

表 14 いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名        | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群<br>(594 例) | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群<br>(342 例) | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(606 例) | Symbicort<br>320/9 群<br>(602 例) |
|------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 上咽頭炎       | 49 (8.2)                                | 37 (10.8)                               | 51 (8.4)                       | 52 (8.6)                        |
| 上気道感染      | 43 (7.2)                                | 21 (6.1)                                | 52 (8.6)                       | 39 (6.5)                        |
| COVID-19   | 30 (5.1)                                | 28 (8.2)                                | 30 (5.0)                       | 33 (5.5)                        |
| ウイルス性上気道感染 | 15 (2.5)                                | 14 (4.1)                                | 17 (2.8)                       | 16 (2.7)                        |
| 頭痛         | 9 (1.5)                                 | 12 (3.5)                                | 7 (1.2)                        | 13 (2.2)                        |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 66.7% (12/18 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 40.0% (2/5 例)、BUD/FM 320/9.6 群 38.5% (5/13 例)、Symbicort 320/9 群 68.8% (11/16 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 20.0% (1/5 例 (肺膿瘍)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 5.6% (1/18 例)、Symbicort 320/9 群 6.3% (1/16 例) に認められた。

表 15 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名      | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群<br>(18 例) | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群<br>(5 例) | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(13 例) | Symbicort<br>320/9 群<br>(16 例) |
|----------|----------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 上気道感染    | 3 (16.7)                               | 0                                     | 0                             | 2 (12.5)                       |
| COVID-19 | 2 (11.1)                               | 0                                     | 1 (7.7)                       | 0                              |
| 上咽頭炎     | 1 (5.6)                                | 1 (20.0)                              | 0                             | 2 (12.5)                       |
| 挫傷       | 1 (5.6)                                | 0                                     | 1 (7.7)                       | 2 (12.5)                       |
| 転倒       | 1 (5.6)                                | 0                                     | 0                             | 2 (12.5)                       |
| 筋痙縮      | 0                                      | 0                                     | 2 (15.4)                      | 0                              |
| 発声障害     | 0                                      | 0                                     | 0                             | 2 (12.5)                       |

例数 (%)

## 7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.5 : D5982C00008 試験（LOGOS 試験）（2021 年 3 月～2025 年 月））

中用量又は高用量 ICS/LABA でコントロール不良な成人及び 12 歳以上の喘息患者（表 12）（目標症例数 2,200 例（各群約 550 例））を対象に、BUD/GLY/FM の有効性及び安全性を検討するため、BUD/FM 320/9.6 及び海外既承認の BUD/FM 配合剤である Symbicort 320/9<sup>16)</sup>を対照とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、中国、米国、南アフリカ共和国等の 15 の国又は地域で実施された。

本試験は KALOS 試験（7.2.1 項参照）と同一の試験デザインで実施された<sup>22)</sup>。

当初、登録患者を 4 つの投与群に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付ける計画であったが、COVID-19 の影響により患者の組入れが難航することが懸念されたことから、KALOS 試験と同様に、治験実施計画書第 4 版（2023 年 2 月 21 日）にて BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群への組入れが停止され、以降に組み入れられた患者は残りの 3 つの投与群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

無作為化<sup>19)</sup>された 2,187 例（BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 590 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 390 例、BUD/FM 320/9.6 群 607 例、Symbicort 320/9 群 600 例）のうち、治験薬が投与されなかった 4 例及び GCP 違反が認められた治験実施施設の患者 16 例を除く 2,167 例（BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 585 例、

<sup>22)</sup> LOGOS 試験では、KALOS 試験の一部の患者において追加実施された薬物動態等の評価は実施されなかった。

BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 384 例、BUD/FM 320/9.6 群 604 例、Symbicort 320/9 群 594 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち複数の試験又は施設に無作為化された症例を除いた 2,160 例 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 585 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 383 例、BUD/FM 320/9.6 群 602 例、Symbicort 320/9 群 590 例) が有効性解析対象集団とされた。

投与中止例は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 8.9% (52/585 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 6.5% (25/384 例)、BUD/FM 320/9.6 群 11.6% (70/604 例)、Symbicort 320/9 群 8.4% (50/594 例) に認められ、主な中止理由は患者希望 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 3.2% (19/585 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 2.3% (9/384 例)、BUD/FM 320/9.6 群 3.6% (22/604 例)、Symbicort 320/9 群 4.5% (27/594 例))、同意撤回 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 1.5% (9/585 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 0.8% (3/384 例)、BUD/FM 320/9.6 群 2.6% (16/604 例)、Symbicort 320/9 群 1.2% (7/594 例)) であった。

有効性について、投与 12~24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量<sup>23)</sup>は表 16 のとおりであった。

表 16 投与 12~24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

| 投与群 <sup>a)</sup>                                            | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| ベースライン <sup>b)</sup>                                         | 1.666±0.563 (584)            | 1.704±0.580 (383)            | 1.716±0.551 (602)   | 1.692±0.542 (590)    |
| ベースラインからの変化量 <sup>c),d)</sup>                                | 0.175±0.014                  | 0.186±0.016                  | 0.068±0.014         | 0.083±0.014          |
| BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>d)</sup> | 0.107<br>[0.073, 0.142]      | 0.117<br>[0.079, 0.156]      |                     |                      |

ベースライン：平均値±標準偏差 (例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準偏差

中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与える禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、当該患者のベースラインの FEV<sub>1</sub> 値より 12%低い値又はベースライン後の FEV<sub>1</sub> 測定値の最低値のうち最悪の値を代入することとされた。その他の中間事象に対しては観測された値が解析に使用された。

- a) ベースライン値又はベースラインの共変量に欠測があった 10 例 (BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 3 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 1 例、BUD/FM 320/9.6 群 3 例、Symbicort 320/9 群 3 例) は解析から除外された。
- b) 投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値並びにその直前の来院時における気管支拡張薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値
- c) 投与 12、16、20 及び 24 週時それぞれのベースラインからの変化量の推定値を平均した値
- d) 投与群、時点、前治療の ICS 用量 (中用量/高用量)、投与群と時点の交互作用、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性 (%) を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。

有害事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 54.9% (321/585 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 61.2% (235/384 例)、BUD/FM 320/9.6 群 59.1% (357/604 例)、Symbicort 320/9 群 59.3% (352/594 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

死亡は BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 0.2% (1/585 例 (細菌性肺炎))、BUD/FM 320/9.6 群 0.5% (3/604 例 (心突然死、脳卒中、COVID-19 各 1 例))、Symbicort 320/9 群 0.2% (1/594 例 (脳低酸素症)) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された<sup>24)</sup>。

重篤な有害事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 7.0% (41/585 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 8.1% (31/384 例)、BUD/FM 320/9.6 群 8.1% (49/604 例)、Symbicort 320/9 群 6.1% (36/594 例) に認められ、それぞれの群で 2 例以上に認められた事象は BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群で喘息 14 例、肺炎 4 例、COVID-19 肺炎、鼻茸各 2 例、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群で喘息 7 例、肺炎 4 例、BUD/FM 320/9.6 群

<sup>23)</sup> 国又は地域により異なる主要評価項目及び対照薬が設定された。米国での主要評価項目は投与 24 週における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> のベースラインからの変化量、対照薬は BUD/FM 320/9.6 とされた。欧州及び中国での主要評価項目は投与 4~24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量とされ、対照薬は欧州では BUD/FM 320/9.6 及び Symbicort 320/9 の併合、中国では Symbicort 320/9 とされた。本邦での申請においては、LOGOS 試験の主な有効性の成績として、KALOS 試験と同様に対照薬を BUD/FM 320/9.6 とした投与 12~24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量が提示された。

<sup>24)</sup> 治験薬投与期間終了後に、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 2 例 (冠動脈硬化症、心筋梗塞各 1 例) で死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

で喘息 20 例、鼻茸、脳梗塞各 3 例、白内障、片頭痛各 2 例、Symbicort 320/9 群で喘息 13 例、肺炎 4 例、冠動脈硬化症、胆石症、副鼻腔炎各 2 例であった。重篤な有害事象のうち、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 1 例（高血圧）、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 2 例（喘息、発声障害各 1 例）、BUD/FM 320/9.6 群 3 例（一過性脳虚血発作、白内障、急性心不全、喘息各 1 例、重複あり）、Symbicort 320/9 群 2 例（肺炎、喘息、骨壊死各 1 例、重複あり）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 1.2% (7/585 例（気管支拡張症、発声障害、呼吸困難、咽喉刺激感、嚥下障害、湿疹、背部痛各 1 例））、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 1.3% (5/384 例（てんかん重積状態、振戦、喘息、発声障害、椎間板突出各 1 例））、BUD/FM 320/9.6 群 0.5% (3/604 例（咽喉乾燥、発声障害、心房細動各 1 例））、Symbicort 320/9 群 0.2% (1/594 例（薬物過敏症））に認められ、このうち、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 6 例（発声障害、背部痛、湿疹、咽喉刺激感、嚥下障害、呼吸困難各 1 例）、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 3 例（振戦、喘息、発声障害各 1 例）、BUD/FM 320/9.6 群 3 例（咽喉乾燥、発声障害、心房細動各 1 例）、Symbicort 320/9 群 1 例（薬物過敏症）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群 7.7% (45/585 例)、BUD/GLY/FM 320/14.4/9.6 群 7.0% (27/384 例)、BUD/FM 320/9.6 群 5.0% (30/604 例)、Symbicort 320/9 群 4.7% (28/594 例) に認められた。

表 17 いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名      | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群<br>(585 例) | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群<br>(384 例) | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(604 例) | Symbicort<br>320/9 群<br>(594 例) |
|----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 上気道感染    | 74 (12.6)                               | 58 (15.1)                               | 93 (15.4)                      | 83 (14.0)                       |
| 上咽頭炎     | 62 (10.6)                               | 46 (12.0)                               | 51 (8.4)                       | 61 (10.3)                       |
| COVID-19 | 43 (7.4)                                | 29 (7.6)                                | 38 (6.3)                       | 38 (6.4)                        |
| 頭痛       | 17 (2.9)                                | 14 (3.6)                                | 8 (1.3)                        | 21 (3.5)                        |

例数 (%)

### 7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : D5982C00006 試験（VATHOS 試験）（2022 年 1 月～2025 年 1 月））

中用量 ICS 又は中用量 ICS/LABA でコントロール不良な成人及び 12 歳以上の喘息患者（表 18）（目標症例数 630 例（BUD/FM 320/9.6 群、BUD/FM 160/9.6 群、BUD 320 群及びシムビコート TBH 320/9 群の割付比は 2 : 1 : 2 : 2））を対象に、BUD/FM 320/9.6 µg の有効性及び安全性を検討するため、BUD 320 µg 及び本邦既承認の BUD/FM 配合剤であるシムビコート TBH 320/9<sup>25)</sup>を対照とした、無作為化二重盲検<sup>26)</sup>並行群間比較試験が、日本、米国、ドイツ等の 7 つの国又は地域で実施された。

