

審議結果報告書

平成 25 年 8 月 7 日
医薬食品局審査管理課

- [販売名] フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 125 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用、同 125 エアゾール 120 吸入用
- [一般名] フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
- [申請者名] 杏林製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 9 月 25 日

[審議結果]

平成 25 年 7 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は再審査期間は 6 年、製剤は毒薬又及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 7 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 125 エアゾール 56 吸入用、 同 50 エアゾール 120 吸入用、同 125 エアゾール 120 吸入用
[一 般 名]	フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者 名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 25 日
[剤形・含量]	1 回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸 塩水和物を 50 μg /5 μg 又は 125 μg /5 μg 含有する定量噴霧式吸入剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 7 月 10 日

[販 売 名] フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 125 エアゾール 56 吸入用、
同 50 エアゾール 120 吸入用、同 125 エアゾール 120 吸入用

[一 般 名] フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物

[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 25 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、高用量投与患者及び高齢患者における安全性、長期投与時の安全性、 β_2 刺激薬及び吸入ステロイド薬に関連する有害事象、喘息関連死の発現リスク等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

[用法・用量] 通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール (フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg) を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。

なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール (フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg) を 1 回 2~4 吸入、1 日 2 回投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 125 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用、同 125 エアゾール 120 吸入用
[一 般 名]	フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者 名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 25 日
[剤形・含量]	1 回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 50 µg/5 µg 又は 125 µg/5 µg を含有する定量噴霧式吸入剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)
[申請時用法・用量]	<フルティフォーム 50 エアゾール> 通常使用し、成人には、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。 <フルティフォーム 125 エアゾール> 症状に応じ使用し、成人には、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。 1 日の最高量は、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 1 日 1000 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 1 日 40 µg とし、1 回 4 吸入、1 日 2 回投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、ステロイド薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、「フルチカゾン」）及び長時間作用性 β₂ 刺激薬（以下、「LABA」）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（以下、「ホルモテロール」）を有効成分とし、英国 SkyePharma 社により開発された喘息治療配合剤（加圧式定量噴霧式吸入剤、pMDI）である。

本邦において、フルチカゾンは、単剤の吸入剤（フルタイド 50 µg エアゾール 120 吸入用他）が気管支喘息に係る効能・効果で 1998 年に承認されており、サルメテロールキシナホ酸塩（以下、「サルメテロール」）との配合吸入剤（アドエア 100 ディスカス 28 吸入用他、以下、「アドエア」）が気管支喘息に係る効能・効果で 2007 年に承認されている。また、ホルモテロールは、単剤の吸入剤（オーキシス 9 µg タービュヘイラー28 吸入）が慢性閉塞性肺疾患に係る効能・効果で 2012 年に承認

されており、ブデソニドとの配合吸入剤（シムビコートタービューヘイラー30 吸入他、以下、「シムビコート」）が気管支喘息に係る効能・効果で2009年に承認されている。

気管支喘息の治療においては、気管支局所の炎症を制御し発作の発現を予防することが重要であり、吸入ステロイド薬（ICS）による治療が基本とされている。長時間作用性の気管支拡張薬であるLABAはICSで十分な効果が得られない場合に使用することが推奨されており、LABAの単独使用は、喘息の増悪、喘息死リスクの懸念が指摘されていることからICSと併用することが必須とされている（喘息予防・管理ガイドライン2009）。ICS/LABA配合剤は、定期使用を要する気管支喘息患者においては利便性が高く、アドヒアランスの向上やLABAの単独使用の防止にもつながることから、喘息予防・管理ガイドライン2009においても使用が推奨されている。気管支喘息を効能・効果として本邦で市販されているICS/LABA配合剤として、フルチカゾン/サルメテロール配合剤（アドエア）及びブデソニド/ホルモテロール配合剤（シムビコート）があるが、ホルモテロールはサルメテロールよりも気管支拡張効果の発現が早く、用量反応性を示すことが報告されていること（久米裕昭ら、アレルギー・免疫. 16:1604-1614, 2009、Naline E et al. *Eur Respir J.* 7: 914-920, 1994、Palmqvist M et al. *Eur Respir J.* 10: 2484-2489, 1997.）、またフルチカゾンはブデソニドよりも強力な抗炎症作用を有することが報告されていること（Nielsen LP et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 2053-2057, 2000、Barnes NC et al. *Respir Med.* 92: 95-104, 1998）等から、両剤の配合により気管支喘息治療に新たな選択肢を提供することを目的として、本剤の開発が行われた。

海外において、本剤は2013年4月現在、気管支喘息の効能で欧州等、20カ国で承認されている。米国では2013年4月現在承認申請中である。なお、本剤は、欧州ではMundipharma社、米国ではAbbott社（2010年よりSkyePharma社に変更）により製造販売承認申請されている。

本邦において、本剤の臨床開発は申請者である杏林製薬株式会社により2000年より開始され、今般、国内臨床試験等に基づき、新医療用配合剤として製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル）

原薬のフルチカゾンは、[REDACTED]により、MF登録番号[REDACTED]として原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている。

1) 特性（一般特性）

原薬は白色～ほとんど白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、旋光度、粒子径、アモルファス含量について検討されている。原薬の結晶形は[REDACTED]であり、その他の結晶形は本製造工程からは認められていない。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル法<IR>、液体クロマトグラフィー<HPLC>）、比旋光度、強熱残分、水分、純度試験（類縁物質<HPLC>、残留溶媒

<ガスクロマトグラフィー [GC] >)、粒子径、微生物限度試験及び定量法 (HPLC) が設定されている。

(2) 原薬 (ホルモテロールフマル酸塩水和物)

原薬のホルモテロールは、日本薬局方収載品であり、[] により、MF 登録番号 [] として MF に登録されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 回当たりの噴霧表示量がフルチカゾン 50 µg 及びホルモテロール 5 µg、又はフルチカゾン 125 µg 及びホルモテロール 5 µg の加圧式定量噴霧式吸入剤である。製剤には、クロモグリク酸ナトリウム、無水エタノール、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン (HFA227) が添加剤として含まれる。噴射剤である HFA227 に有効成分を懸濁した液が、[] mL のアルミニウム製エアゾール用キャニスターに加圧充填されている。1 噴霧当たりの噴霧容量が [] µL である定量バルブがキャニスターに圧着されている。また、残量が表示されるドーズインジケータ付きアクチュエーターが装着されている。

2) 製造方法

製剤は、[]、[]、[]、包装・表示、保管及び試験工程により製造される。なお、[]、[]、[] が重要工程に設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (容器及び内容物の外観)、確認試験 (HPLC)、純度試験 (類縁物質 <HPLC>)、[]、[]、[]、送達量均一性試験、[]、[]、微粒子量試験、[] 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	製剤		基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	50 エアゾール	120 吸入用	パイロット 1 ロット	25°C	60%RH	アルミラミネート袋包装	24 ヶ月
		56 吸入用	実生産 4 ロット				24 ヶ月
加速試験	50 エアゾール	120 吸入用	パイロット 1 ロット、実生産 4 ロット	40°C	75%RH		6 ヶ月
		56 吸入用	実生産 3 ロット				6 ヶ月
長期保存試験	125 エアゾール	120 吸入用	パイロット 1 ロット、実生産 5 ロット	25°C	60%RH		24 ヶ月
		56 吸入用	実生産 3 ロット				24 ヶ月
加速試験	125 エアゾール	120 吸入用	パイロット 1 ロット、実生産 5 ロット	40°C	75%RH		6 ヶ月
		56 吸入用	実生産 3 ロット				6 ヶ月

使用時を想定した未包装品の安定性が検討されている。50 エアゾール製剤 120 吸入用及び 125 エアゾール製剤 120 吸入用を長期保存試験条件下（0、6、12 又は 24 ヶ月間）で保存した後に、アルミラミネート袋から取り出し、さらに 30°C/65%RH で 3 ヶ月間保存した際の安定性を検討した結果、理化学的及び製剤学的特性に大きな変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、アルミラミネート袋に包装し室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の噴霧性能について

機構は、製剤の 1 噴霧当たりの有効成分の噴霧量、送達量及び微粒子量等に関する提出された資料から、本剤は適切な定量噴霧性能を有していることを確認し、製剤の製造方法及び規格により適切に管理されているものと判断した。

(2) 新添加剤について

製剤には、いずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤であるクロモグリク酸ナトリウム (DSCG) が使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、DSCG は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性等について

DSCG は気管支喘息を適応症として承認されている pMDI 製剤（インターエアロゾル 1 mg）の有効成分の一つであることから、申請者は本剤に添加される DSCG の用量での安全性及び有効性への影響について以下のとおり説明している。

本剤の申請用量における DSCG の 1 回最高吸入量は [] mg、1 日最高投与量は [] であり、「インターエアロゾル 1 mg」の 1 日最低投与量 4 mg と比較して約 [] と低いこと、DSCG の主な作用の一つであるマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制作用を示す濃度は、0.5~1 µmol/L 以上と報告されており (Kusner EJ et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 184: 41-46, 1973, Garland LG et al. *Br J Pharmacol.* 50: 137-143, 1974, Theoharides TC et al. *Science.* 207: 80-82, 1980)、ヒト肺内における濃度¹は、「インターエアロゾル 1 mg」1 回吸入量 (2 mg) では 1 mg/kg (2 µmol/L) であるのに対して、本剤の 1 回最高吸入量 [] mg) では [] mg/kg (約 [] µmol/L) と推定され、薬理作用を示すとされる 0.5 µmol/L を下回ることから、本剤に含まれる DSCG は薬理作用を示さないと推測される。また、DSCG を含む

¹ ラットに DSCG 溶液を気管内投与した場合、1 時間後の肺中に投与量の 51%が存在すると報告されている (Moss GF et al. *Tox App Pharmacol.* 17: 699-707, 1970) ことを踏まえ、ヒトにおいても吸入 1 時間後に投与量の約 50%存在することとし、ヒトの肺重量は約 1.1 kg とされることから算出された。

本剤と DSCG を含まないフルチカゾン単剤及びホルモテロール単剤の併用投与を比較した海外臨床試験 (FLT3505 試験) における安全性及び有効性は類似していたことから、本剤に添加される DSCG の用量において、有効性及び安全性に影響が生じる可能性は低いと考える。

機構は、DSCG は本剤に添加される用量 (1 日最高投与量は ng) において有効性に影響を及ぼさず、安全性上も特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

安全性薬理試験として、本剤の心血管系及び呼吸器系に対する影響が検討された。

(1) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1)

雄性イヌ (各群 4 例) に本剤 (フルチカゾン/ホルモテロール、以下同順) pMDI 0/0、36.8/1.27、86.1/2.90、247.3/9.82 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、又はホルモテロール pMDI 8.79 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を単回吸入投与したときの心血管系及び呼吸器系に対する影響が検討された。本剤の用量依存的に収縮期、拡張期及び平均血圧の低下、心拍数増加、P-Q 間隔短縮が認められ、すべての本剤群で QTcV 延長が認められた。中用量群 2/4 例で単形性の心室性期外収縮を示す波形、高用量群 2/4 例で心室性期外収縮の心室性頻脈への進行、ホルモテロール群 1/4 例で二形性の心室性期外収縮が認められた。高用量群及びホルモテロール群でカリウムイオンの血漿中濃度が低下した。本剤群及びホルモテロール群で、投与終了時及び投与 2 時間後の一回換気量及び分時換気量が増加した。中用量及び高用量群で、鼻漏等の臨床徴候が吸入暴露中又は直後に認められた。

申請者は、心血管系に対する作用はホルモテロール等の LABA の既知の作用であり、呼吸器系に対する作用はホルモテロールの β_2 刺激作用による気管支拡張作用に、鼻漏等の症状はホルモテロールの β_2 刺激作用による鼻部の局所血管拡張に起因すると考えられ、いずれの所見もホルモテロール群で同様の頻度で認められたことから、フルチカゾン併用による増強作用はないと考える旨を説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された薬理試験成績について、フルチカゾンとホルモテロールの併用による新たな問題は示唆されていないものと判断した。

申請者は、フルチカゾンとホルモテロール併用の薬理的な意義について、公表文献より以下のよう
に考察している。

ステロイド薬は、 β_2 受容体の mRNA の発現誘導を介した受容体の増加により β_2 刺激薬の作用を増強することが報告されている (Barnes PJ et al. *Eur Respir J.* 19: 182-191, 2002、Mak JCW et al. *Am J Physiol.* 268: L41-46, 1995、Collins S et al. *J Biol Chem.* 263: 9067-9070, 1988、Schramm CM et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 292: 280-287, 2000)。また、 β_2 刺激薬は、グルココルチコイド受容体複合体の核内移行を促進させ転写活性を促進することにより、ステロイド薬の作用を増強することが報告されている (Barnes PJ et al. *Eur Respir J.* 19: 182-191, 2002)。

フルチカゾン及びホルモテロールの併用については、ヒト気管上皮細胞株 (BEAS-2B) を用いた試験において、フルチカゾンにより誘導された GRE (glucocorticoid response element、グルココルチコイド応答配列) 依存性転写活性が、ホルモテロールにより増強されたとの報告 (Kaur M. et al. *Mol Pharmacol.* 73: 203-214, 2008)、気道細胞上にグルココルチコイド感受性の電位依存性有機陽イオントランスポーター3 (OCT3) の mRNA が高発現しており、ヒト気道の初代培養細胞においてホルモテロールの取り込みがフルチカゾンにより阻害されたことから、フルチカゾンはホルモテロールの作用持続に寄与する可能性があるとの報告 (Horvath G et al. *J Allergy Clin Immunol.* 120: 1103-1109, 2007) がある。

以上を踏まえると、フルチカゾンとホルモテロールの併用により、喘息治療に対して高い有効性を示すことが期待される。

機構は、既存の公表文献等により得られている知見を踏まえれば、フルチカゾンとホルモテロールの配合について薬理的な意義は認められるものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布及び排泄に関する資料として、ラット、イヌ及びウサギにおける吸入投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、フルチカゾン、ホルモテロール及びホルモテロールの標識体 (^3H 標識体) が用いられた。血漿中フルチカゾン及びホルモテロールは液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) (定量下限: フルチカゾン 100 pg/mL<ラット>、20 pg/mL<イヌ>、58 pg/mL<ウサギ>、ホルモテロール 25 pg/mL<ラット>、5 又は 10 pg/mL<イヌ及びウサギ>) により、放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) (定量下限: バックグラウンド値の 2 倍) により、組織中放射能は全身オートラジオグラフィーにより測定された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収

1) ホルモテロール反復投与試験 (トキシコキネティクス) (4.2.3.2-1~3、9)

ホルモテロールの反復投与試験として、ラット 14 日間、イヌ 13 週間及び 39 週間鼻部吸入投与試験においてトキシコキネティクスが検討され、血漿中ホルモテロールの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。いずれの動物種においても、 C_{\max} 及び AUC_t は用量の増加に伴い増加し、明らかな性差は認められなかった。ラットでは 14 日目の pMDI 群の暴露量が投与 1 日目と比較して低下する傾向が認められ、ドライパウダー吸入器 (DPI) 群では増加していたこと、また、イヌ 13 週間吸入投与においても、pMDI 群及び DPI 群ともに投与 1 日目よりも投与 13 週で暴露量が低下する傾向が認められたことについて、イヌ 39 週間吸入投与試験ではすべての投与群で最終投与日の暴露量が投与 1 日目よりも増加したことから、吸入時のばらつきや噴霧気相中薬物濃度の日間変動による影響と推察されている。

表2 ラット及びイヌにホルモテロールを吸入投与したときの血漿中ホルモテロールの薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	デバ イス	投与量 ^{d)} ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	性	投与1日目		最終投与日	
					C_{max} (pg/mL)	AUC_t ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} (pg/mL)	AUC_t ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
					ラット ^{a)}	14日間	pMDI	29
				雌	988	3683	384	1568
			112	雄	1567	6358	1170	3908
				雌	1696	7510	1241	4398
			311	雄	4486	15014	2411	8654
				雌	6533	21518	3600	12410
		DPI	318	雄	1951	7369	3044	11030
				雌	2347	9047	3438	12101
イヌ ^{b)}	13週間	pMDI	1.46	雄	96.9	250	68.2	216
				雌	201	399	73.3	201
			7.74	雄	759	1208	492	825
				雌	694	1059	486	1684
			21.90	雄	3838	5964	1036	1845
				雌	2861	5437	954	2388
		DPI	20.26	雄	3879	5326	1157	1812
				雌	5968	6864	1004	1503
イヌ ^{c)}	39週間	pMDI	1.47	雄	156	840	480	3874
				雌	146	399	683	4498
			7.36	雄	601	1559	1148	5789
				雌	598	1126	727	3890
			19.34	雄	2126	4449	3129	9910
				雌	2724	4887	1872	7687

C_{max} : 最高血漿中薬物濃度、 AUC_t : 時間0から時間tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) 雌雄各3例、b) 雌雄各4又は6例、c) 雌雄各4又は6例、d) 空気中の薬物濃度をHPLCで測定し、噴霧気相中薬物濃度 \times 単位時間呼吸量 \times 吸入時間として算出

