第 2 部　CTD の概要

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

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 緒言 7
2.5.1.2 科学的背景 7
2.5.1.2.1 喘息 7
2.5.1.2.2 喘息治療ガイドライン 8
2.5.1.2.3 アンメット・メディカルニーズ 8
2.5.1.3 臨床開発プログラム 9
2.5.1.3.1 申請を裏付ける臨床試験 9
2.5.1.3.1.1 主要な試験：KALOS 試験及び LOGOS 試験 9
2.5.1.3.1.2 補助的な試験：VATHOS 試験（BFF MDI の対照薬としての適切性を評価した試験） 9
2.5.1.3.1.3 補助的な試験：PT001101 試験及び PT001102 試験（用量設定試験） 10
2.5.1.3.2 規制当局との協議の要約 11
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 BGF MDI を評価した *in vitro* 試験 12
2.5.2.2 BGF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールのバイオアベイラビリティ . 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 試験デザインの重要な特徴 13
2.5.4.1.1 試験中に行われた重要な試験デザイン変更 14
2.5.4.1.2 対照薬の選択 15
2.5.4.1.3 試験対象集団 15
2.5.4.1.4 投与量 16
2.5.4.2 有効性解析 16
2.5.4.2.1 統計解析方法 18
2.5.4.2.1.1 多重性を考慮した検定戦略 18
2.5.4.2.1.2 中間事象の取扱いに関する Primary Strategy 18
2.5.4.2.2 患者例数の決定 19
2.5.4.3 患者集団 20
2.5.4.4 有効性評価の結果 20
2.5.4.4.1 BGF MDI の有効性の要約 20
2.5.4.4.2 肺機能 26
2.5.4.4.3 喘息増悪 34
2.5.4.4.4 喘息コントロール及び HRQoL の評価 36
2.5.4.4.5 成人患者のデータに基づく 12 歳以上の小児（青少年）患者の有効性について 36

2.5.5　安全性の概括評価 37
2.5.5.1　安全性データの収集及び解析 37
2.5.5.1.1　個々の試験 37
2.5.5.1.2　併合解析 38
2.5.5.2　安全性結果の評価 38
2.5.5.2.1　KALOS 試験及び LOGOS 試験の個々の安全性結果 38
2.5.5.2.2　KALOS 試験及び LOGOS 試験の安全性の併合解析結果 39
2.5.5.2.2.1　曝露状況 39
2.5.5.2.2.2　有害事象の発現状況 39
2.5.5.2.2.3　死亡に至った有害事象 40
2.5.5.2.2.4　重篤な有害事象 40
2.5.5.2.2.5　治験薬の投与中止に至った有害事象 40
2.5.5.2.2.6　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象 40
2.5.5.2.2.7　外部の IAC に判定された事象 41
2.5.5.2.2.8　よく見られた有害事象 42
2.5.5.2.2.9　臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の評価 42
2.5.5.2.2.10　年齢別部分集団での安全性 43
2.5.5.3　市販後の安全性報告 43
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 43
2.5.6.1　治療の背景 43
2.5.6.2　ベネフィット 43
2.5.6.3　リスク 45
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 45
2.5.7　参考文献 46

表目次

表 1　PMDA の主な助言内容 11
表 2　喘息を効能又は効果とする BGF MDI の申請用量 16
表 3　喘息患者を対象にした臨床開発プログラムにおける主な有効性解析の評価項目の要約（日本アプローチ） 17
表 4　KALOS 試験及び LOGOS 試験における主な有効性解析の概要：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 320/9.6 µg 群の比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験、Efficacy Set） 23
表 5　有効性併合解析の概要：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 320/9.6 µg 群の比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 24
表 6　有害事象の概要：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 39

図目次

図 1　試験デザインのフローチャート（KALOS 試験及び LOGOS 試験）..... 15
図 2　日本アプローチにおける第一種の過誤の制御に基づく結果（KALOS 試験）.... 22
図 3　朝の投与前トラフ FEV_1（L）の時点別のベースラインからの変化量（調整済み平均及び標準誤差）（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）..... 26
図 4　年齢別部分集団解析：Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較—フォレストプロット（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）. 28
図 5　FEV_1 AUC_{0-3}（L）の時点別のベースラインからの変化量（調整済み平均及び標準誤差）（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）..... 30
図 6　年齢別部分集団解析：Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3}（L）のベースラインからの変化量の群間比較—フォレストプロット（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）..... 32
図 7　年齢別部分集団解析：重度の喘息増悪の発現率—フォレストプロット（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）..... 35

略語及び専門用語一覧表

本概括評価で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
ACQ	Asthma Control Questionnaire	－
AQLQ(s)+12	Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older	12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire
AUC_{0-12}	area under plasma concentration-time curve from 0 to 12 hours post dose	投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－曲線下面積
BD MDI	budesonide metered-dose inhaler	ブデソニド定量噴霧式吸入エアゾール剤
BFF MDI	budesonide and formoterol fumarate metered-dose inhaler	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
BGF MDI	budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered-dose inhaler	ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
BID	twice daily	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTD	common technical document	コモン･テクニカル･ドキュメント
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FEV_1 AUC_{0-3}	area under the curve for FEV_1 calculated from 0 to 3 hours post dose	投与後 0 時間から 3 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFF MDI	glycopyrronium and formoterol fumarate metered-dose inhaler	グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
GINA	Global Initiative for Asthma	－
GP MDI	glycopyrronium metered-dose inhaler	グリコピロニウム定量噴霧式吸入エアゾール剤
HRQoL	health related quality of life	健康関連の Quality of Life
IAC	independent adjudication committee	独立判定委員会
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
LABA	long-acting β_2-agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MDI	metered-dose inhaler	定量噴霧式吸入器
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PFT	pulmonary function test	肺機能検査
PK	pharmacokinetic	薬物動態

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
pMDI	pressurized metered-dose inhaler	加圧定量噴霧式吸入器
SGRQ	St. George’s Respiratory Questionnaire	―
TBH	Turbuhaler	タービュヘイラー

2.5.1　製品開発の根拠

アストラゼネカ社（以下、申請者）は喘息患者の治療を目的とした、ブデソニド（ICS）、グリコピロニウム（LAMA）、ホルモテロールフマル酸塩（LABA）を単剤成分とする経口吸入、固定用量 3 剤配合剤の MDI（以下、BGF MDI）の開発を進めている。本概括評価は、コントロール不良な喘息を有する 12 歳以上の小児（青少年）及び成人患者を対象にした BGF MDI（ビレーズトリ®エアロスフィア®）の医療用医薬品の製造販売承認申請の根拠を提示することを目的としている。効能又は効果（案）については概括評価補遺 2.5.1.1 項を参照のこと。

2.5.1.1　緒言

BGF MDI は、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を含有する。これら単剤成分は十分に確立された喘息治療の薬剤である。

- ブデソニド：強力な糖質コルチコイド活性及び弱い鉱質コルチコイド活性を有するコルチコステロイドである。
- グリコピロニウム：気管及び気管支内の平滑筋細胞に存在するムスカリン受容体を介して気管支拡張作用を示す LAMA である。
- ホルモテロールフマル酸塩：吸入して投与することにより気管支拡張薬として肺で局所的に作用する強力かつ選択的な LABA である。

異なる作用機序を有するこれらの薬剤を用いた 3 剤併用療法は、ICS/LABA 併用療法と比較して有効性が高まる。

BGF MDI は、COPD 患者の治療薬として、日本では 2019 年 6 月 18 日、米国では 2020 年 7 月 23 日に承認された。2024 年 11 月 22 日現在、BGF MDI は 80 カ国以上で COPD 患者の治療薬として承認されている。

本概括評価では、主要な試験（KALOS 試験［D5982C00007 試験］及び LOGOS 試験［D5982C00008 試験］）の結果、及び喘息患者における BGF MDI のベネフィット・リスク評価について述べる。これらの評価は、KALOS 試験及び LOGOS 試験の治験総括報告書、並びに本申請資料の 2.7.3 項及び 2.7.4 項に示す臨床成績に基づく。日本の効能又は効果（案）、開発の背景情報（日本における喘息治療、12 歳以上の小児［青少年］及び成人喘息のアンメット・メディカルニーズなど）、KALOS 試験に参加した日本人喘息患者から得られた有効性及び安全性に関する結果の概要、及び日本人喘息患者でのベネフィットとリスクに関する結論は、概括評価補遺に記載した。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　喘息

喘息は、成人及び小児が罹患する重篤かつ生命を脅かす疾患であり、多様な病態を呈する。世界での有病率は、1%～29%である（GINA 2024）。喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、及び咳嗽を特徴とし、可逆性の呼気気流制限及び気道の慢性炎症を伴う。症状及び気流閉塞は、運動、アレルゲン若しくは刺激物質への曝露、天候の変化、又はウイルス性呼吸器感染症などの要因によって生じる。これらの症状は、自然経過で又は治療により回復することもあるが（GINA 2024）、時には悪化して生命を脅かす喘息増悪に至る可能性もある（GINA 2024、National Asthma and Prevention 2007）。

2.5.1.2.2　喘息治療ガイドライン

喘息管理の長期目標は、症状のコントロールを達成し、通常の活動レベルを維持し、喘息関連の死亡、喘息増悪、持続的な気流制限、及び薬剤による副作用リスクを最小限に抑えることである（GINA 2024）。

GINA ガイドラインにおいて、喘息の薬物治療は 2 つ（track）に分けて示されている。いずれも 5 段階の治療ステップを規定し、喘息コントロールのために強度の異なる治療選択肢が段階的に示されている。この段階的アプローチで、GINA は喘息コントロールに必要な長期管理薬の種類と強度に基づく喘息重症度分類を提案している（ステップ 1～5）。発作治療薬は急性症状を緩和する。長期管理薬による治療は、慢性炎症の抑制による喘息症状の改善を目的とする。長期管理薬による治療を数カ月受けた時点で、この喘息重症度分類を後ろ向きに再度評価する。

治療によって得られる喘息コントロールの状況に基づき、最小限の薬剤で最適な喘息コントロールを達成するために、次の治療にステップアップすべきか又はステップダウンすべきかを決定する。大部分の喘息患者（GINA ステップ 1～3）は、ICS 単剤又は ICS/LABA 併用を含む長期管理薬により、喘息コントロールの達成及び維持が可能である。

ICS 単剤又は ICS/LABA 併用による治療にもかかわらずコントロール不良な喘息患者（GINA ステップ 4 及び 5）に対する治療選択肢として、LAMA（チオトロピウムなど）の追加があり、また一部の患者では、生物学的製剤（例：ベンラリズマブ、オマリズマブ、メポリズマブ）、気管支熱形成術、及び低用量経口ステロイド薬などが挙げられる。LAMA の追加は、全身療法又は侵襲的治療に移行する前の重要な治療ステップとなりうる。

2.5.1.2.3　アンメット・メディカルニーズ

中用量又は高用量 ICS による治療にもかかわらずコントロール不良で、急性増悪を繰り返す患者（難治性喘息）が一定数存在する。GINA ステップ 4 及び 5 の患者の約 50%では、依然として喘息コントロール不良である（Busse et al 2022）。GINA では、ステップ 4 及び 5 のコントロール不良な患者に対して、ICS/LABA に LAMA を追加すること（3 剤併用療法）を推奨している。この患者集団では、3 剤併用療法により肺機能が大幅に改善され、喘息増悪が減少する（Busse et al 2022、Gessner et al 2020、Lee et al 2021、Sobieraj et al 2018、Virchow et al 2019）。

ICS/LAMA/LABA の 3 剤を単一の吸入デバイスで投与するベネフィットは以下のとおりである。

1　独立した作用機序を有する薬理クラスの異なる 3 剤を組み合わせることができる。

2　喘息増悪のリスクを最小限に抑えながら、肺機能及び症状を改善できる。

3　3 種類の薬剤の投与を 1 つの MDI デバイスで行うことで服薬アドヒアランスの改善が期待でき、かつ気管支拡張薬の単独使用を防ぐことができる。2 種類以上の吸入デバイスを使用する場合と比較して、デバイス誤操作のリスクを低減できる。

4　ICS/LABA への LAMA 追加は、全身療法又は侵襲的治療（気管支熱形成術など）に移行する前の重要な治療ステップであり、喘息管理において重要な役割を果たす。

現在、18 歳以上の喘息患者の維持療法として海外も含めて既承認の固定用量 3 剤配合剤は、ベクロメタゾン／ホルモテロール／グリコピロニウム（Trimbow™）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール／ウメクリジニウム（テリルジー®）、及びモメタゾン／インダカテロール／グリコピロニウム（エナジア®）の 3 製品である。このうち、日本ではテリルジー

及びエナジアが喘息の治療薬として承認されている（米国ではテリルジー、欧州連合ではTrimbow 及びエナジアが喘息の治療薬として承認されている）。日本及び米国では、喘息の治療薬として承認されている 3 剤配合剤の MDI 製剤はない。世界的にも、3 剤配合剤の吸入デバイスとして MDI 製剤を希望する喘息患者にとって、現在の治療選択肢は限られている状況にある。

BGF MDI は、喘息患者の肺機能を改善する。また、MDI 製剤を用いた新たな投与方法としての治療選択肢を提供する。BGF MDI により 3 種類の薬剤を一つの吸入デバイスで投与することができる。以上により、BGF MDI は、喘息治療におけるアンメット・メディカルニーズの解決に寄与すると考えられる。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムにおいて、ICS/LAMA/LABA を単剤成分とする 3 剤配合剤である、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の有効性及び安全性を評価した。本申請では、主に申請用量である BGF MDI 320/28.8/9.6 μg について述べる。

2.5.1.3.1　申請を裏付ける臨床試験

BGF MDI の有効性及び安全性の主要なエビデンスは、KALOS 試験及び LOGOS 試験に基づいており、これらについて本概括評価及び本申請資料の 2.7 項で考察する。

主要な試験に加えて、補助的な試験（BFF MDI に関する VATHOS 試験）は、BFF MDI の対照薬としての適切性を評価した。別の 2 つの補助的な試験（PT001101 試験及び PT001102 試験）は、KALOS 試験及び LOGOS 試験で評価したグリコピロニウム 2 用量を選択するための用量設定試験であった。補助的な試験の目的及び主な結果を本項で要約する。これら試験の詳細、結果、及び結論は、各試験の治験総括報告書に記載されている。

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムに含まれる全試験の試験デザインの概略については、2.7.3 項 表 3 を参照のこと。

2.5.1.3.1.1　主要な試験：KALOS 試験及び LOGOS 試験

主要な試験である国際共同第 III 相試験 2 試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の結果に基づき、コントロール不良な喘息患者に BGF MDI を投与することの妥当性を評価した。試験デザインの詳細は 2.5.4.1 項を参照のこと。

2.5.1.3.1.2　補助的な試験：VATHOS 試験（BFF MDI の対照薬としての適切性を評価した試験）

BGF MDI の有効性及び安全性は、BFF MDI（ICS/LABA 配合剤）との比較に基づいている。VATHOS 試験（D5982C00006 試験）の結果から、シムビコート®タービュヘイラー®（TBH）群に対する BFF MDI 群の非劣性が検証され、KALOS 試験及び LOGOS 試験で使用する ICS/LABA 実薬対照薬としての BFF MDI の適切性が確認された。また、BGF（3 剤配合剤）の全体的な効果に対する単剤成分の寄与が示された。

VATHOS 試験は、コントロール不良な喘息患者を対象に、BFF MDI 320/9.6 μg の有効性及び安全性を BD MDI 320 μg 及び非盲検のシムビコート TBH と比較するランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、24 週間投与の試験であった。

主要評価項目（Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）において、BD MDI 320 μg 群に対する BFF MDI 320/9.6 μg 群の優越性が示され、さらにシムビコート TBH 群に対する BFF MDI 320/9.6 μg 群の非劣性が示された。探索的解析（肺機能、喘息コント

ロール及び QOL、並びにレスキュー治療の評価）の結果から、BFF MDI 320/9.6 µg 群と BFF MDI 160/9.6 µg 群に用量反応性は認められなかった。

BFF MDI 320/9.6 µg は忍容性が良好であり、新たな安全性所見は認められなかった。VATHOS 試験のデータに基づくと、BFF MDI 320/9.6 µg 群と BD MDI 320 µg 群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。BFF MDI 群の安全性プロファイルは、シムビコート TBH 群と同様であり、新たな又は予測できない安全性所見は認められなかった。

詳細については、VATHOS 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.1.3.1.3 補助的な試験：PT001101 試験及び PT001102 試験（用量設定試験）

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムでは、COPD 患者を対象に BGF MDI 及び BFF MDI を投与した第 III 相試験で用いたブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩の用量を採用した。グリコピロニウムの用量（14.4 µg 及び 28.8 µg）の選択は、喘息患者を対象にした第 II 相、二重盲検、プラセボ対照、グリコピロニウム用量設定試験 2 試験によって裏付けられた。

PT001101 試験

ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、14 日間投与、5 期、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験であり、5 用量の GP MDI（28.8、14.4、7.2、3.6、及び 1.9 µg）BID の有効性及び安全性をプラセボ MDI 及び非盲検のサルメテロール（50 µg）BID と比較して評価した。

安全性については、GP MDI の各用量で安全性プロファイルは同様であった。有効性については、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 28.8 µg 群で、肺機能（ピーク FEV_1、トラフ FEV_1、及び FEV_1 AUC_{0-3}）の全般的な改善が最も大きかった。また、喘息に対する有効性が十分に確立されているサルメテロールと同等又はそれ以上の有効性プロファイルが示されたのは GP MDI 28.8 µg のみであった。GP MDI 14.4 µg 群は、治験薬の投与終了時点のトラフ FEV_1 で評価した場合の変化は小さかったが、ピーク FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3} などの評価項目では、GP MDI 28.8µg 群と同様の有効性プロファイルを示した。さらに、14.4 µg は COPD 患者を対象にした BGF MDI 及び GFF MDI の第 III 相試験で使用された用量であり、このグリコピロニウム用量を含む BGF MDI（ビレーズトリ）及び GFF MDI（ビベスピ®）は COPD の治療薬として承認されている。これらの理由から、喘息患者を対象にした第 III 相試験で BGF MDI 3 剤配合剤の単剤成分として、GP MDI 28.8 µg 及び GP MDI 14.4 µg の 2 用量をさらに評価した。

詳細については、PT001101 試験の治験総括報告書を参照のこと。

PT001102 試験

ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、第 II/III 相用量設定試験であり、3 用量の GP MDI（28.8、14.4、及び 7.2 µg）をプラセボ MDI 及び非盲検の Spiriva® Respimat®（2.5 µg）と比較して評価した。3 用量の GP MDI 及びプラセボ MDI を 1 日 2 回、Spiriva Respimat を 1 日 1 回、いずれも 24 週間投与した。

GP MDI の 3 用量群すべて及び Spiriva Respimat 群では、プラセボ MDI 群と比較して良好な差が認められ、GP MDI 7.2 µg 群及び Spiriva Respimat 群の名目上の p 値は有意であった。GP MDI の各用量群間で用量反応性は認められなかった。GP MDI 28.8 µg 群とプラセボ MDI 群との比較では統計学的有意差が認められなかったため、有効性に関する他の主要解析及び副次解析においても統計学的有意差は認められなかった。

様々な探索的解析及び部分集団解析を実施し、より重症の患者における GP MDI の用量反応性を評価した。これらの解析では、GP MDI 28.8 µg が最も大きな効果を示すことが確認された。試験の導入期（run-in period）に認められた肺機能の不安定性を考慮した解析により、有効性及び用量反応性の更なるエビデンスが示された。これらの解析では、ランダム化前のベースライン FEV_1 の平均値又は気管支拡張薬投与後の FEV_1 のいずれかをベースラインとして用いた。

用量相関的な安全性所見は認められず、得られた所見はグリコピロニウムの既知の安全性プロファイルと一貫していた。死亡又は心血管系の重篤な有害事象は認められなかった。ホルター心電図で注目すべき所見は認められなかった。

詳細については、PT001102 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.1.3.2　規制当局との協議の要約

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]）において、[redacted]及び[redacted]について PMDA から助言を得た。その後、[redacted]を行ったため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）で再度、PMDA から助言を得た。また、[redacted]で、[redacted]相談（[redacted]）を実施し、[redacted]について PMDA から助言を得た。[redacted] PMDA の主な助言内容を表 1 に示す。

治験相談記録の写しは、第 1 部 13.2 項に添付する。

表 1　　PMDA の主な助言内容

相談時期、相談の種類	PMDA の主な助言内容
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [redacted]相談（[redacted]）	• [redacted]である。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [redacted]相談（[redacted]）	• [redacted] • [redacted]と考える。また、[redacted]について[redacted] • [redacted] • [redacted]と考える。

表 1 PMDA の主な助言内容

相談時期、相談の種類	PMDA の主な助言内容
20[redacted]年[redacted]月 [redacted]相談 （[redacted]）	• 申請者が提案する[redacted]について[redacted]と考える。 • [redacted]については、[redacted]と考える。

2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況

申請者の手順書、社内の品質管理手法、及び監査プログラムにより、医薬品規制調和国際会議及び各規制当局が規定する GCP に従って喘息患者を対象にした臨床開発プログラム内の臨床試験を実施したことを保証する。