<sup>25)</sup> 1 噴霧中に BUD 160 µg 及び FM 4.5 µg を含有する吸入粉末剤。本邦既承認。

<sup>26)</sup> シムビコート TBH 320/9 群は非盲検とされた。

表 18 主な選択・除外基準

|          |                                                                                                                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ＜主な選択基準＞ |                                                                                                                                                       |
| 1.       | 12 歳以上 80 歳以下                                                                                                                                         |
| 2.       | スクリーニングの 6 カ月以上前に医師により GINA2020 に基づき喘息と診断された記録がある                                                                                                     |
| 3.       | スクリーニングの 8 週間以上前から、中用量 ICS（FP 換算で 250 µg/日超 500 µg/日以下相当（日本人の 15 歳以下患者の場合は FP 換算で 200 µg/日以上相当））又は中用量 ICS/LABA を一定用量で定期的に投与されている                      |
| 4.       | スクリーニング時及び無作為化前の ACQ-7 スコアが 1.5 以上                                                                                                                    |
| 5.       | スクリーニング時に気管支拡張薬投与前の FEV <sub>1</sub> が予測値の 90%未満かつ無作為化前の投与前の FEV <sub>1</sub> が予測値の 50～90%である                                                         |
| 5.       | スクリーニング前 12 カ月以内又はスクリーニング時のいずれかの時点でサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性を有する（サルブタモール硫酸塩投与後の FEV <sub>1</sub> の増加が 18 歳以上の患者で 12%以上かつ 200 mL 以上、12 歳以上 18 歳未満の患者で 12%以上） |
| 6.       | 無作為化前 2 週間の導入用 BUD 1 日 2 回投与の遵守率が 70%以上であることが患者日記に記録されている                                                                                             |
| ＜主な除外基準＞ |                                                                                                                                                       |
| 1.       | 生命を脅かす喘息の既往歴がある                                                                                                                                       |
| 2.       | スクリーニング前 8 週間以内及びスクリーニング期間中のいずれか又は両方の期間において、呼吸器感染症又は喘息増悪に対して全身性ステロイド又は追加の ICS による治療を受けた                                                               |
| 3.       | スクリーニング前 8 週間以内に喘息により入院した                                                                                                                             |
| 4.       | 喘息治療薬の投与を受けるために、ネブライザー又は在宅ネブライザーを定期的に使用している                                                                                                           |
| 5.       | 喫煙者である若しくは 10 pack-years 超の喫煙歴がある、又は禁煙から 6 カ月未満の元喫煙者である                                                                                               |

本試験は、スクリーニング期（3 週間）及び治験薬投与期（24 週間）から構成され、スクリーニング期において、試験開始前から投与されていた ICS 又は ICS/LABA の投与を中止し、導入用の BUD 320 µg を 1 日 2 回吸入投与することとされた。治験薬投与期における用法・用量は、BUD/FM 320/9.6 µg、BUD/FM 160/9.6 µg、BUD 320 µg 又はシムビコート TBH 320/9 µg を 1 日 2 回吸入投与することとされた。試験期間中、必要な場合は救済薬としてサルブタモール硫酸塩の使用が可能とされた。また、重度の喘息増悪が認められた場合には、OCS の投与が許容された。

無作為化<sup>27)</sup>された 645 例（BUD/FM 320/9.6 群 185 例、BUD/FM 160/9.6 群 93 例、BUD 320 群 184 例、シムビコート TBH 320/9 群 183 例）のうち、治験薬が投与されなかった 4 例及び GCP 違反が認められた治験実施施設の患者 60 例を除く 581 例（BUD/FM 320/9.6 群 163 例、BUD/FM 160/9.6 群 88 例、BUD 320 群 168 例、シムビコート TBH 320/9 群 162 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち複数の試験又は施設に無作為化された症例を除いた 575 例（BUD/FM 320/9.6 群 162 例、BUD/FM 160/9.6 群 87 例、BUD 320 群 166 例、シムビコート TBH 320/9 群 160 例）が有効性解析対象集団とされ、BUD 320 に対する BUD/FM 320/9.6 の優越性検証における解析対象集団とされた。また、有効性解析対象集団のうち、無作為化時点で有効性に影響を及ぼす試験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 462 例（BUD/FM 320/9.6 群 125 例、BUD/FM 160/9.6 群 70 例、BUD 320 群 137 例、シムビコート TBH 320/9 群 130 例）が PPS とされ、PPS がシムビコート TBH 320/9 に対する BUD/FM 320/9.6 の非劣性検証における解析対象集団とされた。

投与中止例は、BUD/FM 320/9.6 群 9.2%（15/163 例）、BUD/FM 160/9.6 群 9.1%（8/88 例）、BUD 320 群 9.5%（16/168 例）、シムビコート TBH 320/9 群 8.6%（14/162 例）に認められ、主な中止理由は患者希望（BUD/FM 320/9.6 群 2.5%（4/163 例）、BUD/FM 160/9.6 群 3.4%（3/88 例）、BUD 320 群 1.8%（3/168 例）、シムビコート TBH 320/9 群 3.7%（6/162 例））、有害事象（BUD/FM 160/9.6 群 2.3%（2/88 例）、BUD/FM 320/9.6 群 3.7%（6/163 例）、BUD 320 群 1.8%（3/168 例）、シムビコート TBH 320/9 群 1.9%（3/162 例））であった。

<sup>27)</sup> 前治療（ICS 単独／ICS/LABA 併用）及び年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）が層別因子とされた。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 33 例<sup>28)</sup> (BUD/FM 320/9.6 群 12 例、BUD/FM 160/9.6 群 4 例、BUD 320 群 8 例、シムビコート TBH 320/9 群 9 例) とされた。日本人部分集団における投与中止例は、BUD/FM 320/9.6 群 8.3% (1/12 例 (有害事象))、シムビコート TBH 320/9 群 11.1% (1/9 例 (その他)) であった。

有効性の主要評価項目である投与 12~24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量<sup>29)</sup>は表 19 及び表 20 のとおりであった。BUD/FM 320/9.6 群と BUD 320 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ BUD 320 に対する BUD/FM 320/9.6 の優越性が検証された。また、BUD/FM 320/9.6 群とシムビコート TBH 320/9 群との差の 95%信頼区間の下限値が、事前に規定された非劣性マージンである -100 mL を上回ったことから、シムビコート TBH 320/9 に対する BUD/FM 320/9.6 の非劣性が示された<sup>30)</sup>。また、日本人部分集団の成績は表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 投与 12~24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

|                    | 投与群                                                                            | BUD/FM<br>320/9.6 群                     | BUD/FM<br>160/9.6 群 | BUD<br>320 群      | シムビコート TBH<br>320/9 群 |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| 全体集団 <sup>a)</sup> | ベースライン <sup>b)</sup>                                                           | 2.164±0.665 (161)                       | 2.313±0.670 (87)    | 2.136±0.560 (166) | 2.100±0.592 (159)     |
|                    | ベースラインからの変化量 <sup>c), d)</sup>                                                 | 0.103±0.018                             | 0.137±0.024         | 0.021±0.018       | 0.128±0.018           |
|                    | BUD 320 群との差 <sup>d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>d)</sup><br>p 値 <sup>d), e)</sup> | 0.081±0.025<br>[0.032, 0.131]<br>0.0012 |                     |                   |                       |
|                    |                                                                                |                                         |                     |                   |                       |
| 日本人<br>部分集団        | ベースライン <sup>b)</sup>                                                           | 1.472±0.363 (12)                        | 2.681±0.441 (4)     | 2.425±0.642 (8)   | 2.007±0.435 (9)       |
|                    | ベースラインからの変化量 <sup>c), d)</sup>                                                 | 0.182±0.109                             | 0.191±0.176         | 0.110±0.125       | 0.401±0.111           |
|                    | BUD 320 群との差 <sup>d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>d)</sup>                          | 0.072<br>[-0.291, 0.436]                |                     |                   |                       |
|                    |                                                                                |                                         |                     |                   |                       |

ベースライン：平均値±標準偏差 (例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与える禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、当該患者のベースラインの FEV<sub>1</sub> 値より 12%低い値又はベースライン後の FEV<sub>1</sub> 測定値の最低値のうち最悪の値を代入することとされた。その他の中間事象に対しては観測された値が解析に使用された。

a) ベースライン値に欠測があった 2 例 (BUD/FM 320/9.6 群 1 例、シムビコート TBH 320/9 群 1 例) は解析から除外された。

b) 投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値並びにその直前の来院時における気管支拡張薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

c) 投与 12、20 及び 24 週時それぞれのベースラインからの変化量の推定値を平均した値

d) 投与群、時点、前治療 (ICS 単独/ICS/LABA 併用)、投与群と時点の交互作用、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性 (%) を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。

e) 両側有意水準 5%

<sup>28)</sup> 本邦において無作為化された 91 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例及び治験実施施設の GCP 違反が認められた 57 例は解析から除外された。

<sup>29)</sup> 国又は地域により異なる主要評価項目及び対照薬が設定された。米国での主要評価項目は投与 24 週時における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> のベースラインからの変化量、対照薬は BUD 320 とされた。米国及び日本を除く国又は地域 (欧州を含む) での主要評価項目は投与 4~24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量とされ、対照薬は BUD 320 とされた。

<sup>30)</sup> 検定の多重性の調整として階層手順により、BUD/FM 320/9.6 群と BUD 320 群との対比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、シムビコート TBH 320/9 群に対する BUD/FM 320/9.6 群の非劣性を評価する計画とされた。

表 20 投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (PPS)

| 投与群                                                            | 全体集団 <sup>a)</sup>        |                       | 日本人部分集団                   |                       |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                                                | BUD/FM<br>320/9.6 群       | シムビコート TBH<br>320/9 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群       | シムビコート TBH<br>320/9 群 |
| ベースライン <sup>b)</sup>                                           | 2.163±0.687 (124)         | 2.058±0.596 (130)     | 1.402±0.283 (11)          | 1.985±0.460 (8)       |
| ベースラインからの変化量 <sup>c),d)</sup>                                  | 0.137±0.021               | 0.161±0.020           | 0.224±0.119               | 0.462±0.115           |
| シムビコート TBH 320/9 群との差 <sup>d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>d)</sup> | -0.024<br>[-0.081, 0.033] |                       | -0.239<br>[-0.583, 0.106] |                       |

ベースライン：平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

中間事象として、治験薬の早期中止、長期間の全身性ステロイドの投与、14 日間超の ICS の用量増量、ステロイドのデボ製剤の投与、新たな喘息治療の開始、有効性に影響を与える禁煙薬の投与又は有効性に影響を及ぼす試験実施計画書からの重大な逸脱が発生した後のデータは解析に使用されないこととされた。

a) ベースライン値に欠測があった 2 例（BUD/FM 320/9.6 群 1 例、シムビコート TBH 320/9 群 1 例）は解析から除外された。

b) 投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

c) 投与 12、20 及び 24 週時それぞれのベースラインからの変化量の推定値を平均した値

d) 投与群、時点、前治療（ICS 単独／ICS/LABA 併用）、投与群と時点の交互作用、ベースライン時の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性（%）を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。

有害事象は、BUD/FM 320/9.6 群 50.3%（82/163 例）、BUD/FM 160/9.6 群 50.0%（44/88 例）、BUD 320 群 38.1%（64/168 例）、シムビコート TBH 320/9 群 45.7%（74/162 例）に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、BUD/FM 320/9.6 群 1.8%（3/163 例（COVID-19 肺炎、喘息、皮膚潰瘍各 1 例））、BUD/FM 160/9.6 群 3.4%（3/88 例（胃潰瘍、兎径ヘルニア、鎖骨骨折各 1 例））、BUD 320 群 0.6%（1/168 例（心筋虚血、胃炎））、シムビコート TBH 320/9 群 4.3%（7/162 例（憩室炎、限局性感染、食欲減退、喘息、大腸ポリープ、急性胆嚢炎、無力症各 1 例））に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、BUD/FM 320/9.6 群 3.7%（6/163 例（喘息 4 例、発声障害、血圧上昇各 1 例））、BUD/FM 160/9.6 群 2.3%（2/88 例（喘息、咳嗽<sup>31)</sup>各 1 例））、BUD 320 群 1.8%（3/168 例（喘息、湿疹、筋痙縮各 1 例））、シムビコート TBH 320/9 群 1.9%（3/162 例（動悸、喘息、鼻茸各 1 例））に認められた。このうち、BUD/FM 320/9.6 群 3 例（喘息、発声障害、血圧上昇各 1 例）、BUD 320 群 2 例（喘息、筋痙縮各 1 例）、BUD/FM 160/9.6 群 2 例（喘息、咳嗽各 1 例）、シムビコート TBH 320/9 群 1 例（動悸）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、BUD/FM 320/9.6 群 6.7%（11/163 例）、BUD/FM 160/9.6 群 2.3%（2/88 例）、BUD 320 群 3.6%（6/168 例）、シムビコート TBH 320/9 群 3.1%（5/162 例）に認められた。