2) フルチカゾン/ホルモテロール反復投与試験 (トキシコキネティクス) (4.2.3.2-4~8、4.2.3.5.2-2、5)

フルチカゾン/ホルモテロールの反復投与試験として、ラット及びイヌの14日間及び13週間、妊娠ラット及び妊娠ウサギの鼻部吸入投与試験においてトキシコキネティクスが検討され、血漿中フルチカゾン及びホルモテロールの薬物動態パラメータは表3のとおりであった。いずれの動物種においても、 C_{max} 及び AUC_t は用量の増加に伴い増加し、明らかな性差は認められなかった。イヌ13週間吸入投与において、血漿中フルチカゾン及びホルモテロール濃度は、フルチカゾン/ホルモテロール併用投与時では投与1日目よりも投与13週のほうが C_{max} 及び AUC_t ともに高かったが、フルチカゾン及びホルモテロール単独投与時は投与1日目のほうが高かった。また、投与1日目のフルチカゾン及びホルモテロール単独投与時における C_{max} 及び AUC_t は併用時よりも低い傾向が認められたが、投与13週では大きな違いは認められなかった。

表3 ラット、ウサギ及びイヌにフルチカゾン/ホルモテロールを吸入投与したときの
血漿中フルチカゾン及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	デバイス	フルチカゾン/ホルモテロール投与量 ^{e)} ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	性	フルチカゾン				ホルモテロール						
					投与1日目		最終投与日		投与1日目		最終投与日				
					C_{\max} (pg/mL)	AUC_t ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)									
ラット ^{a)}	13週間	pMDI	10/1.0	雄	163	352	101	367	<LLQ	n.r.	31.6	29.1			
				雌	202	772	174	602	27.2	n.r.	38.1	30.3			
			34/3.5	雄	326	1688	530	1712	59.8	58.1	135	192			
				雌	377	1974	914	3290	90.9	101	231	316			
			97/9.8	雄	947	3822	2120	5270	274	363	656	754			
				雌	919	5006	1842	6423	324	403	709	918			
イヌ ^{b)}	13週間	pMDI	37.7/4.4	雄	150	218	431	1754	85.5	56.7	360	515			
				雌	445	1271	481	1301	401	463	389	445			
			36.5/1.5	雄	177	714	608	4601	39.5	n.r.	103	187			
				雌	141	239	825	4896	21.1	n.r.	256	297			
			0/5.2	雄	-	-	-	-	489	828	163	359			
				雌	-	-	-	-	529	899	319	590			
			58.8/0	雄	988	4257	262	1059	-	-	-	-			
				雌	905	4357	531	2560	-	-	-	-			
			妊娠ラット ^{c)}	12日間(妊娠6日から17日まで)	pMDI	雌	9.7/1.0	213	738	308	367	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
							40.3/4.5	539	2753	914	3904	152	213	142	206
							143/15	1507	7289	3233	18001	560	871	630	1222
			妊娠ウサギ ^{d)}	13日間(妊娠6日から18日まで)	pMDI	雌	1.6/0.16	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
7.9/0.75	n.r.	n.r.					268	313	n.r.	n.r.	71.5	122			
35/4.0	3169	3807					1170	4279	217	256	120	159			

<LLQ: 定量下限未満、n.r.: データなし

a) 雌雄各3例、b) 雌雄各4例、c) 各群3例、d) 各群3例、e) 空気中の薬物濃度をHPLCで測定し、噴霧気相中薬物濃度×単位時間呼吸量×吸入時間として算出

(2) 分布

1) ホルモテロールの組織分布 (4.2.2.3-2)

雄性ラット(各時点3例)に³H標識体(15 $\mu\text{g}/\text{body}$)を単回気道内噴霧投与したとき、放射能は投与後5分で全身に分布し、検討された38組織中10組織で投与後5分に最高値を示し、投与部位である肺及び気管以外では、腎臓、動脈、食道、心臓、甲状腺、副腎、膵臓、肝臓において血液の3倍以上の放射能が検出された。多くの組織では投与後1時間までに最高値を示した。すべての組織において、放射能濃度は速やかに低下したが、投与後48時間まで検出された。また、全身オートラジオグラフィにおいて、投与後5分では、眼球、胃内容物、大脳、小脳、脊髄、精巣及び膀胱中尿を除いた全身で放射能が検出され、気管、肺、腎臓、食道、心臓血及び心臓で高い放射能が検出された。投与後4時間では、小腸内容物において最も高い放射能が検出され、次いで肺、腎臓、気管、副腎、膵臓、下垂体及び膀胱中尿で高い放射能が検出された。投与後48時間では、腎臓及び気管を除き、多くの組織で放射能は極めて低いか検出されなかった。

(3) 排泄

1) ホルモテロールの糞尿中及び呼気中排泄 (4.2.2.3-2)

雄性ラット(各時点3例)に³H標識体(15 $\mu\text{g}/\text{body}$)を単回気道内噴霧投与したとき、投与後168時間までの尿中排泄率(投与量に対する放射能の割合、以下同様)は $40.0\pm 2.6\%$ 、糞中排泄率は $49.4\pm 5.7\%$ 、呼気中排泄率は $0.6\pm 0.2\%$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

<審査の概略>

申請者は、フルチカゾン及びホルモテロールの併用時に薬物相互作用が生じる可能性について、以下のように説明している。

本申請に当たり実施したラット及びイヌにおけるフルチカゾン/ホルモテロール反復投与試験(トキシコキネティクス)において、フルチカゾン又はホルモテロール単剤投与時と比較して、フルチカゾン/ホルモテロール併用投与時の血漿中フルチカゾン及びホルモテロール濃度に大きな差異や変動を示唆する一定の傾向は認められなかった。また、ヒトにおいて、フルチカゾンの主代謝物である 17 β -カルボン酸への代謝にはCYP3A4が関与すると報告されており(Pearce RE et al, *Drug Metab Dispos.* 34: 1035-1040, 2006.)、ホルモテロールの主代謝物はグルクロン酸抱合体であり(Rosenborg J et al. *Drug Metab Dispos.* 27: 1104-1116, 1999)、他にCYP2D6、CYP2C19、CYP2C9及びCYP2A6によりO-脱メチル化されると報告されていること(Cheer SM et al. *Am J Respir Med.* 1: 285-300, 2002)から、フルチカゾンとホルモテロールでは主な代謝経路が異なっている。また、*in vitro*でのヒトにおける血漿タンパク結合率は、フルチカゾンで81~95%(Daniel MJ et al. *基礎と臨床.* 26: 2011-2030, 1992)、ホルモテロールで61~64%であり(Cheer SM et al. *Am J Respir Med.* 1: 285-300, 2002)、いずれも高くない。さらに、海外臨床試験(AG2028-C101試験等)において、フルチカゾン単剤又はホルモテロール単剤投与時と、フルチカゾン/ホルモテロール併用投与時の血漿中フルチカゾン及びホルモテロール濃度に大きな差異は認められなかった。以上を踏まえると、フルチカゾン及びホルモテロールの薬物間相互作用の可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承し、フルチカゾン及びホルモテロールの併用時の薬物動態プロファイルに特段の問題は示唆されていないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ホルモテロールを用いた毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出され、局所刺激性についても評価されている。ホルモテロール/フルチカゾンを用いた毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出され、局所刺激性についても評価されている。なお、反復投与毒性試験の投与初日の結果に基づき単回投与時の毒性は評価されていることから、単回投与毒性試験は実施されていない。

(1) ホルモテロールの反復投与毒性試験

ラットにおける14日間吸入(鼻部)投与毒性試験、並びにイヌにおける91日間吸入(口咽頭)投与及び13及び39週間吸入(鼻部)投与毒性試験が実施された。イヌ39週間吸入(鼻部)投与毒性試験では、無毒性量は7.36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されており、日本人健康成人にフルチカゾン/ホルモテロールを500/20 μg の用量で1日2回7日間吸入投与したときのホルモテロールのAUC及び C_{max} との比較に基づき算出された安全域は、AUCで37~55倍、 C_{max} で23~36倍であった。

なお、げっ歯類を用いた長期反復投与毒性試験は、既存の経口ホルモテロール製剤の承認申請時に実施されていること、吸入投与時の全身暴露量は経口投与時と比較して低いと考えられること、イヌ

13 週間及び 39 週間吸入投与毒性試験では病理組織学変化を伴う心臓への影響は認められていないことから、実施する必要はないと判断されている。

1) ラットにおける 14 日間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 Wistar ラットにホルモテロール pMDI 0(空気)、29、112、311 又はホルモテロール DPI 318 µg/kg/日 が 14 日間鼻部より吸入投与された。全投与群で体重増加量の増加が認められた。血液学的検査値の変化として、pMDI 低用量及び高用量群で好中球数の増加、pMDI 中用量群及び DPI 群で血小板数の減少、pMDI 高用量群でリンパ球数の増加、並びに DPI 群で相対及び絶対網状赤血球数の増加が認められた。生化学的検査値の変化として、全投与群でグルコース値の減少、尿素値の増加が認められ、pMDI 中用量以上の投与群及び DPI 群でクレアチニンの増加、尿量の増加に伴う尿比重の減少及び尿 pH の上昇、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)、ナトリウム及びカリウム濃度の上昇、中性脂肪の減少並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が散見されたが、いずれも検査値の変化は軽度であり、毒性学的な意義がある変化とは判断されていない。剖検所見として、全投与群で心臓重量の増加、pMDI 高用量群で肝臓及び胸腺重量の減少が認められたが、いずれも正常範囲内であり、ホルモテロールに関連のある変化と判断されていない。無毒性量は決定されていない。また、同じ目標投与量 (250 µg/kg/日) である pMDI 高用量群と DPI 群で毒性学的に意義のある差はないと判断されている。

2) イヌにおける 13 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄ビーグル犬に、ホルモテロール pMDI 0 (空気)、1.46、7.74、21.90 又はホルモテロール DPI 20.26 µg/kg/日 が 13 週間鼻部より吸入投与された。用量依存的な心拍数の増加が認められ、pMDI 高用量群及び DPI 群で PQ 及び QT 間隔の短縮が認められたが、いずれも休薬により回復した。血液学的検査値において明らかな変化は認められなかった。生化学的検査値の変化として、pMDI 中用量以上の投与群及び DPI 群でクレアチニン及びカリウム濃度の上昇が認められ、クレアチニン濃度の上昇は pMDI 高用量群及び DPI 群で休薬期においても認められたが、正常範囲内又は片性における変化であったことから、毒性学的な意義がある変化とは判断されていない。剖検所見として、pMDI 高用量群で卵巣重量の減少、病理組織学的所見として、全投与群で胸腺の萎縮、pMDI 中用量以上の投与群及び DPI 群で門脈周囲性にグリコーゲン沈着例の増加が認められたが、いずれも休薬により回復した。なお、胸腺の萎縮は対照 (空気) 群においても認められており、ストレスの増加及び心拍数の増加に起因すると考察されている。生化学的検査値の変化として、pMDI 高用量群及び DPI 群でクレアチニン濃度の上昇が認められた。無毒性量は 1.46 µg/kg/日 と判断されている。

3) イヌにおける 39 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄ビーグル犬に、ホルモテロール pMDI 0 (空気)、1.47、7.36 又は 19.34 µg/kg/日 が 39 週間鼻部より吸入投与された。一般状態、剖検所見及び病理組織学的検査において明らかな変化は認められなかった。用量依存的な心拍数の増加、QT 及び PQ 間隔の短縮、並びに P 波振幅の増大が認められたが、休薬により回復した。投与 1 週目において、高用量群の雄 2/6 例で心拍数の増加に関連した心室性期外収縮/心室性頻脈 (心室性不整脈) が認められたが、投与 13 週以降は認められなかった。血液学的検査値の変化として、全投与群で好酸球数の増加が認められた。生化学的検査値の変化として、

全投与群でカリウム濃度の上昇、中用量以上の投与群でクレアチニン濃度の上昇が認められ、ホルモテロールの薬理作用による変化と考察されている。無毒性量は 7.36 µg/kg/日と判断されている。

(2) フルチカゾン/ホルモテロールの反復投与毒性試験

ラット及びマウスにおける 14 日間及び 13 週間反復吸入（鼻部）投与毒性試験が実施された。

1) ラットにおける 14 日間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 Wistar ラットに、フルチカゾン/ホルモテロール（以下同順）pMDI 0/0（空気）、114/5.9、181/9.36 又は 417/21.9 µg/kg/日 が 14 日間鼻部より吸入投与された。用量依存的な体重増加量の減少が認められ、ステロイド薬の直接的な代謝性作用による変化と考察されている。血液学的検査値の変化として、用量依存的な赤血球数及び単球数の増加、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の上昇、網状赤血球、リンパ球及び好塩基球及び非染色細胞数の減少、並びにトロンボプラスチン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。生化学的検査値の変化として、用量依存的なグルコース、中性脂肪、リン脂質、カリウム、アルブミン及びグロブリン濃度、総蛋白量、アラニン・アミノトランスフェラーゼ活性の上昇、並びにクロール濃度の低下が認められた。血液学的及び生化学的検査値の変化は、β₂ 刺激作用又はステロイド薬による造血系、炭水化物、蛋白及び脂質代謝に対する既知の作用による変化と考察されている。尿検査値の変化として、用量依存的な尿比重の減少及び尿 pH の上昇に伴う尿量の増加が認められ、全投与群で尿蛋白の減少が認められた。剖検所見として、用量依存的な心臓及び肝臓重量の増加、胸腺、副腎及び脾臓重量の減少が認められた。全投与群で副腎束状帯及び骨髄の萎縮、高用量群で副腎球状帯の肥大が認められており、副腎球状帯の肥大は電解質バランスの軽度の不均衡から生じた適応性変化と考察されている。用量依存的に肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大の頻度が増加しており、フルチカゾンの酵素誘導による適応性変化と考察されている。全投与群でリンパ組織におけるリンパ球の欠乏及び皮膚の萎縮性変化が認められ、ステロイド薬の作用による変化と考察されている。中用量以上の投与群で、肺に炎症や実質の損傷を伴わない肺泡マクロファージの凝集が認められたが、毒性学的な意義がある変化とは判断されていない。全投与群の雌で乳腺から分泌物が認められ、軽度のホルモン様作用が示唆された。無毒性量は決定されていない。

2) ラットにおける 13 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

雌雄 Wistar ラットに、フルチカゾン/ホルモテロール（以下同順）pMDI 0/0（空気）、10/1.0、34/3.5 又は 97/9.8 µg/kg/日 が 13 週間鼻部より吸入投与された。用量依存的な摂餌量、体重及び体重増加量の減少が認められたが、いずれも休薬による回復が認められており、ステロイド薬の直接的な代謝作用による変化と考察されている。血液学的検査値の変化として、高用量群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、平均赤血球容積、赤血球分布幅、平均赤血球色素量、ヘモグロビン分布幅及び低分化網赤血球数の軽度な増加、好中球数の中等度の増加、中分化網赤血球数、総白血球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び血小板の減少、並びにトロンボプラスチン時間の軽度な短縮が認められ、リンパ球数の減少を除き休薬により回復が認められた。生化学的検査値の変化として、高用量群でクレアチニン濃度及びクロール濃度の軽度な低下、並びに総ビリルビン、中性脂肪、カリウム及びカルシウム濃度、総蛋白、アルブミン及びグロブリン濃度の上昇が認められ、いずれも休薬により回復が認められた。血液学的検査及び生化学的検査値の変化は、β₂ 刺激作用又はステロイド薬の造

血系、並びに炭水化物、蛋白及び脂肪代謝に及ぼす作用に関連した変化と考察されている。剖検所見として、中用量以上の投与群で下顎及び縦隔リンパ節、甲状腺、胸腺、副腎並びに脾臓重量の減少が認められた。病理組織学的所見として、中用量以上の投与群で下顎及び腸間膜リンパ節並びにパイエル板におけるリンパ組織過形成頻度の減少、下顎リンパ節におけるリンパ組織及び胸腺の萎縮、副腎皮質の脂肪化頻度の減少、副腎皮質の萎縮、脾臓における髓外造血頻度の減少、骨髓における脂肪組織による置換の頻度の増加が認められており、いずれもステロイド薬の薬理作用による変化と考えられている。高用量群で胃腺粘膜のびらん、胃の境界縁上皮の変性及び皮膚の付属器のごく軽度の萎縮が散見され、高用量群の雄 2/10 例で認められた下顎リンパ節の萎縮を除き、休薬により回復が認められた。無毒性量は 10/1.0 µg/kg/日と判断されており、ヒト臨床での暴露量 (KRP108-A101、5.3.3.1-1) と比較し、フルチカゾンでは AUC で 0.3~0.5 倍、C_{max} で 0.7~1.1 倍、肺到達量比²5.2~6.6 倍であり、ホルモテロールでは AUC で 0.3 倍、C_{max} で 1.0~1.2 倍、肺到達量比 12~15 倍であった。