KALOS 試験では、[redacted]へ業務委託した日本の実施施設に対する厚生労働省の査察において、重大な GCP 違反が発見された。申請者がこれらの違反を認識した後、影響を受けたすべての患者は、試験を中止した又はスクリーニング不適格とみなされた。当該施設は試験を中止した。ポーランドの実施施設においても、モニタリング活動中に GCP 不遵守の事例が確認され、実施施設での手順に懸念が生じた。

LOGOS 試験では、モニタリング活動中に GCP 違反が疑われ、米国の実施施設でスパイロメトリーデータに異常が確認された。これらの所見から、申請者は当該実施施設が GCP の原則を遵守していないと判断した。

上記の違反の影響を受けた患者のデータは、組み入れられた集団（Screened Set）を除き、すべての解析対象集団から除外された。これらの患者の安全性データは、別途一覧表で報告されている（KALOS 試験の治験総括報告書及び LOGOS 試験の治験総括報告書参照）。

また、セントラルモニタリングでは、KALOS 試験の 8 施設及び LOGOS 試験の 2 施設において、潜在的なシグナル（電子日誌の記入時間のパターン）が特定され、収集された電子患者報告アウトカム（ePRO）データの質及び完全性に関する懸念が生じた。その結果、潜在的なシグナルが認められた患者のデータは、一部の有効性評価項目の解析から除外された（KALOS 試験の治験総括報告書及び LOGOS 試験の治験総括報告書参照）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 BGF MDI を評価した *in vitro* 試験

本申請では、*in vitro* 試験にて、KALOS 試験及び LOGOS 試験に用いた BGF MDI と対照薬（BFF MDI）を比較した。

In vitro での比較の詳細は、CTD 第 3 部 P.2 Attachment 8 を参照のこと。

2.5.2.2　BGF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールのバイオアベイラビリティ

喘息の申請効能又は効果を裏付けるための新たな第 I 相生物薬剤学試験は実施しなかった。主要な第 III 相試験である KALOS 試験では、相対バイオアベイラビリティのデータを取得することを目的に 12 時間 PK サブスタディを実施した。バイオアベイラビリティの比較結果は以下のとおりであった。

- BGF MDI と BFF MDI の比較：ブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量は、BGF MDI と BFF MDI との間（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg vs BFF MDI 320/9.6 µg）では BGF MDI の方が高かった。
- BGF MDI と Symbicort pMDI の比較：ブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と Symbicort pMDI との間では BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の方が高かった。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与時のブデソニドの曝露量は Symbicort pMDI 投与時と同程度であり、ホルモテロールの曝露量は Symbicort pMDI 投与時と比較して高かった。

KALOS 試験の試験デザインの詳細については、2.5.4.1 項を参照のこと。本申請の裏付けとなる生物薬剤学の情報の詳細は、2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

COPD 患者を対象にした BGF MDI の製造販売承認申請を裏付けるブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールフマル酸塩に関する母集団薬物動態解析（健康被験者及び COPD 患者を含む）を以前実施している。

喘息患者を対象にした本申請においても、これまでの試験から配合剤中のブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールフマル酸塩の間に薬物相互作用は生じないことが説明可能であると考える。また、KALOS 試験の 12 時間 PK サブスタディで BGF MDI の薬物動態を評価しており、本申請では母集団薬物動態解析は実施しなかった（2.5.1.3.2 項参照）。

KALOS 試験では、ブデソニド及びホルモテロールの定常状態における薬物動態プロファイルから、喘息患者の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 投与時及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与時の全身曝露量は、BFF MDI 投与時及び Symbicort pMDI 投与時と比較して高いことが示唆された。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を投与した喘息患者におけるグリコピロニウムの薬物動態プロファイルは、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与時と比較して高い血漿中濃度（C_{max} 及び AUC_{0-12}）となったが、類似した形状の濃度推移を示した。

KALOS 試験の試験デザインの詳細については、2.5.4.1 項を参照のこと。PK サブスタディの結果の詳細については、2.7.2 項を参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　試験デザインの重要な特徴

KALOS 試験及び LOGOS 試験は、サブスタディの有無を除き同一デザインの試験であった。この 2 つの主要な試験は、多施設共同、24～52 週間の可変期間投与、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、第 III 相試験であった。コントロール不良な喘息を有する成人及び

青少年患者を対象に、BGF MDI 2 用量（320/28.8/9.6 µg 及び 320/14.4/9.6 µg）の有効性及び安全性を、2 種類の実薬対照薬（BFF MDI 320/9.6 µg 及び Symbicort pMDI 320/9 µg）と比較した（図 1）。2 種類の実薬対照薬は、各国・各地域の規制当局間の異なる要件を満たすために選択された。KALOS 試験には 3 つのサブスタディ（24 時間ホルター心電図、12 時間 PFT、及び 12 時間 PK）、LOGOS 試験には 1 つのサブスタディ（12 時間 PFT）を設けており、安全性、薬物動態、及び有効性の結果を裏付ける。サブスタディのデザインの詳細は、それぞれの治験総括報告書に記載した。

すべての患者は、Visit 1 前に 4 週間以上、中用量又は高用量 ICS/LABA を一定用量で使用した。すべての適格性基準を満たした後、患者は Visit 1 で中用量又は高用量 ICS/LABA を中止し、導入用 BFF MDI 320/9.6 µg BID 投与を開始した。導入用 BFF MDI は Visit 5（ランダム化）の前日の夜まで投与し、Visit 5 に中止した。

ランダム化後、すべての治験薬を、最短 24 週間、最長 52 週間投与した。最後の患者がランダム化された日から過去 28 週間以内にランダム化された患者を除き、患者は 52 週間の投与期間を完了した。

試験は、最後にランダム化された患者が、24 週間の治験薬投与及び 2 週間の電話連絡による安全性追跡調査を完了した時点（治験薬の投与を Week 24 より前に中止した場合を除く）で終了した。

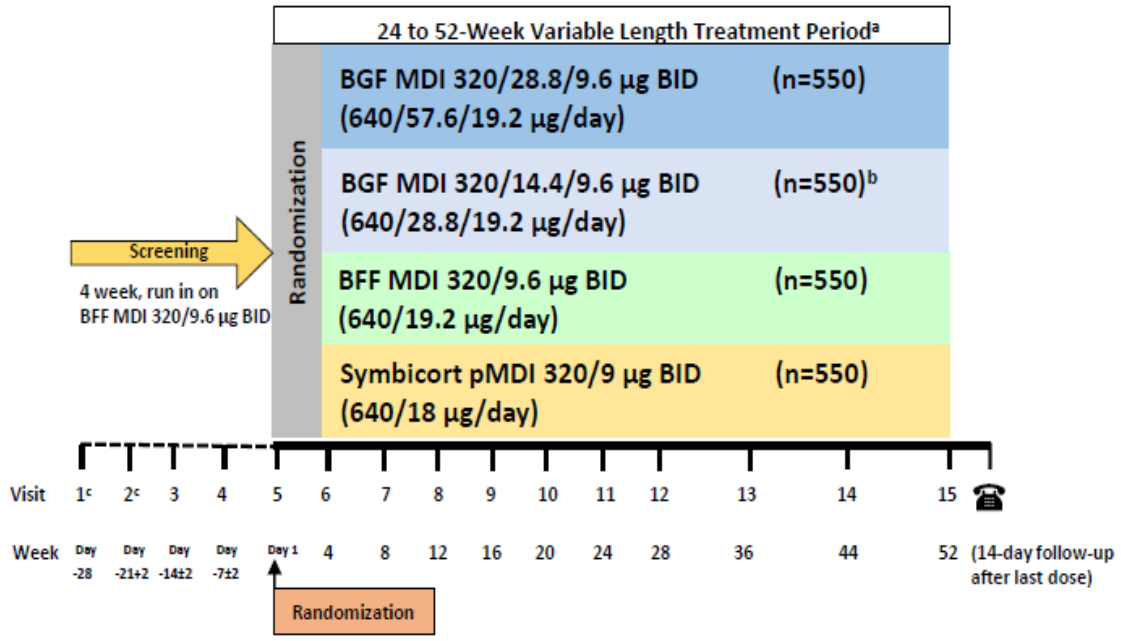
試験デザインの詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書及び LOGOS 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.4.1.1　試験中に行われた重要な試験デザイン変更

Visit 1 前 12 カ月間に記録で確認可能な 1 回以上の喘息増悪歴を有することが必要とされた（選択基準 4）。しかし、この選択基準は、患者組入れを促進するために治験実施計画書改訂 2 版（第 3 版）で削除された。

当初は、患者を 4 つの投与群に 1：1：1：1 の比でランダムに割り付けたが、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響から妥当な期間内に患者を組み入れることに懸念が生じ、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れを停止した。以降に組み入れた患者は、残りの投与群（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BFF MDI、及び Symbicort pMDI）に 1：1：1 の比でランダムに割り付けた。既に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群に割り付けられていた患者は、投与期間終了時まで同一用量で継続した。この変更は、治験実施計画書改訂 3 版（第 4 版）の改訂の一部として実施された。試験終了までに登録例数は増加し、予定していた合計例数 2,200 例に到達した。

図 1　　試験デザインのフローチャート（KALOS 試験及び LOGOS 試験）



[a] This study was variable in length with a planned minimum of 24 weeks and a maximum of 52 weeks on randomised treatment.

[b] Recruitment of the BGF MDI 320/14.4/9.6 µg treatment group was stopped following Protocol Amendment 3. Subsequently, participants were randomised 1:1:1 to the remaining treatment groups (BGF 320/28.8/9.6 µg, BFF MDI, and Symbicort pMDI). Approximately 450 to 500 participants were expected to be randomised to the BGF MDI 320/14.4/9.6 µg treatment group by study completion.

[c] Stop daily ICS and LABA regimen and start run-in BFF MDI 320/9.6 µg BID.

2.5.4.1.2　　対照薬の選択

日本申請用の有効性評価では、BFF MDI（ICS/LABA）を対照薬として BGF MDI（ICS/LAMA/LABA）を評価した。これは、喘息患者集団において、2 剤併用療法に対する 3 剤併用療法の優越性、すなわち BGF の効果に対するグリコピロニウムの寄与を実証するものである。VATHOS 試験において、シムビコート TBH 群に対する BFF MDI 群の非劣性が示されたことから、BFF MDI は適切な対照薬であることが確認されている（2.5.1.3.1.2 項及び VATHOS 試験の治験総括報告書参照）。

2.5.4.1.3　　試験対象集団

試験対象集団は、中用量又は高用量 ICS/LABA による治療にもかかわらず ACQ-7 総スコアが 1.5 以上のコントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者（試験への同意取得時の年齢が 12 歳～80 歳）とした。2.5.4.1.1 項に記載したとおり、選択基準として Visit 1 前 12 カ月間に記録で確認可能な 1 回以上の喘息増悪歴を有することが必要であったが、この選択基準は後に患者組入れを促進するために削除された。

全体として、試験対象集団は、2.5.1.2 項に記載したアンメット・メディカルニーズを有する喘息患者集団（GINA ステップ 4 及び 5）を代表するものである。

2.5.4.1.4　投与量

BGF MDI は、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を単剤成分とする固定用量 3 剤配合剤である。喘息を効能又は効果とする BGF MDI の申請用量は、ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の 1 吸入あたりの用量が 160/14.4/4.8 μg であり、1 回 2 吸入、1 日 2 回の用法・用量で投与する（BGF MDI 1 回あたりの用量は 320/28.8/9.6 μg）（表 2）。

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムでは、COPD 患者を対象に BGF MDI 及び BFF MDI を投与した第 III 相試験で用いたブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩の用量を採用した。第 II 相用量設定試験（PT001101 試験）及び第 II/III 相用量設定試験（PT001102 試験）の結果から、主要な第 III 相試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）においてグリコピロニウム 2 用量（14.4 μg 及び 28.8 μg）を単剤成分として含む BGF MDI を評価した（2.5.1.3.1.3 項参照）。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の実施中に、組入れに関する懸念から、両試験ともに BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群への組入れを停止し、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群及び対照群への患者の組入れを優先した（2.5.4.1.1 項参照）。これは、用量設定試験で、高用量ほど有効性が高いことが示唆されたためである（2.5.1.3.1.3 項参照）。この変更により、高用量の安全性評価に適したデータベースが得られた。

表 2　喘息を効能又は効果とする BGF MDI の申請用量

成分	1 吸入あたりの用量	1 回用量（2 吸入）	1 日総用量
ブデソニド	160 μg	320 μg	640 μg
グリコピロニウム	14.4 μg	28.8 μg	57.6 μg
ホルモテロールフマル酸塩	4.8 μg	9.6 μg	19.2 μg

注：BGF MDI 320/14.4/9.6 μg は喘息を効能又は効果とした上市計画がないため、当該用量の詳細は本表には含まない。BGF MDI 320/14.4/9.6 μg は、COPD の治療薬として日本を含む複数の国で承認されている。

2.5.4.2　有効性解析

KALOS 試験と LOGOS 試験では、有効性評価が各国又は各地域（米国、欧州連合、日本、中国）により異なる。本概括評価では、日本申請用の有効性評価（日本アプローチ）についてのみ考察する。なお、LOGOS 試験では日本アプローチは治験実施計画書で規定される正式な有効性評価項目ではないため、その結果は補助的な位置づけとして示す。

主要解析は、BFF MDI に対する BGF MDI の優越性を示すために計画された。日本アプローチにおける主要評価項目及び副次評価項目の概要を表 3 に示す。評価項目の詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書及び LOGOS 試験の治験総括報告書を参照のこと。これらの評価項目は、コントロール不良な喘息の治療に対する直接的な臨床上のベネフィットを示すものである。肺機能、喘息コントロール、及び HRQoL の各評価項目に関しては Week 12～24 又は Week 24 の結果に対して、効果発現に関しては Day 1 の結果に対して解析を実施した。したがって、これらの評価項目に関する解析は、Week 24 までの評価に基づいている。重度の喘息増悪の発現率の解析については、Week 52（最終来院）まで収集した増悪に基づいている。なお、最後の患者のランダム化日から過去 28 週間以内にランダム化された患者を除き、すべての患者が 52 週間の投与期間を完了した。

表 3　　喘息患者を対象にした臨床開発プログラムにおける主な有効性解析の評価項目の要約（日本アプローチ）

評価対象	評価項目	中間事象の取扱い
肺機能	主要評価項目：Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量	主要解析の中間事象の取扱いは Primary Strategy とする（2.5.4.2.1.2 項参照）。 新規喘息治療の開始又は有効性に影響を及ぼすと考えられる併用禁止薬の使用が、治験薬の早期投与中止を伴う場合は、Composite（治療失敗）を適用し、それ以外の場合は Treatment Policy を適用する。
	主な副次評価項目：Week 12～24 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量	
喘息増悪	併合主要評価項目：重度の喘息増悪の発現率	
効果発現	副次評価項目：Day 1 投与 5 分後の FEV_1 の絶対変化量	
喘息コントロール及び HRQoL	副次評価項目： Week 12～24 における ACQ-7 のレスポンダー（0.5 以上の低下が認められた患者）の割合 Week 12～24 における ACQ-5 のレスポンダー（0.5 以上の低下が認められた患者）の割合 Week 12～24 における AQLQ(s)+12 のレスポンダー（0.5 以上の増加が認められた患者）の割合 Week 24 における SGRQ のレスポンダー（4.0 以上の低下が認められた患者）の割合	

詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書及び LOGOS 試験の治験総括報告書を参照のこと。ただし、喘息増悪の併合解析を除き LOGOS 試験の日本アプローチは治験実施計画書で規定される正式な有効性評価項目ではない。

2.5.4.2.1　統計解析方法

以下の一般原則を用いた。

- 日本アプローチの主要／副次評価項目及び多重検定手順を適用した。
- 重度の喘息増悪の発現率の解析において十分な喘息増悪イベント数を確保することを目的に KALOS 試験及び LOGOS 試験のデータを併合した。多重検定手順では、主要評価項目及び副次評価項目の解析の第一種の過誤を制御し、併合解析もその対象とした。
- 優越性の群内検定を実施した効果発現の評価項目を除き、日本アプローチの優越性の解析ではすべて BGF MDI と BFF MDI を比較した。
- KALOS 試験及び LOGOS 試験のデータ併合により、その他の補助的な解析及び部分集団解析にも十分な例数を確保した。
- KALOS 試験の主要解析は、臨床データベース固定後に実施した。治験実施計画書に規定した併合解析（KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析）は、最後に完了した試験の臨床データ固定後に実施した。個々の試験の解析及び併合解析のいずれも、各治験総括報告書に示した。
- KALOS 試験、LOGOS 試験、VATHOS 試験、及び LITHOS 試験（BFF MDI の有効性及び安全性を評価した海外第 III 相試験。本承認申請の臨床データパッケージには含まれない。）に同一施設又は別の施設で重複して参加した患者は、個々の試験及び併合解析から除外した。重複のない患者は、各試験の解析ではそれぞれの試験で最初の参加時のデータ、併合解析ではいずれかの試験で最初の参加時のデータを含めた。
- 多重検定手順以外で得られた p 値は、すべて名目上とした。LOGOS 試験の日本アプローチの有効性評価は補助的な位置づけで実施したため、得られた p 値はすべて名目上とした。

試験の統計解析方法の詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書を参照のこと。

2.5.4.2.1.1　多重性を考慮した検定戦略

第一種の過誤の制御手順を図 2 に示す。多重検定手順及び第一種の過誤の制御手順の更なる詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 3.3.8 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.2　中間事象の取扱いに関する Primary Strategy

Primary Strategy では、有効性解析における各中間事象を以下のように取り扱う。

- ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止：Treatment Policy（中間事象の有無を問わず全測定データを使用する）
- 長期間の全身性ステロイドの投与又は連続 28 日間超の ICS の用量増量又はステロイドデポ剤の単回注射：Treatment Policy（中間事象の有無を問わず全測定データを使用する）
- 生物学的製剤／モノクローナル抗体、LABA、LAMA、又はロイコトリエン受容体拮抗薬など、新規喘息治療の開始又は有効性に影響を及ぼすと考えられる併用禁止薬の使

用：治験薬の早期投与中止を伴う場合は Composite（中間事象発現後のデータは治療失敗として補完する）。それ以外の場合は Treatment Policy。

Composite を適用する場合、患者のデータは、当該中間事象の開始時点から予定投与期間の最終来院予定日まで、治療失敗として補完された。治療失敗の補完については、KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 3.3.5.1 項に記載した。その他のすべての中間事象には、Treatment Policy を適用し、中間事象の有無を問わず利用可能なすべてのデータを解析に使用した。

この中間事象の取扱いは、個々の試験の主要評価項目及び副次評価項目の主要解析に用いられた。また、併合主要評価項目及び補助的な有効性併合解析に対する Primary Strategy としても用いられた。

日本アプローチの有効性解析はすべて、Efficacy Set を用いて実施した。Efficacy Set は、ランダム化され、投与量を問わず治験薬の投与を受けた全患者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず、ランダム化時に割り付けられた治験薬に従って解析された。

補助的な解析に対する中間事象の取扱いの詳細については、KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 3.3.5 項を参照のこと。

2.5.4.2.2　患者例数の決定

計画された患者例数は 2,200 例（各投与群約 550 例）であり、肺機能に関する有効性評価項目を解析するために十分な例数であった。

- ランダム化された患者の約 20%が Week 24 までに治験薬の投与を中止すると想定した。
- 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の解析
  - BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の真の差を 65 mL と仮定したとき、Week 12～24 における統計学的に有意な群間差の検出力は 99%となった（Week 12～24 における標準偏差は 235 mL とした）。
- FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量の解析
  - BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の真の差を 100 mL と仮定したとき、Week 12～24 における統計学的に有意な群間差の検出力は 99%超となった（Week 12～24 における標準偏差は 290 mL とした）。

また、各群の例数を 1,100 例とした場合、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群における重度の喘息増悪の発現率の真の差を 26.5%、分散パラメータを 1.2、BFF MDI 320/9.6 µg 群の年間発現率を 0.35 と仮定したとき、発現率の統計学的に有意な低下の検出力は 80%となった。

予定目標例数の決定に用いた方法の詳細な説明及び根拠は、その算出方法とともに、KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 9.2 項に記載している。

なお、上述のとおり、患者の組入れが困難であったため、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れを停止した。ただし、合計例数 2,200 例は計画時のままとした。そのため、550 例を超える患者が残りの 3 つの投与群にランダムに割り付けられた。詳細は 2.5.4.1.1 項を参照のこと。

2.5.4.3　患者集団

全体として、KALOS 試験及び LOGOS 試験の患者集団は、中用量又は高用量 ICS/LABA による治療にもかかわらずコントロール不良な喘息患者集団を代表するものであった。

ランダムに割り付けられ、治験薬の投与を受けた患者（Efficacy Set）は KALOS 試験で 2,144 例、LOGOS 試験では 2,160 例であった。患者の内訳は、各試験及び併合集団において、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群、BFF MDI 群、及び Symbicort pMDI 群の間で概ね均衡がとれていた。