表 21 いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名      | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(163 例) | BUD/FM<br>160/9.6 群<br>(88 例) | BUD<br>320 群<br>(168 例) | シムビコート TBH<br>320/9 群<br>(162 例) |
|----------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| COVID-19 | 15 (9.2)                       | 3 (3.4)                       | 8 (4.8)                 | 11 (6.8)                         |
| 上咽頭炎     | 15 (9.2)                       | 12 (13.6)                     | 15 (8.9)                | 13 (8.0)                         |
| 上気道感染    | 8 (4.9)                        | 3 (3.4)                       | 12 (7.1)                | 9 (5.6)                          |
| 高血圧      | 1 (0.6)                        | 3 (3.4)                       | 3 (1.8)                 | 1 (0.6)                          |
| 関節痛      | 1 (0.6)                        | 3 (3.4)                       | 1 (0.6)                 | 2 (1.2)                          |

例数 (%)

<sup>31)</sup> スクリーニング期間中に導入用 BUD 使用下で発現し、治験薬投与期間中に投与中止に至った。

日本人部分集団における有害事象は、BUD/FM 320/9.6 群 66.7% (8/12 例)、BUD/FM 160/9.6 群 75.0% (3/4 例)、BUD 320 群 50.0% (4/8 例)、シムビコート TBH 320/9 群 11.1% (1/9 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、BUD/FM 160/9.6 群 25.0% (1 例 (単径ヘルニア)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は BUD/FM 320/9.6 群 25.0% (1/4 例 (喘息)) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、BUD/FM 320/9.6 群 16.7% (2/12 例) に認められた。

表 22 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

| 事象名    | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(12 例) | BUD/FM<br>160/9.6 群<br>(4 例) | BUD<br>320 群<br>(8 例) | シムビコート TBH<br>320/9 群<br>(9 例) |
|--------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 上気道の炎症 | 2 (16.7)                      | 0                            | 0                     | 0                              |
| 上咽頭炎   | 1 (8.3)                       | 0                            | 2 (25.0)              | 0                              |
| 痛風     | 0                             | 2 (50.0)                     | 0                     | 0                              |

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の喘息に対する開発計画について、以下のように説明している。

国内外において、喘息の病態、診断基準等に大きな違いはなく、治療についても治療ステップ数等に違いはあるものの ICS による治療を基本にコントロール不良の患者に対してはその他の長期管理薬を併用するという基本的な治療方針は共通である (GINA2025、JGL2024、JPGL2023)。本剤は肺局所への直接曝露による治療効果を期待する吸入製剤であり民族的要因による影響を受けにくく、既承認製剤の COPD に対する開発時に得られた知見から、国内外における BUD/GLY/FM の安全性プロファイルは概ね類似していると考えた。以上の点等を踏まえ、本剤の成人及び 12 歳以上の喘息に係る開発では、第Ⅲ相試験として同一試験デザインの KALOS 試験と LOGOS 試験を実施し<sup>32)</sup>、本邦からは KALOS 試験に参加することとした。また、KALOS 試験及び LOGOS 試験では BUD/FM に対する BUD/GLY/FM の有効性を検討することとしたが、対照薬として使用される BUD/FM 320/9.6 及び Symbicort 320/9 は本邦未承認であることから、別途実施する国際共同第Ⅲ相 VATHOS 試験において、本邦既承認の BUD/FM 配合剤であるシムビコート TBH 320/9 に対する BUD/FM 320/9.6 の非劣性を示すことで、BUD/FM 320/9.6 が本邦での開発に当たって適切な対照薬であることを示す計画とした。これら 3 つの試験並びに GLY の用量を検討した海外第Ⅱ相 PT001101 試験及び海外第Ⅱ/Ⅲ相 PT001102 試験により臨床データパッケージを構築し、日本人喘息患者における有効性及び安全性を評価することとした。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の対象患者並びに用法・用量については、以下のとおり設定することとした。

<sup>32)</sup> KALOS 試験でのみ、一部の患者において薬物動態等の一部の評価が追加で実施された。

- 対象患者について

JGL2024 における成人の治療ステップ 3～4 において、中用量以上の ICS/LABA による治療でもコントロール不良な喘息患者に対し、LAMA を追加する 3 剤併用療法が推奨されており、本剤はそのような 3 剤併用療法を必要とする患者に対して使用されるものと考え、中用量又は高用量 ICS/LABA でコントロール不良な喘息患者を KALOS 試験及び LOGOS 試験の対象患者とした。また、本邦では単剤配合剤を問わず、小児喘息に対して承認されている LAMA はなく、12 歳以上の小児においては、治療ステップ 4 の基本治療である高用量 ICS 又は中用量 ICS/LABA を行ってもコントロール不良な場合、生物製剤、OCS の投与等が治療選択肢となる。OCS には全身性の副作用や成長抑制の懸念があること、小児に対し注射以外の投与方法を提供することに意義があると考えたことから、12 歳以上の小児においては、本剤は治療ステップ 4 の基本治療を行ってもコントロール不良な場合の治療選択肢となることを想定して開発を進めた。なお、本邦でのこれらの治療ステップは GINA2025 ではステップ 4 及び 5 に相当する。

- 用法・用量について

KALOS 試験及び LOGOS 試験は BUD/FM に対する BUD/GLY/FM の有効性及び安全性を評価する試験として計画し、対照薬は BUD/FM 配合剤である BUD/FM 320/9.6<sup>33)</sup>及び海外既承認である Symbicort 320/9 とした<sup>34)</sup>。

BUD/GLY/FM の BUD 及び FM の用量は、対照薬である BUD/FM 320/9.6 及び Symbicort 320/9 と同等用量の BUD 320 µg 及び FM 9.6 µg である。GLY の用量は、以下の点を踏まえて 28.8 µg 又は 14.4 µg と設定した。

- GLY 1.9、3.6、7.2、14.4 又は 28.8 µg の 1 日 2 回吸入投与を検討した PT001101 試験において、GLY の用量依存的な有効性が示唆されたこと（7.1.1 項参照）。
- GLY 7.2、14.4 又は 28.8 µg の 1 日 2 回吸入投与を検討した PT001102 試験では、GLY の有効性に用量依存性は認められなかったが（7.1.2 項参照）、事後的に行った解析結果<sup>35)</sup>等を考慮すると、GLY 28.8 µg において有効性が高く、用量依存的な有効性を期待できると考えられたこと。また、いずれの用量においても安全性は許容可能であったこと。
- PT001101 試験及び PT001102 試験において、GLY の用量の違いによる有効性の結果に一貫性が認められなかったことを踏まえ、PT001101 試験において有効性が大きい傾向が示された上位 2 用量である 28.8 µg 及び 14.4 µg を第Ⅲ相試験で評価することが妥当と考えたこと。

機構は、以上の説明を了承し、提出された臨床データパッケージにより本剤の喘息患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、喘息患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

KALOS 試験では、主要評価項目である投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、BUD/FM 320/9.6 群と BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群との対比較において統計学

<sup>33)</sup> 2026 年 4 月に米国において成人及び 12 歳以上の小児喘息に係る適応で承認された。

<sup>34)</sup> 本邦での本剤の製造販売承認申請を目的とした解析における対照薬は BUD/FM 320/9.6 とされた。

<sup>35)</sup> ベースラインの FEV<sub>1</sub> は投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値とすることが事前に規定されていたが、投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値並びにその直前の来院時における気管支拡張薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値をベースラインの FEV<sub>1</sub> とした場合には、GLY 28.8 群において最も変化量が大きかった。

的に有意な差が認められ、BUD/FM 320/9.6 に対する BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 の優越性が検証された（7.2.1 項、表 13）。KALOS 試験と同一の試験デザインで実施された LOGOS 試験においても、投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群において BUD/FM 320/9.6 群を上回る改善傾向が認められた（7.2.2 項、表 16）<sup>36)</sup>。

また、KALOS 試験のその他の有効性に係る評価項目の成績は表 23 及び表 24 のとおりであり、投与 12～24 週における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> のベースラインからの変化量についても、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群において BUD/FM 320/9.6 群を上回る改善傾向が認められた（表 23）。患者報告アウトカムに関する指標について、いずれの投与群でもレスポnder<sup>37)</sup>の割合が高く、SGRQ のレスポnderの割合については BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群において BUD/FM 320/9.6 群よりも高い傾向が認められた（表 24）。

表 23 投与 12～24 週における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> (L) のベースラインからの変化量 (KALOS 試験、有効性解析対象集団)

|                    |                                                              | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| 全体集団 <sup>a)</sup> | ベースライン <sup>b)</sup>                                         | 1.662±0.599 (594)            | 1.643±0.534 (342)            | 1.715±0.585 (606)   | 1.630±0.566 (602)    |
|                    | ベースラインからの変化量 <sup>c), d)</sup>                               | 0.317±0.013                  | 0.292±0.017                  | 0.252±0.013         | 0.231±0.013          |
|                    | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>d)</sup> | 0.065<br>[0.030, 0.101]      | 0.040<br>[−0.001, 0.082]     |                     |                      |
| 日本人<br>部分集団        | ベースライン <sup>b)</sup>                                         | 1.901±0.558 (18)             | 1.814±0.333 (5)              | 1.723±0.510 (13)    | 1.870±0.491 (16)     |
|                    | ベースラインからの変化量 <sup>c), d)</sup>                               | 0.215±0.046                  | 0.269±0.084                  | 0.160±0.058         | 0.096±0.050          |
|                    | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>d)</sup> | 0.055<br>[−0.080, 0.190]     | 0.109<br>[−0.083, 0.300]     |                     |                      |

ベースライン：平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与える禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、当該患者のベースラインの FEV<sub>1</sub> 値より 12%低い値又はベースライン後の FEV<sub>1</sub> 測定値の最低値のうち最悪の値を代入することとされた。その他の中間事象に対しては観測された値が解析に使用された。

a) ベースライン値又はベースラインの共変量に欠測があった症例は解析から除外された。

b) 投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値並びにその直前の来院時における気管支拡張薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

c) 投与 12、16、20 及び 24 週時それぞれのベースラインからの変化量の推定値を平均した値

d) 投与群、時点、前治療の ICS 用量（中用量／高用量）、投与群と時点の交互作用、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性（%）を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。

表 24 患者報告アウトカムに関する有効性の概要 (KALOS 試験、有効性解析対象集団)

| 投与群 <sup>a)</sup>                     | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| 投与 12～24 週における ACQ-7 のレスポnderの割合      |                              |                              |                     |                      |
| 全体集団                                  | 71.8 (423/589)               | 68.0 (230/338)               | 69.6 (419/602)      | 65.4 (392/599)       |
| 日本人部分集団                               | 72.2 (13/18)                 | 100.0 (5/5)                  | 69.2 (9/13)         | 56.3 (9/16)          |
| 投与 12～24 週における ACQ-5 のレスポnderの割合      |                              |                              |                     |                      |
| 全体集団                                  | 73.9 (435/589)               | 73.4 (248/338)               | 73.6 (443/602)      | 68.3 (409/599)       |
| 日本人部分集団                               | 66.7 (12/18)                 | 100.0 (5/5)                  | 84.6 (11/13)        | 68.8 (11/16)         |
| 投与 12～24 週における AQLQ(s)+12 のレスポnderの割合 |                              |                              |                     |                      |
| 全体集団                                  | 52.8 (297/563)               | 53.3 (172/323)               | 53.6 (309/576)      | 48.2 (277/575)       |
| 日本人部分集団                               | 33.3 (6/18)                  | 60.0 (3/5)                   | 53.8 (7/13)         | 43.8 (7/16)          |
| 投与 24 週時における SGRQ のレスポnderの割合         |                              |                              |                     |                      |
| 全体集団                                  | 64.9 (346/533)               | 58.6 (181/309)               | 56.6 (310/548)      | 56.2 (298/530)       |
| 日本人部分集団                               | 72.2 (13/18)                 | 75.0 (3/4)                   | 46.2 (6/13)         | 43.8 (7/16)          |

