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：■

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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
本概要で参照する試験 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 緒言 5
2.7.1.1.1.1 BGF MDI の有効成分 5
2.7.1.1.1.1.1 ブデソニド 5
2.7.1.1.1.1.2 グリコピロニウム 5
2.7.1.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩 5
2.7.1.1.1.2 投与剤形、投与経路、及び用法・用量 5
2.7.1.1.2 BGF MDI の *in vitro* 試験 7
2.7.1.1.3 第 I 相生物薬剤学試験 9
2.7.1.1.4 分析法 9
2.7.1.1.4.1 製剤評価に用いた分析法 9
2.7.1.1.4.2 生体試料中薬物濃度測定法 9
2.7.1.1.4.2.1 ホルモテロール／グリコピロニウム 10
2.7.1.1.4.2.2 ブデソニド 10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1 KALOS 試験 10
2.7.1.2.1.1 BGF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールの相対バイオアベイラビリティ 11
2.7.1.2.1.1.1 BGF MDI と BFF MDI の比較 11
2.7.1.2.1.1.2 BGF MDI と Symbicort pMDI の比較 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4 付録 13
2.7.1.4.1 臨床試験一覧表 13
2.7.1.4.2 分析法の要約 15

表目次

表 1 治験薬（実薬対照薬）に関する情報 6
表 2 *In vitro* での製剤比較に用いた KALOS 試験及び LOGOS 試験における BFF MDI ロットの要約 7
表 3 *In vitro* での製剤比較に用いた KALOS 試験及び LOGOS 試験における BGF MDI（160/14.4/4.8 µg 及び 160/7.2/4.8 µg）ロットの要約 8
表 4 KALOS 試験に用いた生体試料中薬物濃度測定法のバリデーション報告書 9

表 5　BGF MDI 及び BFF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールの曝露量の比較（KALOS 試験）　11
表 6　BGF MDI 及び Symbicort pMDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールの曝露量の比較（KALOS 試験）　12
表 7　2.7.1 項の記述に関係するバイオアベイラビリティデータを取得した臨床試験　14
表 8　生体試料中薬物濃度測定法の要約　15
表 9　生体試料中薬物濃度測定法の変遷　15
表 10　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約　17
表 11　ブデソニドの分析性能の要約　23

略語及び専門用語一覧表

本概要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）
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
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
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
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
LSM	least square mean	最小二乗平均
PK	pharmacokinetic	薬物動態
pMDI	pressurized metered-dose inhaler	加圧定量噴霧式吸入器

本概要で参照する試験

試験一覧及び第 5 部の添付先

Study	Title	Location in module 5
KALOS[a] (D5982C00007)	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel Group, Multicenter 24 to 52 Week Variable Length Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (MDI) relative to Budesonide and Formoterol Fumarate MDI and Symbicort® Pressurized MDI in Adults and Adolescent Participants with Inadequately Controlled Asthma (KALOS)	Module 5.3.5.1

[a] The pivotal studies KALOS and LOGOS (D5982C00008) both support the registration of BGF MDI 320/28.8/9.6 μg; however, only KALOS contains a PK sub-study which contributes with relative bioavailability data summarised in this document.

BGF MDI = Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; PK = pharmacokinetic

2.7.1.1　背景及び概観

BGF MDI（ビレーズトリ®エアロスフィア®）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。アストラゼネカ社（申請者）は、コントロール不良な喘息患者の治療薬として BGF MDI の開発を進めている。製造販売承認申請における製品開発の根拠については、概括評価本体 2.5.1 項を参照のこと。

コントロール不良な喘息患者を対象とした BGF MDI の有効性及び安全性を評価する臨床プログラムは、2 つの主要な第 III 相試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）で構成された。KALOS 試験の 12 時間 PK サブスタディのみで薬物動態を評価した。本概要（2.7.1 項）では、KALOS 試験での相対バイオアベイラビリティ評価結果及び関連する生体試料中薬物濃度測定法について述べる。また、両第 III 相試験で使用した BGF MDI と対照薬剤（BFF MDI 及び Symbicort pMDI）間、及び用量の異なる 2 種の BGF MDI（160/14.4/4.8 µg 及び 160/7.2/4.8 µg）間での *in vitro* 比較について関連する分析法とともに示す。

参考情報である BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の相対バイオアベイラビリティ評価結果は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.1 項に記載されている。

2.7.1.1.1　緒言

2.7.1.1.1.1　BGF MDI の有効成分

2.7.1.1.1.1.1　ブデソニド

ブデソニドは、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。

2.7.1.1.1.1.2　グリコピロニウム

グリコピロニウムは、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。

2.7.1.1.1.1.3　ホルモテロールフマル酸塩

ホルモテロールフマル酸塩は、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。

2.7.1.1.2　投与剤形、投与経路、及び用法・用量

BGF MDI は、表 1 に示す用量及び剤形にて、1 回 2 吸入を 1 日 2 回経口吸入投与する。表 1 には主要な第 III 相試験で使用された実薬対照薬も示す。

表 1　　治験薬（実薬対照薬）に関する情報

	BGF MDI (budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate)		BFF MDI (budesonide/formoterol fumarate)	Symbicort pMDI (budesonide/formoterol fumarate)
Dosing Regimen	320/28.8/9.6 µg BID	320/14.4/9.6 µg BID	320/9.6 µg BID	320/9 µg BID
Strength per actuation	160/14.4/4.8 µg	160/7.2/4.8 µg	160/4.8 µg	160/4.5 µg
Actuations/canister	120 inhalations	120 inhalations	120 inhalations	120 inhalations
Product formulation	Suspension with micronized budesonide, micronized glycopyrronium bromide, and micronized formoterol fumarate crystals co-suspended with spray-dried porous particles (consisting of 1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and calcium chloride) in an HFA propellant.		Suspension with micronized budesonide and micronized formoterol fumarate crystals co-suspended with spray-dried porous particles (consisting of 1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and calcium chloride) in an HFA propellant.	Suspension with micronized budesonide and formoterol fumarate dihydrate cosuspended with Povidone K25, PEG, and HFA propellant.
Product configuration	Coated aluminium canister fitted with a metering valve, a plastic actuator, and a dose indicator. The product is foil overwrapped with desiccant.			Coated aluminium canister fitted with a metering valve, a plastic actuator, and a dose indicator.

BFF MDI = budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol; BGF MDI = Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; BID = bis in die (twice daily); HFA = hydrofluoroalkane; PEG = polyethylene glycol; pMDI = pressurized metered dose inhaler

2.7.1.1.2　BGF MDI の *in vitro* 試験

本申請では、*in vitro* 試験にて、主要な第 III 相試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）に用いた BGF MDI と対照薬剤（BFF MDI）を比較した。Symbicort pMDI との比較は、使用したデバイスが異なるため実施しなかった。BGF MDI の低用量製剤（160/7.2/4.8 µg）と配合成分である各単剤との比較は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.1 項に記載されている。

3 剤配合剤（BGF MDI）と 2 剤配合剤（BFF MDI）の *in vitro* での製剤学的類似性について検討するため、BGF MDI 及び BFF MDI を KALOS 試験及び LOGOS 試験に用いたロット（表 2 及び表 3）間で比較した。*In vitro* での製剤性能を比較することによって、グリコピロニウムの配合による影響が生じるかを評価した。

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

表 2　*In vitro* での製剤比較に用いた KALOS 試験及び LOGOS 試験における BFF MDI ロットの要約

Batch	Production site	Scale (kg)	Manufacturing date	Batch purpose(s)
[redacted]	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS

BFF MDI = budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol

表 3　　*In vitro* での製剤比較に用いた KALOS 試験及び LOGOS 試験における BGF MDI（160/14.4/4.8 µg 及び 160/7.2/4.8 µg）ロットの要約

Batch	Strength	Production site	Scale (kg)	Manufacturing date	Batch purpose(s)
[redacted]	160/14.4/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	160/14.4/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	160/14.4/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	160/14.4/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	160/7.2/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	160/7.2/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	160/7.2/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS
[redacted]	160/7.2/4.8 µg	AZDP	[redacted]	[redacted]20[redacted]	KALOS/LOGOS

BGF MDI = Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol

2.7.1.1.3　第 I 相生物薬剤学試験

喘息の効能又は効果追加に際して、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 試験には、製剤間の相対バイオアベイラビリティのデータを取得した 12 時間 PK サブスタディが含まれている（2.7.1.2.1 項）。BGF MDI の第 I 相生物薬剤学試験の試験デザイン、目的、及び結果の詳細は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.1.1.4　分析法

2.7.1.1.4.1　製剤評価に用いた分析法

送達量均一性及び空気力学的粒度分布の試験は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.1 項に記載の、過去に開発・バリデートされた方法にて実施した。

2.7.1.1.4.2　生体試料中薬物濃度測定法

ヒト血漿中ホルモテロール、グリコピロニウム、及びブデソニド濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定した。検体の分析は、[redacted]（米国[redacted]、[redacted]/[redacted]/[redacted]）が実施した。BGF MDI の臨床試験で使用された生体試料中薬物濃度測定法の開発及びバリデーションの詳細は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.1.1.4.2 項に記載されている。

本概要全体に示すように、実際に分析されたのはグリコピロニウムであるが、多くのバリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度測定報告書では、分析対象物質がグリコピロレートと記載されていることに留意が必要である。

KALOS 試験で検体分析に使用した生体試料中薬物濃度測定法を表 8 に要約する。

生体試料中薬物濃度測定法の変遷及び分析性能の評価結果を表 9～表 11 に要約する。

分析法バリデーション報告書添付先を表 4 に示す。

表 4　KALOS 試験に用いた生体試料中薬物濃度測定法のバリデーション報告書

Title	Location
Method Validation Report TSLR14-053	既提出
Method Validation Report Addendum 1 Amendment 1, TSLR14-053	
Method Validation Report Addendum 2 Amendment 1, TSLR14-053	
Method Validation Report Addendum 3, TSLR14-053	See Module 5.3.1.4
Method Validation Report Addendum 4, TSLR14-053	
Method Validation Report Addendum 5, TSLR14-053	
Method Validation Report Addendum 6, TSLR14-053	
Method Validation Report TSLR13-225	既提出
Method Validation Report Addendum 1, TSLR13-225	
Method Validation Report Addendum 2, TSLR13-225	See Module 5.3.1.4
Method Validation Report Addendum 3, TSLR13-225	

2.7.1.1.4.2.1　ホルモテロール／グリコピロニウム

ヒト血漿中ホルモテロール及びグリコピロニウム濃度は、過去に開発・バリデートされた測定法を用いて同時測定した（COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 5.3.1.4 項 TSLR14-053 試験参照）。詳細は COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.1.1.4.2.1 項に記載されている。

元の分析法バリデーション報告書で報告したように、測定に影響するような検体の溶血による干渉は認められなかった（5.3.1.4 項 TSLR14-053 試験 Addendum 4 参照）。検量線の重み付けを $1/x^2$ に変更した（5.3.1.4 項 TSLR14-053 試験 Addendum 3 参照）。

真度及び精度を含む分析法バリデーションパラメータの要約を表 10 に示す。本測定法は、十分な感度及び特異性を有しており、直線性、真度、精度、感度、及び特異性に関する基準を満たした。

KALOS 試験の実検体の分析でも十分な分析性能が示された。提出済みの生体試料中の長期保存安定性のデータは、KALOS 試験での検体保存期間をカバーしていた。

2.7.1.1.4.2.2　ブデソニド

ヒト血漿中ブデソニド濃度は、過去に開発・バリデートされた測定法を用いて測定した（5.3.1.4 項 TSLR13-225 試験及び TSLR13-225 試験 Addendum 1 参照）。詳細は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.1.1.4.2.2 項に記載されている。

血漿中ブデソニドの安定性は、室温で解凍した場合は凍結融解サイクル 7 回まで、氷上で解凍した場合は凍結融解サイクル 8 回まで、室温下作業台上では 25 時間まで、-70℃では 1091 日間まで延長された（5.3.1.4 項 TSLR13-225 試験 Addendum 2 及び Addendum 3 参照）。元の分析法バリデーション報告書で報告したように、測定に影響するような検体の溶血による干渉は認められなかった（5.3.1.4 項 TSLR13-225 試験 Addendum 3 参照）。

本測定法の真度及び精度を含む分析法バリデーションパラメータの要約を表 11 に示す。本測定法は、十分な感度及び特異性を有しており、直線性、真度、精度、感度、及び特異性に関する基準を満たした。

KALOS 試験の実検体の分析でも十分な分析性能が示された。提出済みの生体試料中の長期保存安定性のデータは、KALOS 試験での検体保存期間をカバーしていた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

喘息の効能又は効果追加に際して、新たな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 試験には、相対バイオアベイラビリティのデータを取得した 12 時間 PK サブスタディが含まれていた（表 7）。12 時間 PK サブスタディの目的は、ブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの定常状態における薬物動態を明らかにすることであった。KALOS 試験の記述的要約は 2.7.3 項に示す（2.7.3.2.2 項参照）。薬物動態の解析方法の詳細は、統計解析計画書に示す（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 参照）。

2.7.1.2.1　KALOS 試験

本項に示した定常状態における薬物動態パラメータの並行群間比較は、生物学的同等性を判定するための検出力を備えておらず、判定基準を事前に規定していなかった。本項に示した比較は記述的なものである。

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

2.7.1.2.1.1.1 BGF MDI と BFF MDI の比較

BGF MDI の両用量（320/28.8/9.6 µg 及び 320/14.4/9.6 µg）と BFF MDI 320/9.6 µg を比較したところ、BGF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} の幾何 LSM は BFF MDI 投与時と比較して高かった（表 5）。

全体として、いずれの用量の BGF MDI 投与時でも、ブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量は、BFF MDI 投与時と比較して高かった。

表 5 BGF MDI 及び BFF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールの曝露量の比較（KALOS 試験）

Parameter	Group	n	Geometric LSM	95% CI	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg	
					Ratio	90% CI
Budesonide						
C_{max} (pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	29	589.0	449.5, 771.9	119.2669	88.7274, 160.3180
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	36	777.0	609.6, 990.4	157.3393	119.0999, 207.8563
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 42	41	493.9	393.4, 619.9		
$AUC_{0\text{-}12}$ (h*pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	25	2666	2031, 3499	125.0591	93.2737, 167.6762
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	36	3201	2552, 4015	150.1535	115.2160, 195.6854
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 42	38	2132	1710, 2658		
Formoterol						
C_{max} (pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	24	12.67	9.039, 17.76	149.3718	103.0261, 216.5658
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	34	12.26	9.235, 16.29	144.5974	103.0895, 202.8181
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 42	33	8.481	6.359, 11.31		
$AUC_{0\text{-}12}$ (h*pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	21	73.50	55.29, 97.71	135.2770	98.7074, 185.3952
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	31	75.81	59.97, 95.82	139.5179	104.9573, 185.4586
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 42	28	54.34	42.46, 69.53		

Result based on analysis of variance (ANOVA) of log transformed PK parameter with treatment as fixed effects. LS mean and corresponding 95% CI are back-transformed to geometric mean ratio and corresponding CI.

CI Confidence interval; LS Least-squares; n Number of subjects in analysis; N Number of subjects per treatment group.

Source: Table 14.2.18.7, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

2.7.1.2.1.1.2　BGF MDI と Symbicort pMDI の比較

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と Symbicort pMDI 320/9 µg を比較したところ、BGF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM は Symbicort pMDI 投与時と比較して高かった（表 6）。

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と Symbicort pMDI 320/9 µg を比較したところ、ブデソニドの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何 LSM は BGF MDI 投与時と Symbicort pMDI 投与時で同程度であった。ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} は Symbicort pMDI 投与時と比較して BGF MDI 投与時で高かった（表 6）。

全体として、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 投与時のブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量は、Symbicort pMDI 投与時と比較して高かった。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 投与時の全身曝露量は Symbicort pMDI 投与時と比較して、ブデソニドでは同程度であり、ホルモテロールでは高かった。

表 6　BGF MDI 及び Symbicort pMDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールの曝露量の比較（KALOS 試験）

Parameter	Group	n	Geometric LSM	95% CI	Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
					Ratio	90% CI
Budesonide						
C_{max} (pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	29	589.0	449.5, 771.9	94.2541	68.2380, 130.1889
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	36	777.0	609.6, 990.4	124.3418	91.4557, 169.0534
	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 33	28	624.9	474.6, 822.8		
AUC_{0-12} (h*pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	25	2666	2031, 3499	111.5034	81.5092, 152.5352
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	36	3201	2552, 4015	133.8777	100.4831, 178.3707
	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 33	28	2391	1849, 3092		
Formoterol						
C_{max} (pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	24	12.67	9.039, 17.76	166.3802	113.1945, 244.5557
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	34	12.26	9.235, 16.29	161.0622	113.1185, 229.3260
	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 33	28	7.614	5.570, 10.41		
AUC_{0-12} (h*pg/mL)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	21	73.50	55.29, 97.71	149.9650	108.5526, 207.1762
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	31	75.81	59.97, 95.82	154.6663	115.3296, 207.4199
	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 33	25	49.01	37.76, 63.63		

Result based on analysis of variance (ANOVA) of log transformed PK parameter with treatment as fixed effects. LS mean and corresponding 95% CI are back-transformed to geometric mean ratio and corresponding CI.
CI Confidence interval; LS Least-squares; n Number of subjects in analysis; N Number of subjects per treatment group.
Source: Table 14.2.18.7, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

コントロール不良な喘息患者におけるバイオアベイラビリティは、主要な第 III 相試験である KALOS 試験にて評価されたため、KALOS 試験の結果を 2.7.1.2 項に示した。試験間で相対バイオアベイラビリティを比較することはできなかった。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 臨床試験一覧表

喘息の効能又は効果追加に際して、新たな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 試験には、製剤間の相対バイオアベイラビリティのデータを取得した 12 時間 PK サブスタディが含まれている。BGF MDI の第 I 相生物薬剤学試験の詳細は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

表 7　　2.7.1 項の記述に関係するバイオアベイラビリティデータを取得した臨床試験

Study number	Study title	Study treatment batch numbers
KALOS (D5982C00007)	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel Group, Multicenter 24 to 52 Week Variable Length Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (MDI) relative to Budesonide and Formoterol Fumarate MDI and Symbicort® Pressurized MDI in Adults and Adolescent Participants with Inadequately Controlled Asthma (KALOS)	See KALOS CSR, Module 5.3.5.1

CSR = Clinical Study Report

2.7.1.4.2　分析法の要約

表 8　生体試料中薬物濃度測定法の要約

Protocol No./CSR No.	Analytical site/Study No.	Biomatrix (anti-coagulant)	LLOQ (analyte)	Method ID No.	Validation report No./Sponsor report No.	Bioanalytical report No.
KALOS (D5982C00007)	[redacted] 8451-340	Plasma (K_2EDTA)	1.00 pg/mL (formoterol) 1.00 pg/mL (glycopyrronium) 3.00 pg/mL (budesonide)	TSLM14053 TSLM13225	TSLR14-053 TSLR13-225	8451-340

Links to each report are presented in Appendix Table 9 (Bioanalytical Method Life Cycle Information).

The analyte is referred to as glycopyrrolate in the various validation and bioanalytical reports, although glycopyrronium is the actual species analysed as indicated throughout this summary.

CSR = Clinical Study Report; LLOQ = lower limit of quantification; No. = number

表 9　生体試料中薬物濃度測定法の変遷

	Method validation (TSLR14-053)	Method validation (TSLR13-225)	Clinical Study KALOS (D5982C00007, 8451-340)
Analyte	Formoterol Glycopyrronium	Budesonide	Formoterol Glycopyrronium Budesonide
Validation type	Full validation	Full validation	In-study
eCTD reference number	See Module 1 for details		
Method ID	TSLM14053	TSLM13225	TSLM14053 TSLM13225
Duration of time method is in use	20[redacted]-today	20[redacted]-today	20[redacted]-today
Bioanalytical site	[redacted], [redacted], [redacted], USA	[redacted], [redacted], [redacted], USA	[redacted], [redacted], [redacted], USA

表 9　　生体試料中薬物濃度測定法の変遷

	Method validation (TSLR14-053)	Method validation (TSLR13-225)	Clinical Study KALOS (D5982C00007, 8451-340)
Matrix	K_3EDTA plasma	K_3EDTA plasma	K_2EDTA plasma
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Format	Sample preparation: solid-phase extraction	Sample preparation: solid-phase extraction	Sample preparation: solid-phase extraction
Stock reference, lot number, expiration date	Formoterol: Lot [redacted] (Expiration dates [redacted], [redacted], [redacted]), Lot [redacted] (Expiration date [redacted]) Glycopyrronium: Lot [redacted] (Expiration dates [redacted], [redacted])	Budesonide: Lot [redacted] (Expiration date [redacted]), Lot [redacted] (Expiration date [redacted]), Lot [redacted] (Expiration date [redacted])	Formoterol: Lot [redacted] (Expiration date [redacted]) Glycopyrronium: Lot [redacted] (Expiration date [redacted]) Budesonide: Lot [redacted] (Expiration date [redacted]), [redacted] (Expiration date [redacted])
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	Formoterol: 1.00 to 200 pg/mL Glycopyrronium: 1.00 to 200 pg/mL	Budesonide: 3.00 to 500 pg/mL	Formoterol: 1.00 to 200 pg/mL Glycopyrronium: 1.00 to 200 pg/mL Budesonide: 3.00 to 500 pg/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Asthma
Link to reports and applicable amendments	See TSLR14-053 Method Validation Report and Addendum 1 Amendment 1 and Addendum 2 Amendment 1 TSLR14-053 Method Validation Reports in Module 5.3.1.4 in the original COPD submission See, Addendum 3, Addendum 4, Addendum 5, and Addendum 6 TSLR14-053 Method Validation Reports, Module 5.3.1.4	See TSLR13-225 Method Validation Report and Addendum 1, TSLR13-225 Method Validation Report in Module 5.3.1.4 in the original COPD submission See Addendum 1 and Addendum 2, TSLR13-225 Method Validation Reports, Module 5.3.1.4	See KALOS CSR Bioanalytical Report 8451-340, Module 5.3.5.1

表 9　　生体試料中薬物濃度測定法の変遷

	Method validation (TSLR14-053)	Method validation (TSLR13-225)	Clinical Study KALOS (D5982C00007, 8451-340)
Synopsis of amendment history	Addendum 1 Amendment 1: additional F/T stability, benchtop stability, and long-term storage stability. Addendum 2 Amendment 1: additional F/T stability, benchtop stability, and long-term matrix storage stability. Addendum 3: validation updated to regression model $1/x^2$ Addendum 4: additional solution stability bench-top and haemolysis Addendum 5: validation of low-binding plate and additional stock solution stability Addendum 6: additional solution stability	Addendum 1: additional F/T stability, extract stability, and long-term storage stability. Addendum 2: additional F/T stability, extract stability, and long-term matrix storage stability. Addendum 3: additional F/T stability, matrix bench-top stability, solution stability, matrix frozen stability, haemolysis, and interference test with albuterol.	NA

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CSR = Clinical Study Report; eCTD = electronic Common Technical Document; F/T = freeze thaw; ID = identification; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification

表 10　　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	**TSLR14-053 Method Validation Report:** Quantitative Determination of Formoterol and Glycopyrrolate in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission) **TSLR14-053 Addendum 1 Method Validation Report Amendment 1:** Method Validation Addendum Report: Quantitative Determination of Formoterol and Glycopyrrolate in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (This report supersedes the report issued [redacted]) (see Addendum 1 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission) **TSLR14-053 Addendum 2 Method Validation Report Amendment 1:** Method Validation Addendum Report: Quantitative Determination of Formoterol and Glycopyrrolate in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (This report supersedes the report issued [redacted]) (see Addendum 2 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission)

表 10　　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約

	TSLR14-053 Addendum 3 Method Validation Report: Method Validation Report: Quantitative Determination of Formoterol and Glycopyrrolate in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see Addendum 3, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4) **TSLR14-053 Addendum 4 Method Validation Report:** Method Validation Report: Quantitative Determination of Formoterol and Glycopyrrolate in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see Addendum 4, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4) **TSLR14-053 Addendum 5 Method Validation Report:** Method Validation Report: Quantitative Determination of Formoterol and Glycopyrrolate in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see Addendum 5, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4) **TSLR14-053 Addendum 6 Method Validation Report:** Method Validation Report: Quantitative Determination of Formoterol and Glycopyrrolate in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see Addendum 6, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4)
Method description	**TSLM14053:** A method was validated for measuring formoterol and glycopyrrolate simultaneously in human plasma (K_3EDTA). Samples were analysed using a 500 µL aliquot volume and a solid-phase extraction procedure followed by LC-MS/MS. Formoterol and glycopyrrolate concentrations were calculated with a 1/x linear regression over a concentration range of 1.00 to 200 pg/mL using formoterol-d_6 and glycopyrrolate-d_3 as IS. An API 6500 was operated in the SRM mode under optimized conditions for detection of formoterol, glycopyrrolate, formoterol-d_6 and glycopyrrolate-d_3 positive ions formed by electrospray ionization.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Human Plasma, K_3EDTA Reference material: formoterol dihydrate and glycopyrrolate iodide Calibration standard concentrations: Formoterol: 1, 2, 5, 10, 60, 120, 180 and 200 pg/mL Glycopyrrolate: 1, 2, 5, 10, 60, 120, 180 and 200 pg/mL
Validated assay range	Formoterol: 1 pg/mL-200 pg/mL Glycopyrrolate: 1 pg/mL-200 pg/mL
Materials used for QCs and concentration	Human Plasma, K_3EDTA Reference material: Formoterol dihydrate and glycopyrrolate iodide QC levels: Formoterol: 1, 3, 15, 80 and 160 pg/mL Glycopyrrolate: 1, 3, 15, 80 and 160 pg/mL
MRDs	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear 1/x (Regression model $1/x^2$ was reported later in Addendum 3, TSLR14-053)

表 10　　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Formoterol: Glycopyrrolate:	 8 8	See Table 2 and Table 26, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Formoterol: Glycopyrrolate:	 -1.6 to 3.0% -2.6 to 2.0%	See Table 2 and Table 26, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Formoterol: Glycopyrrolate:	 ≤12.0% ≤6.1%	See Table 2 and Table 26, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs formoterol: QC for glycopyrronium:	 -4.7 to -0.1% -4.7 to 0.3%	See Table 3 and Table 27, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Inter-batch %CV QCs for formoterol: QCs for glycopyrronium:	 ≤2.7% ≤2.0%	See Table 3 and Table 27, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Total error QCs:	 NA	 NA
Selectivity and matrix effect	Six different lots tested. No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest. MF Formoterol: low: MF = 0.864, IS = 0.861, IS Normalized MF:1.00 Formoterol: high: MF = 0.869, IS = 0.868, IS Normalized MF:1.00 Glycopyrrolate low: MF = 0.960, IS = 0.888, IS Normalized MF:1.08 Glycopyrrolate low: MF = 0.897, IS = 0.889, IS Normalized MF:1.01 Fourteen lots tested for selectivity and reported in Addendum 2 Amendment 1. No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest.		See Section 7.5-7.6, Figure 5-10, Figure 17-22, Table 7-9, and Table 31-33, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 8 and Figure 1-28, Addendum 2 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.

表 10　　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約

Interference and specificity	Single lot tested. No significant interference found at the retention time of interest for analyte only samples and IS only samples. Interference test for budesonide met the acceptance criteria.	See Section 7.7, Figure 11-12, Figure 23-24, Table 10, and Table 34, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Haemolysis effect	Single lot tested. No significant impact in samples evaluated with up to 2% haemolysis (completed in Addendum 4, TSLR14-053).	See Section 7.14, Table 23, and Table 49, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 4.4, Table 6.10, and Table 6.11, Addendum 4, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4.
Lipemic effect	Single lot tested. No significant impact in samples with hyperlipidaemia.	See Section 7.15, Table 20, and Table 50, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Dilution linearity and hook effect	Ability to dilute: 800 pg/mL (dilution factor = 10) Dilution linearity 8000 pg/mL (dilution factor = 100)	See Section 7.3, Table 5-6, and Table 29-30, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.

表 10　　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約

Bench-top/process stability	**Formoterol:** Bench-top: 6 h at RT and at 5°C Bench-top: 7 h at 5°C (reported in Addendum 2 Amendment 1) Bench-top (spiked with budesonide): 6 h at RT and 25 h on wet ice Extract stability: 67 h at 5°C RR: 167 h at 5°C Whole blood stability: 2 h at RT and at 5°C Whole blood stability (spiked with budesonide): 2 h at RT and on wet ice **Glycopyrrolate:** Bench-top: 6 h at RT and at 5°C Bench-top: 6.5 h at 5°C (reported in Addendum 1 Amendment 1) Bench-top (spiked with budesonide): 25 h at RT and on wet ice Extract stability: 67 h at 5°C RR: 167 h at 5°C Whole blood stability: 2 h at RT and at 5°C Whole blood stability (spiked with budesonide): 2 h at RT and on wet ice	See Section 7.10-7.13, Table 17, Table 20-22, Table 43, and Table 46-48, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 7 and Table 2, Addendum 1 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 10 and Table 2, Addendum 2 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
F/T stability	**Formoterol:** 4 cycles, stored at -70°C and thawed in an ice bath 6 cycles (spiked with Budesonide), stored at -10 to -30°C or -60 to -80°C **Glycopyrrolate:** 4 cycles, stored at -70°C and thawed in an ice bath 6 cycles F/T stability at 5°C confirmed for both analytes at a later stage, reported in Addendum 1 Amendment 1 and Addendum 2 Amendment 1 6 cycles (spiked with Budesonide), stored at -10 to -30°C or -60 to -80°C	See Section 7.10, Table 16, and Table 42, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 6 and Table 1, Addendum 1 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 9 and Table 1, Addendum 2 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.

表 10　　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約

Long-term storage	**Formoterol:** 42 days at -20°C and 103 days at -70°C 191 days (spiked with Budesonide) at -60 to -80°C **Glycopyrrolate:** 42 days at -20°C and 103 days at -70°C 191 days (spiked with Budesonide) at -60 to -80°C Long-term stability for up to 1138 days at -70°C confirmed for both analytes and reported in Addendum 2	See Section 7.10, Table 18-19, and Table 44-45, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 11 and Table 4-6, Addendum 2 Amendment 1, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Parallelism	NA	NA
Carry over	**Formoterol:** Carryover greater than acceptable limits detected. **Glycopyrrolate:** Carryover greater than acceptable limits detected. The policy for Tandem is to evaluate carryover in all sample analysis runs and any adverse effects on study sample data are assessed appropriately.	See Section 7.4 and Section 8, TSLR14-053 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Method performance in KALOS (see KALOS CSR Bioanalytic Report 8451-340 (D5982C00007), Module 5.3.5.1)		
Assay passing rate	Formoterol: 17 of 20 runs met acceptance criteria Glycopyrrolate: 14 of 16 runs met acceptance criteria	See Section 1 and Table 9.1, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1
Standard curve performance	Formoterol: Cumulative bias range: -2.2 to 2.6% Cumulative precision: ≤8.7% Glycopyrrolate: Cumulative bias range: -4.5 to 5.4% Cumulative precision: ≤4.6%	See Table 9.6 and Table 9.7, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1
QC performance	Formoterol: Cumulative bias range: -0.8 to 2.0% Cumulative precision: ≤12.2% Glycopyrrolate: Cumulative bias range: 0.0 to 4.7% Cumulative precision: ≤13.6%	See Table 9.12 and Table 9.13, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

表 10　　ホルモテロール及びグリコピロニウムの分析性能の要約

Method reproducibility	Formoterol: Not required; assessed in previous studies Glycopyrrolate: Not required; assessed in previous studies	See 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1 See Section 1.4.2.1 in Module 2.7.1 of the original COPD submission.
Study sample analysis/stability	All samples were analysed within 1138 days of established long-term matrix frozen stability at -70°C.	See Section 1 and Section 4.4, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CSR = Clinical Study Report; CV = coefficient of variation; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; F/T = freeze/thaw; h = hour; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MF = matrix factor; MRD = minimum required dilution; NA = not applicable; QC = quality control; RR = reinjection reproducibility; RT = room temperature; SRM = selected reaction monitoring; ULOQ = upper limit of quantification

表 11　　ブデソニドの分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	**TSLR13-225 Method Validation Report:** Quantitative Determination of Budesonide In Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission) **TSLR13-225 Addendum 1 Method Validation Report:** Quantitative Determination of Budesonide In Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see Addendum 1, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission) **TSLR13-225 Addendum 2 Method Validation Report:** Quantitative Determination of Budesonide In Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see Addendum 2, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4) **TSLR13-225 Addendum 3 Method Validation Report:** Quantitative Determination of Budesonide In Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (see Addendum 3, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4) **8355-474 Method Validation Report:** Validation of a Method for the Determination of Budesonide in Human Plasma by LC/MS/MS (see 8355-474 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission) **8355-474 Addendum 1 Method Validation Report:** Validation of a Method for the Determination of Budesonide in Human Plasma by LC/MS/MS (see Addendum 1, 8355-474 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission)
Method description	**TSLM13225:** A method was validated for measuring budesonide in human plasma (K_3EDTA). Samples were analysed using a 500 µL aliquot volume and a solid-phase extraction procedure followed by LC/MS/MS. Budesonide concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 3.00 to 500 pg/mL using budesonide-d_8 as an IS. An API 6500 was operated in the SRM mode under optimized conditions for detection of budesonide and budesonide-d_8 positive ions formed by electrospray ionization.

表 11　　ブデソニドの分析性能の要約

Materials used for standard calibration curve and concentration	Human Plasma, K_3EDTA Reference material: budesonide Calibration standard concentrations: Budesonide: 3.00, 6.00, 12.5, 50.0, 100, 250, 450 and 500 pg/mL		
Validated assay range	3.00 to 500 pg/mL		
Materials used for QCs and concentration	Human Plasma, K_3EDTA Reference material: Budesonide QC levels: Budesonide: 3.00, 9.00, 40.0, 200 and 400 pg/mL		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	NA		
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	See Table 2, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Budesonide:	-2.0 to 4.0%	See Table 2, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Budesonide:	≤9.0%	See Table 2, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.

表 11　　ブデソニドの分析性能の要約

Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs for budesonide:	-5.0 to -0.4%	See Table 3, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Inter-batch %CV QCs for budesonide:	≤8.1%	See Table 3, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
	Total error QCs for budesonide:	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Six different lots tested. No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest. MF Budesonide low: MF = 0.688, IS = 0.691, IS Normalized MF:1.00 Budesonide high: MF = 0.736, IS = 0.744, IS Normalized MF:0.991		See Section 7.5-7.6, Figure 5-10, and Table 7-8, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Interference and specificity	Single lot tested. No significant interference found at the retention time of interest for analyte only samples and IS only samples. Quantitation of budesonide is not impacted by the co-administered compounds (formoterol [100 pg/mL], glycopyrrolate [100 pg/mL]) when present at the specified concentrations. Quantitation of budesonide is not impacted by albuterol when present at 20,000 pg/mL concentration.		See Section 7.7, Figure 11-12, and Table 10, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 4.2, Figure 1, and Table 5, Addendum 3, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4.
Hemolysis effect	Single lot tested. No significant impact in samples evaluated with up to 2% haemolysis.		See Section 7.13 and Table 19, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 4.3 and Table 6, Addendum 3, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4.
Lipemic effect	Single lot tested. No significant impact in samples with hyperlipidaemia.		See Section 7.14 and Table 20, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.

表 11　　ブデソニドの分析性能の要約

Dilution linearity and hook effect	Ability to dilute: 4000 pg/mL (dilution factor 10) Dilution linearity 50,000 pg/mL (dilution factor = 200)	See Section 7.3, Table 5, and Table 6, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Bench-top/process stability	Bench-top: 6 h at 5°C Bench-top: 25 h at RT (Addendum 3) Bench-top (spiked with formoterol and glycopyrrolate): 8 h at RT and 24 h on wet ice (reported in 8355-474) Extract stability: 47 h at RT Extract stability: 115 h at RT (Addendum 1) RR: 147 h at RT Whole blood stability: 2 h at RT and 5°C Whole blood stability (spiked with formoterol and glycopyrrolate): 2 h at RT and on wet ice (reported in 8355-474)	See Section 7.9-7.11, Table 14, and Table 16-18, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 9 and Table 8, Addendum 1, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 4.5 and Table 10, Addendum 3, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4. See Section 4.17 and 4.21, Table 7.21 and Table 7.23, 8355-474 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.

表 11　　ブデソニドの分析性能の要約

F/T stability	Budesonide: 4 cycles, stored at -70°C and thawed at 5°C 5 cycles F/T stability, stored at -70°C and thawed at 5°C and at RT confirmed at a later stage, reported in Addendum 1 6 cycles F/T stability, stored at -70°C and thawed on ice 7 cycles F/T stability when thawed at RT confirmed at a later stage, reported in Addendum 2 8 cycles F/T stability when stored at -70°C and thawed on ice reported in Addendum 3 6 cycles F/T stability (spiked with formoterol and glycopyrrolate), stored at -10 to -30°C or -60 to -80°C (reported in 8355-474)	See Section 7.9 and Table 13, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 7 and Table 2-3, Addendum 1, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 4.1 and Table 5-6, Addendum 2, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4. See Section 4.6 and Table 11, Addendum 3, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4. See Section 4.18 and Table 7.22, 8355-474 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Long-term storage	Budesonide: 34 days at -20°C and at -70°C Long-term stability for up to 148 days at -20°C and 392 days at -70°C confirmed at a later stage and reported in Addendum 1. Long term stability for up to 202 days (spiked with formoterol and glycopyrrolate) at -10 to -30°C and -60 to -80°C (reported in 8355-474 Addendum 1) (reported in 8355-474) Long-term stability for up to 1091 days at -70°C confirmed and reported in Addendum 2.	See Section 7.9 and Table 15, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 8 and Table 4-7, Addendum 1, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission. See Section 4.2 and Table 7, Addendum 2, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4. See section 4.4 and Table 7.10, 8355-474 Method Validation Report Addendum 1, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Parallelism	NA	NA

表 11　　ブデソニドの分析性能の要約

Carry over	No carryover of analyte and IS was detected.	See Section 7.4 and Figure 4, TSLR13-225 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 in the original COPD submission.
Method performance in KALOS (see KALOS CSR Bioanalytic Report 8451-340 (D5982C00007), Module 5.3.5.1)		
Assay passing rate	Budesonide: 17 of 19 runs met acceptance criteria	See Section 1 and Table 9.1, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.8 to 2.2% Cumulative precision: ≤8.0%	See Table 9.5, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1
QC performance	Cumulative bias range: -4.3 to 1.5% Cumulative precision: ≤9.6%	See Table 9.11, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1
Method reproducibility	Not required, assessed in previous studies.	See 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1 See Section 1.4.2.2 in Module 2.7.1 of the original COPD submission.
Study sample analysis/stability	All samples were analysed within 1091 days of established long-term matrix frozen stability at -70°C.	See Section1 and Section 4.4, 8451-340, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CSR = Clinical Study Report; CV = coefficient of variation; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; F/T = freeze/thaw; h = hour; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MF = matrix factor; MRD = minimum required dilution; NA = not applicable; QC = quality control; RR = reinjection reproducibility; RT = room temperature; SRM = selected reaction monitoring; ULOQ = upper limit of quantification

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：■

2.7.2　臨床薬理試験
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
本概要で参照する試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 緒言 5
2.7.2.1.1.1 BGF MDI の有効成分 5
2.7.2.1.1.1.1 ブデソニド 5
2.7.2.1.1.1.2 グリコピロニウム 5
2.7.2.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩 5
2.7.2.1.1.2 投与剤形、投与経路、及び用法・用量 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 7
2.7.2.1.2.1 ヒト生体試料試験の概要 7
2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験の概要 7
2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 臨床試験一覧表 7
2.7.2.2.2 個々の試験の記述的要約 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.2.3.1 BGF MDI の薬物動態 11
2.7.2.3.1.1 吸収 11
2.7.2.3.1.1.1 ブデソニド 11
2.7.2.3.1.1.2 グリコピロニウム 12
2.7.2.3.1.1.3 ホルモテロール 13
2.7.2.3.1.2 分布、代謝、及び排泄、並びに反復投与 13
2.7.2.3.2 BGF MDI の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 14
2.7.2.3.3 薬力学 14
2.7.2.4 特別な試験 14

表目次

表 1 治験薬（実薬対照薬）に関する情報 6
表 2 2.7.2 項の記述に関係する臨床試験 8
表 3 ブデソニドの定常状態における薬物動態パラメータ：全患者（薬物動態解析対象集団） 9

表 4　グリコピロニウムの定常状態における薬物動態パラメータ：全患者（薬物動態解析対象集団）..... 10
表 5　ホルモテロールの定常状態における薬物動態パラメータ：全患者（薬物動態解析対象集団）..... 10

図目次

図 1　KALOS 試験における投与群別のブデソニドの定常状態血漿中濃度（pg/mL）の幾何平均値（±gSD）の推移：全患者（線形軸）（薬物動態解析対象集団）. 11
図 2　KALOS 試験における投与群別のグリコピロニウムの定常状態血漿中濃度（pg/mL）の幾何平均値（±gSD）の推移：全患者（線形軸）（薬物動態解析対象集団）..... 12
図 3　KALOS 試験における投与群別のホルモテロールの定常状態血漿中濃度（pg/mL）の幾何平均値（±gSD）の推移：全患者（線形軸）（薬物動態解析対象集団）..... 13

略語及び専門用語一覧表

本概要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）
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
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
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
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
PK	pharmacokinetic	薬物動態
pMDI	pressurized metered-dose inhaler	加圧定量噴霧式吸入器
T_{max}	time of occurrence of maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

本概要で参照する試験

試験一覧及び第 5 部の添付先

Study	Title	Location Module 5
KALOS[a] (D5982C00007)	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel Group, Multicenter 24 to 52 Week Variable Length Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (MDI) relative to Budesonide and Formoterol Fumarate MDI and Symbicort® Pressurized MDI in Adults and Adolescent Participants with Inadequately Controlled Asthma (KALOS)	Module 5.3.5.1

[a] The pivotal studies KALOS and LOGOS (D5982C00008) both support the registration of BGF MDI 320/28.8/9.6 μg; however, only KALOS contains a PK sub-study which contributes with PK data summarised in this document.

BGF MDI = Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; PK = pharmacokinetic

2.7.2.1 背景及び概観

BGF MDI（ビレーズトリ®エアロスフィア®）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。アストラゼネカ社（申請者）は、コントロール不良な喘息患者の治療薬として BGF MDI の開発を進めている。製造販売承認申請における製品開発の根拠については、概括評価本体 2.5.1 項を参照のこと。

BGF MDI に含まれるブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの薬物動態は、健康被験者及び COPD 患者において十分に明らかにされている。本申請では、KALOS 試験で実施した PK サブスタディにおいて、コントロール不良な喘息患者を対象に、BGF MDI 投与後のブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの定常状態における薬物動態を評価することに重点をおいた。コントロール不良な喘息患者を対象とした BGF MDI の有効性及び安全性を評価する臨床プログラムは、2 つの主要な第 III 相試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）で構成された。KALOS 試験のみで薬物動態を評価し、得られたデータを本概要（2.7.2 項）に示す。参考情報である健康被験者及び COPD 患者における BGF MDI の薬物動態及び母集団薬物動態のデータは、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.1.1 緒言

2.7.2.1.1.1 BGF MDI の有効成分

2.7.2.1.1.1.1 ブデソニド

ブデソニドは、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。

2.7.2.1.1.1.2 グリコピロニウム

グリコピロニウムは、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。

2.7.2.1.1.1.3 ホルモテロールフマル酸塩

ホルモテロールフマル酸塩は、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。

2.7.2.1.1.2 投与剤形、投与経路、及び用法・用量

BGF MDI は表 1 に示す用量及び剤形にて、1 回 2 吸入を 1 日 2 回経口吸入投与する。表 1 には主要な第 III 相試験で使用された実薬対照薬も示す。

表 1　　治験薬（実薬対照薬）に関する情報

	BGF MDI (budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate)		BFF MDI (budesonide/formoterol fumarate)	Symbicort pMDI (budesonide/formoterol fumarate)
Dosing Regimen	320/28.8/9.6 µg BID	320/14.4/9.6 µg BID	320/9.6 µg BID	320/9 µg BID
Strength per actuation	160/14.4/4.8 µg	160/7.2/4.8 µg	160/4.8 µg	160/4.5 µg
Actuations/canister	120 inhalations	120 inhalations	120 inhalations	120 inhalations
Product formulation	Suspension with micronized budesonide, micronized glycopyrronium bromide, and micronized formoterol fumarate crystals cosuspended with spray-dried porous particles (consisting of 1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and calcium chloride) in an HFA propellant.		Suspension with micronized budesonide and micronized formoterol fumarate crystals cosuspended with spray-dried porous particles (consisting of 1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and calcium chloride) in an HFA propellant.	Suspension with micronized budesonide and formoterol fumarate dihydrate cosuspended with Povidone K25, PEG, and HFA propellant.
Product configuration	Coated aluminium canister fitted with a metering valve, a plastic actuator, and a dose indicator. The product is foil overwrapped with desiccant.			Coated aluminium canister fitted with a metering valve, a plastic actuator, and a dose indicator.

BFF MDI = budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol; BGF MDI = Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; BID = bis in die (twice daily); HFA = hydrofluoroalkane; PEG = polyethylene glycol; pMDI = pressurized metered dose inhaler

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.2.1 ヒト生体試料試験の概要

喘息の効能又は効果追加に際して、新たな非臨床試験は実施しなかった。COPD に対する BGF MDI の開発でのヒト生体試料試験の概要は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験の概要

コントロール不良な喘息患者の部分集団における薬物動態データが、主要な第 III 相試験（KALOS 試験）から得られている。試験デザイン、目的、用法・用量、及び試験集団を含む KALOS 試験の要約を 2.7.2.2 項、並びに薬物動態結果の考察を 2.7.2.2.2 項及び 2.7.2.3.1.1 項に示す。

COPD に対する BGF MDI の開発を裏付ける臨床薬理試験の概要は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析

BGF MDI に含まれるブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの薬物動態は、これまでに COPD 患者での母集団薬物動態解析により検討されている。喘息患者の新たな薬物動態データは限られているため、現時点では、喘息の効能又は効果追加に際して、新たな母集団薬物動態解析は実施しなかった。COPD 患者での母集団薬物動態解析の概要は、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床試験一覧表

本概要に記載した臨床試験（KALOS 試験）の一覧表を表 2 に示す。

表 2　　2.7.2 項の記述に関係する臨床試験

Study number	Study type and design	Study population	Overall objectives	Study treatments, dosage, and regimens	PK assessment time points[a]
KALOS (D5982C00007)	Phase III, DB, DD, PG	M and F; 12 to 80 years of age; inadequately controlled asthma	Efficacy and safety	All administered BID 4-week run-in: BFF MDI 320/9.6 µg Placebo MDI or pMDI to mask randomised active comparators BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort pMDI 320/9 µg	Visit 8 (Week 12) Pre-dose: -30 min Post-dose: 2, 5, 20, and 40 min and 1, 2, 4, 8, 10, and 12 h

[a] Plasma samples for PK analysis were collected from a subset of participants who were confirmed to have taken the last 6 inhalations (3 doses) prior to Visit 8.