3) イヌにおける 14 日間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄ビーグル犬に、フルチカゾン/ホルモテロール (以下同順) pMDI 0/0 (空気)、79.1/3.90、151.2/7.51 又は 305.8/15.6 µg/kg/日 が 14 日間鼻部より吸入投与された。中用量以上の投与群で体重の減少が認められた。全投与群で、心拍数の増加、QT 及び PQ 間隔の短縮並びに P 波振幅の増大が認められており、β₂ 刺激作用による変化と考察されている。高用量群の雄 1/3 例及び雌 3/3 例で軽度の限局性心筋線維症が認められ、雌 1/3 例で心電図上の S-T 分画の変化を伴う軽度の限局性の心筋壊死、雄 1/3 例で心筋に軽度な限局性の石灰化が認められた。血液学的検査値の変化として、全投与群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、中用量以上の投与群でリンパ球数の減少及び好中球数の増加、高用量群で単球数及び総白血球数の増加が認められた。赤血球及び白血球数の変化は、ステロイド薬による過剰の免疫抑制作用が反映された変化と考察されている。生化学的検査値の変化として、高用量群でクレアチニン値の減少、尿素及び中性脂肪の増加、クロール濃度及びクレアチンキナーゼ活性の低下が認められた。全投与群でアルブミンの増加と関連した総蛋白の増加が認められた。用量依存的なアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められた。剖検所見として、全投与群で肝臓重量の増加、胸腺及び副腎重量の減少が認められた。病理組織学的所見として、用量依存的な肝細胞肥大及び肝細胞のグリコーゲン貯蔵量増加の頻度が増加し、ステロイド薬投与によるグリコーゲン合成の亢進に関連すると考察されている。全投与群で胸腺及びパイエル板のリンパ組織の萎縮、副腎束状帯及び網状帯の萎縮及び多病巣性空胞、用量依存的な皮膚及び付属器の萎縮、並びに胆嚢の粘膜上皮の過形成、高用量群で骨髓における脂肪組織による置換の頻度の増加が認められた。また、ホルモテロールに関連すると考えられる腸間膜リンパ節のうっ血及び出血の発現が用量依存的に認められた。無毒性量は 151.2/7.51 µg/kg/日と判断されている。

4) イヌにおける 13 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-7、4.2.3.2-8)

雌雄ビーグル犬に、フルチカゾン/ホルモテロール (以下同順) pMDI 0/0 (空気)、5.99/0.63、13.11/1.39 又は 48.73/5.40 µg/kg/日 が 13 週間鼻部より吸入投与された。高用量群で心拍数の軽度の増加、QT 及び PQ 間隔の短縮が認められており、β₂ 刺激作用に関連する変化と考察されている。血液学的検査値

² 肺到達量 (肺中濃度) 比 = {投与量/剖検時の平均肺重量} / {ヒト投与量/ヒト肺重量 (1100 g) }

の変化として、高用量群で、好酸球及びリンパ球数の減少、好中球の相対数、非染色細胞数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の増加、平均ヘモグロビン濃度の低下が認められた。生化学的検査値の変化として、中用量以上の投与群で、グルコースの減少、カリウム濃度の上昇、コレステロール及びリン脂質値の増加が認められた。血液学的及び血液生化学的検査値の変化はいずれも休薬により回復が認められた。剖検所見として、全投与群で胸腺、副腎、前立腺及び脾臓重量の減少が認められ、副腎及び前立腺重量の減少を除き休薬により回復が認められた。高用量群で、肝臓、腎臓及び唾液腺重量の増加並びに子宮重量の減少が認められ、唾液腺重量の増加を除き休薬により回復が認められた。肝臓重量の増加は、肝細胞肥大を伴い、胆嚢の粘膜上皮の過形成も認められており、フルチカゾンによる酵素誘導又は胆汁酸塩の変化による適応性変化と考察されている。腎臓及び唾液腺重量の増加は、形態学的変化を伴っておらず、休薬により回復が認められたことから、毒性学的な意義は乏しいと判断されている。前立腺及び子宮重量の変化は、加齢及び外因性のステロイド薬投与による性ホルモンバランスの軽度の変化に関連があると考察されている。病理組織学的所見として、中用量以上の投与群で胸腺及び副腎束状帯の萎縮が認められ、副腎球状帯の過形成も散見された。副腎束状帯の萎縮は、高用量群の雄で休薬期間後においても認められた。高用量群で腸間膜、後咽頭及び気管・気管支リンパ節のリンパ組織過形成の減少、骨髄における脂肪組織による置換の頻度の増加が認められた。高用量群の雄 1/6 例で回復期間終了時に乳頭筋に軽度の石灰化が認められており、過去の心筋壊死に起因すると考察されている。高用量群の雄 1/6 例で回腸粘膜の萎縮が認められたが、ステロイド薬の作用によると考察されている。高用量群の雌 2/6 例で認められた尿路上皮のびまん性過形成は、投与に起因した変化と判断されている。無毒性量は 13.11/1.39 µg/kg/日と判断されており、ヒト臨床での暴露量 (KRP108-A101, 5.3.3.1-1) と比較し、フルチカゾンでは AUC で 0.7~0.9 倍、C_{max} で 1.6~1.8 倍、肺到達量比 4.1~4.4 倍であり、ホルモテロールでは AUC で 0.9~1.2 倍、C_{max} で 4.4~4.9 倍、肺到達量比 10~11 倍であった。

フルチカゾンとホルモテロール間の相互作用による毒性を検討するため、フルチカゾン/ホルモテロール (以下同順) 及び各単剤投与時の毒性が比較検討された。雌雄ビーグル犬に、フルチカゾン/ホルモテロール pMDI 0/0 (空気及び溶媒)、37.7/4.4 又は 36.5/1.5 µg/kg/日、フルチカゾン pMDI 58.8 µg/kg/日又はホルモテロール pMDI 5.2 µg/kg/日が 13 週間鼻部より吸入投与された。ホルモテロール群及びフルチカゾン/ホルモテロール群で、用量依存的な心拍数の増加、QT 及び PQ 間隔の短縮並びに P 波振幅の増大が認められており、β₂ 刺激作用に関連すると考察されている。フルチカゾン群及びフルチカゾン/ホルモテロール群で、好酸球数及びリンパ球数の減少、副腎及びパイエル板の萎縮並びに腸間膜リンパ節のリンパ液欠乏が認められ、体重減少が散見された。全投与群で胸腺の萎縮が認められており、フルチカゾンの免疫系に対する直接的な抑制作用の他に、心拍数の増加により引き起こされる一般的なストレス徴候の可能性があると考察されている。フルチカゾン/ホルモテロール群及びフルチカゾン群で、肝臓の腫大と重量増加を伴う肝細胞におけるグリコーゲン沈着の増加が認められたが、他のステロイド薬でも観察されている変化であり、血液生化学的検査の軽度な変化と関連すると考察されている。フルチカゾン/ホルモテロール投与群で認められた所見は、各単剤群で認められた所見と同等又は各単剤群のほうがより顕著に認められたことから、相互作用による毒性はないと判断されている。無毒性量は 37.7/4.4 µg/kg/日と判断されている。

(3) フルチカゾン/ホルモテロールの生殖発生毒性試験

1) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠 Wistar ラットに、フルチカゾン/ホルモテロール (以下同順) pMDI 0/0、9.7/1.0、40.3/4.5 及び 143/15 µg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで鼻部より吸入投与された。母動物で、用量依存的な摂餌量、体重及び体重増加量の減少が認められた。高用量群で平均胎児重量の減少が認められ、吸収胎児数及び着床後胚損失率の増加が認められたが、正常範囲内であり、投与との関連性は不明確とされている。胎児骨格検査では、高用量群で後頭骨の不完全骨化及び左右距骨の未骨化の発現頻度の増加が認められた。母動物における無毒性量は 9.7/1.0 µg/kg/日であり、ヒト臨床での暴露量 (KRP108-A101、5.3.3.1-1) と比較し、フルチカゾンでは AUC で 0.3 倍、C_{max} で 2.0 倍であり、ホルモテロールでは定量下限未満により暴露量の比較は算出されていない。胎児への影響に関する無毒性量は 40.3/4.5 µg/kg/日と判断されており、ヒト臨床での暴露量 (KRP108-A101、5.3.3.1-1) と比較し、フルチカゾンでは AUC で 3.5 倍、C_{max} で 6.0 倍であり、ホルモテロールでは AUC で 1.9 倍、C_{max} で 4.5 倍であった。

2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-5)

妊娠 Himalayan ウサギに、フルチカゾン/ホルモテロール (以下同順) pMDI 0/0、1.6/0.16、7.9/0.75 又は 35/4 µg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで鼻部より吸入投与された。母動物に対する毒性は認められなかった。用量依存的な吸収胚・胎児数の増加による着床後胚損失率の増加及び胎児重量の減少が認められ、低用量群における吸収胚数の増加 (7.4%) は、正常範囲の最高値 (7.0%) を上回った。中用量以上の投与群では総胎児数、生存胎児数及び胎児重量の低下が認められた。高用量群で雌の胎児割合の増加が認められ、子宮内の雄胎児の毒性学的感受性が亢進したことによる変化と判断されている。高用量群で前肢の彎曲、大泉門の拡張及び頭蓋骨の骨化異常が認められ、用量依存的な胸骨分節の癒合の発現頻度の増加が認められた。高用量群の 4/99 例の胎児で全身性の出血性浮腫が認められ、高用量群の 9/99 例及び中用量群の 1/138 例で口蓋裂が認められた。四肢の骨格検査では、正常範囲内であるものの用量依存的な骨化の遅延が認められており、フルチカゾンに関連した変化と考察されている。母動物における無毒性量は 35/4 µg/kg/日と判断されており、胚・胎児における無毒性量は決定されていない。

<審査の概略>

(1) 生殖発生毒性について

機構は、フルチカゾン、ホルモテロールの各単剤投与時と比較して、併用により胚・胎児に対する毒性が増強される可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットにおいて、フルチカゾン単剤の皮下投与による胚・胎児試験では、着床後胚損失率の増加、胎児重量の減少、外表異常 (矮小体、口蓋裂、臍帯ヘルニア) 及び骨格検査における変化 (椎弓の骨化遅延、椎体数の減少、椎体における変化) が報告され (新保幸太郎ら. *薬理と治療*. 20: 1597-1632, 1992)、ホルモテロール単剤の経口投与による胚・胎児試験では、胎児体重の減少傾向、発育遅延を示す胸骨核の骨化数の減少、基節骨数及び中手骨数の低値並びに後頭骨の骨化不全が報告されており、各剤ともに発育に対する抑制作用が報告されている (佐藤利和. *応用薬理*. 27: 239-249, 1984)。フルチカゾン/ホルモテロールの吸入投与による胚・胎児試験 (4.2.3.5.2-2) では、胎児体重の低値、発育

遅延を示す後頭骨の不完全骨化及び左右距骨の未骨化が認められたが、各単剤で認められた発育抑制を示す変化とほぼ同様であったことから、ラットにおいて併用による胚・胎児発生に対する毒性の増強は示唆されていないと考える。

ウサギにおいて、フルチカゾン単剤の皮下投与による胚・胎児試験では、発育抑制を示す胎児重量の減少、外表異常の頭蓋裂・口蓋裂の発現、臍帯ヘルニア、眼瞼欠損及び胎盤の退色、骨化遅延を示す胸骨分節骨化の低値、頭蓋骨に関する骨化異常等が報告され(江崎洋志ら.薬理と治療 20: 1643-1656, 1992)、ホルモテロール単剤の経口投与による胚・胎児試験では、胎児の低体重傾向又は体重減少、着床数の減少及び生存胎児数の減少、心肥大、大動脈弓及び肺動脈の肥大、浮腫及び短指症、肝臓被膜下嚢胞の発現、平均胎盤重量の軽度の増加、過剰肋骨、胸骨分節の減少及び/又は胸骨分節の非対称/分割を呈した胎児数の増加が報告されている(佐藤利和.応用薬理 27: 251-256, 1984)。フルチカゾン/ホルモテロールの吸入投与による胚・胎児発生試験(4.2.3.5.2-5)では、着床後胚損失率の増加、胎児重量の減少、口蓋裂、全身性の出血性浮腫、大泉門の拡張及び頭頂骨泉門、胸骨の変化、四肢の骨化遅延、頭蓋骨の骨化における種々の異常が認められたが、各単剤で認められた変化とほぼ同様であったことから、ウサギにおいて併用による胚・胎児発生に対する毒性の増強は示唆されていないと考える。しかしながら、フルチカゾン/ホルモテロールの吸入投与による胚・胎児発生試験では胚・胎児に対する無毒性量が決定されなかったことを踏まえて、類薬と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。その他、本申請において提出された毒性試験成績において、フルチカゾンとホルモテロールの併用時の毒性プロファイルに、各単剤と比較し新たな問題は示唆されていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象に本剤を投与した第I相試験(5.3.3.1-1: KRP108-A101)、気管支喘息患者を対象にホルモテロールを投与した第II相試験(5.3.5.1-1: KRP108-A201)の成績が提出された。参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験(5.3.3.1-4: AG2028-C101)、スパーサーの影響を検討した第I相試験(5.3.3.1-5: FLT1503)等の成績が提出された。血漿中フルチカゾン並びにホルモテロール、及び尿中ホルモテロールは液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)により測定された(血漿中フルチカゾン濃度の定量下限: 1.00 pg/mL、血漿中ホルモテロール濃度の定量下限: 0.4 pg/mL、尿中ホルモテロール濃度の定量下限: 0.04 ng/mL)。

なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値±標準偏差で示している。

(1) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人における第I相試験(5.3.3.1-1: KRP108-A101 試験<20●●年●●月>)

日本人健康成人(各群 12 例)を対象とした非盲検非対照試験において、本剤の反復投与時の薬物動態が検討された。本剤(フルチカゾン/ホルモテロール、以下同順) 50/5 µg を 1 回 2 吸入又は 125/5µg

を1回4吸入、1日2回、7日間（投与7日目は朝のみ投与）吸入投与したときの血漿中フルチカゾン及びホルモテロールの薬物動態パラメータは表4のとおりであった。フルチカゾン及びホルモテロールともにC_{max}及びAUCは用量依存的に増加した。血漿中フルチカゾン及びホルモテロールのトラフ濃度の推移より、投与7日目には定常状態に達すると推察されている。

表4 日本人健康成人に本剤を吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	フルチカゾン/ ホルモテロール 投与量 (回)	血漿中フルチカゾン				血漿中ホルモテロール			
		C _{max} (pg/mL)	AUC _τ (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _τ (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
初 回 投 与	100/10 µg	20.5 (26.6)	81.4 (43.9)	0.0833 [0.0833, 0.250]	7.43±2.80	7.49 (48.9)	22.6 (32.2)	0.125 [0.0833, 0.167]	4.63±2.39
	500/20 µg	68.4 (27.5)	368 (39.3)	0.0833 [0.0833, 0.500]	8.29±1.79	22.8 (60.3)	59.6 (41.1)	0.0833 [0.0833, 0.167]	4.54±1.08
7 日 目	100/10 µg	36.6 (28.2)	212 (40.0)	0.0833 [0.0833, 0.0833]	14.2±3.45	12.6 (32.6)	44.0 (14.9)	0.0833 [0.0833, 1.00]	8.96±3.03
	500/20 µg	152 (41.8)	1120 (55.0)	0.0833 [0.0833, 0.500]	16.7±2.98	31.7 (52.8)	106 (29.9)	0.0833 [0.0833, 0.167]	11.6±3.46

幾何平均値 (CV%)、t_{max}は中央値 [範囲]、t_{1/2}は算術平均±標準偏差、各群 12例

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

2) 外国人健康成人における第I相試験 (5.3.3.1-5: FLT1503 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>) <参考資料>

外国人健康成人 (30例) を対象とした非盲検無作為化2期クロスオーバー試験において、スプレー使用が薬物動態に及ぼす影響が検討された。スプレー使用 (スプレー使用群) 又は不使用 (スプレー不使用群) で本剤 250/10 µg (国内未申請製剤) を1回2吸入、単回吸入投与したときの血漿中フルチカゾン及びホルモテロールの薬物動態パラメータは表5のとおりであった。スプレー不使用群に対するスプレー使用群の血漿中フルチカゾンのC_{max}及びAUC_tの幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 125.0 [110.7, 141.1] %及び 129.9 [107.6, 156.8] %、血漿中ホルモテロールのC_{max}及びAUC_tの幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 103.0 [88.4, 120.0] %及び 72.1 [63.6, 81.7] %であった。スプレー使用群における血漿中フルチカゾンのC_{max}及びAUC_tはスプレー不使用群と比べて増加したのに対して、血漿中ホルモテロールのC_{max}はスプレー不使用群と同程度であり、AUC_tは減少した。

表5 外国人健康成人に本剤を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	血漿中フルチカゾン				血漿中ホルモテロール			
	C _{max} (pg/mL)	AUC _t (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _t (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
スプレー使用	32.1±12.5	529±273	1.86±1.03	14.0±3.72	17.0±7.08	60.4±20.8	0.16±0.26	9.46±2.54
スプレー不使用	26.9±11.4	431±233	1.94±1.18	14.5±3.09	17.6±8.09	94.6±48.8	0.61±0.60	10.2±3.61

