

## 審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日  
医薬食品局審査管理課

- [ 販 売 名 ] レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
- [ 一 般 名 ] ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
- [ 申請者名 ] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 24 年 9 月 25 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 25 年 8 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 8 年、原体（ビランテロールトリフェニル酢酸塩）は劇薬に該当し、製剤は毒薬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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前
52	上 11 表 18 脚注	b) <u>夜</u> の測定値	b) <u>朝</u> の測定値
53	上 7	用法・用量は、FF 100 µg を 1 日 2 回朝夜、FF 200 µg を 1 日 1 回夜、又はプラセボを 1 日 1 回朝に、NDPI により吸入投与すること、 <u>若しくは</u> 、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 µg を 1 日 2 回朝夜、FP 200 µg を 1 日 1 回夜、又はプラセボ	用法・用量は、 <u>NDPI 群は</u> 、FF 100 µg を 1 日 2 回朝夜に、FF 200 µg を 1 日 1 回夜に、又はプラセボを 1 日 1 回朝に、NDPI により吸入投与することと <u>設定され</u> 、 <u>FP 群は</u> 、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 µg を 1 日 2 回朝夜に、FP 200 µg を

		<p>を1日1回朝に、定量式吸入用散剤（ディスカス）により吸入投与することと設定され、投与期間は28日間/期、各投与期間の休薬期間は14日間と設定された。</p> <p>無作為化<sup>35</sup>された190例（NDPI投与147例：FF 100 µg BD群142例、FF 200 µg OD群140例、<u>プラセボ群145例</u>、<u>ディスカス投与43例</u>：FP 100 µg BD群43例、FP 200 µg OD群42例、<u>プラセボ群42例</u>）</p>	<p>1日1回夜に、又はプラセボを1日1回朝に、定量式吸入用散剤（ディスカス）により吸入投与することと設定され、投与期間は28日間/期、各投与期間の休薬期間は14日間と設定された。</p> <p>無作為化<sup>35</sup>された190例（FF 100 µg BD群142例、FF 200 µg OD群140例、FP 100 µg BD群43例、FP 200 µg OD群42例、<u>プラセボ群187例</u>）</p>						
59	上2	用法・用量は、FF 100 µgを1日1回夜に吸入投与、	用法・用量は、FF 100 µg若しくは <u>プラセボ</u> を1日1回夜に吸入投与、						
84	上4 表59	<table border="1"> <tr> <td>試験開始前12ヵ月以内に発現した増悪の回数<sup>a)</sup></td> </tr> <tr> <td>前治療<sup>b)</sup></td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub>予測値に対する割合<sup>c)</sup></td> </tr> </table>	試験開始前12ヵ月以内に発現した増悪の回数 <sup>a)</sup>	前治療 <sup>b)</sup>	FEV <sub>1</sub> 予測値に対する割合 <sup>c)</sup>	<table border="1"> <tr> <td>試験開始前12ヵ月以内に発現した増悪の回数<sup>b)</sup></td> </tr> <tr> <td>前治療<sup>c)</sup></td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub>予測値に対する割合<sup>d)</sup></td> </tr> </table>	試験開始前12ヵ月以内に発現した増悪の回数 <sup>b)</sup>	前治療 <sup>c)</sup>	FEV <sub>1</sub> 予測値に対する割合 <sup>d)</sup>
試験開始前12ヵ月以内に発現した増悪の回数 <sup>a)</sup>									
前治療 <sup>b)</sup>									
FEV <sub>1</sub> 予測値に対する割合 <sup>c)</sup>									
試験開始前12ヵ月以内に発現した増悪の回数 <sup>b)</sup>									
前治療 <sup>c)</sup>									
FEV <sub>1</sub> 予測値に対する割合 <sup>d)</sup>									
84	上35 表59 脚注	<p>a) ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢、投与群及び増悪発現回数（1回又は2回以上）と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル</p> <p>b) ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢、投与群及び前治療薬と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル</p> <p>c) ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢、投与群及び%FEV<sub>1</sub>（65%超又は65%以下）と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル</p>	<p>a) <u>ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢及び投与群を共変量とした共分散分析</u></p> <p>b) ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢、投与群及び増悪発現回数（1回又は2回以上）と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル</p> <p>c) ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢、投与群及び前治療薬と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル</p> <p>d) ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢、投与群及び%FEV<sub>1</sub>（65%超又は65%以下）と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル</p>						
85	下24 表61	<table border="1"> <tr> <td>FEV<sub>1</sub>可逆性の割合<sup>a)</sup></td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub>可逆性の絶対値<sup>a)</sup></td> </tr> </table>	FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合 <sup>a)</sup>	FEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値 <sup>a)</sup>	<table border="1"> <tr> <td>FEV<sub>1</sub>可逆性の割合<sup>b)</sup></td> </tr> <tr> <td>FEV<sub>1</sub>可逆性の絶対値<sup>b)</sup></td> </tr> </table>	FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合 <sup>b)</sup>	FEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値 <sup>b)</sup>		
FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合 <sup>a)</sup>									
FEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値 <sup>a)</sup>									
FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合 <sup>b)</sup>									
FEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値 <sup>b)</sup>									
85	下3 表61	a) ベースラインFEV <sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群、 <u>可逆性及び可逆</u>	a) <u>ベースラインFEV<sub>1</sub>値、地域、性別、年齢及び投与群を説明変数とした共</u>						

	脚注	性と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル	分散分析モデル b) <u>ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群及び増悪発現回数 (1回又は2回以上)</u> と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル
--	----	-----------------------------	--

(下線部変更)

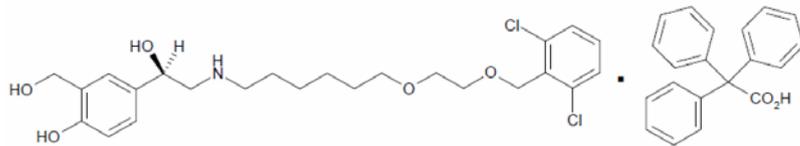
# 審査報告書

平成 25 年 8 月 13 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]	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 25 日
[剤形・含量]	1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /100 µg 又は 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /200 µg 含有する定量式吸入用散剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤
[化学構造]	ビランテロールトリフェニル酢酸塩



分子式：  $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$

分子量： 774.77

化学名：

(日 本 名) 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[2,6-ジクロロベンジル]オキシ}エトキシ)ヘキシル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール一(2,2,2-トリフェニル酢酸塩)

(英 名) 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

[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 8 月 13 日

[販 売 名] レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用

[一 般 名] ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル

[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社

[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、本剤の臨床的位置付けについて今後さらに明確にする必要があり、安全性については、 $\beta_2$  刺激薬による発現リスクが指摘されている重篤な心血管系有害事象、喘息関連死に係る有害事象等の発現状況、吸入ステロイド薬に関連する有害事象として、肺炎、視床下部一下垂体－副腎皮質機能への影響等をはじめとする全身性有害事象等の発現状況について、高用量及び長期投与時、高齢患者への投与時の情報を中心に製造販売後調査でさらに検討する必要があると考える。

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  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)

[用法・用量] 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入(ビランテロールとして 25  $\mu\text{g}$  及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100  $\mu\text{g}$ )を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入(ビランテロールとして 25  $\mu\text{g}$  及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200  $\mu\text{g}$ )を 1 日 1 回吸入投与する。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 19 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 9 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /100 µg 又は 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /200 µg 含有する定量式吸入用散剤
[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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合) <u>慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 <math>\beta_2</math> 刺激剤の併用が必要な場合)</u>
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	気管支喘息 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。 <u>慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解</u> <u>成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。</u> (下線部は「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用」及び「レルベア 100 エリプタ 30 吸入用」のみ。)

### 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フランカルボン酸エステル (以下、「FF」) 及び長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) であるビランテロールトリフェニル酢酸塩 (以下、「VI」) を有効成分とし、英国 GlaxoSmithKline 社で開発された喘息治療配合剤 (定量式吸入用散剤) である。

本邦において、FF の吸入製剤は承認されていないが、点鼻薬 (アラミスト点鼻液) がアレルギー性鼻炎に係る効能・効果で 2009 年に承認されている。VI については、VI 単剤及び VI を含む配合剤のいずれも承認されていない。

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、国内外の治療ガイドラインにおいて、ICS 単剤治療では不十分な中等度から重度の持続性喘息患者に対する治療として推奨されており、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、Global Initiative for Asthma (GINA) 2011）。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、服薬遵守の向上や 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 において使用が推奨されている。本邦では、気管支喘息を効能・効果とする 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）が市販されているが、いずれも 1 日 2 回投与製剤であることから、1 日 1 回投与の新たな ICS/LABA 配合剤を臨床現場に提供することにより、利便性を向上させ、服薬遵守を改善すること等を目的として、本剤の開発が行われた。

海外において、本剤は、米国では 2013 年 5 月に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の効能・効果で承認されている。欧州では、気管支喘息及び COPD の効能・効果で申請され、2013 年 6 月現在審査中である。

本邦において、気管支喘息及び COPD に対する本剤の臨床開発は 2008 年より開始され、今般、国際共同臨床試験等の成績に基づき、本剤の気管支喘息及び COPD に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。なお、COPD の効能・効果については、審査の過程において、

、申請が取り下げられた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬 (FF)

原薬の一つである FF は、既承認品目である「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」に含まれる原薬と同一であるが、本剤の製造に使用する原薬の製造工程のうち、原薬の工程が重要工程として設定され、当該工程の管理戦略及びの規格値の見直しが行われている。

#### (2) 原薬 (VI)

##### 1) 特性

原薬の一つである VI は白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、pH、旋光度、解離定数 (pKa)、分配係数、結晶多形、並びに粒子径について検討されている。原薬の結晶多形は認められていない。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR) 及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。

なお、ピランテロールの対イオンについては、開発初期の臨床試験ではが使用されたが、吸入時に特有の不快感が報告されたことから、特有の味覚がなく、目標製品品質プロファイルを満たすことが確認されたトリフェニル酢酸塩に変更されている。

##### 2) 製造方法

原薬は及びを出発物質として合成される。

また、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発 0628 第 1 号、以下、「ICH Q8 ガイドライン」）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号、以下、「ICH Q9 ガイドライン」）及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」（平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発 0219 第 1 号、以下、「ICH Q10 ガイドライン」）を参考として、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ 重要品質特性（CQA）として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータ（CPP）の特定
- ・ 管理戦略の検証

重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）XXXXXXXXXX工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）及びXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）が管理されている。なお、審査の過程において、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）XXXXXXXXXX工程が重要工程に設定された。

### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（XXXXXXXXXX）、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質〈液体クロマトグラフィー [HPLC]〉、XXXXXXXXXX）、残留溶媒〈ガスクロマトグラフィー [GC]〉、XXXXXXXXXX、強熱残分、XXXXXXXXXX及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 ビランテロールトリフェニル酢酸塩の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット <sup>1</sup>	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋	24 ヶ月
	実生産 3 ロット <sup>2</sup>				12 ヶ月
加速試験	実生産 6 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1 E ガイドライン」）に基づき、アルミニウム袋でオーバーラップしたポリエチレン袋で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 ヶ月まで継続予定である。

### (3) 製剤

<sup>1</sup> XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）を製造し、XXXXXXXXXX ヶ月後にXXXXXXXXXX 3 ロット。

<sup>2</sup> XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）を製造し、XXXXXXXXXX ヶ月後にXXXXXXXXXX 3 ロット。



表2 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	100/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット	25°C	60%RH	アルミニウム袋	24 ヶ月		
	200/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット						
加速試験	100/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		アルミニウム袋	6 ヶ月	
	200/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット						
長期保存試験	100/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット	25°C	60%RH			アルミニウム製トレイ	18 ヶ月
	200/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット						
加速試験	100/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット	40°C	75%RH	アルミニウム製トレイ			6 ヶ月
	200/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット						
長期保存試験	100/25 µg、 14 吸入用	実生産 1 ロット	25°C	60%RH		アルミニウム製トレイ		9 ヶ月
	200/25 µg、 14 吸入用	実生産 1 ロット						
加速試験	100/25 µg、 14 吸入用	実生産 1 ロット	40°C	75%RH			アルミニウム製トレイ	6 ヶ月
	200/25 µg、 14 吸入用	実生産 1 ロット						
相対比較試験	100/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット	40°C	75%RH	アルミニウム製トレイ			6 ヶ月
	200/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット						
	100/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット			アルミニウム袋			
	200/25 µg、 30 吸入用	実生産 3 ロット						
	100/25 µg、 14 吸入用	実生産 1 ロット			アルミニウム製トレイ			
	200/25 µg、 14 吸入用	実生産 1 ロット						

アルミニウム袋で包装された 30 吸入用製剤 3 ロットの安定性試験成績が基準ロットとされ、アルミニウム袋で包装された 30 吸入用製剤、アルミニウムトレイで包装された 30 吸入用製剤及びアルミニウムトレイで包装された 14 吸入用製剤の相対比較試験の結果、いずれも同程度の安定性を有していることが明らかとなったことから、製剤の有効期間は、アルミニウム製トレイに包装し、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) VI ( ) の の管理について

申請者は、VI ( ) の を原薬 CQA に特定した経緯、及び原薬の製造方法における の管理について、以下のように説明している。

VI 単剤及び本剤の臨床試験用ロット等を用いて、VI ( ) 及び VI ( ) の と製剤の CQA である を評価した結果、両者の が

と相関していることが明らかとなったが、工程によるの変化の程度は、VI ( ) のの違いによる影響を受けないことが示された。また、リスクアセスメントの結果、VI ( ) の工程におけるが VI ( ) のに影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、当該工程における多数のパラメータについて実験計画法による検討を実施したところ、  
、  
及びが原薬の  
に影響を及ぼすことが明らかとなったことから、これらのパラメータを CPP として管理するとともに、VI ( ) のを原薬 CQA として管理することで、適切な原薬のを識別することが可能であると考え。

機構は、VI ( ) のがと相関していることが示されていること、及び VI ( ) の工程において、VI ( ) のに影響を及ぼす複数の CPP が特定されていることを踏まえ、申請者の提案するに関する管理戦略は妥当と判断した。

一方で、が高く、する条件下においては、は規格値の上限を超える実験結果が得られていることから、機構は、適切な品質特性を得るための方策として、CPP をどのように管理しているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

実験計画法により特定した複数の CPP の中でもに最も影響を及ぼすパラメータは  
、  
及びであり、  
ととの間に相互作用があることが確認された。また、  
及びについて、  
( ) によるモニタリングを実施することにより、  
及びを適切に管理することが可能であり、当該パラメータが限度値付近であった場合には、  
のを調整する等、その他の CPP を単独又は組み合わせて調整することにより、  
が規格外となるリスクを軽減することが可能である。

機構は、工程における CPP については、事前の検討結果に基づいて適切に管理されているものと判断するが、続く工程を実施することにより原薬のは変化すること、及び原薬の目標品質プロファイルを得るためには、工程における操作は重要であることから、工程を重要工程として管理するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、適切な対応を行った。

## (2) 吸入器（新規マルチドーズタイプ定量式粉末吸入器、NDPI）について

機構は、製剤の1吸入当たりの有効成分の微粒子量、  
、及び使用期間を通じた送達量の均一性等に関する提出された資料から、本剤は適切な吸入粉末剤の特性を有していると判断した。

機構は、NDPI で吸入動作の繰返し、又は本剤の落下等の衝撃により、プリスターの駆動にずれが生じ、薬剤の送達量や微粒子量等に影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

吸入器の正規使用時及び誤用時の吸入器の性能を評価するための頑健性試験を実施した結果、患者の使用中には、[ ]（[ ]）～[ ]（[ ]）[ ]が予測されたが、[ ]から[ ]（[ ]）ずらして組み立てた吸入器においても、[ ]は規格の範囲内であり大きな差は認められず、吸入器を[ ]メートルの高さから落下させた場合においても、落下させていない製剤と比較して製剤の[ ]に大きな変化は認められなかった。また、ブリスターの駆動が不十分な場合を想定し、[ ]においても、[ ]及び[ ]に対する影響は認められなかった。

さらに、臨床試験で使用された[ ]個の製剤について[ ]で評価したところ、すべての吸入器において[ ]及び[ ]こと、当該製剤を用いて[ ]、[ ]及び[ ]を測定したところ、出荷時と同様の値であり、[ ]も規格に適合したことから、本剤の製剤性能について、患者の使用時における頑健性が示されていると考える。

機構は、以上の回答を了承し、NDPIの品質は適切に管理されているものと判断した。

### (3) 製剤の微生物限度試験について

申請者は、製剤の微生物限度試験の代替法として、[ ]ことについて、以下のように説明している。

[ ]と微生物限度の関係については、微生物が[ ]ことに基づいている。[ ]の規格値である[ ]未満は、多くの微生物の生育に最低限必要な条件よりも低い値であり、特定微生物に対し抗菌性の環境であることを示している。なお、[ ]の上昇は、微生物増殖の可能性が増加したことを示すものであるが、微生物による汚染を直接的に示すものではないことから、第一段階において[ ]が[ ]以上の場合には、第二段階として、[ ]により評価することとする。

機構は、[ ]を評価する際の第一段階として、[ ]で代替することは可能と考えるものの、設定されている[ ]の測定方法については、[ ]を用いて、[ ]こととされていることから、当該測定結果が[ ]を適切に反映するものであるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

[ ]の直接的な[ ]では、種々の測定条件において同様の[ ]を示し、測定時の[ ]と速やかに平衡に達することが考えられ、正確な測定が困難であったことから、代替法として、[ ]（[ ]）における[ ]を測定する手法を開発した。

[ ]は[ ]と平衡に達しているため、内容物である[ ]を反映している。[ ]を用いた[ ]における[ ]の測定では、上述した直接的な[ ]



ビランテロール酢酸塩、イソプレナリン、サルメテロール、ホルモテロールの pEC<sub>50</sub> はそれぞれ 9.4、7.3、9.5 及び 8.7 であり、DiscoverX HitHunter™ EFC cAMP 化学発光アッセイ (EFC アッセイ) により測定した場合の pEC<sub>50</sub> はそれぞれ 9.5、7.6、9.6、9.1 であった。CHO 細胞を用いて、EFC アッセイにより測定した場合の pEC<sub>50</sub> はそれぞれ 9.4、7.2、9.3、9.0 であった。

ヒト組換え β<sub>2</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞の膜標品を用いて、FP アッセイにより測定された cAMP 産生量を指標として、ビランテロール酢酸塩の内活性 (最大反応) が検討された。ヒト β<sub>2</sub> 受容体におけるサルメテロールの内活性を 1.0 としたときのビランテロール酢酸塩、イソプレナリン及びホルモテロールの内活性は、それぞれ 1.53、2.67 及び 2.17 であった。

ヒト組換え β<sub>2</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、EFC アッセイにより測定された cAMP 産生量を指標として、ビランテロール酢酸塩の β<sub>2</sub> 受容体結合特性が検討された。ビランテロール酢酸塩及びサルメテロールの β<sub>2</sub> 受容体を介した cAMP 産生作用は、β 遮断薬であるプロプラノロール及びソタロールにより競合的に阻害され、プロプラノロールの結合親和性 (pK<sub>B</sub>) はそれぞれ 9.7 及び 9.6、ソタロールの pK<sub>B</sub> はいずれも 7.3 であった。

ヒト組換え β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub> 又は β<sub>3</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、cAMP 産生量を指標として、各受容体に対する VI の選択性が検討された。VI の β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub> 及び β<sub>3</sub> 受容体刺激による cAMP 産生作用の pEC<sub>50</sub> はそれぞれ 7.0±0.03、10.4±0.05 及び 7.4±0.03 であった。インダカテロールの pEC<sub>50</sub> はそれぞれ 8.3±0.04、9.5±0.08 及び 8.2±0.03、サルメテロールの pEC<sub>50</sub> はそれぞれ 6.3±0.12、9.8±0.1 及び 6.5±0.13、ホルモテロールの pEC<sub>50</sub> はそれぞれ 8.0±0.03、10.1±0.08 及び 8.4±0.03 であった。VI について、β<sub>2</sub> 受容体の β<sub>1</sub> 及び β<sub>3</sub> 受容体に対する選択性はそれぞれ 2425 及び 1027 であり、インダカテロールではそれぞれ 16 及び 20、ホルモテロールではそれぞれ 149 及び 59 であった。

ヒト組換え β<sub>2</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、cAMP 産生量を指標として、β<sub>2</sub> 受容体に対する作用持続性が検討された。CHO 細胞を 30 分間インキュベートしたのち洗浄し、種々の濃度の β<sub>2</sub> 刺激薬を加えてさらに 30 分間インキュベートしたとき、VI、サルメテロール、インダカテロール及びホルモテロールの β<sub>2</sub> 受容体に対する EC<sub>50</sub> はそれぞれ 1.28、1.38、0.280 及び 3.44 nM であった。β<sub>2</sub> 刺激薬添加後のインキュベーションの後に細胞を洗浄し、β<sub>2</sub> 刺激薬非存在下でさらに 30 分間インキュベーションしたとき、β<sub>2</sub> 受容体に対する EC<sub>50</sub> はそれぞれ 4.32、1.48、1.99 及び 275 nM であり、VI の EC<sub>50</sub> は約 1/3 に低下したものの洗浄後も持続性を示した。β<sub>2</sub> 遮断薬であるソタロール存在下では VI の cAMP 産生作用は阻害され、細胞を洗浄し、β<sub>2</sub> 刺激薬及びソタロール非存在下でさらに 30 分間インキュベーションしたとき、VI、サルメテロール、インダカテロール及びホルモテロールの β<sub>2</sub> 受容体に対する EC<sub>50</sub> はそれぞれ 5.80、0.822、2.07 及び 385 nM であり、VI の EC<sub>50</sub> は約 1/5 に低下したものの洗浄後も持続性を示した。

### 3) *in vitro* 気道収縮抑制作用及び作用持続性

#### ① モルモット摘出気管灌流標本における弛緩作用

モルモット摘出気管灌流標本を用いて、電気刺激誘発収縮に対するビランテロール酢酸塩の弛緩作用の効力 (pEC<sub>50</sub>)、作用発現時間及び作用持続性が検討された。ビランテロール酢酸塩、イソプレナリン、サルメテロール、サルブタモール及びホルモテロールの pEC<sub>50</sub> (平均値±標準誤差) は、それぞれ 7.87±0.12、7.50±0.05、7.68±0.13、7.27±0.24 及び 9.35±0.15 であった。作用発現時間の指標である、被験物質を EC<sub>50</sub> の濃度で灌流したとき弛緩反応が最大反応の 50%に達するまでの時間 (OT<sub>50</sub>、平均値±標準誤差) は、

それぞれ  $6.6 \pm 1.5$ 、 $3 \pm 2$ 、 $25 \pm 2$ 、 $3 \pm 1$  及び  $13 \pm 3$  分であった。作用持続性については、灌流液から被験物質を除去して洗浄し 3 時間後までの反応を測定することにより評価され、ビランテロール酢酸塩及びサルメテロールは洗浄 3 時間後においても弛緩反応は低下しなかったのに対し、イソプレナリン及びサルブタモールでは洗浄後 10 分以内に弛緩作用が低下し、ホルモテロールでは緩徐に低下した。

## ② ヒト摘出気管支灌流標本における弛緩作用

ヒト摘出気管支灌流標本を用いて、プロスタグランジン F<sub>2</sub> $\alpha$  (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ 、0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 誘発収縮に対するビランテロール酢酸塩の弛緩作用の効力 ( $\text{pEC}_{50}$ )、作用発現時間及び作用持続性が検討された。ビランテロール酢酸塩、イソプレナリン及びホルモテロールの  $\text{pEC}_{50}$  (平均値  $\pm$  標準誤差) はそれぞれ  $7.74 \pm 0.13$ 、 $7.07 \pm 0.06$  及び  $8.30 \pm 0.45$  であった。作用発現時間の指標である OT<sub>50</sub> (平均値  $\pm$  標準誤差) はそれぞれ  $8 \pm 2$ 、 $3 \pm 2$  及び  $5 \pm 3$  分であった。作用持続性については、モルモット摘出気管支灌流標本を用いた試験と同様に評価され、ビランテロール酢酸塩は洗浄 3 時間後においても弛緩反応は低下しなかったのに対し、イソプレナリンでは洗浄後 10 分以内に弛緩作用が低下し、ホルモテロールでは緩徐に低下した。

## ③ モルモット摘出気管支灌流標本における弛緩作用の $\beta$ 遮断薬による阻害

モルモット摘出気管支灌流標本を用いて、ヒスタミン (最大反応の約 80% の収縮を起こす濃度) 誘発収縮に対するビランテロール酢酸塩の弛緩作用に及ぼす  $\beta$  遮断薬プロプラノロールの拮抗作用が検討された。ビランテロール酢酸塩の弛緩作用はプロプラノロールにより競合的に阻害され、ビランテロール酢酸塩存在下でのプロプラノロールの  $\beta_2$  受容体に対する  $\text{pK}_B$  (平均値  $\pm$  標準誤差) は  $8.9 \pm 0.06$  であった。

## 4) *in vivo* 気道収縮抑制作用及び作用持続性

### ① モルモットにおけるヒスタミン誘発気管支収縮に対する効果

覚醒下モルモット (各群 4~8 例) に種々の濃度のビランテロール酢酸塩、サルメテロール又は溶媒 (5 mL) をネブライザーを用いて単回噴霧投与し、30 分後にヒスタミン (1 mM、0.5 mL) を噴霧し気管支収縮を誘発した際の気道抵抗が測定された。本薬及びサルメテロールはヒスタミン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制し、EC<sub>60</sub> (噴霧投与の薬液濃度) はそれぞれ  $9 \times 10^{-6}$  及び  $4.5 \times 10^{-6}$  M、EC<sub>90</sub> はそれぞれ  $3 \times 10^{-5}$  及び  $5.4 \times 10^{-5}$  M であった。また、EC<sub>90</sub> に相当する薬液濃度のビランテロール酢酸塩及びサルメテロールを噴霧投与したとき、ヒスタミン誘発気管支収縮に対する抑制作用が 50% に低下するまでの時間は、ビランテロール酢酸塩及びサルメテロールでいずれも投与後約 10 時間であり、同程度の持続性を示した。

覚醒下モルモット (各群 4~8 例) を用い、反復投与群には EC<sub>90</sub> に相当する薬液濃度のビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩を、単回投与群及び媒体投与群には溶媒をネブライザーを用いて 1 日 1 回 4 日間反復噴霧投与し、5 日目に単回投与群及び反復投与群には種々の濃度のビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩を、媒体投与群には溶媒を単回噴霧投与し、30 分後にヒスタミンを噴霧し気管支収縮を誘発した際の気道抵抗が測定された。投与 5 日目のヒスタミン誘発気管支収縮に対する反復投与群の用量反応曲線は、単回投与群の用量反応曲線に比べて EC<sub>50</sub> で約 4 倍高用量側に平行移動したこと、また、投与 5 日目に EC<sub>90</sub> に相当する薬液濃度のビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩を噴霧投与したとき、反復投与群では投与後 4 時間においてヒスタミン誘発気管支収縮に対する抑制作用が認められなかったのに対し、単回投与群では投与後 8 時間においても抑制作用が認められたことから、タキフィラキシーの誘導

が示唆された。

覚醒下モルモット（各群 4～5 例）に種々の濃度のビランテロール酢酸塩、サルメテロール又は溶媒をネブライザーを用いて単回噴霧投与した際の血圧が測定された。ビランテロール酢酸塩は  $10^{-2}$  M の濃度まで溶媒投与群と比較して血圧低下を示さなかった一方で、サルメテロールは  $10^{-3}$  M の濃度でビランテロール酢酸塩よりも血圧を大きく低下させた。ビランテロール酢酸塩及びサルメテロールの治療係数<sup>3</sup>はそれぞれ 333 以上及び 10 以下であった。

申請者は、ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩反復投与時にタキフィラキシーの誘導が認められているものの、長期投与の臨床試験（HZA106837 試験等）において反復投与による明らかな耐性の発現は認められなかったことから、臨床使用時に耐性が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

## 5) S-体および VI のヒト代謝物の薬理作用

VI の光学異性体である GSK907117 (S-体)、並びに VI の 4 種類のヒト代謝物 (GW630200<M33>、GSK932009<M29>、GSK1676112<M20> 及び GW875428<M46>) について、ヒト組換えアドレナリン  $\beta_1$  及び  $\beta_2$  受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、細胞内 cAMP 産生量を指標とした  $\beta_1$  及び  $\beta_2$  受容体に対する効力 ( $pEC_{50}$ ) が検討された。VI、GSK907117A、GW630200C、GSK932009A、GSK1676112A 及び GW875428X の  $pEC_{50}$  (平均値±標準偏差) はそれぞれ  $10.4 \pm 0.2$ 、 $8.6 \pm 0.2$ 、 $7.0 \pm 0.2$ 、 $6.9 \pm 0.2$ 、 $5.0 \pm 0.2$  及び 5.9 であり、 $\beta_2$  受容体刺激作用の効力比は GSK907117A で VI の 1/60、4 種類のヒト代謝物では VI の 1/2500 以下であった。

## 6) FF 及び GW642444 の *in vitro* における併用時の薬理作用

中等度から重度の COPD 患者 (15 例) から採取した血液より単離した末梢血単核細胞 (PBMC) を用いて、TNF $\alpha$  誘発 IL-8 放出に対するグルココルチコイド及び LABA の併用効果が検討された。単離された PBMC に VI ( $10^{-8}$  M)、サルメテロール ( $10^{-7}$  M) 又はホルモテロール ( $10^{-8}$  M) を添加し 37°C で 30 分間インキュベートした後、FF、FP 又は MF (いずれも  $10^{-14}$ ～ $10^{-6}$  M) を添加し 16 時間、さらに TNF $\alpha$  (10 ng/mL) を添加し 16 時間インキュベートしたところ、VI ( $10^{-8}$  M)、サルメテロール ( $10^{-7}$  M) 及びホルモテロール ( $10^{-8}$  M) はそれぞれ単独では TNF $\alpha$  誘発 IL-8 の放出に対して阻害作用を示さなかった。FF ( $10^{-10}$ ～ $10^{-6}$  M) 単独では、TNF $\alpha$  誘発 IL-8 の放出に対して 10%未満の弱い阻害作用を示したのに対し、FF ( $10^{-10}$ ～ $10^{-6}$  M) 及び VI ( $10^{-8}$  M) の併用においては、TNF $\alpha$  誘発 IL-8 の放出に対して約 30% の阻害作用を示した。同様にサルメテロール ( $10^{-7}$  M) 及びホルモテロール ( $10^{-8}$  M) は、それぞれ FP ( $10^{-8}$ ～ $10^{-6}$  M) 及び MF ( $10^{-10}$ ～ $10^{-6}$  M) の抑制作用を、VI と同程度に増強した。

### (2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2)

ビランテロール酢酸塩について、57 種類の受容体及びトランスポーターに対する作用が検討された。その結果、ビランテロール酢酸塩 (1  $\mu$ M) は検討したいずれの受容体及びトランスポーターに対してもほとんど阻害作用を示さず、ヒトセロトニン 5-HT $_{1A}$  受容体、モルモットシグマ受容体及びヒトセロトニントランスポーターのリガンド結合に対して阻害作用を示したのみであり、その  $pK_i$  はそれぞれ 6.3、6.7 及び 7.1 であった。

<sup>3</sup> 血圧を 30%低下させる用量/ヒスタミン誘発気管支収縮抑制作用の  $EC_{90}$ 。

### (3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3)

#### 1) 中枢神経系に対する作用

雄性ラット (8例) に VI 0.036、0.612 又は 34.399 mg/kg を単回吸入投与した試験において、VI 0.036 及び 0.612 mg/kg 投与群では投与開始から 1.25 及び 9 時間後に自発運動量の軽度低下が認められた。VI 34.399 mg/kg 投与群では投与開始から 1.25 及び 9 時間後に自発運動量の低下、投与開始から 1.25 時間後に体温の低下 (平均で 1.6°C) が認められた。

#### 2) 呼吸器系に対する作用

雄性ラット (6例) に VI 0.036、0.718 又は 36.327 mg/kg を単回吸入投与した試験において、呼吸器パラメータ (一回換気量、呼吸数及び分時換気量) に関して、VI の投与に関連した影響は認められなかった。