BFF MDI = budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol; BGF MDI = Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; BID = bis in die (twice daily); DB = double-blind; DD = double dummy; F = female; h = hour; M = male; MDI = metered dose inhaler; min = minutes; PG = parallel group; PK = pharmacokinetic; pMDI = pressurized metered dose inhaler

2.7.2.2.2　個々の試験の記述的要約

KALOS 試験の記述的要約は 2.7.3 項に示す（2.7.3.2.2 項を参照）。本項は薬物動態データのみを示す。

試験デザイン及び目的：KALOS 試験は、BGF MDI（320/28.8/9.6 µg 及び 320/14.4/9.6 µg）の有効性及び安全性を BFF MDI（320/9.6 µg）及び Symbicort pMDI（320/9 µg）と比較評価するランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同、可変期間投与試験であった。12 時間 PK サブスタディの目的は、ブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの定常状態における薬物動態を明らかにすることであった。本試験デザインの詳細については、KALOS 試験の治験総括報告書 9.1 項を参照のこと。

結果及び結論：全投与群で合計 144 例の患者を PK サブスタディに組み入れた。薬物動態解析用の血液試料は、12 時間にわたって、表 2 に示した Week 12 の各時点で採取した。

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は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の全身曝露量が、BFF MDI 及び Symbicort pMDI と比較して概して高かった（表 3 及び表 5）。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を投与した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となったが、類似した形状の濃度推移を示した（表 4）。

表 3　ブデソニドの定常状態における薬物動態パラメータ：全患者（薬物動態解析対象集団）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	BFF MDI 320/9.6 µg N = 42	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 33
C_{max} (pg/mL)	n	29	36	41	28
	Geometric mean	589.0	777.0	493.9	624.9
	Geometric CV%	107.2	60.78	96.15	73.94
AUC_{0-12} (h*pg/mL)	n	25	36	38	28
	Geometric mean	2666	3201	2132	2391
	Geometric CV%	88.36	56.02	109.4	47.67
T_{max} (h)	n	29	36	41	28
	Median	0.67	0.67	0.75	0.68
	Min	0.00	0.03	0.00	0.00
	Max	11.83	8.00	10.00	1.10

CV% Coefficient of variation; n Number of subjects in analysis; N Number of subjects per treatment group; NC Not calculated; SD Standard deviation.
Source: Table 14.2.18.4, KALOS CSR, Module 5.3.3.1

表 4　　グリコピロニウムの定常状態における薬物動態パラメータ：全患者（薬物動態解析対象集団）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38
C_{max} (pg/mL)	n	28	35
	Geometric mean	18.23	26.99
	Geometric CV%	153.6	76.27
AUC_{0-12} (h*pg/mL)	n	26	34
	Geometric mean	84.06	116.6
	Geometric CV%	105.0	83.35
T_{max} (h)	n	28	35
	Median	0.33	0.10
	Min	0.00	0.00
	Max	10.00	10.00

CV% Coefficient of variation; n Number of subjects in analysis; N Number of subjects per treatment group; NC Not calculated; SD Standard deviation.
Source: Table 14.2.18.5, KALOS CSR, Module 5.3.3.1

表 5　　ホルモテロールの定常状態における薬物動態パラメータ：全患者（薬物動態解析対象集団）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 31	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 38	BFF MDI 320/9.6 µg N = 42	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 33
C_{max} (pg/mL)	n	24	34	33	28
	Geometric mean	12.67	12.26	8.481	7.614
	Geometric CV%	146.4	80.42	97.83	89.51
AUC_{0-12} (h*pg/mL)	n	21	31	28	25
	Geometric mean	73.50	75.81	54.34	49.01
	Geometric CV%	108.0	66.31	65.42	61.41
T_{max} (h)	n	24	34	33	28
	Median	1.00	1.52	1.02	1.12
	Min	0.00	0.00	0.00	0.03
	Max	8.00	11.92	12.00	12.00

CV% Coefficient of variation; n Number of subjects in analysis; N Number of subjects per treatment group; NC Not calculated; SD Standard deviation.
Source: Table 14.2.18.6, KALOS CSR, Module 5.3.3.1

薬物動態結果の詳細な評価については、KALOS 試験の治験総括報告書 11.8 項を参照のこと。KALOS 試験の治験総括報告書の要約については、2.7.6 項を参照のこと。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

BGF MDI に含まれるブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの薬物動態は、健康被験者及び COPD 患者において十分に明らかにされている。本申請では、KALOS 試験で実施した 12 時間 PK サブスタディにおいて、コントロール不良な喘息患者を対象に、BGF MDI 投与後のブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの定常状態における薬物動態を評価することに重点をおいた。

2.7.2.3.1　BGF MDI の薬物動態

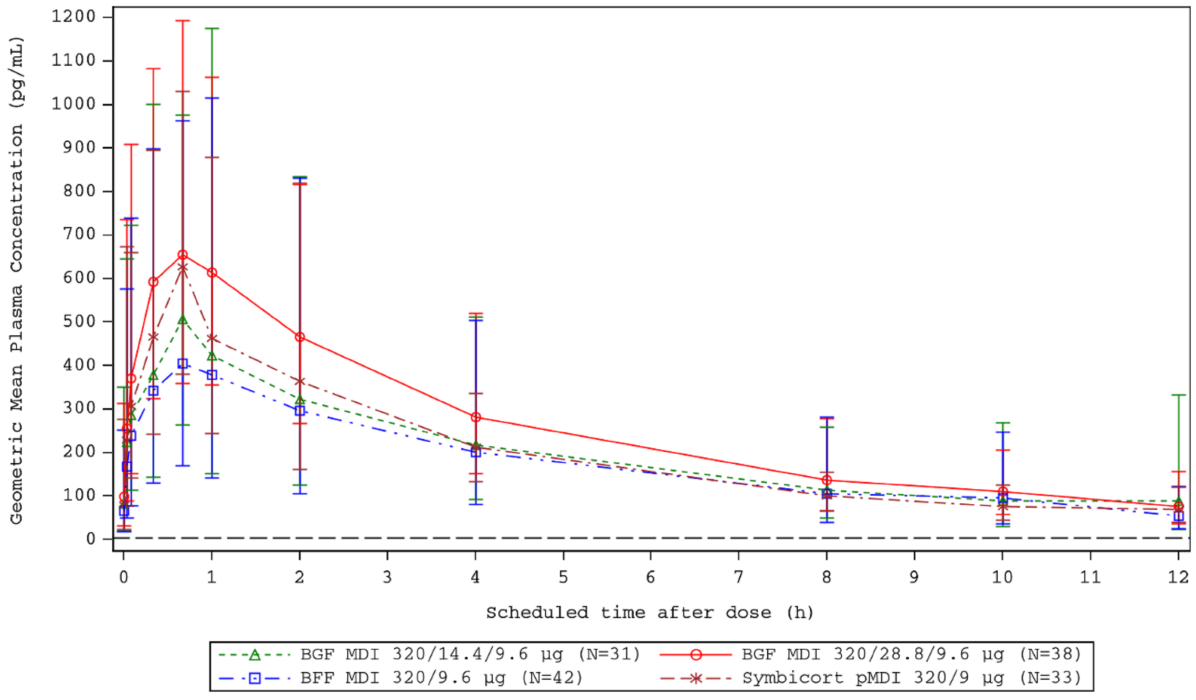
2.7.2.3.1.1　吸収

コントロール不良な喘息患者における BGF MDI の吸収の詳細については、KALOS 試験の治験総括報告書 11.8 項を参照のこと。健康被験者及び COPD 患者における BGF MDI の吸収については、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.3.1.1.1　ブデソニド

コントロール不良な喘息患者に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を長期投与したときの T_{max} の中央値は 0.67 時間、C_{max} の幾何平均値は 777.0 pg/mL、及び $AUC_{0\text{-}12}$ の幾何平均値は 3201 h*pg/mL であった（図 1 及び表 3）。

図 1　KALOS 試験における投与群別のブデソニドの定常状態血漿中濃度（pg/mL）の幾何平均値（±gSD）の推移：全患者（線形軸）（薬物動態解析対象集団）

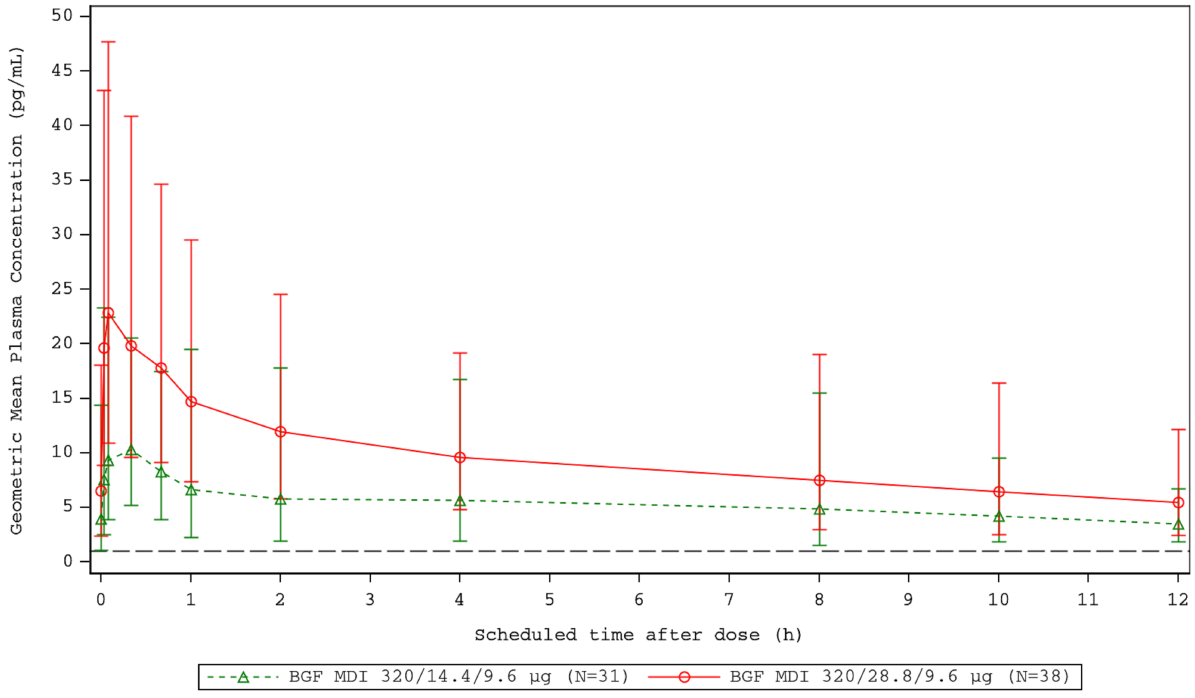


Vertical lines represent the geometric -/+ SD.
Geometric Mean - gSD: exp(mean(log(PK Conc)) – std(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD: exp(mean(log(PK Conc)) + std(log(PK Conc))).
Original scale.
LLOQ = 3 pg/ml for budesonide.
gSD geometric standard deviation; LLOQ Lower limit of quantification; N Number of subjects per treatment group.
Cross-reference with Table 14.2.18.1, KALOS CSR, Module 5.3.3.1.
Source: Figure 14.2.18.7, KALOS CSR, Module 5.3.3.1

2.7.2.3.1.1.2　グリコピロニウム

コントロール不良な喘息患者を対象に、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg を長期投与したときの T_{max} の中央値はそれぞれ 0.10 時間及び 0.33 時間、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 26.99 pg/mL 及び 18.23 pg/mL、並びに AUC_{0-12} の幾何平均値はそれぞれ 116.6 h*pg/mL 及び 84.06 h*pg/mL であった（図 2 及び表 4）。

図 2　KALOS 試験における投与群別のグリコピロニウムの定常状態血漿中濃度（pg/mL）の幾何平均値（±gSD）の推移：全患者（線形軸）（薬物動態解析対象集団）



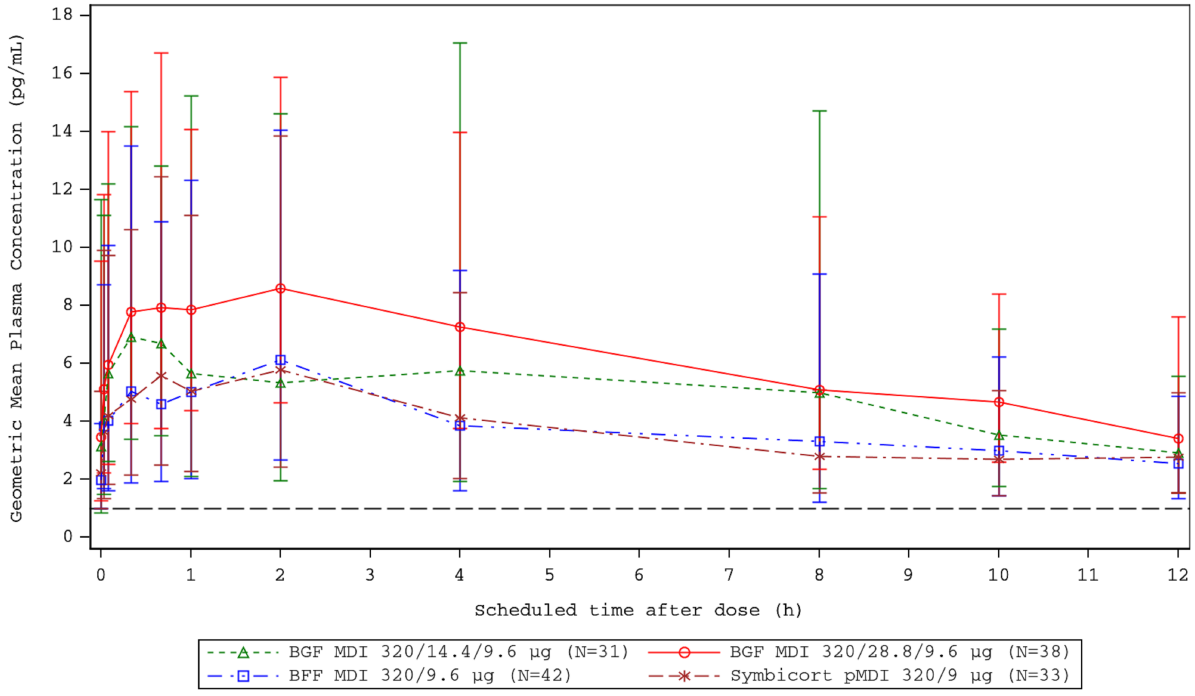
Vertical lines represent the geometric -/+ SD.
Geometric Mean - gSD: exp(mean(log(PK Conc)) – std(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD: exp(mean(log(PK Conc)) + std(log(PK Conc))).
Original scale.
LLOQ = 1 pg/ml for glycopyrronium.
gSD geometric standard deviation; LLOQ Lower limit of quantification; N Number of subjects per treatment group.

Cross-reference with Table 14.2.18.2, KALOS CSR, Module 5.3.3.1.
Source: Figure 14.2.18.8, KALOS CSR, Module 5.3.3.1

2.7.2.3.1.1.3　ホルモテロール

コントロール不良な喘息患者に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を長期投与したときの T_{max} の中央値は 1.52 時間、C_{max} の幾何平均値は 12.26 pg/mL、及び AUC_{0-12} の幾何平均値は 75.81 h*pg/mL であった（図 3 及び表 5）。

図 3　KALOS 試験における投与群別のホルモテロールの定常状態血漿中濃度（pg/mL）の幾何平均値（±gSD）の推移：全患者（線形軸）（薬物動態解析対象集団）



Vertical lines represent the geometric -/+ SD.
Geometric Mean - gSD: exp(mean(log(PK Conc)) – std(log(PK Conc))).
Geometric Mean + gSD: exp(mean(log(PK Conc)) + std(log(PK Conc))).
Original scale.
LLOQ = 1 pg/ml for formoterol.
gSD geometric standard deviation; LLOQ Lower limit of quantification; N Number of subjects per treatment group.
Cross-reference with Table 14.2.18.3, KALOS CSR, Module 5.3.3.1.
Source: Figure 14.2.18.9, KALOS CSR, Module 5.3.3.1

2.7.2.3.1.2　分布、代謝、及び排泄、並びに反復投与

ブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの分布、代謝、及び排泄の特性は十分に明らかにされている。したがって、本申請では分布、代謝、及び排泄の新たな解析、並びに反復

投与を実施しなかった。ブデソニド、グリコピロニウム、及びホルモテロールの分布、代謝、及び排泄、並びに BGF MDI の反復投与については、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.3.2　BGF MDI の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

本申請では、BGF MDI の薬物動態に及ぼす内因性又は外因性要因の影響について新たな解析は実施しなかった。健康被験者及び COPD 患者における BGF MDI の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響については、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.3.3　薬力学

本申請では、新たな薬力学試験は実施しなかった。COPD に対する BGF MDI の開発を裏付ける薬力学試験については、COPD 患者を対象とした BGF MDI の初回申請資料 2.7.2 項に記載されている。

2.7.2.4　特別な試験

薬物動態に関連する特別な試験は必要ないと考えられたため本申請には含めていない。

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：■

2.7.3　臨床的有効性
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
本概要で参照する試験 6
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 背景 7
2.7.3.1.1.1 喘息 7
2.7.3.1.1.2 BGF MDI 7
2.7.3.1.2 喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの概要 7
2.7.3.1.3 主要な試験のデザインの概略 12
2.7.3.1.3.1 BGF MDI を評価した主要な試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験） 12
2.7.3.1.3.1.1 対象患者集団 13
2.7.3.1.3.1.2 有効性評価項目 14
2.7.3.1.3.2 併合解析及び有効性評価ストラテジー 19
2.7.3.1.4 統計学的考察 19
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 完了した臨床試験の一覧表 20
2.7.3.2.2 個々の試験の記述的要約 20
2.7.3.2.2.1 BGF MDI を評価した主要な試験 20
2.7.3.2.2.1.1 KALOS 試験 20
2.7.3.2.2.1.2 LOGOS 試験 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.3.3.1 試験対象集団 21
2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要 21
2.7.3.3.1.2 臨床試験における患者の内訳 21
2.7.3.3.1.3 治験実施計画書からの逸脱 25
2.7.3.3.1.4 解析対象集団 25
2.7.3.3.1.5 人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.3.3.1.5.1 人口統計学的特性 25
2.7.3.3.1.5.2 疾患特性 27
2.7.3.3.1.5.3 前治療薬 30
2.7.3.3.1.5.4 併用薬 30
2.7.3.3.1.5.5 中間事象 31
2.7.3.3.1.6 服薬遵守状況 31
2.7.3.3.1.7 曝露状況 31
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.3.2.1 有効性の結果の概要 31
2.7.3.3.2.2 肺機能 36
2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目 36
2.7.3.3.2.2.2 副次評価項目 37

2.7.3.3.2.3 喘息増悪 39
2.7.3.3.2.3.1 併合主要評価項目 39
2.7.3.3.2.3.2 補助的な併合解析 39
2.7.3.3.2.4 喘息コントロール及び HRQoL の評価 39
2.7.3.3.2.4.1 副次評価項目 39
2.7.3.3.2.4.2 補助的な併合解析 40
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 40
2.7.3.3.3.1 肺機能 40
2.7.3.3.3.2 喘息増悪 50
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 54
2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量選択の根拠 54
2.7.3.4.2 本申請における BGF MDI の用量の選択 54
2.7.3.4.3 特別な患者集団に対する投与 55
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 55

表目次

表 1 第 II/III 相試験（試験番号、略称、及び第 5 部の治験総括報告書添付先） 6
表 2 喘息を効能又は効果とする BGF MDI の申請用量 7
表 3 喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの概略 9
表 4 KALOS 試験及び LOGOS 試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目：日本アプローチ（BGF MDI と BFF MDI の比較） 15
表 5 Efficacy Set の例数（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群及び BFF MDI 320/9.6 µg 群） 25
表 6 人口統計学的特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 26
表 7 疾患特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 27
表 8 試験組入れ時の喘息の特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 29
表 9 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） 33
表 10 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） 34
表 11 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：日本アプローチ（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 43

表 12 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：日本アプローチ（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 47

表 13 年齢別部分集団解析：Day 1 での効果発現（FEV_1［L］）の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群内比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 50

表 14 年齢別部分集団解析：重度の喘息増悪の発現率の BFF MDI 群との比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set） 53

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） 13

図 2 患者の内訳のフローチャート－1（KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合集団） 23

図 3 患者の内訳のフローチャート－2（KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合集団） 24

図 4 日本アプローチにおける第一種の過誤の制御手順に基づく結果（KALOS 試験） 32

図 5 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） 37

図 6 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） 38

図 7 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） . 41

図 8 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） 45

図 9 年齢別部分集団解析：Day 1 での効果発現（FEV_1［L］）の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群内比較－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） 49

図 10 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） 52

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ATC 分類	Anatomical Therapeutic Chemical Classification	解剖治療化学分類
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
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$	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
GINA	Global Initiative for Asthma	－
HRQoL	health related quality of life	健康関連の Quality of Life
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
LS	least square	最小二乗
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
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
SGRQ	St. George’s Respiratory Questionnaire	－
TBH	Turbuhaler	タービュヘイラー

本概要で参照する試験

表 1　　第 II/III 相試験（試験番号、略称、及び第 5 部の治験総括報告書添付先）

試験番号	略称	第 5 部の添付先
D5982C00007	KALOS	5.3.5.1
D5982C00008	LOGOS	5.3.5.1
D5982C00006	VATHOS	5.3.5.1
PT001101	Not applicable	5.3.5.1
PT001102	Not applicable	5.3.5.1

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

2.7.3.1.1.1 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。通常、気道の慢性炎症を特徴とし、可逆性の呼気気流制限を伴う呼吸器症状と定義される。喘息症状は、重症度が経時的に変化することがあり、重度の症状悪化や気道閉塞は、生命を脅かす喘息増悪に至る可能性がある（GINA 2024、National Asthma and Prevention 2007）。

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。コントロール不良な喘息症状は、将来の喘息増悪のリスク因子である（GINA 2024）。

2.7.3.1.1.2 BGF MDI

BGF MDI 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（ビレーズトリ®エアロスフィア®）。アストラゼネカ社（申請者）は、コントロール不良な喘息患者の治療薬として BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の開発を進めている。製造販売承認申請における製品開発の根拠については、概括評価本体 2.5.1 項を参照のこと。

BGF MDI は、ブデソニド（ICS）、グリコピロニウム（LAMA）、及びホルモテロールフマル酸塩（LABA）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）。

用量選択に関する詳細は 2.7.3.4 項に示した。概括評価本体 2.5.4.1.4 項も参照のこと。

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。

2.7.3.1.2 喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの概要

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムは、ICS/LAMA/LABA の 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するため実施された（表 3）。本概要では、主に申請用量である BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の結果について述

べる（2.7.3.4.2 項）。臨床開発プログラム及び製品開発の根拠に関する詳細は、概括評価本体 2.5.1 項を参照のこと。

本概要では、主要な試験である KALOS 試験（D5982C00007 試験）及び LOGOS 試験（D5982C00008 試験）の結果を要約する。補助的な試験である VATHOS 試験（D5982C00006 試験）、PT001101 試験、及び PT001102 試験の結果は、各治験総括報告書を参照のこと。

主要な試験：KALOS 試験及び LOGOS 試験

コントロール不良な喘息患者に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の有効性に関する主要なエビデンスは、24～52 週間の可変期間の第 III 相試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験から得られた。KALOS 試験及び LOGOS 試験では、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の単剤成分であるグリコピロニウム（LAMA）の、肺機能、喘息増悪、喘息コントロール、及び HRQoL に対するベネフィットについて、対照薬の ICS/LABA と比較して評価した。

BGF MDI 320/28.8/9.6 μg のベネフィットは、ICS/LABA の 2 剤配合剤である BFF MDI 320/9.6 μg との比較に基づいている。この比較により、喘息患者集団における 3 剤配合剤の 2 剤配合剤に対する優越性、すなわち BGF MDI の効果におけるグリコピロニウムの寄与が示された。

補助的な試験：VATHOS 試験

VATHOS 試験の結果から、KALOS 試験及び LOGOS 試験において ICS/LABA 実薬対照薬として BFF MDI を用いることの妥当性が示された。

VATHOS 試験では、BFF MDI と BD MDI の効果を比較することにより、ホルモテロールフマル酸塩（LABA）の寄与が示された。さらに、シムビコート®タービュヘイラー®（TBH）に対する BFF MDI の非劣性が示された（VATHOS 試験の治験総括報告書を参照）。

- VATHOS 試験の主要評価項目（日本アプローチ）を達成した。
  - 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ついて、BD MDI 320 μg 群と比較して BFF MDI 320/9.6 μg 群は統計学的に有意な改善を示した。
  - 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ついて、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。
- BGF MDI の単剤成分であるホルモテロールフマル酸塩による速やかな効果発現が示された。

補助的な試験：用量設定試験 PT001101 試験及び PT001102 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（2.7.3.4.1 項、PT001101 試験及び PT001102 試験の治験総括報告書も参照）。

表 3　　喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの概略

試験名	相／試験デザイン	対象患者集団	治験薬	ランダムに割り付けられた例数
BGF MDI の主要な第 III 相試験				
KALOS 試験（D5982C00007 試験）	第 III 相（有効性、安全性、及び薬物動態） ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同、24～52 週間の可変期間投与試験 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	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（ACQ-7 総スコアが 1.5 以上）な喘息患者	いずれも BID 投与 4 週間の導入期間：BFF MDI 320/9.6 µg ランダムに割り付けられた治験薬： BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg[a] BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort pMDI 320/9 µg	2149[b] 例（12 歳以上 80 歳以下）
LOGOS 試験（D5982C00008 試験）	第 III 相（有効性及び安全性） ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同、24～52 週間の可変期間投与試験 サブスタディ：12 時間 PFT	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（ACQ-7 総スコアが 1.5 以上）な喘息患者	いずれも BID 投与 4 週間の導入期間：BFF MDI 320/9.6 µg ランダムに割り付けられた治験薬： BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg[a] BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort pMDI 320/9 µg	2171[b] 例（12 歳以上 80 歳以下）

表 3　　喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの概略

試験名	相／試験デザイン	対象患者集団	治験薬	ランダムに割り付けられた例数
BFF MDI の補助的な第 III 相試験				
VATHOS 試験（D5982C00006 試験）	第 III 相（有効性及び安全性） ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、24 週間試験	中用量 ICS 又は ICS/LABA による治療にもかかわらずコントロール不良（ACQ-7 総スコアが 1.5 以上）な喘息患者	いずれも BID 投与 3 週間の導入期間：BD MDI 320 µg ランダムに割り付けられた治験薬： BFF MDI 320/9.6 µg BFF MDI 160/9.6 µg BD MDI 320 µg シムビコート TBH[c] 320/9 µg（非盲検）	585[b] 例（12 歳以上 80 歳以下）
GP MDI の用量設定試験				
PT001101 試験	第 II 相（有効性及び安全性） ランダム化、二重盲検、14 日間投与、5 期 7 群、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息患者	いずれも BID 投与 以下の治験薬投与を含む治療期をランダムに割り付けた[d]： GP（グリコピロニウム）MDI 28.8 µg GP MDI 14.4 µg GP MDI 7.2 µg GP MDI 3.6 µg GP MDI 1.9 µg プラセボ MDI Serevent® Diskus®（サルメテロール）50 µg（非盲検）	248 例（18 歳以上 70 歳以下）

表 3　　喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの概略

試験名	相／試験デザイン	対象患者集団	治験薬	ランダムに割り付けられた例数
PT001102 試験	第 II/III 相（有効性及び安全性） ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、24 週間試験 サブスタディ：24 時間ホルター心電図	ICS/LABA 又は ICS/LABA+チオトロピウムによる治療にもかかわらず症状を有する（ACQ-5 総スコアが 1.5 以上）持続型喘息患者	ランダムに割り付けられた治験薬[e]： GP MDI 28.8 µg BID GP MDI 14.4 µg BID GP MDI 7.2 µg BID プラセボ MDI BID Spiriva® Respimat®（チオトロピウム）2.5 µg 1 日 1 回（非盲検）	1077 例（12 歳以上 80 歳以下）

[a] 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックに起因する患者の組入れに関する懸念から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れを停止し、その後、組み入れられた患者を残りの投与群（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。

[b] ランダムに割り付けられた例数は、いずれも GCP 違反の影響を受けた患者は含まれていない。

[c] タービュヘイラー®（TBH）はアストラゼネカ社のグループ会社の商標である。

[d] ICS を使用していた患者は非盲検の Pulmicort® Flexhaler®（ブデソニド 180 µg 又は 360 µg）に切り替え、ICS 以外の維持療法を使用していた患者は試験期間を通してそのレジメンを継続した。

[e] 患者は試験期間を通して、組入れ時に使用していた ICS/LABA レジメンを継続した。

2.7.3.1.3　主要な試験のデザインの概略

2.7.3.1.3.1　BGF MDI を評価した主要な試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）

試験デザイン：BGF MDI を評価した主要な試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験は、サブスタディの有無を除き同一のデザインであった。

KALOS 試験及び LOGOS 試験は、BGF MDI の 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 種類の実薬対照薬である BFF MDI 320/9.6 µg BID 及び Symbicort pMDI 320/9 µg BID と比較する、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（図 1）。いずれの治験薬も、1 回 2 吸入を 1 日 2 回、最短 24 週間、最長 52 週間投与した。

すべての患者は、Visit 1 前に 4 週間以上、一定用量の中用量又は高用量 ICS/LABA を使用した。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 BID 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。

試験開始時は、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、患者の組入れに関する懸念から、各試験の実施中に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れを停止した。なお、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群に割り付けられた患者は、投与期間終了時まで同用量で投与を継続した。この停止以降に組み入れられた患者は、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。

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（治験薬投与を Week 24 より前に中止した場合を除く）で終了した。

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）を設けた。

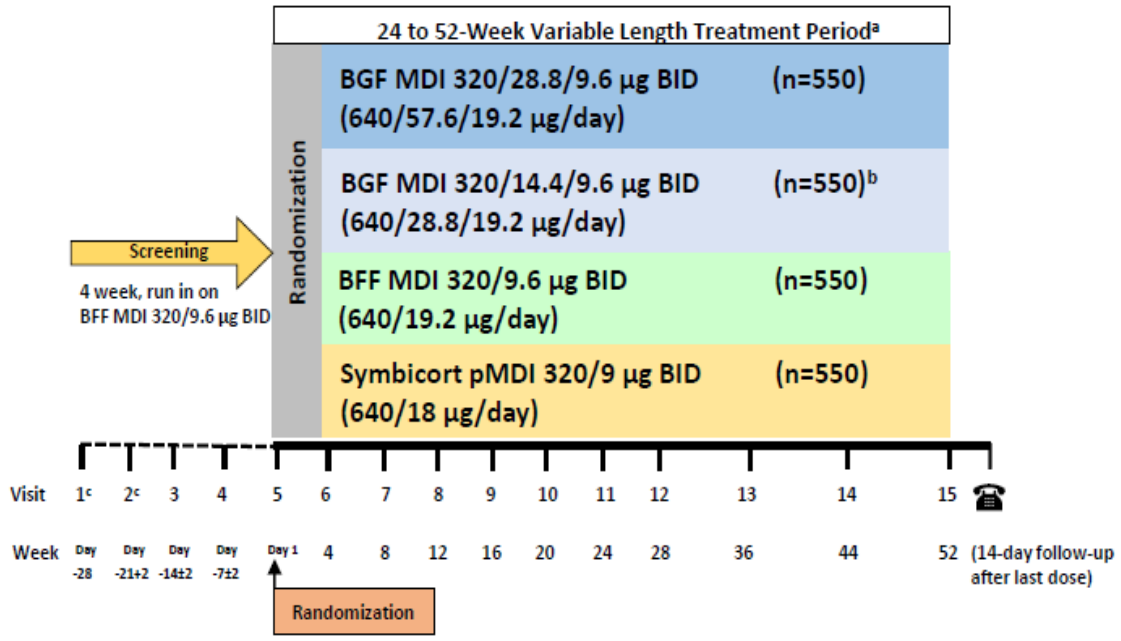
KALOS 試験及び LOGOS 試験のデータを併合し、喘息増悪及び 12 時間 PFT サブスタディの評価項目、並びにその他の補助的な解析に十分な例数を確保した。

有効性評価の目的：有効性評価の目的は、以下の項目について BGF MDI の効果を BFF MDI と比較評価することであった:

- 各試験：コントロール不良な喘息患者における肺機能（主要及び副次）、PRO（副次）、並びに症状（副次）
- 2 試験の併合解析：コントロール不良な喘息患者における喘息増悪（主要及び副次）、PRO（副次）、並びに症状（副次）

対象集団：これらの試験には、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（ACQ-7 総スコアが 1.5 以上）な喘息患者（12 歳以上）を組み入れた。

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.

BID = twice daily; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long-acting beta$_2$-agonist; MDI = metered dose inhaler; pMDI = pressurised metered dose inhaler.

2.7.3.1.3.1.1　対象患者集団

KALOS 試験及び LOGOS 試験ともに、以下の主な適格性基準に基づき、コントロール不良な喘息患者をランダム化した。

- Visit 1 の 1 年以上前に医師による喘息の診断の記録がある患者
- Visit 1 の 4 週間以上前から、一定用量の ICS/LABA レジメンを毎日使用している患者
- Visit 1、3、及び 5（ランダム化前）の ACQ-7 総スコアが 1.5 以上の患者
- Visit 1、2、3、4、及び 5 での気管支拡張薬投与前の FEV_1 が、18 歳以上の患者で正常予測値の 80%未満、又は 12 歳以上 18 歳未満の患者で正常予測値の 90%未満の患者
- サルブタモールに対する気道可逆性が認められる患者。サルブタモールに対する気道可逆性とは、Visit 1 前 12 カ月間、Visit 2 又は Visit 3 のいずれかの時点で、サルブタモール投与後に、18 歳以上の患者で FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上改善、又は 12 歳以上 18 歳未満の患者で FEV_1 が 12%以上改善した場合と定義される。

- MDI/pMDI による投与を行うことが可能な患者
- スクリーニング中の電子日誌（eDiary）の 14 日間の遵守率が 70%以上である患者

2.7.3.1.3.1.2　有効性評価項目

KALOS 試験と LOGOS 試験では、有効性評価項目が各国又は各地域（米国、欧州連合、日本、中国）により異なる。本概要では、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ため、その結果は補助的な位置づけとして本概要に示す。

日本アプローチにおける比較対象は以下のとおりである。

- BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と BFF MDI の比較（優越性）
- BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BFF MDI の比較（優越性）

KALOS 試験及び LOGOS 試験における日本アプローチでの有効性の主要評価項目及び副次評価項目を表 4 に示す。

その他の評価項目の詳細については、KALOS 試験の治験総括報告書 8 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 8 項を参照のこと。

表 4　KALOS 試験及び LOGOS 試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目：日本アプローチ（BGF MDI と BFF MDI の比較）

優先度	項目	Estimand[a]	Primary Strategy の結果の記載箇所
主要評価	肺機能	• 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 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い： Primary Strategy ◦ 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） ◦ 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[b]。 Supportive Strategy 詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書 8 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 8 項を参照のこと。	2.7.3.3.2.2.1 項
主な副次評価	肺機能	• 評価項目：Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い：主要評価項目と同様	2.7.3.3.2.2.2 項
副次評価	肺機能	• 評価項目：Day 1 での効果発現：Day 1 投与 5 分後の FEV_1 の絶対変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量（群内比較） • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy と同様	2.7.3.3.2.2.2 項

表 4　KALOS 試験及び LOGOS 試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目：日本アプローチ（BGF MDI と BFF MDI の比較）

優先度	項目	Estimand[a]	Primary Strategy の結果の記載箇所
副次評価	喘息コントロール及び HRQoL[b]	• 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い： Primary Strategy ◦ 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） ◦ 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：治験薬の投与中止を伴う場合は Composite とし、中間事象の発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす。それ以外の場合は Treatment Policy[b]。 Supportive Strategy 詳細は、KALOS 試験の治験総括報告書 8 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 8 項を参照のこと。	2.7.3.3.2.4.1 項
併合主要評価	喘息増悪	• 評価項目：重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様	2.7.3.3.2.3.1 項

表 4　KALOS 試験及び LOGOS 試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目：日本アプローチ（BGF MDI と BFF MDI の比較）

優先度	項目	Estimand[a]	Primary Strategy の結果の記載箇所
併合副次評価	喘息増悪	• 評価項目： ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率 Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様	KALOS 試験の治験総括報告書 11.3.5.1 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 11.1.5.1 項参照
併合副次評価／補助的解析[c]	喘息増悪	• 評価項目： 重度の喘息増悪の初回発現までの時間 中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間 • 要約指標：ハザード比 • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様	2.7.3.3.2.3.2 項並びに KALOS 試験の治験総括報告書 11.3.5.1 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 11.1.5.1 項参照
併合副次評価／補助的解析[c]	喘息増悪	• 評価項目：中等度／重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様	KALOS 試験の治験総括報告書 11.3.5.1 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 11.1.5.1 項参照
併合副次評価／補助的解析[c]	喘息コントロール及び HRQoL[b]	• 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：個々の試験の喘息コントロール及び HRQoL の評価項目と同様	2.7.3.3.2.4.2 項

[a]　対象集団は、コントロール不良な喘息患者とした。
[b]　喘息コントロール及び HRQoL の評価項目は、PRO 及び症状に対する効果を評価する目的に対応している。
[c]　第一種の過誤の制御手順に含まれない解析はすべて、本申請において補助的な位置づけの解析である。

2.7.3.1.3.2　併合解析及び有効性評価ストラテジー

KALOS 試験及び LOGOS 試験の Efficacy Set（定義は 2.7.3.1.4 項参照）を併合し、治験実施計画書に規定された評価項目（治験総括報告書及び表 4 参照）について解析した。KALOS 試験及び LOGOS 試験の多重検定手順は、重度の喘息増悪の解析もその対象とした。

有効性評価項目に対する治療効果のより正確な推定値を得るために、本概要では KALOS 試験及び LOGOS 試験の Efficacy Set を用いた併合データに対する追加解析を実施した（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4.3.7 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4.3.7 項参照）。本統計解析は、共変量として「試験」が追加されたことを除き、個々の試験で実施された解析と概ね同様であった。

2.7.3.1.4　統計学的考察

KALOS 試験の日本アプローチにおける第一種の過誤の制御手順を、試験結果との関連で図示した（図 4）。主な比較について、逐次アプローチで第一種の過誤確率を制御した。主要評価項目及び副次評価項目における第一種の過誤の制御手順を、統計解析計画書に示した。LOGOS 試験の日本アプローチの有効性解析は補助的な位置づけで実施したため、第一種の過誤の制御手順の対象外とした。

本概要では、以下の場合は名目上有意とした。

1　逐次アプローチでの先行の検定で有意性は示されなかったものの、p 値が必要な有意水準を下回った、第一種の過誤の制御手順の対象となる評価項目

2　p 値が試験で用いた有意水準を下回った、第一種の過誤の制御手順の対象外の評価項目

KALOS 試験及び LOGOS 試験の主要解析は、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。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。

特に断りのない限り本概要では、中間事象は Primary Strategy（表 4 参照）を用いた結果を示す。

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、多重検定手順に従った解析を Week 24 又は Week 12～24 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）まで収集した喘息増悪に基づいた。

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 試験の主要評価項目である、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は、反復測定共分散分析モデルを用いて解析を行った。本モデルでは、投

与群、来院、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、及び投与群と来院との交互作用をカテゴリカル共変量とし、ベースラインのトラフ FEV_1 及び可逆率（%）を連続共変量とした。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の主要併合解析である重度の喘息増悪の発現率については、負の二項回帰モデルを用いて率比の解析を行った。ベースラインのトラフ FEV_1、可逆率（%）、ベースラインの重度の喘息増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、地域、及び試験で補正して、投与群を比較した。

欠測値に対して主要解析結果の頑健性を評価するために、tipping point analyses を実施した。

朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量、及び重度の喘息増悪の発現率に関する併合した成人集団の情報を利用し、青少年における治療効果を推定するため、ベイジアン借用分析を実施した。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 4.3.7.2.1.5 項及び 4.3.7.2.3.3 項並びに LOGOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4.3.7.2.1.5 項及び 4.3.7.2.3.3 項を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 完了した臨床試験の一覧表

BGF MDI の有効性評価に用いる完了した臨床試験の一覧表については、5.2 項を参照のこと。治験総括報告書の要約は 2.7.6 項に示す。

2.7.3.2.2 個々の試験の記述的要約

日本アプローチに関する KALOS 試験及び LOGOS 試験の結果を以下に示す。PT001101 試験及び PT001102 試験の有効性の結果については、2.7.3.4.1 項で簡潔に考察する。VATHOS 試験の有効性の結果は、5.3.5.1 項の治験総括報告書に記載する。

2.7.3.2.2.1 BGF MDI を評価した主要な試験

BGF MDI の有効性は、日本アプローチによる KALOS 試験及び LOGOS 試験の解析結果（KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合データを含む）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。

本概要では、主に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と BFF MDI の比較結果について述べた。補助的な位置づけとして、Symbicort pMDI との比較結果についても必要に応じて考察した。したがって、本概要における投与群間の比較は原則 BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群、BFF MDI 群、及び Symbicort pMDI 群について述べたものである。第一種の過誤の制御手順及び用量反応性の評価に関連する場合、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BFF MDI の比較結果についても述べた。

KALOS 試験における日本アプローチの第一種の過誤の制御手順に従った有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果の概要を図 4 に示す。

2.7.3.2.2.1.1 KALOS 試験

主な有効性結果

KALOS 試験の主要目的が達成された。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ついて、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示した（図 4 及び表 9）。

Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3}（主な副次評価項目）及び効果発現（副次評価項目）についても、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では BFF MDI 群と比較して第一種の過誤の制御手順に従って統計学的に有意な改善を示した（図 4 及び表 9）。SGRQ では、第一種の過誤の制御手順に従って名目上有意な差が認められた。

それ以外の評価項目では、第一種の過誤の制御手順に従って、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の BFF MDI 群との比較結果で有意な差は認められなかった。

2.7.3.2.2.1.2　LOGOS 試験

主な有効性結果

補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験における日本アプローチの解析において、Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量、効果発現、及び ACQ-7 について、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群は BFF MDI 群と比較して名目上有意な改善を示した（表 9）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

コントロール不良な喘息患者における BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の有効性に関する主要なエビデンスは、主要な試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の各試験の結果及びそれらの治験実施計画書に規定された併合解析の結果から得られたものであった。第一種の過誤の制御手順に含まれない解析はすべて、補助的な位置づけである。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　試験対象集団の概要

全体として、KALOS 試験及び LOGOS 試験の患者集団は、対象集団である中用量又は高用量 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。

患者の内訳、人口統計学的特性、その他のベースライン特性、及び服薬遵守状況を含む試験対象集団の特性は、各試験（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 項参照）及び併合集団（図 2、図 3、表 6、表 7）において、投与群間で概ね均衡がとれていた。

2.7.3.3.1.2　臨床試験における患者の内訳

KALOS 試験及び LOGOS 試験では、治験実施計画書第 1 版から第 3 版に基づき実施された期間に組み入れた患者は投与群間で 1：1：1：1 の比でランダムに割り付けた。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）に基づき実施された期間では BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への組入れを停止し、その後に組み入れられた患者を残りの投与群（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。

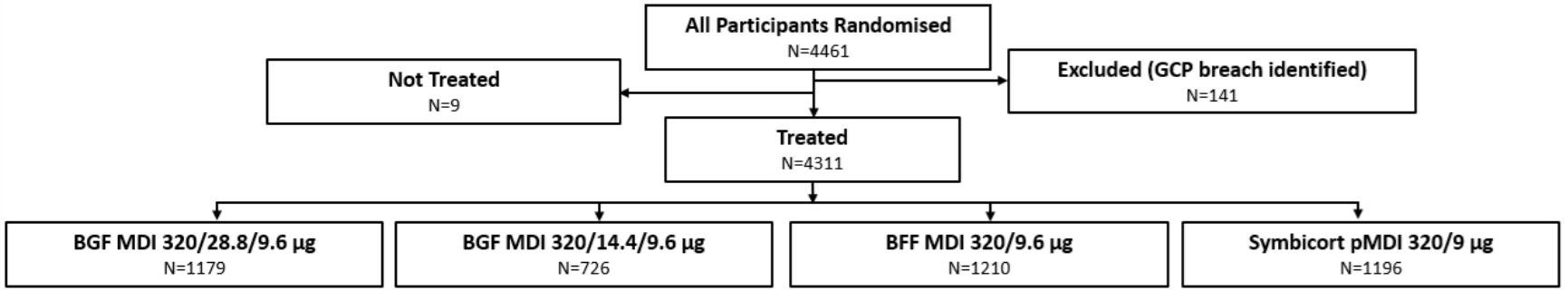
患者の内訳は、KALOS 試験及び LOGOS 試験の各試験（KALOS 試験の治験総括報告書 Figure 2 及び Figure 3 並びに LOGOS 試験の治験総括報告書 Figure 2 及び Figure 3 参照）並びに併合集団（図 2 及び図 3）の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群、BFF MDI 群、及び Symbicort pMDI 群の間で、概ね均衡がとれていた。KALOS 試験及び LOGOS 試験（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.1.1 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.1.1 参照）並びに併合集団（図 2 及び図 3）において、大多数の患者は試験を完了した。各試験の患者の内訳の詳細については、

KALOS 試験の治験総括報告書 10.1 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 10.1 項を参照のこと。GCP 違反による除外の詳細については、KALOS 試験の治験総括報告書 9.6.1 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 9.6.1 項を参照のこと。

併合集団では、全体として、治験薬の投与中止及び試験参加の中止の理由は投与群間で概ね均衡がとれており、いずれの投与群でも治験薬を投与中止した患者の割合及び試験参加を中止した患者の割合は低かった（図 3）。早期投与中止の主な理由は、患者の判断であった。試験参加の中止の主な理由は、患者による中止であった。

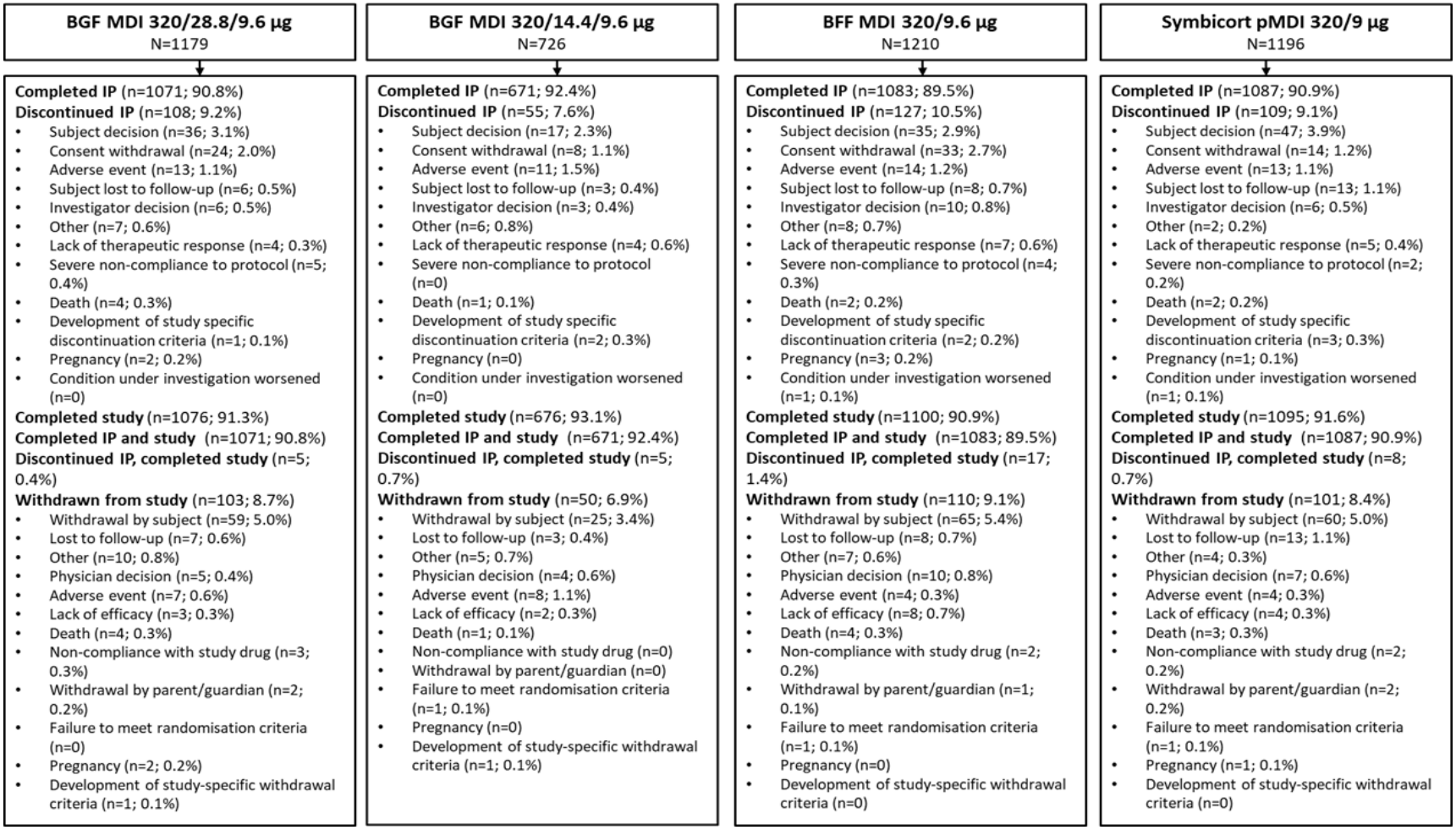
成人及び青少年の併合集団の内訳については、それぞれ KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.15.1.2 及び Table 14.1.15.1.3 を参照のこと。

図 2　　患者の内訳のフローチャート－1（KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合集団）



BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; GCP = Good Clinical Practice; MDI = metered dose inhaler; pMDI = pressurised metered dose inhaler.
Source: Table 14.1.15.1.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

図 3　　患者の内訳のフローチャート－2（KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合集団）



BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; IP = investigational product; MDI = metered dose inhaler; pMDI = pressurised metered dose inhaler.

Source: Table 14.1.15.1.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

2.7.3.3.1.3 治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱は、各試験の品質に影響を及ぼすものではなかった（詳細はKALOS 試験の治験総括報告書 10.2 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 10.2 項参照）。

2.7.3.3.1.4 解析対象集団

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群及び BFF MDI 群の Efficacy Set の合計例数を表 5 に示す。

7 例が複数の施設又は試験に参加したために Efficacy Set から除外された（2.7.3.1.4 項及びKALOS 試験の治験総括報告書 Errata Table 14.1.15.4 参照）。

表 5 Efficacy Set の例数（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群及び BFF MDI 320/9.6 µg 群）

Population	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	BFF MDI 320/9.6 µg
KALOS	594	606
LOGOS	585	602
KALOS and LOGOS Pooled Population	1179	1208

Source: Table 17, KALOS CSR errata, Module 5.3.5.1; Table 16, LOGOS CSR errata, Module 5.3.5.1; and Table 14.1.15.4, KALOS CSR errata, Module 5.3.5.1

2.7.3.3.1.5 人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.3.3.1.5.1 人口統計学的特性

KALOS 試験及び LOGOS 試験の各試験（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 16 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14 参照）並びに併合集団（表 6）において、12 歳以上の患者集団の人口統計学的特性は、選択基準／除外基準と一致しており、投与群間で概ね同様であった。

併合集団では、全体として、女性、白人、及び非ヒスパニック系／ラテン系の患者が多く、白人以外及びヒスパニック系／ラテン系の患者も適切に組み入れられていた。平均年齢は 52.1 歳であり、大部分の患者が 18 歳以上 65 歳未満であった（表 6）。

表 6　　人口統計学的特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 725	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1192	Total N = 4304
Age (years)						
	n	725	1179	1208	1192	4304
	Mean	51.6	52.4	51.7	52.4	52.1
	SD	14.9	14.7	14.7	14.9	14.8
	Median	55.0	54.0	54.0	54.5	54.0
	Min	12	12	12	12	12
	Max	79	80	79	80	80
Age group (years)						
>=12 to <18 years	n (%)	19 (2.6)	30 (2.5)	39 (3.2)	40 (3.4)	128 (3.0)
>=18 to <65 years	n (%)	559 (77.1)	884 (75.0)	925 (76.6)	881 (73.9)	3249 (75.5)
>=65 years	n (%)	147 (20.3)	265 (22.5)	244 (20.2)	271 (22.7)	927 (21.5)
Sex						
Female	n (%)	451 (62.2)	725 (61.5)	758 (62.7)	771 (64.7)	2705 (62.8)
Male	n (%)	274 (37.8)	454 (38.5)	450 (37.3)	421 (35.3)	1599 (37.2)
Race						
Black or African American	n (%)	20 (2.8)	47 (4.0)	49 (4.1)	38 (3.2)	154 (3.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
American Indian or Alaska Native	n (%)	13 (1.8)	9 (0.8)	10 (0.8)	13 (1.1)	45 (1.0)
Asian	n (%)	242 (33.4)	369 (31.3)	372 (30.8)	387 (32.5)	1370 (31.8)
White	n (%)	365 (50.3)	652 (55.3)	666 (55.1)	640 (53.7)	2323 (54.0)
Other	n (%)	85 (11.7)	102 (8.7)	110 (9.1)	114 (9.6)	411 (9.5)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	152 (21.0)	255 (21.6)	245 (20.3)	250 (21.0)	902 (21.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	573 (79.0)	924 (78.4)	963 (79.7)	942 (79.0)	3402 (79.0)
BMI (kg/m^2)						
	n	724	1179	1208	1192	4303
	Mean	27.30	27.45	27.65	27.59	27.52
	SD	5.14	5.13	5.12	5.25	5.16
	Median	26.80	27.00	27.00	27.00	26.90
	Min	13.3	15.8	15.2	15.9	13.3
	Max	39.9	39.9	39.9	39.9	39.9

BMI Body mass index; m^2 Square meter; 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; SD Standard deviation.