人口統計学的特性、その他のベースライン特性、服薬遵守状況を含む患者集団の特性は、各試験及び併合集団において、投与群間で概ね均衡がとれていた。

個々の試験の結果については、KALOS 試験の治験総括報告書 10 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 10 項を参照のこと。併合集団の結果については、2.7.3.3.1 項を参照のこと。

2.5.4.4　有効性評価の結果

2.5.4.4.1　BGF MDI の有効性の要約

BGF MDI の有効性は、KALOS 試験、LOGOS 試験、及び併合データ（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の日本アプローチの解析結果に基づき評価した。肺機能、喘息コントロール、及び HRQoL に関する評価項目における LOGOS 試験及び併合データの解析は、補助的な位置づけで実施した。主要な試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験、並びにその併合解析（図 2、表 4、及び表 5）の結果から以下が示された。

- KALOS 試験では、コントロール不良な喘息患者における肺機能の改善（朝の投与前トラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3}）に関して、BFF MDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された。LOGOS 試験及び併合解析でも同様の結果であった。
- KALOS 試験、LOGOS 試験、及び併合解析では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で速やかな効果発現が示された（Day 1 投与 5 分後に FEV_1 が 100 mL 超改善）。
- 併合解析では、コントロール不良な喘息患者における重度の喘息増悪の年間発現率が、BFF MDI 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的に低かった。
- KALOS 試験、LOGOS 試験、及び併合解析では、喘息コントロール並びに HRQoL（ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、及び SGRQ）でベースラインから臨床的に意味のある改善を示した患者の割合が高かった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較では、統計学的に有意な差は認められなかったが、KALOS 試験の SGRQ 及び LOGOS 試験の ACQ-7 で名目上有意であった。

これらの試験で示された肺機能に対するベネフィットは、BGF MDI の全体的な効果に対して、単剤成分であるグリコピロニウムが寄与していることも示している。

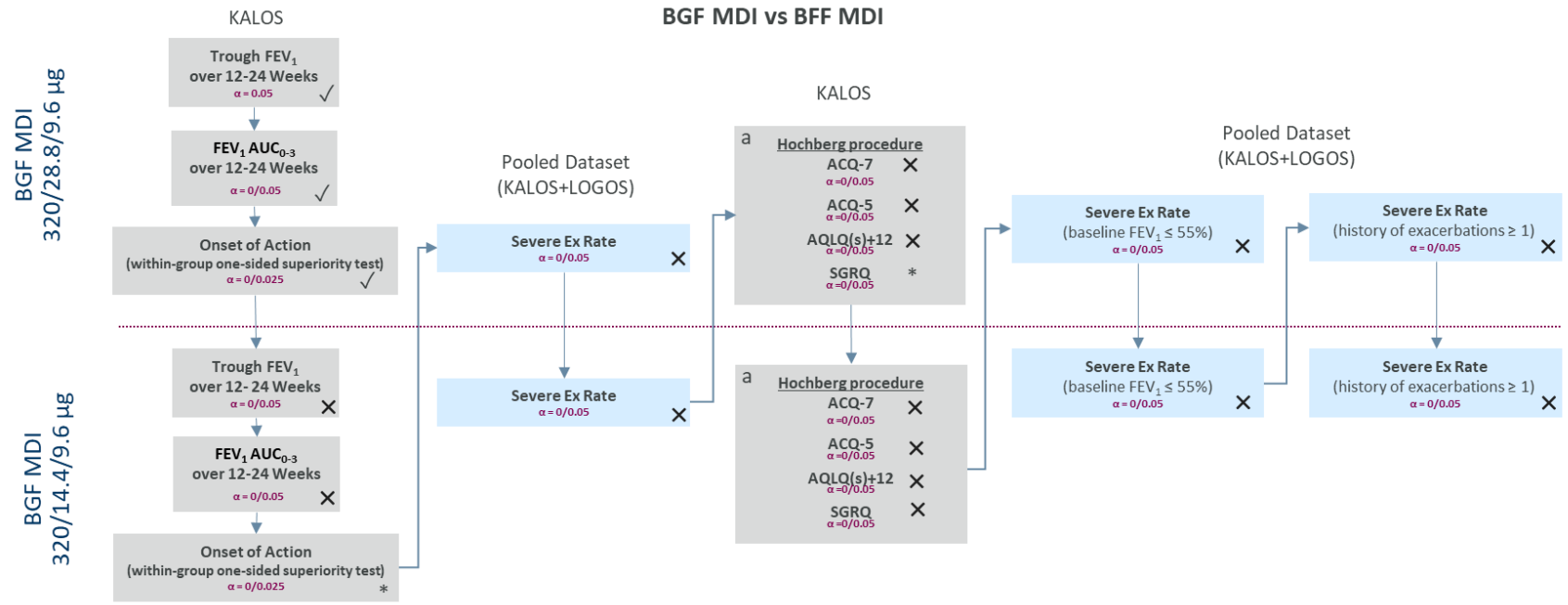
BFF MDI 群との比較結果と同様に、Symbicort pMDI 群との比較でも、コントロール不良な喘息患者における肺機能の改善（朝の投与前トラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3}）並びに重度の喘息増悪の発現率の数値的な低下に関して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優れた効果が示された。詳細は 2.7.3 項を参照のこと。

KALOS 試験において、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較では、統計学的に有意な差は認められなかった。LOGOS 試験の解析では、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と BFF MDI 群の

比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較結果と同様であり、名目上有意な差が認められた（詳細は KALOS 試験及び LOGOS 試験の治験総括報告書参照）。

青少年及び成人の結果の一貫性を示す目的で、併合データを用いた年齢別の部分集団解析の結果を本概括評価に示した（2.7.3.3.3 項も参照）。各試験の部分集団解析の結果は KALOS 試験及び LOGOS 試験の治験総括報告書を参照のこと。

図 2　　日本アプローチにおける第一種の過誤の制御に基づく結果（KALOS 試験）



[a] After testing the rate of severe exacerbations for BGF MDI 320/14.4/9.6 µg, the secondary endpoints on PROs (percentage of responders in ACQ-7, ACQ-5, AQLQ(s)+12, and SGRQ) are strongly controlled using a Hochberg procedure (GINA 2024 , Gou et al 2014).

Definitions for symbols: ✓ denotes statistical significance, * denotes nominal significance, and × denotes no significance.

ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ(s) +12 = Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; Ex = exacerbation; MDI = metered dose inhaler; PRO = patient-reported outcome; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.

Sources: Figure 16, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

表 4 KALOS 試験及び LOGOS 試験における主な有効性解析の概要：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 320/9.6 µg 群の比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験、Efficacy Set）

Population	**KALOS**		**LOGOS[d]**	
Group	**BGF MDI**	**BFF MDI**	**BGF MDI**	**BFF MDI**
Primary endpoint				
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (L) over 12 to 24 Weeks				
n/N	589/594	603/606	579/585	590/602
Difference in LSMeans (95% CI)	0.042 (0.010, 0.074)	-	0.107 (0.073, 0.142)	-
p-value	0.011[a]	-	<0.001[c]	-
Secondary endpoints included in the Type I error control procedure				
Change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3} (L) over 12 to 24 Weeks (Key secondary)				
n/N	588/594	601/606	577/585	587/602
Difference in LSMeans (95% CI)	0.065 (0.030, 0.101)	-	0.133 (0.095, 0.170)	-
p-value	<0.001[a]	-	<0.001[c]	-
Onset of action (L) on Day 1: Absolute change in FEV_1 (L) at 5 minutes on Day 1				
n/N	561/594	579/606	553/585	573/602
Within group T-test (95% CI)	0.161 (0.145, 0.177)	0.143 (0.126, 0.159)	0.180 (0.162, 0.197)	0.134 (0.118, 0.151)
p-value	<0.001[a]	<0.001[c]	<0.001[c]	<0.001[c]
Percentage of responders in ACQ-7 over 12 to 24 Weeks (Hochberg procedure)				
n/N	589/594	602/606	577/585	587/602
Odds ratio (95% CI)	1.11 (0.86, 1.43)	-	1.31 (1.02, 1.70)	-
p-value	0.434	-	0.036[c]	-
Percentage of responders in ACQ-5 over 12 to 24 Weeks (Hochberg procedure)				
n/N	589/594	602/606	578/585	589/602
Odds ratio (95% CI)	1.00 (0.77, 1.29)	-	1.22 (0.94, 1.59)	-
p-value	0.974	-	0.139	-
Percentage of responders in AQLQ(s) + 12 over 12 to 24 Weeks (Hochberg procedure)				
n/N	563/594	576/606	554/585	562/602
Odds ratio (95% CI)	0.91 (0.71, 1.17)	-	1.05 (0.82, 1.35)	-
p-value	0.475	-	0.709	-
Percentage of responders in SGRQ at Week 24 (Hochberg procedure)				
n/N	533/594	548/606	529/585	535/602
Odds ratio (95% CI)	1.37 (1.07, 1.77)	-	1.08 (0.83, 1.39)	-
p-value	0.014[b]	-	0.566	-

[a] Statistically significant per the Type I error control procedure.

[b] Nominally significant but not statistically significant per the Type I error control procedure.

[c] Nominally significant as outside the Type I error control procedure.

[d] All analyses not in the Type I error control testing procedure are supportive for the application.

For change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3} and change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1, the analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes treatment, visit, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates. An increase in estimate for the comparison favours BGF MDI.

For percentage of responders, the analysis is performed using logistic regression to compare the treatment groups with treatment and prior ICS dose (medium vs. high) as categorical covariates and baseline score, baseline trough FEV_1, and percent reversibility as continuous covariates. For AQLQ(s) +12, an increase in estimate for the comparison favours BGF MDI. For ACQ-5, ACQ-7 and SGRQ, a decrease in estimate favours BGF MDI.

For Onset of action on Day 1, the analysis is performed using a within-active-treatment group T-test to demonstrate that the mean change from baseline in FEV_1 at 5 minutes post-dose is statistically greater than 0.1 L. The p-value for this analysis reflects the 1-sided within group t-test.

Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ(s) +12 = Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; AUC_{0-3} = area under the curve 0 to 3 hours; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; CI = confidence interval; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; MDI = metered dose inhaler; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects in treatment group; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.

Sources: Table 14.1.7, KALOS CSR errata, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.6.1.1, and Table 14.2.8.2, KALOS CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.7, LOGOS CSR errata, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.6.1.1, and Table 14.2.8.2, LOGOS CSR, Module 5.3.5.1; Table IEMT 147_07_001, KALOS post hoc analysis; Table IEMT 147_08_001, LOGOS post hoc analysis

表 5 有効性併合解析の概要：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 320/9.6 µg 群の比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

Population	**Pooled Population**	
Group	**BGF MDI**	**BFF MDI**
Pooled primary endpoint included in the Type I error control procedure		
Rate of severe asthma exacerbations		
n/N	398/1179	444/1208
Rate ratio (95% CI)	0.896 (0.779, 1.031)	-
p-value	0.124	-
Supportive pooled analyses[a]		
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (L) over 12 to 24 Weeks		
n/N	1168/1179	1193/1208
Difference in LSMeans (95% CI)	0.074 (0.050, 0.097)	-
p-value	<0.001[b]	-
Change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3} (L) over 12 to 24 Weeks		
n/N	1166/1179	1189/1208
Difference in LSMeans (95% CI)	0.098 (0.076, 0.121)	-
p-value	<0.001[b]	-
Onset of action (L) on Day 1: Absolute change in FEV_1 (L) at 5 minutes on Day 1		
n/N	1114/1179	1152/1208
Within group T-test (95% CI)	0.170 (0.158, 0.182)	0.139 (0.127, 0.150)
p-value	<0.001[b]	<0.001[b]

表 5 有効性併合解析の概要：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 320/9.6 µg 群の比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

Population	Pooled Population	
Group	**BGF MDI**	**BFF MDI**
Time to first severe asthma exacerbation		
n/N	1175/1179	1204/1208
Hazard ratio (95% CI)	0.879 (0.767, 1.006)	-
p-value	0.061	-
Percentage of responders in ACQ-7 over 12 to 24 Weeks		
n/N	1166/1179	1189/1208
Odds ratio (95% CI)	1.20 (1.01, 1.44)	-
p-value	0.043[b]	-
Percentage of responders in ACQ-5 over 12 to 24 Weeks		
n/N	1167/1179	1191/1208
Odds ratio (95% CI)	1.10 (0.92, 1.33)	-
p-value	0.303	-
Percentage of responders in AQLQ(s) + 12 over 12 to 24 Weeks		
n/N	1117/1179	1138/1208
Odds ratio (95% CI)	0.98 (0.82, 1.16)	-
p-value	0.803	-

[a] All analyses not in the Type I error control procedure are supportive for the application.

[b] Nominally significant as outside the Type I error control procedure.

For change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3} and change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1, the analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes study, treatment, visit, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates. An increase in estimate for the comparison favours BGF MDI.

For percentage of responders, the analysis is performed using logistic regression to compare the treatment groups with treatment, study, and prior ICS dose (medium vs. high) as categorical covariates and baseline score, baseline trough FEV_1, and percent reversibility as continuous covariates. For AQLQ(s) +12, an increase in estimate for the comparison favours BGF MDI. For ACQ-5 and ACQ-7, a decrease in estimate favours BGF MDI.

For Onset of action on Day 1, the analysis is performed using a within-active-treatment group T-test to demonstrate that the mean change from baseline in FEV_1 at 5 minutes post-dose is statistically greater than 0.1 L. The p-value for this analysis reflects the 1-sided within group t-test.

For rate of severe asthma exacerbations, the analysis for rate ratio is performed using negative binomial regression. Treatments are compared adjusting for baseline trough FEV_1, percent reversibility, baseline severe asthma exacerbation history (0, 1, ≥ 2), prior ICS dose (medium vs. high), region, and study. A decrease in estimate for the comparison favours BGF MDI.

The logarithm of time at risk of experiencing a severe exacerbation is used as an offset variable in the model.

Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ(s) +12 = Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; AUC_{0-3} = area under the curve 0 to 3 hours; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; CI = confidence interval; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; MDI = metered dose inhaler; n = number of subjects in analysis (number of subjects with event for the analyses of rate of events); N = number of subjects in treatment group

Sources: Table 14.1.15.4 and Table 14.2.19.1.1, KALOS CSR errata, Module 5.3.5.1; Table 14.2.20.1.1, Table 14.2.23.1.1, Table 14.2.24.1.1, Table 14.2.25.1.1, Table 14.2.44.1.1, Table 14.2.45.1.1, and Table 14.2.46.1.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

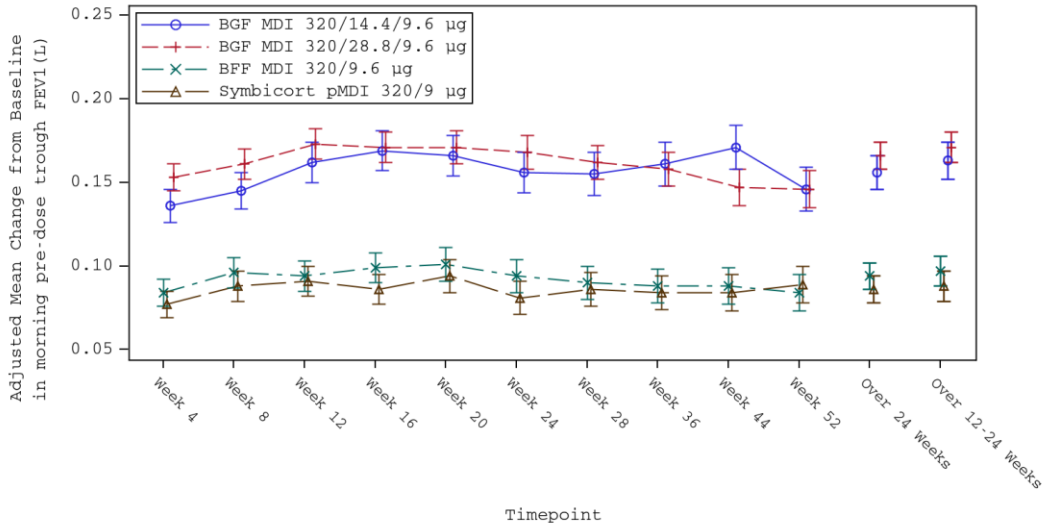
2.5.4.4.2　　肺機能

Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

KALOS 試験において、Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で BFF MDI 群と比較して統計学的に有意に改善し、肺機能に対する効果において BFF MDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された。補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験及び併合データの解析でも同様の結果が得られた（表 4、表 5）。

朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの改善は、KALOS 試験では BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群のみ、LOGOS 試験及び併合解析では両方の BGF MDI 群（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群）で認められた（KALOS 試験の治験総括報告書 Figure 7、LOGOS 試験の治験総括報告書 Figure 7、及び図 3 参照）。時点別の値及び投与群の比較結果（中間事象の取扱い：Primary Strategy）については、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.45.1.1 を参照のこと。

図 3　　朝の投与前トラフ FEV_1（L）の時点別のベースラインからの変化量（調整済み平均及び標準誤差）（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）



Number of Subjects with Data:

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	703	706	698	698	697	699	700	694	691	673	721	719
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	1145	1133	1130	1133	1129	1134	1087	1015	926	836	1175	1168
BFF MDI 320/9.6 µg	1161	1161	1165	1156	1162	1154	1119	1035	963	888	1200	1193
Symbicort pMDI 320/9 µg	1156	1157	1152	1144	1150	1134	1099	1019	937	857	1187	1180

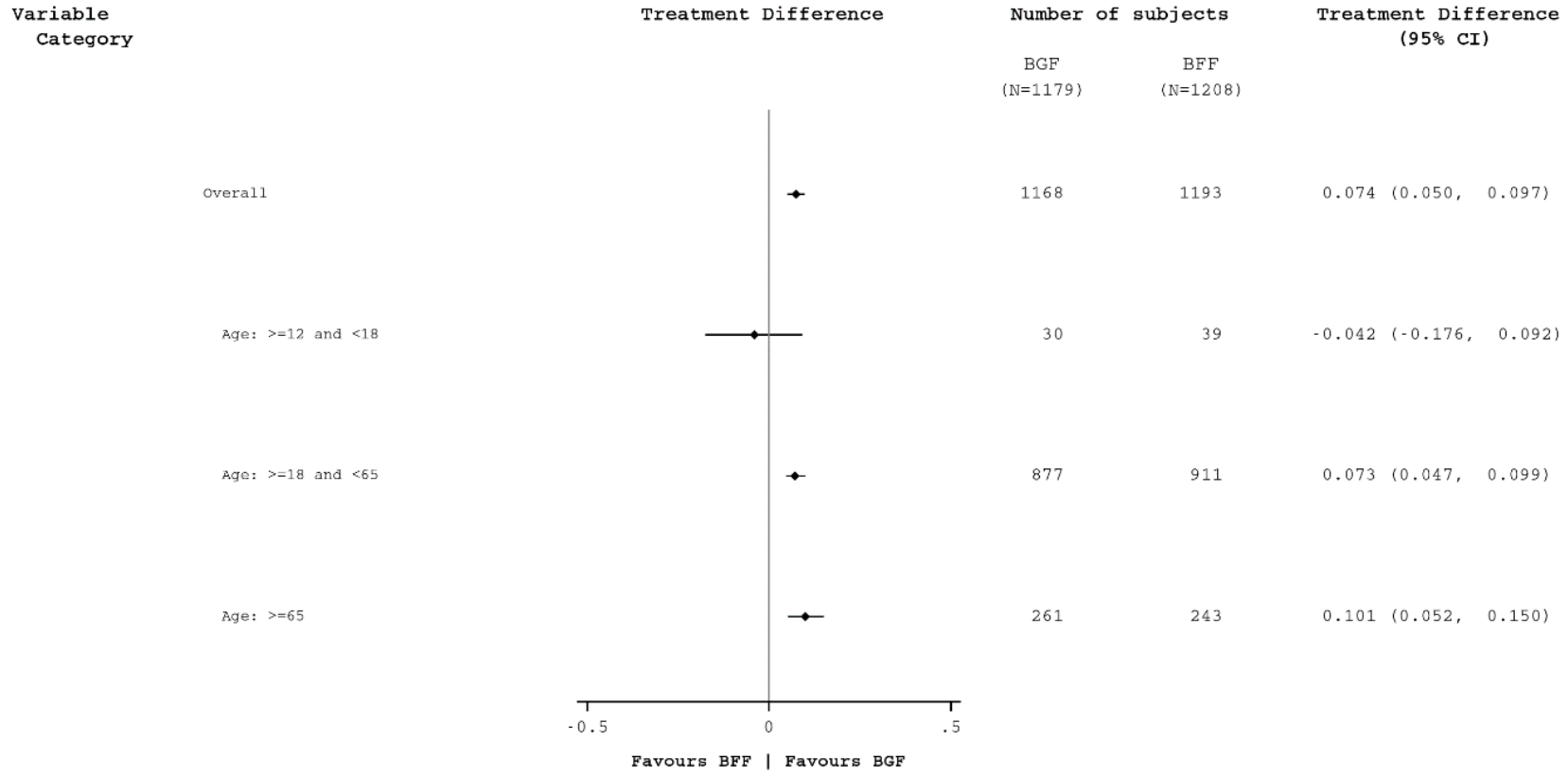
The analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes study, treatment, visit, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates.

Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis. Baseline FEV_1 is defined as the average of all pre-bronchodilator FEV_1 (at -60 and -30 minutes) at Visit 4 and Visit 5.
Source: Figure 14.2.45.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

年齢別の併合部分集団解析では、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの改善は、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団で一貫して認められた（図 4、2.7.3.3.3.1 項参照）。12 歳以上 18 歳未満の部分集団では例数が少なかったために信頼区間の幅が大きかったことから、結果の解釈には注意を要する。成人データを借用したベイズ推定では、朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について、BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で当該年齢層において数値的な改善（群間差：58 mL、95% credible interval［-199～103］）が認められた（5.3.5.3 項 Pooled Efficacy Outputs Table IEMT008_78_005 参照）。

図 4　　年齢別部分集団解析：Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量の群間比較―フォレストプロット（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

BGF MDI 320/28.8/9.6 μg vs BFF MDI 320/9.6 μg



The overall analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes study, treatment, visit, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates.

The subgroup analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes study, treatment, visit, subgroup, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction, subgroup- by-visit interaction, and treatment-by-subgroup-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates. For each subgroup analysis, if the subgroup parameter is same as covariate, the model factors will be reduced by removing that covariate.

Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

Baseline is defined as the average of all pre-bronchodilator FEV_1 (at -60 and -30 minutes) at Visit 4 and Visit 5.

Diamond denotes the point estimate.

CI Confidence interval; N Number of subjects in treatment group.

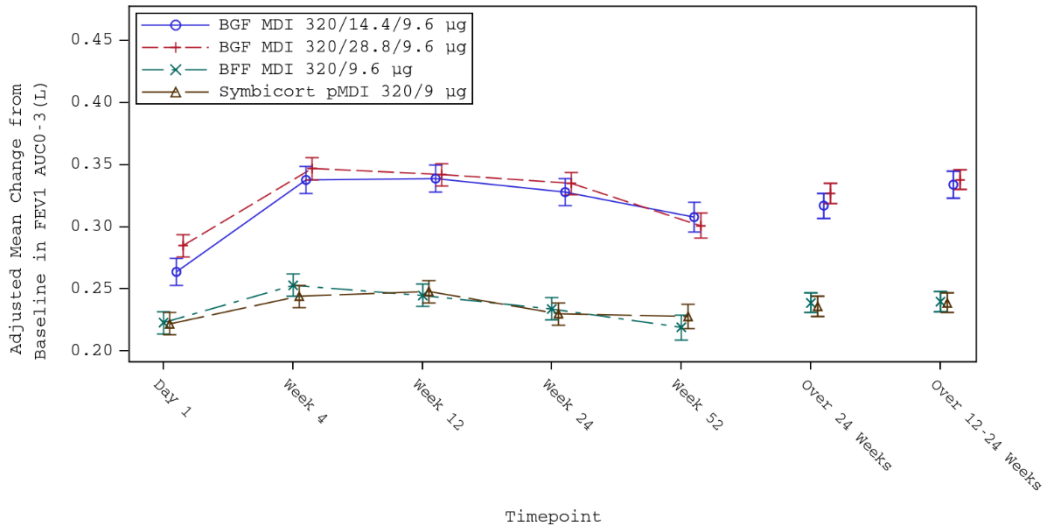
Source: Figure 14.2.45.2.4, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量

KALOS 試験において、Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で BFF MDI 群と比較して統計学的に有意に改善し、肺機能に対する効果において BFF MDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された。補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験及び併合データの解析でも同様の結果が得られた（表 4、表 5）。

KALOS 試験において、FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量は、投与後早期の時点（Day 1）で BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で名目上有意に高い値を示し、Week 52 まで継続した（KALOS 試験の治験総括報告書 Figure 5 参照）。LOGOS 試験及び併合データの解析でも同様の結果が得られた（LOGOS 試験の治験総括報告書 Figure 5 及び図 5 参照）。時点別の値及び投与群の比較結果（中間事象の取扱い：Primary Strategy）については、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.44.1.1 を参照のこと。

図 5　FEV_1 AUC_{0-3}（L）の時点別のベースラインからの変化量（調整済み平均及び標準誤差）（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）



Number of Subjects with Data:

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	720	701	694	695	672	723	718
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	1167	1145	1128	1130	838	1175	1166
BFF MDI 320/9.6 µg	1200	1154	1158	1149	883	1204	1189
Symbicort pMDI 320/9 µg	1182	1145	1138	1128	856	1187	1175

The analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes study, treatment, visit, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates.

Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

Baseline FEV_1 is defined as the average of all pre-bronchodilator FEV_1 (at -60 and -30 minutes) at Visit 4 and Visit 5.

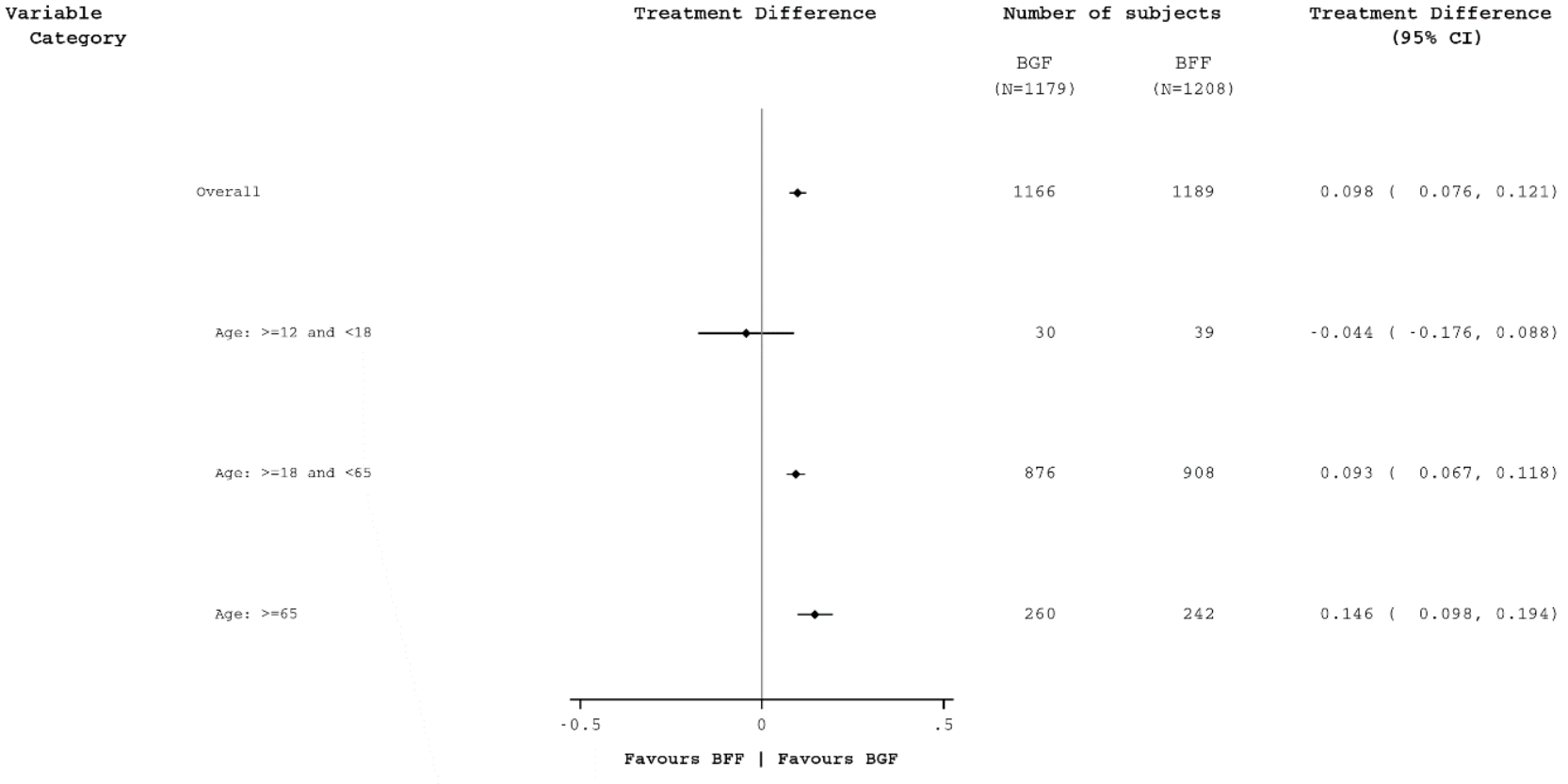
Source: Figure 14.2.44.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

年齢別の併合部分集団解析では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の Week 12～24 における FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの改善は、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団で一貫して認められた（図 6、2.7.3.3.3.1 項参照）。12 歳以上 18 歳未満の部分集団では例数が少なかったた

めに信頼区間の幅が大きかったことから、結果解釈には注意を要する。成人データを借用したベイズ推定では、FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量について、BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で当該年齢層において数値的な改善（群間差：23 mL、95% credible interval［-228～127］）が認められた（5.3.5.3 項 Pooled Efficacy Outputs Table IEMT008_78_004 参照）。

図 6　　年齢別部分集団解析：Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3}（L）のベースラインからの変化量の群間比較―フォレストプロット（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

BGF MDI 320/28.8/9.6 μg vs BFF MDI 320/9.6 μg



The overall analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes study, treatment, visit, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates.

The subgroup analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes study, treatment, visit, subgroup, prior ICS dose (medium vs. high), and treatment-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction, subgroup-by-visit interaction, and treatment-by-subgroup-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates. For each subgroup analysis, if the subgroup parameter is same as covariate, the model factors will be reduced by removing that covariate.

Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

Baseline is defined as the average of all pre-bronchodilator FEV_1 (at -60 and -30 minutes) at Visit 4 and Visit 5.

Diamond denotes the point estimate.

CI Confidence interval; N Number of subjects in treatment group.

Source: Figure 14.2.44.2.4, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

効果発現

KALOS 試験において、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で速やかな効果発現が認められ、投与 5 分後における FEV_1 のベースラインからの変化量は 100 mL を超えていた。補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験及び併合データの解析においても同様の結果であった（表 4、表 5）。

肺機能サブスタディ（併合解析）における効果発現時期に関するアンケート調査（Onset of Effect Questionnaire）では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の約 74%の患者が Day 1 投与 5 分以内に効果発現を感じたと回答した（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.42.2 参照）。

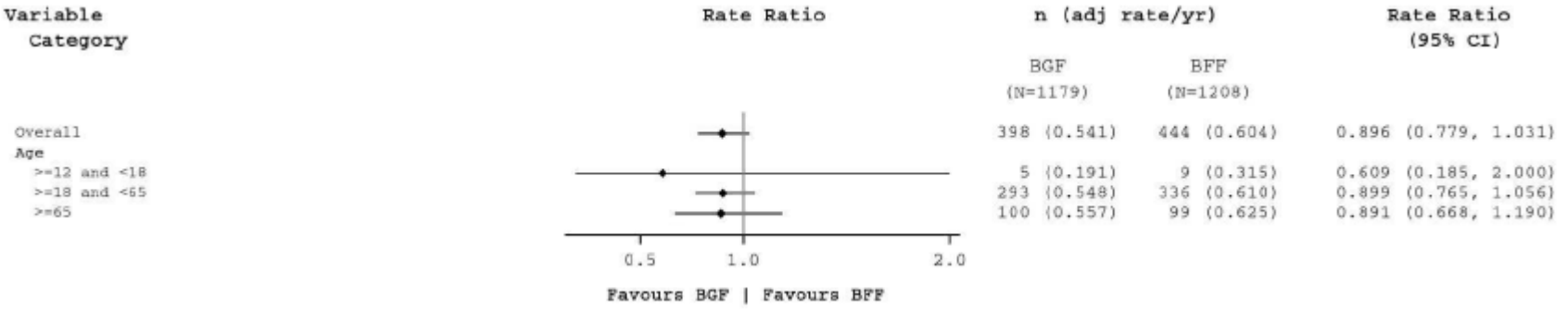
2.5.4.4.3　喘息増悪

併合主要評価項目である重度の喘息増悪の発現率に関して、重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的に低下した（表 5）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群での重度の喘息増悪の年間発現率の数値的な低下は、すべての年齢別の部分集団で一貫して認められた（図 7）。さらに、成人データを借用したベイズ推定では、12 歳以上 18 歳未満の部分集団で、BFF MDI 群と比較した BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の重度の喘息増悪の年間発現率の数値的な低下（率比 0.867、95% credible interval［0.230～1.288］）が認められた（KALOS 試験の治験総括報告書 Errata Table 14.2.19.13 参照）。

図 7　　年齢別部分集団解析：重度の喘息増悪の発現率—フォレストプロット（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

BGF MDI 320/28.8/9.6 μg vs BFF MDI 320/9.6 μg



n(adj rate/yr) is the number of subjects with an event (adjusted rate/year).

For subgroup analyses: the analysis for rate ratio is performed using negative binomial regression. The model includes treatment, subgroup, treatment-by-subgroup interaction, region, study, prior ICS dose (medium vs. high), and baseline severe asthma exacerbation history (0, 1, >=2) as categorical covariates, and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates. For each subgroup analysis, if the subgroup parameter is the same as covariate, the model factors will be reduced by removing that covariate. The logarithm of time at risk of experiencing a severe exacerbation is used as an offset variable in the model.

Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

Baseline is defined as the average of all pre-bronchodilator FEV_1 (at -60 and -30 minutes) at Visit 4 and Visit 5.

Diamond denotes the point estimate.

CI Confidence interval; N Number of subjects in treatment group; n number of subjects with an event.

Source: Figure 14.2.19.9, KALOS CSR Errata, Module 5.3.5.1

2.5.4.4.4　喘息コントロール及び HRQoL の評価

KALOS 試験において、喘息コントロール並びに HRQoL（ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、及び SGRQ）で臨床的に意味のある改善を示した患者の割合はすべての投与群で高かった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較では、第一種の過誤の制御手順に従って統計学的に有意な差は認められなかったが、SGRQ で名目上有意であった（表 4）。

補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験の ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、及び SGRQ、並びに併合データの ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12 の結果も同様であった（表 4、表 5）。LOGOS 試験及び併合解析において、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較では、ACQ-7 で名目上有意な差が認められた（表 4、表 5）。

2.5.4.4.5　成人患者のデータに基づく 12 歳以上の小児（青少年）患者の有効性について

KALOS 試験の 12 歳以上 18 歳未満の部分集団では、Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの大幅な改善がすべての投与群で認められたが、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の差は-70 mL（95% CI：-246～107）であった（KALOS 試験の治験総括報告書 Figure 17、Table 14.2.2.12 参照）。Week 24 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量（米国アプローチの主要評価項目）においてもすべての投与群で大幅な改善が認められ、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の差は 80 mL（95% CI：-111～271）であった（KALOS 試験の治験総括報告書 Figure 6、Table 14.2.1.9 参照）。12 歳以上 18 歳未満の部分集団では例数が少なかったために信頼区間の幅が大きかったことから、結果の解釈には注意を要する。年齢別の併合部分集団解析の結果は 2.5.4.4.2 項～2.5.4.4.3 項及び 2.7.3.3.3 項を参照のこと。

12 歳以上の青少年は、成人に類似した重要な呼吸生理学的要素を備えていると考えられる。肺の弾性収縮力に影響を与える肺胞数と肺胞中隔は青少年期まで成熟が続くとされる（Narayanan et al 2012）。さらに青少年期まで続く肺胞形成の成熟は肺コンプライアンスを向上させ、吸入薬の均等な分布の可能性を高める（Kim and Kang 1997）。気道内径は青少年期頃には成人と同程度になる（Martin et al 1988）。気道の成熟は、気道抵抗を減少させ、成人において認められるより拡散した吸入薬の分布パターンを可能とする（Burgel et al 2011）。呼吸・呼吸機能に大きく関与する胸郭を構成する肋骨は年齢とともに徐々に傾斜し、10 歳までに成人で見られる下方への傾斜を持つようになる（Kendig's disorders of the respiratory tract in children, 7th edition 2006、Openshaw et al 1984）。青少年は、動的肺活量と吸気筋力が成人と比較的同等である（Szeinberg et al 1987）ことから、最大吸気圧及び最大呼気圧の動力学は成人と青少年で同等である。気道反応性に影響する要因の一つである気道平滑筋にかかる力は、肺コンプライアンス、肺実質に対する気道径の年齢依存の要因によって変化するが、青少年期から若年成人にかけて安定するとされている（Moreno et al 1986）。

小児喘息と成人喘息には、いくつか明確な共通点が見られる。まず、いずれも病態の中心は肺深部を構成する小気道（細気管支など）に慢性的な炎症が持続することである（Carr et al 2017、Toumpanakis et al 2023）。慢性炎症により気道粘膜は腫脹し、過剰な粘液分泌や気道壁リモデリングが生じる。この構造的変化や機能的異常は、小児でも成人でも類似したパターンを示し、増悪や持続症状の背景となる（Carr et al 2017、Toumpanakis et al 2023、GINA 2024、JPGL 2023、JGL 2024）。慢性的な気道炎症や気道過敏性の亢進、気流制限の可逆性もまた両者で認められる共通の所見である。症状の増悪が夜間や早朝に、あるいは運動や冷気曝露によって生じやすい点も共通である（GINA 2024、JPGL 2023、JGL 2024）。アレルギー素因の関与も大きく、長期管理

が必要な疾患であること、吸入薬治療がどちらにおいても基盤となることも共通する（GINA 2024、JPGL 2023、JGL 2024）。

このように小児と成人双方の喘息では、炎症の主座や病態生理が一致するため、治療標的も重なる。よって BGF MDI が持つ ICS による抗炎症作用、及び LAMA/LABA による気管支拡張作用は、どちらの喘息においても同じ肺深部に対して作用する。したがって BGF MDI は成人喘息だけでなく、小児喘息に対しても有効性が期待できる。

以上より、12 歳以上の青少年では、閉塞性換気障害を伴う疾患の治療管理において中核となる呼吸生理、及び喘息の病態生理が成人と類似していることから、成人喘息患者における BGF MDI の有効性は、12 歳以上の小児喘息患者にも外挿可能と判断した。

2.5.5　安全性の概括評価

COPD 患者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID を投与したときの安全性プロファイルは、十分に確立されている（日本を含めた 80 カ国以上で承認されている）。2025 年 5 月 31 日時点で、COPD 患者における累積曝露量は約 3,767,426 人・年と推定されており、この市販後の使用経験が安全性プロファイルをさらに裏付けている。

喘息患者における BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BID の安全性評価は、主要な試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験の結果に基づいている。

2.5.5.1　安全性データの収集及び解析

KALOS 試験及び LOGOS 試験は、用法・用量、試験対象集団を含めて試験デザインが同一である（2.5.4.1 項）。

当初、患者を 4 つの投与群（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群、対照薬である BFF MDI 320/9.6 µg 群、及び Symbicort pMDI 320/9 µg 群）に 1：1：1：1 の比でランダムに割り付けた。しかし、患者の組入れに関する懸念から、治験実施計画書改訂 3 版（第 4 版）に従い BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への組入れを停止し、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群、BFF MDI 群、及び Symbicort pMDI 群への組入れを優先することに決定した（詳細は 2.5.4.1.1 項参照）。

したがって、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg に関する安全性結果の評価では、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群の例数が少ないことから、群間比較において発現例数よりも発現割合及び曝露期間で調整した有害事象の発現率を重視すべきである。また、いずれの試験においても投与期間が可変的なデザインであったこと、及び上述の治験実施計画書の改訂により、結果として BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群で最長 52 週間の投与期間を完了した患者の割合が高く、全体の平均曝露期間に影響を及ぼした。

2.5.5.1.1　個々の試験

個々の試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）のすべての安全性の解析は、特に記載のない限り、on-treatment 期の Safety Set を用いて実施した。Safety Set には、ランダム化され、投与量を問わず治験薬の投与を受けた全患者を含めた。なお、ランダム化時に割り付けられた治験薬ではなく、実際に投与された治験薬に従って解析した。

On-treatment 期の有害事象は、ランダム化された治験薬の初回投与日から治験薬最終投与日+1 日、同意撤回日、又は死亡日のうち、いずれか早い日までに発現した有害事象と定義した（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4.7.2 項参照）。また、発現日

が不明の場合も on-treatment 期の有害事象として取り扱った（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 Appendix 9.1 参照）。

KALOS 試験にはホルター心電図サブスタディを設け、24 時間ホルター心電図サブスタディ解析対象集団（Safety Set の部分集団）を用いて評価した。

個々の試験における安全性データの収集及び解析の詳細については、KALOS 試験の治験総括報告書 9.8.1.7 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 9.8.1.7 項を参照のこと。

2.5.5.1.2　併合解析

KALOS 試験及び LOGOS 試験は適格性基準を含め同一デザインの試験であり、安全性データを併合して評価することは妥当である。併合の目的は、発現割合の極めて低い有害事象及び MACE を特定すること、また、個々の試験から得られるよりも大きな集団内での部分集団における有害事象及び重篤な有害事象を探索することであった。そのため、本概括評価では、主に併合解析の結果を基に安全性を評価した。