平均値±標準偏差、25~29例

3) 外国人健康成人における第I相試験 (5.3.3.1-4: AG2028-C101 試験<20●●年●●月>) <参考資料>

外国人健康成人 (24例) を対象とした非盲検無作為化4剤4期クロスオーバー試験において、本剤とフルチカゾン単剤及び/又はホルモテロール単剤吸入投与時の薬物動態が比較検討された。本剤 125/5 µg を1回2吸入 (本剤群)、フルチカゾン (国内未承認製剤) 125 µg を1回2吸入、ホルモテロール (国内未承認製剤) 12 µg を1回1吸入、又はフルチカゾン 125 µg を1回2吸入+ホルモテロ

ール 12 µg を 1 回 1 吸入（併用投与群）、単回吸入投与したときのフルチカゾン及びホルモテロールの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。各単剤群に対する本剤群の血漿中フルチカゾンの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 76.0 [59.8, 96.7]% 及び 69.2 [57.4, 83.3] %、尿中総ホルモテロールの R_{max} 及び Ae_{0-24} の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 64.8 [48.3, 86.9] % 及び 86.1 [70.0, 106] % であった。併用投与群に対する本剤群の血漿中フルチカゾンの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 80.3 [63.3, 102] % 及び 75.5 [62.7, 90.9] %、尿中総ホルモテロールの R_{max} 及び Ae_{0-24} の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 66.9 [50.0, 89.3] % 及び 77.3 [63.0, 94.9] % であった。本剤群のフルチカゾンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は単剤群及び併用投与群と比較して低かった。

表 6 外国人健康成人に本剤、フルチカゾン及び/又はホルモテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (回)	血漿中フルチカゾン				尿中総ホルモテロール (ホルモテロール+グルクロン酸抱合体)			
	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	R_{max} (ng/h)	Ae_{0-24} (ng)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 250/10 µg	37.2±20.7	188±125	0.95±0.50	10.6±5.76	198±175	930±747	2.41±1.73	4.57±1.39
フルチカゾン 250 µg	48.0±22.3	257±127	1.20±0.49	7.71±4.43	-	-	-	-
ホルモテロール 12 µg	-	-	-	-	249±125	997±462	1.63±0.99	4.61±1.80
フルチカゾン 250 µg+ホルモテロール 12 µg	60.3±87.5	279±251	1.44±1.89	6.71±3.09	263±202	1041±403	2.32±1.48	5.34±2.08

平均値±標準偏差、15~24 例

R_{max} : 最高尿中排泄速度、 Ae : 累積尿中排泄量

(2) 気管支喘息患者における検討

1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: KRP108-A201 試験 <2018年11月~2019年11月>)

日本人気管支喘息患者（各群 10~13 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ホルモテロール単剤（本剤と同一の pMDI 吸入器に入ったホルモテロール単剤、以下「KRP-108 ホルモテロール」）の初回投与時の薬物動態が検討された。KRP-108 ホルモテロール 5 µg を 1 回 1、2 又は 4 吸入したときの血漿中ホルモテロール濃度の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 日本人気管支喘息患者にホルモテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (回)	例数	血漿中ホルモテロール				
		C_{max} (pg/mL)	AUC_{inf} (pg·h/mL)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
5 µg	11	2.64±3.26	17.0±15.3 ^{a)}	5.35±6.79	0.89±0.88 ^{d)}	7.2±6.3 ^{c)}
10 µg	10	3.13±2.40	24.0±11.6 ^{b)}	11.0±8.94	0.72±0.65 ^{d)}	4.5±1.8 ^{b)}
20 µg	13	9.71±9.91	59.8±60.3 ^{c)}	26.3±24.9	0.68±0.69	5.0±2.6 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 4 例、b) 5 例、c) 10 例、d) 9 例

投与量に対するホルモテロール及び総ホルモテロール（ホルモテロールとホルモテロールグルクロン酸抱合体の合計）の尿中累積排泄率は表 8 のとおりであり、投与群間でほぼ一定であった。

表 8 日本人気管支喘息患者にホルモテロールを単回吸入投与したときの尿中累積排泄率 (%)

投与量 (/回)	例数	ホルモテロール (0-12h)	総ホルモテロール (0-12h)
5 µg	11	2.88±1.98	4.51±2.63
10 µg	10	4.15±1.94	6.79±3.29
20 µg	13	3.21±1.92	5.73±3.16

平均値±標準偏差

<審査の概略>

(1) スペーサーの使用について

機構は、海外 FLT1503 試験において、スペーサーの使用の有無によりフルチカゾン及びホルモテロールの暴露量に差異が認められた要因、及びスペーサーの使用の有無が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

クロスオーバー試験である FLT1503 試験において、スペーサーの使用によりフルチカゾンの暴露量は増加し、ホルモテロールの暴露量は減少する傾向が認められたことについて、フルチカゾンについては、特にスペーサー不使用時に暴露の小さかった症例でスペーサー使用時には暴露量が増加する傾向が認められたこと、またフルチカゾンは消化管からほとんど吸収されず (Mackie AE et al. *Br J Clin Pharmacol.* 41: 539-542, 1996)、吸入投与時の暴露量はほぼ肺からの吸収に依存すると考えられることを踏まえると、スペーサー使用により肺内沈着率が増加したことで暴露量が増加したと考えられる。一方、ホルモテロールについては、経口投与時の消化管からの吸収は速やかであることが報告されていることから (アトック錠 40 mg アトックドライシロップ 40 mg 医薬品インタビューフォーム)、吸入投与時のホルモテロールの暴露量には肺のみでなく消化管からの吸収も寄与していると考えられ、下気道及び肺に到達しない 5 µm 以上の粒子の多くはスペーサーに沈着するとされていることから (光延 文裕ら. *日内会誌.* 89: 995-1002, 2000)、スペーサー使用時には咽頭及び気管への薬剤の沈着量が減少することにより消化管からの吸収量が減少し暴露量が減少した可能性が考えられる。

患者の重症度が大きく異なる海外第Ⅲ相試験 (スペーサー使用: FLT3501 試験及び FLT3505 試験、スペーサー不使用: SKY2028-3-001 試験、SKY2028-3-002 試験及び SKY2028-3-004 試験) の結果を比較したところ、投与 12 週時の投与前 FEV_{1.0} のベースラインからの変化量 (最小二乗平均 [95% 信頼区間]) は、スペーサー使用時で 0.167 [0.093, 0.241] L、スペーサー不使用時で 0.178 [0.138, 0.219] L と大きな差は認められなかったことから、スペーサーの使用の有無は本剤の有効性に大きな影響を及ぼさないと考える。

また、海外第Ⅲ相試験 (スペーサー使用: FLT3501 試験、FLT3503 試験及び FLT3505 試験、スペーサー不使用: SKY2028-3-001 試験、SKY2028-3-002 試験、SKY2028-3-003 試験及び SKY2028-3-004 試験) の成績を利用して、スペーサー使用の有無による安全性への影響について検討した。表 9 のとおり、死亡を除くすべての有害事象について、スペーサー不使用時はスペーサー使用時に比べて発現率が高かったが、治験薬投与期間 (平均値) はスペーサー使用時では 8.9 週、不使用時 22.7 週と暴露期間が異なっていることが影響を及ぼした可能性が考えられ、単位暴露量当たりの有害事象は、スペーサー使用時で 207.1 (件/100 人年)、不使用時で 185.1 (件/100 人年) であった。単位暴露量当たりの有害事象では、喘息 (増悪) の発現頻度がスペーサー使用時で 15.6 (件/100 人年)、不使用時で 6.7 (件/100 人年) とスペーサー使用時で高かったものの、スペーサー使用時はスペーサー不使用時に比

べて喘息の重症度が高い症例が多かったためと考えた。その他の有害事象については大きな差異は認められなかった。以上より、スプレーの使用の有無は本剤の安全性に大きな影響を及ぼさないと考える。

表9 スプレー使用時及びスプレー不使用時の有害事象の概要（海外臨床試験併合データ）

	スプレー使用	スプレー不使用
全有害事象	154 (22.7)	342 (37.1)
副作用	21 (3.1)	89 (9.7)
重篤な有害事象	6 (0.9)	15 (1.6)
重篤な副作用	1 (0.1)	4 (0.4)
有害事象による中止例	10 (1.5)	30 (3.3)
死亡例	1 (0.1)	0

例数 (%)

機構は、上記の説明を了承し、スプレーの使用の有無により本剤の有効性及び安全性に臨床的に意義のある差異が生じる可能性は低いと考えるが、本剤の国内臨床試験はスプレーを使用せずに実施されており、スプレーを使用して本剤を投与した日本人気管支喘息の評価症例はないことから、製造販売後調査において、スプレーの使用が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について確認する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

日本人健康成人を対象とした試験成績として、本剤の安全性及び薬物動態を検討した第I相試験（KRP108-A101<5.3.3.1-1>）の成績が提出された。日本人気管支喘息患者を対象とした臨床試験成績として、ホルモテロールの有効性、安全性及び薬物動態を検討した第II相試験（KRP108-A201<5.3.5.1-1>）、フルチカゾンの有効性及び安全性を検討した第II相試験（KRP108-A202<5.3.5.1-2>）、本剤の有効性及び安全性を検討した第III相試験（KRP108-A301<5.3.5.1-3>）及び第III相長期試験（KRP108-A302<5.3.5.2-1>）の成績が提出された。また、外国人気管支喘息患者を対象とした臨床試験成績（FLT3501試験<5.3.5.1-9>、FLT3507試験<5.3.5.1-11>等）が参考資料として提出された。

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 第I相試験（5.3.3.1-1: KRP108-A101試験<20●●年●●月>）

日本人健康成人男性（目標症例数24例<各群12例>）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（フルチカゾン/ホルモテロール、以下同順）50/5 µgを1回2吸入（100/10 µg群）又は本剤125/5 µgを1回4吸入（500/20 µg群）、朝及び夜に1日2回投与することと設定され、投与期間は7日間と設定された（投与7日目は朝のみ投与）。

総投与症例24例（各群12例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象は、100/10 µg群0%（0/12例）、500/20 µg群16.7%（2/12例）（頻脈、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/血中コレステロール減少各1例）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、100/10 µg 群 0% (0/12 例)、500/20 µg 群 16.7% (2/12 例) に認められた。

(2) 患者を対象とした試験

<国内臨床試験>

1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: KRP108-A201 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>)

日本人気管支喘息患者³ (目標症例数 420 例<各群 105 例>) を対象に、ホルモテロールの用量反応関係を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2 週間の観察期間 (中用量以下の ICS を一定用量投与) 後に、ホルモテロール単剤 (本剤と同一の pMDI 吸入器に入ったホルモテロール単剤、以下「KRP-108 ホルモテロール」) 5 µg 1 回 1 吸入 (5 µg 群)、1 回 2 吸入 (10 µg 群)、1 回 4 吸入 (20 µg 群) 又はプラセボを朝及び夜に 1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は 4 週間と設定された。なお、試験期間中は中用量以下の吸入ステロイド薬 (ICS) を一定の用量で併用することと設定された。また、試験期間中は発作治療薬として短時間作用性 β₂ 刺激薬 (SABA) の頓用が可能と設定された。

観察期間を完了し、無作為化された 458 例 (5 µg 群 114 例、10 µg 群 118 例、20 µg 群 117 例、プラセボ群 109 例) 全例が Full Analysis Set (FAS) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、5 µg 群 13.2% (15/114 例)、10 µg 群 12.7% (15/118 例)、20 µg 群 7.7% (9/117 例)、プラセボ群 12.8% (14/109 例) に認められ、主な中止理由は安全性に対する配慮 (治験継続が妥当でないと判断された有害事象の発現及び喘息症状の増悪) (5 µg 群 10.5%<12/114 例>、10 µg 群 10.2%<12/118 例>、20 µg 群 6.0%<7/117 例>、プラセボ群 11.9%<13/109 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後の投与前 FEV_{1.0} のベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、主要解析である最大対比法に基づく包括帰無仮説に対する検定は統計学的に有意であった。

表 10 投与 4 週後の投与前 FEV_{1.0} (L) のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	プラセボ群	5 µg 群	10 µg 群	20 µg 群
ベースライン	2.20±0.68 (109)	2.18±0.69 (114)	2.18±0.65 (118)	2.23±0.69 (117)
投与 4 週後	2.19±0.70 (107)	2.27±0.71 (112)	2.23±0.69 (117)	2.35±0.72 (115)
変化量	-0.017±0.346 (107)	0.084±0.352 (112)	0.051±0.303 (117)	0.122±0.277 (115)
最大対比法 ^{a)}	p=0.0033			

平均値±標準偏差 (例数)

a) 10 µg で飽和型の対比係数(-5 -1 3 3)及び 5 µg で飽和型の対比係数(-3 1 1 1)に基づく 2 つの対比の最大値に基づく、包括帰無仮説に対する検定

主要評価項目及び副次評価項目におけるプラセボ群との対比較の結果は表 11 のとおりであった。

³ ①観察期開始時の%FEV_{1.0}が60%以上、②観察期開始時にSABA吸入後のFEV_{1.0}が12%以上かつ200 mL以上改善する可逆性気道制限が認められる、③観察期開始4週間以上前より中用量以下のICSで治療を行っている軽症又は中等症の気管支喘息患者。

表 11 投与 4 週後の有効性評価項目のベースラインからの変化量及びプラセボ群との対比較 (FAS、LOCF)

	プラセボ群 (109 例)	KRP-108 ホルモテロール		
		5 µg 群 (114 例)	10 µg 群 (118 例)	20 µg 群 (117 例)
投与前 FEV _{1.0} (L)	-0.017±0.346 -	0.084±0.352 0.100 [0.016, 0.184]	0.051±0.303 0.066 [-0.017, 0.150]	0.122±0.277 0.140 [0.056, 0.224]
投与 2 時間後 FEV _{1.0} (L)	0.086±0.294 -	0.243±0.375 0.157 [0.074, 0.240]	0.269±0.293 0.183 [0.101, 0.266]	0.345±0.293 0.261 [0.178, 0.343]
mPEF (L/min)	19.42±39.21 -	32.3±44.9 12.88 [1.67, 24.09]	36.8±42.6 17.24 [6.14, 28.34]	48.9±42.5 29.36 [18.24, 40.48]
ePEF (L/min)	15.15±36.65 -	25.7±45.0 10.49 [-0.38, 21.37]	35.8±39.9 20.24 [9.47, 31.01]	40.6±43.0 25.26 [14.47, 36.04]
FVC (L)	-0.009±0.358 -	0.072±0.432 0.081 [-0.015, 0.177]	0.085±0.373 0.089 [-0.006, 0.185]	0.114±0.286 0.123 [0.027, 0.219]
FEV _{1.0} % (%)	-0.629±6.090 -	0.928±5.899 1.471 [-0.160, 3.102]	-0.626±7.096 0.184 [-1.430, 1.799]	1.025±6.512 1.692 [0.071, 3.312]
症状点数	-0.79±2.07 -	-0.86±1.66 -0.11 [-0.51, 0.29]	-0.82±1.76 -0.17 [-0.57, 0.23]	-0.98±1.97 -0.08 [-0.48, 0.32]
日常生活点数	-0.70±2.53 -	-0.77±3.24 0.29 [-0.29, 0.88]	-0.73±2.60 0.05 [-0.53, 0.62]	-0.85±2.67 0.06 [-0.52, 0.64]
夜間睡眠点数	-0.35±1.16 -	-0.39±1.16 0.01 [-0.22, 0.25]	-0.56±1.27 -0.20 [-0.43, 0.03]	-0.44±1.19 -0.02 [-0.25, 0.21]
夜間発作による覚醒が 無かった日数の割合 (%)	3.15±15.73 -	2.34±11.86 0.21 [-2.02, 2.44]	2.66±13.07 -0.28 [-2.49, 1.93]	4.70±15.64 0.83 [-1.38, 3.04]
発作治療薬未使用日数 の割合 (%)	18.61±33.70 -	21.6±26.6 2.25 [-4.43, 8.92]	23.4±28.4 5.42 [-1.18, 12.03]	27.5±28.3 7.85 [1.23, 14.47]

上段：平均値±標準偏差

下段：投与群及び各項目のベースライン値を説明変数とした共分散分析モデルによる群間差 [95%信頼区間]

mPEF、ePEF を含む日誌に関する評価項目は 4 週来院前 7 日間の平均又は割合

FEV_{1.0}: Forced Expiratory Volume in one second、mPEF: Morning Peak Expiratory Flow、ePEF: Evening Peak Expiratory Flow、

FVC: Forced Vital Capacity

有害事象は、5 µg 群 26.3% (30/114 例)、10 µg 群 27.1% (32/118 例)、20 µg 群 34.2% (40/117 例)、プラセボ群 24.8% (27/109 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、5 µg 群 0.9% (1/114 例、肺炎) に認められた。中止に至った有害事象は、5 µg 群 2.6% (3/114 例)、10 µg 群 0% (0/118 例)、20 µg 群 4.3% (5/117 例)、プラセボ群 2.8% (3/109 例) に認められた。