#### 3) 心血管系に対する作用

##### ① HEK293 細胞を用いた hERG チャンネルに及ぼす影響

hERG を発現させた HEK293 細胞をビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩で処理し、ホールセルパッチクランプ法により hERG 電流が測定された。ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩は hERG 電流を用量依存的に抑制し、IC<sub>25</sub>、IC<sub>50</sub> 及び IC<sub>75</sub> はそれぞれ 2.0、4.8 及び 12.6  $\mu$ M であった。

##### ② イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響

イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対するビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 (1~100  $\mu$ M) の影響が検討された。ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩は 1 及び 10  $\mu$ M で静止膜電位の脱分極を誘発し、活動電位振幅、最大脱分極速度及び活動電位持続時間を低下させた。ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 (100  $\mu$ M) では 4 標本中 3 標本で活動電位が誘発されなかった。影響を及ぼした最低濃度である 1  $\mu$ M (約 0.49  $\mu$ g/mL) は、健康成人での C<sub>max</sub> (115 pg/mL<sup>4</sup>) の約 4000 倍以上であった。

##### ③ ビーグル犬を用いた静脈内投与による心血管系に及ぼす影響

雄性ビーグル犬 (4例) に VI 0.1、0.3 又は 1  $\mu$ g/kg を単回静脈内投与した試験において、心血管系に対する VI の影響が検討された。本試験期間中に VI の投与による死亡は認められなかった。VI 0.3  $\mu$ g/kg 以上の投与群で心拍数の一過性の増加 (0.3  $\mu$ g/kg では約 37 bpm 増加、1  $\mu$ g/kg では約 67 bpm 増加) と、これに伴う PR 間隔、RR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔の短縮が認められたが、投与後 30~55 分ではほぼ投与前値まで回復した。VI 1  $\mu$ g/kg 投与群では一過性の血圧低下も認められた。VI 0.1  $\mu$ g/kg 投与群で軽度の QT 及び QTc 間隔の延長 (投与前の平均 243 msec から 6 msec の延長) が認められたが、投与 40 分後には回復した。VI 0.1  $\mu$ g/kg 投与群での C<sub>max</sub> (0.8 ng/mL) は健康成人での C<sub>max</sub> (115 pg/mL) の約 7 倍であった。

#### <審査の概略>

機構は、VI の作用持続性について 1 日 2 回投与を用法とする類薬を上回る傾向は認められていないことを踏まえ、VI 1 日 1 回投与の妥当性が非臨床試験成績から裏付けられているのか説明するよう求めた。

<sup>4</sup> 外国人健康成人対象の海外第 I 相試験 (HZA102936) における反復投与時の C<sub>max</sub>。

申請者は、以下のように説明した。

<提出された資料の概略>における非臨床試験成績からは、VI の作用持続性がサルメテロールを上回る傾向は認められていないが、ヒトの肺切片を用いた *in vitro* 試験において、カルバコール (0.3  $\mu$ M) 収縮に対する VI の弛緩作用の持続性が検討されており、VI (1 nM) は投与後 22 時間まで収縮抑制作用を示し、投与後 28 時間においても収縮抑制傾向 (約 30%) を示したのに対し、サルメテロール (1 nM) は投与後 22 時間では収縮抑制作用を示さなかったことが報告されていることから (Slack RJ et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 344: 218-230, 2013)、ヒトでの VI 1 日 1 回投与の妥当性は非臨床試験成績からも裏付けられていると考える。

機構は、提出された資料より、VI の気管支拡張作用は示されており、気管支喘息に対する VI の薬効は期待できると考える。ただし、VI が 1 日 2 回投与を用法とする類薬を上回る気管支拡張作用の持続性を有することを支持する薬理試験成績は限られており、ヒトにおける VI の吸収半減期も約 3.8 時間と比較的短く、薬物動態学的にも作用の持続性を説明することは困難と考えることから、VI の臨床用法を 1 日 1 回とすることの妥当性については、臨床における 1 日 1 回投与時の有効性成績の再現性、臨床的意義等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。

なお、喘息のモデル動物等を用いた FF と VI の併用の薬理的意義を裏付ける試験は実施されていないが、ICS と LABA の併用については臨床において推奨されており、既に ICS と LABA の配合剤も臨床現場において汎用されていること、また、FF については、既存の FP と塩違いの ICS であり、FP と類似した薬理的性質を有することが示されていること (アラミスト点鼻液審査報告書参照)、VI についても、提示された *in vitro* 及び *in vivo* 試験成績より、既存の LABA と類似した薬理的性質を有することが示されていることを踏まえれば、FF と VI の併用の薬理的意義については説明可能であると判断した。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

FF の非臨床薬物動態については、「アラミスト点鼻液 27.5  $\mu$ g 56 噴霧用」の承認申請時に評価済であるが、本申請に際して実施された、FF の薬物動態パラメータに及ぼす MgSt (安定剤) の影響、FF のヒト血漿蛋白結合率に及ぼす腎並びに肝機能障害の影響、FF 及び VI の併用吸入投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの成績が提出された。また、ビランテロールの吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、ラット及びイヌにおける吸入、静脈内及び経口投与時の試験成績が提出された。ビランテロール及びフルチカゾンの薬物動態の検討には、VI、ビランテロール酢酸塩、ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩、FF、並びにそれぞれの標識体 ( $^{14}$ C 標識体) が用いられ、血漿中の未変化体及び代謝物は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS) (定量下限: フルチカゾン 20 pg/mL<ラット、イヌ、ヒト>、ビランテロール 0.1 ng/mL<イヌ>、0.03 ng/mL<ヒト>) により、生体試料放射能は定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) 又は液体シンチレーション計測 (LSC) 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又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示している。

### (1) 吸収 (4.2.2.2)

## 1) ビランテロール単回投与試験

雌雄ラット及び雌雄イヌに VI を単回投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。静脈内投与時と比較したバイオアベイラビリティは、ラット経口投与時は雄で 0.91%、雌で 1.14%、イヌ経口投与時は雄で 33.7%、雌で 25.7%であった。

表 3 ラット及びイヌに VI を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (µg/kg)	雌雄	例数	投与経路	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CLp (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
ラット	500	雄	4	i.v.	295±175	0.25 <sup>a</sup>	240±43.2	283±53.6	9.83±2.10	30.3±6.70	19.6±5.55
	500	雌	4	i.v.	281±29.9	0.25 <sup>a</sup>	194±17.8	209±17.8	7.47±0.57	40.0±3.29	17.3±2.12
	500	雄	4	p.o.	0.513±0.128	0.50 <sup>b</sup> [0.50-1.0]	2.03±1.02	—	—	—	—
	500	雌	4	p.o.	0.846±0.515	0.50 <sup>b</sup> [0.50-1.0]	1.99±0.914	—	—	—	—
イヌ	50	雄	4	i.v.	348±113	0.25 <sup>a</sup>	177±62.0	180±60.8	5.25±1.32	4.50±1.73	1.01±0.78
	50	雌	4	i.v.	259±32.3	0.25 <sup>a</sup>	129±21.3	132±22.5	5.90±0.62	5.88±0.92	1.31±0.28
	250	雄	4	p.o.	267±102	0.25	402±183	—	—	—	—
	250	雌	4	p.o.	160±23.7	0.25	200±36.3	—	—	—	—

平均値又は平均値±標準偏差、—: データなし。C<sub>max</sub>: 最高濃度、T<sub>max</sub>: 最高濃度到達時間、AUC: 濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、CLp: 全身血漿クリアランス、V<sub>ss</sub>: 定常状態における分布容積、i.v.: 静脈内投与、p.o.: 経口投与。a: 静脈内投与終了時点、b: 中央値 [最小値-最大値]

## 2) 反復投与試験 (トキシコキネティクス)

### ① ビランテロール反復投与試験

VI の反復投与試験であるラット 4 週間及び 26 週間、イヌ 13 週間及び 39 週間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た。血漿中ビランテロールの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、いずれの動物種においても、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>t</sub> 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。

表 4 ラット及びイヌに VI を反復吸入投与したときの血漿中ビランテロールの薬物動態パラメータ

	投与期間	投与量 (µg/kg)	例数	測定時点	雄		雌	
					C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)
ラット	4 週間	735	3	1 日目	43.4	97.0	36.4	85.3
		735	3	4 週	24.3	84.5	30.0	79.4
ラット	26 週間	57.7	3	4 週	1.75	6.06	1.58	6.69
		57.7	3	26 週	2.01	4.33	2.30	3.71
		537	3	4 週	11.5	30.9	8.86	31.0
		537	3	26 週	13.2	43.4	15.5	38.4
		2674	3	4 週	141	267	136	275
		2674	3	26 週	166	334	225	374
		10253	3	4 週	269	644	250	622
		10253	3	26 週	292	755	248	640
イヌ	13 週間	9.31	4	1 日目	2.09	3.88	1.70	2.79
		9.31	4	13 週	3.72	9.96	3.51	7.88
		66.0	4	1 日目	16.2	44.4	14.1	30.7
		66.0	4	13 週	22.4	58.7	24.5	55.6
		501	6	1 日目	111	235	155	345
		501	6	13 週	178	400	314	1117
イヌ	39 週間	9.55	4	4 週	1.79	5.97	1.84	3.36
		9.55	4	39 週	2.34	8.10	3.34	7.36
		62.5	4	4 週	14.5	34.3	18.0	34.6
		62.5	4	39 週	14.7	34.8	18.2	39.0
		510	4	4 週	93.8	277	190	402
		510	4	39 週	56.3	259	128	380

媒体は乳糖

また、本剤に安定剤として添加されている MgSt により薬物の肺胞への送達量が増加することが示唆

されている（「2. 品質に関する資料」の項参照）ことから、VI 又は本剤投与時の薬物動態パラメータに及ぼす MgSt の影響もあわせて検討された。

ラット（各群雌雄各 3 例）に VI 503  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （乳糖媒体群）又は 652  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （MgSt 添加乳糖媒体群）を 1 日 1 回、14 日間反復吸入投与したとき、初回投与後におけるビランテロールの血漿中未変化体の  $C_{\text{max}}$  は、乳糖媒体群及び MgSt 添加乳糖媒体群の順（以下同順）で、雄で 11.8 及び 17.0  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 11.7 及び 19.2  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 28.0 及び 36.4  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 23.3 及び 40.2  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、反復投与後 14 日におけるビランテロールの  $C_{\text{max}}$  は、雄で 10.7 及び 13.4  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 6.87 及び 12.1  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 26.5 及び 35.1  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 21.5 及び 30.6  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、MgSt の有無による明らかな相違は認められなかった。

イヌ（各群雌雄各 4 例）に VI 68.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （乳糖媒体群）又は 64.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （MgSt 添加乳糖媒体群）を 1 日 1 回、13 週間反復吸入投与したとき、初回投与後におけるビランテロールの血漿中未変化体の  $C_{\text{max}}$  は、乳糖媒体群及び MgSt 添加乳糖媒体群の順（以下同順）で、雄で 20.5 及び 21.3  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 37.9 及び 25.0  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 47.6 及び 54.5  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 89.4 及び 54.4  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、反復投与後 13 週におけるビランテロールの  $C_{\text{max}}$  は、雄で 31.3 及び 29.0  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 48.6 及び 34.7  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 79.9 及び 71.8  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 111 及び 83.0  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、MgSt の有無による明らかな相違は認められなかった。

イヌ（各群雌雄各 3 例）に FF/VI 34.9/4.18  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （乳糖媒体群）又は 33.3/3.71  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （MgSt 添加乳糖媒体群）を 1 日 1 回、4 週間反復吸入投与したとき、初回投与後におけるフルチカゾンの血漿中未変化体の  $C_{\text{max}}$  は、乳糖媒体群及び MgSt 添加乳糖媒体群の順（以下同順）で、雄で 0.105 及び 0.200  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 0.140 及び 0.067  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 0.244 及び 0.866  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 0.279 及び 0.133  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、反復投与後 4 週におけるフルチカゾンの  $C_{\text{max}}$  は、雄で 0.244 及び 0.466  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 0.419 及び 0.200  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 0.873 及び 2.96  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 1.57 及び 0.699  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。また、初回投与後におけるビランテロールの血漿中未変化体の  $C_{\text{max}}$  は、雄で 0.372 及び 0.538  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 0.422 及び 0.282  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 0.711 及び 1.16  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 0.556 及び 0.490  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、反復投与後 4 週におけるビランテロールの  $C_{\text{max}}$  は、雄で 0.456 及び 0.898  $\text{ng}/\text{mL}$ 、雌で 0.815 及び 0.453  $\text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は雄で 0.481 及び 1.32  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 1.39 及び  $\text{NC}^5$   $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。フルチカゾン及びビランテロールのいずれにおいても、MgSt の有無による明らかな相違は認められなかった。

ラットに VI 10000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又はイヌに VI 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  をそれぞれ単回吸入投与したとき、若しくはヒト血漿に VI 250  $\text{ng}/\text{mL}$  を添加しインキュベーションしたとき、いずれもキラル変換は認められなかった。

## ② フルチカゾン/ビランテロール反復投与試験

FF/VI の反復投与試験であるラット 13 週間及びイヌ 13 週間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た。血漿中フルチカゾン及びビランテロールの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、いずれの動物種においても、 $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_t$  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。また、併用投与時のフルチカゾン及びビランテロールの  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_t$  はいずれも単独投与時と比較し明らかな相違は認められなかった。

<sup>5</sup> データが不十分のため算出されていない。

表5 ラット及びイヌにFF/VIを13週間反復投与したときの血漿中フルチカゾン及びビランテロールの薬物動態パラメータ

	FF/VI 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	例数	測定 時点	フルチカゾン				ビランテロール			
				雄		雌		雄		雌	
				$C_{\text{max}}$ (ng /mL)	$AUC_{0-t}$ (ng· h/mL)	$C_{\text{max}}$ (ng /mL)	$AUC_{0-t}$ (ng· h/mL)	$C_{\text{max}}$ (ng /mL)	$AUC_{0-t}$ (ng· h/mL)	$C_{\text{max}}$ (ng /mL)	$AUC_{0-t}$ (ng· h/mL)
ラット	56.4/0	3	1日目	0.338	0.959	0.338	0.959	-	-	-	-
	56.4/0	3	13週	0.508	1.92	0.508	1.92	-	-	-	-
	0/24.9	3	1日目	-	-	-	-	0.697	1.82	0.672	1.29
	0/24.9	3	13週	-	-	-	-	1.67	6.05	2.22	6.05
	7.85/5.24	3	1日目					0.126			
	7.85/5.24	3	13週								
	19.8/11.7	3	1日目	0.0792		0.792	0.0990	0.129			
	19.8/11.7	3	13週	0.158	0.297	0.158	0.475	0.410	0.503	0.328	0.597
	53.8/30.7	3	1日目	0.215	0.699	0.215	0.538	0.461	0.706	0.461	0.645
	53.8/30.7	3	13週	0.377	1.67	0.430	1.45	0.491	1.90	0.829	2.24
	52.6/5.82	3	1日目	0.368	1.42	0.263	1.10			0.140	
	52.6/5.82	3	13週	0.316	1.42	0.316	1.21	0.157			
イヌ	56.1/0	4	1日目	0.224	1.18	0.281	1.40	-	-	-	-
	56.1/0	4	13週	0.561	2.58	1.29	4.94	-	-	-	-
	0/33.5	4	1日目	-	-	-	-	5.29	10.7	5.56	10.7
	0/33.5	4	13週	-	-	-	-	21.7	52.3	19.4	53.3
	6.92/3.81	4	1日目			0.0761	0.0830	1.48		0.457	0.712
	6.92/3.81	4	13週	0.118	0.256	0.228	0.450	2.00	4.80	3.41	5.91
	20.6/11.7	4	1日目	0.124	0.247	0.350	1.01	2.59	7.48	4.82	10.7
	20.6/11.7	4	13週	0.309	1.26	0.494	2.27	4.39	13.0	5.18	11.8
	63.9/35.0	4	1日目	0.383	1.15	0.383	1.85	8.79	23.4	6.44	14.4
	63.9/35.0	4	13週	0.959	4.22	1.41	5.94	10.3	25.2	18.4	38.2
	61.0/1.17	4	1日目	0.122	0.305	0.183	0.549			0.198	
	61.0/1.17	4	13週	0.488	2.62	0.671	3.60	0.173		0.211	

媒体は乳糖及びMgSt、空欄はNC

## (2) 分布 (4.2.2.3)

### 1) ビランテロールの血漿中蛋白結合及び血球移行

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に $^{14}\text{C}$ -VI (5~625 ng/mL) を添加したとき、VIの血漿中蛋白結合率はそれぞれ92.8~95.1、91.4~92.9、98.8~99.0、92.0~94.9、98.6~98.8及び96.4~97.5%であった。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に $^{14}\text{C}$ -VI (5~500 ng/mL) を添加したとき、VIの血球移行率はそれぞれ39.3~44.9、52.7~60.0、13.6~17.2、40.1~42.1、10.2~11.4及び33.3~38.6%であった。

雄性ラットに $^{14}\text{C}$ -ビランテロール $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 (350  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を単回静脈内投与又は経口投与したとき、VIの血球移行率はそれぞれ43及び37%であった。

ヒト血清アルブミン(HSA, 40 mg/mL)、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質(AGP, 0.8 mg/mL)及び $\gamma$ -グロブリン(7 mg/mL)にVIを添加したときの蛋白結合率は、それぞれ60.3、60.8及び7.97%であった。

### 2) フルチカゾン及びビランテロールの血漿中蛋白結合

健康成人男性、健康成人女性、重度腎機能障害患者、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者の血漿にFFを添加したときの血漿蛋白結合率は、それぞれ99.8、99.7、99.8、>99.8、99.7及び>99.8%であり、VIを添加したときの血漿蛋白結合率は、それぞれ90.4、89.8、95.4、94.0、94.3及び94.3%であった。

### 3) ビランテロールの組織分布

雄性ラット (6例) に $^{14}\text{C}$  ビランテロール $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 (350  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を単回静脈内投与した

とき、投与後 15 分で全身に分布し、腎臓、副腎、脈絡叢、甲状腺、尿道球腺、ブドウ膜／網膜、脾臓及び肝臓で高い放射能が検出され、中枢（脳、脊髄）以外の組織内放射能は血液中よりも高かった。多くの組織では投与後 15 分において放射能は最高値を示したが、ハーダー線、白色及び褐色脂肪、包皮腺、精囊並びに脾臓では投与後 6 時間で最高値を示した。投与 3 日後には放射能は大部分の組織で定量限界未満となり、投与 35 日後ではブドウ膜／網膜及び精巣でのみ放射能が検出された。

#### 4) ビランテロールの肺組織中濃度

雄性ラット（5～6 例）に VI 727  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回吸入投与したとき、吸入終了直後及び投与 24 時間後の肺内 VI 濃度はそれぞれ 462 及び 11.5  $\text{ng}/\text{mL}$ 、消化管内ではそれぞれ 131 及び 3.93  $\text{ng}/\text{mL}$ 、血漿中ではそれぞれ 32.3 及び 0.433  $\text{ng}/\text{mL}$  であった。

雄性ラットに VI 470  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を気管内投与したとき、肺内 VI の  $C_{\text{max}}$  及び AUC はそれぞれ 25300  $\text{ng}/\text{mL}$  及び 38400  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、血漿中 VI ではそれぞれ 2240  $\text{ng}/\text{mL}$  及び 380  $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。肺内及び血漿中 VI の  $t_{1/2}$  はいずれも 8 時間であり、投与 24 時間後では投与量の 0.4%が肺内に残存していた。

#### 5) ビランテロールのその他の分布試験

P-糖蛋白質（P-gp）を発現させた MDCKII-MDR1 細胞（Madin-Darby イヌ腎臓由来細胞 II - multidrug resistance protein 1）を用いて、ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩（0.5  $\mu\text{M}$ ）の受動的膜透過性及び P-gp による輸送が検討された。P-gp 阻害薬である GF120918A（2  $\mu\text{M}$ ）存在下における見かけの透過係数（ $P_{7.4}$ ）は 34  $\text{nm}/\text{sec}$  であり、受動的膜透過性は低いと考えられた。また、ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩（0.5  $\mu\text{M}$ ）の見かけの efflux ratio は 25.7 以上であり、P-gp の基質であると考えられた。

P-gp を発現させた MDCKII-MDR1 細胞を用いて、VI（0.1～100  $\mu\text{M}$ ）の P-gp 阻害作用が検討され、VI（100  $\mu\text{M}$ ）は、P-gp を介した  $^3\text{H}$ -ジゴキシン（30  $\text{nM}$ ）輸送を 26%阻害した。

### (3) ビランテロールの代謝

#### 1) *In vitro* 試験

ヒト肺、腸管及び肝ミクロソームに VI（0.5  $\mu\text{M}$ ）を添加しインキュベーションしたとき、代謝速度はそれぞれ <0.01、0.45 及び 2.1  $\text{mL}/\text{min}/\text{mg protein}$  であった。

ラット、イヌ又はヒト肝細胞に  $^{14}\text{C}$ ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩（10  $\mu\text{M}$ ）を添加しインキュベーションしたとき、ヒトでは M26、M29、M30/M31、M32、M33 及び未変化体が検出され<sup>6</sup>、ラット又はイヌにおいてもこれらの代謝物が認められた。マウス、ラット、ウサギ、イヌ又はヒト肝細胞に  $^{14}\text{C}$ ビランテロール（10 又は 50  $\mu\text{M}$ ）を添加しインキュベーションしたとき、ヒトでは M29、M33、M20、M12、M26 等が検出され<sup>7</sup>、マウス、ラット、ウサギ又はイヌにおいてもこれらの代謝物が認められた。

ラットの肝臓に  $^{14}\text{C}$ ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩（10  $\text{mg}/\text{kg}$ ）を灌流させたとき、胆汁中及び灌流液中の放射能（投与量に対する割合）それぞれ約 80%及び約 25%であり、胆汁中の主な代謝物は M3、M4、M11、M12、M13 及び M9 等<sup>8</sup>であった。

<sup>6</sup> M26: C-dealkylation, M29: O-dealkylation, M30/31: O-dealkylation, oxidation/O-dealkylation, M32: Alcohol dehydrogenation, M33: O-dealkylation, oxidation

<sup>7</sup> M20: N-dealkylation, M12: O-glucuronide conjugation

<sup>8</sup> M3: O-dealkylation, O-glucuronide conjugation, M4: O-dealkylation, oxidation, O-glucuronide conjugation, M11: O-glucuronide conjugation, M13: Glucuronide conjugation, oxidation, M9: O-dealkylation, oxidation

ヒト肝ミクロソームに  $^{14}\text{C}$ ピランテロール (5  $\mu\text{M}$ ) を添加しインキュベーションしたとき、未変化体、M29、M20、M40 及びM31<sup>9</sup>が検出され、主なものは未変化体 (52%) であった。主な代謝物であるM29、M20、M40 及びM31 の生成はazamulin (5  $\mu\text{M}$ 、CYP3A4 阻害剤) 存在下でいずれも 100%阻害され、モンテルカスト (1  $\mu\text{M}$ 、CYP2C8 阻害剤) 存在下での阻害率は 12~100%、ベンジルニルバノール (5  $\mu\text{M}$ 、CYP2C19 阻害剤) 存在下では 0~35%、スルファフェナゾール (10  $\mu\text{M}$ 、CYP2C9 阻害剤) 存在下では 1~54%、キニジン (1  $\mu\text{M}$ 、CYP2D6 阻害剤) 存在下では 3~50%、フラフィリン (10  $\mu\text{M}$ 、CYP1A2 阻害剤) 存在下では 0~20%であった。

ヒト CYP 発現系を用いて、ピランテロールの代謝に関与する CYP 分子種が検討され、 $^{14}\text{C}$  ピランテロール (5  $\mu\text{M}$ ) は主に CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 でも代謝されるがその寄与は小さいことが示唆された。

## 2) *In vivo* 試験

ラット (各群雌雄各 6 例) に VI 56.2、657.9、10392.6 又は 38845.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回、13 週間反復吸入投与したとき、血漿中から M29 が 10392.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与群で、M33 が 657.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与群で定量され、AUC の未変化体に対する比は M29 で 0.004、M33 で 0.03 であった。また、ラット (各群雌雄各 6 例) に VI 57.7、537、2674 又は 10253  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回、26 週間反復吸入投与したとき、血漿中から M29 が 2674  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与群で、M33 が 537  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与群で定量され、AUC の未変化体に対する比は M29 で 0.002、M33 で 0.02 であった。

イヌ (各群雌雄各 4~6 例) に VI 9.31、66.0 又は 501  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回、13 週間反復吸入投与したとき、血漿中から M29 が 66.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与群で、M33 が全投与群で定量され、AUC の未変化体に対する比は M29 で 0.008、M33 で 0.06 であった。また、イヌ (各群雌雄各 4 例) に VI 9.55、62.5 又は 510  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回、39 週間反復吸入投与したとき、血漿中から M29 が 510  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与群で、M33 が 62.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与群で定量され、AUC の未変化体に対する比は M29 で 0.01、M33 で 0.06 であった。

ヒト喘息患者 (11 例) にピランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 200  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したとき、血漿中から未変化体、M29 及び M33 が検出された。

雄性ラット (各 3 例) に  $^{14}\text{C}$ ピランテロール $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 350  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与又は経口投与したとき、静脈内投与時では尿中からM7、M3/M30、M9 等<sup>10</sup>が、糞中からは未変化体、M34、未同定の成分A、M16 等<sup>11</sup>が定量された。経口投与時では尿中からM1 等<sup>12</sup>、糞中からは未変化体等が定量された。

雄性イヌ (各 3 例) に  $^{14}\text{C}$  ピランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩を単回静脈内投与 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又は経口投与 (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) したとき、静脈内投与時では尿中から M7/M33、M9、M30 が、糞中からは M16 がそれぞれ定量された。経口投与時では尿中から M7/M33、M30、M9 等が、糞中からは未変化体、M16、M26 が定量された。

胆管カニューレ挿入雄性ラット (各 3 例) に  $^{14}\text{C}$  ピランテロールを単回静脈内投与 (500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又は単回経口投与 (1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) したとき、胆汁中の主な成分は M12 であった。その他、静脈内投与では 5

<sup>9</sup> M20: N-dealkylation、M40: Amine hydrolysis

<sup>10</sup> M7、M9: O-dealkylation、oxidation

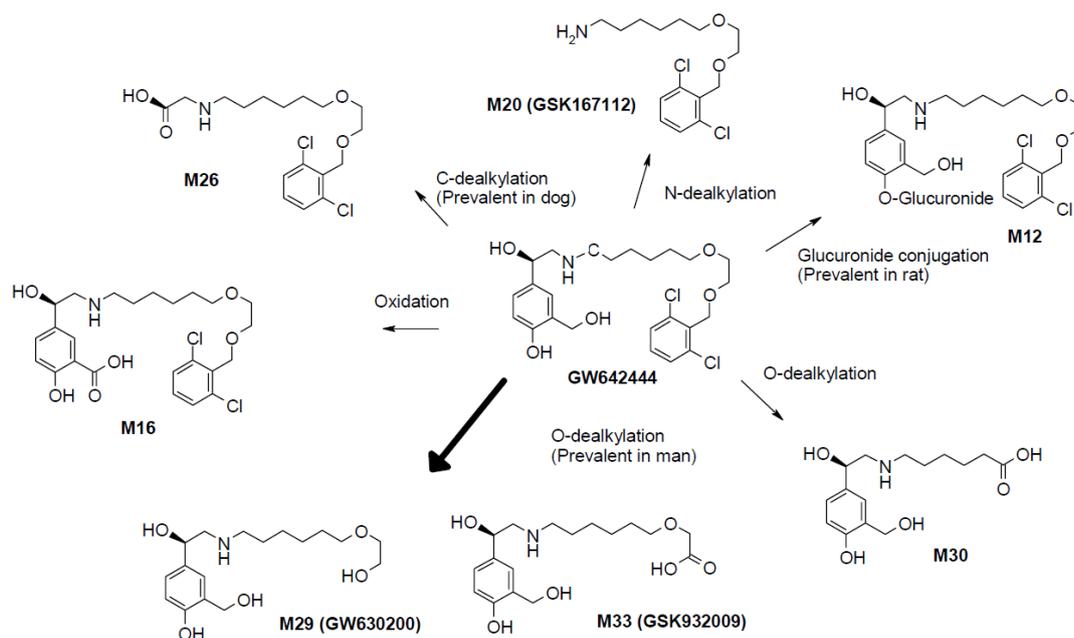
<sup>11</sup> M34: Hydroxylation、M16: Oxidation

<sup>12</sup> M1: O-dealkylation、oxidation、O-glucuronide conjugation

種の未同定の成分が、経口投与では未変化体及び M20 が定量された。

ヒト健康成人男性 (6 例) に  $^{14}\text{C}$ -VI 200  $\mu\text{g}$  を単回経口投与したとき、血漿中には M29、M6、M7、M19、M39、M33、M26、M1 等 <sup>13</sup> が定量された。尿中には M29、M6、M7、M19、M39、M33、M1、M3 等が定量されたが、未変化体は検出されなかった。糞中には M33、M29、M6、M7、M19、M39、M30/M4 及び未変化体等が定量された。胆汁中放射能は低かった。

以上の代謝試験の検討より、ビランテロールの主代謝経路は、O-脱アルキル化 (M29 及び M33、主にヒト)、N-脱アルキル化、グルクロン酸抱合 (M20 及び M12、主にラット) 及び C-脱アルキル化 (M26、主にイヌ) であると推察されている (推定代謝経路は、図 1 参照)。



太い矢印はヒトでの主な代謝経路を示す

図 1 ビランテロールの主な推定代謝経路

#### (4) ビランテロールの排泄

##### 1) 尿糞中及び胆汁中排泄

雄性ラット (各 3 例) に  $^{14}\text{C}$  ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 (350  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を単回静脈内投与したとき、投与後 96 時間までの糞中及び尿中排泄率 (投与量に対する放射能の割合、以下同様) は、それぞれ  $69.2 \pm 5.53\%$  及び  $18.6 \pm 1.09\%$  であった。

雄性イヌ (各 3 例) に  $^{14}\text{C}$  ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を単回静脈内投与したとき、投与後 96 時間までの糞中及び尿中排泄率は、それぞれ  $47.9 \pm 3.91\%$  及び  $38.8 \pm 3.96\%$  であった。

胆管カニューレ挿入雄性ラット (各 3 例) に  $^{14}\text{C}$  ビランテロールを単回静脈内投与 (500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又は単回経口投与 (1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) したとき、投与後 48 時間までの胆汁中、糞中及び尿中排泄率は、静脈内投与時でそれぞれ  $44.6 \pm 12.6\%$ 、 $6.28 \pm 2.19\%$  及び  $31.6 \pm 8.58\%$ 、経口投与時でそれぞれ  $28.3 \pm 2.34\%$ 、 $54.6 \pm 3.27\%$  及び  $8.79 \pm 2.30\%$  であった。

<sup>13</sup> M6、M19: O-dealkylation、M39: O-dealkylation, oxidation

## 2) 乳汁移行

雌性ラット (24 例) に VI (300、3000 又は 10000 µg/kg) を妊娠 6 日から分娩 20 日まで経口投与したとき、生後 10 日の出生児 (54 例) の血漿中未変化体濃度は、3000 µg/kg 投与群の 1 例 (0.206 ng/mL) を除きいずれも定量下限値未満であった。

### (5) 薬物動態学的薬物相互作用

#### 1) 酵素阻害及び酵素誘導

ヒト CYP 発現系を用いてビランテロール酢酸塩 (0~100 µM) によるヒト CYP450 の阻害作用が検討され、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 (基質: ジエトキシフルオレセイン)、CYP3A4 (基質: 7-ベンゾキノリン) に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ >100、>23、>70、12、4.2 及び 11 µM であった。