Source: Table 14.1.15.5.1 and Table 14.1.15.6.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

2.7.3.3.1.5.2　疾患特性

疾患特性は、KALOS 試験及び LOGOS 試験の各試験（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 17 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 15 参照）並びに併合集団（表 7）において、投与群間で均衡がとれていた。

併合集団では、全体として、ベースラインの肺機能パラメータ（気管支拡張薬投与前の平均 FEV_1 及び平均可逆率を含む）は、投与群間で概ね同様であった（表 7）。

試験組入れ時の喘息の特性は、Visit 1 前 12 カ月間の重度の喘息増悪回数及びベースラインにおける前年の重度の喘息増悪歴を含めて、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群、BFF MDI 群、及び Symbicort pMDI 群で概ね同様であった（表 8）。

表 7　　疾患特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 725	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1192	Total N = 4304
Baseline reversibility (%) calculated as (post-Albuterol FEV_1 - pre- Albuterol FEV_1)/ pre-Albuterol FEV_1 * 100						
	n	724	1176	1205	1189	4294
	Mean	23.3	22.7	22.1	22.1	22.4
	SD	19.0	18.9	17.3	17.2	18.0
	Median	19.3	18.4	18.5	18.3	18.6
	Min	-14	-22	-24	-17	-24
	Max	196	164	127	109	196
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
	n	718	1174	1202	1187	4281
	Mean	223.3	222.4	233.8	215.9	224.0
	SD	175.1	185.5	193.3	164.9	180.6
	Median	170.0	170.0	180.0	170.0	170.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	1510	2820	2300	1860	2820
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
<150	n (%)	275 (37.9)	461 (39.1)	460 (38.1)	463 (38.8)	1659 (38.5)
>=150 to < 300	n (%)	285 (39.3)	437 (37.1)	440 (36.4)	470 (39.4)	1632 (37.9)
>=300 to < 450	n (%)	95 (13.1)	175 (14.8)	182 (15.1)	173 (14.5)	625 (14.5)
>=450	n (%)	63 (8.7)	101 (8.6)	120 (9.9)	81 (6.8)	365 (8.5)
Missing	n (%)	7 (1.0)	5 (0.4)	6 (0.5)	5 (0.4)	23 (0.5)
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%)						
	n	725	1178	1208	1192	4303
	Mean	58.6	58.1	59.4	58.9	58.8
	SD	12.4	12.7	12.2	12.4	12.5
	Median	60.3	60.2	61.4	60.8	60.7
	Min	21	15	18	13	13
	Max	83	88	86	99	99

表 7　　疾患特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 725	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1192	Total N = 4304
Baseline pre-bronchodilator FEV_1 (L)						
	n	725	1178	1208	1192	4303
	Mean	1.6751	1.6640	1.7153	1.6610	1.6794
	SD	0.5593	0.5812	0.5681	0.5551	0.5669
	Median	1.6158	1.5941	1.6596	1.5724	1.6155
	Min	0.571	0.331	0.550	0.400	0.331
	Max	4.206	4.512	3.887	3.840	4.512
Baseline ACQ-7 score						
	n	725	1179	1206	1192	4302
	Mean	2.57	2.58	2.58	2.59	2.58
	SD	0.56	0.56	0.56	0.57	0.56
	Median	2.43	2.57	2.57	2.57	2.57
	Min	1.0	1.0	0.7	0.6	0.6
	Max	4.6	5.0	4.9	5.3	5.3
Baseline ACQ-5 score						
	n	725	1179	1207	1192	4303
	Mean	2.47	2.48	2.50	2.50	2.49
	SD	0.66	0.65	0.66	0.66	0.66
	Median	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
	Min	0.4	0.6	0.4	0.0	0.0
	Max	5.2	5.6	5.0	5.8	5.8
Prior ICS dose						
Low	n (%)	9 (1.2)	7 (0.6)	5 (0.4)	6 (0.5)	27 (0.6)
Medium	n (%)	459 (63.3)	784 (66.5)	781 (64.7)	772 (64.8)	2796 (65.0)
High	n (%)	256 (35.3)	388 (32.9)	421 (34.9)	413 (34.6)	1478 (34.3)
Missing	n (%)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Smoking status						
Former smoker	n (%)	133 (18.3)	213 (18.1)	207 (17.1)	200 (16.8)	753 (17.5)
Non-smoker	n (%)	592 (81.7)	966 (81.9)	1001 (82.9)	992 (83.2)	3551 (82.5)
Number of pack years smoked						
	n	133	213	207	199	752
	Mean	5.4	4.6	4.6	4.9	4.8
	SD	7.1	2.7	3.1	2.7	3.9
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	80	10	20	10	80

表 7　　疾患特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 725	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1192	Total N = 4304
PEFR stability limit at Visit 5 (L/min)						
	n	689	1120	1161	1133	4103
	Mean	214.4	211.3	212.6	208.7	211.5
	SD	85.7	87.7	84.4	82.7	85.1
	Median	207.4	203.6	203.4	199.8	202.9
	Min	50	44	48	49	44
	Max	534	506	527	578	578
FeNO at Visit 5 (ppb)						
	n	703	1139	1175	1160	4177
	Mean	29.7	29.4	28.7	28.7	29.1
	SD	28.6	25.1	25.5	24.1	25.6
	Median	20.0	22.0	21.0	21.0	21.0
	Min	5	5	5	5	5
	Max	317	181	195	227	317
	Geometric Mean	22.0	22.5	21.9	22.1	22.2
	CV%	85.4	81.0	80.1	80.5	81.3

Reversibility (%) is calculated as (Post-Albuterol FEV_1 - Pre-Albuterol FEV_1)/Pre-Albuterol FEV_1 x100.

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

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; SD Standard deviation.

Source: Table 14.1.15.7.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

表 8　　試験組入れ時の喘息の特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 725	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1192	Total N = 4304
Time to randomisation since asthma diagnosis (years)						
	n	725	1179	1208	1192	4304
	Median	14.89	15.03	16.00	14.75	15.18
	Min	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
	Max	68.8	72.1	75.6	75.2	75.6
Time to randomisation since asthma symptoms started (years)						
	n	725	1179	1208	1192	4304
	Median	18.29	18.33	18.68	17.51	18.24
	Min	1.0	0.4	1.0	1.1	0.4
	Max	68.8	72.1	75.6	75.2	75.6

表 8　　試験組入れ時の喘息の特性（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 725	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1192	Total N = 4304
Time to Visit 1 since most recent severe exacerbation (years)						
	n	540	760	786	775	2861
	Median	0.53	0.54	0.53	0.50	0.52
	Min	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
	Max	22.3	44.7	19.9	13.3	44.7
Number of severe exacerbations in 12 months prior to Visit 1						
0	n (%)	244 (33.7)	514 (43.6)	527 (43.6)	506 (42.4)	1791 (41.6)
1	n (%)	359 (49.5)	500 (42.4)	495 (41.0)	507 (42.5)	1861 (43.2)
>=2	n (%)	122 (16.8)	165 (14.0)	186 (15.4)	179 (15.0)	652 (15.1)
Any allergy						
None	n (%)	342 (47.2)	604 (51.2)	582 (48.2)	576 (48.3)	2104 (48.9)
Respiratory allergies	n (%)	241 (33.2)	373 (31.6)	375 (31.0)	388 (32.6)	1377 (32.0)
Non-respiratory allergies	n (%)	71 (9.8)	108 (9.2)	132 (10.9)	108 (9.1)	419 (9.7)
Respiratory and non-respiratory allergies	n (%)	70 (9.7)	88 (7.5)	117 (9.7)	120 (10.1)	395 (9.2)
Missing	n (%)	1 (0.1)	6 (0.5)	2 (0.2)	0	9 (0.2)
Nasal polyps						
Yes	n (%)	44 (6.1)	72 (6.1)	86 (7.1)	65 (5.5)	267 (6.2)
No	n (%)	680 (93.8)	1107 (93.9)	1121 (92.8)	1127 (94.5)	4035 (93.8)
Missing	n (%)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	2 (0.0)

n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N Number of subjects in treatment group.
Source: Table 14.1.15.8.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

2.7.3.3.1.5.3　前治療薬

試験ごとの ATC 分類及び一般名別の前治療薬の要約については、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.12.1 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.12.1 を参照のこと。

2.7.3.3.1.5.4　併用薬

併用薬の使用は、KALOS 試験及び LOGOS 試験で概ね一致していた（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.12.3 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.12.3 参照）。

全体として、併用薬を使用した患者の割合は、KALOS 試験（範囲：98.8%～99.7%）及び LOGOS 試験（範囲：99.7%～100.0%）のいずれも、投与群間で概ね同程度であった。最も多く使用された ATC 分類別の併用薬は、KALOS 試験では選択的 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ステロイド（グルココルチコイド）、及びロイコトリエン受容体拮抗薬、LOGOS 試験では選択的 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ステロイド（グルココルチコイド）、及びアニリド（アセトアミノフェンなどが含まれる薬剤分類）であった。

2.7.3.3.1.5.5 中間事象

中間事象として、治験薬の投与中止と同時に新規喘息治療又は併用禁止薬の投与を受けた患者は、併合集団では少数であった。この中間事象が認められた患者の割合は BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と比較して Symbicort pMDI 群でわずかに少なく、BFF MDI 群で最も高かった（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.1.15.10.1 参照）。個々の試験で報告された各投与群の中間事象を、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 19 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 17 に要約する。

2.7.3.3.1.6 服薬遵守状況

服薬遵守状況の要約は、2.7.4.1.4 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.7 曝露状況

治験薬の曝露状況の要約は、2.7.4.1.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の結果の概要

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（表 9 及び表 10）から以下の結果が得られた。

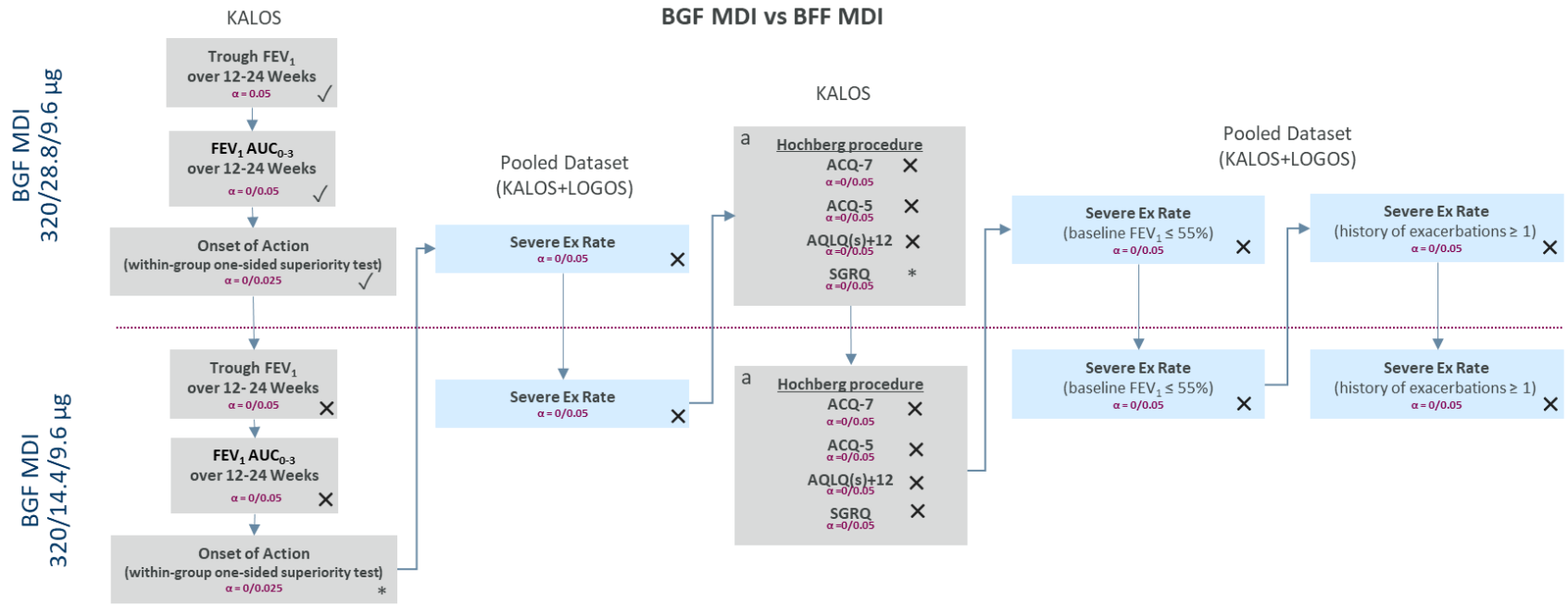
- KALOS 試験では、コントロール不良な喘息患者における肺機能の改善（朝の投与前トラフ FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3}）に関して、BFF MDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された。LOGOS 試験及び併合解析でも同様の結果であった。
- KALOS 試験、LOGOS 試験、及び併合解析では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で速やかな効果発現が示された（Day 1 投与 5 分後に FEV_1 が 100 mL 超改善）。
- 併合解析では、コントロール不良な喘息患者における重度の喘息増悪の年間発現率が、BFF 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。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の結果から、肺機能に関する BGF MDI の全体的なベネフィットに、グリコピロニウム（LAMA）が寄与していることが示された。BGF MDI におけるホルモテロールフマル酸塩（LABA）の寄与は、VATHOS 試験で示された（2.7.3.1.2 項）。

KALOS 試験及び LOGOS 試験の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の比較に関する個々の試験の結果を表 9 に示す。KALOS 試験及び LOGOS 試験のすべての併合解析の結果を表 10 に示し、後続の項で考察する。

KALOS 試験の日本アプローチにおける第一種の過誤の制御手順に基づく主要評価項目及び副次評価項目の結果を図 4 に示す。KALOS 試験の治験総括報告書 Errata Table 12 も参照のこと。

図 4　　日本アプローチにおける第一種の過誤の制御手順に基づく結果（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 9 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 10 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 10 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

2.7.3.3.2.2 肺機能

肺機能に対する効果は Week 52 まで持続した（2.7.3.5 項参照）。

2.7.3.3.2.2.1 主要評価項目

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変化量について、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群は BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示した（図 4 及び表 9）。

もう一つの ICS/LABA 対照薬の Symbicort pMDI 群との比較でも同様に、KALOS 試験において BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群は名目上有意な改善を示した（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.2.3.1 参照）。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結果でも同様であった（LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.2.3.1 及び KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.45.1.1 参照）。

KALOS 試験では、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較において、統計学的に有意な差は認められなかった（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 42 参照）。

KALOS 試験では、欠測データに対して大幅な補正（500 mL）を適用しない限り、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較において主要解析の結果が頑健であることが、感度分析で確認された（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.2.8 参照）。

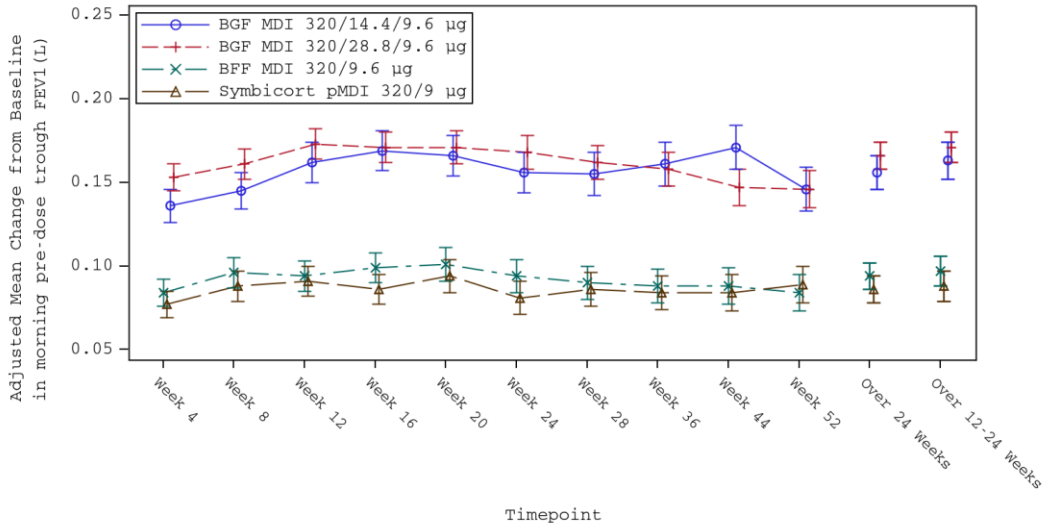
補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験における日本アプローチの解析では、Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群は BFF MDI 群と比較して名目上有意な改善を示した（表 9）。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較結果と同様の傾向であり、名目上有意な差が認められた（LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.2.3.1）。

補助的な併合解析

併合解析（KALOS 試験及び LOGOS 試験）でも、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの名目上有意な改善が認められ、KALOS 試験の主要評価項目の結果が裏付けられた（表 10）。

朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は、投与後早期の時点（Week 4）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た（図 5、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.45.1.1 参照）。

図 5　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

2.7.3.3.2.2.2　副次評価項目

主な副次評価項目：FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量

KALOS 試験では、Week 12～24 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量について、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群は BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な増加を示した（図 4 及び 表 9）。

もう一つの ICS/LABA 対照薬の Symbicort pMDI 群との比較でも同様に、KALOS 試験において BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群は名目上有意な改善を示した（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.1.4.1 参照）。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結果でも同様であった（LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.1.4.1 及び KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.44.1.1 参照）。

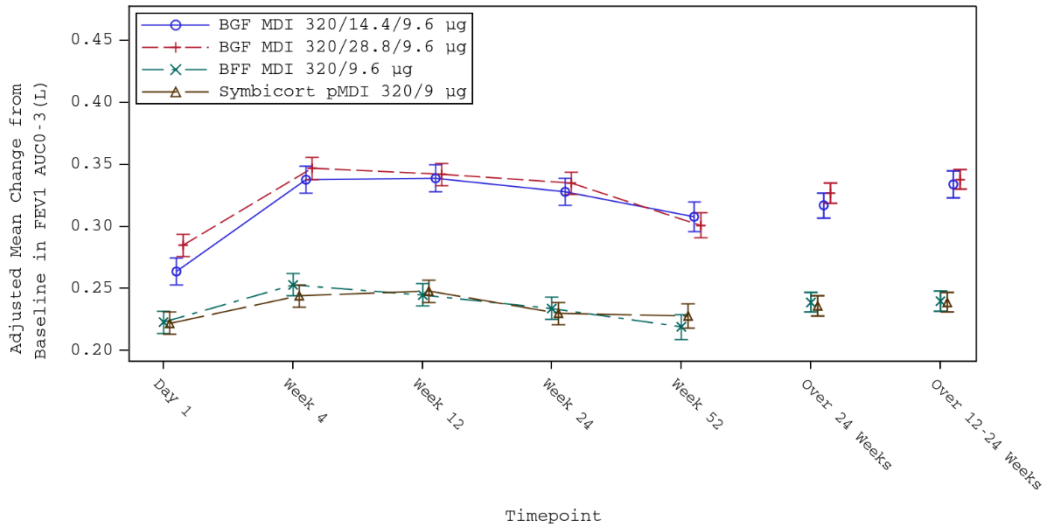
補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験における日本アプローチの解析では、Week 12～24 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量について、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群は BFF MDI 群と比較して名目上有意な改善を示した（表 9）。

補助的な併合解析

併合解析（KALOS 試験及び LOGOS 試験）でも、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの名目上有意な改善が認められ、KALOS 試験の主な副次評価項目の結果が裏付けられた（表 10 及び図 6、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.44.1.1 も参照）。

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た（図 6、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.44.1.1 も参照）。

図 6　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

Day 1 での効果発現：FEV_1 の絶対変化量

KALOS 試験では、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の 95% CI は 100 mL を上回った（図 4 及び表 9）。

補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験における日本アプローチの解析でも同様の結果であった（表 9）。

さらに、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、施設での

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）。

補助的な併合解析

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析でも、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では速やかな効果発現が認められた（表 10）。

2.7.3.3.2.3　喘息増悪

2.7.3.3.2.3.1　併合主要評価項目

重度の喘息増悪の発現率

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合データを用いた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 群で数値的に低かった（図 4 及び表 10）。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 群の比較結果と一貫した傾向を示した。

もう一つの ICS/LABA 対照薬の Symbicort pMDI 群との比較でも同様に、KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合データを用いた重度の喘息増悪の年間発現率は BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的に低く（率比 0.817［95% CI：0.712～0.939］、p=0.004）、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg が重度の喘息増悪の発現率を低下させることが示唆された（KALOS 試験の治験総括報告書 Errata Table 14.2.19.1.1 参照）。

2.7.3.3.2.3.2　補助的な併合解析

重度の喘息増悪の初回発現までの時間

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合データを用いた、重度の喘息増悪のハザード比に基づくリスクは、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（表 10）。

重度の喘息増悪の初回発現までの時間は、BFF MDI 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で長かった（KALOS 試験の治験総括報告書 Errata Figure 1 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Errata Figure 1 参照）。

2.7.3.3.2.4　喘息コントロール及び HRQoL の評価

2.7.3.3.2.4.1　副次評価項目

ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、SGRQ

KALOS 試験では、喘息コントロール及び HRQoL 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（ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、及び SGRQ のレスポンダー）の割合は、すべての投与群で高かった（KALOS 試験の治験総括報告書 11.3.3.2 項参照）。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ではなかったが、SGRQ で名目上有意であった（表 9）。

補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験における日本アプローチの解析では、喘息コントロール及び HRQoL 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（ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、及び SGRQ のレスポンダー）の割合は、すべての投与群で高かった（LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.4.1.1、Table 14.2.6.1.1、及び LOGOS

post hoc analysis Table IEMT 147_08_001 参照）。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 9）。

2.7.3.3.2.4.2 補助的な併合解析

ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析では、喘息コントロール及び HRQoL 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（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12 のレスポンダー）の割合はすべての投与群で高かった（KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.23.1.1、Table 14.2.24.1.1、及び Table 14.2.25.1.1 参照）。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 10）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合解析における肺機能及び重度の喘息増悪の発現率の部分集団解析の結果を 2.7.3.3.3.1 項及び 2.7.3.3.3.2 項に示す。日本アプローチによる各試験の部分集団解析の詳細は KALOS 試験の治験総括報告書 11.3 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 14.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.3.1 肺機能

朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

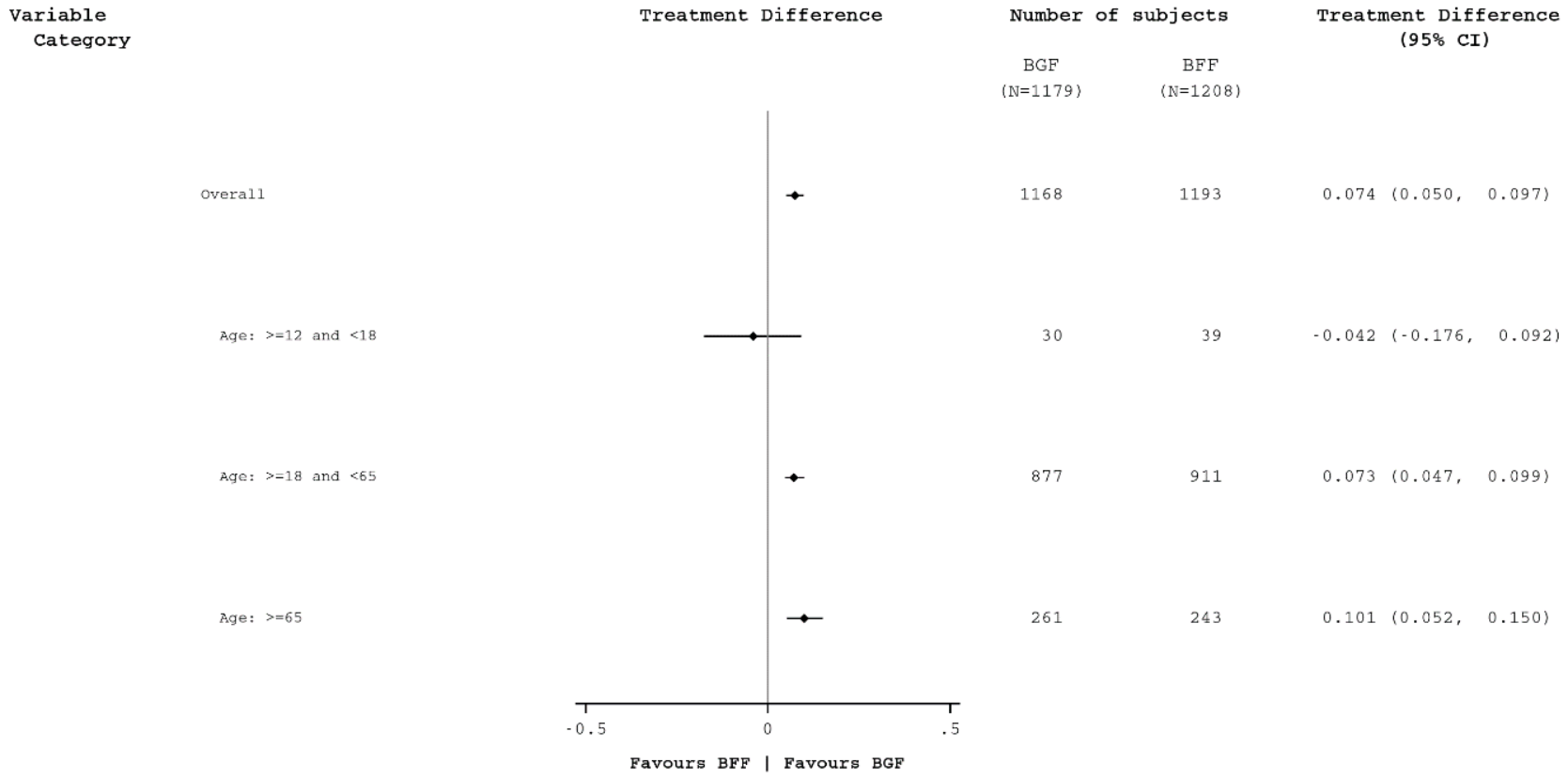
12 歳以上 18 歳未満の部分集団では、Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの大幅な改善がすべての投与群で認められた（図 7 及び表 11）。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の差は-42 mL であったが、Week 12～24 のベースラインからの変化量（LS mean）は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群（391 mL）で Symbicort pMDI 群（235 mL）と比較して大きかった。併合データを用いた場合でも例数は少なく、信頼区間の幅が大きかったことから、12 歳以上 18 歳未満の部分集団の結果解釈には注意を要する。

BFF MDI 群と比較した BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群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 歳未満と 65 歳以上の部分集団で一貫していた（図 7 及び表 11）。

成人データを借用したベイズ推定（成人データを借用する際の重みの初期値：0.25）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 群の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの数値的な改善（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 IEMT 008_78_005 参照）。

図 7　　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

表 11 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：日本アプローチ（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

				Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg				P-value for (treatment* subgroup) interaction
Group	n	Estimate	SE	Estimate	SE	95% CI	p-value	
Age: >=12 and < 18								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 19	19	0.362	0.0644	-0.072	0.0785	-0.226, 0.082	0.362	0.108
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 30	30	0.391	0.0515	-0.042	0.0682	-0.176, 0.092	0.537	0.130
BFF MDI 320/9.6 µg N = 39	39	0.433	0.0453					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 40	40	0.235	0.0448					
Age: > = 18 and < 65								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 559	555	0.176	0.0120	0.079	0.0151	0.049, 0.109	<0.001	
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 884	877	0.169	0.0096	0.073	0.0132	0.047, 0.099	<0.001	
BFF MDI 320/9.6 µg N = 925	911	0.097	0.0094					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 881	870	0.101	0.0096					
Age: > = 65								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 147	145	0.090	0.0233	0.042	0.0294	-0.015, 0.100	0.149	
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 265	261	0.149	0.0176	0.101	0.0250	0.052, 0.150	<0.001	
BFF MDI 320/9.6 µg N = 244	243	0.048	0.0182					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 271	270	0.024	0.0173					

The 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. The interaction p-value refers to the difference in difference joint/ F-test based on treatment by subgroup interaction.

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.

An increase in estimate for comparison favors study drug.

CI Confidence interval; n Number of subjects with non-missing value at the visit; N Number of subjects in treatment group; SE Standard error.

Source: Table 14.2.45.3.4, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

FEV_1 AUC_{0-3}のベースラインからの変化量

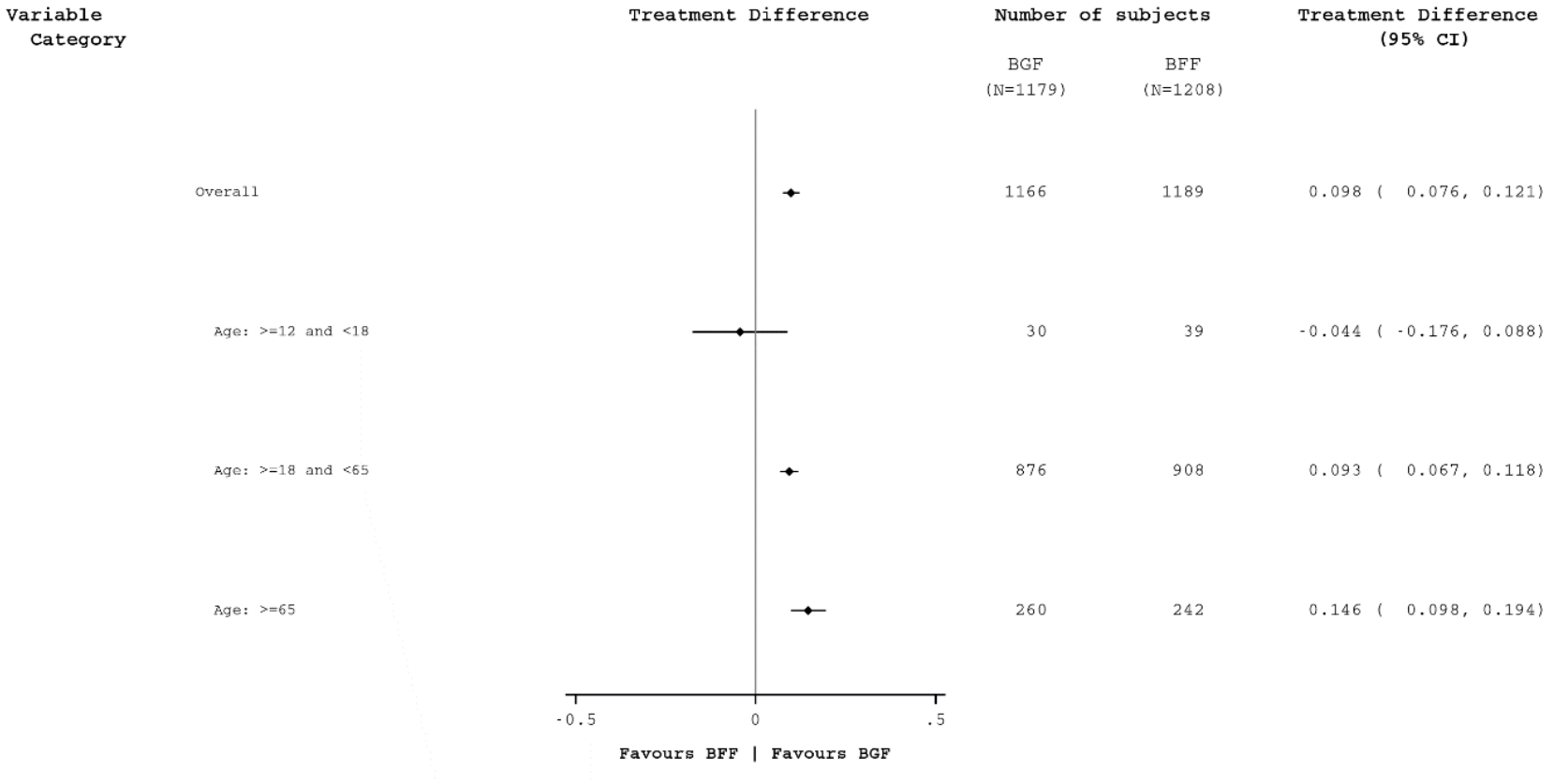
12 歳以上 18 歳未満の部分集団では、Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの大幅な改善がすべての投与群で認められた（図 8 及び表 12）。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の差は-44 mL であったが、Week 12～24 のベースラインからの変化量（LS mean）は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群（537 mL）で Symbicort pMDI 群（442 mL）と比較して大きかった。併合データを用いた場合でも例数は少なく、信頼区間の幅が大きかったことから、12 歳以上 18 歳未満の部分集団の結果解釈には注意を要する。

BFF MDI 群と比較した BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの改善は、18 歳以上 65 歳未満と 65 歳以上の部分集団で一貫していた（図 8 及び表 12）。

成人データを借用したベイズ推定（成人データを借用する際の重みの初期値：0.25）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 FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの数値的な改善（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 IEMT 008_78_004 参照）。

図 8　　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

表 12 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：日本アプローチ（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

				Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg				P-value for (treatment* subgroup) interaction
Group	n	Estimate	SE	Estimate	SE	95% CI	p-value	
Age: >=12 and < 18								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 19	19	0.538	0.0632	-0.043	0.0772	-0.194, 0.108	0.578	0.168
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 30	30	0.537	0.0507	-0.044	0.0672	-0.176, 0.088	0.511	0.015
BFF MDI 320/9.6 µg N = 39	39	0.581	0.0448					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 40	39	0.442	0.0442					
Age: > = 18 and < 65								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 559	554	0.347	0.0118	0.102	0.0149	0.073, 0.131	<0.001	
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 884	876	0.338	0.0094	0.093	0.0131	0.067, 0.118	<0.001	
BFF MDI 320/9.6 µg N = 925	908	0.245	0.0093					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 881	867	0.255	0.0094					
Age: > = 65								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 147	145	0.257	0.0230	0.084	0.0290	0.027, 0.141	0.004	
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 265	260	0.319	0.0173	0.146	0.0246	0.098, 0.194	<0.001	
BFF MDI 320/9.6 µg N = 244	242	0.173	0.0179					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 271	269	0.159	0.0170					

The 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. The interaction p-value refers to the difference in difference joint/ F-test based on treatment by subgroup interaction.

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.

An increase in estimate for comparison favors study drug.

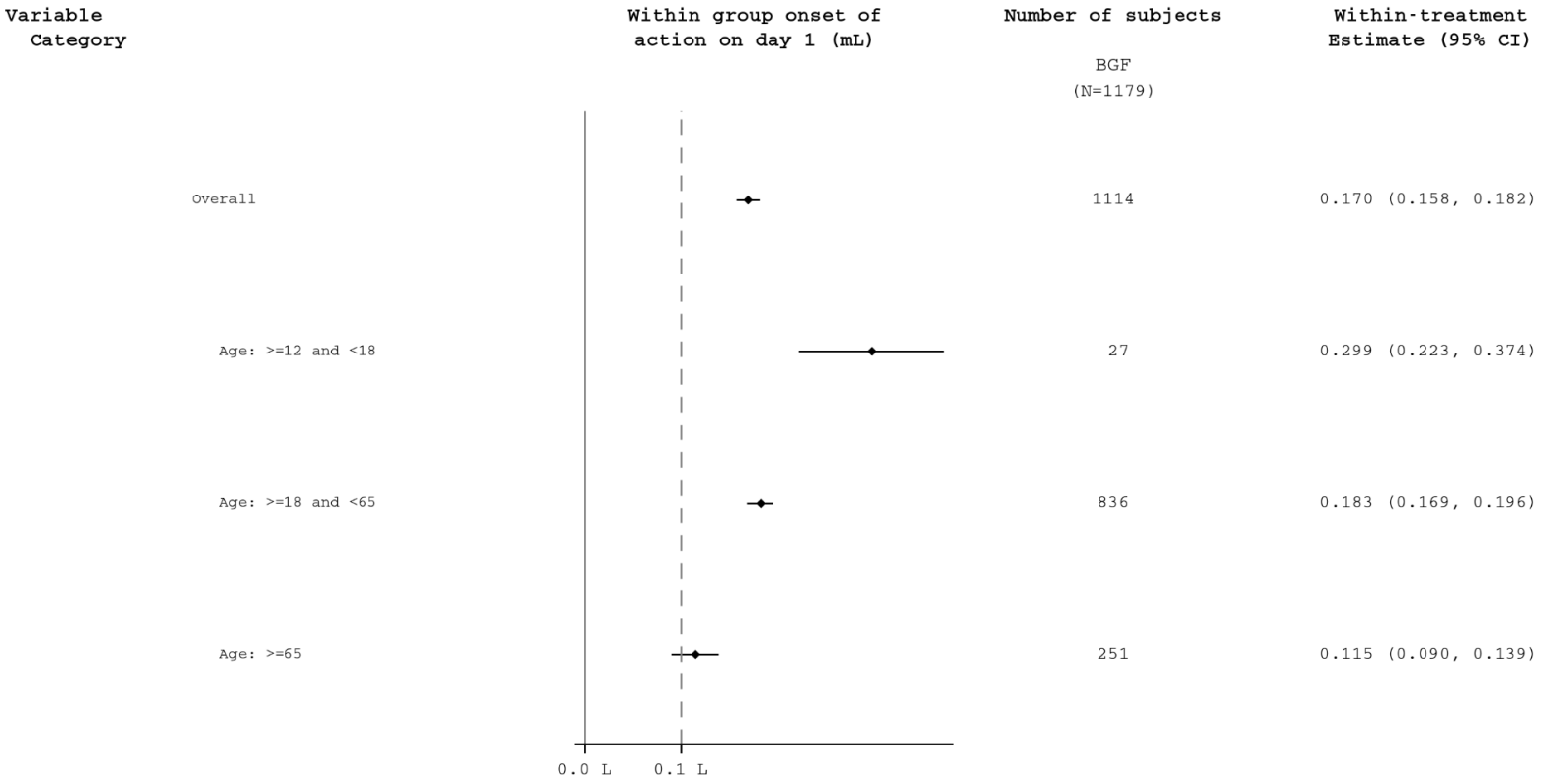
CI Confidence interval; n Number of subjects with non-missing value at the visit; N Number of subjects in treatment group; SE Standard error.

Source: Table 14.2.44.3.4, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

Day 1 での効果発現：FEV_1 の絶対変化量

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の Day 1 投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量は、年齢の増加に伴い減少し、すべての集団で 100 mL を上回った（図 9）。12 歳以上 18 歳未満の部分集団におけるベースラインからの変化量は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で 299 mL、BFF MDI 群で 211 mL、Symbicort pMDI 群で 210 mL であった（表 13）。

図 9　　年齢別部分集団解析：Day 1 での効果発現（FEV_1［L］）の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群内比較－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）



Event describes onset of action on day 1, which is defined as absolute change from baseline in FEV_1 at 5 minutes post-dose on day 1.

The analysis is performed using a within-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.

Diamond denotes the point estimate.

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

Source: Figure 14.2.46.1.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

表 13　年齢別部分集団解析：Day 1 での効果発現（FEV_1［L］）の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群内比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

			Comparison within group	
	Group	n	Estimate	95% CI
Age: >=12 and < 18	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 19	16	0.296	0.197, 0.395
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 30	27	0.299	0.223, 0.374
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 39	35	0.211	0.144, 0.277
	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 40	37	0.210	0.148, 0.272
Age: > = 18 and < 65	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 559	534	0.147	0.130, 0.164
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 884	836	0.183	0.169, 0.196
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 925	888	0.148	0.135, 0.162
	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 881	844	0.142	0.129, 0.155
Age: > = 65	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 147	142	0.111	0.077, 0.144
	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 265	251	0.115	0.090, 0.139
	BFF MDI 320/9.6 µg N = 244	229	0.090	0.064, 0.116
	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 271	256	0.090	0.067, 0.114

The analysis is performed using an ANOVA model fitted to the overall data (combined subgroup categories) that will include subgroup as a factor.
CI Confidence interval; n Number of subjects in analysis; N Number of subjects per treatment group.
Source: Table 14.2.46.2.1, KALOS CSR, Module 5.3.5.1

2.7.3.3.3.2　喘息増悪

重度の喘息増悪の発現率

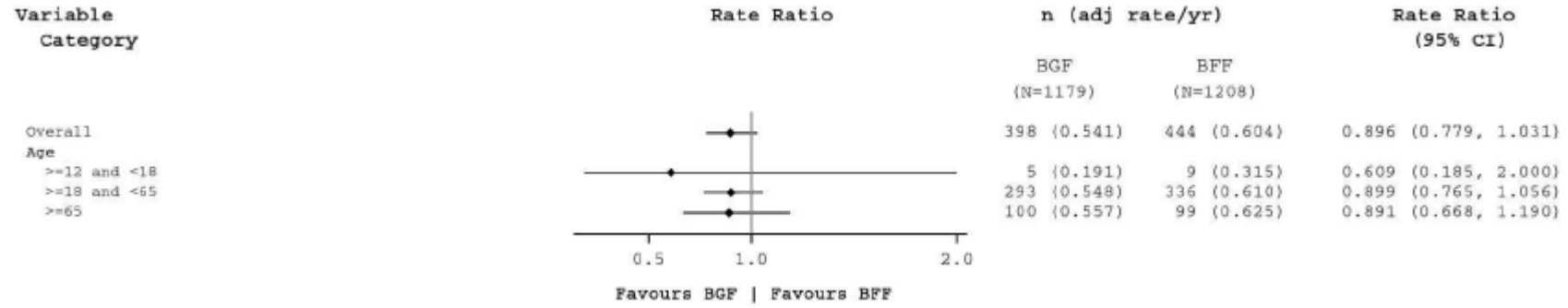
BFF MDI 群と比較した BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の重度の喘息増悪の年間発現率の低下傾向が、すべての年齢別の部分集団で一貫して認められた（表 14 及び図 10）。12 歳以上 18 歳未満の部分集団では例数が少なかったため、信頼区間の幅が大きかった。

成人データを借用したベイズ推定（成人データを借用する際の重みの初期値：0.25）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）。成人データを借用した結

果、12 歳以上 18 歳未満の部分集団では、重度の喘息増悪の発現率の低下の程度が小さくなった。

図 10　　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

表 14 年齢別部分集団解析：重度の喘息増悪の発現率の BFF MDI 群との比較（中間事象の取扱い：Primary Strategy）（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Efficacy Set）

				Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg				
Group	n [#] (+ +)	Estimate	SE	Estimate	SE	95% CI	p-value	p-value for (treatment* subgroup) interaction
Age: > = 12 and < 18								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 19	3 [9] (19.3)	0.372	0.154	1.184	0.652	0.402, 3.482	0.759	0.581
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 30	5 [5] (28.6)	0.191	0.094	0.609	0.369	0.185, 2.000	0.413	0.816
BFF MDI 320/9.6 µg N = 39	9 [10] (37.3)	0.315	0.114					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 40	10 [13] (34.9)	0.439	0.144					
Age: > = 18 and < 65								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 559	200 [335] (557.1)	0.556	0.040	0.911	0.083	0.762, 1.090	0.308	
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 884	293 [448] (810.3)	0.548	0.033	0.899	0.074	0.765, 1.056	0.196	
BFF MDI 320/9.6 µg N = 925	336 [517] (839.5)	0.610	0.035					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 881	354 [557] (803.7)	0.662	0.037					
Age: > = 65								
BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 147	54 [78] (147.2)	0.476	0.069	0.762	0.135	0.538, 1.079	0.126	
BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 265	100 [159] (239.0)	0.557	0.059	0.891	0.131	0.668, 1.190	0.435	
BFF MDI 320/9.6 µg N = 244	99 [164] (226.9)	0.625	0.067					
Symbicort pMDI 320/9 µg N = 271	106 [183] (246.3)	0.695	0.070					

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 interaction p-value is for the F-test of the null hypothesis that the rate ratios (BGF vs. BFF) are equal across subgroup levels.

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.

Number of events; ++ Total time at risk (subject-years); CI Confidence interval; n Number of subjects with events; N Number of subjects in treatment group; SE Standard error.

Source: Table 14.2.19.9, KALOS CSR errata, Module 5.3.5.1

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量選択の根拠

BGF MDI 群（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群）で選択したブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩の用量は、対照群（Symbicort pMDI 群及び BFF MDI 群）に使用された用量と一致していた。Symbicort pMDI は海外で喘息治療薬として承認されており、BFF MDI と同用量のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩を含有する。ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩の用法・用量における有効性及び安全性プロファイルは、COPD 及び喘息患者の治療薬として承認されている吸入製剤から得られているエビデンスに基づき十分に明らかにされている。これらの用量は、GINA が喘息に対して推奨している典型的な ICS/LABA 製剤とも一致していた（GINA 2024）。

GINA のガイダンスでは、ICS を低用量から中用量以上へのステップアップ後、ICS/LABA に LAMA を追加することが提唱されている。したがって、喘息患者の治療薬としての BGF MDI に含有されるブデソニドの用量は、320 µg が適切と判断された（GINA 2024）。

グリコピロニウム 2 用量（14.4 µg 及び 28.8 µg）の選択は、喘息患者を対象にした二重盲検、プラセボ対照、グリコピロニウム用量設定試験 2 試験の結果に基づく。

- PT001101 試験では、グリコピロニウムの用量間で、FEV_1 のベースラインからの変化量の最大値に用量依存性の反応が認められた。朝のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量及び FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量については、グリコピロニウム MDI 28.8 µg 群は、プラセボ MDI 群との比較で最大の改善が認められた用量であった。
- PT001102 試験では、主要解析においてグリコピロニウムの用量依存性は認められず、グリコピロニウム 14.4 µg 及び 28.8 µg の治療効果は同程度であった。しかし、事後解析ではグリコピロニウム 28.8 µg の治療効果がより大きかった（PT001102 試験の治験総括報告書 11.5 項参照）。PT001102 試験では、グリコピロニウムのいずれの用量でも新たな安全性の懸念は認められなかった。

第 III 相試験への組入れに関する懸念を軽減するため、グリコピロニウム 28.8 µg を評価する投与群（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群）への組入れを、グリコピロニウム 14.4 µg を評価する投与群（BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群）よりも優先した。詳細は概括評価本体 2.5.4.1.4 項を参照のこと。

2.7.3.4.2 本申請における BGF MDI の用量の選択

KALOS 試験及び LOGOS 試験の両試験において、肺機能に関する主要評価項目（朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）及び主な副次評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量）について、ICS/LABA 対照薬である BFF MDI 320/9.6 µg に対して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の優越性が示された（2.7.3.3.2.2 項）。また、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 群で数値的に低かった（2.7.3.3.2.3 項）。

肺機能に関する主要評価項目（朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）及び主な副次評価項目（FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量）は、KALOS 試験の BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群で達成されず、統計学的に有意な結果ではなかった。一方、補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験の解析において、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群で名目上有意な改善が認められた（2.7.3.3.2 項、KALOS 試験の治験総括報告書 Errata Table 12、LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.1.4.1 及び Table 14.2.2.3.1 参照）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg はいずれも忍容性が良好であり、BFF MDI と同様の安全性プロファイルを示した（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、2.7.4 項も参照）。喘息患者を対象にした臨床開発プログラムで、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群のいずれにおいても、グリコピロニウムを追加したこと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 群は BFF MDI 群との比較において KALOS 試験及び LOGOS 試験の両試験で一貫した有効性を示したこと、及び両試験で BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の安全性プロファイルは BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と同様であったことから、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を申請用量とした。

2.7.3.4.3　特別な患者集団に対する投与

2.7.3.3.3 項に示した部分集団の有効性解析の結果から、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の推奨用法・用量は、年齢に基づき調整する必要はない。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

肺機能の改善及び喘息増悪の数値的な減少における、BFF MDI と比較したときの BGF MDI 320/28.8/9.6 µg のベネフィットは、52 週間持続した（図 5、図 6、及び 2.7.3.3.2.3 項、並びに KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.2.44.1.1 及び Table 14.2.45.1.1 も参照）。併合解析では、Week 52 までのすべての評価時点で、肺機能に名目上有意な改善が認められた。経時的な耐薬性を示す所見は認められなかった。

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：■

2.7.4　臨床的安全性
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
本概要で参照する試験 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性データが得られた試験の概要 6
2.7.4.1.1.2 安全性併合解析 8
2.7.4.1.1.3 データ収集の対象にした安全性評価項目及び評価方法 8
2.7.4.1.1.4 安全性試験の記述 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.1.4 服薬遵守状況 12
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 よく見られた有害事象 14
2.7.4.2.1.2 治験薬に関連すると判断された有害事象 17
2.7.4.2.1.3 重症度別の有害事象 17
2.7.4.2.1.4 死亡 17
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 30
2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象 40
2.7.4.2.1.8 器官別大分類別又は症候群別の有害事象の解析 40
2.7.4.2.1.8.1 ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象 40
2.7.4.2.1.8.2 心血管系イベント 48
2.7.4.2.1.9 外部の IAC に判定された事象 48
2.7.4.2.1.9.1 MACE（主要心血管イベント） 48
2.7.4.2.1.9.2 重篤な不整脈イベント 51
2.7.4.2.1.9.3 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 53
2.7.4.2.1.9.4 IAC に判定された死亡 53
2.7.4.2.1.10 副作用 54
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 54
2.7.4.3 臨床検査値の評価 55
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 55
2.7.4.4.1 その他の安全性の観察項目 55
2.7.4.4.1.1 ホルター心電図サブスタディ 55
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.7.4.5.1 内因性要因 56

2.7.4.5.2 外因性要因 56
2.7.4.5.3 薬物相互作用 56
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.5 過量投与 57
2.7.4.5.6 薬物乱用 58
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 58
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 58
2.7.4.6 市販後データ 58

表目次

表 1 第 III 相試験（試験番号、略称、及び第 5 部の治験総括報告書添付先） 5
表 2 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 の安全性を評価した試験の概略 7
表 3 本概要で示す主な安全性評価項目、並びにその定義、算出方法、及び評価方法の参照先 9
表 4 曝露期間（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 11
表 5 治験薬の服薬遵守状況（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 13
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） 14
表 7 よく見られた有害事象（いずれかの BGF MDI 群で発現割合が 3%以上）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で見られた有害事象［基本語］の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 15
表 8 死亡に至った重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 18
表 9 重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の基本語別の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 23
表 10 治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 31
表 11 ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象（医学的概念別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 41
表 12 LAMA に関連してよく見られた有害事象（基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、 Safety Set） 44
表 13 MACE と判定された事象：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 49

表 14 重篤な不整脈イベントと判定された事象：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 52

表 15 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：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 53

表 16 IAC に判定された死亡：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set） 54

略語及び専門用語一覧表

本概要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）
BID	twice daily	1 日 2 回
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
BMI	body mass index	－
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
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
pMDI	pressurized metered-dose inhaler	加圧定量噴霧式吸入器

本概要で参照する試験

表 1　　第 III 相試験（試験番号、略称、及び第 5 部の治験総括報告書添付先）

試験番号	略称	第 5 部の添付先
第 III 相試験		
D5982C00007	KALOS	5.3.5.1
D5982C00008	LOGOS	5.3.5.1

本概要の目的は、主要な第 III 相試験である KALOS 試験（D5982C00007 試験）及び LOGOS 試験（D5982C00008 試験）から得られた安全性及び忍容性の結果の概要を提示することである。これは、コントロール不良な喘息患者の治療薬としてのブデソニド／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 320/28.8/9.6 μg（ビレーズトリ®エアロスフィア®）（以下、BGF MDI）の製造販売承認申請の裏付けとなる。

2.7.4.1 医薬品への曝露

BGF MDI は、アストラゼネカ社（以下、申請者）が開発したブデソニド（ICS）、グリコピロニウム（LAMA）、及びホルモテロールフマル酸塩（LABA）を単剤成分とする固定用量 3 剤配合剤であり、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に対する維持療法を目的としたものである。

BGF MDI は、現在、320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回の用法・用量で、COPD の治療薬として日本を含む複数の国で承認されており、COPD 患者における安全性プロファイルは十分に確立されている。現在の臨床開発プログラムの目的は、KALOS 試験及び LOGOS 試験から得られたデータを用いて、BGF MDI の喘息に対する安全性及び有効性を確認することである。

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラム（製品開発の根拠及び規制当局との協議内容を含む）に関する詳細については、概括評価本体 2.5.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、主要な試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験の併合データに基づき（併合方法の詳細については 2.7.4.1.1.2 項参照）、BGF MDI（主に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg）と BFF MDI 又は Symbicort pMDI（いずれも ICS/LABA）を比較した際の安全性の結果を示す。申請用量に関する有効性及び安全性の観点からの裏付けの詳細については、概括評価本体 2.5.6.4 項を参照のこと。