副作用は、5 µg 群 5.3% (6/114 例)、10 µg 群 7.6% (9/118 例)、20 µg 群 12.0% (14/117 例)、プラセボ群 6.4% (7/109 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で 1%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	KRP-108 ホルモテロール			プラセボ群 (109 例)
	5 µg 群 (114 例)	10 µg 群 (118 例)	20 µg 群 (117 例)	
鼻咽頭炎	9 (7.9)	7 (5.9)	8 (6.8)	13 (11.9)
頭痛	2 (1.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.8)
咽頭炎	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.8)
喘息	2 (1.8)	0	3 (2.6)	2 (1.8)
下痢	3 (2.6)	0	3 (2.6)	0
動悸	0	3 (2.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
上気道の炎症	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0
インフルエンザ	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0
振戦	0	1 (0.8)	3 (2.6)	0
膀胱炎	3 (2.6)	0	0	0
口内炎	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)
筋肉痛	0	2 (1.7)	0	0

例数 (%)

申請者は、以下のように説明している。

本試験において、主要評価項目である投与4週後の投与前FEV_{1.0}のベースラインからの変化量については、KRP-108ホルモテロール5 µg群と10 µg群で同程度であったものの、副次評価項目であるmPEF、ePEF及び投与2時間後のFEV_{1.0}において、用量の増加に伴い効果が増大する傾向が認められたことを踏まえ、第Ⅲ相試験における本剤中のホルモテロールの用量は1回10 µg 1日2回投与（1日量として20 µg）と設定することとした。また、第Ⅲ相長期試験においては、通常の用量を1回10 µg 1日2回投与とした上で、中等症から重症例に対しては1回20 µg 1日2回投与（1日量として40 µg）まで増量可能と設定することとした。

2) 第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2: KRP108-A202 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>）

日本人気管支喘息患者⁴（目標症例数320例<各群160例>）を対象に、フルチカゾン単剤（本剤と同一のpMDI吸入器に入ったフルチカゾン単剤、以下「KRP-108フルチカゾン」）と国内既承認のフルチカゾンpMDI（以下「既存フルチカゾン」）との治療学的同等性を検討するため、既存フルチカゾンを対照とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2週間の観察期間後に、KRP-108フルチカゾン50 µg（KRP-108フルチカゾン群）又は既存フルチカゾン50 µg（既存フルチカゾン群）を1回2吸入、朝及び夜に1日2回投与することと設定され、投与期間は4週間と設定された。なお、試験期間中は発作治療薬としてSABAの頓用が可能と設定された。また、副腎皮質ステロイド薬（経口剤又は吸入剤）を使用中の患者については、観察期間開始前に4週間以上のウォッシュアウト期間が設定された。

同等性マージンは、類薬の試験成績（Chervinsky P et al. *J Allergy Clin Immunol.* 94: 676-683, 1994、Lawrence M et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 156: 744-751, 1997、Shapiro G et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 527-534, 2000）において、プラセボ群と吸入ステロイド群との朝のPEF値（mPEF）の差が約30 L/min程度であることを考慮し、この値の1/2である±15 L/minと設定された。

観察期間を完了し、無作為化された432例のうち重複登録症例1例を除いた431例（KRP-108フルチカゾン群219例、既存フルチカゾン群212例）がFAS及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、KRP-108フルチカゾン群1.4%（3/219例）、既存フルチカゾン群1.9%（4/213例）であり、主な中止理由は、被験者の申し出（KRP-108フルチカゾン群0%<0/219例>、既存フルチカゾン群1.4%<3/213例>）、安全性に対する配慮（治験継続が妥当でないと判断された有害事象の発現及び喘息症状の増悪）（KRP-108フルチカゾン群0.9%<2/219例>、既存フルチカゾン群0%<0/213例>）等であった。

有効性の主要評価項目である投与4週後のmPEFのベースラインからの変化量は表13のとおりであった。KRP-108フルチカゾン群と既存フルチカゾン群との群間差〔両側90%信頼区間〕は、-8.37 [-15.46～-1.28] L/minであり、90%信頼区間の下限値が同等性マージンの下限値である-15 L/minを下回ったことから、治療学的同等性は検証されなかった。

⁴ フルチカゾン200 µg/日でコントロール可能と判断され、観察期間開始の%FEV_{1.0}が60%以上であり、観察期間開始前12ヵ月間にSABA吸入後のFEV_{1.0}が12%以上かつ200 mL以上改善する可逆性気道制限が認められる軽症又は中等症の気管支喘息患者。

表 13 投与 4 週後の mPEF (L/min)のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	KRP-108 フルチカゾン群	既存フルチカゾン群	群間差 [90%信頼区間]
ベースライン ^{a)}	344.9±76.8 (219)	342.0±84.1 (212)	
投与 4 週後 ^{b)}	385.9±80.6 (219)	391.3±89.9 (212)	
変化量	40.9±42.2 (219)	49.3±47.1 (212)	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 0 週の来院前 7 日間の平均値、b) 来院前 7 日間の平均値

投与 4 週後の副次評価項目は表 14 のとおりであった。

表 14 投与 4 週後の有効性評価項目のベースラインからの変化量及び群間差 (FAS、LOCF)

	KRP-108 フルチカゾン群 (219 例)	既存フルチカゾン群 (212 例)	群間差 [95%信頼区間]
ePEF (L/min)	38.4±40.1	42.6±46.3	-4.22 [-12.41, 3.97]
FEV _{1.0} (L)	0.199±0.300	0.183±0.316	0.016 [-0.042, 0.074]
FEV _{1.0} % (%)	1.86±5.61	1.84±6.35	0.020 [-1.112, 1.153]
FVC (L)	0.185±0.383	0.173±0.351	0.011 [-0.058, 0.081]
症状点数	-1.33±2.07	-1.26±2.09	-0.07 [-0.46, 0.33]
日常生活点数	-1.10±2.54	-1.00±2.65	-0.11 [-0.60, 0.39]
夜間睡眠点数	-0.49±1.30	-0.48±1.20	-0.01 [-0.25, 0.23]
夜間発作による覚醒が 無かった日数の割合 (%)	3.20±13.62	4.14±15.20	-0.94 [-3.67, 1.79]
発作治療薬未使用日数 の割合 (%)	18.9±32.2	22.8±33.7	-3.92 [-10.17, 2.32]

平均値±標準偏差、4 週来院前 7 日間の平均値又は割合

有害事象は、KRP-108 フルチカゾン群 21.0% (46/219 例)、既存フルチカゾン群 21.7% (46/212 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、KRP-108 フルチカゾン群 0.5% (1/219 例、流産) に認められた。中止に至った有害事象は、KRP-108 フルチカゾン群 0.5% (1/219 例、喘息<増悪>) に認められた。

副作用は、KRP-108 フルチカゾン群 7.8% (17/219 例)、既存フルチカゾン群 7.5% (16/212 例) に認められた。

表 15 いずれかの群で 1%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	KRP-108 フルチカゾン群 (219 例)	既存フルチカゾン群 (212 例)
鼻咽頭炎	7 (3.2)	14 (6.6)
頭痛	5 (2.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.8)	3 (1.4)
口腔咽頭不快感	4 (1.8)	2 (0.9)
咽頭炎	3 (1.4)	1 (0.5)
上気道の炎症	3 (1.4)	1 (0.5)

例数 (%)

申請者は、以下のように説明している。

本試験において、主要評価項目である投与 4 週後の mPEF のベースラインからの変化量における KRP-108 フルチカゾン群と既存フルチカゾン群との治療学的同等性は示されなかったものの、副次評価項目である呼吸機能検査及び喘息日誌の計 9 項目においては、各群のベースラインからの変化量の点推定値は同程度の結果が得られたことを勘案し、KRP-108 フルチカゾン群と既存フルチカゾン群の差異は大きなものではないと考え、第Ⅲ相試験 (KRP108-A301 試験) における本剤中のフルチカゾンの用量は既存フルチカゾンと同様に 1 回 100 µg 1 日 2 回投与 (1 日量として 200 µg) と設定することが適切と判断した。また、第Ⅲ相長期試験における本剤中のフルチカゾンの用量は、既承認のフルチ

カゾン/サルメテロール製剤におけるフルチカゾンの用量と同様に、通常用量は1回100 µg 1日2回投与とした上で、患者の症状に応じて1回500 µg 1日2回投与（1日量として1000 µg）まで増量可能と設定することとした。

なお、第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）は当初 KRP-108 フルチカゾンに対する本剤の優越性を検証する予定であったが、KRP-108 フルチカゾンと既存フルチカゾンとの治療学的同等性が検証されなかったこと、本剤は主に既存フルチカゾン又はこれと同力価の ICS 単剤から切り替えて使用されると想定されることを踏まえ、より保守的な有効性評価となるよう、既存フルチカゾンに対する本剤の優越性を検証する試験デザインを計画することとした。

3) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3: KRP108-A301 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>）

日本人気管支喘息患者⁵（目標症例数 400 例<各群 200 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、既存フルチカゾンを対照とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2週間の観察期間（既存フルチカゾン 50 µg を1回2吸入、朝及び夜に1日2回投与）後に、本剤（フルチカゾン/ホルモテロール）50/5 µg（本剤群）又は既存フルチカゾン 50µg（既存フルチカゾン群）を1回2吸入、朝及び夜に1日2回投与することと設定され、投与期間は8週間と設定された。なお、試験期間中は発作治療薬として SABA の頓用が可能と設定された。

観察期間を完了し、無作為化された456例のうち一度も来院しなかった1例を除いた455例（本剤群 228 例、既存フルチカゾン群 227 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は本剤群 4.8%（11/228 例）、既存フルチカゾン群 4.0%（9/227 例）であり、主な中止理由は、安全性に対する配慮（治験継続が妥当でないと判断された有害事象の発現及び喘息症状の増悪等）（本剤群 3.5%<8/228 例>、既存フルチカゾン群 1.3%<3/227 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である投与8週間までの平均 mPEF のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであった。本剤群と既存フルチカゾン群との対比較において統計学的な有意差が認められ、本剤の既存フルチカゾンに対する優越性が検証された。

表 16 投与8週間までの平均 mPEF (L/min) のベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤群	既存フルチカゾン群	群間差 [95%信頼区間] ^① 、p 値 ^②
ベースライン ^{a)}	349.7±84.8 (228)	344.2±81.0 (227)	
投与期間 ^{b)}	380.2±90.3 (228)	353.6±81.1 (226)	
変化量	30.5±30.1 (228)	9.9±25.9 (226)	20.63 [15.47, 25.80], p<0.0001

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与0週直前10日間の平均値

b) 投与8週間までの平均値（8週以前に中止の場合は、0週から中止時までの平均値）

c) 投与群及びベースラインの%PEF（-2週時点でのPEF正常予測値に対するベースラインのPEFの割合）を説明変数とした共分散分析モデル

投与8週後の副次評価項目は表 17 のとおりであった。

⁵ ①4週間以上前からICS（パルミコートは800 µg/日以下、その他の薬剤は400 µg/日以下）を継続して使用している、②%FEV_{1.0}が50%以上85%未満である、又は%FEV_{1.0}が85%以上である場合には過去4週間において、サルタノール2吸入後にFEV_{1.0}が12%以上かつ200 mL以上改善する可逆性気流制限が認められる気管支喘息患者。

表 17 投与 8 週後の各副次評価項目のベースラインからの変化量及び群間差 (FAS)

副次評価項目	本剤群 (228 例)	既存フルチカゾン群 (226 例)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
ePEF (L/min)	23.7±29.6	5.63±25.60	18.39 [13.31, 23.48]
FEV _{1.0} (L)	0.0907±0.2202	0.0213±0.2038	0.0694 [0.0303, 0.1085]
FVC (L)	0.0672±0.2735	0.0124±0.3006	0.0548 [0.0018, 0.1078]
喘息症状スコア	-0.42±0.78	-0.25±0.66	-0.14 [-0.24, -0.03]
無症状日数の割合 (%)	21.6±25.3	12.2±23.4	9.39 [4.89, 13.88]
喘息症状による夜間覚醒が 無かった日数の割合 (%)	6.95±19.53	4.46±18.70	2.35 [-0.53, 5.22]
SABA の未使用日数 の割合 (%)	17.3±23.3	9.29±20.43	7.99 [3.95, 12.04]
SABA の 1 日当たりの 平均吸入回数 (回/日)	-0.24±0.58	-0.17±0.54	-0.10 [-0.18, -0.01]

a) 投与群及び各項目のベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤群 36.0% (82/228 例)、既存フルチカゾン群 27.8% (63/227 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 0.4% (1/228 例、発熱)、既存フルチカゾン群 0.4% (1/227 例、黄斑浮腫/白内障) に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 3.1% (7/228 例)、既存フルチカゾン群 1.3% (3/227 例) に認められた。

副作用は、本剤群 9.6% (22/228 例)、既存フルチカゾン群 6.2% (14/227 例) に認められた。

表 18 いずれかの群で 1%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (228 例)	既存フルチカゾン群 (227 例)
鼻咽頭炎	22 (9.6)	20 (8.8)
喘息	12 (5.3)	4 (1.8)
上気道の炎症	8 (3.5)	3 (1.3)
咽頭炎	5 (2.2)	3 (1.3)
発声障害	5 (2.2)	2 (0.9)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	5 (2.2)	1 (0.4)
背部痛	4 (1.8)	2 (0.9)
気管支炎	4 (1.8)	1 (0.4)
蕁麻疹	3 (1.3)	0

例数 (%)

4) 第Ⅲ相長期試験 (5.3.5.2-1: KRP108-A302 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

日本人気管支喘息患者⁶ (目標症例数 180 例) を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、2 週間の観察期間 (組み入れ前の ICS の治療内容、用法・用量を変更せずに継続投与) 後に、観察期間中に使用した ICS の用量に基づき (表 19)、本剤 (フルチカゾン/ホルモテロール、以下同順) 50/5 µg を 1 回 2 吸入 (100/10 µg 投与)、125/5 µg を 1 回 2 吸入 (250/10 µg 投与)、又は 125/5 µg を 1 回 4 吸入 (500/20 µg 投与)、1 日 2 回朝及び夜に投与することと設定され、投与期

⁶ 4週間以上前から ICS (フルチカゾン換算 100～1000 µg/日) の用法・用量を変更せず継続して使用しており、%FEV_{1.0}が 40%以上である気管支喘息患者。

間は 52 週間と設定された。なお、治験薬投与期間中、増量基準⁷又は減量基準⁸に合致した場合には、本剤の増量又は減量が可能と設定された。また、試験期間中は発作治療薬として SABA の使用が可能と設定された。治験薬投与開始時の投与量が 100/10 µg であった症例は 40 例、250/10 µg であった症例は 138 例、500/20 µg であった症例は 66 例であり、初回増量例は、100/10 µg から 250/20 µg が 12 例、250/10 µg から 500/20 µg が 29 例であった。

表 19 本剤の用法・用量

観察期間中に使用した ICS の用量 (フルチカゾン換算)	開始投与量	本剤の用法・用量
100 µg/日以上 250 µg/日以下	本剤 100/10 µg 投与	本剤 50/5 µg を 1 回 2 吸入、 1 日 2 回朝及び夜に投与
250 µg/日超 500 µg/日以下	本剤 250/10 µg 投与	本剤 125/5 µg を 1 回 2 吸入、 1 日 2 回朝及び夜に投与
500 µg/日超 1000 µg/日以下	本剤 500/20 µg 投与	本剤 125/5 µg を 1 回 4 吸入、 1 日 2 回朝及び夜に投与

観察期間を完了した 244 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 12.3% (30/244 例) であり、主な中止理由は、安全性に対する配慮 (治験継続が妥当でないと判断された有害事象の発現及び急性増悪⁹が 12 週間に 3 回又は治験期間中に合計 5 回以上認められた) 6.1% (15/244 例)、被験者の申し出 5.3% (13/244 例) 等であった。

有効性評価項目である mPEF (投与前は 0 週来院前 10 日間、投与後は 28 日毎の平均値±標準偏差) は、投与前 392.9±96.0、投与 12 週後 413.6±101.6、投与 28 週後 424.6±100.0、投与 52 週後 422.5±100.2 L/min であり、FEV_{1.0} (平均値±標準偏差) は、投与前 2.25±0.69、投与 12 週後 2.35±0.72、投与 28 週後 2.41±0.72、投与 52 週後 2.38±0.74 L であった。

有害事象は 92.2% (225/244 例) に認められ、主な事象は表 20 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2.9% (7/244 例) に認められ、肺炎 (500/20 µg 投与時 2 例)、喘息 (250/10 µg 投与時 1 例、500/20 µg 投与時 1 例)、くも膜嚢胞 (250/10 µg 投与時 1 例)、橈骨骨折 (250/10 µg 投与時 1 例)、子宮平滑筋腫 (250/10 µg 投与時 1 例)、鼻茸 (500/20 µg 投与時 1 例) が認められた。中止に至った有害事象は、5.7% (14/244 例) に認められた。

副作用は、32.4% (79/244 例) に認められた。

⁷ 下記のいずれかの条件に合致した場合、治験責任医師等の判断で治験薬の増量 (100/10 µg 群から 250/10 µg 群又は 250/10 µg 群から 500/20 µg 群に変更する) を可能とする。治験薬の増量は、治験責任医師等の判断で治験薬投与期間中のいずれの時期にも実施できる。(1) 前回来院日以降で日中の喘息症状スコアが、2 点以上の日が 4 日以上あった、(2) 前回来院日以降で夜間の喘息症状スコアが、1 点以上の日が 2 日以上あった、(3) 前回来院日以降で SABA を 1 日 4 吸入以上した日が 2 日以上あった、(4) 喘息症状の悪化により、予定外の来院、緊急搬送、あるいは全身性ステロイド薬、内服を除くキサンチン製剤を使用した。