すべての併合解析は、個々の試験の臨床データ固定及び盲検解除後に実施した。併合解析の Safety Set は、個々の試験のそれぞれの Safety Set を併合した集団と定義した。試験に重複して参加した患者を併合解析の Safety Set から除外し（2.5.4.2.1 項）、重複して参加しなかったすべての患者を併合解析の Safety Set に含めた。各投与群（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群、BFF MDI 群、及び Symbicort pMDI 群）の安全性データを個々の試験から併合し、解析に含めた（2.7.4.1.1.2 項参照）。

すべての安全性の併合解析は、特に記載のない限り、on-treatment 期の併合解析の Safety Set を用いて実施した。併合解析の Safety Set には、ランダム化され、投与量を問わず治験薬の投与を受けた全患者を含めた。

On-treatment 期の有害事象は、ランダム化された治験薬の初回投与日から治験薬最終投与日+1 日、死亡日、又は同意撤回日のうち、いずれか早い日までに発現した有害事象と定義した（5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書 4 項参照）。個々の試験と同様に、発現日が不明の場合も on-treatment 期の有害事象として取り扱った（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 Appendix 9.1 参照）。

データ収集の対象とした安全性評価項目及び評価方法の詳細については、2.7.4.1.1.3 項及び 5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書を参照のこと。

2.5.5.2　安全性結果の評価

コントロール不良な喘息患者において、固定用量 3 剤配合剤（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg）の忍容性は良好であり、全体的な安全性プロファイルは 2 剤配合剤（BFF MDI 320/9.6 µg）と同様であった。喘息患者を対象にした臨床開発プログラムにおいて、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の単剤成分である高用量グリコピロニウムによる新たな又は予測できない安全性所見は、心血管系の安全性所見を含め、認められなかった。

2.5.5.2.1　KALOS 試験及び LOGOS 試験の個々の安全性結果

KALOS 試験及び LOGOS 試験の安全性の結果は、併合解析結果と一貫していた。個々の試験のすべての安全性結果は、治験総括報告書を参照のこと（KALOS 試験の治験総括報告書 12 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 12 項参照）。

KALOS 試験では、24 時間ホルター心電図サブスタディ解析対象集団の例数は、170 例（7.9%）であった（KALOS 試験の治験総括報告書 10.3 項参照）。全体として、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群を含め、いずれの投与群においても、24 時間の心拍数、ホルター心電図による心室イベント及び上室性イベント、並びに心房細動イベントに関連する新たな又は予測できない安全性所見は認められなかった。24 時間ホルター心電図サブスタディの結果の詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書 12.6 項を参照のこと。

2.5.5.2.2　KALOS 試験及び LOGOS 試験の安全性の併合解析結果

試験対象集団は、中用量又は高用量 ICS/LABA による治療にもかかわらずコントロール不良な喘息患者を代表するものであった（2.7.4.1.3 項参照）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の安全性プロファイルは、年齢別のすべての部分集団を通して、BFF MDI と同様であった。各部分集団の例数が少ないことから予想されたばらつきを除き、各安全性部分集団（年齢別、性別、人種別、地域別、及び body mass index［BMI］別）を通して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg による新たな又は予測できない安全性所見は認められず、全体集団と同様の結果であった（詳細は 2.7.4.5 項参照）。

2.5.5.2.2.1　曝露状況

KALOS 試験及び LOGOS 試験では、合計 1,179 例に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg が投与された。On-treatment 期全体の治験薬の平均曝露日数は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で同程度であった。また、それぞれの治験薬の曝露期間が 24 週間以上及び 52 週間以上であった患者の割合並びに総曝露量人・年は、投与群間で概ね同程度であった（2.7.4.1.2 項参照）。

これらの結果は、個々の試験の曝露状況と一貫していた（KALOS 試験の治験総括報告書 12.1 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 12.1 項参照）。

2.5.5.2.2.2　有害事象の発現状況

全体として、コントロール不良な喘息患者において、on-treatment 期に発現した有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で概ね同程度であった（表 6）。

表 6　有害事象の概要：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 726 n (%)	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179 n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208 n (%)	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1196 n (%)	Total N = 4309 n (%)
Any AE	436 (60.0)	627 (53.2)	666 (55.2)	698 (58.4)	2427 (56.3)
Any SAE	49 (6.7)	73 (6.2)	83 (6.9)	68 (5.7)	273 (6.3)
Any SAE with outcome death	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.2)	10 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of IP	9 (1.2)	13 (1.1)	11 (0.9)	11 (0.9)	44 (1.0)
Any possibly related AE [a]	34 (4.6)	63 (5.4)	42 (3.5)	45 (3.8)	184 (4.3)
Any possibly related SAE [a]	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)	8 (0.2)

[a] Possibly related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by investigational product, as assessed by investigator.

The table includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose of IP after randomisation up to and including 1 day following the date of last IP dose.
Percentages adjusted by study were calculated as the sum of the KALOS and LOGOS weighted percentages of subjects with an AE within the treatment group, where the respective study weight is the total subjects in the study divided by the total number of subjects across the 2 studies.
Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.
IP = investigational product; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group.
Source: Table 14.2.2.1.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.5.5.2.2.3　死亡に至った有害事象

KALOS 試験及び LOGOS 試験の投与群を通して、ランダム化後に死亡に至った重篤な有害事象は合計 12 例に認められ、その内訳は BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で 4 例（0.3%）、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群で 1 例（0.1%）、BFF MDI 群で 4 例（0.3%）、及び Symbicort pMDI 群で 3 例（0.2%）であった。いずれの投与群においても、死亡に至った重篤な有害事象（基本語）の発現状況に一定の傾向は認められず（2.7.4.2.1.4 項参照）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡に至った重篤な有害事象も認められなかった（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 73 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 60 参照）。

12 例の死亡例のうち、10 例が on-treatment 期に死亡した（詳細は 2.7.4.2.1.4 項参照）。

外部の IAC は、心血管系及び呼吸器関連イベントと死因との関連を特定するために、IAC 規約／業務手順書に従い、すべての死亡例を判定した（IAC に判定された死亡の詳細については 2.5.5.2.2.7 項参照）。

2.5.5.2.2.4　重篤な有害事象

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で、on-treatment 期に最もよく見られた重篤な有害事象（基本語）は喘息（2.1%）であり、次いで肺炎（0.7%）であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で、これらの事象が発現するリスクに意味のある違いは認められなかった。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で認められた治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、高血圧の 1 例のみであった。

詳細は 2.7.4.2.1.5 項を参照のこと。

2.5.5.2.2.5　治験薬の投与中止に至った有害事象

On-treatment 期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で低く、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で同程度であった。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）の発現状況に一定の傾向は認められなかった。

詳細は 2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

2.5.5.2.2.6　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象

BGF MDI の安全性プロファイルは、各単剤成分であるステロイド、抗コリン薬、及び β_2 アドレナリン受容体刺激薬のクラスエフェクトに概ね基づいており、各単剤成分の安全性プロファイルは十分に明らかで、忍容性は良好である。本臨床開発プログラムでは、医学的概念及び分類に

基づいて定義した ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象について、安全性対象集団を対象に評価した。

KALOS 試験及び LOGOS 試験では、ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連して、既知のクラスエフェクト以外に新たな又は予測できない有害事象は認められなかった。On-treatment 期の ICS、LAMA、及び LABA の薬理学的に予測される作用に関連する有害事象の発現割合は、投与群を通して概ね同程度であった。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で、LABA に関連する有害事象が発現するリスクに意味のある違いは認められなかった。ICS に関連する事象として発声障害が認められ、その発現割合は BFF MDI 群（0.9%）と比較して、いずれの BGF MDI 群（BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群：1.5%、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群：1.9%）においても高かった。視床下部・下垂体・副腎皮質（HPA）系機能に及ぼす BGF MDI の全身性作用に関する有害事象（基本語）及び眼への影響に関する有害事象（基本語）の発現割合は低く（1%未満）、BGF MDI 群のいずれも BFF MDI 群との間で概ね同程度であった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.7.1 参照）。

LAMA の使用に関連する抗コリン作用の有害事象の発現割合は、心血管系への影響に関する有害事象（いずれの BGF MDI 群でも 3.4%）も含め、BGF MDI 群全体で低かった。BGF MDI 群のいずれも BFF MDI 群との間で、心血管系への影響に関する有害事象が発現するリスクに意味のある違いは認められなかった。また、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群ではグリコピロニウムに関連する有害事象の発現割合は低く、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と同程度であった。

詳細は、2.7.4.2.1.8.1 項を参照のこと。

2.5.5.2.2.7　外部の IAC に判定された事象

LAMA 及び LABA による心血管系イベントは薬理学的に予測できるリスクであることから、以下を目的として外部の IAC を設置した。

- 非致死性の心血管系・脳血管系（CCV）イベントの確認、及び MACE の分類。
- 器官別大分類の心血管系で不整脈に該当する重篤な事象を判定する。
- 呼吸器症状に関連する救急処置室又は応急手当室の受診及び入院に至った事象を評価し、これらの事象が喘息の悪化に関連するか、さらに重度の喘息増悪の診断に相当するかを判断する。
- 心血管系及び呼吸器関連イベントの死因、並びに心血管系イベントによる死亡が MACE の基準を満たすかどうかを判定する。

<u>心血管系イベントに関する安全性（MACE 及び重篤な不整脈イベント）</u>

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で、on-treatment 期の MACE 又は重篤な不整脈イベントと判定された事象の発現割合は低く、BFF MDI 群と同程度であった。全体として、併合データにおける MACE 又は重篤な不整脈イベントと判定された事象の発現割合に基づき、BFF MDI 群及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と比較した結果、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で新たな又は予測できない心血管系イベントに関する安全性所見は認められなかった。

詳細は、2.7.4.2.1.9.1 項及び 2.7.4.2.1.9.2 項を参照のこと。

救急処置室又は応急手当室の受診及び入院

IAC は、呼吸器症状に関連する救急処置室又は応急手当室の受診及び入院に至った事象について判定し、それらの事象の喘息の悪化との関連性及び喘息との関連性の有無を評価した。

IAC に判定された救急処置室又は応急手当室の受診及び入院に至った事象の割合は投与群を通して概ね同程度であり、これらの事象の原因として喘息に関連ありと関連なしの割合が同程度であった。喘息に関連ありの事象が認められた患者の割合は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で同程度であった。

詳細は、2.7.4.2.1.9.3 項を参照のこと。

IAC に判定された死亡

個々の試験の Safety Set で on-treatment 期に発現した死亡に至ったすべての重篤な有害事象について、IAC は心血管系、非心血管系、又は呼吸器・喘息系との関連をレビューし、判定した。

On-study 期に、死亡に至った重篤な有害事象が 12 例に認められ、このうちの 10 例は on-treatment 期に発現した。On-treatment 期の死亡に至った重篤な有害事象のうち、5 例が心血管系に関連、4 例が非心血管系に関連、及び 1 例が呼吸器・喘息系に関連する死亡と判定された。心血管系に関連する死亡の発現割合は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で同程度であった。

詳細は、2.7.4.2.1.9.4 項を参照のこと。

2.5.5.2.2.8　　よく見られた有害事象

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で、on-treatment 期に最もよく見られた有害事象（基本語）は上気道感染（10.0%）であり、次いで上咽頭炎（9.4%）及び COVID-19（6.2%）であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で、これらの事象が発現するリスクに意味のある違いは認められなかった。

On-treatment 期に発現した、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は全体で低く、BFF MDI 群（3.5%）と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群（5.4%）でわずかに高かった。

On-treatment 期に発現した有害事象の大部分は、いずれの投与群でも治験責任（分担）医師により軽度～中等度と判断された。重度の有害事象の発現割合は全体で低く、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間で概ね同程度であった。

詳細は、2.7.4.2.1.1 項～2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.2.2.9　　臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の評価

臨床検査値データ、バイタルサインデータ、及び心電図データは併合しなかった。これらの結果詳細については個々の試験の結果を参照のこと。

KALOS 試験及び LOGOS 試験では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群において、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、若しくは腎機能検査［推算糸球体濾過量：eGFR］）、バイタルサイン、又は心電図の経時的変化に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。この結果は、BFF MDI 群の結果と一貫していた。また、いずれの試験においても、BGF MDI320/28.8/9.6 µg 群では、on-treatment 期に予測できない異常は認められなかった。

2.5.5.2.2.10　年齢別部分集団での安全性

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と BFF MDI を比較した際の安全性に関して、内因性要因及び外因性要因についてさらに検討した。この解析には個々の試験よりも大きなサンプルサイズが得られる併合集団の安全性データを用いた。部分集団解析は個々の試験レベルでは実施しなかった。

年齢別のすべての部分集団を通して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群との間に、部分集団の例数が少ないことから予想されたわずかなばらつきを除き、安全性のリスクに臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、年齢別の部分集団において、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg による新たな又は予測できない安全性所見は認められなかった。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と BFF MDI を比較した際の全般的な安全性プロファイルは、年齢別のすべての部分集団を通して概ね一貫していた。

すべての部分集団の詳細については、2.7.4.5 項を参照のこと。

2.5.5.3　市販後の安全性報告

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の COPD 治療薬としての市販開始から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間内における世界全体の市販後の累計曝露量は、COPD 患者で約 3,767,426 人・年と推定される。

臨床試験及び市販後の使用経験を包括的にレビューした結果、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の報告期間中に、既承認の効能又は効果において BGF MDI の全体的かつ明確なベネフィット・リスクプロファイルに影響を与えるような新たな情報は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

喘息、現在の治療法、及びアンメット・メディカルニーズに関する詳細な情報については、2.5.1.2 項を参照のこと。

2.5.6.2　ベネフィット

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムでは、コントロール不良な喘息患者に対する維持療法としての BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の有効性に関する頑健なエビデンスが得られた。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の主要解析から、肺機能の BFF MDI 320/9.6 µg に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の優越性が示された。

- 主要評価項目：KALOS 試験では、Week 12～24 の朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について、BFF MDI 320/9.6 µg 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意な改善が認められた（42 mL［95% CI：10～74］、p=0.011）。主要評価項目の結果は、LOGOS 試験及び併合解析でも同様であった。
- 主な副次評価項目：KALOS 試験では、Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、BFF MDI 320/9.6 µg 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意な改善が認められた（65 mL［95% CI：30～101］、p<0.001）。主な副次評価項目の結果は、LOGOS 試験及び併合解析でも同様であった。
- 肺機能に対するベネフィットは、BGF MDI の全体的な効果に対して、単剤成分であるグリコピロニウムが寄与していることも示している。

併合主要評価項目の主要解析では、重度の喘息増悪の発現率が、BFF MDI 320/9.6 µg 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的に低下していた。

- 併合主要評価項目：重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 320/9.6 µg 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的に低かった（率比 0.896［95% CI：0.779～1.031］、p=0.124）。この結果は、喘息増悪に関する他の補助的な評価項目の結果によってさらに裏付けられた。

その他の有効性解析では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg による速やかな効果発現（Day 1 投与 5 分後における FEV_1 変化量の 95% CI が 100 mL を上回る）が示された。喘息コントロール及び HRQoL で臨床的に意味のある改善を示した患者の割合はすべての投与群で高かった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較では、第一種の過誤の制御手順に従って統計学的に有意な差は認められなかったが、KALOS 試験の SGRQ 並びに LOGOS 試験及び併合解析の ACQ-7 は名目上有意であった。

全体として、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg による肺機能の改善、重度の喘息増悪の数値的な減少、及び速やかな効果発現が、18 歳以上 65 歳未満、及び 65 歳以上の年齢別の部分集団で概ね一貫して認められた。12 歳以上 18 歳未満の部分集団では例数が少ないために信頼区間の幅が大きかったことから、結果解釈に注意を要するものの、ベイズ推定では肺機能の改善及び喘息増悪の数値的な減少が認められた。

シムビコート TBH に対する BFF MDI 320/9.6 µg の非劣性が示された VATHOS 試験の結果、並びに BFF MDI 320/9.6 µg に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の優越性が示された KALOS 試験及び LOGOS 試験の結果から、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg はシムビコート TBH（日本で既承認の ICS/LABA 配合剤）よりも高い有効性を有することが示唆された。

KALOS 試験及び LOGOS 試験から得られた結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を喘息治療の長期管理薬として使用することにより、肺機能の改善及び喘息増悪の数値的な減少を示した。この結果は臨床的に意義があり、患者及び医師にとって重要なベネフィットである。GINA ステップ 4 及び 5 の喘息患者（コントロール不良な喘息患者）に対する現在の治療選択肢は依然として限られている。BGF MDI は、全身療法又は侵襲的治療に移行する前の GINA ステップ 4 及び 5 の喘息患者に対する新たな治療選択肢となりうる。第 III 相試験の結果から、3 剤配合剤（BGF MDI）が 2 剤配合剤（BFF MDI）よりも効果的であるというエビデンスが示された。

現在、喘息治療薬として承認されている MDI 製剤の 3 剤配合剤はない。BGF MDI は、2 つの効能又は効果（COPD 及び気管支喘息）を有する最初かつ唯一の固定用量 3 剤配合の MDI 製剤となる。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg は、喘息治療の吸入デバイスとして広く使用されている MDI 製剤であり、共懸濁技術を利用して開発された。吸入デバイスとして MDI 製剤を希望する喘息患者に対して治療選択肢を提供することができる。また、3 つの薬剤（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）を単一の吸入デバイスで服用することができるため利便性が高い。このように、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg は、コントロール不良な喘息患者にとって重要な治療選択肢となりうる。

2.5.6.3　リスク

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの主要な試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を用いた固定用量 3 剤併用療法の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは BFF MDI 320/9.6 µg 又は Symbicort pMDI 320/9 µg と同様であることが示された。喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムにおいて、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の新たな又は予測できない安全性所見は認められなかった。個々の試験の結果と併合解析の結果は一貫していた。安全性の概括評価については、2.5.5 項を参照のこと。

COPD 患者において BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の安全性プロファイルは既に十分に確立されていることを考慮すると、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の潜在的なリスクは、BGF MDI の単剤成分である新規かつ高用量の LAMA（グリコピロニウム 28.8 µg）に関連するものである。

心血管系イベントに関する安全性は LAMA の潜在的なリスクと考えられる（Stolz and Cazzola 2020）。そのため、喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムでは、外部の IAC による心血管イベントのレビュー及び 24 時間ホルター心電図サブスタディを実施した。KALOS 試験及び LOGOS 試験の安全性併合解析において、心血管系イベントに関する安全性の評価では、MACE 又は重篤な不整脈イベントと判定された事象の発現割合は低く、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 320/9.6 µg 群で同程度であった。全体として、喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムでは、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の新たな又は予測できない心血管系イベントに関する安全性所見は認められなかった。

さらに、KALOS 試験及び LOGOS 試験において、高用量 LAMA 投与によるリスクとして評価した抗コリン作用又はグリコピロニウムに関連する有害事象の発現割合は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で低く、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と同程度であった。また、COPD 患者を対象にした臨床開発プログラムの BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群で認められたものと同様であった。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の安全性データ評価に基づくと、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の喘息患者において、新たな副作用は特定されなかった（2.7.4.2.1.10 項参照）。

全体として、コントロール不良な喘息を有する青少年（12 歳以上）及び成人患者において、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の忍容性は良好であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg に関するこれらの安全性の結果は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の既存の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの主要な試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験では、コントロール不良な喘息を有する 12 歳以上の小児（青少年）及び成人患者に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の良好なベネフィット・リスクプロファイルが明確に示された。BFF MDI 320/9.6 µg 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、肺機能における統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善、重度の喘息増悪の数値的な減少、及び速やかな効果発現が示された。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の患者では、喘息コントロール及び HRQoL（ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、SGRQ）の改善が示された。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の忍容性は良好であった。

ベネフィット・リスクのエビデンスを総合的に評価した結果、治療効果では BFF MDI 320/9.6 µg に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の優越性が示され、安全性プロファイルは BFF MDI 320/9.6 µg と BGF MDI 320/28.8/9.6 µg で同様であった。これは、これまでに十分に確立されている COPD 患者における BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の良好なベネフィット・リスクプロファイルを

補完するものである。したがって、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg は、全身療法又は侵襲的治療に移行する前の GINA ステップ 4 及び 5 の喘息患者にとって重要かつ新たな治療選択肢となりうる。

2.5.7　参考文献

Burgel et al 2011

Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, Chabot F, Chaouat A, Chinet T, et al. Update on the roles of distal airways in COPD. Eur Respir Rev. 2011;20(119):7-22.

Busse et al 2022

Busse WW, Fang J, Marvel J, Tian H, Altman P, Cao H. Uncontrolled asthma across GINA treatment steps 2 − 5 in a large US patient cohort. J Asthma. 2022;59(5):1051-63.

Carr et al 2017

Carr TF, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. World Allergy Organ J. 2017;10(1):20.

Gessner et al 2020

Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krull M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: a randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Respir Med. 2020;170106021.