ラット (雄 3 例、雌 1~3 例) に VI (50、730 又は 32900 µg/kg) を 1 日 1 回、14 日間吸入投与したときの CYP450 誘導作用が検討され、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1、CYP2B2、CYP2E1、CYP3A2 (雄のみ)、CYP3A23 及び CYP4A1 の誘導は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、ラット分布試験において、ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩はぶどう膜及び網膜からの消失が遅く、メラニンと結合することが示唆されていること、FF はステロイド剤であり白内障及び緑内障等の眼障害の発現リスクを有することも踏まえ、FF 及び VI の併用投与により、臨床で眼に対する有害事象の発現リスクが増大する可能性はないか説明するとともに、分布試験において血中濃度と比較して高い濃度で分布している組織及び半減期が延長している組織における安全性についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット分布試験においてビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩とメラニンの結合が示唆されたものの、VI の反復投与毒性試験であるラット 26 週間及びイヌ 39 週間吸入投与試験並びに本剤の反復投与毒性試験であるイヌ 13 週間吸入投与試験では眼科学的検査で異常は認められなかった。臨床試験においても、喘息患者を対象とした海外長期安全性試験 (HZA106837) において、本剤 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群での水晶体混濁及び眼圧変化等、眼に関する事象の発現状況に関して、FP 500 µg 1 日 2 回投与群と異なる傾向は認められなかったことから、FF 及び VI の併用投与により、臨床使用において眼に対する有害事象の発現リスクが増大する可能性は低いと考える。

また、ラット分布試験におけるビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩の組織中濃度は、特に腎臓及び副腎で血中濃度よりも高く、包皮腺、精巣、腎臓及び肝臓では血中濃度と比較して半減期が延長する傾向が認められた。これらの器官及び組織における主要所見として、FF 及び VI の併用又は各単剤のラット及びイヌ 13 週間吸入投与試験において、FF 並びに VI に関連した所見として肝臓に対する影響 (肝細胞淡明化) が、FF に関連した所見として副腎に対する影響 (副腎の空胞化/萎縮) が認められたが、いずれの所見も各単剤のクラスエフェクトとして発現が予測される所見であった。なお、イヌに対する FF 及び VI の併用投与では、VI 単独投与と比較して肝臓に関する所見の増強が認められた (「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照) が、当該所見の増強は日本人喘息患者に本剤 200/25 µg を投与した時の FF

及び VI の暴露量のそれぞれ 5 及び 141 倍に相当する高用量の併用投与時でのみ認められた。国内外臨床試験においても、本剤 100/25 µg 又は 200/25 µg を投与した喘息患者における腎臓、副腎、肝臓及び男性生殖器に関連した有害事象の発現頻度は低く、臨床的に問題と考えられる肝機能異常も認められなかったことから、臨床使用において当該組織及び器官に関連する有害事象の発現リスクが増大する可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承し、現時点で FF 及び VI の併用投与による組織への蓄積等に起因する安全性上の問題は示唆されていないと判断するが、本剤は長期間投与される薬剤であり、臨床試験での検討も限られていることから、製造販売後においても引き続き検討が必要と考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

FF の毒性試験成績については、アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用の承認申請時に評価済であるが、本申請に際して、毒性発現の機序に関する試験及び VI との併用投与による試験が実施された。また、VI の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び毒性発現の機序に関する試験、また FF/VI の併用投与の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）が実施された。さらに、不純物の安全性評価が実施された。なお、FF 及び VI の投与量並びに濃度は、いずれも遊離塩基換算量として記載している。

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、急性毒性についてはラット及びイヌにおける短期間反復投与毒性試験の投与期間初期のデータによって評価されている。

#### 1) VI の短期間反復吸入投与試験

##### ① ラットにおける試験 (WD2005/00844/00)

雌雄SDラットにVI 0 (媒体: 15%GW857238X<sup>14</sup>添加乳糖)、56、625 又は 34422 µg/kg/日が、14 日間吸入投与された。投与 10 日目に 34422 µg/kg/日投与群の 1/10 例が死亡し、投与により死亡した可能性を完全に否定することはできないが、死因は不明とされている。625 µg/kg/日以上投与群において、鼻腔、鼻咽頭、喉頭及び気管分岐部に上皮の変性、再生、過形成、化生などを伴った炎症性変化が認められ、VI の刺激性によるものと判断されている。また、臨床検査では、主に 625 µg/kg/日以上投与群で電解質の変動が、34422 µg/kg/日投与群で赤血球数及びヘモグロビンの低値、網状赤血球の高値並びに好中球又は単球数の高値が認められた。以上より、単回吸入投与による概略の致死量は 34422 µg/kg/超と判断されている。

##### ② イヌにおける試験 (WD2005/00845/00)

雌雄ビーグル犬にVI 又は媒体 (15%GW857238X添加乳糖) が 4 週間吸入投与された。投与群は、低用量群として 10 µg/kg/日、中用量群として 123/64<sup>15</sup> µg/kg/日が設定され、また、高用量の反復投与によ

<sup>14</sup> 新規添加剤として開発されていたが、その後中止された。

<sup>15</sup> 投与 1~15 日目に 123 µg/kg/日及び投与 16~28 日目に 64 µg/kg/日が投与された。

るタキフィラキシー誘導が予測されたことから、高用量群では4週間の試験開始前3日間に132 µg/kg/日を投与後、投与1~2日目に2010 µg/kg/日、投与3~4日目に135 µg/kg/日、投与5~15日目に1220 µg/kg/日、投与16~28日目に571 µg/kg/日を吸入投与することと設定された。高用量群において1/6例が投与6日目に切迫屠殺された。全投与群で、耳介、鼻、歯肉を含む体表の血管拡張、流涎、過剰運動性、攻撃行動、心拍数の増加、及び臨床検査でアルカリホスファターゼ (ALP) の高値が認められた。さらに、低用量群及び中用量群では、病理組織学的検査で心臓乳頭筋の鈣質沈着又は線維化が、中用量群及び高用量群では、苦悶反応、呼吸異常及び病理組織学的検査で肝細胞淡明化が、高用量群では、軽度な体重増加量の高値並びに臨床検査で血小板数及びクレアチニンの高値が認められた。以上より、単回吸入投与による概略の致死量は2010 µg/kg超と判断されている。

## 2) FF 及び VI の併用投与による短期間反復吸入投与試験 (WD2007/00766/00 及び WD2007/00765/01)

ラット及びイヌにおける4週間併用投与毒性試験(「(2) 反復投与毒性試験」の項参照)において、併用投与により毒性の増強は認められず、ラットの試験において保定チューブ内での体躯回転による窒息死と判断された死亡例を除き、いずれの試験においても死亡例は認められなかった。これらの試験成績に基づき、単回併用吸入投与による概略の致死量は、ラットで33.0/25.5 µg/kg 超及びイヌで34.9/4.18 µg/kg 超と判断されている。

### (2) 反復投与毒性試験

VIの反復投与毒性試験として、ラット(13及び26週間)及びイヌ(13及び39週間)における吸入投与毒性試験が実施され、また、安定性向上のために、臨床製剤に媒体の一部としてステアリン酸マグネシウム(MgSt)添加乳糖を使用することになったため、MgSt添加の有無による影響を検討するための試験として、ラット(14日間)及びイヌ(13週間)における吸入投与ブリッジング試験が実施された。FF/VI併用投与の反復投与毒性試験として、ラット(4及び13週間)吸入投与毒性試験並びにイヌ(4及び13週間)吸入投与毒性試験が実施された。

VIの反復投与毒性試験においては、主な所見として、鼻腔、鼻咽頭及び喉頭の刺激性変化(ラット)、限局性肺出血(ラット)、胸腺の萎縮(イヌ)、並びにβ<sub>2</sub>刺激薬に特有の所見(頻脈、心拍数増加、心臓の乳頭筋の心筋線維化等)の変化、体重増加亢進、筋肉量の変動、糖新生の亢進又は脂肪分解の亢進に関連した二次的变化と考えられる血液生化学的検査値の変動及びグリコーゲン貯留による肝細胞淡明化、血小板数の減少、好中球又は単球数の高値、乳腺及び雌性生殖器への影響等)が認められた。なお、上気道の刺激性変化については、中等度以上の変化を毒性と評価した上で、無毒性量が判断されている。

FF/VI併用投与の反復投与毒性試験においては、主な所見として、ラットで切歯の変化(切歯の蒼白化、エナメル芽細胞層及び象牙前質層の破壊を伴う象牙芽細胞層の空胞化、変性及び配列異常)及び骨格筋の変化(筋線維単細胞変性/間質炎症性細胞浸潤)等が認められ、その他、グルココルチコイド又はβ<sub>2</sub>刺激薬の薬理作用に関連した所見が認められたが、乳腺の軽度な分泌亢進及びイヌの肝細胞淡明化パターンの変化を除き、併用投与による新たな毒性の発現又は毒性の増強は認められなかった。

VIのラット26週間吸入投与試験の無毒性量(雌57.7 µg/kg/日、雄10253 µg/kg/日)又はイヌ39週間吸入投与試験の無毒性量(62.5 µg/kg/日)における暴露量は、VIを25 µg/日で投与(FF 200 µg併用)した時の日本人喘息患者での暴露量(モデル予測値)と比較して、AUCについてはラットで36倍(雌)又は4555倍(雄)及びイヌで225倍、C<sub>max</sub>についてはラットで13倍(雌)又は1938倍(雄)及びイヌ

で104倍とされている。また、VIのラット26週間吸入投与試験又はイヌ39週間吸入投与の無毒性量における肺到達量<sup>16</sup>は、VIを25 µg/日で投与した時のヒトの肺到達量<sup>17</sup>と比較して、ラットで39倍（雌）又は6870倍（雄）及びイヌで57倍とされている。

## 1) VIの単独投与試験

### ① ラットにおける13週間吸入投与毒性試験（WD2006/01716/00）

雌雄SDラットにVI0（媒体：乳糖）、56.2、657.9、10392.6又は38845.1 µg/kg/日が、1日1時間、13週間鼻口部吸入投与された。本試験において対照群の1例を含む5例の死亡例が認められたが、このうち4例は採血手技に起因する死亡と考えられている。38845.1 µg/kg/日投与群において投与67日目に認められた1/24例の死亡例については、死因は不明とされている。657.9 µg/kg/日以上以上の投与群で、用量相関的な摂餌量の高値<sup>18</sup>及び投与後1週の体重増加量の高値が認められたが、その後は対照群と同程度の体重増加量<sup>19</sup>であった。臨床検査では、56.2 µg/kg/日以上以上の投与群で、血小板数の低値、グルコースの低値、雄で血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の高値、アルブミンの高値又は高値傾向、雌で血清カリウムの高値、657.9 µg/kg/日以上以上の投与群で、血清トリグリセリドの低値、血清ビリルビンの高値、10392.6 µg/kg/日以上以上の投与群で、好中球数の高値、血清ALPの高値、雄で血清尿素及び血清クレアチニンの高値、雌でコレステロール、総蛋白及びアルブミンの低値が認められたが、これらの臨床検査で観察された変化はいずれもβ<sub>2</sub>刺激薬投与による影響として予測された変化であり、その変化の程度は小さく、関連する組織学的変化も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。病理組織学的検査では、対照群を含む全投与群において肺出血が限局性に認められたが、用量相関性がなく、VI投与群の発現頻度は対照群よりも低頻度であったことから、VI投与に関連した変化とは判断されていない。その他、56.2 µg/kg/日以上以上の投与群で鼻腔・副鼻腔における嗅上皮の限局性変性、657.9 µg/kg/日以上以上の投与群で鼻腔・副鼻腔における移行上皮の変性・再生、鼻咽頭の呼吸上皮の変性・再生、喉頭における扁平上皮化生及び上皮過形成並びに気管呼吸上皮の変性・再生、10392.6 µg/kg/日以上以上の投与群で鼻腔・副鼻腔における急性炎症、嗅上皮の潰瘍・変性及び扁平上皮化生、呼吸上皮の変性・再生、嗅神経萎縮、ボウマン腺の拡張・化生、移行上皮の変性・再生、鼻咽頭における扁平上皮化生及び亜急性炎症並びに気管分岐部の扁平上皮化生、38845.1 µg/kg/日投与群で鼻腔・副鼻腔及び鼻咽頭における呼吸上皮の潰瘍、鼻咽頭内及び喉頭の浸出液、気管支における扁平上皮化生及び上皮過形成、並びに気管呼吸上皮の扁平上皮化生が認められた。これらの鼻腔及び鼻咽頭を中心とした気道の刺激性変化の程度に基づき、本試験の無毒性量は657.9 µg/kg/日と判断されている。

### ② ラットにおける26週間吸入投与毒性試験（WD2008/00903/00）

雌雄SDラットにVI0（媒体：乳糖）、57.7、537、2674又は10253 µg/kg/日が、1日1時間、26週間鼻口部吸入投与され、0、2674及び10253 µg/kg/日投与群については投与終了後8週間の休薬期間を設けて回復性が検討された。本試験において対照群の2例を含む6例の死亡例が認められたが、いずれも採血手技等に起因すると考えられるものであり、VI投与に関連した死亡ではないと判断されている。57.7 µg/kg/日以上以上の投与群で、投与後5週まで体重増加量の高値及び投与期間中の摂餌量の高値が認められ

<sup>16</sup> 到達量=到達率（げっ歯類10%又はイヌ25%）×投与量（µg/kg）×動物体重（kg）／肺重量（g）。

<sup>17</sup> ヒトの到達率（100%）×臨床用量25 µg/ヒト肺重量（1000 g）に基づいて算出されたヒトの肺に対する到達量。

<sup>18</sup> ただし、38845.1 µg/kg/日投与群の雄を除く。

<sup>19</sup> ただし、投与50日以降に体重増加量低値を示した38845.1 µg/kg/日投与群の雄を除く。

たが、休薬期間では体重増加量は低下し、摂餌量は対照群と同程度となった。臨床検査では、57.7 µg/kg/日以上以上の投与群で、好中球数の高値、グルコースの低値及びカリウムの高値、雄でコレステロールの高値、537 µg/kg/日以上以上の投与群で、血小板数の低値及びトリグリセリドの低値が認められたが、いずれもβ<sub>2</sub> 刺激薬投与による影響として予測された変化であり、その変化の程度は小さく、関連する組織学的変化も認められず、いずれの変化も回復又は回復傾向が認められていることから、毒性学的意義は低いと判断されている。病理組織学的検査では、気道の炎症性変化として、57.7 µg/kg/日以上以上の投与群で、鼻腔・副鼻腔における嗅上皮の好酸性小滴の増加、537 µg/kg/日以上以上の投与群で、鼻腔・副鼻腔における杯細胞の過形成・肥大、10253 µg/kg/日投与群で、鼻腔・副鼻腔における嗅上皮の変性・萎縮、呼吸上皮化生、浸出液、限局性潰瘍、ボウマン腺の拡張・化生及び嗅神経萎縮、喉頭における扁平上皮化生、鼻咽頭における杯細胞過形成及び肥大が認められ、これらの所見のうち、喉頭及び鼻咽頭における所見は回復性が認められたが、2674 µg/kg/日以上以上の投与群で認められた鼻腔・副鼻腔の所見は完全には回復しなかった。これらの気道で観察された炎症性変化は全身状態への悪影響を及ぼさない軽微又は軽度なものであることから、毒性学的意義は低いと判断されている。また、雌性生殖器及び乳腺の変化として、537 µg/kg/日以上以上の投与群の雌で、分泌亢進の発現頻度及び程度の増加を伴う乳腺腺房の発達、限局性腺房過形成、卵巣の拡張・嚢胞、卵胞の発現頻度及び程度の増加を伴う黄体数の減少及び消失、性周期の早期ステージ（発情前期及び発情期）を示す個体の増加、2674 µg/kg/日投与群の雌で、乳腺腺腫及び線維腺腫、10253 µg/kg/日投与群の雌で、乳腺の異形成を伴う多巢性小葉過形成及び多巢性腺房過形成が認められ、乳腺の所見に関しては2674 µg/kg/日以上以上の投与群では回復性が認められなかったが、雌性生殖器の変化についてはいずれも回復性が認められた。以上の結果より、本試験における無毒性量は雄で10253 µg/kg/日、雌で57.7 µg/kg/日と判断されている。

### ③ ラットにおける14日間吸入投与ブリッジング試験 (WD2006/0926/00)

VIの毒性及びトキシコキネティクス (TK) に対するMgSt添加の有無による影響が検討された。雌雄SDラットに、VI0 (乳糖媒体群：乳糖のみ)、0 (MgSt添加乳糖媒体群：1% (w/w) MgSt添加乳糖)、503 (媒体：乳糖のみ) 又は652 µg/kg/日 (媒体：1% (w/w) MgSt添加乳糖) が、1日1時間、少なくとも14日間、鼻口部吸入投与された。MgSt添加乳糖を媒体とした652 µg/kg/日投与群と乳糖のみを媒体とした503 µg/kg/日投与群で同様の変化が認められ、MgSt添加による新たな毒性の発現又は毒性の増強は認められず、VIのTKにも影響は認められなかった。なお、本試験においては、503及び652 µg/kg/日投与群のいずれにおいても対照群と比較して肺の暗色部位の発現頻度の増加及び肺の限局性炎症性細胞浸潤が血管周囲又は限局性肺出血・マクロファージ集簇と共に認められたが、これらの投与群におけるVIの肺到達量はヒトに25 µg/日を吸入投与したときの肺到達量の300倍以上に相当すると考えられること、並びに本試験よりも高用量、高暴露量及びより長期の反復投与毒性試験において、肺出血の増加が認められていないこと等から、ヒトにおけるリスクは低いものと判断されている。

### ④ イヌにおける13週間吸入投与試験 (WD2006/01711/00)

雌雄ビーグル犬にVI0 (媒体：乳糖)、9.31、66.0又は501 µg/kg/日が、1日30分間、13週間鼻口部吸入投与され、0及び501 µg/kg/日投与群については投与終了後4週間の休薬期間を設けて回復性が検討された。なお、501 µg/kg投与群については、13週間の試験開始前3日間は120 µg/kg/日が吸入投与された。66.0 µg/kg/日以上以上の投与群の雌で摂餌量の高値、501 µg/kg/日投与群で体重増加量の高値及び歯肉の血管

拡張が認められた。臨床検査では、9.31 µg/kg/日以上との投与群でカリウムの高値、66.0 µg/kg/日以上との投与群で血清クレアチニンの高値、501 µg/kg/日投与群で尿中クレアチニンの高値、雌で白血球数の高値(好中球、単球及び非染色性大型細胞数の高値)が認められたが、いずれもβ<sub>2</sub>刺激薬投与による影響として予測された変化であり、その変化の程度は小さく、関連する組織学的変化も認められず、いずれの変化も回復または回復傾向が認められていることから、毒性学的意義は低いと判断されている。心血管系への影響としては、9.31 µg/kg/日以上との投与群で、初回投与時に脈拍数の高値及び血清心筋トロポニン I (cTnI) の高値、投与後 13 週に心電図検査において投与前の心拍数減少及び投与直後の用量依存的な心拍数の増加、66.0 µg/kg/日以上との投与群で、脈拍数の高値及び左心室乳頭筋の心筋線維化が認められ、当該病理組織学的所見は 501 µg/kg/日投与群では休薬後にも認められた。病理学的検査におけるその他の所見として、9.31 µg/kg/日以上との投与群で胸腺重量の低値、肝細胞淡明化<sup>20</sup>及び肺出血、66.0 µg/kg/日以上との投与群で胸腺の小型化並びに胸腺の退縮・萎縮の発現頻度及び程度の増悪、501 µg/kg/日投与群で鼻腔の鼻甲介における嗅上皮及び呼吸上皮固有層へのリンパ球浸潤が認められ、これらの変化は胸腺重量の低値及び鼻腔の嗅上皮固有層へのリンパ球浸潤を除き、回復性が認められた。胸腺の変化については、9.31 µg/kg/日投与群における暴露量はヒトに 25 µg/日で投与した時の暴露量の 48 倍以上であること、及び胸腺の退縮/萎縮はイヌの一般的な加齢性変化であり、しばしば実験ストレス条件下において程度の悪化が認められること (Greaves P. *Interpretation and relevance in drug safety evaluation 4th ed.* 125-126, 2012)、またその他のリンパ組織及び脾臓等のリンパ系器官において免疫抑制を示唆するVI投与に関連した影響は認められていないことから、毒性学的意義はないと判断されている。肺出血については、用量依存性が認められないこと及び対照群でも認められていることから、剖検手技に関連する変化と判断されており、肝臓の変化及び鼻腔の変化については、β<sub>2</sub>刺激薬投与による影響として予測された変化又はVIの刺激性による変化であると考えられたが、いずれも軽度で回復又は回復傾向が認められたことから、本薬投与による毒性所見とは判断されていない。以上の結果より、主に心臓に認められた病理組織学的所見を踏まえ、本試験の無毒性量は 9.31 µg/kg/日と判断されている。

#### ⑤ イヌにおける 39 週間吸入投与試験 (WD2007/01006/01)

雌雄ビーグル犬に VI 0 (媒体：乳糖)、9.55、62.5 又は 510 µg/kg/日が 1 日 30 分間、39 週間吸入投与された。なお、510 µg/kg/日投与群については、40 週間の試験開始前 3 日間は 122 µg/kg/日が吸入投与された。対照群を含む全投与群で耳介、歯肉又は鼻端の血管拡張が初回投与から 1 週間、投与中又は投与後に用量依存的に認められ、62.5 µg/kg/日以上との投与群で、投与後 10 週まで体重増加量の高値が認められた。臨床検査では、9.55 µg/kg/日以上との投与群で ALP の高値、62.5 µg/kg/日以上との投与群でカリウムの高値、510 µg/kg/日投与群でヘモグロビンの低値が認められたが、いずれも β<sub>2</sub>刺激薬投与による影響として予測された変化であり、変化の程度が小さいことから、毒性学的意義は低いと判断されている。心血管系への影響としては、62.5 µg/kg/日以上との投与群で脈拍数の高値及び血清 cTnI の高値、雌で投与 39 週に心電図検査において投与直後の心拍数の高値が認められ、510 µg/kg/日投与群の雌で左心室乳頭筋に心筋線維化が認められた。病理組織学的検査におけるその他の所見として、9.55 µg/kg/日以上との投与群で肝臓の肝細胞淡明化及び肝臓重量の高値、62.5 µg/kg/日以上との投与群で嗅上皮粘膜固有層のリンパ球浸潤、510 µg/kg/日投与群で胸腺の小型化、雄で前立腺重量の低値、胸腺の退縮・萎縮の増強、鼻甲

<sup>20</sup> PAS 及びジアスターゼ PAS 染色による検査で、グリコーゲンの存在によることが示唆されている。

介呼吸上皮における片側性のびらん、粘膜下腺の炎症・変性及びうっ血、扁平上皮及び移行上皮に変性・再生、嗅上皮に片側性変性等並びに鼻腔付属リンパ組織の増加が認められた。肝臓の変化は $\beta_2$ 刺激薬投与による影響として予測された変化であり、ALPの高値と関連していると考えられるものの、その他の肝機能指標に明らかな変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。また、62.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群における嗅上皮粘膜固有層のリンパ球浸潤については、その上皮組織に傷害を伴うものではなかったが、510  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雄1例の鼻粘膜リンパ組織ではリンパ組織の増生を伴っており、VIの刺激性に加えて、局所免疫反応を亢進させることが報告されている気管支敗血症ワクチンを試験期間中に鼻腔内接種したことによる免疫反応が関係した可能性もあると判断されている。以上の結果より、510  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で認められた心臓の心筋線維化及び鼻甲介の炎症性変化に基づき、本試験の無毒性量は62.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されている。

## ⑥ イヌにおける13週間吸入投与ブリッジング試験 (WD2007/01514/00)

VIの毒性及びTKに対するMgSt添加の有無による影響が検討された。雌雄ビーグル犬に、VI0（乳糖媒体群：乳糖のみ）、0（MgSt添加乳糖媒体群：1%（w/w）MgSt添加乳糖）、68.9（媒体：乳糖のみ）又は64.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （媒体：1%（w/w）MgSt添加乳糖）が、1日30分間、13週間、鼻口部吸入投与された。MgSt添加乳糖を媒体とした64.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群と乳糖のみを媒体とした68.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で同様の変化が認められ、MgSt添加による新たな毒性の発現又は毒性の増強は認められず、VIのTKにも影響は認められなかった。

## 2) FF及びVIの併用投与試験

### ① ラットにおける4週間吸入投与試験 (WD2007/00766/00)

雌雄SDラットにFF/VI0/0（媒体：乳糖）、34.9/0（媒体：乳糖）、0/6.29（媒体：乳糖）、33.5/8.31（媒体：1%（w/w）MgSt添加乳糖）、29.4/18.7（媒体：1%（w/w）MgSt添加乳糖）又は33.0/25.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （媒体：乳糖）が、1日1時間、4週間鼻口部吸入投与された。本試験において29.4/18.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の1例が投与7日目に死亡したが、保定チューブ内での体躯回転による窒息死と考えられた。FF単独（34.9/0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）投与群では、脱毛、体重増加量の低値、腎臓重量の高値並びに胸腺重量及び副腎重量の低値、胸腺の小型化、雌で摂餌量の低値、臨床検査でヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数の高値、網状赤血球、総白血球数、型別白血球数及び非染色性大型細胞数の低値並びにALPの低値、雄でコレステロールの高値が認められ、病理組織学的検査では、肺における終末細気管支の泡沫状肺泡マクロファージの出現及び細気管支付属リンパ節の縮小、腸間膜リンパ節におけるリンパ球枯渇、ろ胞細胞密度の低下及び洞内組織球出現頻度又は程度の増強、下顎及び気管支リンパ節並びに胸腺におけるリンパ球枯渇、皮膚における成長期毛包の減少、胸骨・大腿骨骨髓の細胞密度の低下の発現頻度及び程度の増加、鼻甲介における鼻腔付属リンパ組織の減少、雄で腎臓における皮質尿細管硝子滴形成、雌で乳腺の分泌亢進並びに副腎における束状帯及び網状帯の萎縮等が認められたが、いずれもグルコルチコイドの影響として予測される所見又は吸入投与に関連して認められる一般的な変化であると判断されている。VI単独（0/6.29  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）投与群では、血漿カリウムの高値、骨格筋の間質炎症性細胞浸潤及び雄で筋線維単細胞変性・再生、並びに気管の変化等が認められ、骨格筋の変化を除き、いずれもVIのラット13週反復吸入投与試験（WD2006/01716/00）で認められた変化と同様であり、VIの刺激性又は $\beta_2$ 受容体刺激作用によるものと判断されている。また、34.9/0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群を除き、全投与群で死戦期肺出血又は肺胞の

炎症性細胞浸潤を伴う出血又は好酸性結晶形成が認められたが、死戦期肺出血については、剖検前の麻酔処置に関連した変化と考えられていること (Gad SC. *In Cardiovascular toxicology*, 49, 2001、Greaves P. *Interpretation and relevance in drug safety evaluation*. 4<sup>th</sup> ed. 225, 2012、Renne R et al. *Toxicol Pathol.* 37: 5S-73S, 2009、Sato J et al. *J Toxicol Pathol.* 25: 63-101, 103-134, 2012)、最大発現頻度 50% (併用高用量群の雄で 5/10 例) は試験実施施設の背景データ (雌雄でそれぞれ最大 10 及び 30%) をやや超える程度であったこと、FF/VI のラット 13 週間吸入併用投与試験 (FD2008/00342/00) では本薬投与に関連すると考えられる肺出血は認められていないこと、また、肺胞の炎症性細胞浸潤を伴う出血又は好酸性結晶形成については、最大発現頻度 40% (併用低用量群の雄で 4/10 例) は試験実施施設の背景データ (雌雄でそれぞれ最大 40 及び 50%) の範囲内であったことから、いずれも本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。FF/VI 併用投与群では、各単剤投与群で認められた所見と同様の所見が認められ、骨格筋の所見を除き、いずれの所見も VI の投与量との用量依存性は認められず、また、併用投与による新たな毒性の発現、MgSt 添加による影響も認められなかった。

## ② ラットにおける 13 週間吸入投与試験 (FD2008/00342/00)

雌雄 SD ラットに FF/VI 0/0 (媒体 : 1% (w/w) MgSt 添加乳糖)、56.4/0、0/24.9、7.85/5.24、19.8/11.7、53.8/30.7 又は 52.6/5.82  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  が、1 日 1 時間、13 週間鼻口部吸入投与された。本試験において FF 単独 (56.4/0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与群の 1 例が投与 74 日目に死亡したが、死因となる変化が観察されなかったことから、偶発的な死亡と考えられた。FF 単独 (56.4/0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与群では、FF/VI のラット 4 週間吸入投与試験の FF 単独 (34.9/0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与群と同様の所見及び切歯の蒼白化、エナメル芽細胞層の空胞化、変性及び構造異常並びに象牙芽細胞層の構造異常が認められた。VI 単独 (0/24.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与群では、グルコースの低値及びカリウムの高値が認められたが、関連する組織学的変化は認められなかった。FF/VI 併用投与群では、各単剤投与群で認められた所見と同様の所見が認められ、併用投与による新たな毒性の発現は認められなかったが、雌での乳腺の分泌亢進の発現頻度は、FF 単独 (56.4/0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与群に比べて FF/VI 併用投与群で増加が認められた。また、FF の投与量増加に従って、FF に起因する所見の発現頻度及び程度の増強が認められた。

## ③ イヌにおける 4 週間吸入投与試験 (WD2007/00765/01)

雌雄ビーグル犬に FF/VI 0/0 (媒体 : 乳糖)、33.8/0 (媒体 : 乳糖)、0/0.953 (媒体 : 乳糖)、35.2/1.27 (媒体 : 1% (w/w) MgSt 添加乳糖)、33.3/3.71 (媒体 : 1% (w/w) MgSt 添加乳糖) 又は 34.9/4.18  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (媒体 : 乳糖) が 1 日 30 分間、4 週間鼻口部吸入投与された。FF 単独 (33.8/0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与群では、体重減少、副腎の小型化及び重量低値、肝臓の大型化及び重量高値並びに胸腺の小型化及び重量低値、臨床検査で総白血球、リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球数の低値、クレアチニンの低値並びにコレステロール及びトリグリセリドの高値が認められ、病理組織学的検査では、過剰脂肪組織の発現頻度の増加、副腎束状帯の空胞化及び萎縮、肝臓におけるびまん性肝細胞淡明化、胆嚢内ムチン増加及び胆嚢上皮過形成、胸骨骨髓の細胞密度の低下、皮膚の付属器萎縮、腸間膜・頸部・気管支及び膝窩リンパ節におけるリンパ球枯渇及び胚中心分化の減少、扁桃・消化管及び鼻腔付属リンパ組織におけるリンパ球枯渇、並びに胸腺の退縮及び萎縮が認められ、いずれもグルコルチコイドの影響として予想される所見であると判断されている。VI 単独 (0/0.953  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与群では、雌で心臓における心筋変性及び線維化、雄で胸腺の小型化及び重量低値を伴う退縮及び萎縮が認められた。FF/VI 併用投与群では、34.9/4.18

µg/kg/日投与群の雄で心臓における心筋変性及び線維化が認められたが、併用投与による新たな毒性の発現又は毒性の増強は認められなかった。また、対照群及び 34.9/4.18 µg/kg/日投与群において限局性肺出血が認められたが、剖検手技に関連する所見と判断されており、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。

#### ④ イヌにおける 13 週間吸入投与試験 (WD2008/01441/00)

雌雄ビーグル犬に FF/VI 0/0 (媒体 : 1% (w/w) MgSt 添加乳糖)、56.1/0、0/33.5、6.92/3.81、20.6/11.7、63.9/35.0 又は 61.0/1.17 µg/kg/日が 1 日 30 分間、少なくとも 13 週間以上、鼻口部吸入投与された。FF 単独 (56.1/0 µg/kg/日) 投与群では、FF/VI のイヌ 4 週間併用吸入投与試験の FF 単独 (33.8/0 µg/kg/日) 投与群と同様の所見等が認められ、いずれもグルココルチコイドの影響として予測される所見であると判断されている。VI 単独 (0/33.5 µg/kg/日) 投与群では、一過性の心拍数及び脈拍数の増加、胆嚢内異常内容物貯留の増加、頸部及び膝窩リンパ節の小型化、過剰脂肪組織の発現、胸腺の小型化及び重量低値を伴う退縮及び萎縮並びに肝臓におけるグリコーゲン分布の変化を伴う肝細胞淡明化が認められた。FF/VI 併用投与群では、併用投与による新たな毒性の発現は認められなかったが、VI 単独 (0/33.5 µg/kg/日) 投与群と比較して、63.9/35.0 µg/kg/日投与群においてグリコーゲン分布の変化を伴う肝細胞淡明化の発現頻度及び程度の増強が認められた。