さらに、MACE 又は重篤な不整脈イベントと判定された心血管系イベント（併合データ）並びに 24 時間ホルター心電図（KALOS 試験のみ）について、BGF MDI の各用量（320/28.8/9.6 µg 及び 320/14.4/9.6 µg）を ICS/LABA（BFF MDI 又は Symbicort pMDI）と比較した際の安全性プロファイルを評価した。また、BGF MDI の単剤成分であるグリコピロニウムの未知の安全性に関する懸念を評価するために、LAMA の抗コリン作用を詳細に評価した。

安全性の併合解析計画書及び安全性併合解析の帳票は 5.3.5.3 項に提示する。

個々の試験の安全性評価項目の結果は治験総括報告書で提示する（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）。

2.7.4.1.1.1 安全性データが得られた試験の概要

喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムにおける安全性は、完了した第 III 相試験 2 試験の KALOS 試験及び LOGOS 試験によって裏付けられた。これら主要な試験のデザインの概略を表 2 に示す。

これらの試験はサブスタディを除き同一のデザインであり、喘息における BGF MDI の安全性プロファイルを詳細に評価するにあたり、十分な期間及び例数を有していた。いずれの試験も、医薬品規制調和国際会議（ICH） 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関するガイドライン、適用される規制要件、及び申請者の生命倫理に関するポリシーを遵守して実施した。

表 2　　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 の安全性を評価した試験の概略

試験／データベース固定	目的／投与期間	試験デザイン／患者集団	サブスタディ	治験薬及び用法・用量／安全性対象集団
第 III 相				
D5982C00007 試験（KALOS 試験）／2025 年 ▌月 ■ 日	有効性、安全性／24～52 週間	ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同／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［Asthma Control Questionnaire（ACQ）-7 総スコアが 1.5 以上］を有する成人及び青少年患者	• 24 時間ホルター心電図 • 12 時間肺機能検査（PFT） • 12 時間薬物動態（PK）	• BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID（342 例） • BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BID（594 例） • BFF MDI 320/9.6 µg BID（606 例） • Symbicort pMDI 320/9 µg BID（602 例）
D5982C00008 試験（LOGOS 試験）／2025 年 ▌月 ■ 日			• 12 時間 PFT	• BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID（384 例） • BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BID（585 例） • BFF MDI 320/9.6 µg BID（604 例） • Symbicort pMDI 320/9 µg BID（594 例）

2.7.4.1.1.2　安全性併合解析

本概要で提示した安全性評価は、主要な試験から得られた安全性データの併合解析に基づくものであり、本剤の製造販売承認申請の根拠となる。これらの試験は、試験デザイン、用量、及び試験対象集団の特性が同一であり、安全性データを併合して評価することは妥当である。すべての併合解析は、2 つの同一デザイン試験のうち最後に完了した試験（LOGOS 試験）の臨床データ固定（CDL）及び盲検解除後に実施した。

併合解析の解析対象集団（Safety Set）は、個々の試験のそれぞれの解析対象集団（Safety Set）を併合した集団と定義する（解析対象集団の定義は 2.7.4.1.1.3 項参照）。KALOS 試験、LOGOS 試験において同じ施設又は異なる施設で重複して参加した患者を併合解析の Safety Set から除外し、重複して参加しなかったすべての患者を Safety Set に含めた（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table IEMT031_78_001 参照）。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。

各投与群で有害事象を発現した患者の割合は、試験の重みで調整した。試験の重みは、個々の試験の合計例数を 2 試験全体の合計例数で除した値とした。

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。

2.7.4.1.1.3　データ収集の対象にした安全性評価項目及び評価方法

本概要で示す主な安全性評価項目、並びにその定義、算出方法、及び評価方法に関する安全性の併合解析計画書の参照先を表 3 に示す。使用した統計解析方法の詳細な説明は、安全性の併合解析計画書（5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書 4 項参照）に記述する。安全性の併合解析計画書は、個々の試験の CDL（KALOS 試験：2025 年 [redacted] 月 [redacted] 日、LOGOS 試験：2025 年 [redacted] 月 [redacted] 日）前に最終化及び承認された。

表 3　　本概要で示す主な安全性評価項目、並びにその定義、算出方法、及び評価方法の参照先

安全性評価項目	定義、算出方法、及び評価方法
曝露状況	5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書 4.2.1 項
有害事象 • よく見られた有害事象 • 死亡に至った重篤な有害事象 • その他の重篤な有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象 • 治験薬に関連すると判断された有害事象／重篤な有害事象 • ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象 • 外部の IAC に判定された事象－MACE、重篤な不整脈イベント、死亡、並びに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	5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書 4.2.2 項
試験対象集団 • 患者の内訳 • 人口統計学的特性 • ベースライン特性及びその他の疾患特性 • 病歴／手術歴 • 前治療薬／併用薬／後治療薬	5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書 4.1 項

すべての安全性の解析には、特に記載のない限り、on-treatment 期の Safety Set を用いた。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（5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書 3.2.3 項参照）。本概要では、Safety Set 及び安全性対象集団を同義として扱う。これらの集団は個々の主要な試験の併合データに基づくものである（併合方法については 2.7.4.1.1.2 項参照）。

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）。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）。

すべての連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。安全性解析のいずれについても、正式な統計学的仮説検定を実施しなかった。ただし、主な安全性評価項目（BGF MDI 群でよく見られた有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象、並びに MACE と判定された事象）については、Miettinen and Nurminen 法（Miettinen and Nurminen 1985）に基づき、on-treatment 期の 100 人・年あたりの有害事象の発現率（曝露期間で調整した有害事象の発現率）のリスク差を推定し、投与群間比較を行った。

On-study 期の死亡に至った重篤な有害事象に関しても、投与群間比較を行った。さらに、性別、年齢別、人種別、地域別、及び BMI カテゴリー別の部分集団についても、on-treatment 期の安全性評価項目（MACE と判定された事象を除く）を解析した（5.3.5.3 項 安全性の併合解析計画書 4.2.2 項参照）。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA） version 27.1 を用いて、該当する器官別大分類及び／又は基本語で集計した。

さらに、外部に IAC を設置し、個々の試験において、MACE、重篤な不整脈イベント、心血管系及び呼吸器関連イベントについての死因、並びに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、IAC 規約／業務手順書に従い判定した。IAC のすべてのメンバーは、患者の治験薬割付けに関して盲検化された（詳細については KALOS 試験の治験総括報告書 9.8.5 項参照）。判定された事象のデータは、パラメータごとに、投与群別に併合し、適宜提示した（結果については 2.7.4.2.1.9 項参照）。

副作用の特定方法

副作用とは、治験薬との因果関係が疑われる有害事象とする。KALOS 試験及び LOGOS 試験では、報告頻度、事象の発現時期と薬剤の曝露期間との関連性、事象と BGF MDI 320/28.8/9.6 µg の薬理学的な観点での整合性の程度、個々の単剤成分に関する既知の安全性プロファイル、及び事象が喘息による症状として認められたかなどの要因に基づき、副作用を評価した。

2.7.4.1.1.4 安全性試験の記述

喘息患者を対象にした臨床開発プログラムにおける BGF MDI の安全性及び有効性は、主要な第 III 相試験 2 試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の結果に基づく（2.7.3.2 項参照）。また、申請資料における個々の試験の概要は、治験総括報告書の要約（2.7.6 項）にも示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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。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 群又は Symbicort pMDI 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及び総曝露量人・年は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群との間で概ね同程度であった（表 4）。

KALOS 試験及び LOGOS 試験ともに、治験実施計画書改訂 3 版（第 4 版）で、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れを停止した。その結果、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の例数は、他の投与群と比較して少なかった（KALOS 試験の治験総括報告書 9.9.1 項参照）。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、及び上述の改訂により、結果として BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群では最長 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（表 4）。

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）。

表 4　　曝露期間（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 726	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1196	Total N = 4309
Duration (days)	N	726	1179	1208	1196	4309
	Mean	347.9	316.1	312.4	316.3	320.5
	SD	64.6	86.3	91.9	86.6	85.7
	Median	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0
	Min	1	7	1	1	1
	Max	429	416	443	395	443
Cumulative duration category (days)						
At least 1 Day (≥ 1 days)	n (%) [Subject years]	726 (100.0) [691.5]	1179 (100.0) [1020.5]	1208 (100.0) [1033.3]	1196 (100.0) [1035.9]	4309 (100.0) [3781.2]
≥ 24 Weeks (≥ 168 days)	n (%) [Subject years]	698 (96.1) [685.6]	1103 (93.6) [1002.1]	1109 (91.8) [1009.5]	1115 (93.2) [1015.6]	4025 (93.4) [3712.8]
≥ 52 Weeks (≥ 364 days)	n (%) [Subject years]	558 (76.9) [561.6]	678 (57.5) [681.8]	696 (57.6) [699.6]	689 (57.6) [692.4]	2621 (60.8) [2635.4]

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

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

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; SD = standard deviation.

Source: Table 14.2.1.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

併合解析の安全性対象集団には、合計 4,309 例の患者が含まれた。患者の内訳は投与群を通して概ね同様であった（2.7.3 項 図 2 参照）。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れに関する治験実施計画書改訂 3 版（第 4 版）の結果として（2.7.4.1.2 項参照）、安全性の結果の評価では、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ことに留意する。

全体として、患者の人口統計学的特性、ベースライン特性、及びその他の疾患特性は、KALOS 試験及び LOGOS 試験の選択基準／除外基準と一貫しており、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。

安全性対象集団の人口統計学的特性及び主なベースライン特性は、投与群を通して概ね同様であった（それぞれ 5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.1.2.1 及び Table 14.1.3.1 参照）。主な疾患特性（気管支拡張薬投与前の平均 1 秒量［FEV_1］及び平均可逆率などの肺機能パラメータを含む）は、投与群間で同様であった。スクリーニング前に、中用量又は高用量 ICS を投与された患者の割合は、投与群を通して概ね同程度であった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.1.4.1 参照）。

また、患者の試験組入れ時の喘息の特性は、投与群間で概ね同様であった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.1.5.3 参照）が、Visit 1 前 12 カ月間に喘息増悪が見られた患者の割合は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群でより高い値を示した。これは、治験実施計画書改訂 2 版（第 3 版）で選択基準 4（Visit 1 前 12 カ月間に喘息増悪が見られた患者）を削除し、治験実施計画書改訂 3 版（第 4 版）で BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れを停止したことによるものである（KALOS 試験の治験総括報告書 9.9.1 項参照）。

スクリーニング期間又は投与期間に併用薬を使用した患者の割合は、投与群を通して概ね同程度であった（それぞれ 5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.1.6.2 及び Table 14.1.6.3 参照）。

全体として、ベースライン時に、投与群間で結果及びその解釈に重大な影響を与えると考えられるような不均衡は認められなかった。

病歴／手術歴及び後治療薬の要約については、5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.1.5.1、Table 14.1.5.2、及び Table 14.1.5.4 を参照のこと。

2.7.4.1.4　服薬遵守状況

治験薬の平均服薬遵守率は、投与群を通して高く、同程度であった。各投与群の大多数の患者において、それぞれの治験薬の服薬遵守率は 80%～120%であった（表 5）。

表 5　　治験薬の服薬遵守状況（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=726	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=1179	BFF MDI 320/9.6 µg N=1208	Symbicort pMDI 320/9 µg N=1196	Total N=4309
Compliance to IP (%)	n	726	1179	1208	1196	4309
	Mean	92.2	90.7	91.6	90.5	91.2
	SD	15.5	15.6	42.3	16.3	26.1
	Median	97.0	95.9	96.0	96.0	96.1
	Min	3	3	3	3	3
	Max	200	174	1450	200	1450
Compliance to IP (%)						
0 - < 20%	n (%)	3 (0.4)	8 (0.7)	10 (0.8)	9 (0.8)	30 (0.7)
≥ 20% - < 40%	n (%)	10 (1.4)	14 (1.2)	14 (1.2)	10 (0.8)	48 (1.1)
≥ 40% - < 60%	n (%)	20 (2.8)	47 (4.0)	39 (3.2)	50 (4.2)	156 (3.6)
≥ 60% - < 80%	n (%)	65 (9.0)	107 (9.1)	145 (12.0)	132 (11.0)	449 (10.4)
≥ 80% - ≤ 100%	n (%)	404 (55.6)	681 (57.8)	678 (56.1)	667 (55.8)	2430 (56.4)
> 100% - ≤ 120%	n (%)	222 (30.6)	319 (27.1)	319 (26.4)	322 (26.9)	1182 (27.4)
> 120%	n (%)	2 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.2)	6 (0.5)	14 (0.3)

Compliance is calculated as (total number of puffs of study treatment taken on a study day/total expected puffs taken on a study day) averaged across all days of a subject's dosing between start day of study treatment and last day on-study treatment x 100. The actual total number of puffs is calculated using the data collected from eDiary.
IP = investigational product; 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; SD = standard deviation.
Source: Table 14.1.7.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2　　有害事象

全体として、併合解析の結果は、特に記載のない限り、個々の主要な試験の結果と一貫していた。

固定用量 3 剤配合剤（BGF MDI 320/28.8/9.6 µg）のコントロール不良な喘息患者に対する忍容性は良好であり、全体的な有害事象プロファイルは、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の十分に確立された喘息における安全性プロファイルと同様であった。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認められなかった。

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 群で低かった。さらに、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の心血管系イベントの発現割合は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群を含む他の投与群の発現割合と同程度であった。

2.7.4.2.1　　有害事象の解析

On-treatment 期に発現した有害事象、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 群又は Symbicort pMDI 群との間で概ね同程度であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、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、BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群と比較してわずかに高く、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は同程度であった（表 6）。

KALOS 試験及び LOGOS 試験では、on-treatment 期に発現した死亡に至った重篤な有害事象がすべての投与群の合計で 10 例に認められ、そのうちの 2 例（0.2%）が BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で認められた（詳細は 2.7.4.2.1.4 項参照）。On-treatment 期に発現した死亡に至った重篤な有害事象の発現割合は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群との間で同程度であった（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

2.7.4.2.1.1　よく見られた有害事象

On-treatment 期にいずれかの BGF MDI 群で発現割合が 2%以上の有害事象（基本語）を、BGF MDI 群で認められたよく見られた有害事象として集計した。本概要では、いずれかの BGF MDI 群で発現割合が 3%以上であった有害事象（基本語）を示す（表 7）。On-treatment 期の BGF MDI 群で認められたすべてのよく見られた有害事象は 5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.3.1 を、及び on-treatment 期に認められたすべての有害事象は 5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.2.1 をそれぞれ参照のこと。

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）は上気道感染であり、次いで上咽頭炎及び COVID-19 であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 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（表 7）。

表 7　　よく見られた有害事象（いずれかの BGF MDI 群で発現割合が 3%以上）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で見られた有害事象［基本語］の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
上気道感染	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	79	(10.6)	646.5	12.22	-3.17	-6.78, 0.58	-0.62	-4.07, 3.01
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	117	(10.0)	964.4	12.13	-2.95	-6.29, 0.34	-0.42	-3.58, 2.74
	BFF 320/9.6 N = 1208	145	(12.0)	965.3	15.02			2.54	-0.77, 5.90
	Symbicort 320/9 N = 1196	122	(10.2)	971.0	12.56				
上咽頭炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	83	(11.4)	648.4	12.80	2.53	-0.79, 6.09	1.22	-2.19, 4.84
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	111	(9.4)	964.4	11.51	1.26	-1.68, 4.23	0.00	-3.04, 3.05
	BFF 320/9.6 N = 1208	101	(8.4)	984.7	10.26			-1.27	-4.23, 1.66
	Symbicort 320/9 N = 1196	113	(9.5)	979.5	11.54				
ＣＯＶＩＤ－１９	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	57	(7.9)	660.2	8.63	1.78	-0.91, 4.71	1.50	-1.21, 4.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	73	(6.2)	979.3	7.45	0.63	-1.75, 3.03	0.34	-2.06, 2.77
	BFF 320/9.6 N = 1208	68	(5.6)	995.8	6.83			-0.29	-2.64, 2.06
	Symbicort 320/9 N = 1196	71	(5.9)	995.8	7.13				
頭痛	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	26	(3.6)	677.4	3.84	2.38	0.86, 4.26	0.47	-1.33, 2.49
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	26	(2.2)	1009.8	2.57	1.12	-0.12, 2.46	-0.75	-2.31, 0.78
	BFF 320/9.6 N = 1208	15	(1.2)	1030.0	1.46			-1.87	-3.33, -0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	34	(2.9)	1020.2	3.33				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'μg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'μg'.

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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first AE if an AE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of 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 frequency on Preferred Term level in BGF 320/28.8/9.6 '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.

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method, stratified by study, comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

IP = investigational product; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; CI = confidence interval; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects per treatment group; sb = subject.

Source: Table 14.2.2.3.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.2 治験薬に関連すると判断された有害事象

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 群又は Symbicort pMDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群でわずかに高かった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.6 参照）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で、最もよく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（基本語）は発声障害（1.4%）であり、発現割合は BFF MDI 群（0.7%）又は Symbicort pMDI 群（0.8%）と比較してわずかに高かった。それ以外に治験薬に関連すると判断された有害事象の発現状況に一定の傾向は認められなかった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.6 参照）。

2.7.4.2.1.3 重症度別の有害事象

On-treatment 期に発現した有害事象の大部分は、投与群を通して治験責任（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、いずれの重症度の発現割合も、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群との間で概ね同程度であった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.5 参照）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で、最もよく見られた重度の有害事象（基本語）は喘息であり、その発現割合はいずれの投与群でも低かった（1.1%～2.1%）（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.5 参照）。

2.7.4.2.1.4 死亡

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で 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（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.3.1.1 参照）。LOGOS 試験では、スクリーニング期間中（ランダム化前）に、死亡に至った重篤な有害事象（気管支痙攣）が 1 例に認められた（詳細は LOGOS 試験の治験総括報告書 12.3.1 項参照）。

投与期間にかかわらず、死亡に至った重篤な有害事象の発現割合は低く、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群との間で同程度であった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.3.1.1 及び表 8 参照）。

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（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.3.1.1 及び表 8 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（死亡に至った重篤な有害事象に関する主な患者情報は、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。残る 2 例（心筋梗塞及び冠動脈硬化症）は LOGOS 試験の BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で認められた事象で、発現日が治験薬最終投与日+1 日よりも後であり、on-study 期に発現した事象であった（LOGOS 試験の治験総括報告書 12.3.1 項及び KALOS 試験の治験総括報告書 12.3.1 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（2.7.4.2.1.9.4 項参照）。死亡に至った患者の叙述を 2.7.4.2.2 項に示す。

表 8　　死亡に至った重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
Subjects with any SAE with outcome of death	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	-0.25	-0.86, 0.44	-0.14	-0.72, 0.56
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1023.5	0.20	-0.19	-0.82, 0.36	-0.09	-0.68, 0.45
	BFF 320/9.6 N = 1208	4	(0.3)	1036.5	0.39			0.10	-0.50, 0.73
	Symbicort 320/9 N = 1196	3	(0.2)	1039.0	0.29				
感染症および寄生虫症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.5	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
ＣＯＶＩＤ－１９	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
細菌性肺炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.5	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.00	-0.46, 0.46
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
膵癌	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38

表 8　死亡に至った重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
直腸癌	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
神経系障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	-0.10	-0.54, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.00	-0.46, 0.47
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
脳低酸素症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.54, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
脳卒中	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
心臓障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
心肺停止	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55

表 8　死亡に至った重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
一般・全身障害および投与部位の状態	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.05	-0.40, 0.72	0.06	-0.41, 0.74
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.00	-0.45, 0.45
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
心突然死	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
突然死	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.06	-0.41, 0.74
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'µg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'µg'.

The table includes serious 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 SAE 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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first SAE if an SAE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of withdrawal) if no SAE occurs.

Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.

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

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method, stratified by study, comparing the difference in SAEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

IP = investigational product; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; CI = confidence interval; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects per treatment group; sb = subject.

Source: Table 14.2.3.1.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象

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）は喘息であり、次いで肺炎であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 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（表 9）。

重篤な有害事象の大部分の転帰は回復であった。治験薬の投与中止又は中断に至った重篤な有害事象はいずれの投与群においてもわずかであった（重篤な有害事象に関する主な患者情報は、KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.3.4.4 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14.3.4.4 参照）。

すべての投与群を通して、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重篤な有害事象は合計 8 例に認められた。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（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.4.3 参照）。

表 9　　重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の基本語別の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
喘息	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	10	(1.4)	689.7	1.45	-1.64	-3.11, -0.16	-0.61	-1.90, 0.78
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	25	(2.1)	1014.8	2.46	-0.57	-2.08, 0.90	0.43	-0.90, 1.81
	BFF 320/9.6 N = 1208	31	(2.6)	1023.2	3.03			1.01	-0.38, 2.48
	Symbicort 320/9 N = 1196	21	(1.8)	1032.2	2.03				
肺炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	4	(0.5)	691.3	0.58	0.09	-0.59, 1.02	0.07	-0.69, 1.04
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	8	(0.7)	1020.6	0.78	0.30	-0.45, 1.12	0.30	-0.44, 1.12
	BFF 320/9.6 N = 1208	5	(0.4)	1034.9	0.48			0.00	-0.69, 0.69
	Symbicort 320/9 N = 1196	5	(0.4)	1037.8	0.48				
心房細動	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1022.3	0.20	0.20	-0.17, 0.71	0.19	-0.18, 0.71
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	-0.19	-0.70, 0.36
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1022.9	0.20	0.10	-0.35, 0.62	0.00	-0.52, 0.54
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1035.6	0.10			-0.10	-0.62, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1037.6	0.19				
浮動性めまい	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.9	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1023.1	0.20	0.20	-0.18, 0.71	0.20	-0.17, 0.71
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
鼻茸	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.40	-1.01, 0.15	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1023.4	0.20	-0.19	-0.83, 0.38	0.20	-0.17, 0.72
	BFF 320/9.6 N = 1208	4	(0.3)	1034.3	0.39			0.39	0.02, 1.00
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				

表 9　　重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の基本語別の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
不安定狭心症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.2	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.10	-0.27, 0.56
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.3	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
虫垂炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.5	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.0	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
胆管結石	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.0	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.4	0.10				
ＣＯＶＩＤ－１９	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.9	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.10	-0.27, 0.56
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
白内障	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.2	0.14	-0.06	-0.61, 0.62	0.05	-0.40, 0.72
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.3	0.10	-0.10	-0.61, 0.36	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.8	0.19			0.10	-0.35, 0.61
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.2	0.10				
脳梗塞	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.40	-1.01, 0.15	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.0	0.10	-0.29	-0.90, 0.19	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	4	(0.3)	1035.2	0.39			0.39	0.02, 1.00
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
急性胆嚢炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	-0.10	-0.55, 0.45

表 9　重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の基本語別の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.4	0.10	0.00	-0.45, 0.46	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.1	0.10			0.00	-0.46, 0.47
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.9	0.10				
胆石症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	-0.20	-0.71, 0.35
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.9	0.10	0.00	-0.45, 0.46	-0.09	-0.60, 0.36
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1035.5	0.10			-0.09	-0.62, 0.38
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1037.5	0.19				
上腕骨骨折	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.8	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1035.9	0.10			0.00	-0.46, 0.47
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.3	0.10				
高血圧	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.5	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
鼡径ヘルニア	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.8	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.05	-0.40, 0.72
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.2	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.6	0.10				
椎間板突出	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.7	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.2	0.10				
腎結石症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.1	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.45, 0.46

表 9　重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の基本語別の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
細菌性肺炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.5	0.14	-0.14	-0.72, 0.56	0.06	-0.41, 0.74
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.5	0.10	-0.19	-0.76, 0.28	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	3	(0.2)	1035.4	0.29			0.19	-0.29, 0.77
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.7	0.10				
前立腺癌	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.7	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
変形性脊椎症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.0	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.14	-0.23, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.3	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.56
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
上気道感染	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.4	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.2	0.10				
急性心筋梗塞	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	-0.10	-0.54, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1035.7	0.10			0.00	-0.46, 0.47
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.9	0.10				

表 9　重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の基本語別の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
腺筋症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.19	-0.71, 0.36	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.19	-0.70, 0.18	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.3	0.19			0.19	-0.18, 0.70
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
冠動脈硬化症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	-0.20	-0.71, 0.35
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	-0.19	-0.70, 0.19
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.1	0.10			-0.09	-0.62, 0.38
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1038.9	0.19				
冠動脈疾患	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.28	-0.83, 0.29	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.29	-0.85, 0.09	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	3	(0.2)	1035.9	0.29			0.29	-0.08, 0.85
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
鉄欠乏性貧血	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	2	(0.3)	692.8	0.29	0.30	-0.06, 1.07	0.30	-0.06, 1.06
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
肺膿瘍	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.8	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.06	-0.41, 0.74
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.7	0.10				
片頭痛	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.2	0.14	-0.05	-0.57, 0.62	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.19	-0.70, 0.18	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1034.9	0.19			0.20	-0.17, 0.71
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
多発骨折	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.04	-0.44, 0.72

表 9　重篤な有害事象（全体で 2 例以上に発現）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の基本語別の発現割合降順）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	SAEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.54, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
心筋梗塞	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	-0.19	-0.70, 0.36
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	-0.19	-0.70, 0.18
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.2	0.10			-0.10	-0.61, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1038.2	0.19				
心膜炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.18	-0.69, 0.38	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.19	-0.70, 0.18	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.8	0.19			0.19	-0.18, 0.70
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
ウイルス性肺炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.0	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.05	-0.40, 0.72
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.54, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.3	0.10				
副鼻腔炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.20	-0.71, 0.35
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.19	-0.70, 0.19
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.19	-0.70, 0.18
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1038.1	0.19				
突然死	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.06	-0.41, 0.74
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'μg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'μg'.

The table includes serious 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 SAE 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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first SAE if an SAE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of withdrawal) if no SAE occurs.

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 BGF 320/28.8/9.6 'µg' treatment group.

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

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method, stratified by study, comparing the difference in SAEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

IP = investigational product; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; CI = confidence interval; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects per treatment group; sb = subject.

Source: Table 14.2.4.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.6　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 群又は Symbicort pMDI 群との間で同程度であった（表 10）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で、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ず、2 例以上に認められた有害事象（基本語）は咽喉刺激感（2 例［0.2%］）のみであった（表 10）。

表 10　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
Subjects with any AE leading to discont. of IP	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	9	(1.2)	692.9	1.30	0.26	-0.79, 1.51	0.27	-0.79, 1.52
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	13	(1.1)	1022.4	1.27	0.21	-0.78, 1.23	0.21	-0.79, 1.20
	BFF 320/9.6 N = 1208	11	(0.9)	1036.0	1.06			-0.01	-0.99, 0.96
	Symbicort 320/9 N = 1196	11	(0.9)	1038.8	1.06				
感染症および寄生虫症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.1	0.14	0.06	-0.41, 0.75	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
口腔カンジダ症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.1	0.14	0.06	-0.41, 0.75	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
肺炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.06	-0.41, 0.75	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
卵巣癌	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.15	-0.22, 0.82

表 10　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
膵癌	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
免疫系障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
アナフィラキシーショック	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
薬物過敏症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.54, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.54, 0.28
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
内分泌障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				

表 10　　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
副腎機能不全	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
精神障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
不安	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
神経系障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	3	(0.4)	693.4	0.43	0.43	0.05, 1.27	0.43	0.06, 1.27
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
全身性強直性間代性発作	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
てんかん重積状態	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.14	-0.23, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37

表 10　　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
振戦	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.14	-0.23, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
心臓障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	-0.04	-0.57, 0.64	0.06	-0.41, 0.74
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	-0.10	-0.61, 0.38	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1036.5	0.19			0.10	-0.37, 0.61
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
不整脈	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
心房細動	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
冠動脈疾患	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
心室性期外収縮	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27

表 10　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
血管障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
高血圧	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	2	(0.3)	693.4	0.29	-0.38	-1.12, 0.43	0.10	-0.41, 0.86
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	6	(0.5)	1022.6	0.59	-0.09	-0.87, 0.68	0.39	-0.18, 1.10
	BFF 320/9.6 N = 1208	7	(0.6)	1036.2	0.68			0.48	-0.11, 1.23
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1039.0	0.19				
喘息	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	-0.14	-0.70, 0.54	-0.04	-0.55, 0.63
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	-0.19	-0.77, 0.30	-0.10	-0.63, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	3	(0.2)	1036.5	0.29			0.09	-0.46, 0.69
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1039.0	0.19				
気管支拡張症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.2	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.56
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
咽喉乾燥	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38

表 10　　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.3	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
発声障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.04	-0.44, 0.72	0.14	-0.23, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.4	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
呼吸困難	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
喀血	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
口腔咽頭痛	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.09	-0.54, 0.47	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
咽喉刺激感	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1023.3	0.20	0.20	-0.18, 0.71	0.20	-0.17, 0.71
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
胃腸障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.45, 0.46

表 10　　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
嚥下障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
胃炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
皮膚および皮下組織障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
湿疹	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
発疹	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				

表 10　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
筋骨格系および結合組織障害	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.14	-0.23, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1023.5	0.20	0.20	-0.18, 0.71	0.20	-0.17, 0.71
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
背部痛	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
椎間板突出	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.14	-0.23, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
関節リウマチ	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
一般・全身障害および投与部位の状態	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.19	-0.69, 0.37
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.19	-0.70, 0.18
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.19	-0.70, 0.17
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1039.1	0.19				
胸部不快感	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28

表 10　治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

System Organ Class				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
末梢性浮腫	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'µg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'µg'.

The table includes adverse events leading to discontinuation of investigational product 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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first event if an AE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of withdrawal) if no AE occurs.

Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.

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.

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method, stratified by study, comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

IP = investigational product; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; CI = confidence interval; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects per treatment group; sb = subject.

Source: Table 14.2.5.1.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

本臨床開発プログラムでは、その他の重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.8 器官別大分類別又は症候群別の有害事象の解析

2.7.4.2.1.8.1 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（表 11）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 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（表 11）。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%）又は Symbicort pMDI 群（1.1%）と比較して、いずれの BGF MDI 群（1.5%及び 1.9%）においても高かった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.7.1 参照）。

視床下部・下垂体・副腎皮質（HPA）系機能に及ぼす ICS の全身性作用に関する有害事象では、副腎機能不全及びグルココルチコイド欠乏症の発現割合は低く（各投与群で 1%未満）、投与群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）。同様に、眼への影響に関する有害事象の発現割合はいずれの BGF MDI 群でも低く（各 1%未満）、投与群を通して同程度であった（表 11）。

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 群又は Symbicort pMDI 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（表 11）。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（表 12）。

表 11　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象（医学的概念別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

Medical Concept				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
Subjects with any AE associated with the use of ICS, LAMAs and LABAs	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	119	(16.3)	626.0	19.01	-4.47	-9.05, 0.26	-3.33	-7.84, 1.35
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	194	(16.5)	920.1	21.09	-2.23	-6.56, 2.08	-1.20	-5.47, 3.06
	BFF 320/9.6 N = 1208	215	(17.8)	923.1	23.29			1.03	-3.33, 5.40
	Symbicort 320/9 N = 1196	208	(17.4)	932.9	22.30				
心血管系への影響	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	25	(3.4)	680.3	3.67	-2.13	-4.22, 0.03	-1.14	-3.11, 0.95
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	40	(3.4)	1001.7	3.99	-1.78	-3.78, 0.16	-0.82	-2.70, 1.03
	BFF 320/9.6 N = 1208	58	(4.8)	1005.4	5.77			0.97	-1.05, 3.03
	Symbicort 320/9 N = 1196	49	(4.1)	1018.2	4.81				
脳血管系への影響	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	3	(0.4)	692.1	0.43	-0.68	-1.63, 0.24	-0.27	-1.10, 0.62
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	6	(0.5)	1021.0	0.59	-0.48	-1.41, 0.34	-0.08	-0.90, 0.69
	BFF 320/9.6 N = 1208	11	(0.9)	1032.4	1.07			0.40	-0.47, 1.36
	Symbicort 320/9 N = 1196	7	(0.6)	1035.3	0.68				
不眠症	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	6	(0.8)	691.0	0.87	-0.34	-1.37, 0.80	0.27	-0.56, 1.35
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	6	(0.5)	1019.6	0.59	-0.58	-1.53, 0.26	0.01	-0.74, 0.78
	BFF 320/9.6 N = 1208	12	(1.0)	1030.2	1.16			0.59	-0.23, 1.54
	Symbicort 320/9 N = 1196	6	(0.5)	1036.5	0.58				
ICS の局所性作用	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	4	(0.6)	691.4	0.58	-0.08	-0.89, 0.90	-0.48	-1.40, 0.53
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	10	(0.8)	1017.9	0.98	0.30	-0.54, 1.21	-0.08	-1.04, 0.87
	BFF 320/9.6 N = 1208	7	(0.6)	1032.8	0.68			-0.39	-1.30, 0.46
	Symbicort 320/9 N = 1196	11	(0.9)	1033.4	1.06				
代謝への影響	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	13	(1.7)	686.9	1.89	0.18	-1.09, 1.68	-0.48	-1.87, 1.06
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	24	(2.0)	1012.1	2.37	0.72	-0.54, 2.04	0.04	-1.34, 1.43
	BFF 320/9.6 N = 1208	17	(1.4)	1028.9	1.65			-0.67	-1.98, 0.57

表 11　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象（医学的概念別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

Medical Concept				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	Symbicort 320/9 N = 1196	24	(2.0)	1028.6	2.33				
眼への影響	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	5	(0.7)	692.0	0.72	0.11	-0.69, 1.14	0.33	-0.34, 1.32
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	6	(0.5)	1020.5	0.59	0.01	-0.75, 0.77	0.20	-0.48, 0.94
	BFF 320/9.6 N = 1208	6	(0.5)	1033.6	0.58			0.19	-0.48, 0.92
	Symbicort 320/9 N = 1196	4	(0.3)	1036.9	0.39				
中咽頭への影響	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	14	(1.9)	685.2	2.04	0.62	-0.62, 2.13	0.06	-1.28, 1.61
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	28	(2.4)	1004.6	2.79	1.43	0.19, 2.80	0.84	-0.51, 2.27
	BFF 320/9.6 N = 1208	14	(1.2)	1029.2	1.36			-0.58	-1.78, 0.56
	Symbicort 320/9 N = 1196	20	(1.7)	1025.5	1.95				
LAMA の他の全身性作用	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	3	(0.3)	1022.7	0.29	0.20	-0.25, 0.77	0.19	-0.29, 0.78
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.4	0.10			0.00	-0.45, 0.45
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.7	0.10				
精神への影響	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	3	(0.4)	692.2	0.43	-0.15	-0.90, 0.74	-0.14	-0.89, 0.75
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	9	(0.8)	1018.6	0.88	0.30	-0.49, 1.17	0.30	-0.49, 1.16
	BFF 320/9.6 N = 1208	6	(0.5)	1034.2	0.58			0.00	-0.76, 0.75
	Symbicort 320/9 N = 1196	6	(0.5)	1036.1	0.58				
呼吸器への影響	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	59	(8.2)	664.0	8.89	-1.14	-4.11, 1.99	-1.21	-4.18, 1.92
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	90	(7.6)	983.0	9.16	-0.89	-3.67, 1.87	-0.94	-3.71, 1.82
	BFF 320/9.6 N = 1208	99	(8.2)	985.1	10.05			-0.05	-2.88, 2.78
	Symbicort 320/9 N = 1196	100	(8.4)	989.7	10.10				
ICS の全身性作用	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	20	(2.7)	682.9	2.93	0.44	-1.12, 2.22	0.64	-0.89, 2.40
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	17	(1.4)	1014.7	1.68	-0.77	-2.10, 0.50	-0.56	-1.86, 0.68
	BFF 320/9.6 N = 1208	25	(2.1)	1023.4	2.44			0.22	-1.16, 1.60

表 11　ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象（医学的概念別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

Medical Concept				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	Symbicort 320/9 N = 1196	23	(1.9)	1027.2	2.24				
LABA の全身性作用	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.05	-0.40, 0.72
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.9	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.10	-0.55, 0.27
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.5	0.10				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'µg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'µg'.

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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first AE if an AE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of withdrawal) if no AE occurs.

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.

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.

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method, stratified by study, comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

ICS = inhaled corticosteroid; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; LABA = long-acting beta-2 agonist; IP = investigational product; CI = confidence interval; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group; sb = subject.

Source: Table 14.2.2.7.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

表 12　LAMA に関連してよく見られた有害事象（基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
Subjects with any AE commonly associated with LAMA	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	12	(1.7)	686.5	1.75	-0.33	-1.66, 1.15	0.00	-1.27, 1.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	13	(1.1)	1015.3	1.28	-0.77	-1.97, 0.37	-0.47	-1.61, 0.64
	BFF 320/9.6 N = 1208	21	(1.7)	1025.9	2.05			0.31	-0.92, 1.58
	Symbicort 320/9 N = 1196	18	(1.5)	1030.3	1.75				
不整脈	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	-0.05	-0.57, 0.62	0.05	-0.40, 0.72
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.9	0.10	-0.10	-0.61, 0.36	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.8	0.19			0.10	-0.37, 0.63
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
心房細動	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	2	(0.3)	692.4	0.29	0.10	-0.41, 0.86	0.01	-0.59, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	4	(0.3)	1021.5	0.39	0.20	-0.35, 0.82	0.10	-0.51, 0.75
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.6	0.19			-0.10	-0.67, 0.44
	Symbicort 320/9 N = 1196	3	(0.2)	1038.0	0.29				
心房粗動	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.4	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
心房頻脈	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.9	0.14	0.15	-0.22, 0.83	0.15	-0.22, 0.82
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
ドライアイ	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.7	0.14	-0.15	-0.72, 0.54	0.04	-0.44, 0.72
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.29	-0.85, 0.09	-0.10	-0.54, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	3	(0.2)	1035.4	0.29			0.19	-0.28, 0.76

表 12　LAMA に関連してよく見られた有害事象（基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.1	0.10				
口内乾燥	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.7	0.14	0.05	-0.40, 0.72	-0.44	-1.15, 0.27
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1021.8	0.20	0.10	-0.35, 0.62	-0.38	-1.09, 0.20
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1035.6	0.10			-0.48	-1.18, 0.02
	Symbicort 320/9 N = 1196	6	(0.5)	1034.4	0.58				
期外収縮	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	692.7	0.14	0.14	-0.24, 0.81	0.14	-0.23, 0.81
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	0.00	-0.37, 0.38	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
緑内障	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.2	0.10			0.10	-0.27, 0.55
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
動悸	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	3	(0.4)	690.8	0.43	-0.08	-0.82, 0.80	0.33	-0.18, 1.18
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.8	0.10	-0.39	-1.04, 0.08	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	5	(0.4)	1034.2	0.48			0.39	-0.10, 1.07
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
洞性頻脈	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.1	0.14	0.14	-0.24, 0.81	-0.15	-0.74, 0.54
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.8	0.10	0.10	-0.27, 0.55	-0.19	-0.76, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			-0.29	-0.85, 0.08
	Symbicort 320/9 N = 1196	3	(0.3)	1038.1	0.29				
心突然死	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.55, 0.45	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.10	-0.55, 0.28	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			0.10	-0.27, 0.55

表 12　LAMA に関連してよく見られた有害事象（基本語別）：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
Preferred Term (MedDRA v27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
上室性期外収縮	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.19	-0.71, 0.36	-0.09	-0.54, 0.46
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.19	-0.70, 0.18	-0.10	-0.55, 0.28
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.7	0.19			0.10	-0.37, 0.61
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.2	0.10				
頻脈	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.19	-0.71, 0.36	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.5	0.10	-0.10	-0.62, 0.38	0.00	-0.45, 0.46
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1034.9	0.19			0.10	-0.37, 0.62
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.1	0.10				
心室性期外収縮	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.19	-0.71, 0.36	-0.38	-0.98, 0.18
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	2	(0.2)	1022.7	0.20	0.00	-0.52, 0.54	-0.19	-0.83, 0.37
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.5	0.19			-0.19	-0.82, 0.35
	Symbicort 320/9 N = 1196	4	(0.3)	1037.2	0.39				
心室性頻脈	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	0.00	-0.37, 0.55	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1022.9	0.10	0.10	-0.27, 0.55	0.10	-0.27, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	0		1036.5	0.00			0.00	-0.37, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				
霧視	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.19	-0.71, 0.36	0.00	-0.37, 0.55
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.19	-0.70, 0.18	0.00	-0.37, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1035.6	0.19			0.19	-0.18, 0.70
	Symbicort 320/9 N = 1196	0		1039.1	0.00				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'µg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'µg'.

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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first AE if an AE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of withdrawal) if no AE occurs.

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

Table is sorted in alphabetical order for Preferred Term.

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.

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method, stratified by study, comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

LAMA = long-acting muscarinic antagonist; IP = investigational product; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; CI = confidence interval; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group; sb = subject.

Source: Table IEMT014_78_001, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.8.2　心血管系イベント

全体として、MACE 及び重篤な不整脈イベントをそれぞれ併合した発現割合から、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、他の投与群と比較して、新たな又は予測できない心血管系の安全性所見は認められなかった。MACE 及び重篤な不整脈イベントに関連するイベントの解析は、それぞれ 2.7.4.2.1.9.1 項及び 2.7.4.2.1.9.2 項に示す。

2.7.4.2.1.9　外部の IAC に判定された事象

2.7.4.2.1.9.1　MACE（主要心血管イベント）

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、外部の IAC は非致死性の心血管系・脳血管系（CCV）イベント及び心血管系イベントによる死亡についてレビューし、MACE の基準を満たすかどうかを判定した。

安全性対象集団の投与群を通して、合計 21 例が MACE と判定された（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table IEMT022_78_003 参照）。

On-treatment 期の MACE と判定された事象の発現割合は低く、投与群を通して同程度であった。BGF MDI 群のいずれも BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群との間で、MACE 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（表 13）。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で最もよく見られた MACE と判定された事象は、虚血性脳卒中であった。心血管系イベントによる死亡は全体で 5 例に認められ、発現割合は投与群を通して同程度であった（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table IEMT022_78_003 参照）。

表 13　　MACE と判定された事象：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
Any adjudicated major adverse cardiovascular event	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	-0.65	-1.42, 0.06	-0.54	-1.27, 0.17
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	5	(0.4)	1021.2	0.49	-0.28	-1.10, 0.45	-0.18	-0.96, 0.55
	BFF 320/9.6 N = 1208	8	(0.7)	1034.9	0.77			0.11	-0.71, 0.96
	Symbicort 320/9 N = 1196	7	(0.6)	1037.2	0.67				
心筋梗塞	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.30	-0.87, 0.24	-0.39	-1.00, 0.16
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.2	0.10	-0.19	-0.78, 0.30	-0.29	-0.91, 0.21
	BFF 320/9.6 N = 1208	3	(0.3)	1035.6	0.29			-0.09	-0.74, 0.53
	Symbicort 320/9 N = 1196	4	(0.3)	1037.9	0.39				
不安定狭心症による入院	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.10	-0.56, 0.45	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.2	0.10	0.00	-0.46, 0.47	0.00	-0.46, 0.47
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1035.7	0.10			0.00	-0.46, 0.47
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1039.0	0.10				
心筋梗塞	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.20	-0.72, 0.35	-0.29	-0.86, 0.26
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	0		1023.6	0.00	-0.19	-0.70, 0.18	-0.29	-0.85, 0.09
	BFF 320/9.6 N = 1208	2	(0.2)	1036.5	0.19			-0.09	-0.68, 0.46
	Symbicort 320/9 N = 1196	3	(0.3)	1038.0	0.29				
脳卒中	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.40	-1.01, 0.15	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	3	(0.3)	1021.7	0.29	-0.09	-0.73, 0.51	0.20	-0.27, 0.77
	BFF 320/9.6 N = 1208	4	(0.3)	1035.8	0.39			0.29	-0.20, 0.92
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.3	0.10				
虚血性脳卒中	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	0		693.5	0.00	-0.40	-1.01, 0.15	-0.10	-0.55, 0.45
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	3	(0.3)	1021.7	0.29	-0.09	-0.73, 0.51	0.20	-0.27, 0.77
	BFF 320/9.6 N = 1208	4	(0.3)	1035.8	0.39			0.29	-0.20, 0.92

表 13　　MACE と判定された事象：on-treatment 期（KALOS 試験及び LOGOS 試験併合解析、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 µg	
	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
	Symbicort 320/9 N = 1196	1	(0.1)	1038.3	0.10				
心血管系イベントによる死亡	BGF 320/14.4/9.6 N = 726	1	(0.1)	693.5	0.14	0.05	-0.40, 0.72	-0.04	-0.57, 0.64
	BGF 320/28.8/9.6 N = 1179	1	(0.1)	1023.6	0.10	0.00	-0.45, 0.46	-0.10	-0.61, 0.38
	BFF 320/9.6 N = 1208	1	(0.1)	1036.5	0.10			-0.10	-0.61, 0.37
	Symbicort 320/9 N = 1196	2	(0.2)	1039.1	0.19				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'µg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'µg'.

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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first AE if an AE occurs, or to the minimum of (date of last dose + 1 day, date of death, or date of withdrawal) if no AE occurs.

The table counts number of subjects in each category and subjects with multiple occurrences in the same category are counted once.

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.

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method, stratified by study, comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

IP = investigational product; CI = confidence interval; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects per treatment group.

Source: Table IEMT022_78_004, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.9.2　重篤な不整脈イベント

MACE と同様に、IAC は個々の試験における不整脈に該当する重篤な事象をレビューし、判定した。

合計 9 例が IAC により重篤な不整脈イベントと判定された（表 14）。

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、投与群を通して同程度であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群も含めたいずれの投与群においても、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（表 14）。

表 14　　重篤な不整脈イベントと判定された事象：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 (%)
Number of subjects with events submitted to IAC	1 (0.1)	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)
Events submitted to IAC, events	1	4	3	1
Number of subjects with any adjudicated serious cardiac arrhythmia event as determined (confirmed) by IAC	1 (0.1)	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)
心伝導障害	0	0	1 (0.1)	0
心拍障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
上室性不整脈	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
心室性不整脈および心停止	0	1 (0.1)	0	0
未判定イベント	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

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. The table counts number of subjects in each category and subjects with multiple occurrences in the same category are counted once (except for the category "Events submitted to IAC" where the number of events is counted).

IAC = Independent Adjudication Committee; IP = investigational product; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group.

Source: Table IEMT022_78_005, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.9.3 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

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、それらの事象と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った。また、投与群にかかわらず、これらの事象の原因は、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 群又は Symbicort pMDI 群との間で同程度であった（表 15）。

表 15 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：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 (%)
Number of subjects with events submitted to IAC	61 (8.4)	114 (9.7)	113 (9.4)	108 (9.0)
Events submitted to IAC, events	96	173	186	181
Number of subjects with any adjudicated emergency room visit/urgent care visit/hospitalisation event as determined (confirmed) by IAC	61 (8.4)	114 (9.7)	113 (9.4)	108 (9.0)
喘息に関連なしの事象	38 (5.2)	60 (5.1)	59 (4.9)	61 (5.1)
喘息に関連ありの事象	23 (3.2)	55 (4.7)	62 (5.1)	53 (4.4)
未判定の事象	3 (0.4)	9 (0.8)	3 (0.2)	7 (0.6)

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. The table counts number of subjects in each category and subjects with multiple occurrences in the same category are counted once (except for the category "Events submitted to IAC" where the number of events is counted).

IAC = Independent Adjudication Committee; IP = investigational product; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group.

Source: Table IEMT022_78_001, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.9.4 IAC に判定された死亡

安全性対象集団における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（5.3.5.3 項 Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.7.9 参照）、このうちの 10 例は on-treatment 期に発現した（詳細は 2.7.4.2.1.4 項参照）。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投与群を通して同程度であり、有害事象名は心突然死のみであった（表 16）。

表 16　IAC に判定された死亡：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 (%)
Number of subjects with events submitted to IAC	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.3)
Events submitted to IAC, events	1	2	4	4
Number of subjects with any adjudicated death as determined (confirmed) by IAC	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.3)
心血管系	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
急性心筋梗塞	0	0	0	0
心突然死	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
心不全	0	0	0	0
脳卒中	0	0	0	0
心臓血管手術	0	0	0	0
心臓血管出血	0	0	0	0
その他の心臓血管に関わる原因	0	0	0	0
非心血管系	0	0	3 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器・喘息系	0	1 (0.1)	0	0
未判定イベント	0	0	0	0

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. The table counts number of subjects in each category and subjects with multiple occurrences in the same category are counted once (except for the category "Events submitted to IAC" where the number of events is counted).

IAC = Independent Adjudication Committee; IP = investigational product; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group.