⁸ 下記のすべての条件に合致した場合、治験責任医師等の判断で治験薬の減量 (250/10 µg 群から 100/10 µg 群又は 500/20 µg 群から 250/10 µg 群に変更する) を可能とする。ただし、有害事象の発生により被験者の安全性を考慮する必要が生じた場合に限り、下記条件を満たさなくても治験責任医師等の判断により減量可能とする。

(1) 治療開始後 Visit 9 (28 週) 以降とする、(2) 治験薬を同一用量で 26 週間以上、継続して吸入している、(3) 来院直前の 12 週間において、治験薬及び現行の喘息治療が維持され (併用制限薬の減量及び中止は可能)、下記条件 (①日中の喘息症状がない、②夜間の喘息症状がない、③mPEF の低下 (観察期のベースラインの 80%未満) がない、④SABA の吸入がない。) すべてに合致する。

⁹ 喘息による入院加療もしくは救急外来の受診があった、又は、喘息治療目的で 3 日以上連続して全身性ステロイド薬又は内服以外のキサンチン製剤が投与された場合。

表 20 1%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (244 例)
鼻咽頭炎	119 (48.8)
喘息	64 (26.2)
上気道の炎症	34 (13.9)
気管支炎	30 (12.3)
発声障害	20 (8.2)
インフルエンザ	19 (7.8)
咽頭炎	19 (7.8)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	17 (7.0)
口内炎	9 (3.7)
口腔咽頭痛	9 (3.7)
膀胱炎	8 (3.3)
胃腸炎	8 (3.3)
関節痛	8 (3.3)
帯状疱疹	7 (2.9)
下痢	6 (2.5)
挫傷	6 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (2.5)
アレルギー性鼻炎	6 (2.5)
中耳炎	5 (2.0)
血中コルチゾール減少	5 (2.0)
浮動性めまい	5 (2.0)
頭痛	5 (2.0)
湿疹	5 (2.0)
高血圧	5 (2.0)
動悸	4 (1.6)
腹部不快感	4 (1.6)
齦歯	4 (1.6)
腸炎	4 (1.6)
胃炎	4 (1.6)
扁桃炎	4 (1.6)
白血球数増加	4 (1.6)
変形性関節症	4 (1.6)
筋骨格硬直	4 (1.6)
不眠症	4 (1.6)
口腔咽頭不快感	4 (1.6)
歯肉炎	3 (1.2)
アレルギー性結膜炎	3 (1.2)
上腹部痛	3 (1.2)
口唇炎	3 (1.2)
歯周炎	3 (1.2)
歯痛	3 (1.2)
倦怠感	3 (1.2)
急性副鼻腔炎	3 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.2)
麦粒腫	3 (1.2)
肺炎	3 (1.2)
副鼻腔炎	3 (1.2)
口腔ヘルペス	3 (1.2)
節足動物刺傷	3 (1.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)
背部痛	3 (1.2)
筋肉痛	3 (1.2)
関節周囲炎	3 (1.2)
振戦	3 (1.2)
接触性皮膚炎	3 (1.2)
発疹	3 (1.2)

例数 (%)

<海外臨床試験>

1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-9: FLT3501 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>) <参考資料>

軽症から重症の外国人気管支喘息患者¹⁰（目標症例数 200 例）を対象に、本剤のフルチカゾン/サルメテロール pMDI に対する非劣性を検証するため、フルチカゾン/サルメテロール pMDI を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

治験薬の開始用量は被験者の既往歴及び喘息治療薬の用量に基づき決定され、本剤（フルチカゾン/ホルモテロール）群は 50/5 µg 又は 125/5 µg、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群は 50/25µg 又は 125/25µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与することと設定された。本剤 100/10 µg 又はフルチカゾン/サルメテロール 100/50 µg より投与を開始した被験者は、喘息がコントロールされない場合、本剤 250/10 µg 又はフルチカゾン/サルメテロール 250/50 µg へ移行することが可能とされた。投与期間は 12 週間と設定された。なお、試験期間中は発作治療薬として SABA の頓用が可能と設定された。

無作為化された 202 例（本剤群 101 例、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 101 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。プロトコール逸脱の 11 例を除いた 191 例（本剤群 96 例、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 95 例）が PPS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 6.9%（7/101 例）、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 5.9%（6/101 例）であり、主な中止理由は、同意撤回（本剤群 4.0% < 4/101 例 >、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 1.0% < 1/101 例 >）及び効果不十分（本剤群 2.0% < 2/101 例 >、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 2.0% < 2/101 例 >）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の投与前 FEV_{1.0} は表 21 のとおりであり、群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン -0.2 L を上回った。

表 21 投与 12 週後の投与前 FEV_{1.0} (L) (PPS、OC)

	本剤群	フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
ベースライン	2.21±0.61 (96)	2.20±0.58 (94)	
投与 12 週後	2.36±0.76 (96)	2.40±0.67 (95)	-0.061 [-0.161, 0.040]

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、投与量、ベースライン値及び施設（変量効果）を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤群 23.8%（24/101 例）、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 23.8%（24/101 例）に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。死亡例は、本剤群 1 例（出血性卒中/心停止）に認められたものの、治験薬との関連はなしと判断された。死亡を除く重篤な有害事象は、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 1.0%（1/101 例、肺炎球菌性肺炎）に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 1.0%（1/101 例）、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 1.0%（1/101 例）に認められた。

副作用は、本剤群 1.0%（1/101 例）、フルチカゾン/サルメテロール pMDI 群 1.0%（1/101 例）に認められた。

¹⁰ ①スクリーニング期前6ヵ月以上、軽度から重症の可逆性を認める持続型喘息の既往歴を有する、②スクリーニング期の%FEV_{1.0}が40%以上85%以下、③スクリーニング期にFEV_{1.0}の15%以上の可逆性が確認されている、軽症、中等症又は重症の気管支喘息患者。

表 22 いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名 ^{a)}	本剤群 (101 例)	フルチカゾン/サルメ テロール pMDI 群 (101 例)
鼻咽頭炎	3 (3.0)	4 (4.0)
喘息	3 (3.0)	1 (1.0)
気道感染	2 (2.0)	1 (1.0)
上気道感染	2 (2.0)	1 (1.0)
急性副鼻腔炎	2 (2.0)	0
好中球数増加	2 (2.0)	0

例数 (%)

a) MedDRA ver 9.1 でコードされたものを MedDRA/J ver 16.0 で読み替えた

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-11: FLT3507 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>) <参考資料>

中等症から重症の外国人気管支喘息患者¹¹ (目標症例数 260 例<各群 130 例>) を対象に、本剤のブデソニド/ホルモテロール DPI に対する非劣性を検証するため、ブデソニド/ホルモテロール DPI を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、2 週間の観察期間 (フルチカゾン pMDI 50µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与) 後に、本剤 (フルチカゾン/ホルモテロール) 125/5 µg 又はブデソニド/ホルモテロール DPI 200/6 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。なお、試験期間中は発作治療薬として SABA の頓用が可能と設定された。

観察期間を完了し、無作為化された 279 例 (本剤群 140 例、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 139 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。プロトコル逸脱例 33 例を除いた 246 例 (本剤群 126 例、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 120 例) が PPS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 5.0% (7/140 例)、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 7.9% (11/139 例) であり、主な中止理由は、効果不十分 (本剤群 4.3%<6/140 例>、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 2.9%<4/139 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の投与前 FEV_{1.0} のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン-0.2 L を上回った。

表 23 投与 12 週後の投与前 FEV_{1.0} (L) のベースラインからの変化量 (PPS)

	本剤群	ブデソニド/ホルモテロール DPI 群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
ベースライン	1.94±0.55 (126)	1.90±0.51 (120)	
投与 12 週後	2.09±0.69 (126)	2.13±0.62 (120)	
変化量	0.16±0.38 (126)	0.22±0.35 (120)	-0.044 [-0.130, 0.043]

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、喘息の重症度 (ベースラインの%FEV_{1.0}が 60%以下又は超) 及び施設 (変量効果) を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤群 20.7% (29/140 例)、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 18.7% (26/139 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。死亡例は、観察期間中に 1 例認められ、心筋梗塞又は肺塞栓症が疑われたものの、治験薬との関連はなしと判断された。重篤な有害事象は、本剤群 0.7% (1/140 例、肋骨骨折)、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 1.4% (2/139 例、急性副鼻腔炎及び喘息

¹¹ ①スクリーニング期前6ヵ月以上、中等症から重症の可逆性を認める持続型喘息の既往歴を有し、②フルチカゾン250~1000 µg若しくは同等の用量によるICS治療、又はフルチカゾン200~500 µg又は同等の用量によるICSとLABAとの併用治療を受け、③スクリーニング期の%FEV_{1.0}が50%以上80%以下、④スクリーニング期にFEV_{1.0}の15%以上の可逆性が確認されている、中等症又は重症の気管支喘息患者。

<増悪>各 1 例) に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 0.7% (1/140 例)、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 2.2% (3/139 例) に認められた。

副作用は、本剤群 6.4% (9/140 例)、ブデソニド/ホルモテロール DPI 群 5.0% (7/139 例) に認められた。

表 24 いずれかの群で 1%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名 ^{a)}	本剤群 (140 例)	ブデソニド/ホルモテ ロール DPI 群 (139 例)
発声障害	5 (3.6)	0
頭痛	4 (2.9)	8 (5.8)
ウイルス感染	4 (2.9)	3 (2.2)
気管支炎	4 (2.9)	2 (1.4)
咽頭炎	3 (2.1)	5 (3.6)
アレルギー性鼻炎	2 (1.4)	0
結膜炎	2 (1.4)	0
喘息	1 (0.7)	2 (1.4)
血中ブドウ糖増加	0	2 (1.4)

例数 (%)

a) MedDRA ver13.0 でコードされたものを MedDRA/J ver 16.0 で読み替えた

<審査の概略>

(1) 国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

1) ホルモテロールの用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量におけるホルモテロールの用量は既承認のブデソニド/ホルモテロール製剤 (シムビコート) と異なること、また、同程度のホルモテロールを投与したときの暴露量も両剤間で異なることから、その要因について考察した上で、本剤のホルモテロールの配合用量の妥当性について説明するよう求めた。また、本剤とシムビコートではホルモテロールの増量方法も異なることから、本剤の増量方法の設定根拠についても併せて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

同程度の delivered dose (18 µg) を投与したとき、国内第 I 相試験 (KRP108-A101 試験) における本剤単回投与時、及び健康成人にシムビコート単回投与時の血漿中ホルモテロールの薬物動態パラメータ (シムビコート医薬品インタビューフォーム) は表 25 のとおりであり、本剤単回投与時のホルモテロールの暴露量はシムビコートと比較して低かった。

表 25 本剤又はシムビコートを単回吸入投与したときの血漿中ホルモテロールの薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC (pg-h/mL)	t _{max} (h)
本剤 500/20 µg ^{a)}	12	26.3	64.4	0.118
シムビコート 640/18 µg ^{b)}	14	60.3	113	0.0833
本剤との比	-	2.3	1.8	-

平均値

a) metered dose (delivered dose としてホルモテロール 18 µg)

b) delivered dose としてホルモテロール 18 µg

シムビコートに用いられているデバイスであるタービュヘイラーは、吸入流量を増大させるとエアロゾル化される薬剤が増加することにより吸入効率を向上させる特性を有すると報告されており (田村 等, アレルギー, 58: 790-797, 2009)、シムビコートにおけるホルモテロールの肺内沈着率は、

delivered dose の約 50%と報告されている（シムビコート医薬品インタビューフォーム）。一方で、本剤における肺内沈着率は検討していないが、本剤と同じホルモテロール pMDI 製剤における肺内沈着率は 31~34%と報告されていること（Häussermann S et al. *J Aerosol Med.* 20: 331-341, 2007）等から、本剤のホルモテロールの肺内沈着率は delivered dose の 30%程度と推定される。ホルモテロールの肺からの吸収は速やかであり（Singh D et al. *Br J Clin Pharmacol.* 72: 932-939, 2011）、デバイスの違いによる本剤とシムビコートでの肺内沈着率の差が、本剤とシムビコートとの暴露量の差に寄与しているものと考えられる。

本剤のデバイスを用いた国内第Ⅱ相試験(KRP108-A201 試験)において、投与4週後の投与前 FEV_{1.0}、投与2時間後の FEV_{1.0} 及び mPEF のベースラインからの変化量は、すべての投与群でプラセボ群に比べて大きかったこと（表 11）から、ホルモテロールの気管支拡張作用は1回 5 µg 1日2回投与（1日量として 10 µg）以上で示されると考えた。一方、主要評価項目である投与4週後の投与前 FEV_{1.0} のベースラインからの変化量では 5 µg 群と 10 µg 群は同程度であったが（表 10）、副次評価項目である mPEF、ePEF 及び投与2時間後の FEV_{1.0} において、1回 5 µg 1日2回投与よりも1回 10 µg 1日2回投与（1日量として 20 µg）で効果が増大する傾向が認められたこと（表 11）から、1回 10 µg 1日2回投与でより高い気管支拡張効果が期待できると考えた。以上の結果より、本剤におけるホルモテロールの通常用量は1回 10 µg 1日2回投与（1日量として 20 µg）と設定することが適切と判断した。また、副次評価項目である投与4週後の投与2時間後の FEV_{1.0}、mPEF 及び ePEF 並びに発作治療薬未使用日数の割合のベースラインからの変化量は、20 µg 群において他の投与群と比較して増加する傾向が認められたことから、中等症から重症例に対しては1回 20 µg 1日2回投与（1日量として 40 µg）まで増量可能と設定することが適切と判断した。

なお、本剤とシムビコートではホルモテロールの増量方法も異なり、シムビコートでは ICS の増量に伴いホルモテロールも増量されるのに対し、本剤では ICS の低用量から中用量への増加に際してはホルモテロールの用量は変更されず、ICS の中用量から高用量への増加時のみホルモテロールも増量される設定である。これについては、LABA の増量は重症度の高い喘息患者において特に考慮すべきと考え、本剤では、フルチカゾンの中用量から高用量への増量時にはホルモテロールも増量することとした。

機構は、ホルモテロールの設定用法・用量について、以下のように考える。

気管支喘息患者における LABA の使用目的は、気道閉塞の改善のみではなく、気管支収縮を予防し全般的な喘息コントロールを改善することとされている（喘息予防・管理ガイドライン 2012）。また、一般に喘息患者において肺機能と臨床症状は密接には相関しないこと（Kerstjens HA et al. *Thorax.* 49: 1109-1115, 1994、Ståhl E. *Respir Med.* 94: 735-741, 2000）、喘息予防・管理ガイドライン 2012 等の治療ガイドラインにおいては、薬物療法による喘息コントロールの指標として、肺機能の改善だけでなく、喘息症状及び日常生活への影響も考慮し、これらを総合的に判断することが推奨されていることを踏まえ、国内第Ⅱ相試験成績（KRP108-A201 試験）の副次評価項目の結果も勘案し、本剤におけるホルモテロールの用量について、1回 5 µg 1日2回投与（1日量として 10 µg）では効果が十分ではない可能性を考慮して、通常用量として1回 10 µg 1日2回投与（1日量として 20 µg）を選択したこと、また、中等症から重症例に対しては1回 20 µg 1日2回投与（1日量として 40 µg）まで増量可能と設定したことは許容可能と考える。

また、本剤におけるホルモテロールの用量及び暴露量は既承認のシムビコートとは異なるが、海外臨床試験（FLT3501 試験及び FLT3507 試験）において、本剤と既承認の ICS/LABA 配合剤であるシムビコート及びアドエアをおおむね同力価の ICS 用量で比較したとき、有効性に大きな相違は認められていないことから（＜提出された資料の概略＞の項参照）、設定された本剤中のホルモテロールの用量において、LABA としての効力は既存薬と比較して大きく異なるものではないと考える。

2) フルチカゾンの用法・用量について

申請者は、フルチカゾンの設定用法・用量について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（KRP108-A202 試験）において、主要評価項目である投与 4 週後の mPEF のベースラインからの変化量について、KRP-108 フルチカゾンと既存フルチカゾンとの治療学的同等性は検証されなかったが、群間差 [90%信頼区間] は $-8.37 [-15.46, -1.28]$ L/min であったこと、副次評価項目である呼吸機能検査及び喘息日誌の 9 項目（表 14）については、両群で同程度の結果が得られていたことを勘案し、差異は大きなものではないと考え、本剤におけるフルチカゾンの用量を既存フルチカゾンと同様に設定することは可能と考えた。