なお申請者は、VI 単独又は FF/VI 併用投与のイヌ吸入投与毒性試験において心筋変性及び線維化が認められ、FF/VI 併用投与の 4 週間吸入投与毒性試験で当該事象が発現した FF/VI 0/0.953 µg/kg/日投与群では血中濃度が定量下限未満であり、日本人喘息患者<sup>21</sup>に申請用法・用量で本剤を投与したときの暴露量を下回ったが、FF/VI 併用投与の 13 週間吸入投与毒性試験では VI 単独及び FF との併用でそれぞれ 33.5 及び 35 µg/kg/日まで、VI 投与の 13 週間吸入投与ブリッジング試験では VI 単独で 68.9 µg/kg/日まで、VI 投与の 39 週間吸入投与毒性試験では VI 単独で 62.5 µg/kg/日まで心筋変性及び線維化は認められなかったこと、心筋変性及び線維化はホルモテロールをはじめとする他の β<sub>2</sub> 刺激薬を投与したイヌでも発現することが知られているが (Graves P. *Interpretation and relevance in drug safety evaluation*. 4<sup>th</sup> ed. 272-277, 2012, Balazs T et al. *Toxicol Appl Pharmacol*. 26: 407-417, 1973, Owen K et al. *Hum Exp Toxicol*. 29: 393-407, 2010)、臨床的には問題なく使用されていることも踏まえると、心筋変性及び線維化に関連する有害事象が本剤の臨床使用において発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

#### (3) 遺伝毒性試験

VI の遺伝毒性試験として、ピランテロール α-フェニルケイ皮酸塩を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験、ラットを用いた骨髄小核試験及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験が実施され、マウスリンフォーマ TK 試験を除くいずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。マウスリンフォーマ TK 試験では、細胞毒性が認められた S9-mix 存在下の 3 時間処理において 20 µg/mL 以上で試験実施施設の背景値をわずかに上回る変異頻度の増加が認められたが、細胞形質転換試験では形質転換を示さなかったこと、並びに骨髄小核試験及び不定期 DNA 合成試験において、VI を 25 µg/日で日本人喘息患者に投与した際のピランテロールの C<sub>max</sub> の約 6677 倍の血中濃度においても遺伝毒性を示さなかったことから、VI の臨床にお

<sup>21</sup> 日本人喘息患者に本剤 100/25 µg を投与したときの血漿中 VI の AUC<sub>0-24</sub> (モデル予測値、幾何平均値) は 139 pg·h/mL と予測されている。

ける遺伝毒性の懸念はないと判断されている。なお、これらの遺伝毒性試験においては、ビランテロール  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸塩を溶解させた被験物質を用いており、溶解液中においてはビランテロールとその対イオンである  $\alpha$ -フェニルケイ皮酸に分離して存在していることから、ビランテロールの遺伝毒性の評価が可能であると判断されている。また、VIの対イオンであるトリフェニル酢酸の遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施され、いずれの試験においてもトリフェニル酢酸の遺伝毒性は示されなかった。

#### (4) がん原性試験

VIのがん原性試験については、マウス及びラットを用いた吸入投与によるがん原性試験が実施された。マウス及びラットを用いた試験において、雌性生殖器における増殖性の変化及び腫瘍性病変が認められ、ラットを用いた試験においては下垂体腫瘍も認められたが、いずれも  $\beta_2$  刺激薬の投与により発現することが予測される変化であり、ヒトへの外挿性はないものと判断されている。

##### 1) マウスにおける吸入投与によるがん原性試験 (2011N119325\_00)

雌雄 CD-1 マウスに VI 0 (媒体：乳糖)、6.4、62、615、6150 又は 29500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が、1日1時間、雌には最長 104 週間、雄には最長 101 週間鼻口部吸入投与された。途中死亡動物数は対照群を含む全投与群でほぼ同程度であった。62  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で、卵巣嚢胞及び子宮拡張の発現頻度の増加、卵巣における性索腫瘍の増加並びに子宮平滑筋腫及び平滑筋肉腫の増加、29500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で卵巣における管間質腺腫の増加が認められた。非腫瘍性病変としては、6.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で、膣の発情休止期像を示す動物数の増加、鼻腔内炎症性細胞及び細胞残屑、卵巣性索間質肥大及び過形成並びに嚢胞性子宮内膜過形成、62  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で嗅上皮変性性変化の発現頻度の増加、子宮筋肥大及び過形成並びに卵巣嚢胞の発現頻度の増加、6150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で子宮内膜腺扁平上皮化生等が認められた。

##### 2) ラットにおける吸入投与によるがん原性試験 (2010N109253\_01)

雌雄SDラットにVI 0 (媒体：乳糖)、10.5/3.47<sup>22</sup>、84.4/28.2<sup>23</sup>、223 又は 657  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が、1日1時間、雌には最長 104 週間、雄には最長 101 週間鼻口部吸入投与された。なお、223 及び 657  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雌は、死亡動物数の増加により、それぞれ投与 95 週又は 96 週に剖検された。本試験における途中死亡例の主な原因は下垂体腫瘍によるものであり、10.5/3.47  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雌の途中死亡例では乳腺腫瘍の発現頻度の増加が認められたことから、当該投与群の雌に限っては、乳腺腫瘍が死亡増加に関与した可能性が考えられている。剖検では、10.5/3.47  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で卵巣嚢胞の発現頻度の増加、84.4/28.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で下垂体腫瘍の発現頻度増加が認められた。腫瘍性病変としては、84.4/28.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で下垂体腺腫の発現頻度の増加、卵巣間膜靭帯の平滑筋過形成及び肥大並びに平滑筋腫の発現頻度の増加が認められた。また、223  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で甲状腺C細胞腺腫の発現頻度の増加が認められたが、試験実施施設の背景データと比べて同程度又はやや上回る程度であり、明らかな用量依存性が認められないことから、VI投与との関連はないと判断されている。非腫瘍性病変としては、10.5/3.47  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で用量依存的な卵巣嚢胞の発現頻度の増加、84.4/28.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

<sup>22</sup> 投与後 85 週まで 10.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が 1 日 1 時間、投与 86 週以降は 3.47  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が 1 日 20 分間投与された。

<sup>23</sup> 投与後 85 週まで 84.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が 1 日 1 時間、投与 86 週以降は 28.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が 1 日 20 分間投与された。

日以上の投与群で下垂体腫瘍発現の二次的影響によると考えられている脳の圧縮の発現頻度の増加が認められた。主に途中死亡例において鼻腔における炎症が認められたが、用量依存性は認められず、鼻腔に床敷き由来の植物性物質及び飼料由来物質が認められたことから、これらの外来異物によるものであり、媒体又はVIの刺激性とは関連しない所見と判断されている。

## (5) 生殖発生毒性試験

VIの試験として、ラットにおける雄受胎能に関する試験、雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験並びにラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、FF/VI併用投与の試験として、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。VIについて、ウサギにおける催奇形性が示され、分娩時間の延長及び出生児の体重減少が認められたが、雌雄受胎能及び出生児の発達への影響は示されなかった。なお、ラットの授乳期にVIを投与したときの生後10日の出生児(54例)における血漿中未変化体濃度は、3000 µg/kg投与群の1例(0.206 ng/mL)を除きいずれも定量下限値未満であった(「(ii)薬物動態試験成績の概要」の項参照)。

### 1) VIの単独投与試験

#### ①ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

##### i) ラットにおける雄受胎能に関する試験 (CD2007/00581/00)

雄性SDラットに、VI0(媒体:乳糖)、62、824又は31508 µg/kg/日が、1日1時間、交配14日前から無処置雌ラットとの交配期間を通して最長57日間吸入投与され、交配した無処置雌ラットが妊娠20日に帝王切開された。雄親動物において、824 µg/kg/日以上投与群で流涎、眼窩周囲被毛の汚れ等が認められ、投与初日には体重減少が認められたが、投与14日までの体重増加量は高値であり、投与8日以降37又は40日まで体重の高値が継続的に認められた。31508 µg/kg/日投与群では摂餌量の高値も認められた。剖検では、824 µg/kg/日以上投与群で精巣上部、腹側前立腺及び精嚢重量の低値が認められたが、精巣重量に影響は認められず、またこれらの変化に関連する交尾能及び受胎能への影響が認められなかったことから、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。以上の結果より、雄親動物の一般毒性学的無毒性量及び受胎能に対する無毒性量はいずれも31508 µg/kg/日と判断されている。

##### ii) ラットにおける雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CD2006/01165/00)

雌性SDラットに、VI0(媒体:乳糖)、49.4、664又は37112 µg/kg/日が、1日1時間、交配15日前から無処置雄ラットとの交配期間を通して妊娠6日まで、鼻口部吸入投与され、妊娠20日に帝王切開された。雌親動物において、37112 µg/kg/日投与群で流涎が認められたが、雌の性周期、交尾能、受胎能及び剖検所見並びに初期胚発生に対する影響は認められなかった。以上の結果より、雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び受胎能に対する無毒性量はいずれも37112 µg/kg/日と判断されている。

#### ②胚・胎児発生に関する試験

##### i) ラットにおける試験 (CD2006/01166/01)

妊娠SDラットに、VI0(媒体:乳糖)、45.4、613又は33733 µg/kg/日が、1日1時間、妊娠6~17日に鼻口部吸入投与され、妊娠21日に帝王切開された。母動物において、613 µg/kg/日以上投与群で体

重増加量の高値及び摂餌量の高値、33733 µg/kg/日投与群で流産の発現頻度の増加及び投与初期（妊娠 6～9 日）のみ摂餌量の低値が認められたが、黄体数、着床数、胎盤重量及び剖検所見に投与による影響は認められなかった。胎児については、613 µg/kg/日以上投与群で第 5 胸骨及び剣状突起の未骨化、不完全骨化又は分離を有する胎児の発現率の増加が認められたが、他の骨格の変化及び明らかな発育遅延は認められなかったことから、一過性で軽度な骨化遅延によるものであり、催奇形性を示すものではないと判断されている。以上の結果より、雌親動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 33733 µg/kg/日と判断されている。

## ii) ウサギにおける吸入投与試験 (CD2006/02439/00)

妊娠 NZW ウサギに、VI 0（媒体：乳糖）、62.7、591 又は 5740 µg/kg/日が、1 日 1 時間、妊娠 7～19 日に鼻口部吸入投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。母動物において、591 µg/kg/日以上投与群 3 例（591 µg/kg/日投与群：2/20 例及び 5740 µg/kg/日投与群：1/21 例）が出血などの流産を疑う所見が認められたため切迫屠殺されたが、このうち流産であることが確認されたのは 591 µg/kg/日投与群の 1 例のみであり、他の 2 例は子宮角に出血が観察されたものの胎児の損失は認められず、5740 µg/kg/日投与群の 1 例の胎児に異常が認められなかったこと、また流産の発現は用量依存的ではなかったことから、流産は VI 投与とは関連しないものと判断されている。62.7 µg/kg/日以上投与群で、妊娠 7～9 日の摂餌量の低値が認められたが、その後の摂餌量は 5740 µg/kg/日投与群を除き、対照群とおおむね同程度であり、一般状態、体重、黄体数、着床数及び剖検所見に投与による影響は認められなかった。胎児については、62.7 及び 5740 µg/kg/日投与群で、眼瞼開存、眼瞼部分又は点状開存並びに口蓋裂、5740 µg/kg/日投与群で、体重の低値、前肢及び後肢の屈曲又は異常回転の発現頻度の増加並びに体重低値に関連した発育遅延によるものと判断されている所見（胸骨分節核の橋状骨化、部分癒合又は癒合、頭頂間骨の小変形、大泉門及び小泉門の拡張、第 5 胸骨分節、骨端、中手骨及び趾骨の不完全骨化並びに肋軟骨結合部の異常）が認められた。以上の結果より、母動物の一般毒性学的無毒性量は 5740 µg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 62.7 µg/kg/日未満と判断されている。

## iii) ウサギにおける皮下投与試験 (CD2006/02047/00)

ウサギにおける吸入投与による胚・胎児発生試験において、最低用量の 62.7 µg/kg/日投与群においても異常胎児の発現頻度増加が認められたことから、62.7 及び 5740 µg/kg/日吸入投与時の暴露量に相当する 7 及び 30 µg/kg/日皮下投与群を含む皮下投与試験が実施された。

妊娠 NZW ウサギに、VI 0（媒体：PEG400 及び 8% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 混合液）、3、7、30 又は 300 µg/kg/日が、1 日 1 回、妊娠 7～19 日に皮下投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。母動物において、3 µg/kg/日投与群で流産が 1/21 例認められたが、他の投与群では流産は認められていないことから、VI 投与との関連はないものと判断されている。30 µg/kg/日以上投与群で投与期間中の体重増加量の高値、300 µg/kg/日投与群で投与期間終了後の摂餌量の低値が認められたが、黄体数、着床数及び剖検所見に投与による影響は認められなかった。胎児については、30 µg/kg/日以上投与群で体重の低値傾向、300 µg/kg/日投与群において眼瞼開存及び骨格変異（前肢中手骨の低骨化、距骨の未骨化及び胸椎椎体の未骨化）が認められたが、眼瞼開存については β<sub>2</sub> 刺激薬の投与に関連する変化 (Owen K et al, *Hum Exp Toxicol*. 29: 393-407, 2010) と判断されており、骨格変異については体重の低値を伴うことから、発育遅延によるものと判断されている。その他、300 µg/kg/日投与群で臍帯ヘルニア（肺動脈幹小型、心室

中隔欠損、肺葉癒合、尾椎弓・椎体癒合、胸椎重複分節、前頭骨癒合などを併発）及び舌突出（前肢湾曲を併発）がそれぞれ1例の胎児に認められたが、臍帯ヘルニアについては試験実施施設の背景データの範囲内であること、舌突出については子宮内死亡に関連する変化であると考えられることから、いずれもVI投与とは関連しないものと判断されている。以上の結果より、母動物の一般毒性学的無毒性量は300 µg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は30 µg/kg/日と判断されている。

### ③ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（CD2010/00109/00）

妊娠SDラットに、VI0（媒体：1.0%（w/v）メチルセルロース溶液）、300、3000又は10000 µg/kg/日が、1日1回、妊娠6日から分娩20日まで経口投与された。母動物において、300 µg/kg/日以上投与群で投与期間中の体重及び体重増加量の高値、10000 µg/kg/日投与群で妊娠期間中の摂餌量の高値及び分娩時間の延長が認められたが、その他には妊娠、分娩、授乳等への影響は認められなかった。F<sub>1</sub>出生児については、3000 µg/kg/日以上投与群で、離乳前後に体重減少が認められたが、その他の発育及び分化等への影響は認められず、F<sub>1</sub>の妊娠、分娩及び授乳並びにF<sub>2</sub>出生児の生存性に影響は認められなかった。以上の結果より、母動物の生殖能並びに次世代の出生前及び出生後の発生に対する無毒性量はいずれも10000 µg/kg/日と判断されている。

## 2) FF及びVIの併用投与試験

### ①ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（CD2007/00973/00）

妊娠SDラットに、FF/VI0/0（媒体：1%（w/w）MgSt添加乳糖）、82.0/0、0/86.9、7.9/8.3、29.5/31.7、94.9/98.3又は94.4/3.5 µg/kg/日が、1日1時間、妊娠6～17日に鼻口部吸入投与され、妊娠21日に帝王切開された。94.9/98.3 µg/kg/日投与群の母動物で1/20例が妊娠15日に死亡したが、死因となるような病理学的変化が認められなかったこと等から、死亡とFF及びVIの投与とは関連はないと判断されている。母動物において、FF単独（82.0/0 µg/kg/日）投与群及び全併用投与群で摂餌量の低下、FF単独（82.0/0 µg/kg/日）及びFF/VI併用（29.5/31.7、94.9/98.3及び94.4/3.5 µg/kg/日）投与群で体重又は体重増加量の低値が認められた。胎児については、FF単独（82.0/0 µg/kg/日）投与群及びFF/VI併用（94.9/98.3及び94.4/3.5 µg/kg/日）投与群で体重の低値及び第5胸骨分節及び剣状突起の未骨化又は不完全骨化の発現頻度の増加が認められたが、骨の所見についてはいずれも体重の低値に関連する変化であると判断されている。以上の結果より、母動物の一般毒性学的無毒性量は7.9/8.3 µg/kg/日、母動物の生殖能に対する無毒性量は94.9/98.3 µg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は29.5/31.7 µg/kg/日と判断されている。

## (6) 局所刺激性試験

VIの局所刺激性を評価するために、ヒト表皮再構築モデルを用いた皮膚刺激性試験及びヒト角膜再構築モデルを用いた眼刺激性試験が実施され、いずれの試験においても刺激性は認められなかった。

### 1) ヒト表皮再構築モデルを用いる皮膚刺激性試験（ED2007/00138/00）

ヒト表皮再構築モデル（RHE, SkinEthic Laboratories, Nice, France）を用いて、VIの皮膚刺激性を評価した結果、VI4及び24時間処理後の細胞生存率は、陰性対照と比較してそれぞれ110.1及び93.9%であったことから、VIは皮膚刺激性を示さないと判断されている。

## 2) ヒト角膜再構築モデルを用いる眼刺激性試験 (ED2007/00139/00)

ヒト角膜再構築モデル (RHC, SkinEthic Laboratories, Nice, France) を用いて、VI の眼刺激性を評価した結果、VI 10 及び 60 分間処理後の細胞生存率は、陰性対照と比較してそれぞれ 98.2 及び 97.2%であったことから、VI は著しい眼刺激性を示さないと判断されている。

### (7) その他の試験

VI の皮膚感作性を評価したマウスにおける局所リンパ節試験、VI の雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する試験並びに FF のげっ歯類の切歯及び臼歯への影響に関する組織学的検討が実施された。また、FF 及び VI の各原薬に含まれる不純物の安全性評価が実施された。

## 1) マウスにおける局所リンパ節試験 (ED2007/00140/00)

雌 CBA/Ca マウスの耳介に 50% (w/w) VI (媒体：ジメチルホルムアミド) 溶液 50  $\mu$ L/匹 (25  $\mu$ L/耳介) を 1 日 1 回、3 日間塗布し、試験開始 6 日目に  $^3$ H-メチルチミジンを静脈内投与した後に、耳介付属リンパ節を摘出する試験が実施された。全身毒性及び塗布局所における刺激性はいずれの動物にも認められず、VI は感作性物質に該当しないと判断されている。

## 2) VI の雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する試験 (CD2008/01219/00)

VI のラット及びマウス反復投与毒性試験において、卵巣、子宮又は乳腺に VI 投与と関連した変化が認められたことから、VI の雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響を検討する試験が実施された。

雌性 SD ラットに、VI 0 (媒体：1%メチルセルロース溶液)、1000 又は 50000  $\mu$ g/kg/日が、2 週間又は 6 ヶ月間経口投与され、性ホルモン及び性周期への影響についての検討並びに卵巣、子宮、膣、乳腺及び下垂体の病理組織学的検査が実施された。その結果、投与後 2 週には、一部の動物で黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロラクチンレベルの高値が認められたが、性周期に影響は認められなかった。病理組織学的検査では、50000  $\mu$ g/kg/日投与群の 2/10 例に卵巣内の出血性嚢胞が認められたが、当該個体において性周期、黄体及び卵胞発育には異常は認められず、剖検時の性ホルモン測定においても明らかに変化は認められなかった。投与後 6 ヶ月には、1000  $\mu$ g/kg/日以上投与群では対照群と比較して、正常性周期を示す動物の割合の減少が用量依存的に認められ、さらにエストラジオールの高値と相関性のある不規則な排卵及び持続性膣上皮角化が早期から発現し、発現頻度も増加した。

また投与後 6 ヶ月には、対照群を含む全投与群で卵巣の卵胞拡張及び卵胞嚢胞とともに黄体数の減少が認められ、卵巣の変化が認められた動物では、膣上皮表層の角化亢進を伴った過形成及び分泌物を貯留した乳腺腺房の発達が認められた。1000  $\mu$ g/kg/日以上投与群で当該所見の発現頻度及び程度の増加、出血性嚢胞の用量相関的な発現頻度の増加並びに子宮腺の扁平上皮化生及び乳腺上皮の過形成が認められた。ホルモン検査では、卵胞刺激ホルモンレベルは加齢に伴い低下したが、正常性周期を示した個体と異常性周期を示した個体間における相異は認められず、VI 投与による影響は認められなかった。プロラクチンレベルは加齢に伴い上昇し、1000  $\mu$ g/kg/日以上投与群では異常性周期を示した動物においてプロラクチンレベルがより高値を示した。

以上の結果より、VI の 13 週間を超える長期投与により、生殖老化の早期化が認められたが、この影響は卵巣における後シナプスの  $\beta_2$  受容体の活性化によるもので、ラットでの加齢に伴う自然発生性の変

化と同様の過程で発現するものと判断されている。卵胞嚢胞が形成された結果、エストラジオールレベルが増加することにより、プロラクチンレベルの増加、エストラジオール/プロゲステロン比及びテストステロン/エストラジオール比の変動等の二次的なホルモンバランスの変化が生じたものと考察されており、病理組織学的変化については、エストラジオールレベルの増加による直接的影響及びその結果によって生じる二次的なホルモン変化に関連するものと考察されている。

### 3) FF のげっ歯類の切歯及び臼歯への影響に関する組織学的検討 (FD2009/00413/00、FD2009/00370/00 及び FD2009/00339/00)

FF/VI 併用投与のラット 13 週間吸入投与試験において、FF 投与群 (7.85 µg/kg/日以上) の単独投与群及び併用投与群) の上顎切歯に肉眼的及び組織学的な変化が雌に比べて雄でより強く認められ、エナメル芽細胞層の構造異常の発現頻度及び程度は FF の高用量群で増加した一方で、臼歯には肉眼的異常は認められず、一般状態 (摂餌行動も含む) には歯に対する影響に伴う変化は認められなかったことから、歯に対する影響と FF 投与との関連を明らかにする目的で、アラミスト点鼻液 27.5 µg 承認申請時の提出資料であったマウス (13 週間) 吸入投与試験並びにラット (8 週間及び 26 週間) 吸入投与試験で得られた病理標本を用いて、歯の組織学的評価が実施された。その結果、マウス 13 週間吸入投与試験 (高用量 76.9 µg/kg/日) 及びラット 26 週間吸入投与試験 (高用量 20.3 µg/kg/日) では、切歯に病理組織学的異常は認められなかった。一方で、ラット 8 週間吸入投与試験では臼歯には異常は認められなかったが、72.1 µg/kg/日投与群の雄の切歯に象牙芽細胞層の構造異常が認められ、4 週間後の休薬期間後に回復性が認められた。以上の結果並びにイヌ、マウス及びウサギでは FF 投与による歯や口腔の異常が観察されていないこと及びラットでは他のグルココルチコイド製剤の投与によっても同様の変化が認められていること (GSK 社内資料 FD2009/00443/00、Anneroth G et al. *J Dent Res.* 45: 299-235, 1966、Ball PC. *J Anat.* 124:157-164, 1977、Näsström K et al. *Scand J Dent Res.* 97: 301-306, 1989) から、これらの歯に対する影響は、持続的に発達及び成長を続ける歯に限って発現するものと推察されており、小児患者へのグルココルチコイド製剤の吸入投与により歯に影響を及ぼす可能性が考えられるが、喘息患者対象の臨床試験において歯に関連する有害事象の発現頻度は低かったことから、成人においては同様の影響が発現する可能性は低いと判断されている。

### 4) FF 原薬中の不純物の安全性評価について

FF の原薬中に含まれる不純物の安全性評価は、アラミスト点鼻液 27.5 µg 承認申請時に実施されているが、本申請における臨床投与量と異なることから、本剤の臨床使用時の投与量を考慮して、再度安全性の評価が実施された。安全性の確認が必要となる閾値 (0.15%) を超えて規格が設定されている FF の原薬中に含まれる不純物は、FF001\*、FF002\*、FF003\* 及びFF004\* の 4 種類である。

これらの不純物が含有されたバッチを用いた反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験成績等に基づき、いずれの不純物の安全性についても確認されたものと判断されている。

### 5) VI 原薬中の不純物の安全性評価について

安全性の確認が必要となる閾値 (0.15%) を超えて規格が設定されているVI原薬中に含まれる不純物は、VI001\*、VI002\*、VI003\*、VI004\*、VI005\*、VI006\*、VI007\*、VI008\*、VI009\*及びVI010\*の 10 種類である。これらの不純物について、

一般毒性については、イヌ 39 週間反復投与毒性試験で使用されたバッチの不純物の含有量から算出された不純物の投与量が、いずれの不純物についてもヒト推定最大投与量<sup>24</sup>の 4 倍以上であったこと等から、問題はないものと判断されている。遺伝毒性については、VI006\*、VI007\*及び VI008\*は遺伝毒性試験に使用されたバッチに含有されていたこと、並びにVI001\*及び VI002\*はマウス及びラットがん原性試験（2011N119325\_00 及び 2010N109253\_01）に使用されたバッチに含有されており、これら 2 種類の不純物のヒトにおける 1 日推定投与量（0.1 µg）が遺伝毒性不純物のヒトにおける 1 日最大許容摂取量 1.5 µg<sup>25</sup>を下回っていたことから、以上の 5 種類の不純物については、いずれも遺伝毒性に関して問題はないものと判断されている。それ以外の 5 種類の不純物（VI003\*、VI004\*、VI005\*、VI009\*及びVI010\*）は長期反復投与毒性試験に使用されたバッチに含有されており、当該毒性試験で無毒性量投与時に腫瘍性変化が認められていないこと、*in silico*毒性予測システムであるDEREK（Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge, Lhasa, Ltd）を用いた遺伝毒性評価において、いずれも遺伝毒性（変異原性及び染色体異常誘発性）を懸念させる構造は検出されなかったこと及びこれら 5 種類の不純物のヒトにおける 1 日推定投与量（0.06 ~ 0.075 µg）が遺伝毒性不純物のヒトにおける 1 日最大許容摂取量 1.5 µg<sup>26</sup>を下回っていたことから、ヒトにおいて遺伝毒性の懸念はないと判断されている。

以上より、これらの 10 種類の不純物の安全性は確認されたものと判断されている。

## <審査の概略>

### (1) 雌生殖器官及び乳腺への影響について

機構は、VI のラット 26 週間吸入投与毒性試験（<提出された資料の概略> (2) 1) ②の項参照）において認められた雌生殖器官への影響について、VI 投与との関連性、発現機序及びヒトへの外挿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。

VI 投与のラット 26 週間吸入投与毒性試験において、537 µg/kg/日以上 of 投与群（暴露量は日本人喘息患者における AUC の 246 倍）で卵巣の卵胞拡張又は卵胞嚢胞及び黄体数の減少が認められたが、同様の変化は VI 投与のラット 13 週間吸入投与毒性試験及びラット雌受胎能試験では認められなかった。しかしながら、毒性発現の機序試験として実施したラットの性ホルモン及び性周期への影響に関する検討試験において、卵巣の変化が 2 週間投与では認められず 6 ヶ月間投与により認められたことから、VI 投与のラット 26 週試験で認められた卵巣所見の再現性が確認された。さらに当該試験では、血清エストラジオールレベル（エストロゲン値及びプロゲステロンに対する相対的エストロゲン値）の高値も認められたことから、VI 投与により血清エストラジオールレベルを上昇させるような卵胞嚢胞が形成されたと結論付けられた。卵胞嚢胞や黄体数の減少は正常なラットの生殖の老化（加齢）（Lu JKH. *Neuroendocrinology of Aging*, 103-122,1983）による予想される影響の一つであり、臨床的には持続発情（膾上皮角化）として観察される。VI 投与のラット 26 週試験では、卵巣所見が対照群に比べ早期に発現し

<sup>24</sup> ヒトの平均体重を 50 kg と仮定し、予定臨床最高用量（25 µg/日）及び不純物の規格値を用いて計算された。

<sup>25</sup> EMEA/CHAMP/QWP/251344, Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. 2006 及び Draft FDA Guidance for Industry—Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and products: Recommended Approaches, 2008.

<sup>26</sup> EMEA/CHAMP/QWP/251344, Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. 2006 及び Draft FDA Guidance for Industry—Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and products: Recommended Approaches, 2008.