Source: Table IEMT022_78_002, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.10　副作用

KALOS 試験及び LOGOS 試験の安全性データの評価に基づき、喘息患者に BGF MDI 320/28.8/9.6 µg を投与した場合、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 群で認められた副作用以外に、新たな副作用は認められなかった（COPD 患者を対象にした BGF MDI の初回申請資料 2.5.6.2 項参照）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

個々の試験における死亡、死亡以外の重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象に関する患者の叙述は、個々の試験の治験総括報告書に記載されている。KALOS 試験の治験総括報告書 14.4 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値データは併合しなかった。臨床検査値評価の結果詳細については、個々の試験の治験総括報告書（KALOS 試験の治験総括報告書 12.4 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 12.4 項）を参照のこと。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、及び腎機能検査［推算糸球体濾過量：eGFR］）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、KALOS 試験及び LOGOS 試験の両試験での BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 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 MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、on-treatment 期に血液生化学検査、血液学的検査、及び eGFR の結果に予測できない異常は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

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。バイタルサイン及び心電図評価の結果詳細については、個々の試験の治験総括報告書（KALOS 試験の治験総括報告書 12.5 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 12.5 項）を参照のこと。

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、バイタルサインの測定値又は心電図のパラメータ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、KALOS 試験及び LOGOS 試験の両試験での BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 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 MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、バイタルサイン及び心電図の予測できない異常は認められなかった。

2.7.4.4.1 その他の安全性の観察項目

2.7.4.4.1.1 ホルター心電図サブスタディ

ホルター心電図の評価項目の結果は KALOS 試験のみから得られたものであり、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。

全体として、BGF MDI320/28.8/9.6 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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

BGF MDI 320/28.8/9.6 µg と BFF MDI 又は Symbicort pMDI 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（解析を実施する主な安全性評価項目の詳細は 2.7.4.1.1.3 項参照）。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。本項では、特別な集団及び状況下での BGF MDI の安全性についての概略も示す。

2.7.4.5.1　内因性要因

年齢別、性別、人種別、及び BMI 別の各部分集団では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort　pMDI 群との間に、各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。いずれの部分集団においても、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。

BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較した BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 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。

主な安全性パラメータを、年齢別、性別、人種別、及び BMI 別の各部分集団において投与群間で比較した結果については、それぞれ以下を参照のこと。

- 有害事象：5.3.5.3 項　Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.2.2～Table 14.2.2.2.6
- 死亡に至った重篤な有害事象：5.3.5.3 項　Pooled Safety Outputs Table 14.2.3.1.3～Table 14.2.3.1.7
- その他の重篤な有害事象：5.3.5.3 項　Pooled Safety Outputs Table 14.2.4.1.2～Table 14.2.4.1.6
- 治験薬の投与中止に至った有害事象：5.3.5.3 項　Pooled Safety Outputs Table 14.2.5.1.2～Table 14.2.5.1.6
- ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する有害事象：5.3.5.3 項　Pooled Safety Outputs Table 14.2.2.7.2～Table 14.2.2.7.6

2.7.4.5.2　外因性要因

内因性要因に関する結果と同様に、地域別の部分集団では、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群との間に、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（関連する表については 2.7.4.5.1 項参照）。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

BGF MDI の正式な薬物相互作用試験は実施していない。*In vitro* 試験に基づく結果から、薬物代謝酵素が関与する相互作用の可能性は低いと考えられる。これまでに検討した薬物相互作用の要約については、COPD 患者を対象にした BGF MDI の初回申請資料の 2.7.4.5 項を参照のこと。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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 の妊婦への投与に関する十分なデータは得られていない。

妊娠は、LOGOS 試験では累計で 6 件に認められ、KALOS 試験では認められなかった（5.3.5.3 項　Pooled Safety Outputs Table 14.1.1.1 参照）。試験実施中に妊娠した女性はすべて、治験実施計画書に従って、治験薬の投与を直ちに中止した。妊娠に関する転帰はすべて、個々の治験総括報告書の患者の叙述に要約する（2.7.4.2.2 項参照）。

吸入ブデソニドについて得られている 2500 件以上の妊娠時の曝露データからは、ブデソニドの使用に伴う催奇形性リスクの増大は確認されていない。グリコピロニウムについては、ヒトを対象とする単回投与臨床試験でごく少量が胎盤関門を通過することが認められている。妊婦へのホルモテロールの投与については、十分なデータは得られていない。

BGF MDI の動物を用いた生殖毒性試験は実施していない。ブデソニドは、ラット及びウサギで胚・胎児毒性を誘発することが明らかになっており、これは糖質コルチコイドのクラスエフェクトである。ホルモテロールは、極めて高い用量／全身曝露量では着床後胚損失、出生時体重減少、及び出生後早期の生存率低下をもたらしたが、グリコピロニウムでは生殖に対する重大な影響は認められなかった。

したがって、妊娠中は期待されるベネフィットが予測されるリスクを上回ると判断される場合に限って、BGF MDI を投与すべきである。

授乳

KALOS 試験及び LOGOS 試験では、妊婦又は授乳中の女性を組み入れず、試験中に妊娠した女性への治験薬の投与継続も認めていなかった。したがって、喘息患者を対象にした臨床開発プログラムでは、投与後の BGF MDI 又はその代謝物の乳汁中への移行に関する十分な情報は得られていない。

臨床薬理試験では吸入投与したブデソニドが乳汁中に移行することが示されている。しかし、乳児の血液中にブデソニドは検出されなかった。薬物動態パラメータに基づくと、乳児におけるブデソニドの血漿中濃度は母親の血漿中濃度の 0.17%未満と推定される。したがって、授乳中の母親が治療量の BGF MDI の投与を受けている場合、その乳児にブデソニドに起因する影響が生じることはないと予測される。グリコピロニウム又はホルモテロールがヒトの乳汁中に移行するかどうかは明らかでない。なお、ラットではグリコピロニウム及びホルモテロールの乳汁中への移行が報告されている（COPD 患者を対象にした BGF MDI の初回申請資料の 2.7.4.5 項参照）。

授乳中の女性には、当該女性に対して期待されるベネフィットが、乳児に対して予測されるリスクを上回ると判断される場合に限って、BGF MDI を投与すべきである。

受胎能

BGF MDI のヒトを対象にした受胎能に関する試験は実施されていない。ラットを用いた試験では、ヒト最大曝露量を超える用量のホルモテロール投与に限って受胎能がやや低下した。ブデソニド及びグリコピロニウムは、それぞれ単独でラットの受胎能に有害な影響をもたらさなかった。したがって、推奨用量で投与した BGF MDI がヒトの受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.5　過量投与

喘息患者を対象にした臨床開発プログラムでは、過量投与を、各治験薬の 1 回 2 吸入 1 日 2 回（若しくは各治験薬の 4 吸入）を超える用量、又はスクリーニング中に BFF MDI 320/9.6 µg BID を超える用量の投与と定義した（KALOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 及び LOGOS 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 参照）。

KALOS 試験及び LOGOS 試験では、過量投与の基準に該当した患者は累計で 42 例であった。このうちの 2 例に過量投与に関連する有害事象が認められ、1 例は BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で認められた嗄声、残る 1 例は BFF MDI 群で認められた発声障害であった（KALOS 試験の治験総括報告書 12.5.3.2 項及び LOGOS 試験の治験総括報告書 12.5.3.2 項参照）。

BGF MDI の過量投与の対処方法に関するエビデンスは限られている。過量投与の見られたすべての患者に対して、回復するまで必要に応じて適切にモニタリングを実施した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬理学的プロファイル、現行の添付文書、及び市販後データから、BGF MDI 又はその単剤成分に薬物乱用の可能性はないと予測される。臨床試験プログラムでは、BGF MDI 又はその単剤成分による薬物乱用の誘発を示唆する所見は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

BGF MDI の離脱症状及び反跳現象を評価する正式な試験は、これまで実施していない。

喘息患者を対象にした臨床開発プログラムでは、主要な試験のいずれも、離脱症状又は反跳現象を評価するデザインではなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作能に及ぼす影響を評価する試験は、これまで実施していない。薬理学的プロファイルに基づくと、BGF MDI は自動車運転及び機械操作能に対し全く又はほとんど影響を及ぼさないと予想される。

2.7.4.6 市販後データ

2024 年 11 月 22 日時点で、BGF MDI は 320/14.4/9.6 µg BID の用法・用量で、COPD の治療薬として、日本、米国、欧州連合、及び中国を含む 80 カ国以上で承認されている。市販後安全性データは、規制当局に定期的に報告する定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）に要約されている。BGF MDI は、世界のいずれの市場においても喘息治療薬として承認されていないことから、喘息治療薬としての市販後データは得られていない。

BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の市販開始から 20■ 年 ■ 月 ■ 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。

利用可能な市販後調査データでは、既承認の効能又は効果である COPD 患者に対して承認用法・用量の BGF MDI で投与した際の忍容性は良好であった。投薬過誤に関連する報告を除き、市販後調査報告における有害事象のパターンは、BGF MDI の COPD 患者を対象にした臨床試験で認められた安全性データと一貫している。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、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。

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：■

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
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。

PT001101 試験（5.3.5.1.1）

Table 3.2.1	Adverse events by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety population)
Table 3.2.2	Adverse events by MedDRA primary system organ class and preferred term including events occurring during a washout period: sensitivity analysis (analysis set: Safety population)
Table 3.4	Adverse events suspected to be drug-related by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety population)
Table 3.5	Adverse events causing study drug discontinuation by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety population)
Table 3.7.1	Serious adverse events by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety population)
Table 3.7.2	Serious adverse events by MedDRA primary system organ class and preferred term including events occurring during a washout period (analysis set: Safety population)
Table 3.10	Serious adverse events suspected to be drug-related by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety population)
Table 3.11.1	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity - GP MDI 28.8 µg (analysis set: Safety population)
Table 3.11.2	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity - GP MDI 14.4 µg (analysis set: Safety population)
Table 3.11.3	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity - GP MDI 7.2 µg (analysis set: Safety population)
Table 3.11.4	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity - GP MDI 3.6 µg (analysis set: Safety population)
Table 3.11.5	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity - GP MDI 1.9 µg (analysis set: Safety population)
Table 3.11.6	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity - placebo MDI (analysis set: Safety population)
Table 3.11.7	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity - Serevent Diskus 50 µg (analysis set: Safety population)
Table 3.12	Death events by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety population)
Table 3.14	Paradoxical bronchospasm events (analysis set: Safety population)
Table 3.15	Dry mouth events (analysis set: Safety population)

PT001102 試験（5.3.5.1.2）

Table 3.2.1.1	Incidence of subjects with adverse events by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.2.1.2	Incidence of subjects with adverse events by system organ class and preferred term during post treatment discontinuation follow-up (analysis set: Safety)
Table 3.2.3	Incidence of subjects with adverse events of special interest by medical concept and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.4	Incidence of subjects with adverse events suspected to be drug-related by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.5	Incidence of subjects with adverse events causing study drug discontinuation by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.5.1	Incidence of subjects with adverse events suspected to be drug-related causing study drug discontinuation by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)

Table 3.7.1	Incidence of subjects with serious adverse events by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.7.2	Incidence of subjects with serious adverse events by system organ class and preferred term during post treatment discontinuation follow-up (analysis set: Safety)
Table 3.9	Incidence of subjects with serious adverse events suspected to be drug-related by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.10.1	Incidence of subjects with neoplasm (all cancer) by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.10.2	Incidence of subjects with neoplasm (excluding non-melanoma skin cancer) by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.10.3	Rate of neoplasm (all cancer) adjusted for exposure by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.10.4	Rate of neoplasm (excluding non-melanoma skin cancer) adjusted for exposure by MedDRA primary system organ class and preferred term (analysis set: Safety)
Table 3.11.1	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity – GP MDI 28.8 µg (analysis set: Safety)
Table 3.11.2	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity – GP MDI 14.4 µg (analysis set: Safety)
Table 3.11.3	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity – GP MDI 7.2 µg (analysis set: Safety)
Table 3.11.4	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity – placebo MDI (analysis set: Safety)
Table 3.11.5	TEAEs by primary system organ class, preferred term, and highest severity – Spiriva Respimat 2.5 µg (analysis set: Safety)

D5982C00006 試験（VATHOS）（5.3.5.1.3）

Table 14.3.2.2.1	Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.2.2	Adverse events by system organ class and preferred term - on-study period (Safety set)
Table 14.3.2.7	Adverse events by maximum intensity on system organ class and preferred term level - on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.8	Possible related adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.9	Possible related serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.11	Comparison of adverse events associated with use of ICS and LABAs by medical concept and preferred term - on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.3.1	Comparison of serious adverse events with outcome death by system organ class and preferred term - on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.4.1.1	Serious adverse events by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.4.1.2	Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-study period (Safety set)

D5982C00007 試験（KALOS）（5.3.5.1.4）

Table 14.3.2.2.1	Adverse events by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)

Table 14.3.2.2.2	Adverse events by system organ class and preferred term post-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.2.3	Adverse events by system organ class and preferred term on-study period (Safety set)
Table 14.3.2.7	Adverse events by maximum intensity on system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.8	Possibly related adverse events by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.9	Possibly related serious adverse events by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.10	Adverse events associated with use of ICS, LAMAs, and LABAs by medical concept and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.11 (errata)	Adjudicated emergency room visit/urgent care visit/hospitalisation events on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.12	Adjudicated deaths on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.13	Adjudicated major adverse cardiovascular events on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.14	Adjudicated serious cardiac arrhythmia events on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.3.1	Serious adverse events with outcome death by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.4.1.2	Serious adverse events by system organ class and preferred term post-treatment period (Safety set)
Table 14.3.4.1.3	Serious adverse events by system organ class and preferred term on-study period (Safety set)

D5982C00008 試験（LOGOS）（5.3.5.1.5）

Table 14.3.2.2.1	Adverse events by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.2.2	Adverse events by system organ class and preferred term post-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.2.3	Adverse events by system organ class and preferred term on-study period (Safety set)
Table 14.3.2.7	Adverse events by maximum intensity on system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.8	Possibly related adverse events by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.9	Possibly related serious adverse events by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.10	Adverse events associated with use of ICS, LAMAs, and LABAs by medical concept and preferred term on-treatment period - subject count (Safety set)
Table 14.3.2.11 (errata)	Adjudicated emergency room visit/urgent care visit/hospitalisation events on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.12 (errata)	Adjudicated deaths on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.13 (errata)	Adjudicated major adverse cardiovascular events on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.2.14	Adjudicated serious cardiac arrhythmia events on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.3.1	Serious adverse events with outcome death by system organ class and preferred term on-treatment period (Safety set)
Table 14.3.4.1.2	Serious adverse events by system organ class and preferred term post-treatment period (Safety set)

Table 14.3.4.1.3	Serious adverse events by system organ class and preferred term on-study period (Safety set)

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：■

2.7.5　参考文献
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
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）..... 3
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2）..... 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3）..... 3
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4）..... 3

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

該当なし

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

該当なし

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

GINA 2024

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024; Available at: https://ginasthma.org/2024-report/. Accessed on 15 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.

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.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Miettinen and Nurminen 1985

Miettinen O, and Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.

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：■

2.7.6　個々の試験のまとめ
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。

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

試験番号（略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法、投与期間	ランダムに割り付けられた例数	対象患者集団	試験実施状況、報告書の種類
PT001101 試験 1 カ国 評価資料	5.3.5.1.1	有効性 安全性	第 II 相、ランダム化、二重盲検、14 日間投与、5 期 7 群、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験	いずれも BID 投与 以下の治験薬投与を含む治療期をランダムに割り付けた[a]： GP MDI 28.8 µg GP MDI 14.4 µg GP MDI 7.2 µg GP MDI 3.6 µg GP MDI 1.9 µg プラセボ MDI Serevent® Diskus®（サルメテロール）50 µg（非盲検）	248 例（18 歳以上 70 歳以下）	間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息患者	完了 完全な報告書
PT001102 試験 1 カ国 評価資料	5.3.5.1.2	有効性 安全性	第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、24 週間試験 サブスタディ：24 時間ホルター心電図	ランダムに割り付けられた治験薬[b]： GP MDI 28.8 µg BID GP MDI 14.4 µg BID GP MDI 7.2 µg BID プラセボ MDI BID Spiriva® Respimat®（チオトロピウム）2.5 µg 1 日 1 回（非盲検）	1077 例（12 歳以上 80 歳以下）	ICS/LABA 又は ICS/LABA+チオトロピウムによる治療にもかかわらず症状を有する（ACQ-5 総スコアが 1.5 以上）持続型喘息患者	完了 完全な報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法、投与期間	ランダムに割り付けられた例数	対象患者集団	試験実施状況、報告書の種類
D5982C00006 試験 （VATHOS 試験） 7 カ国 評価資料	5.3.5.1.3	有効性 安全性	第 III 相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、24 週間試験	いずれも BID 投与 3 週間の導入期間：BD MDI 320 µg ランダムに割り付けられた治験薬： BFF MDI 320/9.6 µg BFF MDI 160/9.6 µg BD MDI 320 µg シムビコート TBH[c] 320/9 µg（非盲検）	585 例[d]（12 歳以上 80 歳以下）	中用量 ICS 又は ICS/LABA による治療にもかかわらずコントロール不良（ACQ-7 総スコアが 1.5 以上）な喘息患者	完了 完全な報告書
D5982C00007 試験 （KALOS 試験） 20 カ国 評価資料	5.3.5.1.4	有効性 安全性 薬物動態	第 III 相、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同、24～52 週間の可変期間投与試験 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	いずれも BID 投与 4 週間の導入期間：BFF MDI 320/9.6 µg ランダムに割り付けられた治験薬： BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg[e] BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort pMDI 320/9.0 µg	2149 例[d]（12 歳以上 80 歳以下）	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（ACQ-7 総スコアが 1.5 以上）な喘息患者	完了 完全な報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法、投与期間	ランダムに割り付けられた例数	対象患者集団	試験実施状況、報告書の種類
D5982C00008 試験 （LOGOS 試験） 15 カ国 評価資料	5.3.5.1.5	有効性 安全性	第 III 相、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同、24～52 週間の可変期間投与試験 サブスタディ：12 時間 PFT	いずれも BID 投与 4 週間の導入期間：BFF MDI 320/9.6 µg ランダムに割り付けられた治験薬： BGF MDI 320/28.8/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg[e] BFF MDI 320/9.6 µg Symbicort pMDI 320/9.0 µg	2171 例[d]（12 歳以上 80 歳以下）	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（ACQ-7 総スコアが 1.5 以上）な喘息患者	完了 完全な報告書

[a] ICS を使用していた患者は非盲検の Pulmicort® Flexhaler®（ブデソニド 180 µg 又は 360 µg）に切り替え、ICS 以外の維持療法を使用していた患者は試験期間を通してそのレジメンを継続した。

[b] 患者は試験期間を通して、組入れ時に使用していた ICS/LABA レジメンを継続した。

[c] ターヒュヘイラー®（TBH）はアストラゼネカ社のグループ会社の商標である。

[d] ランダムに割り付けられた例数は、いずれも GCP 違反の影響を受けた患者は含まれていない。

[e] 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックに起因する患者の組入れに関する懸念から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への患者の組入れを停止し、その後、組み入れられた患者を残りの投与群（BGF 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。

ACQ：Asthma Control Questionnaire、BD MDI：ブデソニド定量噴霧式吸入エアゾール剤、BFF MDI：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：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：1 日 2 回、GP MDI：グリコピロニウム定量噴霧式吸入エアゾール剤、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、PFT：肺機能検査、PK：薬物動態、pMDI：加圧定量噴霧式吸入器、TBH：ターヒュヘイラー

2.7.6.2.1 海外第 II 相試験（PT001101 試験）

試験の標題	間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息の成人患者を対象として、PT001（GP MDI）の有効性及び安全性をプラセボ MDI 及び非盲検 Serevent®Diskus®（サルメテロール［SAL］）と比較評価するランダム化二重盲検長期投与（14 日間）5 期 7 群プラセボ対照不完全ブロッククロスオーバー多施設共同用量設定試験
試験実施施設	米国の合計 45 施設
治験期間	最初の患者のランダム化日：2015 年 5 月 27 日 最後の患者の試験完了日：2016 年 3 月 26 日

2.7.6.2.1.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（PT001101 試験）

目的	評価項目
主要目的	
間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息の成人患者を対象として、5 用量（28.8、14.4、7.2、3.6、及び 1.9 µg）の GP MDI を BID で 14 日間投与したときのピーク FEV_1 に基づく肺機能に対する GP MDI の有効性を、プラセボ MDI 及び Serevent®Diskus®50 µg（SAL）と比較する。	• Day 15 における投与後 3 時間以内の FEV_1 のベースラインからの最大変化量
副次的目的	
肺機能評価に基づく GP MDI の用量-反応曲線の特性を明らかにし、その他の評価項目に基づく肺機能及び症状に対する GP MDI の効果をプラセボ MDI 及び SAL と比較する。	• Day 15 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 • Day 15 における FEV_1 AUC_{0-3} • 14 日間の投与前 PEFR における 1 日平均値のベースラインからの変化量 • 14 日間の投与後 PEFR における 1 日平均値のベースラインからの変化量 • 14 日間のレスキュー薬使用回数における 1 日平均値のベースラインからの変化量 • Day 15 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量 その他の有効性評価項目は、FVC、PEFR、及び FEF_{25-75} とし、Day 15 における AUC_{0-3} 及びベースラインからの最大変化量に基づき評価した。

表 1　　目的及び評価項目（PT001101 試験）

目的	評価項目
安全性に関する目的	
GP MDI の安全性及び忍容性をプラセボ MDI 及び SAL と比較する。	• 有害事象、心電図、バイタルサイン、及び臨床検査値

ACQ：Asthma Control Questionnaire、AUC_{0-3}：投与後 0 時間から 3 時間までの曲線下面積、BID：1 日 2 回、FEF_{25-75}：努力肺活量の 25%～75%での努力呼気流量、FEV_1：1 秒量、FVC：努力肺活量、GP MDI：グリコピロニウム定量噴霧式吸入エアゾール剤、プラセボ MDI：プラセボ定量噴霧式吸入エアゾール剤、PEFR：最大呼気流量、SAL：サルメテロール

試験デザイン

本試験は、間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息の成人患者を対象として、5 用量のグリコピロニウム定量噴霧式吸入エアゾール剤（GP MDI）（28.8、14.4、7.2、3.6、及び 1.9 μg）を 1 日 2 回（BID）投与したときの有効性及び安全性を、プラセボ定量噴霧式吸入エアゾール剤（プラセボ MDI）の BID 投与及び非盲検サルメテロール（SAL）（Serevent®Diskus®）50 μg の BID 投与と比較するランダム化、二重盲検、長期投与（14 日間）、5 期 7 群、プラセボ対照、不完全ブロック、クロスオーバー、多施設共同試験であった。

スクリーニング（Visit 1a）時に適格基準を満たした患者は、7 日間以上 28 日間以内のスクリーニング期に移行した。スクリーニング期中、それまでに吸入ステロイド（ICS）による治療を受けていた患者は、非盲検の Pulmicort® Flexhaler®（ブデソニド）に切り替え、残りの試験期間（投与期及びウォッシュアウト期）を継続することとした。低用量 ICS を使用していた患者は Pulmicort Flexhaler 180 μg BID 投与に、中用量又は高用量 ICS を使用していた患者は Pulmicort Flexhaler 360 μg BID 投与に切り替えることとした。ロイコトリエン受容体拮抗薬などの ICS による維持療法以外の治療を受けていた患者は、残りの試験期間（投与期及びウォッシュアウト期）、その治療の継続を可とした。また、すべての患者は、症状をコントロールするために、必要に応じて、非盲検のレスキュー薬である Ventolin®ヒドロフルオロアルカン（HFA）吸入エアロゾルを使用することとした。

適格基準を満たしたすべての患者を、事前に規定した 24 通りの投与順序のうちの 1 つにランダムに割り付けた（ランダム化来院、投与期 1、Day 1）。すべての投与順序に GP MDI 14.4 μg 及び GP MDI 7.2 μg を、75%の投与順序にプラセボ MDI 及び／又は SAL を、50%の投与順序に GP MDI 28.8 μg、GP MDI 3.6 μg、及び／又は GP MDI 1.9 μg を含めることとした。

ランダム化は、基礎治療における ICS 使用の有無（ICS 使用あり：試験前に ICS による治療を受けており、試験期間中も治療を継続する患者、ICS 使用なし：試験前に ICS による治療を受けていなかった患者）で層別化した。

対象患者及び例数

約 180 例の試験完了例を確保するため、間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息患者約 224 例を、事前に規定した 24 通りの投与順序のいずれか 1 つにランダムに割り付ける計画とした。ランダム化した合計 248 例のうち、全例を安全性評価の対象とし（Safety Population）、222 例を有効性評価の対象とした（修正 intent-to-treat［mITT］Population）。

本試験の主な適格基準

本試験での主な選択基準を以下に示す。

- スクリーニング（Visit 1a）時の年齢が 18 歳以上 70 歳以下の患者
- スクリーニング（Visit 1a）の 6 カ月以上前に間欠型喘息又は軽症から中等症の持続型喘息と診断されている患者
- 気管支拡張薬に対する気道可逆性（サルブタモール［Ventolin HFA］を 4 吸入した後 30～60 分時点で 1 秒量［FEV_1］が 12%以上かつ 200 mL 以上改善することと定義）を示す患者
- Visit 1a/b 及び 2a/b 時点での気管支拡張薬投与前の FEV_1 が正常予測値の 60%以上かつ 90%以下である患者
- 喘息の維持療法を受けている場合、スクリーニング（Visit 1a）前に 4 週間以上一定用量での ICS 又は非 ICS 療法を受けている患者

本試験での主な除外基準を以下に示す。

- スクリーニング（Visit 1a）前 12 カ月以内に生命を脅かす喘息症状が認められた患者
- スクリーニング（Visit 1a）前 6 週間以内に喘息の悪化が認められた患者
- 季節性喘息又は運動誘発喘息のみを有する患者
- 患者のリスクを増大させる可能性のある呼吸器疾患又はその他の疾患を合併している患者
- 現喫煙者、登録前 6 カ月以内に禁煙した元喫煙者、又は 10 pack years 超の喫煙歴を有する患者

なお、患者の安全性を確保するため、治験実施計画書に中止基準を規定した。

治験薬及びその他の治験薬の用量及び投与方法を表 2 に要約する。

表 2　　治験薬及びその他の治験薬の用量及び投与方法

Drug/Product Name & Dose	Product Strength	Dosage Form/Fill Count	Comments
Blinded Study Medication			
GP MDI (PT001) 28.8 µg	GP MDI 14.4 µg per actuation	1 MDI 120 inhalations	Taken as 2 inhalations BID
GP MDI (PT001) 14.4 µg	GP MDI 7.2 µg per actuation	1 MDI 120 inhalations	Taken as 2 inhalations BID
GP MDI (PT001) 7.2 µg	GP MDI 3.6 µg per actuation	1 MDI 120 inhalations	Taken as 2 inhalations BID
GP MDI (PT001) 3.6 µg	GP MDI 1.8 µg per actuation	1 MDI 120 inhalations	Taken as 2 inhalations BID
GP MDI (PT001) 1.9 µg	GP MDI 0.96 µg per actuation	1 MDI 120 inhalations	Taken as 2 inhalations BID
Placebo			

表 2　　治験薬及びその他の治験薬の用量及び投与方法

Drug/Product Name & Dose	Product Strength	Dosage Form/Fill Count	Comments
Placebo MDI [a]	Formulation does not contain active ingredient	1 MDI 120 inhalations	Taken as 2 inhalations BID
Open-label Products			
Salmeterol xinafoate（サルメテロールキシナホ酸塩）inhalation powder 50 µg	Serevent Diskus 50 µg per inhalation	1 DPI 60 inhalations	Taken as 1 inhalation, BID
Budesonide（ブデソニド）Inhalation Powder 360 µg [b]	Pulmicort Flexhaler 180 µg per inhalation	1 DPI 60 or 120 inhalations	Taken as 2 inhalations, BID
Budesonide（ブデソニド）Inhalation Powder 180 µg [b]	Pulmicort Flexhaler 90 µg per inhalation	1 DPI 60 or 120 inhalations	Taken as 2 inhalations, BID
Albuterol Sulfate（サルブタモール硫酸塩）Inhalation Aerosol 90 µg [c]	US source: (Ventolin HFA) Each actuation contains 108 µg corresponding to 90 µg albuterol base per actuation	1 MDI 60 or 200 actuations	Taken as directed Supplies are open-label

BID=twice daily; DPI=dry powder inhalation; HFA=hydrofluoroalkane; MDI=Metered Dose Inhaler; US=United States.

Note: All study drugs were administered by oral inhalation.

[a] Placebo MDI was administered as a randomized treatment. All Placebo MDIs were created by Pearl Therapeutics in the image of the active test product.

[b] For subjects currently treated with ICS monotherapy or with any ICS combination drug at Screening, open-label Pulmicort Flexhaler DPI 180 µg or 360 µg was provided by the Sponsor as controller therapy during the study.

[c] Rescue medication.

Source: PT001101 試験の治験総括報告書 Table 5-2

投与期間

5 つの投与期でそれぞれ 14 日間、治験薬を投与した。各投与期の間には 7～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各患者の試験期間は、スクリーニングから投与終了まで約 16 週間とした。最初の患者がランダム化されてから最後の患者が試験を完了するまでの期間は 10 カ月であった。

統計手法

有効性

すべての有効性解析は、mITT Population（治験薬の投与を受け、2 つ以上の投与期で投与後の有効性データが得られており、これらの投与期のデータを主要解析対象集団に含めることを妨げる重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった患者からなる集団）及び補助的解析として Intent-to-treat（ITT）Population（ランダム化されたすべての患者からなる集団）を用いて実施した。

有効性の主要評価項目である Day 15 における FEV_1 のベースラインからの最大変化量は、投与後 3 時間までに測定した FEV_1 の最大値を用いて算出した。有効性の主要解析には、投与群、ベースライン時の FEV_1、投与期、ICS 使用有無の部分集団（スクリーニング時に ICS を使用していた患者／使用していなかった患者）、及び投与群と部分集団との交互作用を共変量とする混合モデルを用いた。すべての投与群のデータをモデルに含めた。投与順序はモデルに含めなかった。患者を変量効果として含め、投与期にわたる患者内相関をモデル化した。ベースライン時の FEV_1 を除き、このモデルにおけるすべての共変量はカテゴリー変数とした。

主要評価項目は、全体集団（ICS 使用の有無の部分集団を統合）において逐次検定アプローチに従うことで、第一種の過誤を制御した。例数が多かったため、まず GP MDI 14.4 μg とプラセボ MDI を両側 α=0.05 で比較した。GP MDI 14.4 μg とプラセボ MDI の比較で p 値が 0.05 未満であった場合、GP MDI 7.2 μg とプラセボ MDI の比較を両側 α=0.05 で推論的に解釈することとした。GP MDI 7.2 μg とプラセボ MDI との比較で統計学的有意差が認められた（$p < 0.05$）場合、GP MDI 28.8 μg とプラセボ MDI を比較した。この比較で統計学的有意差が認められた（$p < 0.05$）場合、段階的に用量を下げて（3.6 μg の後に 1.9 μg）GP MDI とプラセボ MDI を比較し、有意差が認められなくなる（$p \geq 0.05$）まで、又は GP MDI 1.9 μg とプラセボ MDI を比較するまでこの推論を継続した。

プラセボ MDI に対する優越性が示された GP MDI の用量について、SAL 50 μg に対する非劣性を検証する比較を実施した（片側、α=0.025）。非劣性マージンは 100 mL とし、同様の逐次的アプローチに従った。ただし、まず、両側 α=0.05 でプラセボ MDI に対する SAL 50 μg の優越性が示されていなければならないこととした。

上記の第一種の過誤の制御手順を、各 ICS 使用有無の部分集団内で繰り返した。各部分集団における手順は、全体集団の結果によらず実施した。副次評価項目に対して規定された検定を除き、その他の第一種の過誤の調整は行わなかった。

有効性の副次評価項目は、主要評価項目と同様のモデルを用いて解析した。主要評価項目のモデルとの違いは、各評価項目のベースライン値を連続共変量として用いたこと、また 1 つの投与期で 2 つ以上の測定値を用いた解析では、治験薬投与週を固定効果のカテゴリカル共変量としてモデルに追加し、投与群との交互作用を固定効果として含めたことであった。

安全性

すべての安全性解析は、Safety Population（すなわち、いずれかの治療にランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者からなる集団）を用いて実施した。

各投与群での有害事象及び重篤な有害事象の発現割合（例数及び割合）を、頻度、発現率、重症度、治験薬との因果関係、及び試験中止の有無別に要約し、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 を用いて器官別大分類及び基本語別に集計した。特に注目すべき有害事象（奇異性気管支攣縮及び口内乾燥）も要約した。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図について、測定値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量（例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、及び最大値）を提示した。臨床的に重要な可能性のある結果の例数及び割合を要約し、臨床的に重要な値を有害事象の要約に含めた。

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 248 例がいずれかの治療にランダム化され、ITT Population とされた。248 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、Safety Population に含められた。222 例（89.5%）が、2 つ以上の投与期

で主要評価項目に関する治験薬投与後の有効性データを有し、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、mITT Population とされた。

mITT Population では女性の割合が高く（64.0%）、患者の平均年齢は 46.0 歳であった。全患者が元喫煙者又は非喫煙者であり、78.8%が非喫煙者であった。計画どおり患者はベースライン時の ICS 使用の有無で層別化され、患者の約半数（122 例、55.0%）が試験登録時に ICS を使用していた。

mITT Population 全体（222 例）で、スクリーニング（Visit 1）時の Ventolin HFA 投与前の FEV_1 の平均値は 2.281 L（予測値の 73.35%）、Ventolin HFA 投与後の FEV_1 の平均値は 2.693 L（予測値の 86.74%）であった。Ventolin HFA 投与後の FEV_1 の気道可逆性（改善率）の平均値は 21.5%（Ventolin HFA 投与前からの差の平均値は 465.8 mL）であった。mITT Population 全例（100%）で、Ventolin HFA に対する可逆性が認められた。

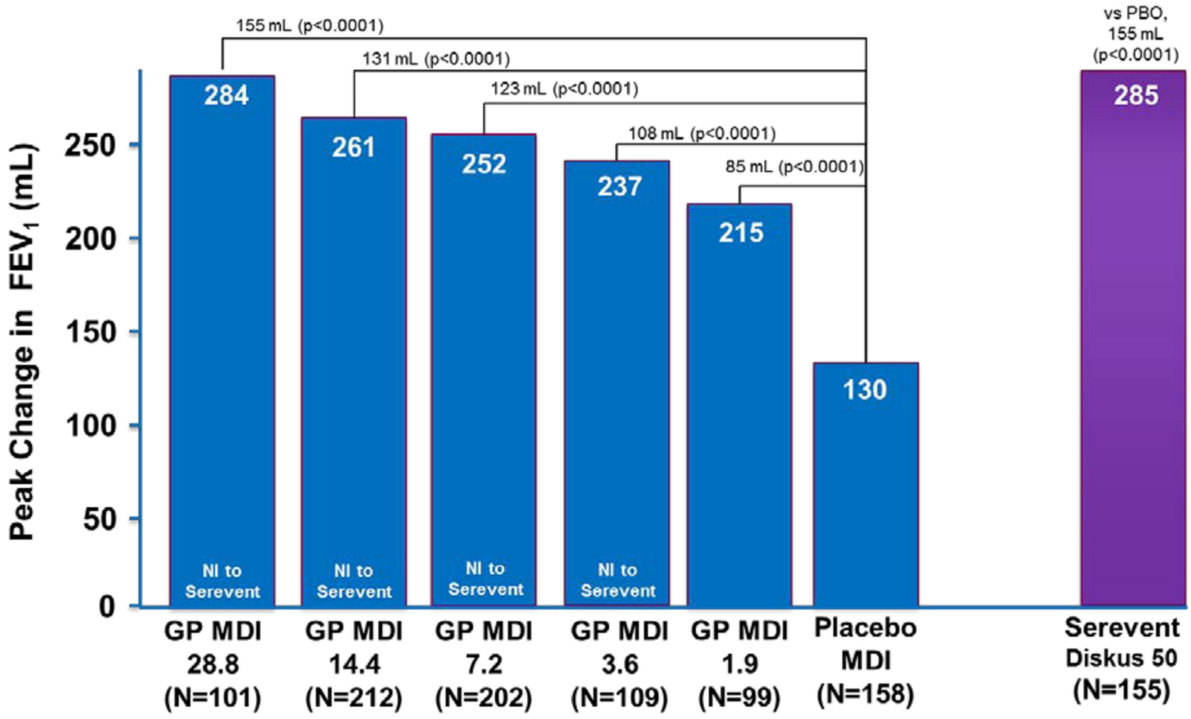
2.7.6.2.1.2.2 有効性

主な有効性評価項目の結果を以下に要約する。

- 主要評価項目である Day 15 における FEV_1 のベースラインからの最大変化量は、プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI のすべての用量群及び SAL 50 µg 群で統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.0001$、範囲：用量順に 85～155 mL）。なお、GP MDI 28.8 µg 群では SAL 50 µg 群と数値上同程度の改善が認められた（図 1）。
- Day 15 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均値は、プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI の 3 つの用量群（28.8、14.4、及び 7.2 µg 群）において統計学的に有意な改善が認められ（$p \leq 0.0010$）、変化量は用量順に増加した。SAL 50 µg 群でも、Day 15 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の LS 平均値において、プラセボ MDI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（$p \leq 0.0001$）。トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は、GP MDI 28.8 µg 群（85 mL）と比較し、GP MDI 14.4 µg 群（59 mL）及び 7.2 µg 群（54 mL）で小さかった。2 つの GP MDI の用量群（3.6 及び 1.9 µg 群）における改善は 30 mL 以下であり、プラセボ MDI 群と比較して統計学的に有意ではなく、臨床的に重要又は意味のある変化ではなかった。
- Day 15 における FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ の LS 平均値は、プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI のすべての投与群で統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.0001$、範囲：用量順に 75～153 mL）。
- 14 日間の投与前最大呼気流量（PEFR）における 1 日平均値のベースラインからの変化量の LS 平均値は、プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI のすべての投与群で数値上の改善が認められた（範囲：8.32～23.54 L/min）。GP MDI の 4 つの用量群（28.8、14.4、7.2、及び 3.6 µg 群）でプラセボ MDI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められ（$p < 0.0001$）、GP MDI の投与群のうちベースラインからの変化量が最も大きかったのは 28.8 µg 群であった。
- 14 日間の投与後の PEFR における 1 日平均値のベースラインからの変化量の LS 平均値は、プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI のすべての投与群で統計学的に有意な改善が認められ（$p \leq 0.0008$、範囲：14.35～30.62 L/min）、GP MDI の投与群のうちベースラインからの変化量が最も大きかったのは 28.8 µg 群であった。
- 14 日間のレスキュー薬（Ventolin HFA）使用回数における 1 日平均値のベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI のすべての投与群でわずかに減少した（範囲：-0.13～-0.30 吸入／日）。プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI 28.8 µg 群のみでレスキュー薬（Ventolin HFA）の使用回数のベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（$p=0.0167$）。

- Day 15 における Asthma Control Questionnaire 5（ACQ-5）スコアのベースラインからの変化量の平均値は、GP MDI のすべての投与群でわずかに低下したが（範囲：-0.042～-0.267）、用量反応性は認められなかった。
- 有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、スクリーニング時の ICS 使用の有無による部分集団解析を実施し、全体集団と同様の結果が認められた。ほとんどの評価項目で、スクリーニング時に ICS を使用していなかった患者と比較し、ICS を使用していた患者でベースラインからの変化が大きい傾向が認められた。
- 本試験のその他の有効性評価項目（Day 15 における AUC_{0-3} 及びベースラインからの最大変化量に基づく努力肺活量［FVC］、PEFR、及び努力肺活量の 25%～75%の努力呼気流量［FEF_{25-75}］）は、主要評価項目及び副次評価項目の結果を概ね支持するものであった。

図 1　Day 15 における FEV_1 のベースラインからの調整済み平均最大変化量（mL）（PT001101 試験、mITT Population）



Abbreviations: FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; GP=glycopyrronium; mITT=Modified Intent-to-Treat; MDI=metered dose inhaler; NI=noninferior; PBO=placebo; SE=standard error.
Source: PT001101 試験の治験総括報告書 Figure 7-1

2.7.6.2.1.2.3 安全性

安全性評価項目の結果を以下に要約する。

- GP MDI の忍容性は全般的に良好であり、本試験で認められた有害事象の発現パターン又は種類について GP MDI の用量との関連性を示唆するエビデンスは認められなかった。
- 有害事象の発現割合はすべての投与群で同程度であり、その範囲は 9.3%（GP MDI 3.6 µg 群）から 18.9%（GP MDI 7.2 µg 群）であった。投与群全体でよく見られた有害事象（いず

れかの投与群で発現割合 2%以上）は、口内乾燥（範囲：5.4%～8.0%）及び喘息（範囲：0%～2.7%）であった（表 3）。

- 治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、投与群間で同程度（範囲：5.1%～10.3%）であり、用量に関連した影響を示すエビデンスは認められなかった。よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象は口内乾燥（範囲：4.2%～7.1%）であった。
- 試験期間中に 2 例で重篤な有害事象が報告された。このうち 1 例は、プラセボ MDI 投与中に発現したウイルス性胃腸炎であった。本事象の重症度は中等度であり、治験薬に関連しないと判断され、5 日後に回復した。別の 1 例は、スクリーニング期中に発現した横断性脊髄炎であった。本事象の重症度は中等度であり、回復しなかったため、当該患者はランダム化されなかった。
- 2 例で報告された重度の有害事象（GP MDI 7.2 µg 群の 1 例で発現した口腔内痛及び GP MDI 14.4 µg 群の 1 例で発現した中耳炎）を除き、試験期間中に報告された有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- 8 例が有害事象のために治験薬の投与を中止した。内訳は、GP MDI 28.8 µg 群で 2 例、GP MDI 14.4 µg 群で 3 例、プラセボ MDI 群で 1 例、及び SAL 50 µg 群で 2 例であった。治験薬投与の早期中止に至った有害事象はすべて回復した。
- 奇異性気管支攣縮の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（範囲：0%～1.9%）。
- ベースライン後、臨床的に重要な可能性のある臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図所見の新たな発現又は悪化が散発的に認められた。これらの発現割合は、GP MDI 群とプラセボ MDI 群で概ね同様であった。また、用量との関連性を示唆するエビデンスは認められなかった。

表 3　　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（PT001101 試験、Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	GP MDI 28.8 ug (N=112) n (%)	GP MDI 14.4 ug (N=230) n (%)	GP MDI 7.2 ug (N=228) n (%)	GP MDI 3.6 ug (N=118) n (%)	GP MDI 1.9 ug (N=107) n (%)	Placebo MDI (N=174) n (%)	SAL 50 ug (N=167) n (%)
At Least 1 TEAE	18 (16.1)	40 (17.4)	43 (18.9)	11 (9.3)	18 (16.8)	32 (18.4)	27 (16.2)
胃腸障害	9 (8.0)	18 (7.8)	19 (8.3)	8 (6.8)	8 (7.5)	15 (8.6)	12 (7.2)
口内乾燥	9 (8.0)	15 (6.5)	16 (7.0)	8 (6.8)	8 (7.5)	13 (7.5)	9 (5.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.7)	6 (2.6)	10 (4.4)	1 (0.8)	4 (3.7)	8 (4.6)	7 (4.2)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	2 (1.9)	2 (1.1)	2 (1.2)
上気道感染	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0
咽頭炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.3)	11 (4.8)	11 (4.8)	2 (1.7)	3 (2.8)	5 (2.9)	5 (3.0)
喘息	3 (2.7)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
奇異性気管支痙攣	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	2 (1.9)	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	0	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0
気管支痙攣	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)
咳嗽	2 (1.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)
喘鳴	1 (0.9)	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.1)	2 (1.2)
筋肉痛	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.1)	0
神経系障害	0	3 (1.3)	0	2 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.7)	2 (1.2)
頭痛	0	1 (0.4)	0	2 (1.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
片頭痛	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
靭帯捻挫	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
過敏症	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0

Abbreviations: GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; SAL=salmeterol; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: PT001101 試験の治験総括報告書 Table 8-2

2.7.6.2.1.3 結論

本試験のデータから、GP MDI の安全性プロファイルは、各用量間で同程度であった。一方で、肺機能（ピーク FEV_1、トラフ FEV_1、及び FEV_1 AUC_{0-3}）の総合的改善度については、プラセボ MDI 群と比較して GP MDI 28.8 µg 群で最も高く、喘息に対する有効性が十分に確立している薬剤である SAL と同等以上の有効性プロファイルを有する唯一の用量であった。しかしながら、GP MDI 14.4 µg 群でも、投与期終了時のトラフ FEV_1 の変化は小さかったが、ピーク FEV_1 及び FEV_1 AUC_{0-3} などの評価項目は GP MDI 28.8 µg 群と同程度の有効性プロファイルを示した。また、GP MDI 14.4 µg は、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（GFF MDI）及びブデソニド+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（BGF MDI）を用いた慢性閉塞性肺疾患（COPD）の第 III 相試験で使用された用量であり、GP 14.4 µg を単剤成分として含む GFF MDI 及び BGF MDI が日本を含む国々で COPD の治療薬として承認されている。

以上より、GP MDI 28.8 µg 及び GP MDI 14.4 µg は、喘息を対象とした更なる評価が必要である。

2.7.6.2.2 海外第 II/III 相試験（PT001102 試験）

試験の標題	持続型喘息患者を対象として、3 用量の PT001（GP MDI）の有効性及び安全性をプラセボ及び非盲検 Spiriva® Respimat®（チオトロピウム）と比較する 24 週間多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験
試験実施施設	米国の合計 249 施設
治験期間	最初の患者の登録日：2017 年 12 月 13 日 最後の患者の最終来院日：2019 年 9 月 12 日

2.7.6.2.2.1 試験方法

目的及び評価基準

表 1 目的及び評価項目（PT001102 試験）

重要度	目的	評価項目
主要	持続型喘息患者を対象に、3 用量の GP MDI を 24 週間投与したときの肺機能に対する効果を、プラセボ MDI 及び Spiriva® Respimat®と比較評価する。	FEV_1 AUC_{0-4} のベースラインからの変化量
副次	持続型喘息患者を対象に、3 用量の GP MDI を 24 週間投与したときの増悪、QoL、及び症状に対する効果をプラセボ MDI 及び Spiriva Respimat と比較評価する。	• 朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 • 中等度／重度の喘息増悪の発現率 • ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ+12 のベースラインからの変化量 • FEV_1 のベースラインからの最大変化量 • 重度の喘息増悪又は重症度を問わない喘息増悪の発現率 • 中等度／重度の喘息増悪、重度の喘息増悪、又は重症度を問わない喘息増悪の初回発現までの期間 • 朝の PEFR 及び夕方の PEFR のベースラインからの変化量 • 最初の CompEx イベント発現までの時間 • ACQ-5、ACQ-6、ACQ-7、及び AQLQ+12 のレスポンダーの割合 • ACQ-6 のベースラインからの変化量 • 無症状日、レスキュー薬を使用しない日、及び喘息がコントロールされていた日の割合 • レスキュー薬の使用 • FeNO のベースラインからの変化量

表 1　　目的及び評価項目（PT001102 試験）

重要度	目的	評価項目
安全性	持続型喘息患者を対象に、3 用量の GP MDI を 24 週間投与したときの安全性をプラセボ MDI 及び Spiriva Respimat と比較評価する。	• 有害事象の発現例数及び発現割合 • 治験薬投与下に発現又は悪化した有害事象の解析 • 特に注目すべき有害事象の解析 • 臨床検査値評価 • バイタルサインのベースラインからの変化量 • 心電図パラメータの解析
安全性	3 用量の GP MDI を投与したときの 24 時間ホルター心電図に基づく心血管系の安全性をプラセボ MDI 及び Spiriva Respimat と比較評価する。	Week 12 における 24 時間の平均心拍数のベースラインからの変化量

本試験では事後解析を実施し、その結果を PT001102 試験の治験総括報告書 11.5 項に示した。
ACQ：Asthma Control Questionnaire、AQLQ+12：12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire、AUC_{0-4}：投与後 0 時間から 4 時間までの曲線下面積、CompEx：喘息増悪の複合評価項目、FeNO：呼気中一酸化窒素濃度、FEV_1：1 秒量、GP MDI：グリコピロニウム定量噴霧式吸入エアゾール剤、プラセボ MDI：プラセボ定量噴霧式吸入エアゾール剤、PEFR：最大呼気流量、QoL：生活の質

試験デザイン

本試験は、3 用量（28.8、14.4、及び 7.2 μg）のグリコピロニウム定量噴霧式吸入エアゾール剤（GP MDI）をプラセボ定量噴霧式吸入エアゾール剤（プラセボ MDI）及び非盲検 Spiriva Respimat（2.5 μg）と比較する第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、用量確認試験であった。3 用量の GP MDI 及びプラセボ MDI は 1 日 2 回（BID）、Spiriva Respimat は 1 日 1 回（QD）、いずれも 24 週間投与した。

Visit 1 では、Web を使った登録システム（IWRS）を用いて患者に固有のスクリーニング識別番号を割り当てた。Visit 4 では、1 秒量（FEV_1）が正常予測値の 40%超 85%未満（12 歳以上 18 歳未満の患者では正常予測値の 40%超 90%未満）であるなどのランダム化基準を満たした患者を、以下の 5 つの投与群のいずれかに 2：2：2：2：1 の比でランダム化した。

- GP MDI 28.8 μg BID（二重盲検）
- GP MDI 14.4 μg BID（二重盲検）
- GP MDI 7.2 μg BID（二重盲検）
- プラセボ MDI BID（二重盲検）
- Spiriva Respimat 2.5 μg QD（非盲検）

ランダム化では、ベースラインの FEV_1 の正常予測値に対する割合（60%以下又は 60%超）、イプラトロピウム投与後の気道可逆性（FEV_1 改善が 12%未満又は 200 mL 未満 vs 12%以上かつ

200 mL 以上）、及び吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）固定用量配合剤に含まれる ICS の種類（ブデソニド［例：Symbicort®（ホルモテロールフマル酸塩二水和物との配合剤）］、モメタゾンフランカルボン酸エステル［例：Dulera®（ホルモテロールフマル酸塩二水和物との配合剤）］、フルチカゾンフランカルボン酸エステル［例：Breo®Ellipta®（ビランテロールトリフェニル酢酸塩との配合剤）］、フルチカゾンプロピオン酸エステル［例：Advair® 又は AirDuo™RespiClick®（サルメテロールとの配合剤）］）で層別化した。

ランダム化後、患者は投与期間（24 週間）に移行した。ホルター心電図サブスタディに参加した患者については、Visit 7 にホルター心電図モニターを装着し、翌日に取り外した。

対象患者及び例数

本試験の対象集団は、医師により喘息と診断され、ICS/LABA 又は ICS/LABA+チオトロピウムによる治療を受けたにもかかわらず症状が認められる持続型喘息を有する 12～80 歳の患者とした。

目標例数は、Week 24 における FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ のベースラインからの変化量の解析において、検出力約 93%で GP MDI 群とプラセボ MDI 群の差 120 mL を検出するための例数として、1125 例（二重盲検投与群各 250 例、非盲検 Spiriva Respimat 投与群 125 例）とした。本試験では非劣性又は優越性を示すための正式な検出力を備えていなかったことから、GP MDI と Spiriva Respimat の比較による投与群間差の推定に重点を置いた。

本試験の主な適格基準

本試験での主な選択基準を以下に示す。

- 12 歳以上 80 歳以下の患者
- 医師による喘息の診断の記録がある患者
- 吸入薬による喘息維持療法を要する患者
  4 週間以上前から一定用量の ICS/LABA を使用している患者で、かつ ICS/LABA 中の ICS の用量が治験実施計画書の規定に従っていること。4 週間以上前から Spiriva Respimat（2.5 μg）を 1 日 1 回投与されていた患者も登録可能とした。
- Visit 2 の Asthma Control Questionnaire 5（ACQ-5）合計スコアが 1.5 以上である患者
- Visit 1、2（該当する場合）、及び 4 の気管支拡張薬投与前の FEV_1（2 回の測定値の平均）が、18 歳以上 80 歳以下の患者では正常予測値の 40%超 85%未満であること、12 歳以上 18 歳未満の患者では正常予測値の 40%超 90%未満であること
- Visit 1 又は 2 で、サルブタモールに対する気道可逆性を有する患者（サルブタモール投与後に FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上改善することと定義）

本試験での主な除外基準を以下に示す。

- 4 週間以内に経口ステロイド（用量不問）を使用した患者
- 3 カ月又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間内に、市販の生物学的製剤（例：オマリズマブ）若しくは治験中の生物学的製剤を使用した患者、又は治験実施計画書で禁止されているその他の薬剤を指定された除外期間内に投与された患者

- 現在喫煙している患者、過去に 10 pack-years を超える喫煙歴がある患者、又は禁煙してから 6 カ月未満の元喫煙者（あらゆる形態のタバコ、電子タバコ、及びマリファナを含む）
- 生命を脅かす喘息を有する患者（高炭酸ガス血症、呼吸停止、低酸素発作、又は喘息関連の失神を伴う、挿管を要する重大な喘息の既往歴を有する者と定義）
- 下気道感染又は喘息増悪の治療を 4 週間以内に受けた患者
- 7 日以内に上気道感染が回復しない患者
- 3 カ月以内に喘息により入院した患者

治験薬、用量、投与方法

治験薬は、GP MDI の 3 種類の製剤（14.4、7.2、及び 3.6 µg）を用い、1 回 2 吸入を BID 投与した（表 2）。プラセボ MDI は有効成分を含まず、1 回 2 吸入を BID 投与した。GP MDI 及びプラセボ MDI はいずれも Pearl Therapeutics 社により製造された。Spiriva Respimat（チオトロピウム）吸入剤は、[redacted] 社によって製造され、1 回 2 吸入を QD 投与した。

表 2　　治験薬の製剤及び用量（PT001102 試験）

Study Drug（1 回あたりの用量）	Dosage Strength（1 吸入あたりの用量）
GP MDI 28.8 µg	14.4 µg
GP MDI 14.4 µg	7.2 µg
GP MDI 7.2 µg	3.6 µg
Placebo MDI	No Active ingredient

投与期間

24 週間

統計手法

すべての有効性はベースラインとの比較により評価した。スパイロメトリーに関する評価項目のベースラインは、Day 1（Visit 4）の投与 60 分前及び 30 分前の値の平均値と定義した。すべての組み合わせの比較を実施したが、主要な比較は、GP MDI の各用量とプラセボ MDI 及び Spiriva Respimat（基準とするため）との比較とした。

主要評価項目である Week 24 における FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ のベースラインからの変化量は、線形反復測定共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。このモデルには、カテゴリカル共変量として投与群、来院、ICS/LABA 維持治療における ICS の種類、及び投与群と来院との交互作用を含め、連続共変量としてベースラインの FEV_1、イプラトロピウムに対する気道可逆性（改善率）、及びベースラインの血中好酸球数の対数を含めた。無構造行列を用いて分散共分散構造をモデル化した。対比を用いて、Week 24 時点の投与群間差を推定した。各投与群間差については、両側 p 値並びに点推定及びその両側 95%信頼区間を算出した。

有害事象に関する安全性評価では、事象を発現した例数及び割合を要約し、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いて器官別大分類及び基本語別に集計した。表は、重症度、重篤性、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験薬との因果関係

別に作成した。特に注目すべき有害事象を投与群別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図評価には、要約統計量を用いた。ホルター心電図の結果は、心室及び上室性所見のベースラインからの変化についてノンパラメトリック法を用いて解析した。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では合計 1077 例の患者をランダム化した。8 例が本試験に 2 回登録された。そのうち 3 例（重複して 6 例として登録）は、治験薬を重複投与していたため、Intention-to-treat（ITT）/修正 ITT（mITT）/Safety Population から除外した。残りの 5 例（重複して 10 例として登録）は異なる時期に 2 回登録されたため、2 回目のデータを ITT/mITT Population から除外した。最終的に、ITT/mITT Population は 1066 例、Safety Population は 1071 例であった。2 例が誤ってランダム化されたが、治験薬は投与されなかった。

試験開始時において、GP MDI 28.8 µg 群は 237 例、GP MDI 14.4 µg 群及び GP MDI 7.2 µg 群は各 241 例、プラセボ MDI 群は 238 例、Spiriva Respimat 群は 120 例であった。予後因子を含む人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で均衡していた。

Week 24（Visit 10）の治験薬投与を完了した患者は 917 例（85.1%）であった。24 時間ホルター心電図サブスタディには、559 例（GP MDI 群及びプラセボ MDI 群から 498 例、Spiriva Respimat 群から 61 例）が参加した。

青少年（12～17 歳）の患者は 35 例であった。

2.7.6.2.2.2.2 有効性

主要解析は、Efficacy Estimand に対応する Week 24 における FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ のベースラインからの変化量とした。プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI のすべての投与群及び Spiriva Respimat 群で数値的な改善が認められた。GP MDI の用量群間で用量反応性は認められなかった。第一種の過誤の制御手順に従い、GP MDI 28.8 µg 群とプラセボ MDI 群との比較で統計学的に有意な差が認められず、その後の有効性に関する主要解析及び副次的解析のいずれでも統計学的に有意ではなかった。

事後解析では、GP MDI の肺機能に対するベネフィットの大きさにおいて用量反応関係が認められた。これは名目上有意であり、PT001101 試験で認められたものと同程度であった。探索的解析及び部分集団解析の結果、より重度（ベースライン FEV_1 が正常予測値の 60%以下）の患者で GP MDI の用量反応性が示され、GP MDI 28.8 µg 群で認められた治療効果が最も大きかった。ランダム化前の複数時点における FEV_1 の平均値をベースラインとした解析、又は気管支拡張薬投与後の FEV_1 をベースラインとした解析により、有効性及び用量反応性のエビデンスが更に裏付けられた。事後解析の詳細は PT001102 試験の治験総括報告書 11.5 項を参照のこと。

表 3 Week 24 における FEV_1 AUC_{0-4} のベースラインからの変化量（L）（PT001102 試験、mITT Population）

	GP MDI 28.8 µg vs Placebo MDI N=231	GP MDI 14.4 µg vs Placebo MDI N=240	GP MDI 7.2 µg vs Placebo MDI N=240	GP MDI 28.8 µg vs Spiriva Respimat 2.5 µg N=231	GP MDI 14.4 µg vs Spiriva Respimat 2.5 µg N=240	GP MDI 7.2 µg vs Spiriva Respimat 2.5 µg N=240
Treatment comparisons for FEV_1 AUC_{0-4} at Week 24 (Efficacy Estimand)						
LSM DIFF (SE)	0.054 (0.0333)	0.044 (0.0331)	0.068 (0.0329)	-0.053 (0.0405)	-0.063 (0.0402)	-0.039 (0.0401)
95% CI	-0.011, 0.119	-0.021, 0.109	0.003, 0.133	-0.132, 0.027	-0.142, 0.016	-0.117, 0.040
p-value	0.1050	0.1825	0.0392	0.1936	0.1199	0.3349
Treatment comparisons for FEV_1 AUC_{0-4} at Week 24 (Attributable Estimand)						
LSM DIFF (SE)	0.054 (0.0316)	0.039 (0.0308)	0.064 (0.0330)	-0.052 (0.0441)	-0.066 (0.0434)	-0.041 (0.0455)
95% CI	-0.008, 0.116	-0.021, 0.100	0.000, 0.129	-0.138, 0.034	-0.151, 0.019	-0.130, 0.048
p-value	0.0892	0.2022	0.0508	0.2376	0.1255	0.3640

Abbreviations: AUC_{0-4}=area under the curve, 0-4 hours; CI=confidence interval; DIFF=difference; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; GP=glycopyrronium; LSM=least square mean; MDI=metered dose inhaler; mITT=modified intent to treat; SE=standard error.