%（例数）

中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与える禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、ノンレスポnderとされた。その他の中間事象に対しては観測された値が解析に使用された。

a) ベースラインの共変量に欠測があった症例は解析から除外された。

<sup>36)</sup> 本邦未参加の LOGOS 試験では投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は主要評価項目とされなかった。本邦での申請においては、LOGOS 試験の主な有効性の成績として、KALOS 試験と同様に対照薬を BUD/FM 320/9.6 とした投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量が提示された。

<sup>37)</sup> ACQ-7 及び ACQ-5 についてはスコアの 0.5 以上の低下、AQLQ(s)+12 については総スコアの 0.5 以上の増加、SGRQ については総スコアの 4.0 以上の低下が認められた患者がそれぞれレスポnderとされた。

さらに、KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析における全体集団（併合集団）において、重度の喘息増悪（定義は 10 項参照）の年間発現率は表 25 のとおりであり、BUD/FM 320/9.6 群と比較して BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群で重度の喘息増悪の年間発現率が低い傾向が認められた。

表 25 重度の喘息増悪の年間発現率  
(KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析並びに KALOS 試験の日本人部分集団、有効性解析対象集団)

|                    |                                                              | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| 併合集団 <sup>a)</sup> | 喘息増悪発現件数 (回) <sup>b)</sup>                                   | 612                          | 422                          | 691                 | 753                  |
|                    | 総リスク期間 (人・年) <sup>c)</sup>                                   | 1,077.9                      | 723.6                        | 1,103.7             | 1,085.0              |
|                    | 年間増悪発現率 (回/人・年) <sup>d), e)</sup>                            | 0.541±0.028                  | 0.533±0.034                  | 0.604±0.030         | 0.662±0.032          |
|                    | BUD/FM 320/9.6 群との比 <sup>e)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>e)</sup> | 0.896<br>[0.779, 1.031]      | 0.882<br>[0.754, 1.033]      |                     |                      |
| 日本人<br>部分集団        | 喘息増悪発現件数 (回) <sup>b)</sup>                                   | 4                            | 0                            | 5                   | 12                   |
|                    | 総リスク期間 (人・年) <sup>c)</sup>                                   | 16.9                         | 5.2                          | 11.6                | 13.0                 |
|                    | 年間増悪発現率 (回/人・年)                                              | 0.237                        | 0                            | 0.432               | 0.926                |
|                    | BUD/FM 320/9.6 群との比<br>[95%信頼区間]                             | —                            | —                            |                     |                      |

—：未算出

中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与える禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、以下のように取り扱うこととされた。①当該中間事象の開始日から 2 日後以降に開始したすべての喘息増悪は解析に用いないこととされた。②当該中間事象の開始日から 2 日後と治療期間中の予定最終来院日との中間時点を補完日として 1 件の重度の喘息増悪を補完することとされた。③中間事象の開始日の翌日時点で既に増悪が継続中であり、かつ②の補完日が、その増悪の継続期間中の場合又はその増悪の終了後 7 日以内に入る場合には、観測された増悪の終了日の 8 日後に重度の喘息増悪を補完することとされた。④リスク期間は治療期間中の予定最終来院日まで継続し、補完される重度の喘息増悪の持続期間は 5 日間とされ、その後の 7 日間もリスク期間から除外することとされた。⑤ただし、②～④の補完及びリスク期間の調整は、重度の喘息増悪の補完日、補完される重度の喘息増悪の持続期間及び除外されるリスク期間が治療期間中の予定最終来院日までに設定できる場合に限り行うこととされた。その他の中間事象に対しては観測された増悪が解析に使用された。

a) ベースラインの共変量に欠測があった症例は解析から除外された。

b) 1 回の増悪の終了日から次の増悪の開始日までの間隔が 7 日間以上の場合、各増悪は独立した増悪とみなされた。

c) 観察期間から増悪期間中及び増悪終了後 7 日間を除いて算出された各患者のリスク期間を合計して算出された。

d) モデル調整後の推定値±標準誤差

e) 投与群、ベースラインの重度喘息増悪歴 (0 回/1 回/2 回以上)、前治療の ICS 用量 (中用量/高用量)、地域 (アジア/豪州・ニュージーランド・南アフリカ/欧州/メキシコ・中南米/米国・カナダ)、試験、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性 (%) を共変量とし、リスク期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル。

日本人喘息患者における有効性は表 13 及び表 23～表 25 のとおりであり、症例数が限られていることから結果の解釈には注意が必要であるものの、肺機能に係る指標について全体集団と同様の傾向が認められ、重度の喘息増悪の年間発現率についても併合集団と同様の傾向が認められた。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析における患者背景別の投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 26 のとおりであり、患者数が限られる部分集団もあり一部の結果の解釈には注意を要するが、多くの部分集団で BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群において BUD/FM 320/9.6 群を上回る改善傾向が認められた。12 歳以上の小児の部分集団では BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群において BUD/FM 320/9.6 群を下回る傾向が認められたが、当該結果は症例数が少ないことに起因する可能性が高いと考える。また、KALOS 試験及び LOGOS 試験について、試験途中で喘息増悪歴に係る選択基準を変更したが <sup>38)</sup>、スクリーニング前 12 カ月間の増悪歴の有無にかかわらず、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群において BUD/FM 320/9.6 群を上回る改善傾向が認められた。

<sup>38)</sup> 治験実施計画書初版 (2020 年 7 月 23 日) では、18 歳以上の患者に対して、初回来院の 12 カ月以内に 1 回以上の喘息増悪 (3 日以上) の全身性ステロイドの使用を必要とし、かつ喘息のために来院、入院又は救急外来が必要となったものが記録されていることが規定されていたが、患者の組入れが難航したことから、治験実施計画書第 3 版 (2022 年 1 月 7 日) で削除された。

表 26 患者背景別の投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量  
(KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析、有効性解析対象集団)

| 患者背景                                                     |                                     | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| 性別                                                       | 男性                                  | 0.202±0.014 (449)            | 0.168±0.017 (272)            | 0.107±0.014 (446)   | 0.065±0.014 (416)    |
|                                                          | 女性                                  | 0.150±0.011 (719)            | 0.159±0.014 (447)            | 0.090±0.011 (747)   | 0.100±0.011 (764)    |
| 年齢                                                       | 12 歳以上 18 歳未満                       | 0.391±0.052 (30)             | 0.362±0.064 (19)             | 0.433±0.045 (39)    | 0.235±0.045 (40)     |
|                                                          | 18 歳以上 65 歳未満                       | 0.169±0.010 (877)            | 0.176±0.012 (555)            | 0.097±0.010 (911)   | 0.101±0.010 (870)    |
|                                                          | 65 歳以上                              | 0.149±0.018 (261)            | 0.090±0.023 (145)            | 0.048±0.018 (243)   | 0.024±0.017 (270)    |
| BMI                                                      | 18.5 未満                             | 0.191±0.058 (24)             | 0.177±0.075 (14)             | 0.182±0.079 (13)    | 0.033±0.053 (29)     |
|                                                          | 18.5 以上 25 未満                       | 0.167±0.015 (377)            | 0.196±0.018 (246)            | 0.104±0.014 (401)   | 0.118±0.015 (366)    |
|                                                          | 25 以上 30 未満                         | 0.188±0.014 (435)            | 0.153±0.018 (262)            | 0.086±0.014 (421)   | 0.072±0.014 (424)    |
|                                                          | 30 以上                               | 0.149±0.016 (332)            | 0.131±0.020 (196)            | 0.097±0.015 (358)   | 0.079±0.015 (361)    |
| スクリーニング前<br>12 カ月以内の<br>喘息増悪歴                            | なし                                  | 0.168±0.013 (505)            | 0.152±0.019 (240)            | 0.076±0.013 (519)   | 0.070±0.013 (501)    |
|                                                          | あり                                  | 0.171±0.011 (663)            | 0.168±0.013 (479)            | 0.112±0.011 (674)   | 0.100±0.011 (679)    |
| 前治療の ICS 用量                                              | 中用量                                 | 0.164±0.010 (782)            | 0.175±0.013 (463)            | 0.100±0.010 (774)   | 0.097±0.010 (770)    |
|                                                          | 高用量                                 | 0.186±0.015 (386)            | 0.143±0.018 (256)            | 0.093±0.014 (419)   | 0.074±0.014 (410)    |
| ベースライン時の<br>気管支拡張薬投与前<br>FEV <sub>1</sub> の予測値に<br>対する割合 | 55%以下                               | 0.219±0.014 (412)            | 0.227±0.018 (249)            | 0.096±0.015 (403)   | 0.122±0.015 (403)    |
|                                                          | 55%超                                | 0.144±0.011 (756)            | 0.128±0.013 (470)            | 0.095±0.010 (790)   | 0.070±0.010 (777)    |
| ベースライン時の<br>気道可逆性                                        | 20%未満                               | 0.169±0.012 (632)            | 0.152±0.015 (369)            | 0.087±0.012 (652)   | 0.072±0.012 (653)    |
|                                                          | 20%以上                               | 0.171±0.013 (536)            | 0.175±0.016 (350)            | 0.107±0.013 (541)   | 0.106±0.013 (527)    |
| 人種                                                       | アジア人                                | 0.160±0.015 (365)            | 0.161±0.019 (239)            | 0.037±0.015 (368)   | 0.065±0.015 (382)    |
|                                                          | 黒人又はアフリカ系<br>アメリカ人                  | 0.176±0.042 (47)             | 0.073±0.065 (19)             | 0.158±0.041 (47)    | 0.115±0.047 (37)     |
|                                                          | 白人                                  | 0.159±0.011 (646)            | 0.144±0.015 (364)            | 0.116±0.011 (659)   | 0.090±0.011 (635)    |
|                                                          | その他 <sup>a)</sup>                   | 0.255±0.027 (110)            | 0.247±0.029 (97)             | 0.140±0.026 (119)   | 0.125±0.025 (126)    |
| 地域                                                       | 米国及びカナダ                             | 0.156±0.025 (128)            | 0.151±0.034 (68)             | 0.141±0.024 (142)   | 0.090±0.024 (134)    |
|                                                          | アジア                                 | 0.161±0.015 (351)            | 0.157±0.019 (222)            | 0.038±0.015 (348)   | 0.055±0.015 (359)    |
|                                                          | 欧州                                  | 0.174±0.014 (381)            | 0.153±0.019 (221)            | 0.108±0.014 (404)   | 0.080±0.014 (394)    |
|                                                          | メキシコ及び中南米<br>豪州、ニュージーラ<br>ンド及び南アフリカ | 0.172±0.019 (228)            | 0.186±0.023 (147)            | 0.144±0.019 (223)   | 0.134±0.019 (215)    |
|                                                          |                                     | 0.182±0.032 (80)             | 0.161±0.036 (61)             | 0.062±0.032 (76)    | 0.127±0.032 (78)     |

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

a) アメリカ先住民 (アメリカインディアン又はアラスカ先住民)、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民を含む。

KALOS 試験の投与 24 週以降における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 27 のとおりであり、投与 52 週まで朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> の改善傾向は維持された。