GINA 2024

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024; Available at: https://ginasthma.org/2024-report/. Accessed on 28 Aug 2025.

Gou et al 2014

Gou J, Tamhane AC, Xi D, Rom D. A class of improved hybrid Hochberg-Hommel type step-up multiple test procedures. Biometrika. 2014;101:899-911.

JGL 2024

喘息予防・管理ガイドライン 2024. 喘息予防・管理ガイドライン 2024 作成委員会作成；協和企画編集・制作；2024.

JPGL 2023

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 一般社団法人日本小児アレルギー学会作成；協和企画；2023.

Kendig's disorders of the respiratory tract in children, 7th edition 2006

Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A. Kendig's disorders of the respiratory tract in children, 7th edition. Elsevier Inc. 2006.

Kim and Kang 1997

Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(3):899-905.

Lee et al 2021

Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. Lancet Respir Med. 2021;9(1):69-84.

Martin et al 1988

Martin TR, Feldman HA, Fredberg JJ, Castile RG, Mead J, Wohl ME. Relationship between maximal expiratory flows and lung volumes in growing humans. J Appl Physiol. 1988;65(2):822-8.

Moreno et al 1986

Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. Am Respir Dis. 1986;133(6):1171-80.

Narayanan et al 2012

Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence : new evidence from helium-3 magnetic resonance. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(2):186-91.

National Asthma and Prevention 2007

National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5 Suppl):S94-138.

Openshaw et al 1984

Openshaw P, Edwards S, Helms P. Changes in rib cage geometry during childhood. Thorax. 1984;39(8):624-7.

Sobieraj et al 2018

Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2018;319(14):1485-96.

Stolz and Cazzola 2020

Stolz D and Cazzola M. Characterising the cardiovascular safety profile of inhaled muscarinic receptor antagonists. In: Martínez-García MÁ, Pépin J-L, Cazzola M, eds. Cardiovascular complications of respiratory disorders (ERS monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2020;238-50.

Szeinberg et al 1987

Szeinberg A, Marcotte JE, Roizin H, Mindorff C, England S, Tabachnik E, et al. Normal values of maximal inspiratory and expiratory pressures with a portable apparatus in children, adolescents, and young adults. Pediatr pulmonol. 1987;3(4):255-8.

Toumpanakis et al 2023

Toumpanakis D, Usmani OS. Small airways in asthma: pathophysiology, identification and management. Chin Med J Pulm Crit Care Med. 2023;1(3):171-80.

Virchow et al 2019

Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10210):1737-49.

第 2 部　CTD の概要

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

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概括評価補遺の位置付け 4
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 申請効能又は効果並びに用法及び用量 5
2.5.1.2 科学的背景 5
2.5.1.2.1 喘息 5
2.5.1.2.2 喘息の治療 5
2.5.1.2.3 アンメット・メディカルニーズ 6
2.5.1.2.4 小児喘息の治療及びアンメット・メディカルニーズ 6
2.5.1.2.4.1 小児喘息における治療の現状 6
2.5.1.2.4.2 小児喘息における LAMA のアンメット・メディカルニーズ 7
2.5.1.3 臨床開発プログラム 7
2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要 7
2.5.1.3.1.1 BGF MDI 7
2.5.1.3.1.2 BFF MDI 8
2.5.1.3.2 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況 11
2.5.2 有効性の概括評価 11
2.5.2.1 日本人集団における結果の概要（KALOS 試験） 12
2.5.2.1.1 患者の内訳 12
2.5.2.1.2 解析対象集団 14
2.5.2.1.3 人口統計学的特性 14
2.5.2.1.4 ベースラインの疾患特性 15
2.5.2.1.5 有効性評価の概要 18
2.5.2.1.6 肺機能 20
2.5.2.1.6.1 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（主要評価項目） 20
2.5.2.1.6.2 FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 20
2.5.2.1.6.3 Day 1 での効果発現（FEV_1 絶対変化量） 20
2.5.2.1.7 喘息増悪 20
2.5.3 安全性の概括評価 20
2.5.3.1 日本人集団における結果の概要（KALOS 試験） 21
2.5.3.1.1 曝露状況 21
2.5.3.1.2 服薬遵守状況 21
2.5.3.1.3 有害事象の概要 21
2.5.3.1.4 よく見られた有害事象 22
2.5.3.1.5 治験薬に関連すると判断された有害事象 24
2.5.3.1.6 重症度別の有害事象 24
2.5.3.1.7 重篤な有害事象 24
2.5.3.1.8 ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象 24

2.5.3.1.9　外部の IAC に判定された事象 25
2.5.3.1.10　その他の安全性の情報 25
2.5.3.2　市販後の安全性報告 25
2.5.4　日本人集団における有効性及び安全性の結論 25
2.5.5　日本人の 12 歳以上の小児（青少年）喘息患者における有効性及び安全性 26
2.5.6　日本人喘息患者におけるベネフィット・リスク評価 27
2.5.7　参考文献 27

表目次

表 1　日本における BGF MDI の効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案） 5
表 2　小児喘息における主な吸入治療薬 7
表 3　主要評価項目の結果の概要（VATHOS 試験、日本人集団、Efficacy Set/Per-Protocol Set） 8
表 4　有害事象の概要：on-treatment 期（VATHOS 試験、日本人集団、Safety Set） 10
表 5　よく見られた有害事象（BFF MDI 群のいずれかで 2 例以上）：on-treatment 期 （VATHOS 試験、日本人集団、Safety Set） 10
表 6　患者の内訳（KALOS 試験、日本人集団、Screened Set） 13
表 7　解析対象集団（KALOS 試験、日本人集団） 14
表 8　人口統計学的特性（KALOS 試験、日本人集団、Efficacy Set） 15
表 9　ベースラインの疾患特性（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set） 16
表 10　組入れ時の喘息関連の疾患特性（KALOS 試験、日本人集団、Efficacy Set） ... 18
表 11　主な有効性解析の概要：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 320/9.6 µg 群の比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験、日本人集団、Efficacy Set） 19
表 12　曝露期間（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set） 21
表 13　有害事象の概要：on-treatment 期（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set） .. 22
表 14　よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：on-treatment 期 （KALOS 試験、日本人集団、Safety Set） 23
表 15　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象：on-treatment 期 （KALOS 試験、日本人集団、Safety Set） 24

略語及び専門用語一覧表

本概括評価補遺で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
BD MDI	budesonide metered-dose inhaler	ブデソニド定量噴霧式吸入エアゾール剤
BFF MDI	budesonide and formoterol fumarate metered-dose inhaler	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
BGF MDI	budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered-dose inhaler	ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
BID	twice daily	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
DPI	dry powder inhaler	乾燥粉末吸入器
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FEV_1 AUC_{0-3}	area under the curve for FEV_1 calculated from 0 to 3 hours post dose	投与後 0 時間から 3 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFF MDI	glycopyrronium and formoterol fumarate metered-dose inhaler	グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
IAC	independent adjudication committee	独立判定委員会
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
JGL	Japanese Guidelines for Adult Asthma	喘息予防・管理ガイドライン
LABA	long-acting β_2-agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LS	least square	最小二乗
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MDI	metered-dose inhaler	定量噴霧式吸入器
PFT	pulmonary function test	肺機能検査
PK	pharmacokinetic	薬物動態
pMDI	pressurized metered-dose inhaler	加圧定量噴霧式吸入器
TBH	Turbuhaler	タービュヘイラー

本概括評価補遺の位置付け

本概括評価補遺（以下、本補遺）には、BGF MDI の医療用医薬品の製造販売承認申請を補足するため、日本の申請効能又は効果並びに用法及び用量、開発の背景情報、KALOS 試験に参加した日本人喘息患者から得られた有効性及び安全性に関する結果の概要、並びに日本人喘息患者でのベネフィットとリスクに関する結論を述べる。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請効能又は効果並びに用法及び用量

日本において、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg（ビレーズトリ®エアロスフィア®）は、2019 年 6 月に「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（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 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

喘息患者を対象に BGF MDI を投与したときの有効性及び安全性を評価した KALOS 試験及び LOGOS 試験の成績に基づき、喘息患者を対象とした BGF MDI 320/28.8/9.6 μg による治療に関する医薬品製造販売承認申請を行う。

日本での効能又は効果並びに用法及び用量の案を表 1 に示す。

表 1　日本における BGF MDI の効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

効能又は効果（案）	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 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
用法及び用量（案）	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。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　喘息

気管支喘息（以下、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、胸苦しさや咳などの臨床症状で特徴付けられる多様性を有する疾患」と定義される。喘息の診断は、発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳などの症状の反復、変動性・可逆性の気流制限、気道過敏性の亢進、気道炎症の存在、アトピー素因の有無、及び他疾患（心不全、COPD など）の除外を目安に行われる。海外でも日本と同様に、喘息に特徴的な症状、及び治療や自然経過による気流制限の変動の有無などを目安に喘息の診断が行われており、日本と海外で喘息の診断方法に明確な違いはない（JGL 2024、GINA 2024）。

日本では、2012 年に行われた 20～44 歳を対象にした Web 調査において、喘息の期間有症率（過去 1 年間に喘鳴や呼吸困難などの症状があったもの）及び有病率（現時点で喘息症状があるもの）はそれぞれ 13.7%及び 8.7%であったことが報告されている（JGL 2024）。2023 年の厚生労働省の患者調査によると、喘息の推定総患者数は約 185 万人であった（令和 5 年（2023）患者調査）。

2.5.1.2.2　喘息の治療

喘息予防・管理ガイドライン（JGL）2024（JGL 2024）では、現在の喘息症状を基に治療内容を選択する段階的薬物投与プランが推奨されている。喘息の薬物治療（長期管理薬）の中心は ICS であり、喘息症状・重症度に応じて ICS の用量を増減し、さらに他の長期管理薬（LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬など）を追加する。これらの薬物治療でもコントロール不良の場合は、生物学的製剤や経口ステロイド薬が使用される。JGL 2024 の治療ステップ 3 及び 4

（Global Initiative for Asthma［GINA］ステップ 4 及び 5 に相当）のコントロール不良な喘息患者に対して ICS/LABA に LAMA を追加すること（3 剤併用療法）が推奨されている。したがって、日本のガイドラインでも海外と同様に喘息症状・重症度に応じた段階的な薬物治療が推奨されており、ICS/LAMA/LABA の 3 剤併用療法の位置付けを含めて日本と海外で喘息の標準治療に明確な違いはない。

2.5.1.2.3　アンメット・メディカルニーズ

日本において成人の喘息治療薬として承認されている ICS/LAMA/LABA の 3 剤配合剤は、テリルジー®（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／ビランテロール）及びエナジア®（モメタゾン／グリコピロニウム／インダカテロール）の 2 製品のみである。これらはいずれも DPI 製剤であり、日本では 3 剤配合剤の MDI 製剤はない。また、日本において 12 歳以上の小児に対して承認されている 3 剤配合剤はない。

喘息治療薬の 3 剤配合剤の治療選択肢は限られており、吸入デバイスとして MDI 製剤を希望する成人喘息患者、及び 3 剤併用療法が必要な 12 歳以上の小児喘息患者に対して、BGF MDI は新たな治療選択肢を提供することができ、喘息治療のアンメット・メディカルニーズの解決に寄与すると考えられる。

BGF MDI は、ICS/LAMA/LABA の 3 剤併用療法に位置付けられる薬剤である。中用量以上の ICS/LABA（JGL2024 の治療ステップ 3 及び 4 に相当）による治療でコントロール不良な喘息患者に対し、LAMA の追加が必要な場合に使用されることが想定される。ICS は吸入量が多いほど重篤な急性増悪は少なくなるが、吸入量を増量しても量に比例した更なる効果が得られるとは限らず、副作用のリスクが高くなる（Szefler 2002）。BGF MDI は、中用量 ICS/LABA の治療を受けている喘息患者において ICS を増量せずに喘息コントロールを得るための選択肢となる。

2.5.1.2.4　小児喘息の治療及びアンメット・メディカルニーズ

2.5.1.2.4.1　小児喘息における治療の現状

JGL 2024（JGL 2024）によると、喘息は 6 歳までに 80%～90%が発症し、喘鳴を反復する小児は 6 歳までに気道リモデリングや呼吸機能低下を生じ得るため、より良い予後のためには発症早期の適切な診断に基づく早期介入が重要とされている。また、小児期発症の喘息児で思春期・青少年期までに寛解する児は約 30%～40%と考えられるが、重症喘息児では寛解率は低下する。そのため、思春期・青少年期の喘息管理については、小児を対象とした治療指針に基づく管理・治療から成人を対象とした治療指針に基づく管理・治療への移行、及び小児科的医療から内科的医療への移行が重要とされている。

小児喘息においても成人と同様に重症度を判定して、対応する治療ステップに基づく低用量 ICS は治療ステップ 2 から長期管理として開始し、コントロール不十分な場合、低用量 ICS と LABA の併用又は中用量 ICS にステップアップ（治療ステップ 3）する。それでもコントロールが十分でない場合、中用量 ICS と LABA の併用又は高用量 ICS で治療し、さらにコントロール良好とならない場合、生物学的製剤又は経口ステロイドが追加される（治療ステップ 4）（JPGL 2023）。

小児喘息における主な吸入治療薬を表 2 に示す。MDI 製剤の場合、薬剤送達の観点から吸気と噴霧を同時に行う必要があるが、スペーサーを併用することで吸気と噴霧の同調操作は不要となる。また、吸入デバイスを変更する際には、服薬アドヒアランスの向上を図るため、必ず吸入指導を実施する。各 MDI 製剤の吸入デバイスは、外観や使用方法に大きな差異はなく、MDI 製剤

間で薬剤変更を行う場合、特段の問題は生じない。さらに、DPI 製剤から MDI 製剤への薬剤変更においても、吸入指導が適切に行われるため、問題ないと考えられる。

表 2　　小児喘息における主な吸入治療薬

	成分	吸入デバイス	主な商品名
ICS	ベクロメタゾン	MDI	キュバール®
	シクレソニド	MDI	オルベスコ®
	フルチカゾン	DPI MDI	フルタイド®
	ブデソニド	DPI 懸濁液（ネブライザー）	パルミコート®
ICS/LABA	フルチカゾン／サルメテロール	DPI MDI	アドエア®
	フルチカゾン／ビランテロール	DPI	レルベア®
	フルチカゾン／ホルモテロール	MDI	フルティフォーム®

2.5.1.2.4.2　小児喘息における LAMA のアンメット・メディカルニーズ

中用量 ICS/LABA 又は高用量 ICS でコントロールが不十分な場合、現状、経口ステロイド又は生物学的製剤しか選択肢がない。経口ステロイドの長期使用は、全身性の副作用や身長抑制を認める可能性があるため、望ましくない。ICS/LABA に LAMA を追加することで経口ステロイドの使用を避けることができるのであれば、小児においてはベネフィットが非常に大きい。また、注射剤を嫌う小児喘息患者は少なくない。そのような小児喘息患者に対して、侵襲性が低く治療強度の高い治療が望まれる。ICS/LAMA/LABA の 3 剤配合剤は新たな選択肢となりうると考えられる。

さらに、日本では、小児喘息の治療の目標は、「薬物療法によって基本病態である気道炎症を抑制し、かつ気流制限を軽減することで、無症状状態の維持、呼吸機能や気道過敏性の正常化を図ること」（JPGL 2023）である。そのため、ICS/LABA で増悪抑制が得られている例でも、症状が間欠的に認められる場合には、将来の肺機能などを考慮し厳格なコントロールを導入するために、3 剤配合剤は新たな選択肢になりうる。

以上より、上記のような小児喘息患者に対する ICS/LAMA/LABA のニーズは高い。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　臨床開発プログラムの概要

2.5.1.3.1.1　BGF MDI

日本での承認申請における喘息患者に対する BGF MDI の有効性及び安全性は、KALOS 試験及び LOGOS 試験から得られた臨床成績に基づいて考察した（概括評価本体 2.5 項参照）。本補遺では KALOS 試験に参加した日本人集団の臨床成績を考察し、日本人集団と全体集団で有効性が一貫して認められること、及び安全性に明確な差異が認められないことを評価した（2.5.2 項及び 2.5.3 項）。

2.5.1.3.1.2　BFF MDI

KALOS 試験及び LOGOS 試験において対照薬として用いた BFF MDI の有効性及び安全性は、VATHOS 試験で評価した。VATHOS 試験の全体集団ではシムビコート®タービュヘイラー®（TBH）に対する BFF MDI の非劣性が示され、BFF MDI の安全性プロファイルはシムビコート TBH と同様であり（VATHOS 試験の治験総括報告書参照）、ICS/LABA 対照薬として BFF MDI を用いることの妥当性が確認された。

VATHOS 試験に参加した日本人集団の結果を考察し、全体集団で示された BFF MDI の有効性及び安全性プロファイルが日本人集団でも同様に期待できるかを評価した。VATHOS 試験に日本人喘息患者 91 例がランダム化され、90 例に治験薬が投与された。57 例が重大な GCP 違反によりすべての解析から除外されたため（VATHOS 試験の治験総括報告書 9.6 項参照）、有効性及び安全性の解析対象集団に含まれた日本人患者の例数は少数であった（合計 33 例［BFF MDI 320/9.6 µg 群：12 例、BFF MDI 160/9.6 µg 群：4 例、BD MDI 320 µg 群：8 例、シムビコート TBH 群：9 例］）（VATHOS Japan subset output Table 14.1.1.j 及び Table 14.1.7.j 参照）。日本人患者の例数が少数であったことから、VATHOS 試験の日本人集団の有効性及び安全性の結果の解釈には注意を要する。VATHOS 試験の結果のみから日本人喘息患者における BFF MDI の有効性及び安全性を評価することに限界はあるものの、国内外での喘息の診断・標準治療に明らかな差がないこと、BFF MDI の各単剤成分（ブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩）は国内外で承認用法及び用量がほぼ同じであること、並びに COPD 患者では BFF MDI の有効性及び安全性プロファイルに民族差が認められなかったことから（2.5.4 項、ビベスピ COPD 承認申請資料参照）、喘息患者における BFF MDI の有効性及び安全性に民族差が存在する可能性は低いと考えられる。したがって、VATHOS 試験の全体集団で示された BFF MDI の有効性及び安全性プロファイルは、日本人集団でも同様であると考えられ、KALOS 試験で ICS/LABA 対照薬として BFF MDI を用いることの妥当性が日本人喘息患者においても確認された。

VATHOS 試験に参加した日本人喘息患者の有効性及び安全性に関する臨床成績の概要を以下に示す。本項では主に BFF MDI 320/9.6 µg 群及びシムビコート TBH 群の結果について述べる。日本人集団の有効性及び安全性の結果の詳細は、5.3.5.3 項を参照のこと。

有効性

Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（主要評価項目）は、BFF MDI 320/9.6 µg 群で 224 mL、シムビコート TBH 群で 462 mL であった（群間差 LS mean：- 239 mL［95% CI：-583～106］）（表 3）。全体集団における主要評価項目の結果は、BFF MDI 320/9.6 µg 群で 137 mL、シムビコート TBH 群で 161 mL（群間差 LS mean：-24 mL［95% CI：-81～33］）であった（VATHOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.3.5 参照）。

表 3　主要評価項目の結果の概要（VATHOS 試験、日本人集団、Efficacy Set/Per-Protocol Set）

Group	BFF MDI 320/9.6 µg	BD MDI 320 µg	SYMBICORT TBH 320/9 µg
Primary endpoint			
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (L) over 12 to 24 weeks (Primary Strategy for Handling ICEs)			
n1/n2/N	12/12/12	8/8/8	9/9/9
Baseline in Mean (SD)	1.472 (0.363)	2.425 (0.642)	2.007 (0.435)

表 3　　主要評価項目の結果の概要（VATHOS 試験、日本人集団、Efficacy Set/Per-Protocol Set）

Group	BFF MDI 320/9.6 µg	BD MDI 320 µg	SYMBICORT TBH 320/9 µg
Change from baseline in LSMeans (SE)	0.182 (0.1090)	0.110 (0.1246)	0.401 (0.1110)
BFF MDI vs BD MDI Difference in LSMeans (95% CI)	0.072 (-0.291, 0.436)		
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (L) over 12 to 24 weeks (Principal Stratum Estimand)			
n1/n2/N	11/9/11	—	8/8/8
Baseline in Mean (SD)	1.402 (0.283)	—	1.985 (0.460)
Change from baseline in LSMeans (SE)	0.224 (0.1187)	—	0.462 (0.1151)
BFF MDI vs SYMBICORT TBH Difference in LSMeans (95% CI)	-0.239 (-0.583, 0.106)		

For change from baseline, the analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes treatment, visit, prior maintenance medication (ICS versus ICS/LABA), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent Albuterol reversibility as continuous covariates. Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

Baseline is defined as the average of the pre-dose FEV_1 measurements (at -60 and -30 minutes) at Visit 4 (Day 1).

BD=budesonide; BFF=budesonide and formoterol fumarate; CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; ICE=intercurrent event; ICS=inhaled corticosteroid; LABA=long-acting β_2-agonist; LSMeans=least squares means; MDI=metered-dose inhaler; n1=Number of subjects in analysis (baseline); n2=Number of subjects in analysis (change from baseline); N=Number of subjects in treatment group; SD=standard deviation; SE=standard error; TBH=TURBUHALER.