Source: PT001102 試験の治験総括報告書 Table 29

2.7.6.2.2.2.3 安全性

有害事象を 1 件以上発現した患者の割合は 43.3%であり、重篤な有害事象の発現割合は 2.9%であった（表 4）。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。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 5 に示す。

GP MDI の 3 用量はいずれも忍容性が良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。本試験で死亡は報告されなかった。有害事象の発現状況は投与群間で均衡がとれており、GP の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

表 4 有害事象の概要（PT001102 試験、Safety Population）

	GP MDI 28.8 µg (N=235)	GP MDI 14.4 µg (N=240)	GP MDI 7.2 µg (N=240)	Placebo MDI (N=237)	Spiriva Respimat 2.5 µg (N=119)	All Subjects (N=1071)
	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
Subjects with at least 1 TEAE	100 (42.6) [201]	106 (44.2) [230]	104 (43.3) [210]	110 (46.4) [232]	44 (37.0) [79]	464 (43.3) [952]
Subjects with serious TEAEs	9 (3.8) [12]	7 (2.9) [9]	6 (2.5) [7]	7 (3.0) [7]	2 (1.7) [2]	31 (2.9) [37]

表 4 有害事象の概要（PT001102 試験、Safety Population）

	GP MDI 28.8 µg (N=235)	GP MDI 14.4 µg (N=240)	GP MDI 7.2 µg (N=240)	Placebo MDI (N=237)	Spiriva Respimat 2.5 µg (N=119)	All Subjects (N=1071)
	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]	n (%) [Events]
Subjects with TEAEs related to study treatment[a]	5 (2.1) [8]	6 (2.5) [6]	9 (3.8) [12]	6 (2.5) [6]	2 (1.7) [2]	28 (2.6) [34]
Subjects with serious TEAEs related to study treatment[a]	0	0	0	1 (0.4) [1]	0	1 (<0.1) [1]
Subjects with TEAEs leading to premature treatment discontinuation	3 (1.3) [3]	9 (3.8) [11]	7 (2.9) [10]	5 (2.1) [6]	2 (1.7) [2]	26 (2.4) [32]
Subjects with TEAEs related to study treatment[a] leading to premature treatment discontinuation	1 (0.4) [1]	2 (0.8) [2]	5 (2.1) [7]	1 (0.4) [1]	0	9 (0.8) [11]
Subjects with serious TEAEs leading to premature treatment discontinuation	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	3 (1.3) [3]	1 (0.8) [1]	7 (0.7) [7]
Deaths - all causes						
On-treatment Period	0	0	0	0	0	0
Post-treatment Period	0	0	0	0	0	0

[a] As determined by the Investigator.

Death was considered to be On-treatment if any adverse event that led to that death was treatment-emergent.

Includes adverse events that occurred during treatment period.

Subjects with multiple TEAEs were counted once for each system organ class / preferred term.

Abbreviations: GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Source: PT001102 試験の治験総括報告書 Table 52

表 5 いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象（PT001102 試験、Safety Population）

PT	GP MDI 28.8 µg N=235 n (%) [Events]	GP MDI 14.4 µg N=240 n (%) [Events]	GP MDI 7.2 µg N=240 n (%) [Events]	Placebo MDI N=237 n (%) [Events]	Spiriva Respimat 2.5 µg N=119 n (%) [Events]	All Subjects N=1071 n (%) [Events]
上気道感染	14 (6.0) [15]	14 (5.8) [14]	14 (5.8) [14]	19 (8.0) [20]	6 (5.0) [7]	67 (6.3) [70]
上咽頭炎	11 (4.7) [12]	15 (6.3) [19]	17 (7.1) [19]	8 (3.4) [10]	2 (1.7) [2]	53 (4.9) [62]
副鼻腔炎	10 (4.3) [10]	7 (2.9) [8]	4 (1.7) [4]	3 (1.3) [3]	7 (5.9) [7]	31 (2.9) [32]
気管支炎	2 (0.9) [2]	5 (2.1) [5]	4 (1.7) [6]	7 (3.0) [7]	2 (1.7) [2]	20 (1.9) [22]
尿路感染	4 (1.7) [4]	5 (2.1) [6]	4 (1.7) [4]	5 (2.1) [5]	2 (1.7) [2]	20 (1.9) [22]
急性副鼻腔炎	5 (2.1) [6]	3 (1.3) [3]	6 (2.5) [6]	2 (0.8) [2]	1 (0.8) [1]	17 (1.6) [19]
頭痛	3 (1.3) [4]	3 (1.3) [3]	7 (2.9) [8]	3 (1.3) [3]	1 (0.8) [1]	17 (1.6) [19]
ウイルス性上気道感染	2 (0.9) [2]	2 (0.8) [2]	5 (2.1) [5]	7 (3.0) [8]	0	16 (1.5) [17]
アレルギー性鼻炎	2 (0.9) [2]	4 (1.7) [4]	5 (2.1) [5]	5 (2.1) [5]	0	16 (1.5) [16]
背部痛	2 (0.9) [2]	2 (0.8) [2]	1 (0.4) [1]	7 (3.0) [8]	2 (1.7) [2]	14 (1.3) [15]
咽頭炎	1 (0.4) [1]	5 (2.1) [5]	4 (1.7) [4]	1 (0.4) [1]	1 (0.8) [2]	12 (1.1) [13]
インフルエンザ	5 (2.1) [5]	2 (0.8) [2]	1 (0.4) [1]	3 (1.3) [3]	1 (0.8) [1]	12 (1.1) [12]
胃食道逆流性疾患	1 (0.4) [1]	3 (1.3) [3]	0	5 (2.1) [5]	1 (0.8) [2]	10 (0.9) [11]
口腔咽頭痛	1 (0.4) [1]	6 (2.5) [6]	1 (0.4) [1]	0	1 (0.8) [1]	9 (0.8) [9]
嘔吐	1 (0.4) [1]	6 (2.5) [6]	0	1 (0.4) [1]	0	8 (0.7) [8]
皮膚裂傷	0	5 (2.1) [5]	2 (0.8) [2]	0	0	7 (0.7) [7]

Includes TEAEs that occurred during treatment period.
Subjects with multiple TEAEs were counted once for each system organ class / preferred term.
Table is sorted by total number of events.
Abbreviations: GP=glycopyrronium; MDI=metered dose inhaler; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: PT001102 試験の治験総括報告書 Table 54

2.7.6.2.2.3 結論

Week 24 における FEV_1 AUC_{0-4} のベースラインからの変化量は、プラセボ MDI 群と比較し、GP MDI のすべての投与群及び Spiriva Respimat 群で良好であり、GP MDI 7.2 µg 群及び Spiriva Respimat 群では p 値が名目上有意であった。GP MDI の用量群間で用量反応性は認められなかった。第一種の過誤の制御手順に従い、GP MDI 28.8 µg 群とプラセボ MDI 群との比較で統計学的に有意な差が認められず、その後の有効性に関する主要解析及び副次的解析のいずれにおいても統計学的に有意ではなかった。

様々な探索的解析及び部分集団解析の結果、より重度（ベースライン FEV_1 が正常予測値の 60%以下）の患者で GP MDI の用量反応性が示され、GP MDI 28.8 µg 群で認められた治療効果が最も大きかった。ランダム化前の FEV_1 の平均値をベースラインとした解析、又は気管支拡張薬投与後の FEV_1 をベースラインとした解析により、有効性及び用量反応性のエビデンスが更に裏付けられた。

用量との関連性を示唆する安全性所見は認められず、得られた結果は GP の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.7.6.2.3 国際共同第 III 相試験（VATHOS 試験）

試験の標題	コントロール不良な喘息を有する患者を対象に、ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入エアゾール剤の有効性及び安全性を、ブデソニド定量噴霧式吸入エアゾール剤及びシムビコート®タービュヘイラー®（非盲検）と比較する、24 週間の多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験（VATHOS 試験）
試験実施施設	7 カ国、147 施設
試験期間	最初の患者のスクリーニング日：2022 年 1 月 12 日 最後の患者の最終来院日：2025 年 2 月 26 日

2.7.6.2.3.1　試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（VATHOS 試験）

目的	Estimand	
	米国アプローチ [a]	**日本／EU／その他の地域のアプローチ** [a]
主要評価項目		
肺機能に対する BFF MDI 320/9.6 μg の効果（優越性）を BD MDI と比較する	• **治療：**ランダムに割り付けされた BFF MDI 320/9.6 μg 又は BD MDI 320 μg • **要約指標：**ベースラインからの平均変化量の差	
	• **評価項目：**Week 24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量	• **評価項目：** ◦ 日本：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 ◦ EU／その他の地域：24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量
	• **中間事象の取扱い：Primary Strategy** ◦ 治験薬の早期投与中止：Treatment Policy ◦ 長期間の全身性ステロイドの投与、14 日間超の ICS 増量、又はステロイドデポ剤の注射：Treatment Policy ◦ 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（治療失敗）。それ以外の場合は Treatment Policy • **中間事象の取扱い：Supportive Strategy** すべての中間事象に対して While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない） ◦ 治験薬の早期投与中止：While on Treatment ◦ 長期間の全身性ステロイドの投与、14 日間超の ICS 増量、又はステロイドデポ剤の注射：While on Treatment ◦ 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：While on Treatment	

表 1　　目的及び評価項目（VATHOS 試験）

目的	Estimand	
	米国アプローチ [a]	**日本／EU／その他の地域のアプローチ** [a]
日本のみ：肺機能に対する BFF MDI 320/9.6 µg の効果をシムビコート TBH と比較（非劣性）し、また BFF MDI 320/9.6 µg の効果（非劣性についての感度を測定）を BD MDI と比較する	N/A	• **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 • **中間事象の取扱い（非劣性）：Principal Stratum（中間事象発現後又は有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱後のデータは使用しない）** ◦ 治験薬の早期投与中止 ◦ 長期間の全身性ステロイドの投与、14 日間超の ICS の用量増量、又はステロイドデポ剤の注射 ◦ 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追加 ◦ 有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱 • **中間事象の取扱い（感度の測定）：**主要評価項目の Primary Strategy と同様
副次評価項目		
肺機能に対する BFF MDI 320/9.6 µg の効果を BD MDI と比較（優越性）し、またシムビコート TBH と比較（非劣性、日本のみ）する	• **主な評価項目：**Week 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 • **要約指標：**ベースラインからの平均変化量の差 • **中間事象の取扱い：**主要評価項目と同様	• **主な評価項目：** ◦ 日本：Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 ◦ EU／その他の地域：24 週間の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量

表 1　　目的及び評価項目（VATHOS 試験）

目的	Estimand	
	米国アプローチ [a]	日本／EU／その他の地域のアプローチ [a]
		• **要約指標：**ベースラインからの平均変化量の差 • **中間事象の取扱い（優越性）：**主要評価項目と同様 • **中間事象の取扱い（非劣性）：**主要評価項目の非劣性解析と同様（Principal Stratum［中間事象発現又は有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱前のデータのみを使用する］）
喘息増悪に対する BFF MDI 320/9.6 µg の効果を BD MDI と比較する	• **評価項目：**重度の喘息増悪 • **要約指標：**率比 • **中間事象の取扱い：**主要評価項目の Primary Strategy と同様	N/A
喘息増悪に対する BFF MDI 320/9.6 µg 又は BFF 160/9.6 µg の効果を BD MDI と比較する（VATHOS 試験及び LITHOS 試験の併合データ）	• **評価項目：**重度の喘息増悪 • **要約指標：**率比 • **中間事象の取扱い：**主要評価項目の Primary Strategy と同様 • **中間事象の取扱い**：Supportive Strategy すべての中間事象に対して While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない）	N/A
肺機能、症状、PRO に対する BFF MDI 320/9.6 µg の効果を BD MDI と比較する	• **評価項目：**24 週間におけるレスキュー薬の平均噴霧回数（噴霧回数／日）のベースラインからの変化量	• **評価項目：** ◦ 日本：Week 12～24 におけるレスキュー薬の平均噴霧回数（噴霧回数／日）のベースラインからの変化量 ◦ EU／その他の地域：24 週間におけるレスキュー薬の平均噴霧回数（噴霧回数／日）のベースラインからの変化量
	• **要約指標：**ベースラインからの平均変化量の差 • **中間事象の取扱い：**主要評価項目の Primary Strategy と同様	

表 1　　目的及び評価項目（VATHOS 試験）

目的	Estimand	
	米国アプローチ [a]	日本／EU／その他の地域のアプローチ [a]
	• **評価項目：**Week 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	• **評価項目：** ◦ 日本：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 ◦ EU／その他の地域：24 週間における 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
	• **要約指標：**オッズ比 • **中間事象の取扱い：Primary Strategy：** ◦ 治験薬の早期投与中止：Treatment Policy ◦ 長期間の全身性ステロイドの投与、14 日間超の ICS 増量、又はステロイドデポ剤の注射：Treatment Policy ◦ 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追加：治験薬の早期投与中止を伴う場合は Composite（治療失敗）。それ以外の場合は Treatment Policy • **Supportive Composite** ◦ 治験薬の早期投与中止： - 世界／各国の状況に関連する理由の場合は、中間事象発現後のデータは欠測とし、補完しない。 - その他の理由の場合は、当該中間事象発現後の患者をノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。 ◦ 長期間の全身性ステロイドの投与、14 日間超の ICS 増量、又はステロイドデポ剤の注射：当該中間事象後の患者をノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。	

表 1　　目的及び評価項目（VATHOS 試験）

目的	Estimand	
	米国アプローチ [a]	**日本／EU／その他の地域のアプローチ** [a]
	◦ 新規喘息治療又は有効性に影響を及ぼすと考えられる併用禁止薬の追加：初回中間事象発現日及びそれ以降の患者をノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。	
	• **評価項目：**Week 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 • **要約指標：**オッズ比 • **中間事象の取扱い：**ACQ-7 と同様	• **評価項目：** ◦ 日本：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 ◦ EU／その他の地域：24 週間における 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 • **要約指標：**オッズ比 • **中間事象の取扱い：**ACQ-7 と同様
	• **評価項目：**Week 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 • **要約指標：**オッズ比 • **中間事象の取扱い：**ACQ-7 と同様	• **評価項目：** ◦ 日本：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 ◦ EU／その他の地域：24 週間における 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 • **要約指標：**オッズ比 • **中間事象の取扱い：**ACQ-7 と同様
	• **評価項目：**Day 1 における効果発現（Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 の絶対変化量） • **要約指標：**ベースラインからの平均変化量の差 • **中間事象の取扱い：Primary Strategy** 主要評価項目の Primary Strategy と同様	

表 1　　目的及び評価項目（VATHOS 試験）

目的	対象集団	評価項目	対象集団の要約指標	中間事象への対応方針
安全性				
BFF MDI 320/9.6 μg の安全性を BD MDI、シムビコート TBH、及び BFF MDI 160/9.6 μg と比較する	コントロール不良な喘息患者（中用量の ICS 又は ICS/LABA 投与下で症状が認められる患者）	有害事象	曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率及びリスク差（特定の種類の事象）	有害事象は統計解析計画書に規定のとおり on-study 期／on-treatment 期別に解析する。
		バイタルサイン	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果についてのみ解析する。
		臨床検査値	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果についてのみ解析する。

[a]　患者の組入れ地域や国籍ではなく、各国及び地域により異なる申請ストラテジーを指す。

ACQ：Asthma Control Questionnaire、AQLQ(s)+12：12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire、AUC_{0-3}：投与後 0 時間から 3 時間までの曲線下面積、BD MDI：ブデソニド定量噴霧式吸入エアゾール剤、BFF MDI：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、EU：欧州連合、FEV_1：1 秒量、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、N/A：該当なし、PRO：患者報告アウトカム、TBH：タービュヘイラー

試験デザイン

本試験は、中用量の吸入ステロイド薬（ICS）又はICS／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）による治療にもかかわらずコントロール不良な喘息（Asthma Control Questionnaire［ACQ］-7 総スコアが 1.5 以上）を有する成人及び青少年患者（12 歳以上）を対象として、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（BFF MDI）320/9.6 μg をブデソニド定量噴霧式吸入エアゾール剤（BD MDI）320 μg 及びシムビコートタービュヘイラー（TBH）（非盲検）320/9 μg と比較する、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、第 III 相試験であった。本試験では、BFF MDI 160/9.6 μg を含めて、BFF MDI 320/9.6 μg との比較により用量反応性を評価した。シムビコート TBH 320/9 μg は、日本では対照薬とした。患者にいずれかの治験薬を、24 週間にわたり 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与した。

対象患者及び例数

肺機能に関する試験の目的を達成するため、目標例数は 630 例（BFF MDI 160/9.6 μg 群約 90 例並びに BFF MDI 320/9.6 μg 群、BD MDI 320 μg 群、及びシムビコート TBH 320/9 μg 群各約 180 例）とした。合計 581 例の患者を BFF MDI 320/9.6 μg 群、BFF MDI 160/9.6 μg 群、BD MDI 320 μg 群、及びシムビコート TBH 320/9 μg 群のいずれかに 2：1：2：2 の比でランダムに割り付けた。治験薬の投与を受けた例数は、BFF MDI 320/9.6 μg 群 163 例、BFF MDI 160/9.6 μg 群 88 例、BD MDI 320 μg 群 168 例、及びシムビコート TBH 320/9 μg 群 162 例であった。

本試験の主な適格基準

本試験での主な選択基準を以下に示す。

- 同意説明文書への署名時の年齢が 12 歳以上 80 歳以下の患者
- Visit 1 の 6 カ月以上前に医師による喘息の診断の記録がある患者
- Visit 1 の 8 週間以上前から、一定用量の中用量の ICS 又は ICS/LABA レジメンを定期的に使用している患者
- Visit 1 及び 4 の ACQ-7 総スコアが 1.5 以上である患者
- Visit 1、2、及び 3 の気管支拡張薬投与前／投与前の 1 秒量（FEV_1）が正常予測値の 90%未満、及び Visit 4（ランダム化前）の投与前の FEV_1 が 50%～90%である患者
- サルブタモールに対する気道可逆性を有する患者（サルブタモールに対する気道可逆性とは、Visit 1 前の 12 カ月以内、Visit 2 又は Visit 3 のいずれかの時点で、サルブタモール投与後に、18 歳以上の患者で FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上改善した場合、12 歳以上 18 歳未満の患者で FEV_1 が 12%以上改善した場合と定義される）

本試験での主な除外基準を以下に示す。

- 生命を脅かす喘息を有する患者
- Visit 1 前 8 週間以内に喘息により入院した患者
- Visit 1 前 8 週間及びスクリーニング期間中に、呼吸器感染又は喘息増悪に対し全身性ステロイド及び／又は追加の ICS による治療を受けた患者
- 現在喫煙している患者、過去に 10 pack-years を超える喫煙歴がある患者、又は Visit 1 時点で禁煙してから 6 カ月未満の元喫煙者（あらゆる形態のタバコ、電子タバコ、又は電子タバコに類似した機器、及びマリファナを含む）

治験薬、用量、投与方法

表 2　　治験薬／治験薬以外の治験使用薬

	BFF MDI 320/9.6 µg	BFF MDI 160/9.6 µg	Run-in BD/Blinded BD MDI 320 µg	Open-label Budesonide/ formoterol fumarate TBH 320/9 µg	Albuterol sulfate inhalation aerosol (US)/Salbutamol sulfate inhalation aerosol (EU/RoW)
Intervention Name	Budesonide（ブデソニド）/formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurized inhalation suspension, desiccated flow path device	Budesonide（ブデソニド）/formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurized inhalation suspension, desiccated flow path device	Budesonide（ブデソニド）pressurized inhalation suspension, desiccated flow path device	SYMBICORT®	Albuterol/salbutamol（サルブタモール硫酸塩）
Type	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)
Dose Formulation	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler
Unit Dose Strength (Delivered Dose)	160/4.8 µg per actuation	80/4.8 µg per actuation	160 µg per actuation	160/4.5 µg per actuation	90 µg per actuation (US) 100 µg per actuation (EU/RoW)
Dosage Level(s)	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations as needed; as directed for reversibility testing at Visits 2 or 3
Total Daily Dose	640/19.2 µg	320/19.2 µg	640 µg	640/18 µg	N/A
Route of Administration	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation
Use	Experimental	Experimental	Experimental/ Comparator	Open-label Comparator	Rescue medication/ reversibility testing
IMP and NIMP	IMP	IMP	IMP	IMP	NIMP
Sourcing	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided locally by the study site, subsidiary, or designee.

表 2　　治験薬／治験薬以外の治験使用薬

	BFF MDI 320/9.6 µg	BFF MDI 160/9.6 µg	Run-in BD/Blinded BD MDI 320 µg	Open-label Budesonide/ formoterol fumarate TBH 320/9 µg	Albuterol sulfate inhalation aerosol (US)/Salbutamol sulfate inhalation aerosol (EU/RoW)
Packaging and Labelling	Study intervention will be provided in an MDI. Each MDI will be labeled as required per country requirement	Study intervention will be provided in an MDI. Each MDI will be labeled as required per country requirement	Study intervention will be provided in an MDI. Each MDI will be labeled as required per country requirement	Study intervention will be provided in an TBH. Each TBH will be labeled as required per country requirement	N/A

BD = budesonide; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BID = twice daily; CSP = clinical study protocol; EU/RoW = Europe/Rest of World; IMP = investigational medicinal product; MDI = metered dose inhaler; N/A = not applicable; NIMP = non-investigational medicinal product; TBH = TURBUHALER; US = United States

Source: VATHOS 試験の治験総括報告書 Table 3

投与期間

投与期間は 24 週間とした。

統計手法

一般原則

統計解析計画書に従い、SAS®（バージョン 9.4 以降）を用いてデータ解析を実施した。

以下の一般原則を用いた。

- 地域ごとの承認要件が異なるため、主要評価項目並びに副次評価項目、及び多重検定手順は地域により異なった。
- VATHOS 試験及び LITHOS 試験のデータを併合して、重度の喘息増悪の発現率を解析した。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。本解析は、米国での承認を目的として実施した。
- 主要解析は、データベース固定後に実施した。治験実施計画書に規定された併合解析（VATHOS 試験+LITHOS 試験）は、最後に完了した試験のデータベース固定後に実施した。
- 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。

有効性の評価項目の解析方法

優越性の仮説検定

主要解析の目的は、以下の各地域の承認要件に基づき BD MDI 320 µg に対する BFF MDI 320/9.6 µg の優越性を示すことであった。解析は Efficacy Set（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）を対象とした。患者は、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。

各地域における主要評価項目は以下のとおりとした。

- 日本：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
- 米国：Week 24 の投与後 0 時間から 3 時間までの FEV_1 について算出した曲線下面積（FEV_1 AUC_{0-3}）のベースラインからの変化量
- 欧州連合（EU）／その他の地域：24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量

主要評価項目及び主な副次評価項目の検定の多重性を考慮し、階層的検定と Hochberg 法を組み合わせて全体の第一種の過誤を制御した。

非劣性の仮説検定

日本アプローチでは、Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 に対する BFF MDI 320/9.6 µg の効果をシムビコート TBH 320/9 µg と比較した。

非劣性マージンは、朝の投与前トラフ FEV_1 の評価では-100 mL、FEV_1 AUC_{0-3} の評価では-125 mL を用いた。これらのマージンは、Armon Air と AirDuo の最近の喘息治療薬承認に関し

て米国食品医薬品局が受け入れたものと一致し、患者が知覚可能な最低限の改善の約半分に相当する。

主要評価項目の主要解析

FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量（米国における主要評価項目）は、反復測定共分散分析モデルを用いて解析した。本モデルでは、投与群、来院、前治療の維持治療薬（ICS vs ICS/LABA）、及び投与群と来院との交互作用をカテゴリカル共変量とし、ベースラインのトラフ FEV_1 及び可逆率（%）を連続共変量とした。

朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（日本及び EU／その他の地域における主要評価項目）は、反復測定共分散分析モデルを用いて解析した。本モデルは、FEV_1 AUC_{0-3} の解析に用いたモデルと同様であった。

日本アプローチでは、主要評価項目の非劣性解析において、BFF MDI 320/9.6 μg とシムビコート TBH 320/9 μg の比較に Per Protocol Set を用い、中間事象の取扱いは Principal Stratum strategy を用いた。

中間事象の取扱いの Primary Strategy では、有効性に影響を及ぼすと考えられる新規喘息治療の開始又は併用禁止薬の使用と治験薬の早期投与中止を伴う場合のデータは、FEV_1 の最悪値（当該患者のベースライン値からの 12%の減少又はベースライン後の試験期間中に認めた最悪値）を補完することとした。

その他の副次評価項目の主要解析：レスポンダーの割合

カテゴリカル共変量として投与群及び前治療の維持治療薬（ICS vs ICS/LABA）、連続共変量としてベースラインの質問票のスコア、ベースラインのトラフ FEV_1、及びサルブタモールに対する可逆率（%）を含めたロジスティック回帰を用いて、投与群を比較した。

中間事象の取扱いの Primary Strategy では、中間事象の発現の有無にかかわらず利用可能なデータをすべて用いた。ただし、有効性に影響を及ぼすと考えられる新規喘息治療の開始又は併用禁止薬の使用と治験薬の早期投与中止を伴う場合は、患者をノンレスポンダーとみなすこととした。

副次評価項目の主要解析：重度の喘息増悪の発現率（米国のみ）

重度の喘息増悪の発現率については、VATHOS 試験と LITHOS 試験で別々に負の二項回帰モデルを用いた解析を行った。2 試験の患者データの併合解析には負の二項加法モデルを用いた（ただし、VATHOS 試験のシムビコート群は併合解析には含めなかった）。

各試験の負の二項回帰モデルには、共変量として投与群、ベースラインのトラフ FEV_1、サルブタモールに対する可逆率（%）、ベースラインの重度喘息増悪の既往歴（0 回、1 回以上）、前治療の維持治療薬（ICS vs ICS/LABA）、及び地域を含めた。併合解析には同じ共変量で負の二項加法モデルを用い、それ以外は共変量として治験薬、投与群に代えてブデソニド（ブデソニドの用量が 320 μg の場合は 1、160 μg の場合は 0）、及びホルモテロール（ホルモテロールの用量が 9.6 μg の場合は 1、ホルモテロールが投与されていない場合は 0）を含めた。注目すべき比較は、ホルモテロールの効果の比較とした。併合解析では、1 つの分散パラメータを推定した。

重度の喘息増悪をきたすリスクがある時点（対数時間）を、モデルにおけるオフセット変数として用いた。

中間事象の取扱いの Primary Strategy では、有効性に影響を及ぼすと考えられる新規喘息治療の開始又は併用禁止薬の使用と治験薬の早期投与中止を伴う場合、新規喘息治療の開始日と投与期間中に予定されていた最終来院日の中間点に、更なる重度の喘息増悪が発現したと仮定した。

その他の副次評価項目の主要解析：レスキュー薬の噴霧回数

反復測定共分散分析モデルを用いて、レスキュー薬であるサルブタモールの 1 日平均噴霧回数のベースラインからの変化量を解析した。本モデルでは、投与群、対応する 4 週間間隔数（1～6 間隔目）、前治療の維持治療薬（ICS vs ICS/LABA）、重度の喘息増悪の既往歴（0 回、1 回以上）、及び投与群と 4 週間間隔数との交互作用をカテゴリカル共変量とし、ベースラインのレスキュー薬であるサルブタモールの 1 日使用量、ベースラインのトラフ FEV_1、及びサルブタモールに対する可逆率（%）を連続共変量とした。

中間事象の取扱いの Primary Strategy では、有効性に影響を及ぼすと考えられる新規喘息治療の開始又は併用禁止薬の使用と治験薬の早期投与中止を伴う場合のデータは、各 4 週間間隔で測定された 1 日平均噴霧回数の最高値又は中間事象の発現日以降は当該患者のベースライン値に 2 噴霧を加えた値で補完することとした。

その他の副次評価項目の主要解析：Day 1 における効果発現

反復測定共分散分析を Day 1 のベースライン後のデータに当てはめた。本モデルでは、投与群、時点、前治療の維持治療薬（ICS vs ICS/LABA）、及び投与群と時点との交互作用をカテゴリカル共変量とし、ベースラインのトラフ FEV_1 及び可逆率（%）を連続共変量とした。

中間事象の取扱いの Primary Strategy では、有効性に影響を及ぼすと考えられる新規喘息治療の開始又は併用禁止薬の使用と治験薬の早期投与中止を伴う場合のデータは、FEV_1 の最悪値（当該患者のベースライン値からの 12%の減少又はベースライン後の試験期間中に各時点で認めた最悪値）を補完することとした。

安全性の評価項目の解析方法

有害事象は、Safety Set（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）を対象として、on-treatment 期と on-study 期に分けて要約した。すべての有害事象について、患者ごとに一覧表に示した。

有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、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及び重篤な有害事象、並びにその他の重要な事象（心血管系イベント並びに ICS 及び LABA の使用に関連する有害事象等）については、データベース固定時に利用可能な最新版の国際医薬用語集（MedDRA）を用いて、医学的概念別又は器官別大分類及び基本語別に要約した。

安全性解析のための統計学的仮説検定は実施しなかった。ただし、曝露期間で調整した有害事象の発現率については、有害事象の各カテゴリーについて投与群間のリスク差を Miettinen and Nurminen 法による 95%信頼区間（CI）を用いて推定した。

臨床検査値及びバイタルサインを含むその他の安全性データは記述的に要約した。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

- 患者の内訳は、投与群間で概ね均衡がとれていた（BFF MDI 320/9.6 μg 群：BFF MDI 160/9.6 μg 群：BD MDI 320 μg 群：及びシムビコート TBH 320/9 μg 群=2：1：2：2）。

- 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、選択基準及び除外基準と一貫しており、中用量の ICS 又は 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を有する成人及び青少年患者集団を代表するものであった。21 例（3.7%）の青少年患者がランダム化された。
- 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は投与群間で概ね同様であった（表 3、表 4、表 5）。
  - ベースライン時の肺機能パラメータ、喘息コントロール、及び健康関連の Quality of Life（HRQoL）スコアは投与群間で概ね同程度であった。
  - Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪が認められた患者の割合は全体で 16.0%であり、投与群間で同程度であった。
  - ICS/LAMA/LABA を投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱とされた 1 例（0.2%）を除き、すべての患者が Visit 1 前に 8 週間以上、一定用量の中用量 ICS（11.7%）又は ICS/LABA（88.2%）を使用していた。
  - 患者の大半（76.5%）は非喫煙者であった。元喫煙者の割合は、他の投与群（21.0%～21.8%）と比較し、BD MDI 320/9.6 µg 群（28.9%）で高かった。
  - レスキュー薬噴霧回数（中央値）は、BFF MDI 160/9.6 µg 群及び BFF MDI 320/9.6 µg 群と比較し、BD MDI 320/9.6 µg 群及びシムビコート TBH 320/9 µg 群で多かった。
- 全体として、VATHOS 試験は適切に実施された試験であった。
  - ほとんどの患者（90.9%）が治験薬の投与及び試験参加を完了した。
  - 治験薬の服薬遵守率はすべての投与群で高く、同程度であった。
  - 治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 件以上認められた患者の割合は 24.4%であった。

表 3　　人口統計学的特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
Age (years)	n	87	162	166	160	575
	Mean	49.4	49.7	49.0	51.3	49.9
	SD	17.2	15.8	15.2	15.3	15.7
	Median	53.0	53.0	50.5	54.5	53.0
	Min	15	13	13	14	13
	Max	77	77	75	78	78
Age group (years)						
≥ 12 to < 18 years	n (%)	3 (3.4)	6 (3.7)	7 (4.2)	5 (3.1)	21 (3.7)
≥ 18 to < 65 years	n (%)	67 (77.0)	123 (75.9)	130 (78.3)	122 (76.3)	442 (76.9)
≥ 65 years	n (%)	17 (19.5)	33 (20.4)	29 (17.5)	33 (20.6)	112 (19.5)
≥ 75 years	n (%)	3 (3.4)	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (1.9)	10 (1.7)
Sex						
Female	n (%)	48 (55.2)	101 (62.3)	108 (65.1)	101 (63.1)	358 (62.3)
Male	n (%)	39 (44.8)	61 (37.7)	58 (34.9)	59 (36.9)	217 (37.7)
Race						
Black or African American	n (%)	9 (10.3)	16 (9.9)	17 (10.2)	24 (15.0)	66 (11.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Asian	n (%)	9 (10.3)	22 (13.6)	18 (10.8)	19 (11.9)	68 (11.8)
White	n (%)	64 (73.6)	119 (73.5)	122 (73.5)	112 (70.0)	417 (72.5)
Multiple	n (%)	0	0	0	0	0
Other	n (%)	5 (5.7)	5 (3.1)	8 (4.8)	4 (2.5)	22 (3.8)
Not Reported	n (%)	0	0	0	0	0
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	14 (16.1)	40 (24.7)	38 (22.9)	31 (19.4)	123 (21.4)
Not Hispanic or Latino	n (%)	73 (83.9)	122 (75.3)	128 (77.1)	129 (80.6)	452 (78.6)

表 3　　人口統計学的特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
BMI (kg/m^2)	n	87	162	166	160	575
	Mean	28.6	28.5	29.2	28.9	28.8
	SD	5.3	5.1	5.5	5.3	5.3
	Median	28.3	28.2	29.3	28.8	28.7
	Min	17	19	18	16	16
	Max	40	40	40	40	40

BD = budesonide; BFF = budesonide and formoterol fumarate; BMI = body mass index; Max = maximum; MDI = metered dose inhaler; Min = minimum; N = number of subjects per treatment group; n = number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; SD = standard deviation; TBH = TURBUHALER

Source: VATHOS 試験の治験総括報告書 Table 8

表 4　　疾患特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
Baseline reversibility (mL)	n	87	162	166	160	575
	Mean	421.2	356.9	408.8	389.5	390.7
	SD	292.1	244.6	224.6	261.7	252.2
	Median	355.0	313.5	376.0	325.0	336.0
	Min	7	-155	4	-213	-213
	Max	1762	1230	1242	1404	1762
Baseline reversibility (%)	n	87	162	166	160	575
	Mean	18.5	17.5	19.9	20.0	19.0
	SD	11.3	12.8	11.0	15.9	13.1
	Median	14.9	14.6	17.9	15.8	16.1

表 4　　疾患特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
	Min	0	-11	0	-12	-12
	Max	73	74	65	103	103
Reversibility at Screening (%)	n	81	146	165	154	546
	Mean	19.4	19.0	20.0	20.5	19.8
	SD	11.2	12.6	11.0	15.9	13.0
	Median	15.5	16.7	17.9	16.3	16.8
	Min	0	-11	0	-12	-12
	Max	73	74	65	103	103
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)	n	87	159	166	160	572
	Mean	196.8	201.7	216.5	200.7	205.0
	SD	132.6	276.3	255.6	155.2	222.3
	Median	160.0	150.0	155.0	150.0	150.0
	Min	40	30	0	20	0
	Max	720	3180	2650	730	3180
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
< 150	n (%)	39 (44.8)	76 (46.9)	79 (47.6)	79 (49.4)	273 (47.5)
≥ 150 to < 300	n (%)	32 (36.8)	55 (34.0)	52 (31.3)	48 (30.0)	187 (32.5)
≥ 300	n (%)	16 (18.4)	28 (17.3)	35 (21.1)	33 (20.6)	112 (19.5)
Missing	n (%)	0	3 (1.9)	0	0	3 (0.5)
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV^1 (%)	n	87	161	166	159	573
	Mean	72.2	70.7	71.3	70.4	71.0
	SD	9.8	9.7	9.6	9.8	9.7
	Median	72.7	71.0	70.8	70.9	71.1
	Min	51	51	52	50	50
	Max	89	87	88	88	89

表 4　　疾患特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%)						
≤ 60%	n (%)	11 (12.6)	29 (17.9)	23 (13.9)	27 (16.9)	90 (15.7)
> 60%	n (%)	76 (87.4)	132 (81.5)	143 (86.1)	132 (82.5)	483 (84.0)
Missing	n (%)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.3)
Baseline pre-bronchodilator FEV_1 (L)	n	87	161	166	159	573
	Mean	2.315	2.163	2.132	2.103	2.160
	SD	0.666	0.666	0.561	0.589	0.618
	Median	2.251	2.145	2.041	2.007	2.092
	Min	1.07	0.93	1.05	0.88	0.88
	Max	3.88	4.10	3.90	3.80	4.10
Prior asthma medication (for at least 8 weeks prior to Visit 1)						
ICS	n (%)	11 (12.6)	17 (10.5)	20 (12.0)	19 (11.9)	67 (11.7)
ICS-LABA	n (%)	76 (87.4)	145 (89.5)	145 (87.3)	141 (88.1)	507 (88.2)
ICS-LAMA-LABA	n (%)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Smoking status						
Former smoker	n (%)	19 (21.8)	34 (21.0)	48 (28.9)	34 (21.3)	135 (23.5)
Non-smoker	n (%)	68 (78.2)	128 (79.0)	118 (71.1)	126 (78.8)	440 (76.5)
Number of pack years smoked	n	19	33	47	34	133
	Mean	4.3	3.9	4.6	5.4	4.6
	SD	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2
	Median	3.0	2.0	4.0	5.0	4.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	9	10	10	10	10
ACQ-7	n	87	162	166	160	575
	Mean	2.235	2.307	2.398	2.313	2.324

表 4　　疾患特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
	SD	0.525	0.485	0.564	0.482	0.516
	Median	2.143	2.286	2.286	2.286	2.286
	Min	1.57	1.57	1.29	1.29	1.29
	Max	4.71	3.86	4.00	3.86	4.71
ACQ-5	n	87	162	166	160	NC
	Mean	2.257	2.311	2.436	2.319	NC
	SD	0.580	0.579	0.645	0.582	NC
	Median	2.200	2.200	2.400	2.200	NC
	Min	1.40	1.20	1.20	1.00	NC
	Max	4.80	4.00	4.40	4.20	NC
AQLQ(s)+12 (total score)	n	84	154	162	152	NC
	Mean	5.127	5.020	4.814	5.084	NC
	SD	1.026	0.920	1.028	1.008	NC
	Median	5.156	5.078	4.938	5.188	NC
	Min	2.31	2.44	2.00	1.22	NC
	Max	6.81	7.00	6.94	7.00	NC
Number of puffs of rescue medication use (puffs/day)	n	85	158	163	155	NC
	Mean	1.070	0.959	1.178	1.272	NC
	SD	1.528	1.451	1.599	1.693	NC
	Median	0.286	0.286	0.429	0.571	NC
	Min	0.00	0.00	0.00	0.00	NC
	Max	5.86	8.86	6.86	8.00	NC

Reversibility was calculated as post-albuterol FEV_1 - pre-albuterol FEV_1. Reversibility (%) was calculated as (post-albuterol FEV_1 - pre-albuterol FEV_1)/ pre-Albuterol FEV_1 x 100.

Baseline reversibility (mL) and baseline reversibility (%) used Visit 2 values if non-missing, otherwise Visit 3 value. Reversibility at screening included only participants who were randomised based on reversibility at Visit 2 or Visit 3.

Baseline rescue medication was defined as the mean of non-missing rescue medication values from the eDiary data collected during the last 7 days before randomisation.

Baseline ACQ-7 was defined as the last non-missing ACQ-7 value before randomisation.

Baseline ACQ-5 was defined as the last non-missing ACQ-5 value before randomisation.

Baseline ACQ(s)+12 was defined as the last non-missing assessment on or prior to the date of randomisation (prior to dosing).

ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ(s)+12 = Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; BD = budesonide; BFF = budesonide and formoterol fumarate; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting $beta_2$-agonist; Max = maximum; MDI = metered dose inhaler; Min = minimum; N = number of subjects per treatment group; n = number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable, or number of subjects with non-missing value at the visit for baseline rescue medication use, ACQ-7, ACQ-5, and ACQ(s)+12; NC = not calculated; SD = standard deviation; TBH = TURBUHALER

Source: VATHOS 試験の治験総括報告書 Table 9

表 5　　組入れ時の喘息特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
Time to randomisation since asthma diagnosis (years)	n	87	162	166	160	575
	Median	24.0	23.9	23.9	28.8	24.8
	Min	1	1	1	1	1
	Max	59	68	73	66	73
Time to randomisation since asthma symptoms started (years)	n	87	162	166	160	575
	Median	26.6	24.0	26.6	29.8	26.9
	Min	2	1	1	1	1
	Max	60	68	73	67	73
Time to Visit 1 since most recent severe exacerbation (years)	n	43	76	93	80	292
	Median	2.2	1.7	2.7	2.0	2.1
	Min	0	0	0	0	0
	Max	24	36	43	35	43

表 5　　組入れ時の喘息特性（VATHOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BFF MDI 160/9.6 µg N = 87	BFF MDI 320/9.6 µg N = 162	BD MDI 320 µg N = 166	Symbicort TBH 320/9 µg N = 160	Total N = 575
Number of severe exacerbations in 12 months prior to Visit 1						
0	n (%)	73 (83.9)	134 (82.7)	139 (83.7)	137 (85.6)	483 (84.0)
≥ 1	n (%)	14 (16.1)	28 (17.3)	27 (16.3)	23 (14.4)	92 (16.0)
Missing	n (%)	0	0	0	0	0
Baseline severe asthma exacerbation history within the prior year	n	87	162	166	160	575
	Mean	0.16	0.19	0.18	0.16	0.18
	SD	0.370	0.453	0.444	0.418	0.428
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min	0	0	0	0	0
	Max	1	3	3	2	3

BD = budesonide; BFF = budesonide and formoterol fumarate; Max = maximum; MDI = metered dose inhaler; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; SD = standard deviation; TBH = TURBUHALER

Source: VATHOS 試験の治験総括報告書 Table 10

2.7.6.2.3.2.2 有効性

中用量の ICS 又は 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に対して、BFF MDI 320/9.6 µg、BFF MDI 160/9.6 µg、BD MDI 320 µg、又はシムビコート TBH を 24 週間投与したときの有効性について、以下の結論を得た。特に断りのない限り、中間事象の取扱いは Primary Strategy を用いた結果を示した。

日本アプローチ

主要評価項目

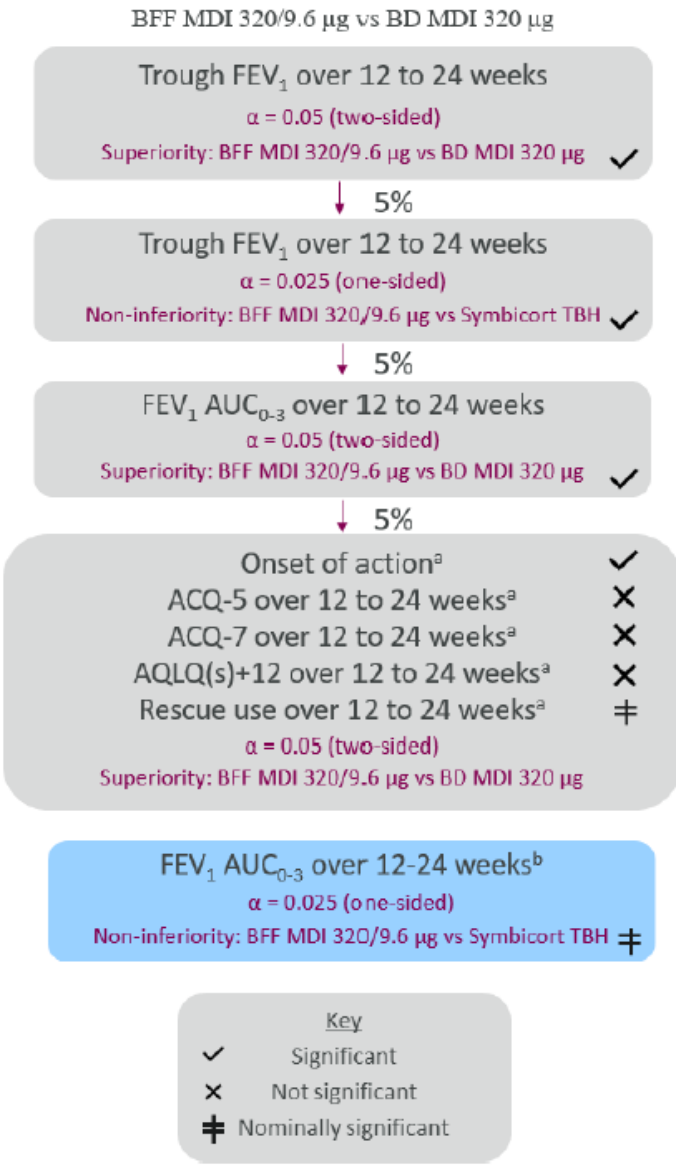
- Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、肺機能における優越性が示された（LS mean の差=0.081 L［95% CI：0.032～0.131］、p=0.0012）。これらの結果は、感度分析（Tipping point analysis）及び補助的解析（中間事象の取扱い方法として While on Treatment strategy を使用）でも一貫して確認された。
  - 事前に規定した有効性部分集団のうち、解析に十分な例数が確保された部分集団間で主要評価項目の改善度を比較した結果、いずれの部分集団間でも意味のある差は認められなかった。
- Week 12～24 の朝の投与前トラフ FEV_1 で 95% CI の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-100 mL）を超えたことから（中間事象の取扱い：Principal Stratum strategy）、BFF MDI 320/9.6 µg 群はシムビコート TBH 320/9 µg 群に対して非劣性を示すことが確認された。

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について、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、肺機能における優越性が示された（LS mean の差=0.183 L［95% CI：0.129～0.238］、p<0.0001）。この結果は、補助的解析（中間事象の取扱い方法として While on Treatment strategy を使用）でも一貫して確認された。
  - 事前に規定した有効性部分集団のうち、解析に十分な例数が確保された部分集団間で本評価項目の改善度を比較した結果、いずれの部分集団間でも意味のある差は認められなかった。
- Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量について、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、効果発現における優越性が示された。
- Week 12～24 における ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12 のレスポンダーの割合に基づいて評価した喘息コントロール及び HRQoL は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で数値的に改善した。
- Week 12～24 におけるレスキュー薬の使用は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で名目上有意に減少した。
- 補助的解析では、Week 12～24 における FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの平均変化量の 95% CI 下限値が非劣性マージンである-125 mL を超えたことから（中間事象の取扱

い：Principal Stratum strategy）、シムビコート TBH 320/9.6 µg 群に対する BFF MDI 320/9.6 µg の非劣性が示された。

図 1　　日本アプローチにおける第一種の過誤の制御手順（VATHOS 試験）



[a] The tests on change from baseline in puffs of rescue medication, the percentage of responder endpoints for ACQ-7, ACQ-5, and AQLQ(s)-12, and onset of action were strongly controlled using a Hochberg procedure (Gou et al 2014).