表 27 朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量 (KALOS 試験、有効性解析対象集団)

| 投与群 <sup>a)</sup>                                            | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| ベースライン <sup>b)</sup>                                         | 1.662±0.599 (594)            | 1.643±0.534 (342)            | 1.715±0.585 (606)   | 1.630±0.566 (602)    |
| 投与 24 週時                                                     | 1.816±0.702 (579)            | 1.762±0.617 (330)            | 1.826±0.750 (583)   | 1.699±0.637 (582)    |
| 投与 24 週時における<br>ベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>                   | 0.157±0.013 (578)            | 0.119±0.017 (330)            | 0.115±0.013 (582)   | 0.073±0.013 (581)    |
| BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>c)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | 0.042<br>[0.006, 0.078]      | 0.004<br>[-0.039, 0.046]     |                     |                      |
| 投与 36 週時                                                     | 1.823±0.704 (509)            | 1.776±0.619 (325)            | 1.804±0.745 (524)   | 1.672±0.610 (516)    |
| 投与 36 週時における<br>ベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>                   | 0.158±0.014 (508)            | 0.133±0.018 (325)            | 0.104±0.014 (523)   | 0.076±0.014 (515)    |
| BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>c)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | 0.054<br>[0.015, 0.092]      | 0.029<br>[-0.016, 0.073]     |                     |                      |
| 投与 52 週時                                                     | 1.836±0.685 (426)            | 1.751±0.602 (319)            | 1.780±0.752 (451)   | 1.673±0.602 (431)    |
| 投与 52 週時における<br>ベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>                   | 0.155±0.015 (425)            | 0.118±0.019 (319)            | 0.100±0.015 (450)   | 0.078±0.015 (430)    |
| BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>c)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | 0.054<br>[0.014, 0.095]      | 0.017<br>[-0.029, 0.064]     |                     |                      |

ベースライン及び投与 24、36、52 週時：平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差  
 中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与えうる禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、  
 当該患者のベースラインの FEV<sub>1</sub> 値より 12%低い値又はベースライン後の FEV<sub>1</sub> 測定値の最低値のうち最悪の値を代入することとさ  
 れた。その他の中間事象に対しては観測された値が解析に使用された。

a) ベースライン値又はベースラインの共変量に欠測があった症例は解析から除外された。

b) 投与 1 日目における治験薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値並びにその直前の来院時における気管支拡張薬投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

c) 投与群、時点、前治療の ICS 用量（中用量／高用量）、投与群と時点の交互作用、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性（%）を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。

また、対照薬の適切性及び 12 歳以上の小児における有効性については以下のとおり考える。

## ● 対照薬について

KALOS 試験における対照薬は本邦未承認であることから、VATHOS 試験において、本邦既承認の BUD/FM 配合剤であるシムビコート TBH 320/9 に対する BUD/FM 320/9.6 の非劣性を示すことで、BUD/FM 320/9.6 が本邦において適切な対照薬であることを示す計画で開発を進めた（7.R.1 項参照）。

VATHOS 試験において、主要評価項目である投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 19 及び表 20 のとおりであり、BUD/FM 320/9.6 群とシムビコート TBH 320/9 群との差の 95%信頼区間の下限値は、非劣性マージンとして事前に設定した－100 mL を上回った。日本人部分集団においては BUD/FM 320/9.6 群とシムビコート TBH 320/9 群との差の平均値の点推定値は－100 mL を下回ったが、日本人部分集団における有効性解析対象症例数がシムビコート TBH 320/9 群で 9 例、BUD/FM 320/9.6 群で 12 例と限定的であったことから、VATHOS 試験の日本人部分集団の結果のみから日本人喘息患者における BUD/FM 320/9.6 の有効性について評価することには限界がある。国内外での喘息の病態、診断基準や治療方針等に明らかな差がないこと、BUD/FM の有効成分である BUD 及び FM は国内外で承認用法及び用量が概ね同様であること等を踏まえると、喘息患者における BUD/FM 320/9.6 の有効性に国内外差がある可能性は低く、日本人喘息患者においても全体集団と同様にシムビコート TBH 320/9 と比較して BUD/FM 320/9.6 の有効性は劣らないと考える。したがって、KALOS 試験において、対照薬として BUD/FM 320/9.6 を用いたことは適切であったと考える。

なお、VATHOS 試験では、非劣性検証における主たる解析対象集団は、有効性解析対象集団のうち無作為化時点で有効性に影響を及ぼす試験実施計画書からの重大な逸脱がなかった患者からなる PPS 集団とし、中間事象発現後のデータを除外して解析を実施したが、有効性解析対象集団を対象に、中間事象の取扱いを優越性検証（表 19 の脚注を参照）と同一とした場合においても主要評価項目に対する結果は

主解析（表 20）と同様<sup>39)</sup>であり、シムビコート TBH 320/9 に対する BUD/FM 320/9.6 の非劣性は解析対象集団の相違によらず示されている。

● 12 歳以上の小児における有効性について

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析における 12 歳以上 18 歳未満の部分集団について、肺機能に係る成績は表 28 のとおりであり、投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量及び投与 12～24 週における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> のベースラインからの変化量について、いずれの投与群でも併合集団と比較して大きな改善が認められ、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群における変化量は BUD/FM 320/9.6 群を下回る傾向が認められた。一方、重度の喘息増悪の年間発現率については、併合集団と同様に 12 歳以上 18 歳未満の部分集団においても BUD/FM 320/9.6 群と比較して BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群で低い傾向が認められた（表 28）。

肺機能に係る評価項目について、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群における変化量が BUD/FM 320/9.6 群を下回る傾向が認められたことは、12 歳以上 18 歳未満の部分集団の症例数が少ないことに起因する可能性が高いと考える。喘息は、成人及び 12 歳以上の小児のいずれにおいても、小気道を主座とする慢性的な気道炎症及び可逆性を有する気流制限を本質的な病態としており、病態生理及び臨床的特徴に本質的な差異はないとされている（World Allergy Organ J. 2017; 10: 20、Chin Med J Pulm Crit Care Med 2023; 1: 171-80）。加えて、海外では 12 歳以上の小児喘息患者に対して、成人喘息患者と同様に、ICS/LABA でコントロール不良な場合に LAMA の追加が治療選択肢として提唱されている（GINA2025）。これらの点を踏まえれば、ICS/LABA（BUD/FM）に LAMA（GLY）を追加することによる気管支拡張作用は 12 歳以上の小児喘息患者においても得られることが期待され、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 の有効性は、12 歳以上の小児喘息患者においても期待できると考える。

<sup>39)</sup> 全体集団について、BUD/FM 320/9.6 群とシムビコート TBH 320/9 群との差 [95%信頼区間] (L) は -0.024 [-0.081, 0.033] (L) であった。

表 28 肺機能及び重度の喘息増悪の年間発現率に関する有効性の概要  
(KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析、有効性解析対象集団)

| 投与群                                                                  |                                                                      | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6 群 | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6 群 | BUD/FM<br>320/9.6 群 | Symbicort<br>320/9 群 |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|
| 投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV <sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量            |                                                                      |                              |                              |                     |                      |
| 併合集団 <sup>a)</sup>                                                   | ベースラインからの変化量 <sup>b), c), d)</sup>                                   | 0.171±0.009 (1,168)          | 0.163±0.011 (719)            | 0.097±0.009 (1,193) | 0.088±0.009 (1,180)  |
|                                                                      | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>c), d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c), d)</sup> | 0.066<br>[0.039, 0.093]      | 0.074<br>[0.080, 0.097]      |                     |                      |
| 12 歳以上 18 歳<br>未満の部分集団                                               | ベースラインからの変化量 <sup>b), c), d)</sup>                                   | 0.391±0.052 (30)             | 0.362±0.064 (19)             | 0.433±0.045 (39)    | 0.235±0.045 (40)     |
|                                                                      | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>c), d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c), d)</sup> | -0.042<br>[-0.176, 0.092]    | -0.072<br>[-0.226, 0.082]    |                     |                      |
| 投与 12～24 週における FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub> (L) のベースラインからの変化量 |                                                                      |                              |                              |                     |                      |
| 併合集団 <sup>a)</sup>                                                   | ベースラインからの変化量 <sup>b), c), d)</sup>                                   | 0.338±0.008 (1,166)          | 0.334±0.011 (718)            | 0.240±0.008 (1,189) | 0.239±0.008 (1,175)  |
|                                                                      | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>c), d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c), d)</sup> | 0.094<br>[0.068, 0.120]      | 0.098<br>[0.076, 0.121]      |                     |                      |
| 12 歳以上 18 歳<br>未満の部分集団                                               | ベースラインからの変化量 <sup>b), c), d)</sup>                                   | 0.537±0.051 (30)             | 0.538±0.063 (19)             | 0.581±0.045 (39)    | 0.442±0.044 (39)     |
|                                                                      | BUD/FM 320/9.6 群との差 <sup>c), d)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c), d)</sup> | -0.044<br>[-0.176, 0.088]    | -0.043<br>[-0.194, 0.108]    |                     |                      |
| 重度の喘息増悪の年間発現率                                                        |                                                                      |                              |                              |                     |                      |
| 併合集団 <sup>a)</sup>                                                   | 年間増悪発現率 (回/人・年) <sup>c), f)</sup>                                    | 0.541±0.028 (1,179)          | 0.531±0.034 (725)            | 0.604±0.030 (1,208) | 0.662±0.032 (1,192)  |
|                                                                      | BUD/FM 320/9.6 群との比 <sup>c), f)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c), f)</sup> | 0.896<br>[0.779, 1.031]      | 0.880<br>[0.752, 1.030]      |                     |                      |
| 12 歳以上 18 歳<br>未満の部分集団                                               | 年間増悪発現率 (回/人・年) <sup>c), f)</sup>                                    | 0.191±0.094 (30)             | 0.372±0.154 (19)             | 0.315±0.114 (39)    | 0.439±0.144 (40)     |
|                                                                      | BUD/FM 320/9.6 群との比 <sup>c), f)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>c), f)</sup> | 0.608<br>[0.185, 1.999]      | 1.183<br>[0.402, 3.479]      |                     |                      |

ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差（例数）、年間増悪発現率：モデル調整後の推定値±標準誤差（例数）

- a) ベースライン値又はベースラインの共変量に欠測があった症例は解析から除外された。  
b) 投与 12、16、20 及び 24 週時それぞれのベースラインからの変化量の推定値を平均した値  
c) 投与群、時点、前治療の ICS 用量（中用量／高用量）、投与群と時点の交互作用、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性（%）を共変量とした MMRM。分散共分散行列は Unstructured とされた。  
d) 中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与えうる禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、当該患者のベースラインの FEV<sub>1</sub> 値より 12%低い値又はベースライン後の FEV<sub>1</sub> 測定値の最低値のうち最悪の値を代入することとされた。その他の中間事象に対しては観測された値が解析に使用された。  
e) 投与群、ベースラインの重度喘息増悪歴（0 回／1 回／2 回以上）、前治療の ICS 用量（中用量／高用量）、地域（アジア／豪州・ニュージーランド・南アフリカ／欧州／メキシコ・中南米／米国・カナダ）、試験、ベースライン時のトラフ FEV<sub>1</sub> 及びサルブタモール硫酸塩に対する気道可逆性（%）を共変量とし、リスク期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル。  
f) 中間事象として、治験薬の早期中止を伴う新たな喘息治療の開始又は有効性に影響を与えうる禁止薬の投与は治療失敗とみなされ、以下のように取り扱うこととされた。①当該中間事象の開始日から 2 日後以降に開始したすべての喘息増悪は解析に用いないこととされた。②当該中間事象の開始日から 2 日後と治療期間中の予定最終来院日との中間時点を補完日として 1 件の重度の喘息増悪を補完することとされた。③中間事象の開始日の翌日時点で既に増悪が継続中であり、かつ②の補完日が、その増悪の継続期間中の場合又はその増悪の終了後 7 日以内に入る場合には、観測された増悪の終了日の 8 日後に重度の喘息増悪を補完することとされた。④リスク期間は治療期間中の予定最終来院日まで継続し、補完される重度の喘息増悪の持続期間は 5 日間とされ、その後の 7 日間もリスク期間から除外することとされた。⑤ただし、②～④の補完及びリスク期間の調整は、重度の喘息増悪の補完日、補完される重度の喘息増悪の持続期間及び除外されるリスク期間が治療期間中の予定最終来院日まで設定できる場合に限り行うこととされた。その他の中間事象に対しては観測された増悪が解析に使用された。