たが、VI の短期投与では発現しなかったことから、当該所見は  $\beta_2$  受容体が長期間にわたり高用量の VI に刺激されることにより発現したと考えられ、ゴナドトロピンサージや排卵過程のように卵巣機能に対して直接的に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、他の  $\beta_2$  刺激薬であるイソプロテレノール (Lara HE et al. *Microscopy Research and Technique*. 59: 495-502, 2002) 及びサルメテロール (Owen K et al. *Human Exp Toxicol*. 29: 393-407, 2010) 等の投与によってもマウス又はラットにおける卵巣嚢胞の発現が増加することから、卵巣所見はげっ歯類におけるクラスエフェクトに関連した所見と考えられる。

VI 投与のラット 26 週試験でエストラジオールの高値による卵巣所見が認められなかった 57.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  投与群の暴露量 (AUC) は、日本人喘息患者に本剤 (FF/VI 200/25  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) を吸入投与したときの 36 倍に相当する。ヒトにおける嚢胞形成や卵胞発育及び排卵障害は、月経周期の異常として観察されるため臨床的に明らかである (Bhagavath B et al. *Am J Obstet Gynecol*. 206: 195-198, 2012) が、本剤の喘息及び COPD 患者を対象とした臨床試験において、卵巣及び子宮に関連する有害事象の発現頻度はいずれの投与群においても 1%未満と低く、月経に対する懸念は示唆されていない。さらに、臨床において長年使用されている他の  $\beta_2$  刺激薬についても、月経周期に対する影響は示唆されていない。

以上より、ラットで認められた卵巣の変化に関連する有害事象が本剤の臨床使用において発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承した。また、VI の毒性プロファイルは既存の LABA と類似しており、FF 及び VI の配合により毒性の増強や新たな毒性の発現は認められていないことから、毒性学的な観点から、FF 及び VI の配合に伴う特段の問題はないものと判断した。ただし、一連の毒性試験において VI の心臓への影響が認められたことについては留意が必要であり、臨床における VI の心血管系への影響については、臨床試験成績及び製造販売後調査等を踏まえ慎重に検討する必要があると考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

評価資料として、絶対的バイオアベイラビリティに関する試験 (5.3.1.1 : HZA102934) 等の成績が提出された。

血漿中 FF 濃度及び VI 濃度は、高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法 (HPLC-MS/MS) により測定された (血漿中 FF 濃度の定量下限 : 10  $\text{pg}/\text{mL}$ 、血漿中 VI 濃度の定量下限 : 10 又は 30  $\text{pg}/\text{mL}$ )。

なお、測定値及び薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値  $\pm$  標準偏差で示している。

##### (1) FF/VI 配合剤の絶対的バイオアベイラビリティ (5.3.1.1 : HZA102934 試験<2010年5月~7月>

外国人健康成人 (男性 11 例、女性 5 例) を対象とした無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、本剤を単回吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが検討された。NDPI を用いて、本剤 (FF/VI) 200/25  $\mu\text{g}$  を 4 吸入 (総投与量として本剤 800/100  $\mu\text{g}$ )、FF 250  $\mu\text{g}$  又は VI 55  $\mu\text{g}$  を単回静脈内投与したとき、血漿中 FF 及び VI の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、吸入投与時の FF 及び VI の絶対的バイオアベイラビリティ (投与量で補正した  $\text{AUC}_{0-t}$  の幾何平均の比 [90%信頼区間])

は、それぞれ 15.2 [12.6, 18.4] 及び 27.3 [21.6, 34.6] %であった。

表 6 外国人健康成人に本剤 800/100 µg を単回吸入投与、若しくは FF 250 µg 又は VI 55 µg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

		本剤 800/100 µg (16 例)	FF 250 µg (16 例)	VI 55 µg (16 例)
FF	C <sub>max</sub> (pg/mL)	112.35±30.554	5510.32±1739.302	
	t <sub>max</sub> (h)	1.000 (0.08-3.00)	0.330 (0.17-0.33)	
	AUC <sub>0-t</sub> (pg·h/mL)	1785.87±596.476	3517.02±749.433	
	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)	2096.11±44.198 <sup>a)</sup>	3887.67±732.611 <sup>c)</sup>	
	t <sub>1/2</sub> (h)	24.269±5.8866 <sup>b)</sup>	16.100±4.8514 <sup>c)</sup>	
	MRT <sub>0-t</sub> (h)	17.143±2.3668	6.022±1.8856	
VI	C <sub>max</sub> (pg/mL)	319.69±123.397		509.28±146.725
	t <sub>max</sub> (h)	0.170 (0.08-0.25)		0.750 (0.50-1.02)
	AUC <sub>0-t</sub> (pg·h/mL)	246.91±96.917		492.81±204.683
	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)	238.64±60.830 <sup>d)</sup>		550.56±224.839 <sup>c)</sup>
	t <sub>1/2</sub> (h)	3.173±2.3569 <sup>c)</sup>		2.865±1.6057 <sup>c)</sup>
	MRT <sub>0-t</sub> (h)	1.922±1.3346		0.863±0.4297

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値（範囲）。C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、MRT：平均滞留時間。a) 2 例、b) 14 例、c) 15 例、d) 8 例

## (ii) 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とした FF 反復投与試験（5.3.3.1：HZA112018 試験）、日本人及び外国人健康成人を対象とした FF 反復投与試験（5.3.3.3：HZA113477 試験）、日本人健康成人を対象とした VI 反復投与試験（5.3.3.1：DB1112017 試験）、外国人健康成人を対象とした VI 反復投与試験（5.3.3.1：B2C108784 試験）、VI マスバランス試験（5.3.3.1：B2C106181 試験）、日本人健康成人を対象とした各単剤及び配合剤の単回投与試験（5.3.4.1：HZA102940 試験）、外国人健康成人を対象とした各単剤及び配合剤の単回投与試験（5.3.4.1：HZA105871 試験）、外国人健康成人を対象とした配合剤の単回投与試験（5.3.3.1：HZA102932 試験）、喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析（5.3.3.5：2011N130480\_00）、外国人を対象とした内因性要因の検討（5.3.3.3：HZA113970、5.3.3.3：HZA111789）、薬物相互作用の検討（5.3.3.4：B2C112205、HZA105548 試験）及び薬力学試験（5.3.4.1：FFR101888、HZA102936、5.3.3.2：HZA114624、5.3.4.2：HZA113090、HZA113126 試験）等の成績が提出された。

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

### (1) FF 単剤

#### 1) 日本人健康成人を対象とした FF 単回及び反復投与試験（5.3.3.1：HZA112018 試験<2008 年 9 月～12 月>）

日本人健康成人（各群 12 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、FF を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI を用いて、FF 200、400 又は 800 µg を単回投与し、3 日間の休薬後、FF 200、400 又は 800 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC は用量依存的に増加した。

表7 日本人健康成人にFFを単回及び7日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (pg·h/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
200 µg	単回投与	12	37.69±9.590	NC	249.78±107.712	0.50 (0.25-1.00)	NC
	反復投与7日目		63.66±13.753	755.93±140.167	1128.61±286.556	2.00 (0.08-3.00)	35.352±14.9001
400 µg	単回投与	12	57.76±15.121	646.16±157.768	896.94±346.908	1.00 (0.25-2.00)	28.565±3.2439 <sup>9)</sup>
	反復投与7日目		124.85±29.049	1670.77±314.444	2834.87±671.186	2.00 (1.00-2.00)	24.151±2.7065
800 µg	単回投与	12	106.87±23.012	1268.71±255.328	2331.64±580.578	1.00 (0.50-2.00)	32.273±4.2686
	反復投与7日目		228.29±55.460	2960.01±699.024	5756.36±1452.687	1.50 (0.50-3.00)	28.164±3.6934

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度、AUC:血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>:最高血漿中本薬濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>:消失半減期、NC:未算出。a) 8例

また、単回及び反復吸入投与したときの24時間血清中コルチゾールの加重平均値は表8のとおりであり、FF 200、400及び800 µg群ではプラセボ群と比較して、単回吸入投与後でそれぞれ約22、4及び42%の低下、反復吸入投与後でそれぞれ約32、38及び97%の低下が認められた。

表8 日本人健康成人にFFを単回及び7日間反復吸入投与したときの24時間血清中コルチゾール濃度の加重平均値(nmol/L)

測定日	200 µg (12例)	400 µg (12例)	800 µg (12例)	プラセボ (12例)
投与前	216.4±55.94	187.7±33.04	220.8±22.86	205.4±43.51
単回投与	188.4±45.68	201.2±33.71	145.9±31.30	227.2±32.84
反復投与7日目	133.5±20.76	110.1±28.45	9.9±15.06	189.1±29.59

平均値±標準偏差

## 2) 日本人及び外国人健康成人を対象としたFF反復投与試験(5.3.3.3: HZA113477試験<2009年9月~12月>)

日本人、白人、韓国人及び中国人健康成人(各群20例)を対象とした無作為化非盲検2期クロスオーバー試験において、FFを反復吸入投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。NDPIを用いて、FFを反復吸入投与(パートA:200 µgを投与1~7日目に投与、パートB:800 µgを投与1及び3~8日目に投与)及び250 µgを単回静脈内投与したときの血漿中FFの薬物動態パラメータは表9のとおりであり、東アジア人における反復吸入投与時の暴露量は白人と比較して高く、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>の幾何平均の比はそれぞれ1.373~1.776及び1.274~1.747であった。

表9 日本人及び外国人健康成人にFFを7日間反復吸入投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
日本人	200 µg	20	60.1±27.4	605.0±252.9 <sup>b)</sup>	514.0±292.3	0.50(0.25-4.00)	25.8±8.4 <sup>e)</sup>
	800 µg		169.5±44.6	1918.9±631.5	3441.3±1249.8	0.50(0.00-1.00)	31.3±7.1 <sup>f)</sup>
	250 µg (iv)		5461.7±1555.9 <sup>f)</sup>	-	3344.9±957.8 <sup>f)</sup>	0.33(0.17, 0.42) <sup>f)</sup>	15.8±5.0 <sup>a)</sup>
中国人	200 µg	20	69.9±19.4	699.5±176.3 <sup>a)</sup>	649.2±230.2	0.50(0.25-4.00)	31.2±12.4 <sup>e)</sup>
	800 µg		204.7±138.9	2134.4±709.2	3942.9±1381.3	0.75(0.25-4.00)	32.8±3.8 <sup>f)</sup>
	250 µg (iv)		5567.8±1280.6	-	4037.9±1472.8	0.33(0.17, 0.75)	18.8±4.9 <sup>f)</sup>
韓国人	200 µg	20	73.7±15.3	642.8±142.2 <sup>f)</sup>	626.0±157.1	0.50(0.25-2.00)	22.5±6.0 <sup>b)</sup>
	800 µg		213.9±67.0	2167.2±580.1	3716.1±1197.6	0.50(0.25-1.50)	27.3±4.3
	250 µg (iv)		6105.1±1324.7	-	3891.0±567.0	0.33(0.17, 0.35)	16.3±1.9 <sup>f)</sup>
白人	200 µg	19	44.7±17.0 <sup>a)</sup>	560.1±166.5 <sup>b)</sup>	328.7±259.4 <sup>a)</sup>	0.50(0.25-3.00) <sup>a)</sup>	20.6±9.0 <sup>c)</sup>
	800 µg		125.1±42.2 <sup>a)</sup>	1332.4±592.2 <sup>a)</sup>	2181.9±1352.5 <sup>a)</sup>	0.63(0.25-2.00) <sup>a)</sup>	26.1±5.6 <sup>d)</sup>
	250 µg (iv)		4430.0±1822.2	-	3028.4±862.7	0.33(0.17, 0.75)	14.1±5.8 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、-:データなし。C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度、AUC:血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>:最高血漿中本薬濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>:消失半減期。a) 18例、b) 9例、c) 4例、d) 15例、e) 8例、f) 19例、g) 16例

また、FF 200 µgを7日間反復吸入投与したときの24時間血清中コルチゾール濃度の加重平均値(調

整済み幾何平均[95%信頼区間])は、日本人、中国人、韓国人及び白人でそれぞれ 121.85 [111.15, 133.58]、142.94 [130.43, 156.65]、140.76 [128.38, 154.32] 及び 155.64 [141.24, 171.51] nmol/L であり、日本人における 24 時間血清中コルチゾール濃度の加重平均値は、白人と比べ統計学的に有意に低く、中国人、韓国人及び白人の間で統計学的な有意差は認められなかった。

申請者は、日本人では白人と比べて 24 時間血清中コルチゾール濃度が統計学的に有意に低かった要因について、日本人では 20 例中 3 例で血清中コルチゾール濃度が低値 (60.15~90.76 nmol/L) を示したことによるものであり、当該症例の  $C_{max}$  は 36.4~63.7 pg/mL、 $AUC_{0-t}$  は 261~701 pg·hr/mL であったことから、FF 暴露量との関連はないと考えられることを説明している。

## (2) VI 単剤

### 1) 日本人健康成人を対象とした VI 反復投与試験 (5.3.3.1 : DB112017 試験<2008 年 9 月~11 月>)

日本人健康成人 (各群 8 又は 12 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、VI を反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI を用いて、VI 12.5 又は 25 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中 VI の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  より求めた蓄積係数の幾何平均 [95%信頼区間] は、12.5 µg 群でそれぞれ 1.041 [0.924, 1.172] 及び 1.120 [0.935, 1.342]、25 µg 群でそれぞれ 1.223 [1.128, 1.327] 及び 1.681 [1.439, 1.964] であり、25 µg 群でわずかな蓄積が認められた。

表 10 日本人健康成人に VI を 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg·h/mL)	$t_{max}$ (h)
12.5 µg	1 日目	12	152.71±31.289	43.26±12.361	0.083 (0.08-0.17)
	7 日目		157.54±25.337	47.56±12.007	0.083 (0.08-0.17)
25 µg	1 日目	12	260.30±63.661	93.17±19.361	0.083 (0.08-0.17)
	7 日目		315.33±60.030	166.44±76.441	0.125 (0.08-0.17)

平均値±標準偏差、 $t_{max}$  は中央値 (最小値-最大値)、 $C_{max}$  : 最高血漿中濃度、 $AUC$  : 血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、 $t_{max}$  : 最高血漿中本薬濃度到達時間

### 2) 外国人健康成人を対象とした VI 反復投与試験 (5.3.3.1 : B2C108784 試験<2007 年 2 月~4 月>)

外国人健康成人 (各群 9 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、VI を反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。ディスクスを用いて、VI 2.5、50 又は 100 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与 1 日目の血漿中 VI の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  : 199.01±55.394、473.48±154.505 及び 964.54±264.331 pg/mL、 $AUC_{0-t}$  : 54.47±14.844、166.51±47.526 及び 776.72±279.307 pg·h/mL、 $t_{max}$  (中央値) : 0.08、0.08 及び 0.17 時間、投与 14 日目の血漿中 VI の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  : 247.91±33.617、548.82±220.818 及び 944.33±157.629 pg/mL、 $AUC_{0-t}$  : 84.30±29.903、306.45±142.359 及び 941.06±261.439 pg·h/mL、 $t_{max}$  (中央値) : 0.08、0.10 及び 0.08 時間であり、 $C_{max}$  は用量依存的に増加した<sup>27</sup>。血漿中 VI 濃度は投与 7 日目に定常状態に到達し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  より求めた蓄積率 (調整済み平均値の比) はそれぞれ 0.90~1.29 及び 0.71~2.40 であった。

### 3) ヒトにおける VI のマスバランス試験 (5.3.3.1 : B2C106181 試験<2010 年 5 月~7 月>)

<sup>27</sup> 25 µg 群における血漿中 VI 濃度が定量下限 (30 pg/mL) を下回ったことから、 $AUC_{0-t}$  の用量比例性については評価されていない。

外国人健康成人（6例）を対象とした非盲検試験において、マスバランス及び代謝プロファイルが検討された。VIの<sup>14</sup>C標識体200 µgを単回経口投与したときの総放射能の薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub>：2118.187±580.0194 pg eq./mL、AUC<sub>0-t</sub>：67477.51±15656.326 pg eq.・h/mL、t<sub>max</sub>（中央値）：3.00時間であった。

投与量当たりの平均総放射能回収率（投与量に対する%）は投与後168時間において71.62±4.403%であり、尿中から50.42±7.614%、糞便中から21.20±9.259%が回収された。

VIの主代謝経路はO-脱アルキル化によるGW630200（M29）及びGSK932009（M33）の生成であり、副次的な代謝経路としてN-脱アルキル化によるM20及びC-脱アルキル化によるM26の生成が認められた。

### (3) FF/VI 配合剤

#### 1) 日本人健康成人を対象としたFF、VI各単剤及びFF/VI配合剤の単回投与試験（5.3.4.1：HZA102940試験<2008年2月～5月>）

日本人健康成人（16例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検4剤4期クロスオーバー試験において、本剤、FF又はVIを単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPIを用いて、本剤（FF/VI）400/25 µg、FF 400 µg又はVI 25 µgを各2吸入（総投与量として本剤800/50 µg、FF 800 µg又はVI 50 µg）を単回吸入投与したときの血漿中FF及びVIの薬物動態パラメータは表11のとおりであった。単剤に対する配合剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>（被験者毎の共通のAUC<sub>0-t</sub>）の調整済み幾何平均の比〔90%信頼区間〕は、FFではそれぞれ0.809〔0.688, 0.951〕及び0.982〔0.825, 1.169〕、VIではそれぞれ1.108〔0.974, 1.261〕及び1.123〔1.002, 1.259〕であり、各単剤とFF/VI配合剤投与時のFF及びVI暴露量に明らかな差はないと考えられた。

表11 日本人健康成人に本剤800/50 µg、FF 800 µg又はVI 50 µgを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

		例数	FF/VI 800/50 µg	FF 800 µg	VI 50 µg
FF	C <sub>max</sub> (pg/mL)	16	75.57±21.716	94.76±36.402	/
	t <sub>max</sub> (h)		2.000 (0.08-4.00)	0.500 (0.50-4.00)	
	AUC <sub>0-t</sub> (pg・h/mL)		1279.20±632.691	1243.07±609.901	
	t <sub>1/2</sub> (h)		28.490±10.2608 <sup>a)</sup>	36.348±23.5184 <sup>b)</sup>	
VI	C <sub>max</sub> (pg/mL)	16	444.93±123.991	/	399.71±111.928
	t <sub>max</sub> (h)		0.080 (0.08-0.08)		0.080 (0.08-0.25)
	AUC <sub>0-t</sub> (pg・h/mL)		241.70±98.984		208.04±89.522
	t <sub>1/2</sub> (h)		-		-

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値（範囲）。C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期。a) 7例、b) 8例

プラセボ、FF、VI及び本剤を単回吸入投与したときの24時間血清中コルチゾールの加重平均値（調整済み幾何平均〔90%信頼区間〕）は、それぞれ184.8〔168.2, 203.1〕、131.5〔119.7, 144.5〕、200.9〔183.0, 220.7〕及び138.2〔125.8, 151.8〕nmol/Lであり、FF群及び本剤群ではプラセボ群と比較してそれぞれ29及び25%の低下が認められた。

#### 2) 外国人健康成人を対象としたFF、VI各単剤及びFF/VI配合剤の単回投与試験（5.3.4.1：HZA105871試験<2007年10月～11月>）

外国人健康成人（男性12例、女性4例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検4剤4期クロスオーバー試験において、本剤、FF又はVIを単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI

を用いて、本剤 (FF/VI) 400/50 µg、FF 400 µg 又は VI 50 µg を各 2 吸入 (総投与量として本剤 800/100 µg、FF 800 µg 又は VI 100 µg) を単回吸入投与したとき、血漿中 FF 及び VI の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、単剤に対する配合剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、FF ではそれぞれ 0.830 [0.716, 0.961] 及び 0.855 [0.765, 0.955]、VI ではそれぞれ 0.888 [0.715, 1.103] 及び 0.967 [0.818, 1.142] であった。

表 12 外国人健康成人に本剤 800/100 µg、FF 800 µg 又は VI 100 µg を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

		本剤 800/100 µg (14 例)	FF 800 µg (16 例)	VI 100 µg (16 例)
FF	$C_{max}$ (pg/mL)	40.45±16.295	52.32±23.601	
	$t_{max}$ (h)	1.000 (0.08-4.00)	0.500 (0.08-3.00)	
	$AUC_{0-t}$ (pg·h/mL)	513.202±271.641	679.658±376.835	
	$t_{1/2}$ (h)	31.2762±14.40107 <sup>a)</sup>	26.9010±11.79164 <sup>b)</sup>	
VI	$C_{max}$ (pg/mL)	477.50±176.521		526.52±177.370
	$t_{max}$ (h)	0.100 (0.08-0.50)		0.080 (0.08-0.25)
	$AUC_{0-t}$ (pg·h/mL)	501.629±160.923		519.090±233.569
	$t_{1/2}$ (h)	-		-

平均値±標準偏差、 $t_{max}$  は中央値 (範囲)。 $C_{max}$  : 最高血漿中濃度、 $t_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間、 $AUC$  : 血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$  : 消失半減期。a) 7 例、b) 10 例

プラセボ、FF、VI 及び本剤を単回吸入投与したときの 24 時間血清中コルチゾールの加重平均値 (調整済み幾何平均 [90%信頼区間]) は、それぞれ 201.5 [183.2, 221.7]、153.0 [139.8, 167.5]、200.1 [182.6, 219.2] 及び 171.9 [156.6, 188.7] nmol/L であり、FF 群及び本剤群ではプラセボ群と比較してそれぞれ 24.1 及び 14.7%の低下が認められた。

### 3) 外国人健康成人を対象とした FF/VI 配合剤単回投与試験 (5.3.3.1 : HZA102932 試験<2010 年 10 月~11 月>)

外国人健康成人 (男性 8 例、女性 16 例) を対象とした無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、本剤を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI を用いて、本剤 (FF/VI) 50/25、100/25 又は 200/25 µg を各 4 吸入 (総投与量として本剤 200/100、400/100 又は 800/100 µg) したとき、血漿中 FF の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  : 56.4±17.85、67.5±19.29 及び 109.7±32.46 pg/mL、 $AUC_{0-t}$  : 200.7±128.87、638.0±309.29 及び 1698.1±543.36 pg·h/mL、 $t_{max}$  (中央値) : 0.080、0.170 及び 1.000 時間であり、血漿中 VI の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  : 540.5±153.47、578.7±126.01 及び 574.0±134.23 pg/mL、 $AUC_{0-t}$  : 446.1±147.28、470.8±154.89 及び 477.0±174.36 pg·h/mL、 $t_{max}$  (中央値) : 0.115、0.100 及び 0.150 時間であった。

#### (4) 患者における検討

##### 1) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5 : 2011N130480\_00)

日本人及び外国人喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験 (HZA106827、HZA106829、HZA106839 及び HZA106851 試験) 及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (HZA102936 試験) から得られた血漿中 FF 濃度データ (1295 例、9247 測定点) 及び血漿中 VI 濃度データ (932 例、6934 測定点) を用いて、NONMEM Version 7.1.2 により母集団薬物動態解析が実施された。臨床試験における用法・用量は、本剤 (FF/VI) では 100/25、200/25 及び 800/100 µg 1 日 1 回投与、FF では 100 及び 200 µg 1 日 1 回投与であった。

FFについては、1次吸収及び1次消失を有する2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果<sup>28</sup>、CL/Fに対して人種が選択された。最終モデルにより喘息患者におけるCL/Fは183 L/hと推定され、東アジア人、日本人及び南アジア人におけるAUC<sub>0-24</sub>は、他の人種と比較し約33～53%高いと推定された。

VIについては、0次吸収及び1次消失を有する3-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果<sup>29</sup>、CL/F及びV1/Fに対して試験（HZA106851試験）、V1/Fに対して人種が選択された。HZA106851試験における喘息患者では、他の第Ⅲ相試験における患者と比べCL/Fが93%高く、V1/Fが低いと推定されたことから、C<sub>max</sub>は23～90%高く、AUC<sub>0-24</sub>は最大49%低いと推定された。CL/F及びV1/Fに対する試験（HZA106851試験）の影響、並びにV1/Fに対する人種の影響を組み入れ構築した最終モデルにより、アジア人喘息患者におけるC<sub>max</sub>は、非アジア人患者と比較し220～287%高く、AUC<sub>0-24</sub>は同程度であると推定された。

## (5) 特殊集団における検討

### 1) 腎機能障害被験者における薬物動態（5.3.3.3: HZA113970試験<2010年10月～2011年3月>）

重度（CL<sub>Cr</sub>：30 mL/min未満）の外国人腎機能障害患者、並びに性別、民族、年齢及びBMIを腎機能障害患者とマッチングさせた外国人健康成人（各群9例）を対象とした非盲検並行群間比較試験において、本剤を反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPIを用いて、本剤（FF/VI）200/25 µgを1日1回7日間反復吸入投与したとき、健康成人及び重度腎機能障害患者における投与7日目の血漿中FFの薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub>：45.03±16.374及び40.80±21.307 pg/mL、AUC<sub>0-24</sub>：663.940±209.0527及び610.757±325.7601 pg・h/mL、t<sub>1/2</sub>：35.467±5.6587及び35.966±10.3429時間であり、投与7日目の血漿中VIの薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub>：213.06±91.297及び179.11±79.096 pg/mL、AUC<sub>0-24</sub>：397.456±83.1315及び617.667±141.2740 pg・h/mLであった。健康成人に対する腎機能障害患者のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>の幾何平均の比〔90%信頼区間〕は、FFではそれぞれ0.96〔0.57, 1.61〕及び0.91〔0.60, 1.38〕、VIではそれぞれ1.08〔0.49, 2.35〕及び1.56〔1.27, 1.92〕であり、FFでは事前に設定された非劣性の基準である幾何平均の比の90%信頼区間の上限が2未満を満たしたことから、非劣性と判断された。一方、VIではC<sub>max</sub>の幾何平均の比の90%信頼区間の上限は2を超えたが、VI濃度が測定されなかった健康成人を除外した感度分析を実施した結果は0.70〔0.49, 1.00〕であったことから、非劣性と判断された。

以上の結果及び重度腎機能障害患者における全身性の薬力学的作用について臨床的意義のある変化は認められなかったことから、申請者は、腎機能障害患者において用量調節を行う必要はないと考える旨を説明している。

### 2) 肝機能障害被験者における薬物動態（5.3.3.3: HZA111789試験<2010年10月～2011年7月>）

外国人肝機能障害患者、並びに性別、民族、年齢及びBMIを肝機能障害患者とマッチングさせた外国人健康成人（各群8又は9例）を対象とした非盲検並行群間比較試験において、本剤を反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPIを用いて、軽度（Child-Pughスコア：5～6）又は中等度（Child-Pugh

<sup>28</sup> 共変量として、CL/F、Q/F、V2/F、V3/F及びKAに対する集団（健康成人と喘息患者）、年齢、体重、身長、性別、ethnicity（民族、hispanic or latino/non-hispanic or latino）、race（人種）、BMI、FEV<sub>1</sub>予測値及び試験の影響が検討された。

<sup>29</sup> 共変量として、CL/F、Q2/F、Q3/F、V1/F、V2/F及びV3/Fに対する集団（健康成人と喘息患者）、年齢、体重、身長、性別、ethnicity（民族、hispanic or latino/non-hispanic or latino）、race（人種）、BMI、FEV<sub>1</sub>予測値及び試験の影響が検討された。

スコア：7～9) の肝機能障害患者及び健康成人に本剤 (FF/VI) 100/12.5 µg 2 吸入 (総投与量として本剤 200/25 µg)、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア：10～15) に本剤 100/12.5 µg 1 吸入を、それぞれ 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したとき、血漿中 FF 及び VI の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 肝機能障害被験者に本剤 200/25 又は 100/12.5 µg を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

		健康成人 (9 例)	軽度肝機能障害患者 (9 例)	中等度肝機能障害患者 (9 例)	重度肝機能障害患者 (8 例)
FF	C <sub>max</sub> (pg/mL)	45.91±13.452	54.54±21.926	66.18±22.607	33.21±15.437
	t <sub>max</sub> (h)	0.500 (0.08-2.00)	1.000 (0.08-1.50)	1.000 (0.08-2.00)	2.000 (0.25-4.00)
	AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	528.481±211.4310	655.675±184.3129	978.333±469.0391	525.034±276.1835
	t <sub>1/2</sub> (h)	26.743±11.6725 <sup>a)</sup>	31.296±5.1079 <sup>a)</sup>	41.905±20.3916 <sup>e)</sup>	54.533±11.5744 <sup>b)</sup>
VI	C <sub>max</sub> (pg/mL)	257.14±76.358	169.97±79.673	202.16±73.987 <sup>a)</sup>	110.39±36.609
	t <sub>max</sub> (h)	0.080 (0.08-0.08)	0.080 (0.08-0.25)	0.080 (0.08-0.25) <sup>a)</sup>	0.080 (0.08-0.08)
	AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	525.796±129.7708	351.709±122.1695	687.000±119.0267 <sup>a)</sup>	275.270±182.8716
	t <sub>1/2</sub> (h)	12.166±5.5705 <sup>c)</sup>	33.708±21.4862 <sup>d)</sup>	46.395±12.7400 <sup>d)</sup>	21.342±38.9226 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)。C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期。a) 7 例、b) 5 例、c) 4 例、d) 3 例、e) 8 例

健康成人に対する肝機能障害患者の FF の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.18 [0.83, 1.69] 及び 1.34 [0.82, 2.20]、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.43 [1.00, 2.04] 及び 1.83 [1.11, 2.99]、重度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.37 [0.95, 1.98] 及び 1.75 [1.05, 2.91] であり、FF の暴露量は健康成人と比較して肝機能障害患者で高い傾向が認められた。一方、VI の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.63 [0.43, 0.91] 及び 0.66 [0.40, 1.08]、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.78 [0.52, 1.17] 及び 1.33 [0.78, 2.26]、重度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.83 [0.57, 1.23] 及び 0.72 [0.43, 1.20] であり、VI の暴露量は健康成人と肝機能障害患者で大きな差異は認められなかった。

軽度、中等度及び重度肝機能障害患者、並びに健康成人における 24 時間血清中コルチゾール濃度の加重平均値 (調整済み幾何平均 [95%信頼区間]) は、それぞれ 176.18 [137.58, 225.62]、103.27 [80.83, 131.93]、178.38 [137.19, 231.94] 及び 156.24 [122.35, 199.52] nmol/L であり、軽度及び重度肝機能障害患者では血清中コルチゾール濃度の低下は認められなかったが、中等度肝機能障害患者では健康成人と比べ 34%低く、全身暴露量の増加と一致した。

以上の結果から、申請者は、肝機能障害を有する患者では FF の暴露量が増加することが懸念されるため、慎重投与とすべきである旨を説明している。

## (6) 薬物相互作用の検討

### 1) VI に対するケトコナゾールの影響 (5.3.3.4 : B2C112205 試験<2008 年 12 月~2009 年 3 月>)

外国人健康成人 (20 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 3 剤 2 期クロスオーバー試験において、VI と CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を有するケトコナゾールとの薬物動態学的相互作用が検討された。ケトコナゾール 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、その 5 日目に NDPI を用いて VI 25 µg を単回併用吸入投与したとき、VI 単独投与時及びケトコナゾール併用投与時それぞれにおける血漿中 VI の薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub> : 258.13±44.651 及び 267.15±123.295 pg/mL、AUC<sub>0-t</sub> : 167.50±53.109 及び 422.53±352.040 pg·h/mL、t<sub>max</sub> (中央値) : 0.145 及び 0.170 時間であり、VI 単独投与に対するケトコナゾール併用投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ

0.89 [0.67, 1.18] 及び 1.90 [1.37, 2.64] であった。

## 2) FF/VI 配合剤に対するケトコナゾールの影響 (5.3.3.4: HZA105548 試験<2010年7月~8月>)

外国人健康成人 (18 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 3 剤 2 期クロスオーバー試験において、本剤とケトコナゾールとの薬物動態学的相互作用が検討された。ケトコナゾール 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、その 5~11 日目に NDPI を用いて本剤 (FF/VI) 200/25 µg を 1 日 1 回反復吸入投与したとき、本剤単独投与時及びケトコナゾール併用投与時それぞれにおける血漿中 FF の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$ : 62.62±8.875 及び 87.16±31.223 pg/mL、 $AUC_{0-24}$ : 734.198±166.2848 及び 1079.449±479.9630 pg·h/mL、 $t_{max}$  (中央値): 0.765 及び 2.000 時間、 $t_{1/2}$ : 23.129±7.8909 及び 22.456±3.3628 時間であり、血漿中 VI の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$ : 134.93±55.327 及び 159.40±60.617 pg/mL、 $AUC_{0-t}$ : 106.006±75.4924 及び 379.198±348.9706 pg·h/mL、 $t_{max}$  (中央値): 0.080 及び 0.080 時間、 $t_{1/2}$ : 1.484±1.2767 及び 9.406±8.5756 時間であった。また、本剤単独投与に対するケトコナゾール併用投与時の  $C_{max}$  及び AUC の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、FF ではそれぞれ 1.33 [1.12, 1.58] 及び 1.36 [1.16, 1.59]、VI ではそれぞれ 1.22 [1.08, 1.38] 及び 1.65 [1.38, 1.97] であった。

申請者は、以上の薬物相互作用試験成績より、FF 及び VI はいずれも CYP3A4 の基質であり、ケトコナゾールとの併用により FF 及び VI の血中濃度が上昇することが示されていることから、リトナビル、ケトコナゾール等の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用について注意喚起する予定である旨を説明している。

## (7) 薬力学試験

### 1) VI の気管支拡張効果の持続性に関する検討 (5.3.3.2 : B2C106996 試験<2007年2月~8月>)

外国人持続型喘息患者 (22 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 5 期クロスオーバー試験において、VI の気管支拡張作用の発現速度及び持続時間が検討された。ディスカスを用いて、VI 2.5、50、100 µg、ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩 100 µg 又はプラセボを単回吸入投与したとき、投与 5 分~25 時間の全時点において、VI 群における FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量はプラセボ群を上回った。申請者は、本試験における投与後 23~24 時間の平均 FEV<sub>1</sub> は表 14 のとおり、いずれの用量においてもプラセボ群との差は 200 mL 以上であったことから、単回投与後の VI の気管支拡張効果は 24 時間持続すると考える旨を説明している。

表 14 単回投与後 23~24 時間の平均 FEV<sub>1</sub> (L)

	VI 25 µg 群	VI 50 µg 群	VI 100 µg 群	ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩 100 µg 群	プラセボ群
ベースライン	3.185±0.721 (21)	3.281±0.636 (19)	3.216±0.679 (20)	3.227±0.698 (20)	3.245±0.690 (21)
投与後 23~24 時間	3.545±0.797 (21)	3.603±0.845 (19)	3.663±0.813 (20)	3.549±0.866 (20)	3.339±0.872 (21)
変化量	0.359±0.316 (21)	0.322±0.438 (19)	0.447±0.348 (20)	0.322±0.374 (20)	0.093±0.304 (21)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.273 [0.178, 0.369]	0.242 [0.156, 0.328]	0.321 [0.233, 0.410]	0.226 [0.142, 0.311]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 被験薬、評価時点、投与期、ベースライン値、各投与期のベースライン値、被験薬と評価時点の交互作用、ベースライン値と被験薬の交互作用、被験者 (変量効果) を説明変数とした混合効果モデル

### 2) VI の気管支拡張効果の持続性に関する検討 (5.3.3.2 : B2C111401 試験<2008年4月~10月>)

外国人持続型喘息患者（24例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検5期クロスオーバー試験において、VIの気管支拡張作用の発現速度及び持続時間が検討された。NDPIを用いて、VI（MgSt及び乳糖を含む）6.25、25、100 µg又はプラセボを単回吸入投与したとき、投与後23～24時間の平均FEV<sub>1</sub>は表15のとおりであった。申請者は、いずれの用量においてもプラセボ群との差は200 mL以上であり、VI投与後のFEV<sub>1</sub>の増加はいずれの用量においても投与後26時間まで維持されたことから、VIの臨床用法として1日1回が妥当であると考えられる旨を説明している。

表15 単回投与後23～24時間の平均FEV<sub>1</sub> (L)

	VI 6.25 µg 群	VI 25 µg 群	VI 100 µg 群	プラセボ群
ベースライン	3.481±0.902 (15)	3.071±0.703 (15)	3.324±0.945 (16)	3.260±0.859 (24)
投与後23～24時間	3.765±0.970 (15)	3.373±0.737 (15)	3.703±0.984 (16)	3.395±0.919 (24)
変化量	0.283±0.254	0.303±0.205	0.380±0.189	0.135±0.253
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.13 [0.04, 0.22]	0.22 [0.13, 0.31]	0.23 [0.15, 0.32]	