Source: Table 14.1.7.j, Table 14.2.1.3.j, Table 14.2.3.1.j, Table 14.2.3.1.j3, Table 14.2.3.3.j, and Table 14.2.3.5.j, VATHOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

安全性

日本人集団における有害事象の発現割合は、BFF MDI 320/9.6 µg 群 66.7%（8/12 例）、BFF MDI 160/9.6 µg 群 75.0%（3/4 例）、シムビコート TBH 群 11.1%（1/9 例）、及び BD MDI 320 µg 群 50.0%（4/8 例）であった（表 4）。よく見られた有害事象（BFF MDI 群のいずれかで 2 例以上）は、痛風（BFF MDI 320/9.6 µg 群 0 例、BFF MDI 160/9.6 µg 群 50.0%［2/4 例］、シムビコート TBH 群 0 例、以下同順）及び上気道の炎症（16.7%［2/12 例］、0 例、0 例）であった（表 5）。

日本人集団で認められたすべての有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は認められなかった（VATHOS Japan subset output Table 14.3.2.7.j 参照）。

日本人集団で治験薬に関連すると判断された有害事象は、BFF MDI 320/9.6 µg 群 2 例（16.7%）に認められた喘息及び緑内障（各 1 例［8.3%］）のみであった（VATHOS Japan subset output Table 14.3.2.8.j 参照）。治験薬に関連すると判断された有害事象の喘息は、VATHOS 試験で報告された唯一の治験薬の投与中止に至った有害事象でもあった（VATHOS Japan subset output Table 14.3.5.1.j、VATHOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.7.1 参照）。喘息は非重篤かつ軽度で、投与期間中に発現し、回復した。緑内障（報告事象名：WORSENING OF GLAUCOMA）は非重篤かつ中等度で、投与期間中に発現し、回復が認められなかった。本事象による治験薬に

対する措置は取られなかった（VATHOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.5.1 及び Appendix 16.2.7.1 参照）。

日本人集団で発現した重篤な有害事象は、BFF MDI 160/9.6 µg 群 1 例（25.0%）に認められた単径ヘルニアのみであった（VATHOS Japan subset output Table 14.3.4.1.1.j 参照）。本事象は中等度で、投与期間中に発現し、回復した。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった（VATHOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.5.1 及び Appendix 16.2.7.1 参照）。

死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった（表 4）。

BFF MDI 群の安全性の結果から、日本人集団に特有の安全性上の新たな懸念は認められなかった。

表 4 有害事象の概要：on-treatment 期（VATHOS 試験、日本人集団、Safety Set）

AE category	BFF MDI 160/9.6 µg N = 4 n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg N = 12 n (%)	BD MDI 320 µg N = 8 n (%)	SYMBICORT TBH 320/9 µg N = 9 n (%)
Any AE	3 (75.0)	8 (66.7)	4 (50.0)	1 (11.1)
Any SAE	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (with outcome of death)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)
Any possibly related AE[a]	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)
Any possibly related SAE[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] Possibly related, as assessed by investigator.

The table includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose of IP up to and including 1 day following the date of last IP dose.

Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

AE=adverse event; BD=budesonide; BFF=budesonide and formoterol fumarate; IP=investigational product; MDI=metered-dose inhaler; n=Number of subjects per category; N=Number of subjects per treatment group; SAE=serious adverse event; TBH=TURBUHALER.

Source: Table 14.3.2.1.1.j, VATHOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

表 5 よく見られた有害事象（BFF MDI 群のいずれかで 2 例以上）：on-treatment 期（VATHOS 試験、日本人集団、Safety Set）

Preferred Term (MedDRA Version 27.1)	Group	n (%)	Subject years at risk	AEs per 100 subject years
痛風	BFF MDI 160/9.6 µg N = 4	2 (50.0)	1.06	188.76
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 12	0 (0.0)	5.17	0.0
	BD MDI 320 µg N = 8	0 (0.0)	3.68	0.0

表 5　　よく見られた有害事象（BFF MDI 群のいずれかで 2 例以上）：on-treatment 期（VATHOS 試験、日本人集団、Safety Set）

Preferred Term (MedDRA Version 27.1)	Group	n (%)	Subject years at risk	AEs per 100 subject years
	SYMBICORT TBH 320/9 µg N = 9	0 (0.0)	3.74	0.0
上気道の炎症	BFF MDI 160/9.6 µg N = 4	0 (0.0)	1.83	0.0
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 12	2 (16.7)	4.74	42.18
	BD MDI 320 µg N = 8	0 (0.0)	3.68	0.0
	SYMBICORT TBH 320/9 µg N = 9	0 (0.0)	3.74	0.0

The table includes AEs with an onset date on or after the date of first dose of IP up to and including 1 day following the date of last IP dose. The time at risk is defined as the time from date of first dose of study medication to the date of first AE or the earliest of date of last dose of IP +1 day, date of death or date of withdrawal of consent, whatever comes first.

Subjects with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted by decreasing frequency on Preferred Term level in BFF 320/9.6 µg treatment group.

AEs per 100 subject years is calculated as number of subjects with an AE divided by subject years at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 100.

AE=adverse event; BD=budesonide; BFF=budesonide and formoterol fumarate; CI=confidence interval; IP=investigational product; MDI=metered-dose inhaler; MedDRA=medical dictionary for regulatory activities; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects per treatment group; TBH=TURBUHALER.

Source: Table 14.3.2.2.3.j, VATHOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.1.3.2　　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況

KALOS 試験及び VATHOS 試験では、日本の治験施設支援機関による重大な GCP 違反が確認され、それぞれ 107 例及び 57 例の日本人患者がすべての解析から除外された（概括評価本体 2.5.1.3.3 項、KALOS 試験の治験総括報告書 9.6.1 項、VATHOS 試験の治験総括報告書 9.6.1 項参照）。

2.5.2　　有効性の概括評価

有効性評価は日本アプローチに基づき、主に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と BFF MDI の比較について述べる。

2.5.2.1　日本人集団における結果の概要（KALOS 試験）

2.5.2.1.1　患者の内訳

実施施設における重大な GCP 違反によりすべての解析から除外された患者 107 例を除き、合計 52 例の日本人患者がランダム化された。内訳は BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群 5 例、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群 18 例、BFF MDI 320/9.6 µg 群 13 例、及び Symbicort pMDI 320/9 µg 群 16 例であった。これらすべての日本人患者が治験薬を 1 回以上投与された（表 6）。

治験薬の投与を中止した患者及び試験を中止した患者は少なく、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群 1 例（5.6%）及び Symbicort pMDI 320/9 µg 群 1 例（6.3%）であった（表 6）。

表 6　　患者の内訳（KALOS 試験、日本人集団、Screened Set）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg		BFF MDI 320/9.6 µg		Symbicort pMDI 320/9 µg		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Subjects randomised	31	-	43	-	42	-	43	-	159	-
Subjects randomised (GCP breach identified)	26	-	25	-	29	-	27	-	107	-
Subjects randomised (excluding GCP breach)	5	-	18	-	13	-	16	-	52	-
Subjects started treatment[#]	5	100	18	100	13	100	16	100	52	100
Subjects completed treatment	5	100	17	94.4	13	100	15	93.8	50	96.2
Subjects discontinued treatment	0	-	1	5.6	0	-	1	6.3	2	3.8
Lack of therapeutic response	0	-	0	-	0	-	1	6.3	1	1.9
Investigator decision	0	-	1	5.6	0	-	0	-	1	1.9
Subjects discontinued treatment prior to Week 24	0	-	1	5.6	0	-	1	6.3	2	3.8
Lack of therapeutic response	0	-	0	-	0	-	1	6.3	1	1.9
Investigator decision	0	-	1	5.6	0	-	0	-	1	1.9
Subjects discontinued treatment who consented to stay on study	0	-	1	5.6	0	-	1	6.3	2	3.8
Subjects completed study	5	100	17	94.4	13	100	15	93.8	50	96.2
Subjects who completed treatment and study	5	100	17	94.4	13	100	15	93.8	50	96.2
Subjects withdrawn from study	0	-	1	5.6	0	-	1	6.3	2	3.8
Physician decision	0	-	1	5.6	0	-	1	6.3	2	3.8

Percentages are based on the number of subjects started treatment.

All subsequent data presentations exclude subjects with GCP breach.

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; GCP = Good Clinical Practice; MDI = metered-dose inhaler; n = number of subjects per category; pMDI = pressurised metered-dose inhaler.

Source: Table 14.1.1.1.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.2.1.2　解析対象集団

各解析対象集団に含まれた日本人例数を表 7 に示す。日本人患者はサブスタディ（24 時間ホルター心電図、12 時間 PFT、又は 12 時間 PK）に参加しなかった。

表 7　解析対象集団（KALOS 試験、日本人集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg n	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg n	BFF MDI 320/9.6 µg n	Symbicort pMDI 320/9 µg n
Randomised set	5	18	13	16
Safety set	5	18	13	16
Excluded from Safety set	0	0	0	0
Pharmacokinetic set	0	0	0	0
Excluded from Pharmacokinetic set	5	18	13	16
Efficacy Set	5	18	13	16
Excluded from Efficacy Set	0	0	0	0
Per-Protocol Set	4	18	12	14
Excluded from Per-Protocol Set	1	0	1	2
Participant had an IPD or experienced an ICE at randomization visit	1	0	1	2
Pulmonary Function Test Sub-Study Set	0	0	0	0
Excluded from Pulmonary Function Test Sub-Study Set	5	18	13	16
Holter Monitoring Set	0	0	0	0
Excluded from Holter Monitoring Set	5	18	13	16

The same subject could have been excluded from an analysis set for more than one reason.

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; ICE = intercurrent event; IPD = important protocol deviation; MDI = metered-dose inhaler; n = number of participants per category; pMDI = pressurised metered-dose inhaler.

Source: Table 14.1.7.j, KALOS Japan subset output errata, Module 5.3.5.3

2.5.2.1.3　人口統計学的特性

日本人集団では、65 歳以上の患者の割合は、他の投与群と比較して BFF MDI 群で高かった。それ以外は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群の例数が極めて少数であることによるばらつきを除き、日本人集団における人口統計学的特性は投与群間で概ね同様であった（表 8）。

日本人集団と全体集団での人口統計学的特性は、body mass index（BMI）を除き概ね一貫していた。全体集団と比較して日本人集団では、BMI が 30 kg/m^2 以上の患者の割合が低かった（全体集団：30.6%、日本人集団：5.8%）（表 8、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.8.1、Table 14.1.9.1、及び Table 14.1.9.7.1 参照）。

表 8　人口統計学的特性（KALOS 試験、日本人集団、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16	Total N = 52
Age (years)	n	5	18	13	16	52
	Mean	55.6	58.2	59.4	56.2	57.6
	SD	21.6	9.3	11.8	14.6	12.7
	Median	67.0	58.5	63.0	59.0	60.0
	Min	21	38	43	14	14
	Max	72	75	74	73	75
Age group (years)						
≥ 12 to < 18 years	n (%)	0	0	0	1 (6.3)	1 (1.9)
≥ 18 to < 65 years	n (%)	2 (40.0)	14 (77.8)	7 (53.8)	10 (62.5)	33 (63.5)
≥ 65 years	n (%)	3 (60.0)	4 (22.2)	6 (46.2)	5 (31.3)	18 (34.6)
Sex						
Female	n (%)	2 (40.0)	6 (33.3)	6 (46.2)	8 (50.0)	22 (42.3)
Male	n (%)	3 (60.0)	12 (66.7)	7 (53.8)	8 (50.0)	30 (57.7)
BMI (kg/m^2)						
<18.5	n (%)	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (7.7)	0	3 (5.8)
≥18.5 to <25	n (%)	0	7 (38.9)	8 (61.5)	12 (75.0)	27 (51.9)
≥25 to <30	n (%)	4 (80.0)	9 (50.0)	4 (30.8)	2 (12.5)	19 (36.5)
≥30	n (%)	0	1 (5.6)	0	2 (12.5)	3 (5.8)

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; BMI = body mass index; Max = maximum; MDI = metered-dose inhaler; Min = minimum; n = number of participants in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N = number of participants per treatment group; pMDI = pressurised metered-dose inhaler; SD = standard deviation.

Sources: Table 14.1.8.1.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3; Table 14.1.9.7.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

2.5.2.1.4　ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性及び組入れ時の喘息関連の特性は、KALOS 試験の適格性基準から想定される喘息患者集団を反映したものであった。ベースラインの気道可逆性、ベースラインの気管支拡張薬投与前 FEV_1、喫煙歴、及びアレルギー疾患の有無に投与群間で数値的な差が見られた。それ以外は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群の例数が極めて少数であることによるばらつきを除き、日本人集団におけるベースラインの疾患特性は、投与群間で概ね同様であった。BFF MDI 群では、他の投与群と比較して、ベースラインの気道可逆性が 20%以上の患者の割合及び喫煙歴を有する患者の割合が高く、気管支拡張薬投与前 FEV_1 が低い傾向にあった。また、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、他の投与群と比較して、アレルギー疾患のない患者の割合が高かった（表 9、表 10）。

日本人集団と全体集団でのベースラインの疾患特性は、ベースラインの気道可逆性、ベースラインから過去 1 年以内における重度の喘息増悪歴、ベースラインの気管支拡張薬投与前 FEV_1、及びアレルギー疾患の有無を除き、概ね一貫していた。日本人集団では、全体集団と比較して、ベースラインの気道可逆性が低く（気道可逆性 20%未満の患者の割合：全体集団 52.0%、日本人

集団 71.2%）、ベースラインから過去 1 年以内における重度の喘息増悪歴が少なく（重度の喘息増悪歴のない患者の割合：全体集団 32.6%、日本人集団 63.5%）、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値が高く（全体集団 1665 mL、日本人集団 1839 mL）、及びアレルギー疾患を有する患者の割合が高い（全体集団 49.3%、日本人集団 75.0%）傾向にあった（表 9、表 10、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.10.1 及び Table 14.1.11.3 参照）。

表 9　　ベースラインの疾患特性（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16	Total N = 52
Baseline reversibility (%) calculated as (Post-Albuterol FEV_1 - Pre-Albuterol FEV_1)/ Pre-Albuterol FEV_1 × 100						
	n	5	18	13	16	52
	Mean	13.048	11.156	19.972	12.931	14.088
	SD	7.688	8.216	19.470	13.267	13.435
	Median	12.230	10.240	20.530	5.075	12.370
	Min	5.28	-1.77	-7.90	0.47	-7.90
	Max	22.75	30.34	56.20	37.07	56.20
Baseline reversibility (%)						
≥ 20%	n (%)	1 (20.0)	2 (11.1)	7 (53.8)	5 (31.3)	15 (28.8)
< 20%	n (%)	4 (80.0)	16 (88.9)	6 (46.2)	11 (68.8)	37 (71.2)
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
	n	5	18	13	16	52
	Mean	206.0	235.0	235.4	201.3	221.9
	SD	143.6	154.5	162.2	157.1	152.6
	Median	190.0	195.0	230.0	150.0	160.0
	Min	50	70	60	40	40
	Max	440	560	610	550	610
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
< 150	n (%)	1 (20.0)	8 (44.4)	6 (46.2)	7 (43.8)	22 (42.3)
≥ 150 to < 300	n (%)	3 (60.0)	4 (22.2)	3 (23.1)	5 (31.3)	15 (28.8)
≥ 300 to < 450	n (%)	1 (20.0)	3 (16.7)	3 (23.1)	2 (12.5)	9 (17.3)
≥ 450	n (%)	0	3 (16.7)	1 (7.7)	2 (12.5)	6 (11.5)
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%)						
	n	5	18	13	16	52
	Mean	65.29467	63.62301	62.36936	68.15719	64.86546
	SD	9.34028	11.35276	11.98192	7.38756	10.25605
	Median	67.84750	67.00125	65.61500	68.93500	67.59250
	Min	52.5075	30.8167	36.5475	49.5725	30.8167
	Max	74.5550	75.0125	76.4575	81.1075	81.1075
Baseline pre-bronchodilator FEV_1 (L)						
	n	5	18	13	16	52
	Mean	1.81448	1.90118	1.72295	1.86971	1.83860
	SD	0.33290	0.55820	0.51044	0.49082	0.49987
	Median	1.97300	2.01650	1.66333	1.82692	1.84750
	Min	1.2393	0.8787	0.7105	1.0123	0.7105
	Max	2.0440	2.8120	2.4838	2.8975	2.8975

表 9 ベースラインの疾患特性（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16	Total N = 52
Prior ICS dose						
Low	n (%)	1 (20.0)	0	0	1 (6.3)	2 (3.8)
Medium	n (%)	3 (60.0)	12 (66.7)	11 (84.6)	11 (68.8)	37 (71.2)
High	n (%)	1 (20.0)	6 (33.3)	2 (15.4)	4 (25.0)	13 (25.0)
Smoking Status						
Former Smoker	n (%)	3 (60.0)	5 (27.8)	6 (46.2)	3 (18.8)	7 (32.7)
Non-smoker	n (%)	2 (40.0)	13 (72.2)	7 (53.8)	13 (81.3)	35 (67.3)
Number of Pack Years Smoked						
	n	3	5	6	3	17
	Mean	5.3	6.4	3.2	4.0	4.6
	SD	2.1	2.5	3.9	3.0	3.1
	Median	6.0	6.0	1.5	4.0	6.0
	Min	3	3	0	1	0
	Max	7	10	9	7	10
FeNO at Visit 5 (ppb)						
	n	4	18	13	16	51
	Mean	17.5	29.6	39.0	39.6	34.2
	SD	5.7	19.3	39.7	33.3	29.7
	Median	17.0	23.5	24.0	26.5	24.0
	Min	11	8	10	9	8
	Max	25	77	159	119	159

Reversibility (%) is calculated as (Post-Albuterol FEV_1 - Pre-Albuterol FEV_1)/Pre-Albuterol FEV_1 × 100.

Baseline reversibility (%) use Visit 2 values if non-missing otherwise Visit 3 value.

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; Max = maximum; MDI = metered-dose inhaler; Min = minimum; n = number of participants in analysis for a continuous variable and number of participants per category for a categorical variable; N = number of participants per treatment group; pMDI = pressurised metered-dose inhaler; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.10.4.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

表 10 組入れ時の喘息関連の疾患特性（KALOS 試験、日本人集団、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16	Total N = 52
Time to randomisation since asthma diagnosis (years)						
	n	5	18	13	16	52
	Median	17.0	14.8	18.9	16.5	16.7
	Min	4.4	3.9	5.0	1.2	1.2
	Max	44.7	57.7	46.9	29.9	57.7
Time to randomisation since asthma symptoms started (years)						
	n	5	18	13	16	52
	Median	17.0	17.2	18.9	19.7	18.9
	Min	4.4	4.1	5.1	2.0	2.0
	Max	44.7	57.7	52.9	50.1	57.7
Time to Visit 1 since most recent severe exacerbation (years)						
	n	2	13	7	12	34
	Median	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0
	Min	1.0	0.3	0.2	0.3	0.2
	Max	1.1	14.5	8.1	6.6	14.5
Number of severe exacerbations in 12 months prior to Visit 1						
0	n (%)	3 (60.0)	11 (61.1)	9 (69.2)	10 (62.5)	33 (63.5)
1	n (%)	2 (40.0)	7 (38.9)	4 (30.8)	4 (25.0)	17 (32.7)
≥ 2	n (%)	0	0	0	2 (12.5)	2 (3.8)
Any allergy						
None	n (%)	0	8 (44.4)	2 (15.4)	3 (18.8)	13 (25.0)
Respiratory allergies	n (%)	2 (40.0)	7 (38.9)	4 (30.8)	6 (37.5)	19 (36.5)
Non-respiratory allergies	n (%)	1 (20.0)	2 (11.1)	4 (30.8)	5 (31.3)	12 (23.1)
Respiratory and non-respiratory allergies	n (%)	2 (40.0)	1 (5.6)	4 (23.1)	2 (12.5)	8 (15.4)
Nasal polyps						
Yes	n (%)	0	1 (5.6)	1 (7.7)	2 (12.5)	4 (7.7)
No	n (%)	5 (100)	17 (94.4)	12 (92.3)	14 (87.5)	48 (92.3)

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; Max = maximum; MDI = metered-dose inhaler; Min = minimum; n = number of participants in analysis for a continuous variable and number of participants per category for a categorical variable; N = number of participants per treatment group; pMDI = pressurised metered-dose inhaler.