[b] NI of FEV_1 AUC_{0-3} was not subject to type I error control as the objective is to show numerical similarity.

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; BD = budesonide; BFF = budesonide and formoterol fumarate; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; MDI = metered dose inhaler; NI = non-inferiority; TBH = TURBUHALER

Source: VATHOS 試験の治験総括報告書 Figure 11

表 6 日本アプローチにおける主な有効性解析の概要（VATHOS 試験、Efficacy Set 及び Per Protocol Set）

Comparisons	BFF MDI 320/9.6 µg vs BD MDI 320 µg	BFF MDI 320/9.6 µg vs SYMBICORT TBH 320/9 µg
Primary endpoints		
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV1 (L) over 12 to 24 weeks (Primary Strategy for Handling ICEs)		
Difference in LSMeans (95% CI)	0.081 (0.032, 0.131)	-
p-value	0.0012[a]	-
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (L) over 12 to 24 weeks (Principal Stratum Estimand)		
Difference in LSMeans (95% CI)	-	-0.024 (-0.081, 0.033)
NI p-value	-	0.0047 [a]
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 (Primary Strategy for Handling ICEs)		
Difference in LSMeans (95% CI)	0.183 (0.129, 0.238)	-
p-value	<0.0001 [a]	-
Onset of action (L) on Day 1: Absolute change in FEV1 (L) at 5 minutes on Day 1 (Primary Strategy for Handling ICEs) (Hochberg procedure)		
Difference in LSMeans (95% CI)	0.144 (0.110, 0.177)	-
p-value	<0.0001[a]	-
Percentage of responders in ACQ-7 over 12 to 24 weeks (Primary Strategy for Handling ICEs) (Hochberg procedure)		
Odds ratio (95% CI)	1.309 (0.832, 2.058)	-
p-value	0.2445	-
Percentage of responders in ACQ-5 over 12 to 24 weeks (Primary Strategy for Handling ICEs) (Hochberg procedure)		
Odds ratio (95% CI)	1.217 (0.763, 1.941)	-
p-value	0.4102	-
Percentage of responders in AQLQ(s)+12 (total score) over 12 to 24 weeks (Primary Strategy for Handling ICEs) (Hochberg procedure)		
Odds ratio (95% CI)	1.512 (0.943, 2.423)	-
p-value	0.0861	-
Change from baseline in mean puffs of rescue medication per day over 12 to 24 weeks (Primary Strategy for Handling ICEs) (Hochberg procedure)		
Difference in mean change from baseline (95% CI)	-0.268 (-0.523, -0.014)	-
p-value	0.0389b	-
Other secondary endpoint not in the Type I error control Procedure		
Change from baseline in FEV1 AUC0-3 over 12 to 24 weeks (Principal Stratum Estimand)		
Difference in LSMeans (95% CI)	-	0.021 (-0.038, 0.081)
NI p-value	-	<0.0001

[a] Significant per the Type I Error Control Procedure.

[b] Nominally significant but not statistically significant due to the Type I Error Control Procedure.

For change from baseline in change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 and FEV_1 AUC_{0-3} the analysis was performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model included treatment, visit, prior maintenance medication (ICS versus ICS-LABA), and treatment-by-visit interaction as categorical covariates and the baseline trough FEV_1, and percent reversibility as continuous covariates. The CI shows the 2-sided 95% CI. NI is observed if the lower bound of the 95% CI is greater than the NI margin of -0.100 L (trough FEV_1) and -0.125 L (FEV_1 AUC_{0-3}). The p-value reflects the 1-sided test for NI analysis.

For rescue medication, the analysis was performed using a repeated measures analysis of covariance model. The model included treatment, the number of the relevant 4-week interval (interval 1 to 6), prior maintenance medication (ICS versus ICS-LABA), severe asthma exacerbation history (0, ≥ 1), and the treatment-by-4-week interval interaction as categorical covariates and baseline daily rescue albuterol use, baseline trough FEV_1, and percent albuterol reversibility as continuous covariates.

For percentage of responders, the analysis was performed using logistic regression to compare the treatment groups with treatment and prior maintenance medication (ICS versus ICS-LABA) as categorical covariates and baseline score, baseline trough FEV_1, and percent albuterol reversibility as continuous covariates.

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

Rejecting H_0 was based on a multiple testing procedure used to control the familywise error rate. See Section 3.3.7.1 of the SAP in Section 16.1.9.

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; BD = budesonide; BFF = budesonide and formoterol fumarate; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICE = intercurrent event; ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long-acting $beta_2$-agonist; LSMeans = least squares means; MDI = metered dose inhaler; NI =non-inferiority; SAP = statistical analysis plan

Source: VATHOS 試験の治験総括報告書 Table 23

米国アプローチ

主要評価項目

- Week 24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、BD MDI 320 μg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善し、肺機能における優越性が示された（最小二乗［LS］mean の差=0.173 L［95% CI：0.112～0.233］、p < 0.0001）。これらの結果は、感度分析（Tipping point analysis）及び補助的解析（中間事象の取扱い方法として While on Treatment strategy を使用）でも一貫して確認された。
  - 事前に規定した有効性部分集団のうち、解析に十分な例数が確保された部分集団で主要評価項目の改善度を比較した結果、いずれの部分集団間でも意味のある差は認められなかった。

副次評価項目

- Week 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ついて、BD MDI 320 μg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善し、肺機能における優越性が示された（LS mean の差=0.061 L［95% CI：0.001～0.120］、p=0.0447）。
  - 指標となる時点（Week 24）の感度分析では、仮定によっては結論が覆ったが、24 週間にわたる結果では頑健性が確認された。
  - 補助的解析（中間事象の取扱い方法として While on Treatment strategy を使用）の結果は、副次解析の方向性を裏付けるものであった。

– 事前に規定した有効性部分集団のうち、解析に十分な例数が確保された部分集団間で本評価項目の改善度を比較した結果、いずれの部分集団間でも顕著な差は認められなかった。

- Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量について、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、効果発現における優越性が示された。
- Week 24 における ACQ-7 及び ACQ-5 のレスポンダーの割合に基づいて評価した喘息コントロールは、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で数値的に改善した。
- Week 24 における AQLQ(s)+12 のレスポンダーの割合に基づいて評価した HRQoL は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で名目上有意に改善した。
- 24 週間におけるレスキュー薬の使用は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で名目上有意に減少した。
- VATHOS 試験及び LITHOS 試験の併合データを用いた重度の喘息増悪の発現率は、BD MDI 群と比較し、BFF MDI 群で数値的に低かった。
- 各試験別のデータでの喘息増悪の発現率は、BFF MDI 320/9.6 µg 群と BD MDI 320 µg 群で同程度であった。

EU／その他の地域のアプローチ

主要評価項目

- 24 週間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ついて、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、肺機能における優越性が示された（LS mean の差=0.080 L［95% CI：0.036～0.125］、p=0.0004）。これらの結果は、感度分析（Tipping point analysis）及び補助的解析（中間事象の取扱い方法として While on Treatment strategy を使用）でも一貫して確認された。
  – 事前に規定した有効性部分集団のうち、結論を導くための解析に十分な例数が確保された部分集団間で主要評価項目の改善度を比較した結果、いずれの部分集団間でも臨床的に意味のある差は認められなかった。

副次評価項目

- 24 週間における FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、肺機能における優越性が示された（LS mean の差=0.190 L［95% CI：0.145～0.234］、p<0.0001）。これらの結果は、補助的解析（中間事象の取扱い方法として While on Treatment strategy を使用）でも一貫して確認された。
  – 事前に規定した有効性部分集団のうち、解析に十分な例数が確保された部分集団間で本評価項目の改善度を比較した結果、いずれの部分集団間でも意味のある差は認められなかった。

- Day 1 の投与 5 分後の FEV_1 のベースラインからの変化量について、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、効果発現における優越性が示された。
- 24 週間における ACQ-7 及び ACQ-5 のレスポンダーの割合に基づいて評価した喘息コントロールは、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で数値的に改善した。
- 24 週間における AQLQ(s)+12 のレスポンダーの割合に基づいて評価した HRQoL は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で名目上有意に改善した。
- 24 週間におけるレスキュー薬の使用は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で名目上有意に減少した。

<u>用量反応性（三次評価項目として評価）</u>

- 探索的解析では、BFF 320/9.6 µg と BFF 160/9.6 µg の用量反応関係は示されなかった。

2.7.6.2.3.2.3 安全性

BFF MDI 320/9.6 µg 及び BFF MDI 160/9.6 µg の忍容性は良好であった。コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者において、24 週間の投与期間を通して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。

- On-treatment 期に発現した有害事象、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、BD MDI 320 µg 群（有害事象 64 例［38.1%］、重篤な有害事象 1 例［0.6%］、及び治験薬の投与中止に至った有害事象 3 例［1.8%］、以下同順）、シムビコート TBH 320/9 µg 群（74 例［45.7%］、7 例［4.3%］、3 例［1.9%］）、BFF MDI 320/9.6 µg 群（82 例［50.3%］、3 例［1.8%］、6 例［3.7%］）の間で大きな差異は認められなかった。
- 曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で概ね同程度であり、明らかなリスク差は認められなかった。
- 曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率は投与群間で概ね同程度であり、明らかなリスク差は認められなかった。
- On-treatment 期において、死亡に至った重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。
- 曝露期間で調整したよく見られた有害事象の発現率は、投与群間で概ね同程度であった。
- BFF MDI 320/9.6 µg 群で最もよく見られた有害事象は COVID-19 及び上咽頭炎（各 15 例［9.2%］）であり、これらの有害事象は BD MDI 320 µg 群（8 例［4.8%］及び 15 例［8.9%］）及びシムビコート TBH 320/9 µg 群（11 例［6.8%］及び 13 例［8.0%］）でも発現割合が高かった（表 7）。
- 奇異性気管支痙攣の発現はなかった。
- BFF MDI 320/9.6 µg 群での ICS 及び LABA の使用に関連する有害事象の発現割合は低く、他の投与群と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

- BFF MDI 320/9.6 μg 群での on-treatment 期の臨床検査値、バイタルサイン、及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められず、BD MDI 320 μg 群及びシムビコート TBH 320/9 μg 群と同様であった。

表 7　　よく見られた有害事象（いずれかの BFF MDI 群で発現割合が 2%以上）（BFF MDI 320/9.6 µg 群で見られた有害事象［基本語］の発現割合降順）：On-treatment 期（VATHOS 試験、Safety Set）

						Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg	
PT (MedDRA Version 27.1)	Group	n	%	Subject years at risk	AEs per 100 subject years	Risk difference	95% CI
ＣＯＶＩＤ－１９	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	3	3.4	37.86	7.92	13.8	(-3.2, 29.3)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	15	9.2	68.91	21.77		
	BD MDI 320 µg　N = 168	8	4.8	72.43	11.04	10.7	(-2.8, 26.0)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	11	6.8	69.14	15.91	5.9	(-9.3, 21.7)
上咽頭炎	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	12	13.6	35.92	33.40	-11.5	(-37.9, 8.6)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	15	9.2	68.36	21.94		
	BD MDI 320 µg　N = 168	15	8.9	70.16	21.38	0.6	(-15.8, 17.1)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	13	8.0	67.89	19.15	2.8	(-13.3, 19.2)
上気道感染	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	3	3.4	37.18	8.07	3.4	(-13.1, 15.9)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	8	4.9	69.96	11.44		
	BD MDI 320 µg　N = 168	12	7.1	70.38	17.05	-5.6	(-19.7, 7.6)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	9	5.6	68.78	13.09	-1.7	(-14.8, 11.1)
喘息	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	2	2.3	37.74	5.30	0.3	(-14.1, 9.9)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	4	2.5	71.97	5.56		
	BD MDI 320 µg　N = 168	1	0.6	73.97	1.35	4.2	(-2.6, 13.1)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	1	0.6	71.38	1.40	4.2	(-2.9, 13.0)
アレルギー性鼻炎	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	1	1.1	37.75	2.65	2.9	(-9.7, 12.1)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	4	2.5	71.75	5.58		
	BD MDI 320 µg　N = 168	0	0.0	73.98	0.0	5.6	(0.4, 14.3)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	1	0.6	71.18	1.40	4.2	(-2.9, 13.1)
細菌性気管支炎	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	2	2.3	37.54	5.33	-2.5	(-16.8, 5.7)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	2	1.2	71.55	2.80		
	BD MDI 320 µg　N = 168	2	1.2	73.54	2.72	0.1	(-7.4, 7.7)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	2	1.2	70.83	2.82	-0.0	(-7.8, 7.6)

表 7　　よく見られた有害事象（いずれかの BFF MDI 群で発現割合が 2%以上）（BFF MDI 320/9.6 µg 群で見られた有害事象［基本語］の発現割合降順）：On-treatment 期（VATHOS 試験、Safety Set）

						Comparison with BFF MDI 320/9.6 µg	
PT (MedDRA Version 27.1)	Group	n	%	Subject years at risk	AEs per 100 subject years	Risk difference	95% CI
痛風	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	2	2.3	37.39	5.35	-4.0	(-18.2, 3.2)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	1	0.6	71.83	1.39		
	BD MDI 320 µg　N = 168	0	0.0	73.98	0.0	1.4	(-3.8, 7.9)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	0	0.0	71.39	0.0	1.4	(-4.0, 7.9)
関節痛	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	3	3.4	37.42	8.02	-6.6	(-22.3, 1.1)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	1	0.6	71.81	1.39		
	BD MDI 320 µg　N = 168	1	0.6	73.71	1.36	0.0	(-6.4, 6.6)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	2	1.2	71.25	2.81	-1.4	(-9.0, 5.3)
高血圧	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	3	3.4	37.07	8.09	-6.7	(-22.5, 1.0)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	1	0.6	72.00	1.39		
	BD MDI 320 µg　N = 168	3	1.8	73.45	4.08	-2.7	(-10.8, 4.1)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	1	0.6	71.06	1.41	-0.0	(-6.7, 6.6)
下痢	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	2	2.3	37.69	5.31	-5.3	(-19.3, 0.0)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	0	0.0	72.13	0.0		
	BD MDI 320 µg　N = 168	1	0.6	73.65	1.36	-1.4	(-7.7, 4.0)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	0	0.0	71.39	0.0	0.0	(-5.4, 5.3)
インフルエンザ様疾患	BFF MDI 160/9.6 µg　N = 88	2	2.3	37.68	5.31	-5.3	(-19.4, 0.0)
	BFF MDI 320/9.6 µg　N = 163	0	0.0	72.13	0.0		
	BD MDI 320 µg　N = 168	0	0.0	73.98	0.0	0.0	(-5.2, 5.3)
	Symbicort TBH 320/9 µg　N = 162	0	0.0	71.39	0.0	0.0	(-5.4, 5.3)

The table included 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 was 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 came first.

Subjects with multiple occurrences were counted once per PT regardless of the number of occurrences.

Table was sorted by decreasing frequency on PT level in BFF MDI 320/9.6 µg treatment group.

AEs per 100 subject years was 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.

The risk differences were based on the Miettinen and Nurminen method comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups.

A risk difference below 0 favoured BFF MDI 320/9.6 µg.

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 per treatment group; n = number of subjects in analysis; PT = Preferred Term; TBH = TURBUHALER

Source: VATHOS 試験の治験総括報告書 Table 33

2.7.6.2.3.3 結論

- 米国、日本及び EU／その他の地域の各承認アプローチ
  - 肺機能に関する主要及び副次評価項目で、BD MDI 320 µg に対する BFF MDI 320/9.6 µg の優越性が示された。
  - ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12 のレスポンダーの割合に基づき評価した喘息コントロール及び HRQoL は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で数値的な改善が認められた。
  - 24 週間におけるレスキュー薬の使用は、BD MDI 320 µg 群と比較し、BFF MDI 320/9.6 µg 群で名目上有意に減少した。
- 日本アプローチでは、朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量の非劣性解析において、シムビコート TBH 320/9 µg に対する BFF MDI 320/9.6 µg の非劣性が示された。
- 米国アプローチでの VATHOS 試験及び LITHOS 試験の併合データを用いた重度の喘息増悪の発現率は、BD MDI 群（0.45）と比較し、BFF MDI 群（0.35）で数値的に低かった。
- 探索的解析では、BFF MDI 320/9.6 µg と BFF MDI 160/9.6 µg の用量反応関係は示されなかった。
- コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者に対する BFF MDI 投与の忍容性は良好であり、新たな安全性所見は認められなかった。本試験のデータでは、BD MDI と BFF MDI 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 の安全性プロファイルはシムビコート TBH 320/9 µg と同等であり、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。

2.7.6.2.4 国際共同第 III 相試験（KALOS 試験）

試験の標題	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、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（MDI）の有効性及び安全性を、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩 MDI 及び Symbicort®加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤と比較する、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、並行群間比較試験（KALOS 試験）
試験実施施設	20 カ国、378 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2020 年 12 月 15 日 最後の患者の最終来院日：2025 年 3 月 21 日

2.7.6.2.4.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（KALOS 試験）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
主要	
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 治療 　◦ 日本／米国：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、又は BFF MDI 320/9.6 µg 　◦ 中国：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、又は Symbicort pMDI 320/9 µg 　◦ EU：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、又は ICS/LABA（BFF MDI 320/9.6 µg と Symbicort pMDI 320/9 µg の併合） • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者 • 評価項目 　◦ 日本：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 　◦ 米国：Week 24 の FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量 　◦ EU／中国：24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い 　<u>Primary Strategy</u> 　- ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止：Treatment Policy[b]（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、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：Treatment Policy[b]（中間事象の有無を問わず全測定データを使用する） 　- 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

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（KALOS 試験）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
	（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[b] <u>Supportive Strategy</u> - ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止：While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない） - 長期間の全身性ステロイドの投与、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない） - ランダムに割り付けられた治験薬の初回投与後の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：While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない）
副次	
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 主な評価項目 ◦ 日本：Week 12～24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 ◦ 米国：Week 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 ◦ EU／中国：24 週間の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い：主要評価項目と同様
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能、PRO、及び症状に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 評価項目 ◦ 日本：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 ◦ 米国：Week 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 ◦ EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い <u>Primary Strategy</u> - ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止：Treatment Policy[b]（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、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：Treatment Policy[b]（中間事象の有無を問わず全測定データを使用する） - 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：治験薬の投与中止を伴う場合は Composite とし、中間事象の発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす。それ以外の場合は Treatment Policy[b] <u>Supportive Strategy</u> - ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（KALOS 試験）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
	・ 世界／各国の状況に関連する理由の場合は、中間事象発現後のデータは欠測とし、補完しない。 ・ その他の理由の場合は、最初の中間事象発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。 - 長期間の全身性ステロイドの投与、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：最初の中間事象発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。 - ランダムに割り付けられた治験薬の初回投与後の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：最初の中間事象発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。
	• 評価項目 ° 日本：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 ° 米国：Week 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 ° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目 ° 日本：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 ° 米国：Week 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 ° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目 ° 日本：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 ° 米国：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 ° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（KALOS 試験）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
	• 評価項目：Day 1 における効果発現：Day 1 投与 5 分後の FEV_1 の絶対変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量（群内比較） • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy と同様
	• 評価項目（EU アプローチ）：投与期間中の重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy と同様
非劣性	
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能、PRO、及び症状に対する BFF MDI の効果を Symbicort pMDI と比較する（非劣性）[c]	• 治療（中国アプローチ）：BFF MDI 320/9.6 µg 又は Symbicort pMDI 320/9 µg • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者
	• 評価項目 ° 24 週間の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 ° 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い Principal Stratum： 以下の中間事象発現後の全データ（事象発現日のデータを含める）を除外する。 - 優越性解析の一覧に記載されているすべての中間事象 - 有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱 Supportive Strategy #1：主要評価項目の Primary Strategy と同様 Supportive Strategy #2：While on Treatment（主要評価項目の Supportive Strategy と同様）
	• 評価項目 ° 24 週間における 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 ° 24 週間における 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 ° 24 週間における 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 ° 24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：Principal Stratum と Composite の混合 - 有効性に影響を及ぼす不可逆性の中間事象又は治験実施計画書からの重大な逸脱の発生後の全データ（事象発現日のデータを含める）を除外する（Principal Stratum）

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（KALOS 試験）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
	- 次いで、有効性に関連する不可逆性の中間事象又は治験実施計画書からの重大な逸脱の発生後の全データ（事象発現日のデータを含める）をノンレスポンダーとして補完する（Composite） - 世界／各国の状況に関連する理由によるランダムに割り付けられた治験薬の投与中止：このような中間事象発現後のデータは欠測とし、補完しない（While on Treatment）
	• 評価項目：Day 1 における効果発現：Day 1 投与 5 分後の FEV_1 の絶対変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量（群内比較） • 中間事象の取扱い：Principal Stratum 非劣性解析の 24 週間の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量と同様

[a] 患者の組入れ地域や国籍ではなく、各国及び地域により異なる申請ストラテジーを指す。

[b] Treatment Policy では、コントロール不良な喘息患者を対象に、BGF MDI+その後の治療の併用が治療効果に及ぼす影響を、BFF MDI、Symbicort pMDI、又は ICS/LABA+その後の治療と比較評価する。

[c] 中国における BFF MDI の承認申請に用いる。

ACQ：Asthma Control Questionnaire、AQLQ(s)+12：12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire、AUC_{0-3}：投与後 0 時間から 3 時間までの曲線下面積、BFF MDI：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：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、EU：欧州連合、FEV_1：1 秒量、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、pMDI：加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤、PRO：患者報告アウトカム、SGRQ：St. George’s Respiratory Questionnaire

表 2　　目的及び評価項目（有効性の併合主要評価項目及び併合副次評価項目）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
主要	
コントロール不良な喘息患者を対象に、喘息増悪に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 治療 ◦ 日本／米国：BGF MDI 320/28.8/9.6 μg、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、又は BFF MDI 320/9.6 μg ◦ 中国：BGF MDI 320/28.8/9.6 μg、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、又は Symbicort pMDI 320/9 μg ◦ EU：BGF MDI 320/28.8/9.6 μg、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、又は ICS/LABA（BFF MDI 320/9.6 μg と Symbicort pMDI 320/9 μg の併合） • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者 • 評価項目：重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様

表 2　　目的及び評価項目（有効性の併合主要評価項目及び併合副次評価項目）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
副次	
コントロール不良な喘息患者を対象に、喘息増悪、PRO、及び症状に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 評価項目：ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：重度の喘息増悪の初回発現までの時間 • 要約指標：ハザード比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：中等度／重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間 • 要約指標：ハザード比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目 　° 日本：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 　° 米国：Week 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 　° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：各試験の ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様

表 2　　目的及び評価項目（有効性の併合主要評価項目及び併合副次評価項目）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
	• 評価項目 　° 日本：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 　° 米国：Week 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 　° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：各試験の ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目 　° 日本：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 　° 米国：Week 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 　° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：各試験の ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
非劣性	
コントロール不良な喘息患者を対象に、喘息増悪に対する BFF MDI の効果を Symbicort pMDI と比較する（非劣性）[b]	• 治療（中国アプローチ）：BFF MDI 320/9.6 μg 又は Symbicort pMDI 320/9 μg • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者
	• 評価項目：投与期間中の重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い： Principal Stratum： 中間事象発現後の全データ（事象発現日のデータを含める）を除外する。 　- 優越性解析の一覧に記載されているすべての中間事象 　- 有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱 Supportive Strategy #1：主要評価項目の Primary Strategy と同様 Supportive Strategy #2：While on Treatment（主要評価項目の Supportive Strategy と同様）
	• 評価項目： 　° 重度の喘息増悪の初回発現までの時間（投与期間のみ評価） 　° 中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間（投与期間のみ評価） • 要約指標：ハザード比

表 2　　目的及び評価項目（有効性の併合主要評価項目及び併合副次評価項目）

目的	Estimand 日本／米国／EU／中国アプローチ [a]
	• 中間事象の取扱い：Principal Stratum（投与期間中の重度の喘息増悪の発現率の非劣性解析の Primary Strategy と同様）
	• 評価項目：投与期間における中等度／重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：Principal Stratum（投与期間中の重度の喘息増悪の発現率の非劣性解析の Primary Strategy と同様）

[a]　患者の組入れ地域や国籍ではなく、各国及び地域により異なる申請ストラテジーを指す。

[b]　中国における BFF MDI の承認申請に用いる。

ACQ：Asthma Control Questionnaire、AQLQ(s)+12：12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire、BFF MDI：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：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、EU：欧州連合、FEV_1：1 秒量、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、pMDI：加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤、PRO：患者報告アウトカム

表 3　　目的及び評価項目（安全性）（KALOS 試験）

目的	Estimand			
	対象集団	評価項目	要約指標	中間事象の取扱い [a]
コントロール不良な喘息患者を対象に、BGF MDI の安全性を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する コントロール不良な喘息患者を対象に、BFF MDI の安全性を Symbicort pMDI と比較する [b]	コントロール不良な喘息患者（中用量又は高用量 ICS/LABA 投与下で症状が認められる患者）	有害事象	発現割合 曝露期間調整後発現率	有害事象は統計解析計画書 4.7.2.1 項に規定された試験期間別に解析する。
		バイタルサイン	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果について解析する。
		臨床検査値	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果について解析する。
		心電図	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果について解析する。

[a]　中間事象の取扱いの詳細は治験総括報告書 9.8.1.3 項及び 9.8.1.4 項を参照のこと。

[b]　中国における BFF MDI の承認申請に用いる。

BFF MDI：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：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、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、pMDI：加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤

試験デザイン

本試験は、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）による治療にもかかわらず、コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者（12 歳以上）を対象とする第 III 相試験であった。本試験では、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定量噴霧式吸入エアゾール剤（以下、「BGF MDI」）の 2 用量（320/28.8/9.6 μg 及び 320/14.4/9.6 μg）を可変投与期間で投与し、有効性及び安全性を、2 種類の実薬対照薬であるブデソニド／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（以下、「BFF MDI」）及び Symbicort 加圧式 MDI（pMDI）と比較した。また、本試験では BFF MDI に対する BGF MDI の効果を比較することにより、喘息患者集団における、3 剤配合剤である BGF MDI の全般的な効果に対するグリコピロニウムの寄与を明らかにした。

対象患者及び例数

本試験では、中用量又は高用量の ICS/LABA による治療にもかかわらずコントロール不良（Asthma Control Questionnaire 7［ACQ-7］総スコアが 1.5 以上）な喘息を有する成人及び青少年患者を対象とした。目標例数は 2,200 例（各投与群約 550 例）であり、肺機能に関連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。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、患者の組入れに関する懸念から、治験実施計画書第 4 版の承認後、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群への組入れを停止した。この停止以降に組み入れられた患者は、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の投与を継続した。2,149 例をすべての投与群にランダムに割り付けた（GCP 違反による除外を除く）。

治験薬、用量、投与方法

表 4　　治験薬（KALOS 試験）

	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	**BGF MDI 320/14.4/9.6 µg**	**Run-in BFF/ Blinded BFF MDI 320/9.6 µg**	**Placebo MDI to match BGF/BFF MDI**	**Budesonide/ formoterol fumarate pMDI 320/9 µg**	**Placebo pMDI to match budesonide/ formoterol fumarate pMDI**
Intervention Name	Budesonide（ブデソニド）, glycopyrronium（グリコピロニウム）, and formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurised inhalation suspension, DFP	Budesonide（ブデソニド）, glycopyrronium（グリコピロニウム）, and formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurised inhalation suspension, DFP	Budesonide（ブデソニド） and formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurised inhalation suspension, DFP	Placebo pressurised inhalation suspension, DFP	Symbicort®	Placebo to match Symbicort
Type	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)
Dose Formulation	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler
Unit Dose Strength (Delivered Dose)	160/14.4/4.8 µg per actuation	160/7.2/4.8 µg per actuation	160/4.8 µg per actuation	No active ingredient	160/4.5 µg per actuation	No active ingredient
Dosage Level(s)	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID
Total Daily Dose	640/57.6/19.2 µg	640/28.8/19.2 µg	640/19.2 µg	No active ingredient	640/18 µg	No active ingredient
Route of Administration	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation
Use	Experimental	Experimental	Experimental/ Comparator	Placebo	Comparator	Placebo
Sourcing	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor

表 4　　治験薬（KALOS 試験）

	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	Run-in BFF/ Blinded BFF MDI 320/9.6 µg	Placebo MDI to match BGF/BFF MDI	Budesonide/ formoterol fumarate pMDI 320/9 µg	Placebo pMDI to match budesonide/ formoterol fumarate pMDI
Packaging and Labelling	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in a pMDI labelled per country requirement.	Provided in a pMDI labelled per country requirement.

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; BID = twice daily; DFP = desiccated flow path; MDI = metered dose inhaler; pMDI = pressurised metered dose inhaler.

Source: KALOS 試験の治験総括報告書 Table 10

試験期間

本試験は、24～52 週間の可変投与期間とした。

統計手法

一般原則

統計解析計画書に従い、SAS® System（SAS Institute Inc.）を用いてデータ解析を実施した。

以下の一般原則を用いた。

- 地域ごとの承認申請の要件が異なるため、主要評価項目並びに副次評価項目、及び多重検定手順は地域により異なった。
- KALOS 試験及び LOGOS 試験のデータを併合して、重度の喘息増悪の発現率を解析した。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。
- 本試験の主要解析は、データベース固定後に実施した。治験実施計画書に規定された併合解析（KALOS 試験+LOGOS 試験）は、最後に完了した試験のデータベース固定後に実施した。各試験の解析及び併合解析の両方を、各治験総括報告書に示した。
- 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。

有効性の主要解析方法

優越性の仮説検定

主要解析の目的は、以下の各地域における実薬対照薬に対する BGF MDI の優越性を示すことであった。

- 日本／米国：BFF MDI 320/9.6 μg
- 欧州連合（EU）：BFF MDI 320/9.6 μg と Symbicort pMDI 320/9 μg の併合
- 中国：Symbicort pMDI 320/9 μg

主要評価項目である投与後 0 時間から 3 時間までの 1 秒量（FEV_1）について算出した時間曲線下面積（FEV_1 AUC_{0-3}）のベースラインからの変化量（米国）及び朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（日本／EU／中国）は、反復測定共分散分析モデルを用いて解析した。本モデルでは、投与群、来院、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、及び投与群と来院との交互作用をカテゴリカル共変量とし、ベースラインのトラフ FEV_1 及び可逆率（%）を連続共変量とした。

解析は、Efficacy Set（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）を対象とした。患者は、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。

非劣性の仮説検定

朝の投与前トラフ FEV_1 では 100 mL、FEV_1 AUC_{0-3} では 125 mL の非劣性マージンを用いて評価した。解析は、反復測定共分散分析モデルを用いて実施した。本モデルでは、投与群、来院、前

治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、投与群と来院との交互作用をカテゴリカル共変量とし、ベースラインのトラフ FEV_1 及び可逆率（%）を連続共変量とした。

解析は、Per-Protocol Set（Efficacy Set のうち、ランダム化日に有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない全患者）を用いて実施した。

有効性の主要併合解析方法

優越性の仮説検定

併合解析の対照薬は、個々の試験と同様であった。

重度の喘息増悪の発現率の主要解析では、負の二項分布回帰を用いて率比の解析を実施した。投与群間比較は、ベースラインのトラフ FEV_1、可逆率（%）、ベースラインの重度の喘息増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、地域、及び試験について調整して行った。

非劣性の仮説検定

併合解析の対照薬は、個々の試験と同様であった。

重度の増悪発現率の併合した評価における非劣性マージンは 1.2 とした。負の二項分布回帰を用いて率比の解析を実施した。投与群間比較は、ベースラインのトラフ FEV_1、可逆率（%）、ベースラインの重度の喘息増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、及び地域について調整して行った。

安全性の評価項目の解析方法

有害事象は、Safety Set（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）を対象として、on-treatment 期、post-treatment 期、及び on-study 期に分けて要約した。Screened Set（同意説明文書に署名した全患者）を用いた on-study 期の有害事象についても要約した。すべての有害事象について、患者ごとに一覧表に示した。

有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、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、及びその他の事象［心血管系イベント並びに ICS、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、及び LABA の使用に関連する有害事象等］については、該当する場合、データベース固定時に利用可能な最新版の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて、当該事象に割り当てられた器官別大分類及び基本語別に要約した。

安全性解析のための統計学的仮説検定は実施しなかった。ただし、有害事象のカテゴリーについて投与群間のリスク差及び Miettinen and Nurminen 法による信頼区間（CI）を推定した。

臨床検査値及びバイタルサインを含むその他の安全性データは記述的に要約した。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

- 医師による喘息の診断の記録があり、ACQ-7 総スコアが 1.5 以上、かつ一定用量の ICS/LABA レジメンを定期的に使用している 12～80 歳の成人及び青少年患者の内訳は、投与群間で概ね均衡がとれていた（表 5、表 6、表 7）。

- 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、選択基準／除外基準と一貫しており、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。
- ベースラインの肺機能パラメータ（気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値及び平均可逆率［%］を含む）は、投与群間で概ね同様であった。
- 治験薬の服薬遵守率は、すべての投与群で高く、同程度であった。
- KALOS 試験は適切に実施された試験であった。治験実施計画書からの重大な逸脱（24.5%）は、試験の品質に影響を及ぼすものではなかった。ほとんどの患者（90.6%）が治験薬の投与を完了した。

表 5　　人口統計学的特性（KALOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=342	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=594	BFF MDI 320/9.6 µg N=606	Symbicort pMDI 320/9 µg N=602	Total N=2144
Age (years)	n	342	594	606	602	2144
	Mean	51.6	52.7	51.9	53.1	52.4
	SD	16.0	14.8	15.3	14.7	15.1
	Median	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0
	Min	12	12	12	12	12
	Max	79	80	79	80	80
Age group (years)						
> = 12 to < 18 years	n (%)	10 (2.9)	16 (2.7)	22 (3.6)	22 (3.7)	70 (3.3)
> = 18 to < 65 years	n (%)	247 (72.2)	437 (73.6)	450 (74.3)	432 (71.8)	1566 (73.0)
> = 65 years	n (%)	85 (24.9)	141 (23.7)	134 (22.1)	148 (24.6)	508 (23.7)
Sex						
Female	n (%)	228 (66.7)	384 (64.6)	376 (62.0)	403 (66.9)	1391 (64.9)
Male	n (%)	114 (33.3)	210 (35.4)	230 (38.0)	199 (33.1)	753 (35.1)
Race						
Black or African American	n (%)	9 (2.6)	12 (2.0)	15 (2.5)	9 (1.5)	45 (2.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	n (%)	4 (1.2)	2 (0.3)	5 (0.8)	4 (0.7)	15 (0.7)
Asian	n (%)	72 (21.1)	147 (24.7)	142 (23.4)	157 (26.1)	518 (24.2)
White	n (%)	216 (63.2)	384 (64.6)	397 (65.5)	378 (62.8)	1375 (64.1)
Other	n (%)	41 (12.0)	49 (8.2)	47 (7.8)	54 (9.0)	191 (8.9)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	112 (32.7)	184 (31.0)	178 (29.4)	190 (31.6)	664 (31.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	230 (67.3)	410 (69.0)	428 (70.6)	412 (68.4)	1480 (69.0)
BMI (kg/m^2)	n	341	594	606	602	2143
	Mean	27.82	27.67	27.60	27.82	27.71
	SD	5.21	5.04	5.04	5.24	5.12

表 5　　人口統計学的特性（KALOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=342	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=594	BFF MDI 320/9.6 µg N=606	Symbicort pMDI 320/9 µg N=602	Total N=2144
	Median	27.50	27.20	26.90	27.30	27.20
	Min	13.3	15.9	16.0	16.4	13.3
	Max	39.9	39.9	39.8	39.6	39.9

BMI Body mass index; m^2 Square meter; 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; SD Standard deviation.

Source: KALOS 試験の治験総括報告書 Table 16

表 6　　疾患特性（KALOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=342	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=594	BFF MDI 320/9.6 µg N=606	Symbicort pMDI 320/9 µg N=602	Total N=2144
Baseline reversibility (%) calculated as (Post-Albuterol FEV1 - Pre-Albuterol FEV1)/ Pre-Albuterol FEV1 * 100						
	n	342	593	606	601	2142
	Mean	24.545	23.628	22.482	22.049	23.007
	SD	19.848	19.873	17.381	16.910	18.392
	Median	20.810	19.210	18.890	18.910	19.390
	Min	-13.98	-22.02	-7.90	-9.28	-22.02
	Max	195.69	163.61	124.66	108.87	195.69
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
	n	337	591	600	598	2126
	Mean	211.9	222.8	229.9	216.7	221.4
	SD	168.5	197.5	193.3	174.9	185.7
	Median	160.0	170.0	170.0	160.0	170.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	1510	2820	2300	1860	2820
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
< 150	n (%)	139 (40.6)	245 (41.2)	239 (39.4)	243 (40.4)	866 (40.4)
> = 150 to < 300	n (%)	131 (38.3)	197 (33.2)	206 (34.0)	221 (36.7)	755 (35.2)
> = 300 to < 450	n (%)	37 (10.8)	96 (16.2)	100 (16.5)	85 (14.1)	318 (14.8)
> = 450	n (%)	30 (8.8)	53 (8.9)	55 (9.1)	49 (8.1)	187 (8.7)
Missing	n (%)	5 (1.5)	3 (0.5)	6 (1.0)	4 (0.7)	18 (0.8)
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1 (%)						
	n	342	594	606	602	2144
	Mean	58.64747	58.30242	59.28070	58.45821	58.67772
	SD	12.58376	12.18385	12.06238	12.46080	12.29035
	Median	60.36375	60.14708	60.79750	59.95542	60.28958
	Min	20.6267	14.5375	18.5450	13.2725	13.2725
	Max	79.6767	87.6825	85.5000	98.9450	98.9450

表 6　　疾患特性（KALOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=342	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=594	BFF MDI 320/9.6 µg N=606	Symbicort pMDI 320/9 µg N=602	Total N=2144
Pre-bronchodilator FEV1 (L)						
	n	342	594	606	602	2144
	Mean	1.64318	1.66244	1.71460	1.63016	1.66505
	SD	0.53424	0.59868	0.58468	0.56590	0.57622
	Median	1.61867	1.55104	1.65875	1.53925	1.59213
	Min	0.5988	0.3310	0.5497	0.4003	0.3310
	Max	3.5300	4.5123	3.8873	3.8398	4.5123
Baseline ACQ-5 score						
	n	342	594	606	602	2144
	Mean	2.46	2.51	2.47	2.50	2.49
	SD	0.69	0.66	0.65	0.64	0.66
	Median	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
	Min	0.4	0.6	0.4	0.0	0.0
	Max	5.2	5.6	5.0	5.2	5.6
Baseline ACQ-7 score						
	n	342	594	605	602	2143
	Mean	2.58	2.62	2.58	2.60	2.60
	SD	0.57	0.53	0.53	0.53	0.54
	Median	2.57	2.57	2.57	2.57	2.57
	Min	1.0	1.0	0.7	0.6	0.6
	Max	4.4	5.0	4.6	4.7	5.0
Prior ICS dose						
Low	n (%)	9 (2.6)	4 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	19 (0.9)
Medium	n (%)	176 (51.5)	351 (59.1)	341 (56.3)	344 (57.1)	1212 (56.5)
High	n (%)	156 (45.6)	239 (40.2)	261 (43.1)	255 (42.4)	911 (42.5)
Missing	n (%)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)

表 6　　疾患特性（KALOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=342	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=594	BFF MDI 320/9.6 µg N=606	Symbicort pMDI 320/9 µg N=602	Total N=2144
Smoking Status						
Former Smoker	n (%)	62 (18.1)	97 (16.3)	96 (15.8)	99 (16.4)	354 (16.5)
Non-smoker	n (%)	280 (81.9)	497 (83.7)	510 (84.2)	503 (83.6)	1790 (83.5)
Number of Pack Years Smoked						
	n	62	97	96	99	354
	Mean	4.3	4.4	4.7	4.4	4.5
	SD	2.9	2.5	3.2	2.6	2.8
	Median	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	10	10	20	10	20
FeNO at Visit 5 (ppb)						
	n	328	573	585	586	2072
	Mean	30.0	29.5	28.9	29.1	29.3
	SD	28.0	25.3	25.6	23.9	25.4
	Geometric Mean	22.6	22.6	22.2	22.5	22.5
	Geometric CV%	82.6	80.7	79.0	80.3	80.3
	Median	21.0	21.0	21.0	22.0	21.0
	Min	5	5	5	5	5
	Max	219	179	174	208	219

Reversibility (ml) is calculated as Post-Albuterol FEV1 - Pre-Albuterol FEV1. Reversibility (%) is calculated as (Post- Albuterol FEV1 - Pre-Albuterol FEV1)/Pre-Albuterol FEV1 x100. Baseline reversibility (mL) and baseline reversibility (%) use Visit 2 values if non-missing otherwise Visit 3 value. Historical reversibility includes only participants who were randomised based on historical reversibility, i.e. they do not meet inclusion criteria at Visit 2 or Visit 3.

Reversibility at screening includes only participants who were randomised based on reversibility at Visit 2 or Visit 3.

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; SD Standard deviation; NC Not calculated; NE Not estimated.

Source: KALOS 試験の治験総括報告書 Table 17

表 7　　組入れ時の喘息特性（KALOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 342	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 594	BFF MDI 320/9.6 µg N = 606	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 602	Total N = 2144
Time to randomisation since asthma diagnosis (years)	n	342	594	606	602	2144
	Median	15.9	16.2	16.2	15.2	16.0
	Min	1.2	1.1	1.1	1.2	1.1
	Max	68.8	71.3	73.5	73.9	73.9
Time to randomisation since asthma symptoms started (years)	n	342	594	606	602	2144
	Median	19.2	19.7	18.5	18.9	18.9
	Min	1.0	0.4	1.1	1.3	0.4
	Max	68.8	70.3	73.5	73.9	73.9
Time to Visit 1 since most recent severe exacerbation (years)	n	294	438	441	443	1616
	Median	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	Min	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
	Max	22.3	44.7	19.9	13.3	44.7
Number of severe exacerbations in 12 months prior to Visit 1						
0	n (%)	74 (21.6)	204 (34.3)	216 (35.6)	204 (33.9)	698 (32.6)
1	n (%)	186 (54.4)	275 (46.3)	261 (43.1)	272 (45.2)	994 (46.4)
> = 2	n (%)	82 (24.0)	115 (19.4)	129 (21.3)	126 (20.9)	452 (21.1)
Baseline severe asthma exacerbation history within the prior year						
	n	342	594	606	602	2144
	Mean	1.1	0.9	0.9	0.9	0.9
	SD	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	7	4	6	6	7

表 7　　組入れ時の喘息特性（KALOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 342	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 594	BFF MDI 320/9.6 µg N = 606	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 602	Total N = 2144
Any allergy						
None	n (%)	165 (48.2)	310 (52.2)	304 (50.2)	307 (51.0)	1086 (50.7)
Respiratory allergies	n (%)	121 (35.4)	209 (35.2)	210 (34.7)	207 (34.4)	747 (34.8)
Non-respiratory allergies	n (%)	24 (7.0)	40 (6.7)	45 (7.4)	32 (5.3)	141 (6.6)
Respiratory and non-respiratory allergies	n (%)	32 (9.4)	33 (5.6)	47 (7.8)	56 (9.3)	168 (7.8)
Missing	n (%)	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)
Nasal polyps						
Yes	n (%)	17 (5.0)	32 (5.4)	40 (6.6)	30 (5.0)	119 (5.6)
No	n (%)	324 (94.7)	562 (94.6)	566 (93.4)	572 (95.0)	2024 (94.4)
Missing	n (%)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.0)

n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N Number of subjects in treatment group.

Source: KALOS 試験の治験総括報告書 Table 18

2.7.6.2.4.2.2 有効性

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に対して、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、BFF MDI、又は Symbicort pMDI を可変期間（24～52 週間）投与したときの有効性について、以下の結論を得た。

特に断りのない限り、中間事象は Primary Strategy を用いた結果を示した。

日本アプローチ

主要評価項目

- Week 12～24 における朝の投与前トラフ 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、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、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（LS mean の差=0.042 L［95% CI：0.010～0.074］、p=0.011）。
  - 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、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。
- 欠測データに対して大幅な補正（500 mL）を適用しない限り、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群の比較において主要解析の結果が頑健であることが、Tipping point analysis で確認された。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。すべての部分集団の CI は、全体集団で観察された推定効果が含まれていた。

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について、BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善したことから（LS mean の差=0.065 L［95% CI：0.030～0.101］、$p < 0.001$）、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。また、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）。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量について、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。
  - BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群で名目上有意な速やかな効果発現が認められた。
- 喘息コントロール及び HRQoL 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は、すべての投与群で高かった。Week 12～24 における 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、Week 24 の St. George’s Respiratory Questionnaire（SGRQ）で名目上有意であった。
  - 喘息コントロール及び HRQoL のレスポンダーの割合の評価における 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。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間増悪率は、BFF MDI 群と比較し、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）。
  - 重度の喘息増悪の年間発現率について、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の傾向であった。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率、Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率、重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。
- 喘息コントロール及び HRQoL の評価項目（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12）の結果は一貫しており、個々の試験結果が裏付けられた。

米国アプローチ

主要評価項目

- Week 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 群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、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（最小二乗［LS］mean の差=0.068 L［95% CI：0.029～0.106］、$p < 0.001$）。
  - FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、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の傾向であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。
- BGF MDI と BFF MDI の比較において、欠測データがあっても主要解析の結果が頑健であることが感度分析で確認された。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

副次評価項目

- Week 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ついて、BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善したことから（LS mean の差=0.042 L［95% CI：0.006～0.078］、p=0.022）、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。また、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）。
  - 朝の投与前トラフ FEV1 のベースラインからの変化量について、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。

– 効果発現は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群で名目上有意な改善を示した。

- 喘息コントロール及び健康関連の Quality of Life（HRQoL）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は、すべての投与群で高かった。Week 24 における 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、SGRQ で名目上有意であった。

  – 喘息コントロール及び HRQoL の評価における 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。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 群と比較し、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）。

  – 重度の喘息増悪の年間発現率について、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の傾向であった。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率、Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率、重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。
- 喘息コントロール及び HRQoL の評価項目（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12）の結果は一貫しており、個々の試験結果が裏付けられた。

EU アプローチ

主要評価項目

- 24 週間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ついて、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された（LS mean の差=0.056 L［95% CI：0.031～0.082］、p < 0.001）。

  – 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、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果と同様の傾向であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

副次評価項目

- 24 週間における FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善したことから（LS mean の差=0.069 L［95% CI：0.044～0.094］、p < 0.001）、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された。また、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）。
  - FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果と同様の傾向であり、名目上有意な差が認められた。
  - BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群で名目上有意な速やかな効果発現が認められた。
- 重度の喘息増悪の発現率は、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で名目上有意に低かった（率比= 0.804［95% CI：0.685～0.943］、p=0.007）。
  - 重度の喘息増悪の発現率について、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群でも同様の結果が認められた。
- 喘息コントロール及び HRQoL 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は、すべての投与群で高かった。24 週間における BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較では、統計学的に有意な差は認められなかったが、SGRQ で名目上有意であった。
  - 喘息コントロール及び HRQoL の評価における BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較では、統計学的に有意な差は認められなかった。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に低下し、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された（率比=0.855［95% CI：0.757～0.966］、p=0.012）。
  - 重度の喘息増悪の年間発現率について、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果と同様であり、統計学的に有意な差が認められた。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率、Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を

有する患者における重度の喘息増悪の発現率、重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。

- 喘息コントロール及び HRQoL の評価項目（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12）の結果は一貫しており、個々の試験結果が裏付けられた。

中国アプローチ

主要評価項目

- 24 週間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ついて、Symbicort pMDI 群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善し、Symbicort pMDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された（LS mean の差 =0.071 L［95% CI：0.041～0.101］、$p < 0.001$）。
  - 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、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果と同様であり、統計学的に有意な差が認められた。
- BGF MDI と Symbicort pMDI の比較において、欠測データに対して主要解析の結果が頑健であることが感度分析で確認された。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

副次評価項目

- 24 週間における FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量について、Symbicort pMDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善したことから（LS mean の差=0.079 L［95% CI：0.050～0.107］、$p < 0.001$）、Symbicort pMDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された。また、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）。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量について、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果と同様の傾向であり、統計学的に有意な差が認められた。
  - BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意な速やかな効果発現が認められた。
- 喘息コントロール及び HRQoL 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は、すべての投与群で高かった。24 週間における BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較では、SGRQ で統計学的に有意な差が認められ、ACQ-7 で名目上有意な差が認められた。また、ACQ-5 及び AQLQ(s)+12 では、統計学的に有意な差は認められなかった。
  - 喘息コントロール及び HRQoL の評価における BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較では、統計学的に有意な差は認められなかった。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率は、Symbicort pMDI 群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に低下し、Symbicort pMDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された（率比=0.817［95% CI：0.712～0.939］、p=0.004）。
  - 重度の喘息増悪の年間発現率について、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果と同様であり、統計学的に有意な差が認められた。
- BGF MDI と Symbicort pMDI の比較において、欠測データに対して主要併合解析の結果が頑健であったことが感度分析で確認された。
- 事前に規定した有効性の部分集団間では改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率、Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率、重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。
- 喘息コントロール及び HRQoL の評価項目（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12）の結果は一貫しており、個々の試験結果が裏付けられた。

非劣性アプローチ

中間事象は Principal Stratum を用いた結果を示した。

主要評価項目

- 24 週間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、95% CI の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-100 mL）を超えた（LS mean の差=0.030 L［95% CI：-0.002～0.062］）ことから、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対して非劣性を示すことが確認された。

副次評価項目

- 24 週間における FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量において、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対する非劣性を示した（LS mean の差=0.023 L［95% CI：-0.007～0.053］）。
- BFF MDI 群及び Symbicort pMDI 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）。
- 24 週間における喘息コントロール及び HRQoL（ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、及び SGRQ により測定）のレスポンダーの割合の評価において、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対する非劣性を示した。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率において、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対する非劣性を示した（率比= 0.906［95% CI：0.766～1.071］）。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。

2.7.6.2.4.2.3 安全性

BGF MDI と BFF MDI 又は Symbicort pMDI との比較

- 全体として、コントロール不良な喘息患者における BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 又は BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、BFF MDI 及び Symbicort pMDI と同様であった。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。
- On-treatment 期に発現した有害事象、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 群又は Symbicort pMDI 群との間で概ね同程度であった（表 8）。
- 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は上咽頭炎（表 9）、重篤な有害事象は喘息であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 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 on-treatment 期に発現した有害事象のほとんどは、治験薬に関連しないと治験責任（分担）医師に判断された。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群で同様であった（表 10）。
- On-treatment 期に死亡に至った重篤な有害事象が 5 例に認められ、発現割合は投与群間で同程度であった。死亡に至った重篤な有害事象（基本語）の発現状況に投与群間で一定の傾向は認められなかった。
- 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、投与群間で同程度であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で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。
- ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する新たな有害事象又は予測できない有害事象は認められなかった。全体として、BGF MDI320/28.8/9.6 µg 群でグリコピロニウムに関連する有害事象の発現割合は低かった。
- BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群での MACE（主要心血管イベント）及び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、投与群間で概ね同程度であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、他の投与群と比較して、新たな又は予測できない心血管系の安全性所見は認められなかった。

- BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、臨床検査値、バイタルサイン、及び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 群又は Symbicort pMDI 群の結果と一貫していた。また、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群では、on-treatment 期に血液学的検査、血液生化学検査、推算糸球体濾過量（eGFR）、バイタルサイン、又は心電図の結果に予測できない異常は認められなかった。

BFF MDI と Symbicort pMDI との比較

BFF MDI の安全性プロファイルは Symbicort pMDI と同等であり、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。

表 8　有害事象の概要：On-treatment 期（KALOS 試験、Safety Set）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 342		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 594		BFF MDI 320/9.6 µg N = 606		Symbicort pMDI 320/9 µg N = 602		Total N = 2144	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	201	(58.8)	306	(51.5)	310	(51.2)	346	(57.5)	1163	(54.2)
Any SAE	18	(5.3)	32	(5.4)	34	(5.6)	32	(5.3)	116	(5.4)
Any SAE with outcome death	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.3)	5	(0.2)
Any AE leading to discontinuation of IP	4	(1.2)	6	(1.0)	8	(1.3)	10	(1.7)	28	(1.3)
Any possibly related AE [a]	7	(2.0)	18	(3.0)	12	(2.0)	17	(2.8)	54	(2.5)
Any possibly related SAE [a]	0		0		0		0		0	

[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 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.