機構は以下のように考える。

KALOS 試験において、主要評価項目である投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、BUD/FM 320/9.6 に対する BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 の優越性が検証された。また、その他の有効性の評価項目について、患者報告アウトカムに係る各指標の BUD/FM 320/9.6 群と BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群との差に一定の傾向は認められていないが、KALOS 試験における肺機能に係る評価項目並びに KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析における重度の喘息増悪の年間発現率については、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群で BUD/FM 320/9.6 群を上回る改善傾向が認められている。以上より、喘息患者における BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 の有効性及び BUD/FM 320/9.6 に対する GLY 28.8 の上乗せ効果は示されていると判断した。また、KALOS 試験及び VATHOS 試験の日本人部分集団は症例数が限られていることから結果の解釈には注意が必要であるが、KALOS 試験の日本人部分集団においても全体集団及び併合集団と概ね同様の傾向が認められていること並びに VATHOS 試験の結果

から対照薬の妥当性が確認されたことを踏まえると、日本人喘息患者における BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 の有効性は期待できると判断した。

12 歳以上 18 歳未満の部分集団では、主要評価項目である投与 12～24 週における朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群の改善量が BUD/FM 320/9.6 群を下回る傾向が認められたが、当該部分集団の症例数は限られていたこと、KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析における重度の喘息増悪の年間発現率については、併合集団と同様に、BUD/FM 320/9.6 群と比較して BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群で低い傾向が認められていること、成人と 12 歳以上の小児における喘息の病態生理の類似性等を踏まえると 12 歳以上の小児喘息患者においても BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、喘息患者における本剤の安全性について、KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析の成績等に基づき、以下のように説明している。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合集団における安全性の概要は表 29 のとおりであった。LAMA に関連する有害事象も含め、有害事象の発現状況に投与群間で明らかな違いは認められず、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群の安全性プロファイルは、喘息患者における安全性プロファイルが既知の BUD/FM 投与群<sup>40)</sup>の安全性プロファイルと類似していた。また、COPD 患者における既承認製剤の安全性プロファイル（令和元年 5 月 14 日付け審査報告書「ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入他」参照）と比較して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。なお、既承認製剤の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER：調査期間 20■年■月■日～20■年■月■日）において、COPD 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。また、日本人患者の例数が限られており、結果の解釈に注意を要するが、KALOS 試験の日本人部分集団と併合集団で安全性プロファイルに明らかに異なる傾向は認められなかった。

---

<sup>40)</sup> KALOS 試験及び LOGOS 試験で使用された BUD/FM 配合剤は BUD/FM 320/9.6 及び Symbicort 320/9 であり、本邦未承認である。

表 29 安全性の概要 (KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析並びに KALOS 試験の日本人部分集団、安全性解析対象集団)

| 投与群<br>(例数)                 | 併合集団                                     |                                        |                                  |                                   | KALOS 試験の日本人部分集団                      |                                      |                               |                                |
|-----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                             | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6<br>群(1,179 例) | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6<br>群(726 例) | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(1,208 例) | Symbicort<br>320/9 群<br>(1,196 例) | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6<br>群(18 例) | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6<br>群(5 例) | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(13 例) | Symbicort<br>320/9 群<br>(16 例) |
| 総曝露期間 (人・年)                 | 1,020.5                                  | 691.5                                  | 1,033.3                          | 1,035.9                           | 15.6                                  | 5.0                                  | 11.3                          | 12.5                           |
| 有害事象の概略                     |                                          |                                        |                                  |                                   |                                       |                                      |                               |                                |
| 全有害事象                       | 627 (53.2)<br>97.1                       | 436 (60.0)<br>106.4                    | 666 (55.2)<br>102.8              | 698 (58.4)<br>111.3               | 12 (66.7)<br>131.7                    | 2 (40.0)<br>56.6                     | 5 (38.5)<br>63.3              | 11 (68.8)<br>149.1             |
| 重篤な有害事象                     | 73 (6.2)<br>7.4                          | 49 (6.7)<br>7.3                        | 83 (6.9)<br>8.3                  | 68 (5.7)<br>6.7                   | 0                                     | 1 (20.0)<br>22.7                     | 0                             | 0                              |
| 死亡                          | 4 (0.3)<br>0.4                           | 1 (0.1)<br>0.1                         | 4 (0.3)<br>0.4                   | 3 (0.2)<br>0.3                    | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| 投与中止に至った<br>有害事象            | 13 (1.1)<br>1.3                          | 9 (1.2)<br>1.3                         | 11 (0.9)<br>1.1                  | 11 (0.9)<br>1.1                   | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| 副作用                         | 63 (5.4)<br>6.4                          | 34 (4.6)<br>5.1                        | 42 (3.5)<br>4.2                  | 45 (3.8)<br>4.5                   | 1 (5.6)<br>6.5                        | 0                                    | 0                             | 1 (6.3)<br>8.2                 |
| ICS、LAMA 又は<br>LABA 関連の有害事象 | 194 (16.5)<br>21.1                       | 119 (16.3)<br>19.0                     | 215 (17.8)<br>23.3               | 208 (17.4)<br>22.3                | 1 (5.6)<br>6.4                        | 1 (20.0)<br>22.7                     | 0                             | 4 (25.0)<br>34.9               |
| ICS 関連の有害事象                 |                                          |                                        |                                  |                                   |                                       |                                      |                               |                                |
| 呼吸器への影響                     | 90 (7.6)<br>9.2                          | 59 (8.2)<br>8.9                        | 99 (8.2)<br>10.1                 | 100 (8.4)<br>10.1                 | 0                                     | 1 (20.0)<br>22.7                     | 0                             | 0                              |
| 眼への影響 <sup>a)</sup>         | 6 (0.5)<br>0.6                           | 5 (0.7)<br>0.7                         | 6 (0.5)<br>0.6                   | 4 (0.3)<br>0.4                    | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| 代謝への影響 <sup>b)</sup>        | 24 (2.0)<br>2.4                          | 13 (1.7)<br>1.9                        | 17 (1.4)<br>1.7                  | 24 (2.0)<br>2.3                   | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| ICS の局所性作用                  | 10 (0.8)<br>1.0                          | 4 (0.6)<br>0.6                         | 7 (0.6)<br>0.7                   | 11 (0.9)<br>1.1                   | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| ICS の全身性作用                  | 17 (1.4)<br>1.7                          | 20 (2.7)<br>2.9                        | 25 (2.1)<br>2.4                  | 23 (1.9)<br>2.2                   | 1 (5.6)<br>6.4                        | 0                                    | 0                             | 1 (6.3)<br>8.1                 |
| 中咽頭への影響 <sup>c)</sup>       | 28 (2.4)<br>2.8                          | 14 (1.9)<br>2.0                        | 14 (1.2)<br>1.4                  | 20 (1.7)<br>2.0                   | 0                                     | 0                                    | 0                             | 2 (12.5)<br>17.1               |
| 精神への影響                      | 9 (0.8)<br>0.9                           | 3 (0.4)<br>0.4                         | 6 (0.5)<br>0.6                   | 6 (0.5)<br>0.6                    | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| 不眠症                         | 6 (0.5)<br>0.6                           | 6 (0.8)<br>0.9                         | 12 (1.0)<br>1.2                  | 6 (0.5)<br>0.6                    | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| LAMA 関連の有害事象                |                                          |                                        |                                  |                                   |                                       |                                      |                               |                                |
| 心血管系への影響 <sup>d)</sup>      | 40 (3.4)<br>4.0                          | 25 (3.4)<br>3.7                        | 58 (4.8)<br>5.8                  | 49 (4.1)<br>4.8                   | 0                                     | 0                                    | 0                             | 1 (6.3)<br>8.0                 |
| LAMA の全身性作用                 | 3 (0.3)<br>0.3                           | 0                                      | 1 (0.1)<br>0.1                   | 1 (0.1)<br>0.1                    | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| LABA 関連の有害事象                |                                          |                                        |                                  |                                   |                                       |                                      |                               |                                |
| 脳血管系への影響                    | 6 (0.5)<br>0.6                           | 3 (0.4)<br>0.4                         | 11 (0.9)<br>1.1                  | 7 (0.6)<br>0.7                    | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |
| LABA の全身性作用                 | 1 (0.1)<br>0.1                           | 1 (0.1)<br>0.1                         | 0                                | 1 (0.1)<br>0.1                    | 0                                     | 0                                    | 0                             | 0                              |

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

a) ICS 関連かつ LAMA 関連の事象

b) ICS 関連かつ LABA 関連の事象

c) ICS 関連、LAMA 関連かつ LABA 関連の事象

d) LAMA 関連かつ LABA 関連の事象

また、KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析に基づく 18 歳以上の部分集団及び 12 歳以上 18 歳未満の部分集団における安全性の概要は表 30 のとおりであった。12 歳以上 18 歳未満の部分集団の例数が限られており、結果の解釈に注意を要するが、12 歳以上 18 歳未満の部分集団と 18 歳以上の部分集団の安全性プロファイルに明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 30 安全性の概要 (KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析、安全性解析対象集団)