平均値±標準偏差（例数）

a) 被験薬、評価時点、投与期、ベースライン値、各投与期のベースライン値、被験薬と評価時点の交互作用、ベースライン値と被験薬の交互作用、被験者（変量効果）を説明変数とした混合効果モデル

### 3) 朝投与及び夜投与の検討 (5.3.3.2 : HZA114624 試験<2010年10月～2011年9月>)

外国人持続型喘息患者（26例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験において、本剤を朝又は夕方に投与したときの有効性が検討された。NDPIを用いて、本剤（FF/VI）100/25 µg 朝投与及びプラセボ夜投与（本剤朝投与群）、プラセボ朝投与及び本剤100/25 µg 夜投与（本剤夜投与群）、若しくはプラセボ朝夜投与（プラセボ群）のいずれかを14日間反復吸入したとき、投与14日後の投与後0～24時間連続FEV<sub>1</sub>加重平均値は表16のとおりであり、朝投与群及び夜投与群のいずれにおいてもプラセボ群より高く、本剤朝投与群と本剤夜投与群の値は同程度であった。

表16 投与14日後の投与後0～24時間連続FEV<sub>1</sub>加重平均値 (L)

	本剤朝投与群	本剤夜投与群	プラセボ群
ベースライン	2.834±0.707 (22)	2.888±0.713 (26)	2.881±0.754 (24)
投与14日後	3.250±0.783 (24)	3.303±0.751 (25)	2.734±0.620 (20)
変化量	0.347±0.2670	0.438±0.232	-0.056±0.243
プラセボ群との差 [90%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.377 [0.293, 0.462]	0.422 [0.337, 0.507]	
夜投与群との差 [90%信頼区間] <sup>a)</sup>	-0.044 [-0.125, 0.036]		

平均値±標準偏差（例数）

a) 被験薬、評価時点、投与期、ベースライン値、各投与期のベースライン値、被験薬と評価時点の交互作用、ベースライン値と被験薬の交互作用、被験者（変量効果）を説明変数とした混合効果モデル

### 4) 外国人健康成人を対象としたFF単剤のTQT試験 (5.3.4.1 : FFR101888 試験<2005年3月～6月>)

外国人健康成人（40例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検<sup>30</sup>4剤4期クロスオーバー試験において、FF投与がQTc間隔に及ぼす影響が検討された。ディスクスを用いて、FF<sup>31</sup> 4000 µg、オクタ酢酸セロピオース（COA）6.25 mg又はプラセボを単回吸入投与、又はモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回経口投与したとき、QTc(F)のベースラインからの変化量のFF群とプラセボ群との差の平均値〔両側90%信頼区間〕は最大で0.788 [-1.802, 3.378] msec、COA群とプラセボ群との差の平均値〔両

<sup>30</sup> モキシフロキサシンは単盲検下で投与された。

<sup>31</sup> COA 5.625 mg 及び乳糖を含む。

側 90%信頼区間] は最大で-1.534 [-4.143, 1.076] msecであり、いずれの両側 90%信頼区間の上限値も 10 msec未満、プラセボ群との差は 5 msec未満であったことから、FF 4000 µg及びCOA 6.25 mg投与はQTc(F) 間隔に影響を及ぼさないことが示された。一方、モキシフロキサシン群とプラセボ群との差の平均値[両側 90%信頼区間] は最大で 9.929 [7.339, 12.520] msecであった。なお、血漿中FFの薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  : 399.6±216.40 pg/mL、 $AUC_{0-\infty}$  : 7002.5±3162.96 pg·h/mLであった。

#### 5) 外国人健康成人を対象とした FF/VI 配合剤の TQT 試験 (5.3.4.1: HZA102936 試験<2010 年 6 月~2011 年 1 月>)

外国人健康成人 (85 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 4 剤 4 期クロスオーバー試験において、本剤投与が QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。NDPI を用いて、本剤 (FF/VI) 200/25 µg 1 吸入、400/50 µg 2 吸入 (総投与量として本剤 200/25 及び 800/100 µg) 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与し、その 7 日目にモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) 又はプラセボ錠を単回経口投与したとき、QTc(F)のベースラインからの変化量について、本剤 200/25 µg 群とプラセボ群との群間差 (最小二乗平均 [両側 90%信頼区間]) は最大で 4.5 [2.1, 6.9] msec (投与後 30 分) であり、投与後 24 時間までのすべての測定時点で両側 90%信頼区間の上限値が 10 msec 未満、プラセボ群との差は 5 msec 未満であったことから、本剤 200/25 µg 投与は QTc(F)間隔に影響を及ぼさないことが示された。一方、QTc(F) のベースラインからの変化量について、本剤 800/100 µg 群とプラセボ群との群間差 (最小二乗平均 [両側 90%信頼区間]) は最大で 9.6 [7.2, 12.0] msec (投与後 30 分) であり、両側 90%信頼区間の上限が 10 msec を超えたが、10 msec を超えたのは当該時点のみであり、その後プラセボ群との差は速やかに減少した。また、QTc(F)のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシン群とプラセボ群との群間差 (最小二乗平均 [両側 90%信頼区間]) は最大で 13.2 [11.4, 15.1] msec (投与後 4 時間) であった。なお、本剤 200/25 又は 800/100 µg を反復投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  : 41.93±13.461 及び 135.96±34.796 pg/mL、 $AUC_{0-24}$  : 536.04±163.080 及び 2061.48±669.135 pg·h/mL、血漿中 VI の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  : 126.48±45.825 及び 559.89±188.007 pg/mL、 $AUC_{0-24}$  : 106.80±78.318 及び 816.93±244.642 pg·h/mL であった。

#### 6) 抗原誘発即時型喘息反応に関する検討 (5.3.4.2 : HZA113090 試験<2010 年 1 月~10 月>)

外国人軽度喘息患者 (52 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、抗原吸入による即時型喘息反応 (EAR) に対する本剤及び FF 単剤の気管支保護効果が検討された。NDPI を用いて、本剤 (FF/VI) 100/25 µg、FF 100 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復吸入投与し、最終投与後 22~23 時間に抗原吸入を実施したときの抗原吸入後 0~2 時間における FEV<sub>1</sub> の加重平均値のベースラインからの変化量は、本剤群で-0.227 L、FF 群で-0.210 L、プラセボ群で-0.372 L であり、プラセボ群との差 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.145 [0.069, 0.222] 及び 0.162 [0.087, 0.237] L であった。申請者は、本剤群と FF 群間で抗原吸入後の FEV<sub>1</sub> 加重平均値のベースラインからの変化量に差が認められなかったことから、EAR に対する本剤の効果は主として FF によるものであると説明している。

#### 7) 抗原誘発遅発型喘息反応に関する検討 (5.3.4.2 : HZA113126 試験<2010 年 5 月~2011 年 5 月>)

外国人軽度喘息患者 (27 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 4 剤 4 期クロスオーバー試

験において、抗原吸入による遅発型喘息反応（LAR）に対する本剤、FF 及び VI の気管支保護効果が検討された。NDPI を用いて、本剤（FF/VI）100/25 µg、FF 100 µg、VI 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間反復吸入投与し、最終投与後 1 時間に抗原吸入を実施したときの抗原吸入後 4～10 時間における FEV<sub>1</sub> の加重平均値のベースラインからの変化量は本剤群で 0.018 L、FF 群で 0.018 L、VI 群で -0.298 L、プラセボ群で -0.466 L、プラセボ群との差 [95%信頼区間] は FF/VI 配合剤群で 0.484 [0.332, 0.636] L、FF 群で 0.484 [0.330, 0.638] L、VI 群で 0.168 [0.009, 0.327] L であり、いずれの投与群においてもプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。申請者は、VI 群における LAR の抑制の程度は、本剤群及び FF 群と比べ小さく、本剤群及び FF 群における抗原吸入後の FEV<sub>1</sub> 加重平均値のベースラインからの変化量は同程度であったことから、LAR に対する本剤の効果は主として FF によるものであると説明している。

## <審査の概略>

### (1) FF 及び VI の薬物動態の人種差について

申請者は、FF 及び VI の薬物動態の人種差について、以下のように説明している。

#### 1) FF について

日本人、中国人、韓国人及び白人健康成人を対象とした HZA113477 試験において、FF 800 µg を 7 日間反復吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（投与量で補正した AUC<sub>0-τ</sub> の幾何平均の比 [95%信頼区間]）は、それぞれ 16.3 [12.5, 21.3]、14.3 [11.3, 18.1]、15.4 [13.5, 17.6] 及び 10.4 [8.10, 13.4] % であり、白人と比較して東アジア人では 36～55%高値を示した。東アジア人及び白人に FF 250 µg を単回静脈内投与したときの血漿中 FF 濃度は同程度であったこと、*in vitro* シミュレーション法に基づき推定した FF の総送達量及び咽頭外量は各人種間で同程度であったこと、FF 経口投与時のバイオアベイラビリティは低く、吸入投与時の嚥下による影響は小さいことから、FF のバイオアベイラビリティの人種差は、消失過程に起因するものではなく、肺吸収の違いに起因するものであると考えられる。また日本人、中国人、韓国人及び白人に FF 800 µg を反復吸入投与したときの吸収半減期（t<sub>1/2, absorp</sub>、幾何平均）はそれぞれ 9.91、9.21、10.2 及び 8.05 時間、平均吸収時間（幾何平均）はそれぞれ 9.67、10.6、10.6 及び 5.15 時間であったことから、吸入投与後の FF は白人と比較して東アジア人ではより長時間肺に滞留すると考えられる。

以上より、FF の薬物動態に人種差は認められたものの、臨床用量である FF 200 µg を反復吸入投与したときの日本人、中国人、韓国人及び白人における AUC<sub>0-24</sub> は、それぞれ 605.0、699.5、642.8 及び 560.1 pg·hr/mL であり、PK/PD 解析において 24 時間血清中コルチゾール濃度を 20%低下させる血漿中 FF 濃度（AUC<sub>0-24</sub>）として推定された 1000 pg·hr/mL よりいずれも低値であったこと、また、東アジア人及び白人における FF 200 µg 反復投与時の 24 時間血清中コルチゾールの加重平均値に大きな相違は認められなかったこと（<提出された資料の概略>の項参照）を踏まえると、臨床的に問題となる差ではないと考える。

#### 2) VI について

日本人健康成人に VI 25 又は 50 µg を単回吸入投与したときの C<sub>max</sub>（幾何平均）はそれぞれ 254 及び 382～541 pg/mL、AUC<sub>0-t</sub>（幾何平均）はそれぞれ 91.5 及び 187～264 pg·h/mL、外国人健康成人における

$C_{max}$  (幾何平均) はそれぞれ 254 及び 453 pg/mL、 $AUC_{0-t}$  (幾何平均) はそれぞれ 160 及び 220 pg・h/mL であり、明らかな差は認められなかった。一方、母集団薬物動態解析より、非アジア人喘息患者と比べ、アジア人 (東アジア人、日本人及び東南アジア人) 喘息患者における VI の中央コンパートメントの分布容積 ( $V1/F$ ) は 81% 低く、アジア人、白人及びその他の喘息患者に VI 25 µg を吸入投与したときの  $C_{max}$  (幾何平均 [95%信頼区間]) はそれぞれ 135.1 [121.5, 150.1]、42.2 [39.7, 44.9] 及び 34.9 [28.5, 42.8] pg/mL、 $AUC_{0-24}$  はそれぞれ 173.2 [165.3, 181.6]、165.7 [160.2, 171.4] 及び 190.5 [170.5, 212.9] pg・h/mL であり、 $C_{max}$  は非アジア人喘息患者と比較してアジア人喘息患者で 220~287% 高いことが予測され、アジア人喘息患者の平均体重が非アジア人喘息患者よりも約 20% 低いことが一因と考えられた。しかしながら、HZA106827、HZA106829 及び HZA106839 試験に基づく併合解析において、アジア人喘息患者と非アジア人喘息患者で、心拍数、血清カリウム、血清グルコース、QTc 等の全身性薬力学的指標と VI の暴露量の間には明らかな関連性は認められなかったことから、VI 吸入投与時の薬物動態の人種差は臨床的に問題となる差ではないと考える。

機構は、本剤吸入投与時の日本人喘息患者の血漿中 FF 及び VI 濃度が外国人喘息患者と比較して高い傾向を示したことについて、添付文書に記載し臨床現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査において本剤長期投与時の FF 及び VI の全身性有害事象の発現状況を注視していく必要があると考える。また、肝機能障害患者において FF の全身暴露が増加する傾向が示されていることも踏まえると、一般に生理機能が低下する高齢の日本人喘息患者においては、FF 及び VI の全身暴露がより増加しやすい可能性が考えられることから、製造販売後調査において、特に高齢喘息患者における全身性有害事象の発現リスクについて慎重に検討する必要があると考える。

## (2) 薬物相互作用について

機構は、薬物相互作用試験 (B2C112205 及び HZA105548 試験) において、VI 又は本剤とケトコナゾールの併用により VI 及び FF の暴露量が増加する傾向が認められていること、また、HZA105548 試験において、24 時間血清中コルチゾール濃度の加重平均値 (調整済み幾何平均 [95%信頼区間]) は本剤 200/25 µg 群で 142.49 [120.73, 168.17]、ケトコナゾール併用群で 104.62 [88.64, 123.48] であり、ケトコナゾール併用時に血清中コルチゾール濃度がより減少する傾向が認められていること、また、頭痛及び悪心の発現は本剤 200/25 µg 群でそれぞれ 17% (3/18 例) 及び 6% (1/18 例)、ケトコナゾール併用群でそれぞれ 39% (7/18 例) 及び 17% (3/18 例) であり、ケトコナゾール併用時に増加する傾向が認められていることも踏まえ、実臨床において本剤との併用が想定される CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 (エリスロマイシン等) について、添付文書における相互作用の項で具体的に例示し、注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査においても、これら薬剤との併用時の安全性について検討する必要があると考える。

## (iii) 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>

有効性及び安全性の評価資料として、外国人喘息患者を対象に FF の用量反応関係が検討された第 II 相試験 (FFA109684<5.3.5.1>、FFA109685<5.3.5.1>、FFA109687<5.3.5.1>)、外国人喘息患者を対象に VI の用量反応性が検討された第 II 相試験 (B2C109575<5.3.5.1>)、喘息患者 (日本人を含む) を対象に本剤

(FF/VI) の有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験 (HZA106827<5.3.5.1>、HZA106829<5.3.5.1>、HZA106837<5.3.5.1>)、日本人喘息患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (HZA113989<5.3.5.2>) 等の成績が提出された。

### (1) FF 単剤投与試験

#### 1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1 : FFA106783 試験<2006年11月~2007年8月>)

低用量ICSで治療中の外国人の持続型喘息患者<sup>32</sup> (目標症例数 648 例<各群 108 例>) を対象に、FF の有効性及び安全性を検討するため、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、FF200 µg 若しくは FF 400 µg を 1 日 1 回朝 (OD 朝) に、又は FF200 µg 若しくは FF 400 µg を 1 日 1 回夜 (OD 夜) に、又は FF200 µg 若しくはプラセボを 1 日 2 回朝夜 (BD) に、定量式吸入用散剤 (ディスカス) により吸入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。

無作為化<sup>33</sup>された 652 例のうち、総投与症例 646 例 (FF 200 µg OD朝群 105 例、FF 200 µg OD夜群 103 例、FF 400 µg OD朝群 111 例、FF 400 µg OD夜群 113 例、FF 200 µg BD群 113 例、プラセボ群 101 例) 全例がITT (intent-to-treat) 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF 200 µg OD朝群 19% (20/105 例)、FF 200 µg OD夜群 20% (21/103 例)、FF 400 µg OD朝群 14% (15/111 例)、FF 400 µg OD夜群 15% (17/113 例)、FF 200 µg BD群 15% (17/113 例)、プラセボ群 36% (36/101 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (FF 200 µg OD朝群 10%<10/105 例>、FF 200 µg OD夜群 13%<13/103 例>、FF 400 µg OD朝群 6%<7/111 例>、FF 400 µg OD夜群 8%<9/113 例>、FF 200 µg BD群 12%<13/113 例>、プラセボ群 21%<21/101 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 8 週後における FEV<sub>1</sub> トラフ値 (朝又は夜の治験薬投与前及び救済用の気管支拡張剤投与前の値) のベースラインからの変化量は表 17 及び表 18 のとおりであり、各 FF 群のプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 17 投与 8 週後の朝の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	FF 200 µg OD 朝群	FF 400 µg OD 朝群	FF 200 µg BD 群 <sup>b)</sup>	プラセボ群 <sup>b)</sup>
ベースライン	1.958 ± 0.543 (105)	1.944 ± 0.566 (111)	1.965 ± 0.482 (113)	1.990 ± 0.558 (101)
投与 8 週後	2.232 ± 0.7107 (100)	2.220 ± 0.6904 (106)	2.352 ± 0.6872 (102)	2.096 ± 0.7122 (85)
変化量	0.264 ± 0.438 (100)	0.264 ± 0.365 (106)	0.379 ± 0.407 (102)	0.085 ± 0.383 (85)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), c)</sup>	0.174 [0.067, 0.282] p=0.002	0.202 [0.096, 0.307] p<0.001	0.315 [0.208, 0.421] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、国、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

b) 朝の測定値

c) 検定の多重性は考慮されていない

<sup>32</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されており、①観察期開始日の朝の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50~80%、②観察期開始日の 12 週間以上前から吸入ステロイド薬 (ICS) を使用し、4 週間以上前からの一定の用量で継続投与 (フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 250 µg/日以下相当)、③すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないことが可能な患者。観察期間 (2 週間) 中は固定用量にて現在の ICS 治療を継続することと設定された。

<sup>33</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準<①治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50~80%、かつサルブタモール吸入エアゾール剤投与前の観察期開始日における FEV<sub>1</sub> の±15%以内、②観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状スコアが 1 以上であった、又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった>を満たした被験者。

表 18 投与 8 週後の夜の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	FF 200 µg OD 夜群	FF 400 µg OD 夜群	FF 200 µg BD 群 <sup>b)</sup>	プラセボ群 <sup>b)</sup>
ベースライン	2.004 ± 0.534 (103)	2.004 ± 0.574 (112)	1.965 ± 0.482 (113)	1.990 ± 0.558 (101)
投与 8 週後	2.347 ± 0.7029 (92)	2.464 ± 0.8939 (103)	2.400 ± 0.6540 (100)	2.192 ± 0.7695 (78)
変化量	0.221 ± 0.400 (92)	0.319 ± 0.466 (103)	0.315 ± 0.362 (100)	0.085 ± 0.375 (77)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup> p 値 <sup>a), c)</sup>	0.124 [0.010, 0.238] p=0.033	0.240 [0.129, 0.351] p<0.001	0.235 [0.123, 0.346] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、国、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

b) 朝の測定値

c) 検定の多重性は考慮されていない

有害事象は、FF 200 µg OD 朝群 34% (36/105 例)、FF 200 µg OD 夜群 31% (32/103 例)、FF 400 µg OD 朝群 39% (43/111 例)、FF 400 µg OD 夜群 31% (35/113 例)、FF 200 µg BD 群 34% (38/113 例)、プラセボ群 28% (28/101 例) に認められ、主な事象は表 19 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 FF 200 µg OD 夜群 1 例 (血管浮腫)、FF 400 µg OD 朝群 1 例 (心房細動)、FF 200 µg BD 群 2 例 (自然流産、脳血管発作各 1 例) に認められ、そのうち血管浮腫が発現した FF 200 µg OD 夜群 1 例は治験薬との因果関係があると判断された。中止に至った有害事象は、FF 200 µg OD 朝群 3 例、FF 200 µg OD 夜群 1 例、FF 400 µg OD 朝群 3 例、FF 400 µg OD 夜群 3 例、FF 200 µg BD 群 1 例に認められた。

副作用は、FF 200 µg OD 朝群 6% (6/105 例)、FF 200 µg OD 夜群 4% (4/103 例)、FF 400 µg OD 朝群 5% (6/111 例)、FF 400 µg OD 夜群 8% (9/113 例)、FF 200 µg BD 群 12% (14/113 例)、プラセボ群 5% (5/101 例) に認められ、主に認められた事象は発声障害 (FF 200 µg OD 朝群 1%未満<1/105 例>、FF 400 µg OD 朝群 1%未満<1/111 例>、FF 400 µg OD 夜群 2%<2/111 例>、FF 200 µg BD 群 3%<3/113 例>) 等であった。

表 19 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

基本語	FF 200 µg OD 朝群 (105 例)	FF 200 µg OD 夜群 (103 例)	FF 400 µg OD 朝群 (111 例)	FF 400 µg OD 夜群 (113 例)	FF 200 µg BD 群 (113 例)	プラセボ群 (101 例)
頭痛	8 (8)	7 (7)	10 (9)	7 (6)	9 (8)	6 (6)
鼻咽頭炎	8 (8)	8 (8)	3 (3)	7 (6)	6 (5)	4 (4)
気管支炎	1 (<1)	3 (3)	4 (4)	4 (4)	0	2 (2)
咽喉頭疼痛	2 (2)	3 (3)	2 (2)	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)
上気道感染	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)
鼻炎	4 (4)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (2)	0
発声障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	0
アレルギー性鼻炎	2 (2)	3 (3)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
インフルエンザ	0	1 (<1)	3 (3)	0	0	2 (2)
咽頭炎	2 (2)	0	0	0	0	4 (4)
浮動性めまい	3 (3)	0	2 (2)	1 (<1)	0	0
気道感染	1 (<1)	0	3 (3)	1 (<1)	0	0

例数 (%)

## 2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1: FFA112202 試験<2008 年 10 月~2009 年 3 月>)

非ICSで治療中の外国人の喘息患者<sup>34</sup> (目標症例数 180 例) を対象に、FFの有効性及び安全性を検討

<sup>34</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って持続型喘息と診断されており、①観察期開始日の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~85%、②観察期開始日の 3 ヶ月以上前から非ステロイド性の喘息管理薬又は短時間作用性 β<sub>2</sub> 交感神経作用性気管支拡張剤 (SABA) を単独使用 (少なくとも 8 週間以上 ICS を使用していない)、③すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないでいることが可能を満たす患者。

するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、NDPI 群は、FF 100 µg を 1 日 2 回朝夜に、FF 200 µg を 1 日 1 回夜に、又はプラセボを 1 日 1 回朝に、NDPI により吸入投与することと設定され、FP 群は、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 100 µg を 1 日 2 回朝夜に、FP 200 µg を 1 日 1 回夜に、又はプラセボを 1 日 1 回朝に、定量式吸入用散剤 (ディスクス) により吸入投与することと設定され、投与期間は 28 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 14 日間と設定された。

無作為化<sup>35</sup>された 190 例 (FF 100 µg BD 群 142 例、FF 200 µg OD 群 140 例、FP 100 µg BD 群 43 例、FP 200 µg OD 群 42 例、プラセボ群 187 例) 全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、NDPI 群 9% (13/147 例)、ディスクス群 5% (2/43 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (NDPI 群 3% < 5/147 例 >、ディスクス群 2% < 1/43 例 >) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後における FEV<sub>1</sub> トラフ値 (夜の治験薬投与前及び救済用の気管支拡張剤投与前の値) は表 20 のとおりであり、主要な対比較である FF 200 µg OD 群と FF 100 µg BD 群との群間差 [95%信頼区間] は、0.011 [-0.035, 0.056] L であり、95%信頼区間の下限値は事前に定められた非劣性の限界値 -0.110 L を上回った。

表 20 投与 28 日後 (Visit 3、5、7) の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) (ITT 集団)

	FF 200 µg OD 群	FF 100 µg BD 群	FP 200 µg OD 群	FP 100 µg BD 群	プラセボ群
投与期ベースライン	2.545 ± 0.700 (140)	2.503 ± 0.711 (141)	2.401 ± 0.782 (42)	2.525 ± 0.731 (43)	2.484 ± 0.734 (187)
投与 28 日後	2.763 ± 0.752 (137)	2.738 ± 0.736 (140)	2.640 ± 0.786 (41)	2.681 ± 0.801 (42)	2.636 ± 0.760 (178)
変化量	0.205 ± 0.342 (137)	0.237 ± 0.310 (139)	0.225 ± 0.418 (41)	0.163 ± 0.315 (42)	0.126 ± 0.343 (178)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.108 [0.064, 0.153]	0.098 [0.054, 0.142]	0.087 [0.014, 0.161]	0.132 [0.059, 0.205]	
FF 100 µg BD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.011 [-0.035, 0.056]				

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与 28 日後の FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与期ベースライン値の 2 変量を結果変数とし、DAY (投与期ベースライン・投与 28 日後)、DAY と (投与期、投与群、年齢、性別) との各交互作用項及び DAY (変量効果) を説明変数とした混合効果モデル (投与期ベースラインと投与 28 日後との相関は無構造共分散構造モデルにより考慮)

有害事象は、FF 100 µg BD 群 18% (26/142 例)、FF 200 µg OD 群 16% (22/140 例)、FP 100 µg BD 群 7% (3/43 例)、FP 200 µg OD 群 5% (2/42 例)、プラセボ群 14% (26/187 例) に認められ、最も多く認められた事象は上気道感染 (FF 100 µg BD 群 5% (7/142 例)、FF 200 µg OD 群 5% (7/140 例)、プラセボ群 1% (2/187 例) であった。死亡例、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、FF 100 µg BD 群 1% (2/142 例 < 頭痛、咽喉乾燥 >)、FP 200 µg OD 群 2% (1/42 例 < 心拍数増加 >) に認められた。

<sup>35</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準①又は②のいずれかを満たした被験者。

①夜の治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 40%以上 80%未満の患者で、かつ、観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状 (日中又は夜間喘息症状スコア 1 以上)、サルブタモール吸入エアゾール剤の使用又は 20%以上の PEF の変動 (朝の気管支拡張剤投与前 PEF の最高値と最低値の比率) が認められた患者

②夜の治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 80%以上 85%以下の患者で、かつ、観察期間の最後の 7 日間の全日で、喘息症状 (日中又は夜間喘息症状スコア 1 以上)、サルブタモール吸入エアゾール剤の使用又は 20%以上の PEF の変動 (朝の気管支拡張剤投与前 PEF の最高値と最低値の比率) が認められた患者

### 3) 海外第II相試験 (5.3.5.1: FFA109684 試験<2007年12月~2008年9月>)

中用量のICSで治療中の外国人の持続型喘息患者<sup>36</sup> (目標症例数 594 例<各群 99 例>) を対象に、FFの有効性及び安全性を検討するため、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、FF 200 µg、400 µg、600 µg 若しくは 800 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、又は FP 500 µg 若しくはプラセボを 1 日 2 回朝夜に吸入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。

無作為化<sup>37</sup>された 627 例のうち、総投与症例 622 例 (FF 200 µg OD群 99 例、FF 400 µg OD群 101 例、FF 600 µg OD群 107 例、FF 800 µg OD群 102 例、FP 500 µg BD群 110 例、プラセボ群 103 例) 全例がITT集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF 200 µg OD群 18%

(18/99 例)、FF 400 µg OD群 8% (8/101 例)、FF 600 µg OD群 12% (13/107 例)、FF 800 µg OD群 17% (17/102 例)、FP 500 µg BD群 12% (13/110 例)、プラセボ群 37% (38/103 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (FF 200 µg OD群 11%<11/99 例>、FF 400 µg OD群 6%<6/101 例>、FF 600 µg OD群 10%<11/107 例>、FF 800 µg OD群 12%<12/102 例>、FP 500 µg BD群 7%<8/110 例>、プラセボ群 33%<34/103 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (夜の治験薬投与前及び救済用の気管支拡張剤投与前) のベースラインからの変化量は、表 21 のとおりであった。

表 21 投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの平均変化量 (ITT 集団、LOCF)

	FF 200 µg OD 群	FF 400 µg OD 群	FF 600 µg OD 群	FF 800 µg OD 群	FP 500 µg BD 群	プラセボ群
ベースライン	2.087 ± 0.656 (99)	2.145 ± 0.650 (101)	2.132 ± 0.635 (107)	2.151 ± 0.631 (101)	2.129 ± 0.565 (109)	2.153 ± 0.605 (103)
投与 8 週後	2.343 ± 0.794 (98)	2.362 ± 0.735 (101)	2.365 ± 0.729 (107)	2.328 ± 0.663 (102)	2.303 ± 0.626 (108)	2.099 ± 0.722 (103)
変化量	0.246 ± 0.412 (98)	0.217 ± 0.312 (101)	0.232 ± 0.386 (107)	0.180 ± 0.402 (101)	0.155 ± 0.332 (107)	-0.054 ± 0.398 (103)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a),c)</sup>	0.275 [0.180, 0.370] p<0.001	0.272 [0.178, 0.367] p<0.001	0.264 [0.171, 0.357] p<0.001	0.225 [0.131, 0.320] p<0.001	0.198 [0.105, 0.291] p<0.001	
用量勾配 (mL/µg) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	0.223 [0.112, 0.333], p<0.001 <sup>b)</sup> -0.078 [-0.229, 0.072], p=0.306 <sup>d)</sup>					

平均値±標準偏差 (例数)

a) 用量 (µg)、性別、国、年齢及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

b) プラセボ群と各 FF 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

c) 勾配の検定が有意となった場合、プラセボ群との各対比較 (FP 群含む) を実施することが計画されたが、各対比較間の多重性は考慮されていない

d) 各 FF 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

有害事象は、FF 200 µg OD 群 31% (31/99 例)、FF 400 µg OD 群 34% (34/101 例)、FF 600 µg OD 群 35% (37/107 例)、FF 800 µg OD 群 35% (36/102 例)、FP 500 µg BD 群 35% (39/110 例)、プラセボ群 22% (23/103 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は FF 200 µg OD 群 2 例 (胃腸感染、肺炎/喘息増悪各 1 例)、FF 600 µg OD 群 1 例 (自然流産)、FP 500 µg BD

<sup>36</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って持続型気管支喘息と診断されており、① 観察期開始日の来院時間が午後 5 時~午後 11 時の場合は FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、来院時間が午前 5 時~正午の場合は FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~85%、② 観察期開始日の 8 週間以上前から ICS を使用しており、4 週間前から ICS を一定の用量で継続投与 (フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 200 µg 超~500 µg/日以下相当)、③ すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないことが可能を満たす患者。観察期間 (4 週間) 中は固定用量にて現在の ICS 治療を継続することとされた。

<sup>37</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準<①夜の治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状 (日中+夜間喘息症状スコア 1 以上) 又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった>を満たした被験者。

群 2 例（過量投与/自殺企図/心電図異常 T 波、喘息各 1 例）、プラセボ群 1 例（喘息）に認められた。中止に至った有害事象は、FF 200 µg OD 群 3 例（胃腸感染、肺炎、骨関節炎各 1 例）、FF 600 µg OD 群 1 例（上気道感染）、FP 500 µg BD 群 4 例（血管浮腫、過量投与/自殺企図、アレルギー性皮膚炎/口の感覚鈍麻/洞性頬脈、喘息各 1 例）、プラセボ群 2 例（喘息、咳嗽各 1 例）に認められ、このうち FP 500 µg BD 群 2 例（血管浮腫、アレルギー性皮膚炎/口の感覚鈍麻各 1 例）及びプラセボ群 1 例（咳嗽）は治験薬との因果関係があると判断された。

副作用は、FF 200 µg OD 群 11%（11/99 例）、FF 400 µg OD 群 11%（11/101 例）、FF 600 µg OD 群 3%（3/107 例）、FF 800 µg OD 群 17%（17/102 例）、FP 500 µg BD 群 9%（10/110 例）、プラセボ群 2%（2/103 例）に認められ、主な事象は中咽頭カンジダ症（FF 200 µg OD 群 4%＜4/99 例＞、FF 400 µg OD 群 4%＜4/101 例＞、FF 600 µg OD 群 1%未満＜1/107 例＞、FF 800 µg OD 群 4%＜4/102 例＞、FP 500 µg BD 群 3%＜3/110 例＞、プラセボ群 1%未満＜1/103 例＞）、口腔カンジダ症（FF 200 µg OD 群 2%＜2/99 例＞、FF 400 µg OD 群 3%＜3/101 例＞、FF 600 µg OD 群 1%未満＜1/107 例＞、FF 800 µg OD 群 7%＜7/102 例＞）等であった。