IP = investigational product; n = number of subjects per category; N = number of subjects per treatment group.

Source: KALOS 試験の治験総括報告書 Table 69

表 9　　よく見られた有害事象（いずれかの BGF MDI 群で発現割合が 3%以上）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で見られた有害事象［基本語］の発現割合降順）：On-treatment 期（KALOS 試験、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA version 27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
上咽頭炎	BGF320/14.4/9.6 N=342	37	(10.8)	304.1	12.17	1.91	-2.74, 7.12	1.53	-3.18, 6.77
	BGF320/28.8/9.6 N=594	49	(8.2)	492.5	9.95	-0.31	-4.35, 3.72	-0.69	-4.80, 3.38
	BFF320/9.6 N=606	51	(8.4)	497.0	10.26			-0.38	-4.50, 3.72
	Symbicort320/9 N=602	52	(8.6)	488.7	10.64				
上気道感染	BGF320/14.4/9.6 N=342	21	(6.1)	309.1	6.79	-3.65	-7.70, 0.67	-1.14	-4.90, 3.02
	BGF320/28.8/9.6 N=594	43	(7.2)	490.1	8.77	-1.67	-5.64, 2.24	0.84	-2.84, 4.56
	BFF320/9.6 N=606	52	(8.6)	497.8	10.45			2.51	-1.30, 6.41
	Symbicort320/9 N=602	39	(6.5)	491.5	7.93				
ＣＯＶＩＤ－１９	BGF320/14.4/9.6 N=342	28	(8.2)	306.4	9.14	3.18	-0.60, 7.64	2.46	-1.44, 6.96
	BGF320/28.8/9.6 N=594	30	(5.1)	495.3	6.06	0.10	-3.02, 3.25	-0.63	-3.89, 2.59
	BFF320/9.6 N=606	30	(5.0)	503.9	5.95			-0.73	-3.97, 2.46
	Symbicort320/9 N=602	33	(5.5)	493.8	6.68				
ウイルス性上気道感染	BGF320/14.4/9.6 N=342	14	(4.1)	315.9	4.43	1.12	-1.55, 4.38	1.28	-1.37, 4.53
	BGF320/28.8/9.6 N=594	15	(2.5)	507.7	2.95	-0.36	-2.67, 1.93	-0.20	-2.48, 2.07
	BFF320/9.6 N=606	17	(2.8)	513.4	3.31			0.16	-2.16, 2.49
	Symbicort320/9 N=602	16	(2.7)	507.9	3.15				
頭痛	BGF320/14.4/9.6 N=342	12	(3.5)	315.0	3.81	2.46	0.35, 5.41	1.26	-1.17, 4.30
	BGF320/28.8/9.6 N=594	9	(1.5)	511.0	1.76	0.42	-1.23, 2.16	-0.79	-2.80, 1.10
	BFF320/9.6 N=606	7	(1.2)	520.1	1.35			-1.21	-3.17, 0.54
	Symbicort320/9 N=602	13	(2.2)	509.4	2.55				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'μg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'μg'.

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. The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first 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 frequency on Preferred Term level in BGF 320/28.8/9.6 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.
The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.
CI = confidence interval; n = number of subjects in analysis; N = number of subjects per treatment group; IP = investigational product; sb = subject.
Source: KALOS 試験の治験総括報告書 Table 70

表 10　　治験薬に関連すると判断された有害事象：on-treatment 期（器官別大分類及び基本語別）（KALOS 試験、Safety Set）

System Organ Class	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=342		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=594		BFF MDI 320/9.6 µg N=606		Symbicort pMDI 320/9 µg N=602	
Preferred Term (MedDRA version 27.1)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any possibly related AE [a]	7	(2.0)	18	(3.0)	12	(2.0)	17	(2.8)
感染症および寄生虫症	2	(0.6)	7	(1.2)	4	(0.7)	7	(1.2)
カンジダ感染	0		1	(0.2)	0		0	
上咽頭炎	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
口腔カンジダ症	2	(0.6)	4	(0.7)	4	(0.7)	5	(0.8)
咽頭炎	0		0		0		1	(0.2)
上気道感染	0		1	(0.2)	0		0	
内分泌障害	0		1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)
副腎機能不全	0		1	(0.2)	1	(0.2)	0	
グルココルチコイド欠乏症	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
神経系障害	0		3	(0.5)	0		0	
味覚不全	0		1	(0.2)	0		0	
頭痛	0		1	(0.2)	0		0	
振戦	0		1	(0.2)	0		0	
心臓障害	2	(0.6)	1	(0.2)	0		0	

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 27.1)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=342		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=594		BFF MDI 320/9.6 µg N=606		Symbicort pMDI 320/9 µg N=602	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不整脈	1	(0.3)	0		0		0	
動悸	1	(0.3)	1	(0.2)	0		0	
血管障害	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
高血圧	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.6)	7	(1.2)	3	(0.5)	4	(0.7)
咳嗽	0		0		0		2	(0.3)
発声障害	1	(0.3)	6	(1.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
口腔咽頭痛	0		1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
咽喉刺激感	1	(0.3)	1	(0.2)	0		1	(0.2)
胃腸障害	0		1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.5)
アフタ性潰瘍	0		0		0		1	(0.2)
口内乾燥	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)
悪心	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
嘔吐	0		0		0		1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	0		1	(0.2)	0		1	(0.2)
過角化	0		1	(0.2)	0		0	
蕁麻疹	0		0		0		1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.6)	0		0		0	
筋痙縮	2	(0.6)	0		0		0	
腎および尿路障害	0		1	(0.2)	0		0	
腎機能障害	0		1	(0.2)	0		0	
臨床検査	0		2	(0.3)	2	(0.3)	0	
コルチゾール減少	0		2	(0.3)	2	(0.3)	0	

[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 up to and including 1 day following the date of last IP dose.
Subjects with multiple occurrences are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted by international order for System Organ Class and in alphabetical order for Preferred Term.
IP Investigational product; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.
Source: KALOS 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.8

2.7.6.2.4.3 結論

- 日本、米国、EU、及び中国の異なる承認アプローチにおいて、肺機能の主要評価項目に関し、すべての ICS/LABA 対照薬（BFF MDI 又は Symbicort pMDI）に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された。
  - BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と ICS/LABA 対照薬の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と ICS/LABA 対照薬の比較結果と同様の傾向であった。
  - 肺機能及び喘息増悪を評価する副次評価項目並びに併合解析でも一貫した有効性が認められ、主要評価項目で認められた BGF MDI 投与のベネフィットが裏付けられた。
- コントロール不良な喘息患者に対する BGF MDI の投与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。本試験の安全性データでは、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の安全性プロファイルに、BFF MDI 及び Symbicort pMDI と比較し、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- BFF MDI は、すべての非劣性有効性評価項目において、Symbicort pMDI に対して非劣性を示した。BFF MDI の安全性プロファイルは Symbicort pMDI と同等であり、新たな又は予期できない安全性所見は認められなかった。

2.7.6.2.5 海外第 III 相試験（LOGOS 試験）

試験の標題	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、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（MDI）の有効性及び安全性を、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩 MDI 及び Symbicort®加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤と比較する、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、並行群間比較試験（LOGOS 試験）
試験実施施設	15 カ国、324 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2021 年 3 月 1 日 最後の患者の最終来院日：2025 年 3 月 20 日

2.7.6.2.5.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（LOGOS 試験）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
主要	
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 治療 　◦ 米国：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、又は BFF MDI 320/9.6 µg 　◦ 中国：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、又は Symbicort pMDI 320/9 µg 　◦ EU：BGF MDI 320/28.8/9.6 µg、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg、又は ICS/LABA（BFF MDI 320/9.6 µg と Symbicort pMDI 320/9 µg の併合） • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者 • 評価項目 　◦ 米国：Week 24 の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 　◦ EU／中国：24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い Primary Strategy 　◦ ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止：Treatment Policy[b]（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、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：Treatment Policy[b]（中間事象の有無を問わず全測定データを使用する） 　◦ 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

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（LOGOS 試験）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
	（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[b] Supportive Strategy ◦ ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止：While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない） ◦ 長期間の全身性ステロイドの投与、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない） ◦ ランダムに割り付けられた治験薬の初回投与後の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：While on Treatment（中間事象発現後のデータは使用しない）
副次	
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 主な評価項目 ◦ 米国：Week 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 ◦ EU／中国：24 週間の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い：主要評価項目と同様
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能、PRO、及び症状に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 評価項目 ◦ 米国：Week 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 ◦ EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い Primary Strategy ◦ ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止：Treatment Policy[b]（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、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：Treatment Policy[b]（中間事象の有無を問わず全測定データを使用する） ◦ 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：治験薬の投与中止を伴う場合は Composite とし、中間事象の発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす。それ以外の場合は Treatment Policy[b] Supportive Strategy ◦ ランダムに割り付けられた治験薬の早期投与中止 - 世界／各国の状況に関連する理由の場合は、中間事象発現後のデータは欠測とし、補完しない。

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（LOGOS 試験）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
	- その他の理由の場合は、最初の中間事象発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。 ° 長期間の全身性ステロイドの投与、連続 28 日間超の ICS の増量、又はステロイドデポ剤の単回注射：最初の中間事象発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。 ° ランダムに割り付けられた治験薬の初回投与後の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：最初の中間事象発現日以降（発現日を含む）はノンレスポンダーとみなす（Composite Strategy）。
	• 評価項目 ° 米国：Week 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 ° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目 ° 米国：Week 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 ° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目 ° 米国：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 ° EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目：Day 1 における効果発現：Day 1 投与 5 分後の FEV_1 の絶対変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量（群内比較） • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy と同様
	• 評価項目（EU アプローチ）：投与期間中の重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：主要評価項目の Primary Strategy と同様

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（LOGOS 試験）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
非劣性	
コントロール不良な喘息患者を対象に、肺機能、PRO、及び症状に対する BFF MDI の効果を Symbicort pMDI と比較する（非劣性）[c]	• 治療（中国アプローチ）：BFF MDI 320/9.6 µg 又は Symbicort pMDI 320/9 µg • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者
	• 評価項目 ° 24 週間の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量 ° 24 週間の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量の差 • 中間事象の取扱い Principal Stratum： 以下の中間事象発現後の全データ（事象発現日のデータを含める）を除外する。 ° 優越性解析の一覧に記載されているすべての中間事象 ° 有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱 Supportive Strategy #1：主要評価項目の Primary Strategy と同様 Supportive Strategy #2：While on Treatment（主要評価項目の Supportive Strategy と同様）
	• 評価項目 ° 24 週間における 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 ° 24 週間における 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 ° 24 週間における 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 ° 24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：Principal Stratum と Composite の混合 - 有効性に影響を及ぼす不可逆性の中間事象又は治験実施計画書からの重大な逸脱の発生後の全データ（事象発現日のデータを含める）を除外する（Principal Stratum） - 次いで、有効性に関連する不可逆性の中間事象又は治験実施計画書からの重大な逸脱の発生後の全データ（事象発現日のデータを含める）をノンレスポンダーとして補完する（Composite） - 世界／各国の状況に関連する理由によるランダムに割り付けられた治験薬の投与中止：このような中間事象発現後のデータは欠測とし、補完しない（While on Treatment）

表 1　　目的及び評価項目（有効性の主要評価項目及び副次評価項目）（LOGOS 試験）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
	• 評価項目：Day 1 における効果発現：Day 1 投与 5 分後の FEV_1 の絶対変化量 • 要約指標：ベースラインからの平均変化量（群内比較） • 中間事象の取扱い：Principal Stratum 非劣性解析の 24 週間の FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量と同様

[a] 患者の組入れ地域や国籍ではなく、各国及び地域により異なる申請ストラテジーを指す。

[b] Treatment Policy では、コントロール不良な喘息患者を対象に、BGF MDI+その後の治療の併用が治療効果に及ぼす影響を、BFF MDI、Symbicort pMDI、又は ICS/LABA+その後の治療と比較評価する。

[c] 中国における BFF MDI の承認申請に用いる。

ACQ：Asthma Control Questionnaire、AQLQ(s)+12：12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire、AUC_{0-3}：投与後 0 時間から 3 時間までの曲線下面積、BFF MDI：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：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、EU：欧州連合、FEV_1：1 秒量、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、pMDI：加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤、PRO：患者報告アウトカム、SGRQ：St. George's Respiratory Questionnaire

表 2　　目的及び評価項目（有効性の併合主要評価項目及び併合副次評価項目）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
主要	
コントロール不良な喘息患者を対象に、喘息増悪に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 治療 　◦ 米国：BGF MDI 320/28.8/9.6 μg、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、又は BFF MDI 320/9.6 μg 　◦ 中国：BGF MDI 320/28.8/9.6 μg、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、又は Symbicort pMDI 320/9 μg 　◦ EU：BGF MDI 320/28.8/9.6 μg、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、又は ICS/LABA（BFF MDI 320/9.6 μg と Symbicort pMDI 320/9 μg の併合） • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者 • 評価項目：重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
副次	
コントロール不良な喘息患者を対象に、喘息増悪、	• 評価項目：ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比

表 2　　目的及び評価項目（有効性の併合主要評価項目及び併合副次評価項目）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
PRO、及び症状に対する BGF MDI の効果を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する	• 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：重度の喘息増悪の初回発現までの時間 • 要約指標：ハザード比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：中等度／重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目：中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間 • 要約指標：ハザード比 • 中間事象の取扱い：各試験の主要評価項目の Primary Strategy 及び Supportive Strategy と同様
	• 評価項目 　◦ 米国：Week 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 　◦ EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：各試験の ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目 　◦ 米国：Week 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 　◦ EU／中国：24 週間における 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 • 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：各試験の ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
	• 評価項目 　◦ 米国：Week 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 　◦ EU／中国：24 週間における 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

表 2　　目的及び評価項目（有効性の併合主要評価項目及び併合副次評価項目）

目的	Estimand 米国／EU／中国アプローチ [a]
	• 要約指標：オッズ比 • 中間事象の取扱い：各試験の ACQ-7 のレスポンダーの割合と同様
非劣性	
コントロール不良な喘息患者を対象に、喘息増悪に対する BFF MDI の効果を Symbicort pMDI と比較する（非劣性）[b]	• 治療（中国アプローチ）：BFF MDI 320/9.6 µg 又は Symbicort pMDI 320/9 µg • 対象集団：コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者
	• 評価項目：投与期間中の重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い： Principal Stratum： 以下の中間事象発現後の全データ（事象発現日のデータを含める）を除外する。 ◦ 優越性解析の一覧に記載されているすべての中間事象 ◦ 有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱 Supportive Strategy #1：主要評価項目の Primary Strategy と同様 Supportive Strategy #2：While on Treatment（主要評価項目の Supportive Strategy と同様）
	• 評価項目： ◦ 重度の喘息増悪の初回発現までの時間（投与期間のみ評価） ◦ 中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間（投与期間のみ評価） • 要約指標：ハザード比 • 中間事象の取扱い：Principal Stratum（投与期間中の重度の喘息増悪の発現率の非劣性解析の Primary Strategy と同様）
	• 評価項目：投与期間における中等度／重度の喘息増悪の発現率 • 要約指標：率比 • 中間事象の取扱い：Principal Stratum（投与期間中の重度の喘息増悪の発現率の非劣性解析の Primary Strategy と同様）

[a] 患者の組入れ地域や国籍ではなく、各国及び地域により異なる申請ストラテジーを指す。

[b] 中国における BFF MDI の承認申請に用いる。

ACQ：Asthma Control Questionnaire、AQLQ(s)+12：12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire、BFF MDI：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：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、EU：欧州連合、FEV_1：1 秒量、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、pMDI：加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤、PRO：患者報告アウトカム

表 3　　目的及び評価項目（安全性）（LOGOS 試験）

目的	Estimand			
	対象集団	評価項目	要約指標	中間事象の取扱い [a]
コントロール不良な喘息患者を対象に、BGF MDI の安全性を BFF MDI 又は Symbicort pMDI と比較する コントロール不良な喘息患者を対象に、BFF MDI の安全性を Symbicort pMDI と比較する [b]	コントロール不良な喘息患者（中用量又は高用量 ICS/LABA 投与下で症状が認められる患者）	有害事象	発現割合 曝露期間調整後発現率	有害事象は統計解析計画書 4.7.2.1 項に規定された試験期間別に解析する。
		バイタルサイン	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果について解析する。
		臨床検査値	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果について解析する。
		心電図	絶対値の平均値及びベースラインからの平均変化量	On-treatment 期の結果について解析する。

[a]　中間事象の取扱いの詳細は治験総括報告書 9.8.1.3 項及び 9.8.1.4 項を参照のこと。

[b]　中国における BFF MDI の承認申請に用いる。

BFF MDI：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：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、ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、pMDI：加圧定量噴霧式吸入エアゾール剤

試験デザイン

本試験は、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）による治療にもかかわらず、コントロール不良な喘息を有する成人及び青少年患者（12 歳以上）を対象とする第 III 相試験であった。本試験では、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定量噴霧式吸入エアゾール剤（以下、「BGF MDI」）の 2 用量（320/28.8/9.6 µg 及び 320/14.4/9.6 µg）を可変投与期間で投与し、有効性及び安全性を、2 種類の実薬対照薬であるブデソニド／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（以下、「BFF MDI」）及び Symbicort 加圧式 MDI（pMDI）と比較した。また、本試験では BFF MDI に対する BGF MDI の効果を比較することにより、喘息患者集団における、3 剤配合剤である BGF MDI の全般的な効果に対するグリコピロニウムの寄与を明らかにした。

対象患者及び例数

本試験では、中用量又は高用量の ICS/LABA による治療にもかかわらずコントロール不良（Asthma Control Questionnaire 7［ACQ-7］総スコアが 1.5 以上）な喘息を有する成人及び青少年患者を対象とした。目標例数は 2,200 例（各投与群約 550 例）であり、肺機能に関連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。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、患者の組入れに関する懸念から、治験実施計画書第 4 版の承認後、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群への組入れを停止した。この停止以降に組み入れられた患者は、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。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

まで同一用量での投与を継続した。2,171 例をすべての投与群にランダムに割り付けた（GCP 違反による除外を除く）。

治験薬、用量、投与方法

表 4　　治験薬（LOGOS 試験）

	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	**BGF MDI 320/14.4/9.6 µg**	**Run-in BFF/ Blinded BFF MDI 320/9.6 µg**	**Placebo MDI to match BGF/BFF MDI**	**Budesonide/ formoterol fumarate pMDI 320/9 µg**	**Placebo pMDI to match budesonide/ formoterol fumarate pMDI**
Intervention Name	Budesonide（ブデソニド）, glycopyrronium（グリコピロニウム）, and formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurised inhalation suspension, DFP	Budesonide（ブデソニド）, glycopyrronium（グリコピロニウム）, and formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurised inhalation suspension, DFP	Budesonide（ブデソニド） and formoterol fumarate（ホルモテロールフマル酸塩）pressurised inhalation suspension, DFP	Placebo pressurised inhalation suspension, DFP	Symbicort®	Placebo to match Symbicort
Type	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)	Combination Product (Drug + Device)
Dose Formulation	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler	Inhaler
Unit Dose Strength (Delivered Dose)	160/14.4/4.8 µg per actuation	160/7.2/4.8 µg per actuation	160/4.8 µg per actuation	No active ingredient	160/4.5 µg per actuation	No active ingredient
Dosage Level(s)	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID	2 inhalations BID
Total Daily Dose	640/57.6/19.2 µg	640/28.8/19.2 µg	640/19.2 µg	No active ingredient	640/18 µg	No active ingredient
Route of Administration	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation	Oral inhalation
Use	Experimental	Experimental	Experimental/ Comparator	Placebo	Comparator	Placebo
Sourcing	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor	Provided centrally by the Sponsor

表 4　　治験薬（LOGOS 試験）

	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg	Run-in BFF/ Blinded BFF MDI 320/9.6 µg	Placebo MDI to match BGF/BFF MDI	Budesonide/ formoterol fumarate pMDI 320/9 µg	Placebo pMDI to match budesonide/ formoterol fumarate pMDI
Packaging and Labelling	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in an MDI labelled per country requirement.	Provided in a pMDI labelled per country requirement.	Provided in a pMDI labelled per country requirement.

BFF = budesonide and formoterol fumarate; BGF = budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate; BID = twice daily; DFP = desiccated flow path; MDI = metered dose inhaler; pMDI = pressurised metered dose inhaler.

Source: LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 8

試験期間

本試験は、24～52 週間の可変投与期間とした。

統計手法

一般原則

統計解析計画書に従い、SAS® System（SAS Institute Inc.）を用いてデータ解析を実施した。

以下の一般原則を用いた。

- 地域ごとの承認申請の要件が異なるため、主要評価項目並びに副次評価項目、及び多重検定手順は地域により異なった。
- KALOS 試験及び LOGOS 試験のデータを併合して、重度の喘息増悪の発現率を解析した。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。
- 本試験の主要解析は、データベース固定後に実施した。治験実施計画書に規定された併合解析（KALOS 試験+LOGOS 試験）は、最後に完了した試験のデータベース固定後に実施した。各試験の解析及び併合解析の両方を、各治験総括報告書に示す。
- 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。

有効性の主要解析方法

優越性の仮説検定

主要解析の目的は、以下の各地域における実薬対照薬に対する BGF MDI の優越性を示すことであった。

- 米国：BFF MDI 320/9.6 μg
- 欧州連合（EU）：BFF MDI 320/9.6 μg と Symbicort pMDI 320/9 μg の併合
- 中国：Symbicort pMDI 320/9 μg

主要評価項目である投与後 0 時間から 3 時間までの 1 秒量（FEV_1）について算出した時間曲線下面積（FEV_1 AUC_{0-3}）のベースラインからの変化量（米国）及び朝の投与前のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量（EU／中国）は、反復測定共分散分析モデルを用いて解析した。本モデルでは、投与群、来院、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、及び投与群と来院との交互作用をカテゴリカル共変量とし、ベースラインのトラフ FEV_1 及び可逆率（%）を連続共変量とした。

解析は、Efficacy Set（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）を対象とした。患者は、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。

非劣性の仮説検定

朝の投与前トラフ FEV_1 では 100 mL、FEV_1 AUC_{0-3} では 125 mL の非劣性マージンを用いて評価した。解析は、反復測定共分散分析モデルを用いて実施した。本モデルでは、投与群、来院、前

治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、投与群と来院との交互作用カテゴリカル共変量とし、ベースラインのトラフ FEV_1 及び可逆率（%）を連続共変量とした。

解析は、Per-Protocol Set（Efficacy Set のうち、ランダム化日に有効性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない全患者）を用いて実施した。

有効性の主要併合解析方法

優越性の仮説検定

併合解析の対照薬は、個々の試験と同様であった。

重度の喘息増悪の発現率の主要解析では、負の二項分布回帰を用いて率比の解析を実施した。投与群間比較は、ベースラインのトラフ FEV_1、可逆率（%）、ベースラインの重度の喘息増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、地域、及び試験について調整して行った。

非劣性の仮説検定

併合解析の対照薬は、個々の試験と同様であった。

重度の増悪発現率の併合した評価における非劣性マージンは 1.2 とした。負の二項分布回帰を用いて率比の解析を実施した。投与群間比較は、ベースラインのトラフ FEV_1、可逆率（%）、ベースラインの重度の喘息増悪歴（0 回、1 回、2 回以上）、前治療の ICS 用量（中用量又は高用量）、及び地域について調整して行った。

安全性の評価項目の解析方法

有害事象は、Safety Set（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）を対象として、on-treatment 期、post-treatment 期、及び on-study 期に分けて要約した。Screened Set（同意説明文書に署名した全患者）を用いた on-study 期の有害事象についても要約した。すべての有害事象について、患者ごとに一覧表に示した。

有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、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、及びその他の事象［心血管系イベント並びに ICS、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、及び LABA の使用に関連する有害事象等］については、該当する場合、データベース固定時に利用可能な最新版の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて、当該事象に割り当てられた器官別大分類及び基本語別に要約した。

安全性解析のための統計学的仮説検定は実施しなかった。ただし、有害事象のカテゴリーについて投与群間のリスク差及び Miettinen and Nurminen 法による信頼区間（CI）を推定した。

臨床検査値及びバイタルサインを含むその他の安全性データは記述的に要約した。

2.7.6.2.5.2　試験成績

2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

- 医師による喘息の診断の記録があり、ACQ-7 総スコアが 1.5 以上、かつ一定用量の ICS/LABA レジメンを定期的に使用している 12～80 歳の成人及び青少年患者の内訳は、投与群間で概ね均衡がとれていた（表 5、表 6、表 7）。

- 患者の人口統計学的特性及び疾患特性は、選択基準／除外基準と一貫しており、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。
- ベースラインの肺機能パラメータ（気管支拡張薬投与前の平均 FEV_1 及び平均可逆率［%］を含む）は、投与群間で概ね同様であった。
- 治験薬の平均服薬遵守率はすべての投与群で高く、同程度であった。
- LOGOS 試験は適切に実施された試験であった。治験実施計画書からの重大な逸脱（28.2%）は、試験の品質に影響を及ぼすものではなかった。ほとんどの患者（90.9%）が治験薬の投与を完了した。

表 5　　人口統計学的特性（LOGOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=383	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=585	BFF MDI 320/9.6 µg N=602	Symbicort pMDI 320/9 µg N=590	Total N=2160
Age (years)	n	383	585	602	590	2160
	Mean	51.7	52.0	51.5	51.6	51.7
	SD	14.0	14.5	14.1	15.0	14.4
	Median	55.0	54.0	54.0	54.0	54.0
	Min	12	12	12	12	12
	Max	78	80	77	80	80
Age group (years)						
>=12 to < 18 years	n (%)	9 (2.3)	14 (2.4)	17 (2.8)	18 (3.1)	58 (2.7)
> = 18 to < 65 years	n (%)	312 (81.5)	447 (76.4)	475 (78.9)	449 (76.1)	1683 (77.9)
> = 65 years	n (%)	62 (16.2)	124 (21.2)	110 (18.3)	123 (20.8)	419 (19.4)
Sex						
Female	n (%)	223 (58.2)	341 (58.3)	382 (63.5)	368 (62.4)	1314 (60.8)
Male	n (%)	160 (41.8)	244 (41.7)	220 (36.5)	222 (37.6)	846 (39.2)
Race						
Black or African American	n (%)	11 (2.9)	35 (6.0)	34 (5.6)	29 (4.9)	109 (5.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
American Indian or Alaska Native	n (%)	9 (2.3)	7 (1.2)	5 (0.8)	9 (1.5)	30 (1.4)
Asian	n (%)	170 (44.4)	222 (37.9)	230 (38.2)	230 (39.0)	852 (39.4)
White	n (%)	149 (38.9)	268 (45.8)	269 (44.7)	262 (44.4)	948 (43.9)
Other	n (%)	44 (11.5)	53 (9.1)	63 (10.5)	60 (10.2)	220 (10.2)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	40 (10.4)	71 (12.1)	67 (11.1)	60 (10.2)	238 (11.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	343 (89.6)	514 (87.9)	535 (88.9)	530 (89.8)	1922 (89.0)
BMI (kg/m^2)	n	383	585	602	590	2160
	Mean	26.84	27.24	27.69	27.35	27.33
	SD	5.05	5.22	5.19	5.26	5.20

表 5　　人口統計学的特性（LOGOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=383	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=585	BFF MDI 320/9.6 µg N=602	Symbicort pMDI 320/9 µg N=590	Total N=2160
	Median	26.30	26.70	27.00	26.70	26.70
	Min	15.0	15.8	15.2	15.9	15.0
	Max	39.9	39.8	39.9	39.9	39.9

BMI Body mass index; m^2 Square meter; 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; SD Standard deviation.

Source: LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 14

表 6　　疾患特性（LOGOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=383	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=585	BFF MDI 320/9.6 µg N=602	Symbicort pMDI 320/9 µg N=590	Total N=2160
Baseline reversibility (%) calculated as (Post-Albuterol FEV1 - Pre-Albuterol FEV1)/ Pre-Albuterol FEV1 * 100						
	n	382	583	599	588	2152
	Mean	22.265	21.733	21.613	22.059	21.883
	SD	18.144	17.893	17.203	17.534	17.640
	Median	17.210	17.610	17.950	17.350	17.615
	Min	-5.81	-14.42	-23.62	-16.70	-23.62
	Max	110.01	148.28	126.68	106.96	148.28
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
	n	381	583	602	589	2155
	Mean	233.4	222.0	237.7	215.1	226.5
	SD	180.4	172.7	193.4	154.1	175.5
	Median	180.0	180.0	190.0	170.0	180.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	1380	1350	1450	1200	1450
Baseline blood eosinophil count (cells per mm^3)						
< 150	n (%)	136 (35.5)	216 (36.9)	221 (36.7)	220 (37.3)	793 (36.7)
> = 150 to < 300	n (%)	154 (40.2)	240 (41.0)	234 (38.9)	249 (42.2)	877 (40.6)
> = 300 to < 450	n (%)	58 (15.1)	79 (13.5)	82 (13.6)	88 (14.9)	307 (14.2)
> = 450	n (%)	33 (8.6)	48 (8.2)	65 (10.8)	32 (5.4)	178 (8.2)
Missing	n (%)	2 (0.5)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	5 (0.2)
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1 (%)						
	n	383	584	602	590	2159
	Mean	58.59793	57.91452	59.60974	59.32313	58.89338
	SD	12.21826	13.30625	12.34765	12.39101	12.61328
	Median	60.33500	60.29583	62.00000	61.25083	60.91333
	Min	23.9275	15.2733	17.5467	21.9950	15.2733
	Max	83.2400	85.0433	84.2033	85.9725	85.9725

表 6　　疾患特性（LOGOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=383	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=585	BFF MDI 320/9.6 µg N=602	Symbicort pMDI 320/9 µg N=590	Total N=2160
Pre-bronchodilator FEV1 (L)						
	n	383	584	602	590	2159
	Mean	1.70365	1.66555	1.71595	1.69250	1.69373
	SD	0.58000	0.56330	0.55138	0.54247	0.55734
	Median	1.61100	1.63275	1.65975	1.61854	1.63550
	Min	0.5707	0.4508	0.5703	0.5160	0.4508
	Max	4.2063	3.7830	3.5505	3.4100	4.2063
Baseline ACQ-5 score						
	n	383	585	601	590	2159
	Mean	2.47	2.46	2.53	2.50	2.49
	SD	0.64	0.65	0.67	0.69	0.66
	Median	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
	Min	0.6	1.0	0.6	0.2	0.2
	Max	4.8	5.0	5.0	5.8	5.8
Baseline ACQ-7 score						
	n	383	585	601	590	2159
	Mean	2.56	2.55	2.59	2.58	2.57
	SD	0.56	0.58	0.60	0.61	0.59
	Median	2.43	2.43	2.57	2.43	2.43
	Min	1.4	1.4	1.1	0.7	0.7
	Max	4.6	4.9	4.9	5.3	5.3
Prior ICS dose						
Low	n (%)	0	3 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.5)	8 (0.4)
Medium	n (%)	283 (73.9)	433 (74.0)	440 (73.1)	428 (72.5)	1584 (73.3)
High	n (%)	100 (26.1)	149 (25.5)	160 (26.6)	158 (26.8)	567 (26.3)
Missing	n (%)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.0)

表 6　　疾患特性（LOGOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=383	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=585	BFF MDI 320/9.6 µg N=602	Symbicort pMDI 320/9 µg N=590	Total N=2160
Smoking Status						
Former Smoker	n (%)	71 (18.5)	116 (19.8)	111 (18.4)	101 (17.1)	399 (18.5)
Non-smoker	n (%)	312 (81.5)	469 (80.2)	491 (81.6)	489 (82.9)	1761 (81.5)
Number of Pack Years Smoked						
	n	71	116	111	100	398
	Mean	6.4	4.7	4.6	5.3	5.1
	SD	9.2	2.9	3.0	2.7	4.7
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Min	0	0	0	1	0
	Max	80	10	10	10	80
FeNO at Visit 5 (ppb)						
	n	375	566	590	574	2105
	Mean	29.3	29.2	28.5	28.3	28.8
	SD	29.1	24.9	25.4	24.3	25.7
	Geometric Mean	21.6	22.4	21.7	21.8	21.9
	Geometric CV%	87.8	81.4	81.4	80.8	82.3
	Median	20.0	22.0	21.0	20.5	21.0
	Min	5	5	5	5	5
	Max	317	181	195	227	317

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; SD Standard deviation; NC Not calculated; NE Not estimated.

Reversibility (ml) is calculated as Post-Albuterol FEV1 - Pre-Albuterol FEV1. Reversibility (%) is calculated as (Post- Albuterol FEV1 - Pre-Albuterol FEV1)/Pre-Albuterol FEV1 x100. Baseline reversibility (mL) and baseline reversibility (%) use Visit 2 values if non-missing otherwise Visit 3 value. Historical reversibility includes only participants who were randomised based on historical reversibility, i.e. they do not meet inclusion criteria at Visit 2 or Visit 3.

Reversibility at screening includes only participants who were randomised based on reversibility at Visit 2 or Visit 3.

Source: LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 15

表 7　　組入れ時の喘息特性（LOGOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 383	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 585	BFF MDI 320/9.6 µg N = 602	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 590	Total N = 2160
Time to randomisation since asthma diagnosis (years)	n	383	585	602	590	2160
	Median	13.1	13.3	15.7	14.5	14.5
	Min	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
	Max	66.4	72.1	75.6	75.2	75.6
Time to randomisation since asthma symptoms started (years)	n	383	585	602	590	2160
	Median	17.4	17.1	18.9	16.3	17.4
	Min	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0
	Max	66.4	72.1	75.6	75.2	75.6
Time to Visit 1 since most recent severe exacerbation (years)	n	246	322	345	332	1245
	Median	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
	Min	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	Max	17.2	23.0	17.6	10.1	23.0
Number of severe exacerbations in 12 months prior to Visit 1						
0	n (%)	170 (44.4)	310 (53.0)	311 (51.7)	302 (51.2)	1093 (50.6)
1	n (%)	173 (45.2)	225 (38.5)	234 (38.9)	235 (39.8)	867 (40.1)
> = 2	n (%)	40 (10.4)	50 (8.5)	57 (9.5)	53 (9.0)	200 (9.3)
Baseline severe asthma exacerbation history within the prior year	n	383	585	602	590	2160
	Mean	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6
	SD	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0	0	0
	Max	4	4	4	4	4

表 7　　組入れ時の喘息特性（LOGOS 試験、Efficacy Set）

	Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 383	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 585	BFF MDI 320/9.6 µg N = 602	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 590	Total N = 2160
Any allergy						
None	n (%)	177 (46.2)	294 (50.3)	278 (46.2)	269 (45.6)	1018 (47.1)
Respiratory allergies	n (%)	120 (31.3)	164 (28.0)	165 (27.4)	181 (30.7)	630 (29.2)
Non-respiratory allergies	n (%)	47 (12.3)	68 (11.6)	87 (14.5)	76 (12.9)	278 (12.9)
Respiratory and non-respiratory allergies	n (%)	38 (9.9)	55 (9.4)	70 (11.6)	64 (10.8)	227 (10.5)
Missing	n (%)	1 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.3)	0	7 (0.3)
Nasal polyps						
Yes	n (%)	27 (7.0)	40 (6.8)	46 (7.6)	35 (5.9)	148 (6.9)
No	n (%)	356 (93.0)	545 (93.2)	555 (92.2)	555 (94.1)	2011 (93.1)
Missing	n (%)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)

n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N Number of subjects in treatment group.

Source: LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 16

2.7.6.2.5.2.2 有効性

有効性評価項目について、米国、EU、中国アプローチの結果を記載した。補助的な位置づけで実施した日本アプローチの結果については 2.7.3 項及び 2.5 項を参照のこと。

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に対して、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg、BFF MDI、又は Symbicort pMDI を可変期間（24～52 週間）投与したときの有効性について、以下の結論を得た。

特に断りのない限り、中間事象は Primary Strategy を用いた結果を示した。

米国アプローチ

主要評価項目

- Week 24 の 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、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善し、BFF MDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の優越性が示された（最小二乗［LS］mean の差=0.134 L［95% CI：0.093～0.175］、$p < 0.001$）。
  - FEV_1 $AUC_{0\text{-}3}$ のベースラインからの変化量について、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の傾向であり、名目上有意な差が認められた。
- BGF MDI と BFF MDI の比較において、欠測データがあっても主要解析の結果が頑健であることが感度分析で確認された。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。なお、一部の部分集団では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。

副次評価項目

- Week 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ついて BFF MDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善したことから（LS mean の差=0.107 L［95% CI：0.068～0.147］、$p < 0.001$）、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。また、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）。
  - 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、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と BFF MDI 群の比較でも同様の傾向であり、名目上有意な差が認められた。
  - 効果発現は、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群で名目上有意な改善を示した。
- 喘息コントロール及び健康関連の Quality of Life（HRQoL）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は、すべての投与群で高かった。Week 24 における 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。
  - 喘息コントロール及び HRQoL の評価における 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。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 群と比較し、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）。
  - 重度の喘息増悪の年間発現率について、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の傾向であった。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率、Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率、重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。
- 喘息コントロール及び HRQoL の評価項目（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12）の結果は一貫しており、個々の試験結果が裏付けられた。

EU アプローチ

主要評価項目

- 24 週間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ついて、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善し、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された（LS mean の差=0.097 L［95% CI：0.070～0.123］、$p < 0.001$）。
  - 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、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果と一貫しており、統計学的に有意な差が認められた。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

副次評価項目

- 24 週間における FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善したことから（LS mean の差=0.112 L［95% CI：0.087～0.138］、$p < 0.001$）、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された。また、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）。
  - FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果でも同様の傾向が認められた。
  - BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意な速やかな効果発現が認められた。

- 重度の喘息増悪の発現率は、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で数値的に低かった（率比=0.923［95% CI：0.767～1.111］、p=0.399）。
  - 重度の喘息増悪の発現率について、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群でも同様の結果が認められた。
- 喘息コントロール及び HRQoL 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は、すべての投与群で高かった。24 週間における BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較では、統計学的に有意な差は認められなかったが、ACQ-7 で名目上有意であった。
  - 喘息コントロール及び HRQoL の評価における BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と BFF MDI 群及び Symbicort pMDI の併合群の比較では、統計学的に有意な差は認められなかった。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に低下し、BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された（率比=0.855［95% CI：0.757～0.966］、p=0.012）。
  - 重度の喘息増悪の年間発現率について、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と BFF MDI 及び Symbicort pMDI の併合群の比較結果と同様であり、統計学的に有意な差が認められた。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率、Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率、重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。
- 喘息コントロール及び HRQoL の評価項目（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12）の結果は一貫しており、個々の試験結果が裏付けられた。

中国アプローチ

主要評価項目

- 24 週間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ついて、Symbicort pMDI 群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群で統計学的に有意に改善し、Symbicort pMDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された（LS mean の差 =0.091 L［95% CI：0.060～0.121］、$p < 0.001$）。

– 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、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果と同様の傾向であり、統計学的に有意な差が認められた。

- BGF MDI と Symbicort pMDI の比較において、欠測データに対して主要解析の結果が頑健であることが感度分析で確認された。
- 事前に規定した有効性の部分集団間で、改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では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。

副次評価項目

- 24 週間における FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について Symbicort pMDI 群と比較して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に改善したことから（LS mean の差=0.105 L［95% CI：0.075～0.134］、$p < 0.001$）、Symbicort pMDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された。また、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）。
  – FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量について、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果と同様であり、統計学的に有意な差が認められた。
  – BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群で統計学的に有意な速やかな効果発現が認められた。
- 喘息コントロール及び HRQoL 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は、すべての投与群で高かった。BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 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、ACQ-7 で名目上有意であった。
  – 喘息コントロール及び HRQoL の評価における BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 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、AQLQ(s)+12 で名目上有意であった。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率は、Symbicort pMDI 群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で統計学的に有意に低下し、Symbicort pMDI 群に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の優越性が示された（率比=0.817［95% CI：0.712～0.939］、p=0.004）。
  – 重度の喘息増悪の年間発現率について、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と Symbicort pMDI 群の比較結果と同様であり、統計学的に有意な差が認められた。
- BGF MDI と Symbicort pMDI の比較において、欠測データに対して主要併合解析の結果が頑健であったことが感度分析で確認された。
- 事前に規定した有効性の部分集団間では改善に顕著な差は認められなかった。一部の部分集団では信頼区間が大きかったことから、結果の解釈に注意を要する。

併合副次評価項目

- 喘息増悪を解析する併合副次評価項目（ベースラインの FEV_1 が正常予測値の 55%以下の患者における重度の喘息増悪の発現率、Visit 1 前 12 カ月間に 1 回以上の重度の喘息増悪歴を有する患者における重度の喘息増悪の発現率、重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。
- 喘息コントロール及び HRQoL の評価項目（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12）の結果は一貫しており、個々の試験結果が裏付けられた。

非劣性アプローチ

中間事象は Principal Stratum を用いた結果を示した。

主要評価項目

- 24 週間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、95% CI の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-100 mL）を超えた（LS mean の差=-0.009 L［95% CI：-0.043～0.026］）ことから、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対して非劣性を示すことが確認された。

副次評価項目

- 24 週間における FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量において、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対する非劣性を示した（LS mean の差=-0.010 L［95% CI：-0.043～0.022］）。
- BFF MDI 群及び Symbicort pMDI 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）。
- 24 週間における喘息コントロール及び HRQoL（ACQ-7、ACQ-5、及び AQLQ(s)+12 により測定）のレスポンダーの割合の評価において、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対する非劣性を示した。St. George’s Respiratory Questionnaire（SGRQ）では、95% CI の下限値が事前に規定した非劣性マージンを下回った。

併合主要評価項目

- 重度の喘息増悪の年間発現率において、BFF MDI 群は Symbicort pMDI 群に対する非劣性を示した（率比=0.906［95% CI：0.766～1.071］）。

併合副次評価項目

- 喘息増悪の併合副次評価項目（重度の喘息増悪の初回発現までの時間、中等度／重度の喘息増悪の発現率、及び中等度／重度の喘息増悪の初回発現までの時間）の結果は一貫しており、主要併合解析の結果が裏付けられた。

2.7.6.2.5.2.3 安全性

BGF MDI と BFF MDI 又は Symbicort pMDI との比較

- 全体として、コントロール不良な喘息患者における BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 又は BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは BFF MDI 及び Symbicort pMDI と同様であった。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。
- On-treatment 期に発現した有害事象、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 群又は Symbicort pMDI 群との間で概ね同程度であった（表 8）。
- 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は上気道感染（表 9）、重篤な有害事象は喘息であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群と BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 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。
- ランダム化後に死亡に至った重篤な有害事象が 7 例に認められた。死亡に至った重篤な有害事象（基本語）の発現状況に投与群間で一定の傾向は認められなかった。
- 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、BFF MDI 群又は Symbicort pMDI 群と比較し、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群でやや高かった。しかし、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で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。
- ICS、LAMA、及び LABA の使用に関連する新たな有害事象又は予測できない有害事象は認められなかった。全体として、BGF MDI320/28.8/9.6 μg 群のグリコピロニウムに関連する有害事象の発現割合は低かった。
- BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群での MACE（主要心血管イベント）及び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、投与群間で概ね同程度であった。BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群では、他の投与群と比較して、新たな又は予測できない心血管系の安全性所見は認められなかった。
- BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群では、臨床検査値、バイタルサイン、及び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 群又は Symbicort pMDI 群の結果と一貫していた。また、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群では、on-treatment 期に血液学的検査、血液生化学検査、推算糸球体濾過量（eGFR）、バイタルサイン、又は心電図の結果に予測できない異常は認められなかった。

BFF MDI と Symbicort pMDI との比較

- BFF MDI の安全性プロファイルは Symbicort pMDI と同等であり、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。

表 8 有害事象の概要：On-treatment 期（LOGOS 試験、Safety Set）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 384		BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 585		BFF MDI 320/9.6 µg N = 604		Symbicort pMDI 320/9 µg N = 594		Total N = 2167	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AE	235	(61.2)	321	(54.9)	357	(59.1)	352	(59.3)	1265	(58.4)
Any SAE	31	(8.1)	41	(7.0)	49	(8.1)	36	(6.1)	157	(7.2)
Any SAE with outcome death	0		1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	5	(0.2)
Any AE leading to discontinuation of IP	5	(1.3)	7	(1.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	16	(0.7)
Any possibly related AE [a]	27	(7.0)	45	(7.7)	30	(5.0)	28	(4.7)	130	(6.0)
Any possibly related SAE [a]	2	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	2	(0.3)	8	(0.4)

[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 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.

IP Investigational product; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.

Source: LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 56

表 9　　よく見られた有害事象（いずれかの BGF MDI 群で発現割合が 3%以上）（BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で見られた有害事象［基本語］の発現割合降順）：On-treatment 期（LOGOS 試験、Safety Set）

				sb yrs	AEs per 100	Comparison with BFF MDI 320/9.6 μg		Comparison with Symbicort pMDI 320/9 μg	
Preferred Term (MedDRA version 27.1)	Group	n	(%)	at risk	sb yrs	Risk diff	95% CI	Risk diff	95% CI
上気道感染	BGF 320/14.4/9.6 N = 384	58	(15.1)	337.4	17.19	-2.66	-8.60, 3.54	-0.12	-5.82, 5.91
	BGF 320/28.8/9.6 N = 585	74	(12.6)	474.2	15.60	-4.24	-9.73, 1.14	-1.71	-6.94, 3.49
	BFF 320/9.6 N = 604	93	(15.4)	468.6	19.85			2.53	-2.98, 8.12
	Symbicort 320/9 N = 594	83	(14.0)	479.4	17.31				
上咽頭炎	BGF 320/14.4/9.6 N = 384	46	(12.0)	344.3	13.36	2.92	-1.75, 8.04	0.93	-3.94, 6.17
	BGF 320/28.8/9.6 N = 585	62	(10.6)	471.9	13.14	2.70	-1.66, 7.18	0.71	-3.85, 5.32
	BFF 320/9.6 N = 604	51	(8.4)	488.7	10.44			-1.99	-6.33, 2.28
	Symbicort 320/9 N = 594	61	(10.3)	490.8	12.43				
ＣＯＶＩＤ－１９	BGF 320/14.4/9.6 N = 384	29	(7.6)	353.8	8.20	0.49	-3.31, 4.63	0.63	-3.14, 4.75
	BGF 320/28.8/9.6 N = 585	43	(7.4)	484.0	8.89	1.18	-2.49, 4.91	1.32	-2.31, 5.03
	BFF 320/9.6 N = 604	38	(6.3)	493.1	7.71			0.14	-3.37, 3.67
	Symbicort 320/9 N = 594	38	(6.4)	502.0	7.57				
頭痛	BGF 320/14.4/9.6 N = 384	14	(3.6)	362.4	3.86	2.30	0.16, 5.05	-0.25	-2.94, 2.72
	BGF 320/28.8/9.6 N = 585	17	(2.9)	498.9	3.41	1.84	-0.11, 4.06	-0.70	-3.23, 1.78
	BFF 320/9.6 N = 604	8	(1.3)	511.0	1.57			-2.55	-4.88,-0.51
	Symbicort 320/9 N = 594	21	(3.5)	510.9	4.11				

BGF and BFF treatments are MDI treatments in 'μg'. Symbicort is a pMDI treatment in 'μg'.

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.

The time at risk on treatment is defined as the time from date of first dose of study medication after randomisation to the date of first 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 frequency on Preferred Term level in BGF 320/28.8/9.6 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.

The risk differences are based on the Miettinen and Nurminen method comparing the difference in AEs per 100 subject years between treatment groups. A risk difference below 0 favors study drug.

CI Confidence interval; n Number of subjects in analysis; N Number of subjects per treatment group; IP Investigational product; sb subject.

Source: LOGOS 試験の治験総括報告書 Table 57

2.7.6.2.5.3 結論

- 米国、EU、及び中国の異なる承認アプローチにおいて、肺機能の主要評価項目に関し、すべての ICS/LABA 対照薬（BFF MDI 又は Symbicort pMDI）に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群の優越性が示された。
  - BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群と ICS/LABA 対照薬の比較結果は、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 群と ICS/LABA 対照薬の比較結果と同様の傾向であった。
  - 肺機能及び喘息増悪を評価する副次評価項目並びに併合解析でも一貫した有効性が認められ、主要評価項目で認められた BGF MDI 投与のベネフィットが裏付けられた。
- コントロール不良な喘息患者に対する BGF MDI の投与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。本試験の安全性データでは、BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 µg の安全性プロファイルに、BFF MDI 及び Symbicort pMDI と比較し、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- BFF MDI は、SGRQ を除くすべての非劣性有効性評価項目において、Symbicort pMDI に対して非劣性を示した。BFF MDI の安全性プロファイルは Symbicort pMDI と同等であり、新たな又は予期できない安全性所見は認められなかった。