| 投与群<br>(例数)                 | 12 歳以上 18 歳未満の部分集団                    |                                       |                               |                                | 18 歳以上の部分集団                              |                                        |                                  |                                   |
|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                             | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6<br>群(30 例) | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6<br>群(19 例) | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(39 例) | Symbicort<br>320/9 群<br>(40 例) | BUD/GLY/FM<br>320/28.8/9.6<br>群(1,149 例) | BUD/GLY/FM<br>320/14.4/9.6<br>群(707 例) | BUD/FM<br>320/9.6 群<br>(1,169 例) | Symbicort<br>320/9 群<br>(1,156 例) |
| 総曝露期間<br>(人・年)              | 27.6                                  | 19.1                                  | 35.8                          | 33.5                           | 992.9                                    | 672.4                                  | 997.5                            | 1,002.3                           |
| 有害事象の概略                     |                                       |                                       |                               |                                |                                          |                                        |                                  |                                   |
| 全有害事象                       | 11 (36.9)<br>50.9                     | 8 (42.0)<br>59.8                      | 17 (44.1)<br>72.6             | 17 (42.4)<br>69.3              | 616 (53.6)<br>98.7                       | 428 (60.5)<br>108.0                    | 649 (55.5)<br>103.9              | 681 (58.9)<br>113.1               |
| 重篤な有害事象                     | 0                                     | 0                                     | 1 (2.5)<br>2.8                | 0                              | 73 (6.4)<br>7.6                          | 49 (6.9)<br>7.5                        | 82 (7.0)<br>8.5                  | 68 (5.9)<br>7.0                   |
| 死亡                          | 0                                     | 0                                     | 0                             | 0                              | 2 (0.2)<br>0.2                           | 1 (0.1)<br>0.15                        | 4 (0.3)<br>0.4                   | 3 (0.3)<br>0.3                    |
| 投与中止に至った<br>有害事象            | 0                                     | 0                                     | 0                             | 1 (2.5)<br>3.0                 | 13 (1.1)<br>1.3                          | 9 (1.3)<br>1.3                         | 11 (0.9)<br>1.1                  | 10 (0.9)<br>1.0                   |
| 副作用                         | 0                                     | 0                                     | 0                             | 1 (2.5)<br>3.0                 | 63 (5.5)<br>6.6                          | 34 (4.7)<br>5.2                        | 42 (3.6)<br>4.3                  | 44 (3.8)<br>4.5                   |
| ICS、LAMA 又は<br>LABA 関連の有害事象 | 1 (3.4)<br>3.7                        | 3 (15.5)<br>17.6                      | 5 (12.8)<br>15.3              | 4 (10.0)<br>12.2               | 193 (16.8)<br>21.6                       | 116 (16.3)<br>19.1                     | 210 (18.0)<br>23.6               | 204 (17.7)<br>22.7                |
| ICS 関連の有害事象                 |                                       |                                       |                               |                                |                                          |                                        |                                  |                                   |
| 呼吸器への影響                     | 1 (3.4)<br>3.7                        | 2 (10.5)<br>11.1                      | 3 (7.5)<br>8.7                | 3 (7.5)<br>9.2                 | 89 (7.8)<br>9.3                          | 57 (8.1)<br>8.8                        | 96 (8.2)<br>10.1                 | 97 (8.4)<br>10.1                  |
| 眼への影響 <sup>a)</sup>         | 0                                     | 0                                     | 0                             | 0                              | 6 (0.5)<br>0.6                           | 5 (0.7)<br>0.7                         | 6 (0.5)<br>0.6                   | 4 (0.3)<br>0.4                    |
| 代謝への影響 <sup>b)</sup>        | 0                                     | 0                                     | 0                             | 1 (2.5)<br>3.0                 | 24 (2.1)<br>2.4                          | 13 (1.8)<br>2.0                        | 17 (1.5)<br>1.7                  | 23 (2.0)<br>2.3                   |
| ICS の局所性作用                  | 0                                     | 0                                     | 0                             | 0                              | 10 (0.9)<br>1.0                          | 4 (0.6)<br>0.6                         | 7 (0.6)<br>0.7                   | 11 (1.0)<br>1.1                   |
| ICS の全身性作用                  | 0                                     | 0                                     | 1 (2.7)<br>2.8                | 0                              | 17 (1.5)<br>1.7                          | 20 (2.8)<br>3.0                        | 24 (2.1)<br>2.4                  | 23 (2.0)<br>2.3                   |
| 中咽頭への影響 <sup>c)</sup>       | 0                                     | 0                                     | 0                             | 0                              | 28 (2.4)<br>2.9                          | 14 (1.9)<br>2.1                        | 14 (1.2)<br>1.4                  | 20 (1.7)<br>2.0                   |
| 精神への影響                      | 0                                     | 0                                     | 1 (2.7)<br>2.9                | 0                              | 9 (0.8)<br>0.9                           | 3 (0.4)<br>0.5                         | 5 (0.4)<br>0.5                   | 6 (0.5)<br>0.6                    |
| 不眠症                         | 0                                     | 0                                     | 1 (2.7)<br>2.8                | 0                              | 6 (0.5)<br>0.6                           | 6 (0.8)<br>0.9                         | 11 (0.9)<br>1.1                  | 6 (0.5)<br>0.6                    |
| LAMA 関連の有害事象                |                                       |                                       |                               |                                |                                          |                                        |                                  |                                   |
| 心血管系への影響 <sup>d)</sup>      | 0                                     | 1 (5.0)<br>5.5                        | 0                             | 0                              | 40 (3.5)<br>4.1                          | 24 (3.4)<br>3.6                        | 58 (5.0)<br>6.0                  | 49 (4.2)<br>5.0                   |
| LAMA の全身性作用                 | 0                                     | 0                                     | 0                             | 0                              | 3 (0.3)<br>0.3                           | 0                                      | 1 (0.1)<br>0.1                   | 1 (0.1)<br>0.1                    |
| LABA 関連の有害事象                |                                       |                                       |                               |                                |                                          |                                        |                                  |                                   |
| 脳血管系への影響                    | 0                                     | 0                                     | 0                             | 0                              | 6 (0.5)<br>0.6                           | 3 (0.4)<br>0.5                         | 11 (0.9)<br>1.1                  | 7 (0.6)<br>0.7                    |
| LABA の全身性作用                 | 0                                     | 0                                     | 0                             | 0                              | 1 (0.1)<br>0.1                           | 1 (0.1)<br>0.2                         | 0                                | 1 (0.1)<br>0.1                    |

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

a) ICS 関連かつ LAMA 関連の事象

b) ICS 関連かつ LABA 関連の事象

c) ICS 関連、LAMA 関連かつ LABA 関連の事象

d) LAMA 関連かつ LABA 関連の事象

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、喘息患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認製剤の COPD 患者における安全性プロファイルと比較して、新たな安全性上の懸念は認められていない。また、12 歳以上の小児における安全性情報は限られているものの、現時点で得られている試験成績からは、本剤を投与した際に、12 歳以上の小児喘息患者において成人喘息患者を上回る明らかな懸念は認められていない。喘息患者においても、既知の副作用の発現に留意し、COPD 患者における既承認製剤投与時と同様の安全対策を引き続き実施することが適切である。また、小児への本剤の投与に当たり、長期にわたり ICS を投与する場合の成長抑制リスクに関して、他の ICS 等と同様、添付文書において患者の成長の観察に係る注意喚起を行う必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、喘息治療における本剤の臨床的位置付け等について、以下のように説明している。

- 成人の喘息治療における本剤の位置付けについて

本邦において、成人喘息患者に対する治療は4つのステップに分類されており、治療ステップ3では中用量又は高用量 ICS に LABA、LAMA 等を1剤又は複数併用すること、治療ステップ4では高用量 ICS に LABA、LAMA 等を複数併用することが長期管理における基本治療とされている（JGL2024）。中用量又は高用量 ICS/LABA でコントロール不良な喘息患者を対象とした KALOS 試験において BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群で BUD/FM 320/9.6 群を上回る肺機能の改善が認められ、KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析における重度の喘息増悪の抑制傾向について、BUD/GLY/FM 320/28.8/9.6 群が BUD/FM 320/9.6 群を上回ったこと等を踏まえると、本剤は JGL2024 の治療ステップ3～4において、中用量又は高用量の ICS/LABA 治療下でも十分なコントロールが得られず、医師の判断により LAMA の追加が必要と判断される喘息患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

中用量 ICS/LABA 治療下でコントロール不良な患者においては、ICS を増量して高用量 ICS/LABA へ変更すること、LAMA を追加して中用量 ICS/LAMA/LABA とすること、又は両者を段階的に検討することが治療強化の選択肢となるが、ICS の増量は必ずしも用量に比例した効果増強につながらず、副作用リスクが高まる可能性があるとされている（JGL2024）。そのため、既に中用量 ICS/LABA を適切に使用しているにもかかわらず症状や呼吸機能の低下が残存し、高用量 ICS への増量による副作用リスクを回避したい場合に、本剤の使用が考慮されると考える。高用量 ICS/LABA 治療下でコントロール不良な患者においては、本剤への切替えにより ICS が中用量となるが、高用量 ICS の持続的投与による副作用リスクが懸念され、かつ LAMA による追加の気管支拡張効果が期待される場合において、本剤が治療選択肢になり得ると考える。

- 12歳以上の小児の喘息治療における本剤の位置付けについて

小児喘息患者に対する治療も4つのステップに分類されており、12歳以上の小児喘息患者に対して、治療ステップ4では中用量 ICS/LABA 又は高用量 ICS が基本治療とされ、これらの治療で効果不十分な場合には追加治療として生物製剤や OCS の使用等を考慮することとされている（JPGL2023）。JPGL の治療ステップ4に相当する患者を対象とした KALOS 試験の成績等を踏まえると、本剤は、JPGL2023 における治療ステップ4の治療を必要とし、かつ追加の気管支拡張作用として LAMA の併用が必要と判断される状況における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、本剤に含まれる ICS 用量は12歳以上の小児においては高用量 ICS に相当すること、高用量 ICS の小児患者への使用は、一般的に全身性の副作用や成長抑制のリスクが懸念されることから、適応患者の選択及び切替え後の管理を適切に行う必要がある。したがって、中用量 ICS/LABA から本剤への切替えは、医師により高用量 ICS に伴うリスクよりもベネフィットが上回ると判断される患者において行われることを想定している。

なお、喘息患者における長期管理は、本剤導入後も従前どおりコントロール状態に応じて段階的な調整が行われることを想定している。本剤と同一の吸入器かつ同一の有効成分の ICS/LABA（BUD/FM の吸入エアゾール剤）は本邦で開発していないものの、ICS については同程度の力価が得られる各成分の

用量が確立されており（JGL2024、JPGL2023）、本剤と ICS/LABA 間で治療を切り替える際に、各 ICS の力価等を考慮した上で治療を変更し、適切な吸入指導を実施することで、安全かつ効果的に ICS/LABA から本剤への切替え及び本剤から ICS/LABA への切替えを行うことが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項の検討を踏まえると、本剤は、成人については JGL の治療ステップ 3 又は 4、12 歳以上の小児については JPGL の治療ステップ 4 でコントロール不良な喘息患者における治療選択肢の 1 つとなり得ると考える。喘息治療においては、治療アドヒアランスの不良や不適切な吸入手技により良好なコントロールが得られない場合もあることから、それらが良好であることを確認した上で、本剤の投与が適切と考えられる患者に対して本剤を投与することが重要である。なお、12 歳以上の小児については、本邦において当該集団に対して承認されている LAMA が存在しないこと及び本剤に含まれる ICS が高用量 ICS に相当することを踏まえ、喘息の長期管理における本剤の位置付け、治療内容の調整方法等について、これまでに得られている臨床試験成績等を踏まえて、今後、関係学会等において議論されていくことが望まれる。

また、本邦において本剤と同一の吸入器の BUD/FM が開発されていない点について、本邦において承認されている BUD/FM 配合剤は吸入粉末剤であり、成人に対してのみ承認されていること、FM 単剤は喘息に対して承認されていないことを踏まえると、本剤と ICS/LABA 間で治療を切り替える際には吸入器変更に伴う服薬アドヒアランス低下の可能性や、異なる有効成分に切り替えることに伴う副作用発現への注意を要すること等が想定される。そのため、本来は同一吸入器の BUD/FM の吸入エアゾール剤が開発されることが望ましい。本剤と ICS/LABA 間で治療を切り替える際に、各 ICS の力価等を考慮した上で治療を変更し、適切な吸入指導を実施することにより、喘息の長期管理に大きな支障を生じないとする申請者の説明は一定程度理解できるが、医療現場への適切な情報提供の必要性等については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり、「気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合）」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、本剤は喘息の長期管理に用い、急性症状に対しては使用しない旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、本剤の成人及び 12 歳以上の小児の喘息患者における用法・用量を申請のとおり、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320  $\mu\text{g}$ 、グリコピロニウムとして 28.8  $\mu\text{g}$ 、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 2 回吸入投与する。」と設定することは可能と判断した。また、既承認製剤の COPD 患者への投与に係る注意喚起と同様に、本剤はできるだけ同じ時間帯に吸入する旨を添付文書の用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。既承認製剤の COPD 患者における安全性プロファイルと比較して、本剤において新たな安全性上の懸念は認められていない。既承認製剤の臨床使用経験が蓄積されていることも踏まえれば、製造販売後においては、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していくことが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.8 小児開発について