表 22 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（ITT 集団）

	FF 200 µg OD 群 (99 例)	FF 400 µg OD 群 (101 例)	FF 600 µg OD 群 (107 例)	FF 800 µg OD 群 (102 例)	FP 500 µg BD 群 (110 例)	プラセボ群 (103 例)
頭痛	3 (3)	10 (10)	12 (11)	10 (10)	10 (9)	10 (10)
鼻咽頭炎	3 (3)	5 (5)	2 (2)	7 (7)	4 (4)	4 (4)
中咽頭カンジダ症	4 (4)	4 (4)	1 (<1)	4 (4)	4 (4)	1 (<1)
発声障害	4 (4)	5 (5)	1 (<1)	4 (4)	2 (2)	1 (<1)
口腔カンジダ症	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	7 (7)	0	0
咽喉頭疼痛	2 (2)	0	3 (3)	1 (<1)	4 (4)	1 (<1)
上気道感染	2 (2)	0	3 (3)	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)
背部痛	1 (1)	1 (<1)	4 (4)	2 (2)	0	1 (<1)
インフルエンザ	1 (1)	2 (2)	3 (3)	0	0	1 (<1)
悪心	0	3 (3)	0	2 (2)	0	0
四肢痛	0	0	3 (3)	1 (<1)	0	0

例数 (%)

#### 4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1: FFA109685 試験<2007 年 12 月~2008 年 11 月>)

低用量の ICS で治療中の外国人の持続型喘息患者<sup>38</sup>（目標症例数 594 例<各群 99 例>）を対象に、FF の有効性及び安全性を検討するため、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、FF 100 µg、200 µg、300 µg 若しくは 400 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、又は FP250 µg 若しくはプラセボを 1 日 2 回朝夜に吸入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。

無作為化<sup>39</sup>された 622 例のうち、総投与症例 615 例（FF 100 µg OD 群 105 例、FF 200 µg OD 群 101 例、FF 300 µg OD 群 103 例、FF 400 µg OD 群 99 例、FP 250 µg BD 群 100 例、プラセボ群 107 例）全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF 100 µg OD 群 16%（17/105 例）、FF 200 µg OD 群 14%（14/101 例）、FF 300 µg OD 群 11%（11/103 例）、FF 400 µg OD 群 13%（13/99 例）、FP 250 µg BD 群 19%（19/100 例）、プラセボ群 38%（41/107 例）に認められ、主な中止理

<sup>38</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って持続型気管支喘息と診断されており、①観察期開始日の来院時間が午後 5 時~午後 11 時の場合は FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、来院時間が午前 5 時~正午の場合は FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~85%、②観察期開始日の 8 週間以上前から ICS を使用しており、4 週間前から ICS を一定の用量で継続投与 (FP 200 µg/日 以下相当)、③すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないことが可能な患者。観察期間 (4 週間) 中は固定用量にて現在の ICS 治療を継続することと設定された。

<sup>39</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準<①夜の治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状 (日中+夜間喘息症状スコア 1 以上) 又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった>を満たした被験者。

由は効果不十分（FF 100 µg OD群 10%＜10/105 例＞、FF 200 µg OD群 11%＜11/101 例＞、FF 300 µg OD群 8%＜8/103 例＞、FF 400 µg OD群 7%＜7/99 例＞、FP 250 µg BD群 14%＜14/100 例＞、プラセボ群 33%＜35/107 例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値（夜の治験薬投与前及び救済用の気管支拡張剤投与前）のベースラインからの変化量は、表 23 のとおりであった。

表 23 投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの平均変化量 (ITT 集団、LOCF)

	FF 100 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FF 300 µg OD 群	FF 400 µg OD 群	FP 250 µg BD 群	プラセボ群
ベースライン	2.284 ± 0.715 (105)	2.296 ± 0.649 (101)	2.251 ± 0.632 (103)	2.315 ± 0.602 (99)	2.300 ± 0.584 (100)	2.228 ± 0.667 (107)
投与 8 週後	2.438 ± 0.845 (102)	2.475 ± 0.732 (101)	2.467 ± 0.778 (102)	2.514 ± 0.788 (97)	2.463 ± 0.755 (99)	2.178 ± 0.750 (106)
変化量	0.139 ± 0.359 (102)	0.179 ± 0.345 (101)	0.230 ± 0.451 (102)	0.199 ± 0.469 (97)	0.163 ± 0.431 (99)	-0.057 ± 0.493 (106)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), c)</sup>	0.207 [0.096, 0.318] p<0.001	0.238 [0.127, 0.349] p<0.001	0.293 [0.182, 0.404] p<0.001	0.279 [0.167, 0.392] p<0.001	0.225 [0.114, 0.337] p<0.001	
用量の勾配 (mL/µg) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	0.646 [0.391, 0.900], p<0.001 <sup>b)</sup> 0.278 [-0.060, 0.616], p=0.107 <sup>d)</sup>					

平均値±標準偏差 (例数)

a) 用量 (µg)、性別、国、年齢及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

b) プラセボ群及び各 FF 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

c) 勾配の検定が有意となった場合、プラセボ群との各対比較 (FP 群含む) を実施することが計画されたが、各対比較間の多重性は考慮されていない

d) 各 FF 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

有害事象は、FF 100 µg OD 群 41% (43/105 例)、FF 200 µg OD 群 33% (33/101 例)、FF 300 µg OD 群 40% (41/103 例)、FF 400 µg OD 群 35% (35/99 例)、FP 250 µg BD 群 42% (42/100 例)、プラセボ群 30% (32/107 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は FF 300 µg OD 群 1 例 (心筋梗塞)、FF 400 µg OD 群 1 例 (喘息) に認められた。中止に至った有害事象は、FF 100 µg OD 群 3 例 (咽頭炎、気管支炎、咽喉刺激感各 1 例)、FF 200 µg OD 群 1 例 (歯肉痛)、FF 400 µg OD 群 1 例 (喘息、四肢痛各 1 例)、FP 250 µg BD 群 1 例 (上気道感染) に認められ、このうち FF 100 µg OD 群 2 例 (咽頭炎、咽喉刺激感各 1 例) 及び FF 400 µg OD 群 1 例 (四肢痛) は治験薬と因果関係があると判断された。

副作用は、FF 100 µg OD 群 8% (8/105 例)、FF 200 µg OD 群 7% (7/101 例)、FF 300 µg OD 群 11% (11/103 例)、FF 400 µg OD 群 6% (6/99 例)、FP 250 µg BD 群 11% (11/100 例)、プラセボ群 1%未満 (1/107 例) に認められ、最も多く認められた事象は口腔カンジダ症 (FF 100 µg OD 群 3%＜3/105 例＞、FF 200 µg OD 群 1%未満＜1/101 例＞、FF 300 µg OD 群 3%＜3/103 例＞、FF 400 µg OD 群 2%＜2/99 例＞、FP 250 µg BD 群 3%＜3/100 例＞) であった。

表 24 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	FF 100 µg OD 群 (105 例)	FF 200 µg OD 群 (101 例)	FF 300 µg OD 群 (103 例)	FF 400 µg OD 群 (99 例)	FP 250 µg BD 群 (100 例)	プラセボ群 (107 例)
頭痛	9 (9)	8 (8)	8 (8)	9 (9)	8 (8)	6 (6)
鼻咽頭炎	9 (9)	5 (5)	7 (7)	4 (4)	7 (7)	8 (7)
上気道感染	2 (2)	3 (3)	1 (<1)	0	6 (6)	3 (3)
口腔カンジダ症	3 (3)	1 (<1)	3 (3)	3 (3)	3 (3)	0
咳嗽	2 (2)	0	2 (2)	4 (4)	2 (2)	1 (<1)
発声障害	1 (<1)	0	2 (2)	2 (2)	4 (4)	1 (<1)
口腔咽頭痛	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	3 (3)	0
背部痛	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	3 (3)	2 (2)	0
高血圧	0	3 (3)	2 (2)	2 (2)	0	2 (2)
下痢	4 (4)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	0
四肢痛	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	1 (1)	3 (3)
副鼻腔炎	2 (2)	0	0	1 (1)	3 (3)	1 (<1)
上腹部痛	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0	0
鼻炎	0	2 (2)	1 (<1)	0	0	3 (3)
腹痛	3 (3)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (1)	0
咽頭炎	1 (<1)	0	3 (3)	0	0	1 (<1)
歯痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (3)	0

例数 (%)

### 5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1: FFA109687 試験<2007年12月~2008年10月>)

非ICSで治療中の外国人の持続型喘息患者<sup>40</sup> (目標症例数 594 例<各群 99 例>) を対象に、FFの有効性及び安全性を検討するため、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、FF 25 µg、50 µg、100 µg 若しくは 200 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、又は FP 100 µg 若しくはプラセボを 1 日 2 回朝夜に吸入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。

無作為化<sup>41</sup>された 601 例のうち、総投与症例 598 例 (FF 25 µg OD群 97 例、FF 50 µg OD群 100 例、FF 100 µg OD群 110 例、FF 200 µg OD群 95 例、FP 100 µg BD群 102 例、プラセボ群 94 例) 全例がITT集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF 25 µg OD群 14% (14/97 例)、FF 50 µg OD群 9% (9/100 例)、FF 100 µg OD群 11% (12/110 例)、FF 200 µg OD群 9% (9/95 例)、FP 100 µg BD群 18% (18/102 例)、プラセボ群 19% (18/94 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (FF 25 µg OD群 9%<9/97 例>、FF 50 µg OD群 3%<3/100 例>、FF 100 µg OD群 5%<6/110 例>、FF 200 µg OD群 6%<6/95 例>、FP 100 µg BD群 11%<11/102 例>、プラセボ群 15%<14/94 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (夜の治験薬投与前及び救済用の気管支拡張剤投与前) のベースラインからの変化量は、表 25 のとおりであった。

<sup>40</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されており、①観察期開始日の来院時間が午後 5 時~午後 11 時の場合は FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、来院時間が午前 5 時~正午の場合は FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~85%、②観察期開始日の 3 ヶ月以上前から、非ステロイド性の喘息長期管理薬又は SABA を単独で使用している (ICS を 6 週間以上使用していない)、③すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないことが可能な患者。観察期間 (4 週間) 中は固定用量にて現在の非ステロイド性の治療を継続することと設定された。

<sup>41</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準<①夜の治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状 (日中+夜間喘息症状スコア 1 以上) 又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった>を満たした被験者。

表 25 投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの平均変化量 (ITT 集団、LOCF)

	FF 25 µg OD 群	FF 50 µg OD 群	FF 100 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FP 100 µg BD 群	プラセボ群
ベースライン	2.456 ± 0.741 (97)	2.427 ± 0.694 (100)	2.419 ± 0.675 (110)	2.210 ± 0.654 (95)	2.343 ± 0.715 (102)	2.373 ± 0.679 (94)
投与 8 週後	2.701 ± 0.852 (94)	2.705 ± 0.800 (97)	2.776 ± 0.816 (109)	2.575 ± 0.844 (94)	2.578 ± 0.865 (101)	2.519 ± 0.821 (93)
変化量	0.229 ± 0.386 (94)	0.265 ± 0.393 (97)	0.355 ± 0.487 (109)	0.364 ± 0.520 (94)	0.240 ± 0.397 (101)	0.141 ± 0.446 (93)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), c)</sup>	0.101 [-0.018, 0.221] p=0.095	0.129 [0.011, 0.247] p=0.033	0.204 [0.089, 0.319] p<0.001	0.230 [0.111, 0.349] p<0.001	0.106 [-0.010, 0.273] p=0.074	
用量の勾配 (mL/µg) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	1.016 [0.472, 1.559] <sup>b)</sup> 、p<0.001 <sup>b)</sup> 、0.711 [0.069, 1.354] <sup>d)</sup> 、p=0.030 <sup>d)</sup>					

平均値±標準偏差 (例数)

a) 用量 (µg)、性別、国、年齢及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

b) プラセボ群及び各 FF 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

c) 勾配の検定が有意となった場合、プラセボ群との各対比較 (FP 群含む) を実施することとが計画されたが、各対比較間の多重性は考慮されていない

d) 各 FF 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

有害事象は、FF 25 µg OD 群 20% (19/97 例)、FF 50 µg OD 群 28% (28/100 例)、FF 100 µg OD 群 32% (35/110 例)、FF 200 µg OD 群 28% (27/95 例)、FP 100 µg BD 群 34% (35/102 例)、プラセボ群 26% (24/94 例) に認められ、主な事象は表 26 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 FF 25 µg OD 群 1 例 (蛇咬傷)、FF 100 µg OD 群 1 例 (うつ病)、FP 100 µg BD 群 2 例 (胃炎、胸痛/多汗症/高血圧各 1 例) に認められた。中止に至った有害事象は、FF 25 µg OD 群 1 例 (蛇咬傷)、FF 50 µg OD 群 1 例 (口腔カンジダ症)、FF 100 µg OD 群 2 例 (皮膚ウイルス感染、うつ病/不安各 1 例)、FF 200 µg OD 群 1 例 (真性多血症 1 例)、FP 100 µg BD 群 2 例 (胸痛/多汗症/高血圧、頭痛各 1 例) に認められた。

副作用は、FF 50 µg OD 群 3% (3/100 例)、FF 100 µg OD 群 6% (7/110 例)、FF 200 µg OD 群 4% (4/95 例)、FP 100 µg BD 群 6% (6/102 例)、プラセボ群 2% (2/94 例) に認められ、主な事象は中咽頭カンジダ症 (FF 50 µg OD 群 1% <1/100 例>、FF 100 µg OD 群 1%未満 <1/110 例>、FF 200 µg OD 群 2% <2/95 例>、FP 100 µg BD 群 1%未満 <1/102 例>)、発声障害 (FF 50 µg OD 群 1% <1/100 例>、FF 200 µg OD 群 2% <2/95 例>、FP 100 µg BD 群 1%未満 <1/102 例>)、プラセボ群 1% <1/94 例>) 等であった。

表 26 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	FF 25 µg OD 群 (97 例)	FF 50 µg OD 群 (100 例)	FF 100 µg OD 群 (110 例)	FF 200 µg OD 群 (95 例)	FP 100 µg BD 群 (102 例)	プラセボ群 (94 例)
頭痛	6 (6)	6 (6)	12 (11)	5 (5)	12 (12)	10 (11)
口腔咽頭痛	0	1 (1)	4 (4)	3 (3)	2 (2)	1 (1)
鼻咽頭炎	0	0	4 (4)	3 (3)	2 (2)	1 (1)
副鼻腔炎	2 (2)	0	0	2 (2)	3 (3)	1 (1)
上気道感染	2 (2)	1 (1)	3 (3)	0	1 (<1)	0
不眠症	0	1 (1)	3 (3)	0	1 (<1)	1 (1)
背部痛	0	3 (3)	0	1 (1)	1 (<1)	0

例数 (%)

## 6) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: FFA112059 試験<2010 年 6 月~2012 年 1 月>)

低~中用量ICSで治療中の外国人の持続型喘息患者<sup>42)</sup> (目標症例数 330 例<各群 110 例>) を対象に、

<sup>42)</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過しており、①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②観察期開始日の 4 週間以上前から ICS を一定の用量で継続投与 (FP100~500 µg/日相当)、③すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないことが可能な患者。観察期間 (4 週間) 中は固定用量にて現在の ICS 治療を継続することと設定された。

FFの有効性及び安全性を検討するため、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、FF 100 µg 若しくはプラセボを1日1回夜に吸入投与、又はFP 250 µg 若しくはプラセボを1日2回朝夜に吸入投与することと設定され、投与期間は24週間と設定された。

無作為化<sup>43</sup>された349例のうち、総投与症例343例（FF 100 µg群114例、FP 250 µg群114例、プラセボ群115例）全例がITT集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF 100 µg群19%（22/114例）、FP 250 µg群23%（26/114例）、プラセボ群35%（40/115例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（FF 100 µg群13%＜15/114例＞、FP 250 µg群12%＜14/114例＞、プラセボ群20%＜23/115例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与24週間における夜のFEV<sub>1</sub>トラフ値（治験薬及び気管支拡張剤投与前の値）は表27のとおりであり、FF 100 µg群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、FF 100 µg ODのプラセボに対する優越性が検証された。

表27 投与24週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値（L）（ITT集団、LOCF）

	FF 100 µg OD 群	FP 250 µg BD 群	プラセボ群
ベースライン	2.374 ± 0.629 (113)	2.364 ± 0.726 (111)	2.326 ± 0.649 (115)
投与24週間後	2.530 ± 0.726 (112)	2.524 ± 0.835 (109)	2.352 ± 0.796 (113)
変化量	0.167 ± 0.449 (111)	0.145 ± 0.402 (107)	0.023 ± 0.467 (113)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p値 <sup>a)</sup>	0.146 [0.036, 0.257] p=0.009	0.145 [0.033, 0.257] p=0.011	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、FF 100 µg群53%（60/114例）、FP 250 µg群42%（48/114例）、プラセボ群40%（46/115例）に認められ、主な事象は表28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FF 100 µg群4例（腎盂腎炎/大腸菌性菌血症/前立腺癌、膿瘍、クローン病、精巣上体嚢胞各1例）、FP 250 µg群1例（上室性頻脈）、プラセボ群2例（腎盂腎炎、髄膜炎各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、FF 100 µg群3例（咽喉刺激感、クローン病、気管支炎各1例）、FP 250 µg群3例（呼吸困難/動悸/筋肉痛/激越/そう痒症、歯痛、頭痛各1例）、プラセボ群2例（咳嗽、神経皮膚炎各1例）に認められ、そのうちFP 250 µg群1例（呼吸困難/動悸/筋肉痛/激越/そう痒症）、プラセボ群2例（咳嗽、神経皮膚炎各1例）で治験薬との因果関係があると判断された。

副作用は、FF 100 µg群10%（11/114例）、FP 250 µg群6%（7/114例）、プラセボ群6%（7/115例）に認められ、主な事象は口腔カンジダ症（FF100 µg群3%＜3/114例＞、FP 250 µg群1%未満＜1/114例＞）、中咽頭カンジダ症（FF100 µg群3%＜3/114例＞、FP 250 µg群1%未満＜1/114例＞）であった。

<sup>43</sup> 観察期終了時（無作為化時）の選択基準＜①夜の治験薬投与前のFEV<sub>1</sub>が予測値の40～90%、②観察期の最後の7日間のうち4日間以上で、喘息症状（日中又は夜間喘息症状スコア1以上）及び/又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった、③観察期の最後の7日間のうち4日間以上で、ベースライン治療に対するコンプライアンスが患者日誌へ記録されている、④観察期の最後の7日間のうち4日間以上で、患者日誌へのすべての記入に対するコンプライアンス＞を満たした被験者。

表 28 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	FF 100 µg OD 群 (114 例)	FP 250 µg BD 群 (114 例)	プラセボ群 (115 例)
気管支炎	8 (7)	4 (4)	7 (6)
鼻咽頭炎	9 (8)	4 (4)	6 (5)
上気道感染	7 (6)	6 (5)	6 (5)
頭痛	7 (6)	7 (6)	5 (4)
咽頭炎	5 (4)	2 (2)	4 (3)
副鼻腔炎	4 (4)	2 (2)	1 (<1)
咳嗽	1 (<1)	3 (3)	2 (2)
口腔咽頭痛	3 (3)	3 (3)	0
処置による疼痛	2 (2)	3 (3)	1 (<1)
尿路感染	1 (<1)	0	4 (3)
歯痛	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)
四肢痛	2 (2)	3 (3)	0
急性副鼻腔炎	1 (<1)	0	3 (3)
ウイルス性胃腸炎	3 (3)	1 (<1)	0
口腔カンジダ症	3 (3)	1 (<1)	0
中咽頭カンジダ症	3 (3)	1 (<1)	0
下痢	1 (<1)	3 (3)	0
嘔吐	1 (<1)	0	3 (3)

例数(%)

## (2) VI 単剤投与試験

### 1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1: HZA113310 試験<2009年9月~2010年1月>)

外国人の持続型喘息患者<sup>44</sup> (目標症例数 375 例<各群 75 例>) を対象に、VIの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、VI 6.25 µg、12.5 µg、25 µg 若しくはプラセボを 1 日 1 回夜に吸入投与、又は VI 6.25 µg を 1 日 2 回朝夜に吸入投与することと設定され、各投与期間は 7 日間 (+3 日間まで投与期間の延長可能)、各投与期間の間の休薬期間は 7 日間 (-3 日~+7 日まで投与期間の短縮/延長可能) と設定された。

無作為化<sup>45</sup>された 75 例 (VI 6.25 µg OD群 73 例、VI 6.25 µg BD群 74 例、VI 12.5 µg OD群 73 例、VI 25 µg OD群 73 例、プラセボ群 74 例) 全例がITT集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、VI 6.25 µg OD群 1% (1/73 例)、VI 6.25 µg BD群 1% (1/74 例)、プラセボ群 1% (1/74 例) に認められ、中止理由は効果不十分 (VI 6.25 µg OD群 1%<1/73 例>、VI 6.25 µg BD群 1%<1/74 例>) 及び同意撤回 (プラセボ群 1%<1/74 例>) であった。

有効性の主要評価項目である投与 7 日後における FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>46</sup>は表 29 のとおりであり、VI 6.25 µg OD群、VI 6.25 µg BD群、VI 12.5 µg OD群及びVI 25 µg OD群のプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

<sup>44</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されており、①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~85%、②観察期開始日の 8 週間以上前から ICS を使用しており、4 週間以上前から ICS を一定の用量で継続投与 (FP 1000 µg 以下/日相当)、③すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないことが可能な患者。観察期間 (1 週間) 中及び試験期間中は固定用量にて現在の ICS 治療を継続することとされた。観察期間開始 1 週間前から LABA の投与は禁止と設定された。

<sup>45</sup> 観察期終了時 (無作為化時)、以下の選択基準①又は②を満たし、かつ③を満たしたを満した被験者。

①夜の治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~80%未満の患者

②夜の治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 80~85%未であり、かつ観察期の最後の 7 日間のうち 3 日間以上で、喘息症状 (日中及び夜間の喘息症状スコアの合計が 1 以上) 又はサルブタモールを使用

③治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> 最良値が予測値の 40~85%であり、かつ観察期開始日におけるサルブタモール投与前の FEV<sub>1</sub> 最良値の ±15%以内である患者

<sup>46</sup> 各来院時の FEV<sub>1</sub> は治験薬及び気管支拡張剤投与前に測定され、来院時における最後の 2 回の測定時点 (BD 投与の場合は朝の投与後 11 時間及び 12 時間、OD 投与の場合は夜の投与後 23 時間及び 24 時間) の FEV<sub>1</sub> の平均値が FEV<sub>1</sub> トラフ値とされた。

表 29 投与 7 日後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) (ITT 集団)

	VI 6.25 µg OD 群	VI 6.25 µg BD 群	VI 12.5 µg OD 群	VI 25 µg OD 群	プラセボ群
投与期ベースライン	2.441 ± 0.877 (73)	2.429 ± 0.830 (74)	2.454 ± 0.838 (73)	2.439 ± 0.861 (73)	2.401 ± 0.788 (74)
投与 7 日後	2.582 ± 0.905 (72)	2.627 ± 0.903 (73)	2.598 ± 0.934 (73)	2.618 ± 0.874 (73)	2.483 ± 0.823 (73)
変化量	0.140 ± 0.280 (72)	0.197 ± 0.306 (73)	0.144 ± 0.299 (73)	0.179 ± 0.267 (73)	0.084 ± 0.354 (73)
プラセボ群との群間差 [95% 信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>b)</sup>	0.094 [0.049, 0.140] p<0.001	0.140 [0.095, 0.185] p<0.001	0.102 [0.057, 0.147] p<0.001	0.125 [0.080, 0.170] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 7 日後の FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与期ベースライン値の 2 変量を結果変数とし、DAY (投与期ベースラインか投与 7 日後か)、DAY と (投与期、治療薬、年齢、性別) との各交互作用項及び DAY (変量効果) を説明変数とした混合効果モデル (投与期ベースラインと投与 7 日後との相関は無構造共分散構造モデルにより考慮)

b) 検定の多重性は考慮されなかった

有害事象は、VI 6.25 µg OD 群 7% (5/73 例)、VI 6.25 µg BD 群 9% (7/74 例)、VI 12.5 µg OD 群 5% (4/73 例)、VI 25 µg OD 群 8% (6/73 例)、プラセボ群 18% (13/74 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表 30 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	VI 6.25 µg OD 群 (73 例)	VI 6.25 µg BD 群 (74 例)	VI 12.5 µg OD 群 (73 例)	VI 25 µg OD 群 (73 例)	プラセボ群 (74 例)
鼻咽頭炎	1 (1)	1 (1)	2 (3)	1 (1)	0
上気道感染	0	3 (4)	0	0	1 (1)
頭痛	2 (3)	1 (1)	0	0	1 (1)
交通事故	0	0	0	3 (4)	0
通年性鼻炎	2 (3)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	2 (3)

例数 (%)

## 2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1: B2C109575 試験<2007 年 12 月~2008 年 9 月>)

外国人の持続型喘息患者<sup>47</sup> (目標症例数 594 例<各群 99 例>) を対象に、VI の用量反応関係、有効性及び安全性を検討するため、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、VI 3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回夜に吸入投与することと設定され、投与期間は 28 日間と設定された。

無作為化<sup>48</sup>された 614 例のうち、総投与症例 607 例 (VI 3 µg 群 101 例、VI 6.25 µg 群 101 例、VI 12.5 µg 群 100 例、VI 25 µg 群 101 例、VI 50 µg 群 102 例、プラセボ群 102 例) 全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、VI 3 µg 群 17% (17/101 例)、VI 6.25 µg 群 10% (10/101 例)、VI 12.5 µg 群 12% (12/100 例)、VI 25 µg 群 8% (8/101 例)、VI 50 µg 群 5% (5/102 例)、プラセボ群 16% (16/102 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (VI 3 µg 群 12%<12/101 例>、VI 6.25 µg 群 3%<3/101 例>、VI 12.5 µg 群 5%<5/100 例>、VI 25 µg 群 4%<4/101 例>、プラセボ群 9%<9/102 例>) による。

<sup>47</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 6 ヶ月以上経過しており、①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②観察期開始日の 4 週間以上前から一定の用量で ICS を継続投与 (FP 1000 µg 以下/日相当)、③すべての来院前の少なくとも 6 時間以内は SABA を使用しないことが可能な患者。観察期間 (2 週間) 中は固定用量にて現在の ICS 治療を継続することと設定された。観察期間開始 1 週間前から LABA の投与は禁止と設定された。

<sup>48</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準<①治療薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%未満、②観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状 (日中及び夜間の喘息症状スコアの合計が 1 以上) 又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった、③観察期の ICS 治療の変更がない、④観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、患者日誌への記入 (症状スコア、救済治療及び PEF 測定) に対するコンプライアンス>を満たした被験者。

例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後におけるFEV<sub>1</sub>トラフ値<sup>49</sup>のベースラインからの変化量は表 31 のとおりであった。

表 31 投与 28 日後の FEV<sub>1</sub>トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT、LOCF)

	VI 3 µg 群	VI 6.25 µg 群	VI 12.5 µg 群	VI 25 µg 群	VI 50 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2.284 ± 0.790 (101)	2.310 ± 0.639 (101)	2.303 ± 0.663 (100)	2.150 ± 0.615 (101)	2.199 ± 0.595 (102)	2.220 ± 0.683 (102)
投与 28 日後	2.489 ± 0.924 (98)	2.540 ± 0.779 (99)	2.571 ± 0.787 (97)	2.432 ± 0.702 (99)	2.503 ± 0.668 (100)	2.340 ± 0.780 (95)
変化量	0.197 ± 0.399 (98)	0.217 ± 0.369 (99)	0.268 ± 0.387 (97)	0.282 ± 0.330 (99)	0.305 ± 0.311 (100)	0.163 ± 0.410 (95)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), c)</sup>	0.064 [-0.036, 0.164] p=0.208	0.069 [-0.029, 0.168] p=0.169	0.130 [0.030, 0.230] p=0.011	0.121 [0.023, 0.220] p=0.016	0.162 [0.062, 0.261] p=0.001	
用量の傾き (mL/µg) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	2.545 [0.893, 4.196], p=0.003 <sup>b)</sup> 1.924 [0.120, 3.728], p=0.037 <sup>d)</sup>					

平均値±標準偏差 (例数)

a) 用量 (µg)、性別、国、年齢、ベースライン値及び% FEV<sub>1</sub> (40%以上 65%以下又は 65%超 90%以下) を説明変数とした共分散分析モデル

b) プラセボ群及び各 VI 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

c) 勾配の検定が有意となった場合、プラセボ群との各対比較 (FP 群含む) を実施することと計画されたが、各対比較間の多重性は考慮されていない

d) 各 VI 群で構成されるデータセットにおける検定結果及び勾配の推定値

有害事象は、VI 3 µg 群 37% (37/101 例)、VI 6.25 µg 群 34% (34/101 例)、VI 12.5 µg 群 25% (25/100 例)、VI 25 µg 群 23% (23/101 例)、VI 50 µg 群 30% (31/102 例)、プラセボ群 36% (37/102 例) に認められ、主な事象は表 32 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、VI 3 µg 群 1 例 (精神運動亢進、不眠症、びくびく感各 1 例)、VI 6.25 µg 群 2 例 (心電図 T 波振幅減少、心電図 PR 延長各 1 例)、VI 12.5 µg 群 1 例 (第二度房室ブロック)、VI 25 µg 群 1 例 (過敏症/発熱 1 例)、プラセボ群 1 例 (心室性不整脈) に認められた。

副作用は、VI 3 µg 群 8% (8/101 例)、VI 6.25 µg 群 8% (8/101 例)、VI 12.5 µg 群 5% (5/100 例)、VI 25 µg 群 4% (4/101 例)、VI 50 µg 群 7% (7/102 例)、プラセボ群 7% (7/102 例) に認められ、最も多く認められた事象は頭痛 (VI 3 µg 群 1%未満<1/101 例>、VI 6.25 µg 群 2%<2/101 例>、VI 12.5 µg 群 2%<2/100 例>、VI 25 µg 群 2%<2/101 例>) であった。

<sup>49</sup> 投与後 23 時間および 24 時間の平均値として得られる夜の FEV<sub>1</sub>トラフ値 (治験薬及び気管支拡張剤の投与前)

表 32 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	VI3 µg 群 (101 例)	VI 6.25 µg 群 (101 例)	VI 12.5 µg 群 (100 例)	VI 25 µg 群 (101 例)	VI 50 µg 群 (102 例)	プラセボ群 (102 例)
頭痛	12 (12)	7 (7)	9 (9)	7 (7)	8 (8)	8 (8)
上気道感染	2 (2)	1 (<1)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
鼻咽頭炎	2 (2)	2 (2)	0	0	2 (2)	4 (4)
浮動性めまい	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	3 (3)	2 (2)
背部痛	3 (3)	0	1 (1)	1 (<1)	0	0
筋痙縮	0	2 (2)	0	0	3 (3)	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	3 (3)

例数 (%)

### (3) FF/VI 併用投与試験

#### 1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: HZA106827 試験<2010 年 8 月~2011 年 10 月>)

低~中用量のICS又は低用量のICS/LABAで治療中の日本人及び外国人の持続型喘息患者<sup>50</sup> (目標症例数 570 例<各群 190 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツ、ポーランド、ルーマニア、ウクライナの 6 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 100/25 µg、FF 100 µg 又はプラセボを 1 日 1 回夜に吸入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。

無作為化<sup>51</sup>された 610 例のうち、総投与症例 609 例 (本剤 100/25 µg 群 201 例、FF 100 µg 群 205 例、プラセボ群 203 例) 全例がITT集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 100/25 µg 群 11% (22/201 例)、FF 100 µg 群 10% (20/205 例)、プラセボ群 26% (52/203 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 100/25 µg 群 3%<7/201 例>、FF 100 µg 群 3%<6/205 例>、プラセボ群 16%<32/203 例>) 等であった。