Source: Table 14.1.11.3.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.2.1.5 有効性評価の概要

日本人集団での主要評価項目及び副次評価項目の結果の概要を表 11 に示す。

表 11 主な有効性解析の概要：BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と BFF MDI 320/9.6 μg 群の比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験、日本人集団、Efficacy Set）

Group	BGF MDI 320/28.8/9.6 μg	BFF MDI 320/9.6 μg
Primary endpoint		
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (L) over 12 to 24 Weeks		
n1/n2/N	18/18/18	13/13/13
Baseline in Mean (SD)	1.901 (0.558)	1.723 (0.510)
Change from baseline in LSMeans (SE)	0.036 (0.052)	-0.016 (0.067)
Difference in LSMeans (95% CI)	0.052 (-0.095,0.199)	-
Secondary endpoints		
Change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3} (L) over 12 to 24 Weeks (Key secondary)		
n1/n2/N	18/18/18	13/13/13
Baseline in Mean (SD)	1.901 (0.558)	1.723 (0.510)
Change from baseline in LSMeans (SE)	0.215 (0.046)	0.160 (0.058)
Difference in LSMeans (95% CI)	0.055 (-0.080, 0.190)	-
Onset of action (L) on Day 1: Absolute change in FEV_1 (L) at 5 minutes on Day 1		
n/N	17/18	13/13
Within group T-test (95% CI)	0.142 (0.090, 0.194)	0.116 (0.025, 0.208)
Pooled primary endpoint[a]		
Rate of severe asthma exacerbation		
n/N	2/18	3/13
Subject with severe exacerbations (%)	11.1	23.1
Total time at risk (years) (subject-years)	16.9	11.6
Severe exacerbation rate per year	0.237	0.432

[a] Japanese patients joined only in KALOS Study. There were no Japanese patients in LOGOS Study.

For change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 and change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3}, the analysis is performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model includes treatment, visit, prior ICS dose (medium vs high), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and baseline trough FEV_1 and percent reversibility as continuous covariates. An increase in estimate for the comparison favors BGF MDI. Baseline is defined as the average of all pre-bronchodilator FEV_1 (at -60 and -30 minutes) at Visit 4 and Visit 5. Only subjects with non-missing covariates are included in the analysis.

For Onset of action on Day 1, the analysis is performed using a within-active-treatment group T-test to demonstrate that the mean change from baseline in FEV_1 at 5 minutes post-dose is statistically greater than 0.1 L.

Exacerbations are considered separate events provided that there are 7 or more days between the recorded stop date of the earlier event and the start date of the next event. The rate of exacerbations per year is the total number of exacerbations divided by the total time at risk in years across all subjects for the treatment. Time during an exacerbation or in the 7 days following an exacerbation is not included in the calculation of time at risk. Statistical modeling was not done due to low event counts.

AUC_{0-3} = area under the curve from 0 to 3 hours post dose; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; MDI = metered-dose inhaler; n1 = number of subjects in analysis (baseline); n2 = number of subjects in analysis (change from baseline); n = number of subjects in analysis (number of subjects with event for the analyses of rate of events); N = number of subjects in treatment group; SD=standard deviation; SE=standard error.

Sources: Table 14.2.1.14 and Table 14.2.2.14, KALOS CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.2.1.2.j, Table 14.2.2.1.j, Table 14.2.8.2.j, and Table 14.2.19.1.1.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.2.1.6　肺機能

2.5.2.1.6.1　朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（主要評価項目）

日本人集団における Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で 36 mL、BFF MDI 群で-16 mL であり、BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的な改善（LS mean：52 mL［95% CI：-95～199］）が認められた（表 11）。

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群（ベースラインからの変化量：126 mL）でも BFF MDI 群と比較して数値的な改善（LS mean：142 mL［95% CI：-63～347］）が認められた（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.2.14 参照）。

2.5.2.1.6.2　FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量

日本人集団における Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で 215 mL、BFF MDI 群で 160 mL であり、BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的な改善（LS mean：55 mL［95% CI：-80～190］）が認められた（表 11）。

2.5.2.1.6.3　Day 1 での効果発現（FEV_1 絶対変化量）

日本人集団における治験薬投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で 142 mL（95% CI：90～194）であり、100 mL を超える数値的な改善が認められた（表 11）。

2.5.2.1.7　喘息増悪

日本人集団で重度の喘息増悪を発現した患者は少なく、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で 2 例（11.1%）及び BFF MDI 群で 3 例（23.1%）であった。重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 群（0.432）と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群（0.237）で数値的に低かった（表 11）。

2.5.3　安全性の概括評価

安全性評価では、主に喘息患者の推奨用量である BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と BFF MDI 又は Symbicort pMDI の比較について述べる。

2.5.3.1　日本人集団における結果の概要（KALOS 試験）

2.5.3.1.1　曝露状況

治験薬の平均投与期間は、いずれの投与群でも同程度であった。累積投与期間別（24 週以上、52 週以上）の患者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった（表 12）。

全体集団と日本人集団における治験薬の平均投与期間及び累積投与期間別の患者の割合は、同程度であった（表 12、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

表 12　曝露期間（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16
Duration (days)	n	5	18	13	16
	Mean	365.0	317.3	317.5	284.8
	SD	1.9	93.2	68.2	97.4
	Median	365.0	365.0	365.0	365.0
	Min	363	41	196	123
	Max	368	370	367	366
Cumulative duration category (days)					
At least 1 Day (≥ 1 days)	n (%) [Subject years]	5 (100) [5.00]	18 (100) [15.64]	13 (100) [11.30]	16(100) [12.48]
≥ 24 Weeks (≥ 168 days)	n (%) [Subject years]	5 (100) [5.00]	17 (94.4) [15.52]	13 (100) [11.30]	13 (81.3) [11.24]
≥ 52 Weeks (≥ 364 days)	n (%) [Subject years]	4 (80.0) [4.00]	10 (55.6) [10.03]	7 (53.8) [7.00]	9 (56.3) [9.00]

Exposure duration is calculated as (End date of treatment - Date of first dose of treatment after randomisation) + 1 and does not consider interruption of IP.

Cumulative duration category subject years is calculated based on a subject's exposure within that period.

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; IP = investigational product; Max = maximum; MDI = metered-dose inhaler; Min = minimum; n = number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N = number of subjects per treatment group; pMDI = pressurised metered-dose inhaler; SD = standard deviation.

Source: Table 14.3.1.1.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.3.1.2　服薬遵守状況

日本人集団における治験薬の服薬遵守率は高く（90%超）、いずれの投与群でも同程度であった（KALOS Japan subset output Table 14.1.13.1.j 参照）。

全体集団と日本人集団における治験薬の服薬遵守状況は同程度であった（KALOS Japan subset output Table 14.1.13.1.j、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.13.1 参照）。

2.5.3.1.3　有害事象の概要

日本人集団における有害事象の発現割合は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群（66.7%［12/18 例］）と Symbicort pMDI 群（68.8%［11/16 例］）との間で同程度であり、BFF MDI 群（38.5%［5/13

例］）で低かった。重篤な有害事象は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群の 1/5 例（20.0%）に認められ、その他の投与群では認められなかった。死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった（表 13）。

表 13　　有害事象の概要：on-treatment 期（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5 n (%)	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18 n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13 n (%)	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16 n (%)
Any AE	2 (40.0)	12 (66.7)	5 (38.5)	11 (68.8)
Any SAE	1 (20.0)	0	0	0
Any SAE with outcome death	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	0	0
Any possibly related AE [a]	0	1 (5.6)	0	1 (6.3)
Any possibly related SAE [a]	0	0	0	0

[a] Possibly related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by IP, as assessed by investigator.

The table includes AEs with an onset date on or after the date of first dose of IP up to and including 1 day following the date of last IP dose.

Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

AE = adverse event; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; IP = investigational product; MDI = metered-dose inhaler; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group; pMDI = pressurised metered-dose inhaler; SAE = serious adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.1.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.3.1.4　　よく見られた有害事象

日本人集団でよく見られた有害事象（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で 2 例以上の基本語）は、上気道感染（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群：16.7%［3/18 例］、BFF MDI 群：0%、Symbicort pMDI 群：12.5%［2/16 例］、以下同順）及び COVID-19（11.1%［2/18 例］、7.7%［1/13 例］、0%）であり、いずれも発現割合及び曝露期間で調整した発現率が BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的に高かった（表 14）。

表 14　　よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：on-treatment 期（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set）

Preferred Term (MedDRA version 27.1)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=5			BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=18			BFF MDI 320/9.6 µg N=13			Symbicort pMDI 320/9 µg N=16		
	n (%)	Subject years at risk	AEs per 100 subject years	n (%)	Subject years at risk	AEs per 100 subject years	n (%)	Subject years at risk	AEs per 100 subject years	n (%)	Subject years at risk	AEs per 100 subject years
上気道感染	0	5.0	0	3 (16.7)	13.9	21.65	0	11.3	0	2 (12.5)	11.7	17.03
挫傷	0	5.0	0	1 (5.6)	15.7	6.38	1 (7.7)	10.9	9.16	2 (12.5)	12.1	16.57
上咽頭炎	1 (20.0)	4.5	22.41	1 (5.6)	15.2	6.59	0	11.3	0	2 (12.5)	11.8	17.01
ＣＯＶＩＤ－１９	0	5.0	0	2 (11.1)	14.6	13.67	1 (7.7)	10.5	9.56	0	12.5	0
転倒	0	5.0	0	1 (5.6)	15.7	6.38	0	11.3	0	2 (12.5)	12.2	16.34
発声障害	0	5.0	0	0	15.7	0	0	11.3	0	2 (12.5)	11.7	17.13
筋痙縮	0	5.0	0	0	15.7	0	2 (15.4)	10.6	18.84	0	12.5	0

The table includes AEs with an onset date on or after the date of first dose of IP up to and including 1 day following the date of last IP dose. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study treatment after randomisation to the date of the first specified AE if an AE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of study withdrawal) if no AE occurs.

Subjects with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted by decreasing number of subjects based on the Total treatment group even though this group is not presented in this table.

AEs per 100 subject years is calculated as number of subjects with an AE divided by subject years at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 100.

AE = adverse event; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; CI = confidence interval; IP = investigational product; MDI = metered-dose inhaler; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects per treatment group; pMDI = pressurised metered-dose inhaler.

Source: Table 14.3.2.6.j and Table 14.3.2.4.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.3.1.5　治験薬に関連すると判断された有害事象

日本人集団で治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群 1 例に発現した上気道感染及び Symbicort pMDI 群 1 例に発現した発声障害であった。いずれも非重篤、軽度であり、投与期間中に回復した（KALOS Japan subset output Table 14.3.2.8.j、KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.5.1 及び Appendix 16.2.7.1 参照）。

2.5.3.1.6　重症度別の有害事象

日本人集団で発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群 1 例に発現した肺膿瘍及び BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群 1 例に発現した剥離骨折であった。肺膿瘍は重篤な有害事象であり、2.5.3.1.7 項に記載している。剥離骨折は、非重篤で治験責任（分担）医師により治験薬との関連性はないと判断され、投与期間中に回復した（KALOS Japan subset output Table 14.3.2.7.j、KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.5.1 及び Appendix 16.2.7.1 参照）。

2.5.3.1.7　重篤な有害事象

日本人集団で発現した重篤な有害事象は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群 1 例に発現した肺膿瘍のみであった（KALOS Japan subset output Table 14.3.4.1.1.j 参照）。本事象は重度で、投与期間中に回復し、治験責任（分担）医師により治験薬との関連性はないと判断された。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.5.1 及び Appendix 16.2.7.1 参照）。重篤な有害事象の詳細については、KALOS 試験の治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

2.5.3.1.8　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象

日本人集団の BGF MDI 群で認められた ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群 1 例に発現した肺膿瘍及び BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群 1 例に発現した剥離骨折であった（表 15）。いずれも、治験責任（分担）医師により治験薬との関連性はないと判断された（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.7.1 参照）。

表 15　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象：on-treatment 期（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set）

Medical Concept Preferred Term (MedDRA version 27.1)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5 n (%)	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18 n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13 n (%)	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16 n (%)
Any AE associated with the use of ICS, LAMAs and LABAs	1 (20.0)	1 (5.6)	0	4 (25.0)
心血管系への影響	0	0	0	1 (6.3)
高血圧	0	0	0	1 (6.3)
中咽頭への影響	0	0	0	2 (12.5)
発声障害	0	0	0	2 (12.5)
呼吸器への影響	1 (20.0)	0	0	0
肺膿瘍	1 (20.0)	0	0	0
ICS の全身性作用	0	1 (5.6)	0	1 (6.3)
剥離骨折	0	1 (5.6)	0	0

表 15　　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象：on-treatment 期（KALOS 試験、日本人集団、Safety Set）

Medical Concept Preferred Term (MedDRA version 27.1)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 5 n (%)	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 18 n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg N = 13 n (%)	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 16 n (%)
上腕骨骨折	0	0	0	1 (6.3)

The table includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose of IP up to and including 1 day following the date of last IP dose.

Subjects with multiple occurrences are counted once per Medical Concept and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted in alphabetical order for Medical Concept and in alphabetical order for Preferred Term.

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; ICS=inhaled corticosteroid; IP=investigational product; LABA=long-acting β_2-agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; MDI = metered-dose inhaler; MedDRA=medical dictionary for regulatory activities; n=number of subjects per category; N=number of subjects per treatment group; pMDI = pressurised metered-dose inhaler.

Source: Table 14.3.2.10.j, KALOS Japan subset output, Module 5.3.5.3

2.5.3.1.9　　外部の IAC に判定された事象

日本人集団において、IAC のレビュー判定結果で MACE と判定された事象、重篤な不整脈イベントと判定された事象、及び救急処置室若しくは応急手当室の受診又は入院に至った事象で喘息に関連すると判定された事象は認められなかった（KALOS Japan subset output Table 14.3.2.11.j、Table 14.3.2.12.j、Table 14.3.2.13.j、Table 14.3.2.14.j 参照）。

2.5.3.1.10　　その他の安全性の情報

日本人集団において、臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図の結果に安全性上の懸念を示唆する所見は認められなかった（KALOS Japan subset output Table 14.3.7.1.j、Table 14.3.7.2.j、Table 14.3.7.6.j、Table 14.3.7.7.j、Table 14.3.7.11.j、Table 14.3.7.14.j、Table 14.3.8.1.j、Table 14.3.8.2.j、Table 14.3.8.6.j、Table 14.3.8.7.j 参照）。

2.5.3.2　　市販後の安全性報告

BGF MDI は、COPD 治療薬として 2019 年 6 月 18 日に日本で初めて承認されている（用法及び用量：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 14.4 µg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 µg］を 1 日 2 回）。国内市販後における安全性情報のまとめは、第 7 回安全性定期報告（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出）に記載したとおりである。

2.5.4　　日本人集団における有効性及び安全性の結論

KALOS 試験の日本人集団において、BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で肺機能の数値的な改善及び重度の喘息増悪の数値的な減少が認められ、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の有効性が示唆された。KALOS 試験の日本人喘息患者に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を投与したときの忍容性は良好であり、全体集団と異なる有害事象の発現傾向や日本人集団に特有の安全性上の新

たな懸念は認められなかった。ただし、日本人集団の結果については、日本人患者の例数が限られているため、解釈には注意を要する。

日本人患者の例数が少数であったことから、KALOS 試験の結果のみから日本人喘息患者における BGF MDI の有効性及び安全性を評価することに限界はあるものの、国内外での喘息の診断・標準治療に明らかな差がないこと、BGF MDI の各単剤成分（ブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩、グリコピロニウム）は国内外で承認用法及び用量がほぼ同じであること、並びに COPD 患者を対象とした第 III 相試験の結果から BGF MDI の有効性及び安全性プロファイルに民族差が認められなかったことから（ビベスピ COPD 承認申請資料参照）、喘息患者における BGF MDI の有効性及び安全性に民族差が存在する可能性は低いと考えられる。

- 喘息の診断基準及び標準治療は日本と海外で類似している。さらに、喘息に対する標準治療として使用される ICS、LABA、及び LAMA、並びにその配合剤（ICS/LABA、ICS/LAMA/LABA）の用量に国内外で明らかな差はない（JGL 2024、GINA 2024）。BGF MDI に含まれる各単剤成分（パルミコート［ブデソニド］）又は各単剤成分を含む配合剤（シムビコート［ブデソニド／ホルモテロール］、ブデホル®［ブデソニド／ホルモテロール］、フルティフォーム［フルチカゾンプロピオン酸／ホルモテロール］、エナジア［モメタゾン／グリコピロニウム／インダカテロール］）は日本において喘息の治療薬として薬事承認され、喘息患者の治療に広く使用されている。BGF MDI に含まれる各単剤成分は、用量に多少の差異はあるものの、いずれも単剤又は他の薬剤との配合剤として国内における喘息の治療に用いられており、有効性及び安全性は確立している。
- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID（ビレーズトリ）及び GFF MDI 14.4/9.6 µg BID（ビベスピ®）は、日本において COPD の治療薬として承認されている。また、ビレーズトリ及びビベスピの承認の根拠となった COPD 患者を対象にした国際共同第 III 相試験（PT010006 試験及び PT003014 試験）では、日本人集団及び全体集団の有効性及び安全性は概ね類似しており、民族差は認められなかった（ビレーズトリ COPD 承認申請資料参照）。COPD と喘息で疾患の特性は異なるものの、BGF MDI に含まれる ICS（ブデソニド）による抗炎症作用及び LAMA/LABA（グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩）による気管支拡張作用の標的部位はいずれの疾患でも細気管支であり、個々の有効成分（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）で期待される薬理作用は COPD と喘息で共通である。

以上より、喘息患者における BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の有効性及び安全性に民族差は示唆されず、KALOS 試験の全体集団で示された有効性及び安全性は日本人集団でも同様に期待できる。

2.5.5　日本人の 12 歳以上の小児（青少年）喘息患者における有効性及び安全性

KALOS 試験に参加した日本人の青少年喘息患者は 1 例のみであり、Symbicort pMDI 群であった。

日本人の 12 歳以上の小児喘息患者に BGF MDI を投与したときの有効性及び安全性に関するデータは得られていないものの、以下の理由から、日本人の 12 歳以上の小児喘息患者に対して成人喘息患者と同じ用法及び用量とすることが妥当であり、KALOS 試験及び LOGOS 試験で示された有効性及び安全性は日本人の 12 歳以上の小児喘息患者においても同様に期待できると考える。

- KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析では、12 歳以上 18 歳未満の部分集団の例数は少なく、それに伴い信頼区間の幅が大きかったことから、結果の解釈に注意を要するものの、ベイズ推定では肺機能の改善及び重度の喘息増悪の減少が認められた（概括評価本体 2.5.4.4.2 項及び 2.5.4.4.3 項参照）。12 歳以上 18 歳未満の部分集団の BGF MDI の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった（概括評価本体 2.5.5.2.2.10 項参照）。
- 日本人と欧米人の間で成長曲線を比較した場合、12 歳以上 18 歳未満において民族間で用量調整が必要となるほどの体格差はない（CDC 2000、2024 年度 学校保健統計調査）。
- 小児喘息の治療においても MDI 製剤を含む吸入薬の使用が推奨されており（JPGL 2023）、12 歳以上の喘息患者であれば、吸入デバイスの使用方法を理解し、正しく使用することが可能である。

2.5.6　日本人喘息患者におけるベネフィット・リスク評価

JGL 2024 の治療ステップ 3 及び 4 のコントロール不良な喘息患者に対する現在の治療選択肢は限られている。日本において、成人の喘息治療薬として承認されている 3 剤配合剤（テリルジー、エナジア）はいずれも DPI 製剤である。また、12 歳以上の小児喘息患者に対して承認されている 3 剤配合剤はない。このため、成人喘息患者及び 12 歳以上の小児喘息患者に対する新たな治療選択肢が求められている。

JGL2024 の治療ステップ 3 及び 4 のコントロール不良な喘息患者（12 歳以上の小児及び成人）を対象にした KALOS 試験及び LOGOS 試験では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg は ICS/LABA 対照薬である BFF MDI と比較して統計学的に有意な肺機能の改善を示し、また重度の喘息増悪に対する数値的改善を示した。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の忍容性は良好であり、BFF MDI の安全性プロファイルと同様であることが示された。KALOS 試験から得られた日本人集団の結果で、喘息患者における BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の有効性及び安全性プロファイルに民族差が存在することを示唆する結果は認められなかったことから、KALOS 試験及び LOGOS 試験の全体集団で示された BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人集団においても期待できる。

以上より、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg は日本人喘息患者（12 歳以上の小児及び成人）にとって、新たな喘息治療の重要な選択肢となりうる。

2.5.7　参考文献

CDC 2000

Department of Health and Human Services. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. Available at: https://www.cdc.gov/growthcharts/2000growthchart-us.pdf. Accessed on 19 Aug 2025.

GINA 2024

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2024. Available at: https://ginasthma.org/2024-report/. Accessed on 19 Aug 2025.

JGL 2024

喘息予防・管理ガイドライン 2024. 喘息予防・管理ガイドライン 2024 作成委員会作成；協和企画編集・制作；2024.

JPGL 2023

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 一般社団法人日本小児アレルギー学会作成；協和企画；2023.

Szefler 2002

Szefler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002;109(3):410-8.

令和 5 年（2023）患者調査

厚生労働省．令和 5 年 患者調査－傷病分類編（傷病別年次推移表）．

Available at: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r05syobyo.pdf. Accessed on 19 Aug 2025.

2024 年度 学校保健統計調査

文部科学省．2024 年度 学校保健統計調査.

Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?tclass=000001014499&cycle=0. Accessed on 19 Aug 2025.