申請者は、BUD/GLY/FM 配合剤の小児開発について、以下のように説明している。

現在、4 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（D5982C00015 試験）を実施中である。D5982C00015 試験で 4 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する GLY の用量検討を行い、当該試験結果を踏まえ、小児用製剤を開発し、当該製剤を用いて 4 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした国際共同試験を実施し、本邦からも参加することを計画している。

機構は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、申請者から提示された BUD/GLY/FM 配合剤の小児開発計画を確認した。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は ICS/LAMA/LABA 配合剤として喘息における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

## 10. その他

臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

| 項目                                  | 定義                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACQ-5 スコア                           | 喘息コントロール状態の評価尺度であり、患者が過去 1 週間の喘息症状 5 項目（夜間覚醒、起床時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴）に関する質問に対して、それぞれ 0（完全にコントロールされている）～6（重度のコントロール不良）で評価したスコアの平均値                                                                           |
| ACQ-7 スコア                           | 患者が ACQ-5 の 5 項目及び発作治療薬の使用頻度に関する質問に対して、医療従事者が気管支拡張薬投与前 FEV <sub>1</sub> の予測値に対する割合に関する評価項目に対して、それぞれ 0（完全にコントロールされている）～6（重度のコントロール不良）で評価したスコアの平均値                                                       |
| AQLQ(s)+12 総スコア                     | 12 歳以上の喘息患者における QOL の評価尺度であり、患者が過去 2 週間の状態に関する 4 領域（症状、活動制限、感情機能、環境刺激）の 32 項目の質問に対して、それぞれ 1（重度の支障）～7（支障なし）で評価したスコアの平均値                                                                                 |
| FEV <sub>1</sub>                    | 努力肺活量測定 of 最初の 1 秒間の努力呼気量（1 秒量）                                                                                                                                                                        |
| FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-t</sub> | 投与後 0 時間から t 時間までの FEV <sub>1</sub> について算出した時間曲線下面積                                                                                                                                                    |
| SGRQ 総スコア                           | 呼吸器関連の QOL の評価尺度であり、患者が 3 領域（呼吸器症状の重症度、日常活動、心理社会的影響）から構成される 50 項目の質問に対して評価した結果から算出されるスコア（範囲：0～100、スコアが高いほど健康状態が悪いことを示す）                                                                                |
| 重度の喘息増悪                             | 喘息が悪化し、以下のいずれかに至った場合<br><ul style="list-style-type: none"> <li>・3 日間以上連続した全身性ステロイドの投与</li> <li>・全身性ステロイドの投与を必要とする緊急処置室又は緊急外来の受診（24 時間未満の滞在）</li> <li>・喘息による入院（24 時間以上の滞在）</li> <li>・喘息関連の死亡</li> </ul> |

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

| 項目                       | 定義                                                                                              |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 心血管系への影響                 | 不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状、不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）、トルサード ド ポアント/QT 延長、心不全、虚血性心疾患、高血圧（SMQ、狭域）、動悸（PT） |
| 呼吸器への影響                  | 感染性肺炎（SMQ、狭域）、奇異性気管支炎、気管支炎、ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、下気道感染、ウイルス性下気道感染、細菌性下気道感染（PT）                      |
| 脳血管系への影響                 | 出血性中枢神経系血管障害、虚血性中枢神経系血管障害（SMQ、狭域）                                                               |
| 眼への影響                    | 視覚障害 NEC（HLT）、緑内障、水晶体障害（SMQ、狭域）                                                                 |
| 代謝への影響                   | 高血糖/糖尿病の発症、低カリウム血症（SMQ、狭域）                                                                      |
| ICS の局所性作用               | 食道カンジダ症、口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症（PT）                                                                    |
| ICS の全身性作用               | 骨折（HLGT）、副腎皮質機能低下（HLT）、骨粗鬆症/骨減少症（SMQ、狭域）、副腎抑制（PT）                                               |
| 中咽頭への影響                  | 口内乾燥、発声障害、失声症、咽喉刺激感、味覚不全、味覚消失（PT）                                                               |
| LAMA の全身性作用              | 抗コリン作動性症候群、消化管の閉塞（SMQ、狭域）、尿閉、尿失禁、頻尿、排尿困難（PT）                                                    |
| LABA の全身性作用              | 振戦（先天性振戦を除く）（HLT）                                                                               |
| 精神への影響                   | うつ病、抑うつ気分、抑うつ症状、不快気分、多幸気分、精神病的障害、希死念慮を有するうつ病、激越性うつ病、激越、不安（PT）                                   |
| 不眠症                      | 不眠症、初期不眠症、睡眠障害、早朝覚醒型不眠症、中期不眠症（PT）                                                               |
| ICS、LAMA 又は LABA 関連の有害事象 | 上記のいずれかに該当する有害事象                                                                                |

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 14 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入、同 14.4 エアロスフィア 120 吸入  
[一 般 名]                    ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物  
[申 請 者]                    アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日]                令和 7 年 9 月 18 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討するとの方針は差し支えないが、12 歳以上の小児喘息患者における臨床試験成績は限定的であることから、製造販売後も引き続き当該患者における有効性及び安全性に関する情報を収集することは有用と考える。
- 本邦において本剤と同一の吸入器の BUD/FM が開発されていないことから、医療現場に対して、既存の ICS/LABA 等と本剤間で治療を切り替える際には、前治療における ICS の種類及び用量、喘息コントロール状態、増悪歴等を踏まえ、ICS 用量が過少又は過量とならないよう注意すること等について情報提供することが適切である。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、製造販売後においても 12 歳以上の小児喘息患者における本剤投与時の情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合は、追加の安全対策の必要性等を検討の上、医療現場に適切に情報提供すること、及び既存の ICS/LABA 等と本剤間で治療を切り替える際の注意等について医療現場に情報提供することが適切と判断した。

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 31 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実

施することが適切と判断した。加えて、当面は通常の安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた場合には製造販売後の調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断した。

以上より、機構は、上述の点に対応するように申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                                                           |                                                                                                                               |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 重要な特定されたリスク                                                                       | 重要な潜在的リスク                                                                                                                     | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・心血管系事象</li> <li>・重篤な血清カリウム値の低下</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肺炎</li> <li>・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）</li> <li>・喘息に関連した死亡、入院及び挿管</li> </ul> | 該当なし    |
| 有効性に関する検討事項                                                                       |                                                                                                                               |         |
| 該当なし                                                                              |                                                                                                                               |         |

（変更なし）

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                                                 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（気管支喘息）</li> <li>・COPD 患者を対象とした製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕</li> </ul> | 該当なし         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（気管支喘息）による情報提供</li> </ul> |

（下線部：本剤で実施予定の活動）

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新医療用配合剤であることから、再審査期間は 4 年と判断する。

### 〔効能・効果〕

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

（申請時より変更なし）

### 〔用法・用量〕

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320  $\mu\text{g}$ 、グリコピロニウムとして 28.8  $\mu\text{g}$ 、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 2 回吸入投与する。

（申請時より変更なし）

### 〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                  | 英語                                                             | 日本語                                                                                       |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACQ                 | Asthma control questionnaire                                   | —                                                                                         |
| AQLQ(s)+12          | —                                                              | 12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire                                         |
| AUC <sub>0-12</sub> | Area under the concentration-time curve from time zero to 12 h | 投与開始から投与開始後 12 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積                                                       |
| BMI                 | Body mass index                                                | 体格指数                                                                                      |
| BUD                 | Budesonide                                                     | ブデソニド                                                                                     |
| BUD/FM X/Y          | —                                                              | 2 噴霧中にブデソニド X µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物をホルモテロールフマル酸塩として Y µg 含む製剤                              |
| BUD/GLY/FM X/Y/Z    | —                                                              | 2 噴霧中にブデソニド X µg、グリコピロニウム臭化物をグリコピロニウムとして Y µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物をホルモテロールフマル酸塩として Z µg 含む製剤 |
| C <sub>max</sub>    | Maximum plasma concentration                                   | 最高血漿中濃度                                                                                   |
| C <sub>min</sub>    | Minimum plasma concentration                                   | 最低血漿中濃度                                                                                   |
| COPD                | Chronic obstructive pulmonary disease                          | 慢性閉塞性肺疾患                                                                                  |
| DPI                 | Dry powder inhaler                                             | 吸入粉末剤                                                                                     |
| FEV <sub>1</sub>    | Forced expiratory volume in 1 second                           | 1 秒量                                                                                      |
| FM                  | Formoterol fumarate dihydrate                                  | ホルモテロールフマル酸塩水和物                                                                           |
| FP                  | Fluticasone propionate                                         | フルチカゾンプロピオン酸エステル                                                                          |
| GINA2014/2020/2025  | Global initiative for asthma 2014/2020/2025                    | 国際喘息ガイドライン 2014/2020/2025 年版                                                              |
| GLY                 | Glycopyrronium bromide                                         | グリコピロニウム臭化物                                                                               |
| HLGT                | High level group terms                                         | 高位グループ語                                                                                   |
| HLT                 | High level terms                                               | 高位語                                                                                       |
| HPLC                | High performance liquid chromatography                         | 高速液体クロマトグラフィー                                                                             |
| ICS                 | Inhaled corticosteroid                                         | 吸入ステロイド薬                                                                                  |
| JGL2024             | —                                                              | 喘息予防・管理ガイドライン 2024                                                                        |
| JPGL2023            | —                                                              | 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023                                                                   |
| KALOS 試験            | —                                                              | D5982C00007 試験                                                                            |
| LABA                | Long-acting β <sub>2</sub> agonist                             | 長時間作用性 β <sub>2</sub> 刺激薬                                                                 |
| LAMA                | Long-acting muscarinic antagonist                              | 長時間作用性抗コリン薬                                                                               |
| LC-MS/MS            | Liquid chromatography with tandem mass spectrometry            | 液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析                                                                     |
| LOGOS 試験            | —                                                              | D5982C00008 試験                                                                            |
| MedDRA              | Medical dictionary for regulatory activities                   | 医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集                                                                       |
| MF                  | Master file                                                    | 原薬等登録原簿                                                                                   |
| mITT                | modified Intent-to-treat                                       | —                                                                                         |
| MMRM                | Mixed-effect model with repeated measures                      | —                                                                                         |
| OCS                 | Oral corticosteroid                                            | 経口ステロイド薬                                                                                  |

| 略語                  | 英語                                     | 日本語                                                  |
|---------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| pMDI                | Pressurized metered-dose inhaler       | 加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤                                      |
| PPS                 | Per protocol set                       | —                                                    |
| PT                  | Preferred terms                        | 基本語                                                  |
| QOL                 | Quality of life                        | 生活の質                                                 |
| RH                  | Relative humidity                      | 相対湿度                                                 |
| SGRQ                | St. George's Respiratory Questionnaire | —                                                    |
| SM                  | Salmeterol Xinafoate                   | サルメテロールキシナホ酸塩                                        |
| SMI                 | Soft mist inhaler                      | ソフトミスト製剤                                             |
| SMQ                 | Standardized MedDRA queries            | MedDRA 標準検索式                                         |
| Symbicort 320/9     | —                                      | 2 噴霧中にブデソニド 320 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 9 µg 含む海外既承認製剤 |
| TBH                 | Turbuhaler                             | タービューヘイラー                                            |
| TIO                 | Tiotropium Bromide Hydrate             | チオトロピウム臭化物水和物                                        |
| t <sub>max</sub>    | Time to reach maximum concentration    | 最高濃度到達時間                                             |
| VATHOS 試験           | —                                      | D5982C00006 試験                                       |
| 機構                  | —                                      | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構                                    |
| 既承認製剤               | —                                      | ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入、同エアロスフィア 120 吸入                  |
| シムビコート<br>TBH 320/9 | —                                      | 2 噴霧中にブデソニド 320 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 9 µg 含む本邦既承認製剤 |
| 本剤                  | —                                      | ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入、同 14.4 エアロスフィア 120 吸入      |