機構は、KRP108-A202 試験において、主要評価項目である投与 4 週後の mPEF のベースラインからの変化量について、KRP-108 フルチカゾンと既存フルチカゾンとの治療学的同等性は検証されなかったものの、喘息予防・管理ガイドライン 2012 等の治療ガイドラインにおいて、薬物療法による喘息コントロールについては、肺機能の改善だけでなく、喘息症状及び日常生活への影響も考慮して判断することが推奨されていることを踏まえ、副次評価項目の結果も総合的に勘案し、両群間の差異は臨床的に大きな意義のある差異ではないと判断した。また、実臨床においては本剤中に含有されるフルチカゾンと同力価の ICS 単剤からの切り替えが本剤の主な使用方法と想定されることを踏まえると、第Ⅲ相試験において既存フルチカゾンから本剤に切り替えた場合に想定される有効性の成績が得られた場合には当該差異は許容できると考え、第Ⅲ相試験における本剤中のフルチカゾンの用量を既存フルチカゾンと同様に設定することは許容可能と判断した。なお、第Ⅲ相試験の有効性成績については「(2) 本剤の有効性について」の項で議論する。

(2) 本剤の有効性について

申請者は、国内第Ⅱ相試験（KRP108-A201 試験及び KRP108-A202 試験）に基づき実施された国内第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験及び KRP108-A302 試験）の成績より、本剤の有効性について以下のように説明している。

KRP108-A202 試験において KRP-108 フルチカゾンと既存フルチカゾンとの治療学的同等性が検証されなかったこと、本剤は主に既存フルチカゾン又はこれと同力価の ICS 単剤から切り替えて使用されると想定されることを踏まえ、第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）では、既存フルチカゾンを対照群として設定し、既存フルチカゾン 1 回 100 μ g 1 日 2 回投与に対する本剤（フルチカゾン/ホルモテロール）1 回 100/10 μ g 1 日 2 回投与の優越性を検証することとした。その結果、主要評価項目である投与 8 週後の mPEF において、本剤群の既存フルチカゾン群に対する優越性が検証されたこと ($p < 0.0001$ 、投与群及びベースラインの %PEF < -2 週時点での PEF 予測値に対するベースラインの PEF の割合) を説明変数とした共分散分析モデル)、喘息症状による夜間覚醒が無かった日数の割合を除くすべて

の副次評価項目においても本剤群において既存フルチカゾン群を上回る改善効果が示唆されたことから（表 17）、本剤におけるフルチカゾンとホルモテロールの配合意義（フルチカゾンに対するホルモテロールの上乗せ効果）が示されたと考えた。

また、本剤 100/10 µg、250/10 µg 及び 500/20 µg を投与した第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）において、250/10 µg 又は 500/20 µg に増量された症例における増量前後の有効性評価項目を検討した結果、表 26 のとおり、増量前と比較して増量後に改善する傾向が認められたことから、本剤の増量効果は期待できると考えた。

表 26 KRP108-A302 試験における増量前後の変化量^{a)} (FAS)

	本剤 100/10 µg から 250/10 µg への増量	本剤 250/10 µg から 500/20 µg への増量
mPEF (L/min)	-0.06±28.38 (12) 6.43 [-70.0, 34.3]	12.45±35.72 (29) 12.14 [-103.6, 91.4]
ePEF (L/min)	-0.29±29.57 (12) 8.45 [-65.6, 30.0]	16.20±27.75 (29) 17.14 [-42.2, 102.9]
喘息症状スコア	-0.49±0.99 (12) -0.32 [-2.0, 1.1]	-0.48±0.90 (29) -0.35 [-2.7, 1.8]
無症状日数の割合 (%)	11.81±33.11 (12) 7.14 [-50.0, 71.4]	22.10±38.51 (29) 7.14 [-64.3, 100.0]
喘息症状による夜間覚醒が無かった日数の割合 (%)	4.12±23.64 (12) -3.57 [-33.0, 50.0]	14.83±27.43 (29) 7.14 [-31.3, 100.0]
SABA の未使用日数の割合 (%)	-2.84±21.08 (12) 0.00 [-41.8, 28.6]	20.06±28.84 (29) 14.29 [-21.4, 100.0]
SABA の 1 日当たりの平均吸入回数 (回/日)	-0.09±0.55 (12) 0.00 [-1.3, 0.7]	-0.30±0.64 (29) -0.14 [-1.6, 1.5]

上段：平均値±標準偏差（例数） 下段：中央値[範囲]、例数は、有効性評価対象集団のうち、増量した例数

a) 増量後値（初回増量期間の最終 2 週間の平均値）の増量前値（初回増量直前 2 週間の平均値）からの変化量

機構は、第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）において、既存フルチカゾンに対する本剤の優越性が検証されており、ホルモテロールの上乗せ効果が示されたと評価することは可能と考える。また、ホルモテロールの用量設定試験（KRP108-A201 試験）において 1 回 20 µg 1 日 2 回投与（1 日量として 40 µg）の有効性は 1 回 10 µg 1 日 2 回投与（1 日量として 20 µg）を上回ることを示唆する結果が得られていること（「(1) 国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について 1) ホルモテロールの用法・用量について」の項参照）、喘息治療では炎症の完全な制御を目指し症状のコントロール状況に合わせて ICS の用量を調節することが原則であるが、本剤中のフルチカゾンについては通常用量である 1 回 100 µg 1 日 2 回投与（1 日量として 200 µg）において既存フルチカゾンと臨床的に大きな意義のある差異はないと考えられること、200 µg～1000 µg の用量範囲において気管支局所に到達し薬効を発揮する薬剤量の指標である平均送達量及び微粒子量について製剤間で用量比例関係が示されており、1 日量として 200 µg～1000 µg の用量範囲において既存フルチカゾンと同様に増量効果が期待できると考えられること、第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）において、症状増悪時に本剤を増量することにより、症状の改善傾向が認められていることを勘案し、本剤の増量時の有効性についても期待できると判断した。

なお、ホルモテロールとフルチカゾンの用量設定及び本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

(3) 安全性について

申請者は、本剤の用量別の有害事象の発現状況について、国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）

及び海外第Ⅲ相長期試験（SKY2028-3-003 試験¹²及び SKY2028-3-006 試験¹³）より以下のように説明している。

国内第Ⅲ相長期試験の有害事象発現率は、本剤群全体で 92.2%（225/244 例）、発現時投与量別では、本剤 100/10 µg 投与時で 75.0%（36/48 例）、250/10 µg 投与時で 87.8%（137/156 例）、500/20 µg 投与時で 87.2%（82/94 例）に認められ、海外第Ⅲ相長期試験 2 試験の有害事象発現率は、本剤 100/10 µg 群で 30.2%（67/222 例）、250/10 µg 群で 55.2%（290/525 例）であり、主な事象は表 27 のとおりであった。国内長期試験の有害事象発現率は海外長期試験と比較して高く、発現頻度が高かった主な事象は、鼻咽頭炎、喘息（増悪）、上気道の炎症、気管支炎、インフルエンザ、血中 CK 増加及び発声障害であったが、類薬でも国内臨床試験において海外と比較して高い傾向が認められており、喘息（増悪）1 例を除き、軽度又は中等度であったことから、日本人喘息患者の安全性に大きな問題は示唆されていないと考える。

表 27 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

事象名	国内長期試験 ^{a)}			海外長期 2 試験併合 ^{a)}	
	本剤 100/10 µg (48 例)	本剤 250/10 µg (156 例)	本剤 500/20 µg (94 例)	本剤 100/10 µg (222 例)	本剤 250/10 µg (525 例)
鼻咽頭炎	14 (29.2)	68 (43.6)	40 (42.6)	17 (7.7)	83 (15.8)
喘息	4 (8.3)	34 (21.8)	33 (35.1)	3 (1.4)	17 (3.2)
気管支炎	6 (12.5)	11 (7.1)	14 (14.9)	10 (4.5)	27 (5.1)
上気道の炎症	1 (2.1)	21 (13.5)	13 (13.8)	0	0
咽頭炎	6 (12.5)	7 (4.5)	7 (7.4)	6 (2.7)	37 (7.0)
膀胱炎	3 (6.3)	4 (2.6)	2 (2.1)	0	1 (0.2)
腸炎	2(4.2)	0	2(2.1)	0	1(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (8.3)	8 (5.1)	6 (6.4)	-	-
インフルエンザ	2 (4.2)	12 (7.7)	6 (6.4)	0	11 (2.1)
発声障害	0	12 (7.7)	8 (8.5)	1 (0.5)	9 (1.7)
鼻炎	0	0	2 (2.1)	2 (0.9)	29 (5.5)
関節痛	1 (2.1)	7 (4.5)	0	0	10 (1.9)
血中コルチゾール減少	1 (2.1)	0	4 (4.3)	-	-
口腔咽頭痛	1 (2.1)	4 (2.6)	4 (4.3)	5 (2.3)	2 (0.4)
急性副鼻腔炎	2 (4.2)	0	1 (1.1)	1 (0.5)	8 (1.5)
胃腸炎	2 (4.2)	5 (3.2)	1 (1.1)	0	4 (0.8)
接触性皮膚炎	2 (4.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
上気道感染	1 (2.1)	1 (0.6)	0	6 (2.7)	22 (4.2)
呼吸困難	0	0	0	5 (2.3)	19 (3.6)
口内炎	1(2.1)	5(3.2)	3(3.2)	0	0
带状疱疹	1 (2.1)	3 (1.9)	3 (3.2)	1 (0.5)	0
中耳炎	0	2 (1.3)	3 (3.2)	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	3 (3.2)	1 (0.5)	6 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (3.2)	1 (1.1)	-	-
頭痛	1 (2.1)	4 (2.6)	0	7 (3.2)	26 (5.0)
咳嗽	1 (2.1)	0	0	2 (0.9)	16 (3.0)
アレルギー性鼻炎	0	5 (3.2)	2 (2.1)	0	13 (2.5)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.6)	3 (3.2)	-	-
ウイルス性胃腸炎	0	0	3 (3.2)	1 (0.6)	0
筋骨格硬直	0	1 (1.6)	3 (3.2)	0	0

例数 (%)

国内長期試験：KRP108-A302 試験

海外長期 2 試験：SKY2028-3-003 試験、SKY2028-3-006 試験

a) 国内長期試験では有害事象発現時の用量、海外長期試験では各投与群の用量で示す

¹² ICS の使用用量により、本剤 50/5 µg 又は 125/5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与のいずれかを投与することと設定され、投与期間は 6 ヶ月又は 12 ヶ月間投与と設定された。

¹³ 本剤 125/5 µg を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は最長 60 週間と設定された。

1) フルチカゾンに関連する安全性について

申請者は、フルチカゾンに関連する安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅰ相試験（KRP108-A101 試験）において、本剤 100/10 µg 群及び 500/20 µg 群における血漿コルチゾール濃度は、投与前でそれぞれ 10.19 及び 6.86 µg/dL、投与 8 日目でそれぞれ 8.41 及び 8.12 µg/dL であった。副作用として 500/20 µg 群で血中コルチゾール減少 1 例（軽度）が認められた。KRP108-A302 試験において、本剤 100/10 µg、250/10 µg 及び 500/20 µg 投与時の血清コルチゾール濃度は投与前でそれぞれ 13.58、12.15 及び 11.58 µg/dL、投与 52 週後でそれぞれ 14.05、11.96 及び 11.80 µg/dL であり、本剤 500/20 µg 投与時においても血清コルチゾールの明らかな低下は認められなかった。血清コルチゾール低下に関する副作用として血中コルチゾール減少が 3 例（100/10 µg 投与時：1 例、500/20 µg 投与時：2 例）及び副腎機能不全が 1 例（500/20 µg 投与時）に認められた。海外臨床試験においても、本剤 500/20 µg までの用量において、明らかな副腎機能へ影響は認められなかった。なお、本剤（KRP108-A101 試験）及びアドエア（アドエア申請時資料）の単回投与における血漿中フルチカゾン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ （平均値±標準偏差、投与量<500 µg>で補正）を比較したところ、それぞれ 70.9 ± 19.5 及び 88.9 ± 15.5 pg/mL、 640 ± 276 及び 782.3 ± 153.2 pg·h/mL とほぼ同程度であったことから、本剤の安全性プロファイルは既存フルチカゾンと比較して大きな差異はないものと推察される。

国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）及び海外第Ⅲ相長期試験（SKY2028-3-003 試験及び SKY2028-3-006 試験）において認められた ICS の使用に関連して発現する可能性のある有害事象は、表 28 のとおりであった。

さらに、ICS の使用に関連して発現する可能性のある全身性の有害事象として、副腎機能、骨代謝、眼に関連する有害事象の発現状況について検討した。国内第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）の本剤群 228 例のうち、1 例に肋骨骨折（100/10 µg 投与）の発現が認められたが、偶発的事故に伴う事象であったため本剤との因果関係は否定されている。また、第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）で本剤が投与された 244 例のうち、副腎機能、骨代謝、眼に関連する有害事象は 12 例（13 件、血中コルチゾール減少 5 例、橈骨骨折 2 例、副腎機能不全、開放隅角緑内障、足骨折、肋骨骨折、尺骨骨折及び手首関節骨折各 1 例）に認められ、投与量の増加に伴い発現率が増加する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は、1 例（橈骨骨折、250/10 µg 投与）に認められたが、偶発的事故に伴う事象であったため、本剤との因果関係は否定されている。

海外臨床試験¹⁴の併合集計における副腎機能、骨代謝、眼に関する有害事象の発現率は、本剤群全用量群で 0.1%（2/1419 例）に認められ、内訳は 100/10 µg 群で 0%（0/644 例）、250/10 µg 群で 0.4%（2/549 例<大腿骨骨折及び肋骨骨折各 1 例>）及び 500/20 µg 群で 0%（0/236 例）であり、投与量の増加に伴い発現率が増加する傾向は認められなかった。また、本剤群とフルチカゾン/サルメテロール pMDI 群（100/50 µg 群 0/25 例、250/50 µg 群 0/78 例）及びブデソニド/ホルモテロール DPI 群（400/12 µg 群 0/139 例）との比較においても、大きな違いは認められなかった。海外第Ⅲ相長期試験（SKY2028-3-003 試験及び SKY2028-3-006 試験）では、本剤群 747 例のうち、骨代謝、眼に関する有害事象は 3 例（足骨折、手骨折及びストレス骨折各 1 例<いずれも 250/10 µg 投与>）に認められた。

¹⁴ プラセボ/実薬対照二重盲検比較試験及び実薬対照非盲検比較試験の 8 試験（SKY2028-3-001 試験、SKY2028-3-002 試験、SKY2028-3-004 試験、SKY2028-3-005 試験、FLT3501 試験、FLT3503 試験、FLT3505 試験及び FLT3507 試験）を併合した。

重篤な有害事象は、1例（足骨折、250/10 µg 投与）に認められたが、事故に伴う事象であったため本剤との因果関係は否定されている。

以上より、国内外の臨床試験において、本剤投与による ICS に関連して発現する可能性のある有害事象（特に副腎機能、骨代謝、眼に関する有害事象）の発現状況について、臨床上特に大きな問題は認められなかった。

表 28 ICS の使用に関連して発現する可能性のある有害事象
(国内第Ⅲ相長期試験及び海外第Ⅲ相長期 2 試験の併合データのいずれかの群で 3%以上の発現が認められた事象)

事象名	国内長期試験 ^{a)}			海外長期 2 試験併合 ^{a)}	
	本剤 100/10 µg ^{a)} (48 例)	本剤 250/10 µg (156 例)	本剤 500/20 µg (94 例)	本剤 100/10 µg (222 例)	本剤 250/10 µg (525 例)
鼻咽頭炎	14 (29.2)	68 (43.6)	40 (42.6)	17 (7.7)	83 (15.8)
咽頭炎	6 (12.5)	7 (4.5)	7 (7.4)	6 (2.7)	37 (7.0)
喘息	4 (8.3)	34 (21.8)	33 (35.1)	3 (1.4)	17 (3.2)
気管支炎	6 (12.5)	11 (7.1)	14 (14.9)	10 (4.5)	27 (5.1)
頭痛	1 (2.1)	4 (2.6)	0	7 (3.2)	26 (5.0)
鼻炎	0	0	2 (2.1)	2 (0.9)	29 (5.5)
上気道感染	1 (2.1)	1 (0.6)	0	6 (2.7)	22 (4.2)
呼吸困難	0	0	0	5 (2.3)	19 (3.6)
咳嗽	1 (2.1)	0	0	2 (0.9)	16 (3.0)
インフルエンザ	2 (4.2)	12 (7.7)	6 (6.4)	0	11 (2.1)
発声障害	0	12 (7.7)	8 (8.5)	1 (0.5)	9 (1.7)
関節痛	1 (2.1)	7 (4.5)	0	0	10 (1.9)
肺炎	0	0	3 (3.2)	1 (0.5)	6 (1.1)
口腔咽頭痛	1 (2.1)	4 (2.6)	4 (4.3)	5 (2.3)	2 (0.4)
口内炎	1 (2.1)	5 (3.2)	3 (3.2)	0	0
帯状疱疹	1 (2.1)	3 (1.9)	3 (3.2)	1 (0.5)	0
血中コルチゾール減少	1 (2.1)	0	4 (4.3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (3.2)	1 (1.1)	0	0
上気道の炎症	1 (2.1)	21 (13.5)	13 (13.8)	0	0
口腔咽頭不快感	0	1 (0.6)	3 (3.2)	0	0
接触性皮膚炎	2 (4.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0

例数 (%)

a) 国内長期試験では有害事象発現時の用量、海外長期試験では各投与群の用量で示す

機構は、現時点で得られているデータから、フルチカゾンに関連した安全性上の大きな問題は示唆されていないと考えるものの、一般に ICS 投与における副腎皮質機能への影響等の全身性有害事象の発現リスクは特に高用量投与時、長期投与時に高まる傾向があり、臨床試験における当該投与例の評価は限られていることから、製造販売後調査において、全身作用を含む高用量投与時、長期投与時等の安全性について引き続き検討する必要があると考える。また、類薬と同様に、添付文書において、ステロイドに関連する全身性の作用の発現に注意し、喘息をコントロールできる最小用量に調節する旨を注意喚起する必要があると考える。

2) ホルモテロールに関連する安全性について

申請者は、ホルモテロールに関連する本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相長期試験の成績に基づき、β₂ 刺激薬の使用に関連して発現する可能性のある有害事象（特に重篤な心血管系有害事象）の発現状況を検討した。国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）において、有害事象発現時の用量別の有害事象は表 29 のとおりであり、用量間で大きな相違は認められなかった。心房細動/心房粗動 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象はなかつ

た。心房細動/心房粗動 1 例は治験責任医師により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断されたが、いずれも薬剤治療等の処置により回復した。発現時期別の有害事象発現率は、0～12 週で 13.1% (32/244 例)、12～24 週で 11.4% (27/236 例)、24～36 週で 7.5% (17/226 例)、36～52 週で 6.8% (15/221 例)、52 週以降で 0.7% (1/152 例) であり、投与期間の長期化に伴い有害事象発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 29 β_2 刺激薬の使用に関連して発現する可能性のある有害事象
(国内長期試験のいずれかの投与時に 2%以上の発現が認められた事象)

事象名	本剤 100/10 μg (48 例)	本剤 250/10 μg (156 例)	本剤 500/20 μg (94 例)
頭痛	1 (2.1)	4 (2.6)	0
咳嗽	1 (2.1)	0	0
関節痛	1 (2.1)	7 (4.5)	0
口腔咽頭痛	1 (2.1)	4 (2.6)	4 (4.3)
湿疹	1 (2.1)	2 (1.3)	2 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.1)	4 (2.6)	1 (1.1)
高血圧	0	3 (1.9)	2 (2.1)
心房細動	1 (2.1)	1 (0.6)	0
動悸	1 (2.1)	1 (0.6)	2 (2.1)
口内炎	1 (2.1)	5 (3.2)	3 (3.2)
口渇	1 (2.1)	0	0
食欲減退	1 (2.1)	1 (0.6)	0
筋痙縮	0	1 (0.6)	2 (2.1)
緊張性頭痛	1 (2.1)	0	0
振戦	0	1 (0.6)	2 (2.1)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.6)	3 (3.2)
発疹	1 (2.1)	0	2 (2.1)

例数 (%)

海外臨床試験¹⁵の併合集計において、 β_2 刺激薬の使用に関連して発現する可能性のある有害事象の発現率は、本剤群全体で 8.5% (120/1419 例)、本剤 100/10 μg 群で 9.5% (61/644 例)、本剤 250/10 μg 群で 8.6% (47/549 例)、本剤 500/20 μg 群で 5.1% (12/236 例) であり、いずれの用量群もプラセボ群 9.9% (22/223 例) より低く、本剤の用量の増加に伴い発現率が増加する傾向は認められなかった (表 30)。最も発現頻度が高かった有害事象は、頭痛 (本剤群全体 1.8%、100/10 μg 群 1.4%、250/10 μg 群 2.7%、500/20 μg 群 0.8%) であったが、プラセボ群 5.4% (12/223 例) より低かった。重篤な有害事象は、1 例 (不安定狭心症、100/10 μg 群) に認められたが、心血管系の合併症に起因した事象と考えられたため、治験薬との因果関係は否定され、入院加療等により回復した。その他の有害事象の重症度は、おおむね軽度又は中等度であった。また、本剤群とフルチカゾン/サルメテロール pMDI 群及びブデソニド/ホルモテロール DPI 群との比較においても、大きな違いは認められなかった (表 30)。

また、本剤投与における重篤な心血管有害事象の発現状況については、国内臨床試験では認められなかった。海外臨床試験では、死亡例 1 例 (出血性卒中/心停止 <本剤 100/10 μg >) を含む 4 例 (頸動脈洞症候群 <本剤 500/20 μg >、不安定狭心症 <本剤 100/10 μg >、心筋梗塞 <本剤 250/10 μg >) が認められたが、いずれの事象も心血管系の合併症に起因した事象と考えられたため、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、 β_2 刺激作用に関連する有害事象の発現状況について、臨床上特に大きな問題は認められなかった。

¹⁵ プラセボ/実薬対照二重盲検比較試験及び実薬対照非盲検比較試験の 8 試験 (SKY2028-3-001 試験、SKY2028-3-002 試験、SKY2028-3-004 試験、SKY2028-3-005 試験、FLT3501 試験、FLT3503 試験、FLT3505 試験及び FLT3507 試験) を併合した。

表 30 β_2 刺激薬の使用に関連して発現する可能性のある有害事象
(海外 8 試験の併合データのいずれかの群で 0.5%以上の発現が認められた事象)

事象名	本剤群			フルチカゾン/ サルメテロー ル pMDI 100/50 μg 群 (25 例)	フルチカゾン/ サルメテロー ル pMDI 250/50 μg 群 (78 例)	ブデソニド/ ホルモテロ ール DPI 400/12 μg 群 (139 例)	プラセボ群 (223 例)
	100/10 μg 群 (644 例)	250/10 μg 群 (549 例)	500/20 μg 群 (236 例)				
合計	61 (9.5)	47 (8.6)	12 (5.1)	0	3 (3.8)	10 (7.2)	22 (9.9)
心室性期外収縮	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
末梢性浮腫	2 (0.3)	4 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (1.4)	0
関節痛	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.8)	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0
筋痙縮	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
浮動性めまい	5 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
頭痛	9 (1.4)	15 (2.7)	2 (0.8)	0	0	8 (5.8)	12 (5.4)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
振戦	3 (0.5)	2 (0.4)	0	0	0	0	0
咳嗽	12 (1.9)	6 (1.1)	2 (0.8)	0	1 (1.3)	0	2 (0.9)
呼吸困難	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
鼻閉	6 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
咽喉刺激感	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.8)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.3)	3 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.9)
そう痒症	2 (0.3)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0
発疹	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.9)
高血圧	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
悪心	2 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.9)
嘔吐	2 (0.3)	2 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.3)

例数 (%)

8 試験とは、SKY2028-3-001、SKY2028-3-002、SKY2028-3-004、SKY2028-3-005、FLT3501、FLT3503、FLT3505、FLT3507 試験を指す試験中に投与群を変更した被験者は、変更前後のそれぞれの群で集計した
事象名：MedDRA/J Ver14.1

機構は、国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）において喘息（増悪）の有害事象が本剤群で 26.2%（64/244 例）に認められていることから、気管支喘息患者において、LABA 投与による喘息関連死リスクの増大の可能性が報告されていることを踏まえ（Nelson H et al. *Chest*. 129; 15-26, 2006）、本剤の喘息関連死リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

喘息（増悪）の有害事象は、国内第Ⅱ相試験（KRP108-A201 試験）において、KRP-108 ホルモテロール 5 μg 群 1.8%（2/114 例）、10 μg 群 0%（0/118 例）、20 μg 群 2.6%（3/117 例）に認められた。国内第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）において、本剤 100/10 μg 群 5.3%（12/228 例）、既存フルチカゾン群 1.8%（4/227 例）に認められたが、いずれの試験においても喘息に関連した重篤な有害事象はなく、死亡例は認められなかった。国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）において、本剤群全体で 26.2%（64/244 例）認められ、発現時投与量別では本剤 100/10 μg 投与時で 8.3%（4/48 例）、250/10 μg 投与時で 21.8%（34/156 例）、500/20 μg 投与時で 35.1%（33/94 例）と用量依存的に増加する傾向が認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として喘息（増悪）1 例が認められたが、いずれも入院加療等の処置により回復した。喘息（増悪）の主な発現理由は、鼻咽頭炎や気管支炎等の呼吸器感染症 54.7%（35/64 例）、気候及び気温変化等の気象の変化 23.4%（15/64 例）等であった。

海外臨床試験において本剤投与を受けた計 2534 例のうち、喘息関連死は認められず、重度喘息悪化は 2 例（2 件）（100/10 µg 投与及び 250/10 µg 投与各 1 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、薬剤治療等により回復した。

以上のように、国内第Ⅲ相長期試験において、喘息（増悪）の発現率が高い傾向が認められたものの、大半が呼吸器感染症又は気象の変化に起因していたこと、死亡例は認められず、重篤な事象の発現例は少なかったことを踏まえると、本剤投与による喘息関連死のリスクは低いと考える。

機構は、現時点で得られているデータから、ホルモテロールの β_2 刺激作用に関連する有害事象の発現について、類薬を上回るリスクは示唆されていないと考えるが、高用量及び長期投与時の安全性データは限られていることから、本剤高用量及び長期投与時の安全性については、製造販売後調査で引き続き検討することが必要であるとする。

また、現時点で本剤投与により喘息関連死のリスクが増大する可能性は示唆されていないと考えるものの、国内第Ⅲ相長期試験において喘息増悪の発現が多い傾向が認められたことには留意すべきであり、製造販売後調査において、喘息増悪の発現傾向、背景因子との関連等について注視していく必要があると考える。

3) 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明している。

高齢者における安全性について、国内第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）では、65 歳以上の被験者は、本剤群 13.2%（30/228 例）、既存フルチカゾン群 15.4%（35/227 例）と少数であったが、年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）の有害事象発現率は、本剤群で 65 歳未満 33.8%（67/198 例）及び 65 歳以上 50.0%（15/30 例）、既存フルチカゾン群で 65 歳未満 26.6%（51/192 例）及び 65 歳以上 34.3%（12/35 例）であり、両群ともに 65 歳以上で高い傾向が認められた。国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）においては、65 歳以上の被験者は、本剤群全体で 25.4%（62/244 例）であり、年齢別の有害事象発現率は、本剤群全体で 65 歳未満 90.7%（165/182 例）及び 65 歳以上 96.8%（60/62 例）であり、65 歳以上で高い傾向が認められた。

国内第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）において、65 歳以上で比較的発現頻度が高かった有害事象は喘息（増悪）（65 歳未満：4.5%＜9/198 例＞、65 歳以上：10.0%＜3/30 例＞）及び発声障害（65 歳未満：1.0%＜2/198 例＞、65 歳以上：10.0%＜3/30 例＞）であった。発声障害（3 例）は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも軽度であり、治験薬投与を中止することなく無処置で回復した。また、喘息（増悪）（3 例）はいずれも中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）において、65 歳以上で特に発現頻度が増加する傾向が認められた有害事象は、「心臓障害」において心房細動（65 歳未満：0%＜0/182 例＞、65 歳以上：3.2%＜2/62 例＞）、動悸（65 歳未満：1.1%＜2/182 例＞、65 歳以上：3.2%＜2/62 例＞）、「神経系障害」において振戦（65 歳未満：0.5%＜1/182 例＞、65 歳以上：3.2%＜2/62 例＞）であり、いずれも β_2 刺激薬のクラスエフェクトとして予測可能な事象であった。これら有害事象のうち、心房細動（1 例）の重症度は高度であったが、その他の有害事象の重症度はすべて軽度であり、いずれも無処置又は薬剤治療等により回復又は軽快した。

以上より、高齢者においては、有害事象の発現率がやや高い傾向にあるものの、心房細動1例を除き、軽度又は中等度であったことから、高齢者における安全性に大きな問題は示唆されていないと考える。

機構は、高齢者では心房細動、動悸、振戦等の β_2 刺激作用に関連する有害事象の発現が多い傾向が認められていることから、製造販売後調査において、高齢者における特に本剤高用量投与時の安全性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（KRP108-A301 試験）において、通常用量と設定された本剤（フルチカゾン/ホルモテロール）50/5 μg の1回2吸入、1日2回投与（1日量として200/20 μg ）において既存フルチカゾン50 μg の1回2吸入、1日2回投与（1日量として200 μg ）に対する優越性が検証されたこと、また、国内第Ⅲ相長期試験（KRP108-A302 試験）等において、本剤125/5 μg の1回4吸入、1日2回投与（1日量として1000/40 μg ）までの増量効果を期待し得る成績が得られていること（「(2) 本剤の有効性について」の項参照）、本剤125/5 μg の1回4吸入、1日2回投与（1日量として1000/40 μg ）までの安全性に大きな問題は示唆されていないと考えること（「(3) 安全性について」の項参照）等から、本剤の用法・用量について、通常用量を50/5 μg を1回2吸入、1日2回投与（1日量として200/20 μg ）とし、症状に応じて125/5 μg を1回4吸入、1日2回投与（1日量として1000/40 μg ）まで増量可能と設定することに特段の問題はないと考える。

なお、用法・用量について、以下のように記載整備することが適切と考える。

[用法・用量]

通常、成人には、フルティフォーム50エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として5 μg ）を1回2吸入、1日2回投与する。

なお、症状に応じてフルティフォーム125エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして125 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として5 μg ）を1回2～4吸入、1日2回投与する。

(5) 臨床的位置付けについて

機構は、既存薬と比較した本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

既存のICS/LABA配合剤のうち、ブデソニド/ホルモテロール製剤（シムビコート）では製剤間でICSとLABAの比率が固定されており、ICS又はLABAの一方のみの用量調節ができない。また、フルチカゾン/サルメテロール製剤（アドエア）では症状に応じたICSの用量調節が可能であるが、LABAの用量は固定されているため用量調節ができない。これに対して、本剤は、50/5 μg 製剤及び125/5 μg 製剤の2種類があり、喘息症状のコントロールが比較的良好な患者（低～中用量のICSでコントロール可能な患者）ではICSのみの用量調節を行うことができ、LABAの不要な増量の回避が可能となる。また、喘息のコントロールが不十分でありICSを中用量から高用量へ増量する必要がある患者におい

ては、ICS だけでなく LABA も増量することで喘息コントロール状態の早期の改善が期待できる。

さらに、本剤は pMDI 製剤であることから、吸入のタイミングを同調する必要があるものの、DPI 製剤では吸気流速が低く十分な効果が得られない患者に対する喘息コントロールの向上が期待できる。

機構は、本剤と既存薬とを比較した情報は限られており、現時点においては本剤の臨床的位置付けは既存薬と同様とみなすことが妥当と考えるが、製造販売後調査等の情報を踏まえて各剤の特徴に適した患者集団等を明らかにすることが望ましいと考える。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査（観察期間 8 週間）並びに長期使用時の本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査（観察期間 1 年間）を製造販売後調査として実施することを予定している。

機構は、臨床試験において評価例数は限られていることから、高用量投与患者及び高齢患者における安全性、長期投与時の安全性、 β_2 刺激薬及び ICS に関連する有害事象、喘息関連死の発現リスク等について、製造販売後調査においてさらに確認する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の気管支喘息に対する有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性については、臨床試験における評価例数は限られていることから、高用量投与患者及び高齢患者における安全性、長期投与時の安全性、 β_2 刺激薬及び ICS に関連する有害事象、喘息関連死の発現リスク等について、製造販売後調査においてさらに確認する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 125 エアゾール 56 吸入用、 同 50 エアゾール 120 吸入用、同 125 エアゾール 120 吸入用
[一 般 名]	フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者 名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 25 日

II. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお、高用量投与患者及び高齢患者における安全性、長期投与時の安全性、喘息関連死の発現リスク等については、臨床試験における情報は十分ではないこと、また、専門委員からも、高用量の ICS の投与時には肺炎、肺結核等の呼吸器感染症の発現に、高用量の LABA 投与についても全身性の有害事象等の発現に十分な留意が必要であり、特に高齢患者における安全性について、製造販売後に十分な調査を行う必要がある旨の指摘がなされたことを踏まえ、製造販売後調査については、以下のような対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査において、 β_2 刺激薬及び ICS に関連する有害事象に関する適切な重点調査項目を設定した上で、高用量投与患者、高齢患者における安全性、長期投与時の安全性等について検討し、また、喘息の増悪に関連する死亡、入院、挿管等の重篤な喘息関連有害事象について、背景因子等も含め適切な情報収集を行い、本剤投与による発現リスクについて検討するよう指示した。

申請者は、観察期間を 8 週間、登録予定症例数を 3000 例とする使用成績調査、及び観察期間を 1 年、登録予定症例数を 1000 例とする長期特定使用成績調査を実施し、 β_2 刺激薬に関連する有害事象（循環器への影響、振戦、筋痙攣、血清カリウムへの影響等）及び ICS に関連する有害事象（血糖、副腎皮質機能、骨及び眼への影響、発声障害、肺炎等）を重点調査項目として、本剤高用量投与時及び長期投与時の安全性、高齢患者における安全性等を検討すること、また、重篤な喘息関連有害事象についても適切に情報収集を行うこと等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は6年、製剤は毒薬又及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

[用法・用量] 通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg)を1回2吸入、1日2回投与する。

なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg)を1回2~4吸入、1日2回投与する。