総投与症例 609 例中 50 例 (本剤 100/25 µg 群 15 例、FF 100 µg 群 16 例、プラセボ群 19 例) が日本人であった。日本人部分集団における中止例は本剤 100/25 µg 群 13% (2/15 例)、FF 100 µg 群 19% (3/16 例)、プラセボ群 53% (10/19 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 100/25 µg 群 7%<1/15 例>、FF 100 µg 群 13%<2/16 例>、プラセボ群 42%<8/19 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目は、投与 12 週後におけるFEV<sub>1</sub>トラフ値<sup>52</sup>のベースラインからの変化量及び投与 12 週目の投与後 0~24 時間連続FEV<sub>1</sub><sup>53</sup>加重平均値とされ、投与 12 週後におけるFEV<sub>1</sub>トラフ値のベースラインからの変化量は表 33、投与 12 週目の投与後 0~24 時間連続FEV<sub>1</sub>加重平均値は表 34 のとおりであった。本剤 100/25 µg 群とFF 100 µg 群との対比較において、統計学的に有意な差は示されず、FF 100

<sup>50</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過しており、① 気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、② 観察期開始日の 12 週間以上前から ICS 又は ICS/LABA を使用、③ 観察期開始日の 4 週間以上前から低~中用量の ICS (フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 100~250 µg 1 日 2 回投与又は同等の用量) を一定の用量で継続投与、あるいは観察期開始日の 4 週間以上前から低用量の ICS/LABA 配合剤 (FP/サルメテロール 100/50 µg 1 日 2 回投与、又は同等の用量の他の ICS/LABA 配合剤若しくは単剤の ICS 及び LABA を吸入併用) を一定の用量で継続投与、を満たす患者。観察期間 (4 週間) 中は観察期開始日前と同用量の ICS が投与されることとされ、LABA の投与は禁止と設定された。

<sup>51</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準<① 治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、② 観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状 (日中又は夜間喘息症状スコア 1 以上) 及び/又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった>を満たした被験者。

<sup>52</sup> 各来院時の FEV<sub>1</sub> 測定は、治験薬及び気管支拡張剤投与前に、ベースライン来院時に FEV<sub>1</sub> 測定を行った時刻±1 時間、かつ前日の治験薬投与からおおむね 24 時間後に実施することとされた。

<sup>53</sup> 24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 測定は、全集団の約 60%の症例について測定されるように測定施設が選択され、12 週間の治験期間終了時に、治験薬投与後 5、15 及び 30 分並びに 1、2、3、4、5、12、16、20、23 及び 24 時間を実施された。なお、日本人部分集団においては FEV<sub>1</sub> 連続測定は実施されていない。

μgに対するVI 25 μgの上乗せ効果は検証されなかった。

表 33 投与12週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値(L)のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 100/25 μg 群	FF 100 μg 群	プラセボ群
ベースライン	2.344 ± 0.642 (201)	2.290 ± 0.617 (205)	2.334 ± 0.626 (203)
投与12週後	2.698 ± 0.804 (200)	2.611 ± 0.762 (203)	2.576 ± 0.844 (193)
変化量	0.354 ± 0.484 (200)	0.321 ± 0.452 (203)	0.222 ± 0.468 (193)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.172 [0.087, 0.258] p<0.001	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002	
FF 100 μg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.036 [-0.048, 0.120] p=0.405		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

b) 2つの主要評価項目における、本剤 100/25 μg 群とプラセボ群、FF 100 μg 群とプラセボ群及び本剤 100/25 μg 群と FF 100 μg 群の計6つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

表 34 投与12週目の投与後0~24時間連続FEV<sub>1</sub>加重平均値(L)のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 100/25 μg 群	FF 100 μg 群	プラセボ群
ベースライン	2.356 ± 0.644 (108)	2.283 ± 0.626 (106)	2.353 ± 0.677 (95)
投与12週後	2.861 ± 0.822 (108)	2.658 ± 0.780 (106)	2.599 ± 0.865 (95)
変化量	0.505 ± 0.515 (108)	0.375 ± 0.497 (106)	0.246 ± 0.484 (95)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.302 [0.178, 0.426] p<0.001	0.186 [0.062, 0.310] p=0.003	
FF 100 μg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.116 [-0.005, 0.236] p=0.060		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

b) 2つの主要評価項目における、本剤 100/25 μg 群とプラセボ群、FF 100 μg 群とプラセボ群及び本剤 100/25 μg 群と FF 100 μg 群の計6つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

日本人部分集団における投与12週後におけるFEV<sub>1</sub>トラフ値は表35のとおりであった。

表 35 投与12週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値(L)のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、LOCF)

	本剤 100/25 μg 群	FF 100 μg 群	プラセボ群
ベースライン	1.968 ± 0.558 (15)	2.010 ± 0.678 (16)	1.933 ± 0.416 (19)
投与12週後	2.207 ± 0.582 (15)	2.294 ± 0.881 (16)	2.000 ± 0.637 (18)
変化量	0.239 ± 0.249 (15)	0.284 ± 0.397 (16)	0.047 ± 0.424 (18)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.242 [-0.009, 0.493]	0.190 [-0.057, 0.437]	
FF 100 μg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.052 [-0.205, 0.309]		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースラインFEV<sub>1</sub>値、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤 100/25 μg 群 29% (59/201 例)、FF 100 μg 群 25% (52/205 例)、プラセボ群 21% (43/203 例) に認められ、いずれかの群で3%以上認められた有害事象は鼻咽頭炎 (本剤 100/25 μg 群 10% < 20/201 例 >、FF 100 μg 群 7% < 14/205 例 >、プラセボ群 7% < 15/203 例 >)、頭痛 (本剤 100/25 μg 群 5% < 10/201 例 >、FF 100 μg 群 4% < 9/205 例 >、プラセボ群 4% < 8/203 例 >) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は FF 100 μg 群 1 例 (腭炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 μg 群 2 例 (発疹、鼻咽頭炎各 1 例)、プラセボ群 1 例 (浮動性めまい/呼吸困難/頭痛/非心臓性胸痛) に認められた。

副作用は、本剤 100/25 μg 群 7% (14/201 例)、FF 100 μg 群 5% (10/205 例)、プラセボ群 1% (3/203 例) に認められ、最も多く認められた事象は口腔カンジダ症 (本剤 100/25 μg 群 2% < 4/201 例 >、FF 100

µg 群 1%未満<2/205 例>) であった。

日本人部分集団における有害事象は、本剤 100/25 µg 群 67% (10/15 例)、FF 100 µg 群 44% (7/16 例)、プラセボ群 47% (9/19 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は鼻咽頭炎 (本剤 100/25 µg 群 33%<5/15 例>、FF 100 µg 群 44%<7/16 例>、プラセボ群 32%<6/19 例>)、口腔内咽頭痛 (本剤 100/25 µg 群 13%<2/15 例>) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 µg 群 1 例 (発疹 1 例) に認められ、治験薬との因果関係があると判断された。副作用は、本剤 100/25 µg 群 7% (1/15 例<発疹>) に認められた。

## 2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: HZA106829 試験<2010 年 6 月~2011 年 10 月>)

高用量ICS又は中用量ICS/LABAで治療中の日本人及び外国人の持続型喘息患者<sup>54</sup> (目標症例数 588 例<各群 196 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ロシア、ドイツ、ポーランド、ルーマニアの 6 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 200/25 µg 若しくは FF 200 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、又は FP 500 µg を 1 日 2 回朝夜に吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

無作為化<sup>55</sup>された 587 例のうち、総投与症例 586 例 (本剤 200/25 µg 群 197 例、FF 200 µg 群 194 例、FP 500 µg 群 195 例) 全例がITT集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 200/25 µg 群 14% (28/197 例)、FF 200 µg 群 25% (48/194 例)、FP 500 µg 群 17% (34/195 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 200/25 µg 群 3%<6/197 例>、FF 200 µg 群 11%<21/194 例>、FP 500 µg 群 9%<18/195 例>)、同意撤回 (本剤 200/25 µg 群 2%<4/197 例>、FF 200 µg 群 7%<13/194 例>、FP 500 µg 群 4%<7/195 例>) 等であった。

総投与症例 586 例中 36 例 (本剤 200/25 µg 群 14 例、FF 200 µg 群 11 例、FP 500 µg 群 11 例) が日本人であった。日本人部分集団における中止例は本剤 200/25 µg 群 14% (2/14 例)、FF 200 µg 群 36% (4/11 例)、FP 500 µg 群 9% (1/11 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 200/25 µg 群 7%<1/14 例>、FF 200 µg 群 27%<3/11 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目は、投与 24 週間におけるFEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>56</sup>のベースラインからの変化量及び投与 24 週目の投与後 0~24 時間連続FEV<sub>1</sub> 加重平均値<sup>57</sup>とされ、投与 24 週間におけるFEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 36、投与 24 週目の投与後 0~24 時間連続FEV<sub>1</sub> 加重平均値は表 37 のとおりであり、いずれの主要評価項目においても本剤 200/25 µg 群のFF 200 µg 群及びFP 500 µg 群との対比較において、統計学的に有意な差が示された。すべての対比較において統計学的に有意な差が示され、FF

<sup>54</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過しており、①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②観察期開始日の 12 週間以上前から ICS 又は ICS/LABA を使用、③観察期開始日の 4 週間前から FP1000 µg/日又は同等の用量) あるいは ICS/LABA 配合剤 (FP/サルメテロール 500/100 µg/日又は同等の用量の他の ICS/LABA 配合剤若しくは単剤の ICS 及び LABA を吸入併用) を一定の用量で継続投与、を満たす患者。観察期間 (4 週間) 中は観察期開始日前と同用量の ICS が投与されることとされ、LABA の投与は禁止と設定された。

<sup>55</sup> 観察期終了時 (無作為化時) の選択基準<①治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②観察期の最後の 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状 (日中及び夜間の喘息症状スコアの合計が 3 以上) 及び/又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった>を満たした被験者。

<sup>56</sup> 各来院時の FEV<sub>1</sub> 測定は、治験薬及び気管支拡張剤投与前に、ベースライン来院時に FEV<sub>1</sub> 測定を行った時刻±1 時間、かつ前日の治験薬投与からおおむね 24 時間後に実施することとされた。

<sup>57</sup> 24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 測定は、全集団の約 60%の症例について測定されるように測定施設が選択され、24 週間の治験期間終了時に、治験薬投与後 5、15 及び 30 分並びに 1、2、3、4、5、12、16、20、23 及び 24 時間を実施された。なお、日本人部分集団においては FEV<sub>1</sub> 連続測定は実施されなかった。

200 µgに対するVI 25 µgの上乗せ効果が検証された。

表 36 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 200/25 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FP 500 µg BD 群
ベースライン	2.129 ± 0.654 (191)	2.190 ± 0.676 (193)	2.138 ± 0.673 (194)
投与 24 週後	2.538 ± 0.856 (193)	2.426 ± 0.855 (187)	2.310 ± 0.769 (191)
変化量	0.388 ± 0.474 (187)	0.218 ± 0.495 (186)	0.173 ± 0.390 (190)
FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.210 [0.127, 0.294] p<0.001	0.018 [-0.066, 0.102]	
FF 200 µg OD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.193 [0.108, 0.277] p<0.001		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

b) 2つの主要評価項目における、本剤 200/25 µg 群と FF 200 µg 群、及び本剤 200/25 µg 群と FP 500 µg 群の計 4つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

表 37 投与 24 週目の投与後 0~24 時間連続 FEV<sub>1</sub>加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 200/25 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FP 500 µg BD 群
ベースライン	2.210 ± 0.688 (89)	2.313 ± 0.680 (83)	2.093 ± 0.626 (86)
投与 24 週後	2.716 ± 0.947 (94)	2.663 ± 0.851 (83)	2.322 ± 0.792 (86)
変化量	0.472 ± 0.576 (89)	0.349 ± 0.470 (83)	0.229 ± 0.464 (86)
FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.206 [0.073, 0.339] p=0.003		
FF 200 µg OD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>	0.136 [0.001, 0.270] p=0.048		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

b) 2つの主要評価項目における、本剤 200/25 µg 群と FF 200 µg 群、及び本剤 200/25 µg 群と FP 500 µg 群の計 4つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

日本人部分集団における投与 24 週後における FEV<sub>1</sub>トラフ値は表 38 のとおりであった。

表 38 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、LOCF)

	本剤 200/25 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FP 500 µg BD 群
ベースライン	1.935 ± 0.542 (13)	1.778 ± 0.452 (11)	2.440 ± 0.541 (11)
投与 24 週後	2.316 ± 0.725 (14)	1.988 ± 0.457 (11)	2.545 ± 0.615 (10)
変化量	0.361 ± 0.267 (13)	0.210 ± 0.252 (11)	0.174 ± 0.223 (10)
FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.264 [0.031, 0.497]	0.146 [-0.126, 0.418]	
FF 200 µg OD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.118 [-0.113, 0.350]		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤 200/25 µg 群 47% (92/197 例)、FF 200 µg 群 46% (90/194 例)、FP 500 µg 群 50% (97/195 例) に認められ、主な事象は表 39 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 200/25 µg 群 6 例 (四肢外傷性切断、心房細動、鼠径ヘルニア、肺炎、甲状腺癌、血尿各 1 例)、FF 200 µg 群 1 例 (喘息)、FP 500 µg 群 2 例 (下肢骨折、喀血各 1 例) に認められ、このうち本剤 200/25 µg 群の 1 例 (心房細動)、FP 500 µg 群の 1 例 (喀血) は治験薬との因果関係があると判断された。中止に至った有害事象は、本剤 200/25 µg 群 7 例 (蕁麻疹、甲状腺癌、リンパ節症、心房細動、関節リウマチ、不正子宮出血/口腔カンジダ症、頭痛/筋骨格系胸痛/動悸各 1 例)、FF 200 µg 群 3 例 (ウイルス性気道感染、心室性期外収縮、喘息)、FP 500 µg 群 2 例 (筋肉痛/そう痒性皮疹、喀血各 1 例) に認められ、この

うち5例（本剤 200/25 µg 群 3 例<心房細動、不正子宮出血/口腔カンジダ症、頭痛/筋骨格系胸痛/動悸各 1 例>、FP 500 µg 群 2 例<筋肉痛/そう痒性皮膚疹、咯血各 1 例>）は治験薬との因果関係があると判断された。

副作用は、本剤 200/25 µg 群 9%（17/197 例）、FF 200 µg 群 4%（8/194 例）、FP 500 µg 群 8%（16/195 例）に認められ、主な事象は発声障害（本剤 200/25 µg 群 3%<5/197 例>、FF 200 µg 群 1%未満<1/194 例>、FP 500 µg 群 2%<3/195 例>）、口腔カンジダ症（本剤 200/25 µg 群 2%<4/197 例>、FF 200 µg 群 1%未満<1/194 例>、FP 500 µg 群 2%<3/195 例>）、中咽頭カンジダ症（本剤 200/25 µg 群 2%<4/197 例>、FF 200 µg 群 1%未満<1/194 例>、FP 500 µg 群 1%<2/195 例>）等であった。

表 39 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（ITT 集団）

	本剤 200/25 µg 群 (197 例)	FF 200 µg 群 (194 例)	FP 500 µg 群 (195 例)
鼻咽頭炎	25 (13)	27 (14)	39 (20)
頭痛	11 (6)	13 (7)	15 (8)
咳嗽	3 (2)	6 (3)	13 (7)
ウイルス性気道感染	7 (4)	7 (4)	7 (4)
インフルエンザ	5 (3)	8 (4)	7 (4)
気管支炎	7 (4)	6 (3)	6 (3)
口腔咽頭痛	4 (2)	8 (4)	7 (4)
副鼻腔炎	3 (2)	7 (4)	4 (2)
咽頭炎	4 (2)	2 (1)	6 (3)
発声障害	6 (3)	2 (1)	4 (2)
鼻炎	1 (<1)	2 (1)	7 (4)
中咽頭カンジダ症	5 (3)	1 (<1)	2 (1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 200/25 µg 群 64%（9/14 例）、FF 200 µg 群 91%（10/11 例）、FP 500 µg 群 82%（9/11 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は鼻咽頭炎（本剤 200/25 µg 群 50%<7/14 例>、FF 200 µg 群 36%<4/11 例>、FP 500 µg 群 55%<6/11 例>）、頭痛（FF 200 µg 群 18%<2/11 例>、FP 500 µg 群 18%<2/11 例>）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤 200/25 µg 群 1 例（関節リウマチ）、FF 200 µg 群 1 例（心室性期外収縮）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用は、本剤 200/25 µg 群 21%（3/14 例<口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症/血中コルチゾール減少、発声障害>）、FF 200 µg 群 9%（1/11 例<口腔カンジダ症>）、FP 500 µg 群 27%（3/11 例<口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、炎症>）に認められた。

### 3) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: HZA106837 試験<2010 年 2 月～2011 年 9 月>）

低用量～高用量ICS又は低用量～中用量ICS/LABAで治療中の日本人及び外国人の持続型喘息患者<sup>58</sup>（目標症例数 2000 例<各群 1000 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ロシア、ウクライナ、ドイツ、ポーランド、アルゼンチン、

<sup>58</sup> 米国衛生研究所（NIH）の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 1 年以上経過しており、①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50～90%、②観察期開始日の 12 週間以上前から ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）200～1000 µg/日 又は同等の用量）あるいは ICS/LABA 配合剤（FP/サルメテロール 200/100～500/100 µg/日 又は同等の用量の他の ICS/LABA 配合剤若しくは単剤の ICS 及び LABA を吸入併用）を一定の用量で継続投与しており、かつ喘息治療を目的とする経口/全身性ステロイド薬の投与又は救急診療、あるいは入院を必要とした喘息治療歴が 12 ヶ月以内に 1 回以上、を満たす患者。観察期間（2 週間）中は観察期開始日前と同用量の ICS が投与されることとされ、LABA の投与は禁止と設定された。

メキシコ、ルーマニア、フィリピン、オーストラリアの11カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 100/25 µg 又は FF 100 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与することと設定され、投与期間は、24 週間以上（最大 76 週間）と設定された。投与期間の平均値は本剤 100/25 µg 群で 369 日間（52.7 週間）、FF 100 µg 群で 364 日間（52.0 週間）であり、被験者の多く（本剤 100/25 µg 群：94%、FF 100 µg 群：92%）は 24 週間以上、被験者の半数以上（本剤 100/25 µg 群：58%、FF 100 µg 群：56%）は 52 週間以上の投与を受けた。最長は 543 日間（77.6 週間）であった。

無作為化<sup>59</sup>された 2020 例のうち、総投与症例 2019 例（本剤 100/25 µg 群 1009 例、FF 100 µg 群 1010 例）全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 100/25 µg 群 12%（124/1009 例）、FF 100 µg 群 15%（147/1010 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤 100/25 µg 群 5% < 55/1009 例 >、FF 100 µg 群 5% < 53/1010 例 >）、効果不十分（本剤 100/25 µg 群 1% < 13/1009 例 >、FF 100 µg 群 2% < 22/1010 例 >）等であった。

総投与症例 2019 例中 62 例（本剤 100/25 µg 群 32 例、FF 100 µg 群 30 例）が日本人であった。中止例は本剤 100/25 µg 群 34%（11/32 例）、FF 100 µg 群 37%（11/30 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤 100/25 µg 群 16% < 5/32 例 >、FF 100 µg 群 13% < 4/30 例 >）等であった。

有効性の主要評価項目である最初の重度の喘息増悪<sup>60</sup>までの時間は、表 40 及び図 2 左のとおりであり、本剤 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の対比較<sup>61</sup>において、統計学的に有意な差が認められ、本剤 100/25 µg の FF 100 µg に対する優越性が検証された。日本人部分集団における最初の重度の喘息増悪までの時間は、表 41 及び図 2 右のとおりであった。

表 40 最初の重度の喘息増悪までの時間（ITT 集団）

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群
増悪割合（例数）	15% (154/1009)	18% (186/1010)
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.795 [0.642, 0.985]	
p 値 <sup>a)</sup>	p=0.036	

a) 投与群、ベースラインの FEV<sub>1</sub> トラフ値、性別、年齢及び地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

表 41 日本人集団における最初の重度の喘息増悪までの時間（ITT 集団）

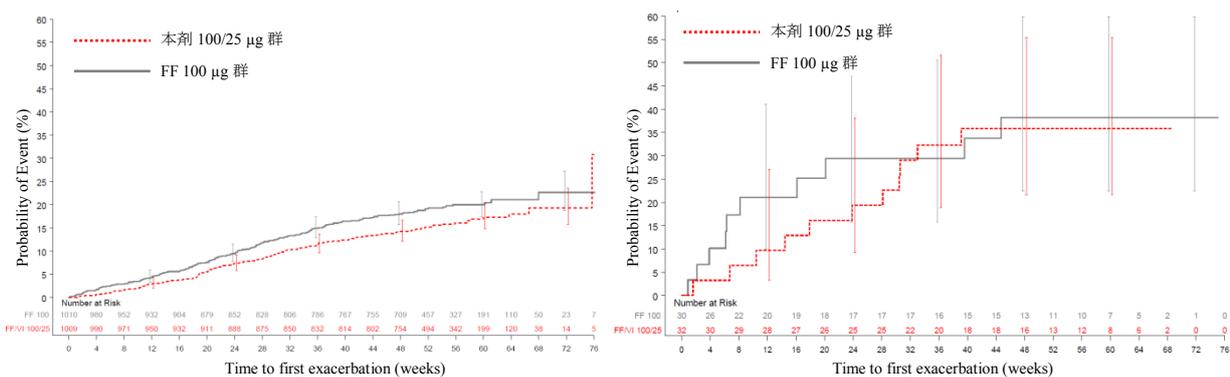
	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群
増悪割合（例数）	34% (11/32)	33% (10/30)
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.837 [0.355, 1.976]	

a) 投与群、ベースラインの FEV<sub>1</sub> トラフ値、性別、年齢及び地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

<sup>59</sup> 観察期終了時（無作為化時）の選択基準<①治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50～90%、②観察期の最後の 7 日間のうち 3 日間以上で、喘息症状及び／又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用があった>を満たした被験者。

<sup>60</sup> 重度の喘息増悪は、全身性ステロイド薬による 3 日間以上の治療を必要とする喘息症状の悪化、又は全身性ステロイド薬の投与を要する入院あるいは救急診療が必要な喘息症状の悪化と定義した。1 週間以上間隔のあいたステロイド療法は、個別の重度の喘息増悪として扱った。重篤な有害事象については、喘息関連に分類されるかどうかを判定委員会が判定し、すべての重度の喘息増悪を評価に含められた。

<sup>61</sup> 中間解析が 1 回、計画・実施された。中間解析においては、 $\alpha$  は、0.00001（両側）使用され（Haybittle-Peto approach）、最終解析では、discrete stagewise ordering により、調整済み p 値及びハザード比の不偏推定値の中央値と関連する信頼区間が算出された（Tsiatis AA et al. *Biometrics* 40: 797-803, 1984）。



垂直線は 95%信頼区間を示す

図 2 最初の重度の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団<左図>及び日本人部分集団<右図>)

副次評価項目及びその他の評価項目である投与 12 週後、36 週後及び 52 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値は表 42 のとおりであった。

表 42 投与 12~52 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群
ベースライン	2.216 ± 0.643 (1009)	2.193 ± 0.640 (1010)
投与 12 週後	2.504 ± 0.779 (974)	2.389 ± 0.786 (963)
変化量	0.292 ± 0.410 (974)	0.196 ± 0.395 (963)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.089 [0.055, 0.123]	
投与 36 週後	2.566 ± 0.826 (926)	2.452 ± 0.852 (902)
変化量	0.352 ± 0.488 (926)	0.261 ± 0.499 (902)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.083 [0.044, 0.123]	
p 値 <sup>b)</sup>	p<0.001	
投与 52 週後	2.575 ± 0.817 (865)	2.433 ± 0.827 (844)
変化量	0.361 ± 0.469 (865)	0.254 ± 0.462 (844)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.095 [0.056, 0.135]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

b) 主要評価項目である①最初の重度の喘息増悪までの時間、副次評価項目である②重度の喘息増悪率、副次評価項目である③投与 36 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値の順に比較を実施する、ステップダウン法に基づき多重性が調整 (②は統計学的に有意であることを確認) された

日本人部分集団における投与 12 週後、36 週後及び 52 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値は表 43 のとおりであった。

表 43 日本人部分集団における投与 12～52 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団)

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群
ベースライン	1.852 ± 0.508 (32)	1.831 ± 0.566 (30)
投与 12 週後	2.191 ± 0.761 (31)	1.973 ± 0.698 (26)
変化量	0.318 ± 0.412 (31)	0.146 ± 0.272 (26)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.179 [-0.004, 0.362]	
投与 36 週後	2.101 ± 0.769 (28)	2.107 ± 0.751 (22)
変化量	0.236 ± 0.414 (28)	0.202 ± 0.373 (22)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.050 [-0.173, 0.273]	
投与 52 週後	2.203 ± 0.835 (22)	2.219 ± 0.741 (19)
変化量	0.374 ± 0.398 (22)	0.298 ± 0.375 (19)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.108 [-0.119, 0.336]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤 100/25 µg 群 63% (636/1009 例)、FF 100 µg 群 65% (652/1010 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。

治療期間中に 2 例が死亡し (本剤 100/25 µg 群 1 例<自動車事故>、FF 100 µg 群 1 例<肺炎>)、後観察期間中に FF 100 µg 群で 1 例が肝転移を伴う気管支癌第 4 期に続発した急性呼吸不全のため死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、治療期間中には本剤 100/25 µg 群 4% (41/1009 例)、FF 100 µg 群 3% (29/1010 例)、後観察期間中には本剤 100/25 µg 群 1%未満 (4/1009 例)、FF 100 µg 群 1%未満 (5/1010 例) に認められ、このうち本剤 100/25 µg 群の 1 例 (頻脈性不整脈)、FF 100 µg 群の 3 例 (胸膜炎、喘息、非心臓性胸痛 各 1 例) は治験薬との因果関係があると判断された。中止に至った有害事象は、35 例 (本剤 100/25 µg 群 16 例、FF 100 µg 群 19 例) に認められ、そのうち 18 例 (本剤 100/25 µg 群 8 例、FF 100 µg 群 10 例) が治験薬との因果関係があると判断された。

副作用は、本剤 100/25 µg 群 7.0% (69/1009 例)、FF 100 µg 群 7.0% (67/1010 例) に認められ、主な事象は頭痛 (本剤 100/25 µg 群 1%未満<9/1009 例>、FF 100 µg 群 1%<14/1010 例>)、発声障害 (本剤 100/25 µg 群 1%<12/1009 例>、FF 100 µg 群 1%未満<8/1010 例>) 等であった。

表 44 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤 100/25 µg 群 (1009 例)	FF 100 µg 群 (1010 例)
頭痛	188 (19)	179 (18)
鼻咽頭炎	155 (15)	131 (13)
上気道感染	73 (7)	93 (9)
気管支炎	59 (6)	74 (7)
咳嗽	55 (5)	64 (6)
口腔咽頭痛	41 (4)	55 (5)
インフルエンザ	50 (5)	38 (4)
背部痛	41 (4)	40 (4)
副鼻腔炎	42 (4)	38 (4)
咽頭炎	30 (3)	41 (4)
アレルギー性鼻炎	39 (4)	26 (3)
鼻閉	33 (3)	26 (3)
上腹部痛	36 (4)	23 (2)
鼻炎	29 (3)	25 (2)
関節痛	24 (2)	29 (3)
気道感染	26 (3)	21 (2)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 100/25 µg 群 84% (27/32 例)、FF 100 µg 群 80% (24/30 例)

に認められ、発現した事象は表 45 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、治療期間中に本剤 100/25 µg 群 1 例（くも膜下出血）、FF 100 µg 群 1 例（くも膜下出血）に認められたが、いずれも治験薬と因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 µg 群 2 例（くも膜下出血、皮膚炎各 1 例）、FF 100 µg 群 2 例（くも膜下出血、鼻茸各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤 100/25 µg 群 9.0%（3/32 例＜発声障害 2 例、口腔カンジダ症 1 例＞）に認められた。

表 45 日本人部分集団において 2 例以上認められた有害事象（日本人部分集団）

	本剤 100/25 µg 群 (32 例)	FF 100 µg 群 (30 例)
鼻咽頭炎	18 (56)	8 (27)
気管支炎	3 (9)	3 (10)
上気道感染	2 (6)	3 (10)
頭痛	2 (6)	3 (10)
浮動性めまい	3 (9)	1 (3)
皮膚炎	3 (9)	1 (3)
膀胱炎	2 (6)	1 (3)
上腹部痛	1 (3)	2 (7)
悪心	2 (6)	0
歯痛	2 (6)	0
筋痙縮	2 (6)	0
発声障害	2 (6)	0
上気道の炎症	0	2 (7)
例数 (%)		

#### 4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: HZA113091 試験<2010 年 6 月～2011 年 7 月>)

中用量ICSで治療中の外国人の持続型喘息患者<sup>62</sup>（目標症例数 820 例<sup>63</sup><各群 410 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬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、本剤 100/25 µg を 1 日 1 回夜、又は FP/サルメテロール (SALM) 250/50 µg を 1 日 2 回朝夜に吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

無作為化<sup>64</sup>された 806 例（本剤 100/25 µg 群 403 例、FP/SALM 250/50 µg 群 403 例）全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 100/25 µg 群 11%（45/403 例）、FP/SALM 250/50 µg 群 11%（46/403 例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（本剤 100/25 µg 群 5%<20/403 例>、FP/SALM 250/50 µg 群 3%<11/403 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週間における 24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値<sup>65</sup>は表 46 のとおりであり、本剤 100/25 µg 群、FP/SALM 250/50 µg 群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった。

<sup>62</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過しており、①気管支拡張剤投与前の夜の FEV<sub>1</sub> 最良値が予測値の 40～85%、②観察期開始日の 12 週間以上前から ICS を使用、③観察期開始日の 4 週間以上前から中用量の ICS (FP 250 µg 1 日 2 回投与又は同等の用量) を一定の用量で継続投与、を満たす患者。観察期間 (4 週間) 中は FP 250 µg が 1 日 2 回投与されることと設定され、救済薬のサルブタモール以外のその他の喘息治療薬の投与は禁止と設定された。

<sup>63</sup> 本剤 100/25 µg と FP/サルメテロール (SALM) 250/50 µg との間の差を 80 mL、標準偏差を 325 mL、脱落率を 15%と仮定した場合、90%の検出力を有する症例数。

<sup>64</sup> 観察期終了後、無作為化時の選択基準 (治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40～85%) を満たした被験者。

<sup>65</sup> 投与期間終了時の 24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 測定は、投与前 5 分以内及び投与後 5、15、30 分、1、2、3、4、11、12、12.5、13、14、16、20、23、24 時間と設定された。測定日の朝は投与後 12 時間の FEV<sub>1</sub> 測定から 5 分以内に治験薬が投与された。

表 46 投与 24 週後の 0~24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	本剤 100/25 µg 群	FP/SALM 250/50 µg 群
ベースライン	2.011 ± 0.639 (401)	2.048 ± 0.625 (401)
投与 24 週後	2.343 ± 0.758 (354)	2.422 ± 0.818 (348)
変化量	0.335 ± 0.355 (352)	0.383 ± 0.402 (347)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-0.037 [-0.088, 0.015]	
p 値 <sup>a)</sup>	p=0.162	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

有効性の副次評価項目である投与 24 週後における FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>66</sup>のベースラインからの変化量は表 47 のとおりであった。

表 47 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	本剤 100/25 µg 群	FP/SALM 250/50 µg 群
ベースライン	2.011 ± 0.639 (401)	2.048 ± 0.625 (401)
投与 24 週後	2.284 ± 0.775 (403)	2.353 ± 0.818 (390)
変化量	0.273 ± 0.371 (397)	0.307 ± 0.446 (389)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-0.019 [-0.073, 0.034]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤 100/25 µg 群 53% (213/403 例)、FP/SALM 250/50 µg 群 49% (198/403 例) に認められ、主な事象は表 48 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 100/25 µg 群 4 例 (上気道感染、喘息、心筋虚血、胆石症各 1 例)、FP/SALM 250/50 µg 群 5 例 (喘息、肺炎/喘息、尿路感染、一酸化炭素中毒、失見当識各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 µg 群 1% (6/403 例)、FP/SALM 250/50 µg 群 2% (8/403 例) に認められ、そのうち本剤 100/25 µg 群 4 例 (咳嗽、意識消失、胸部不快感、発疹各 1 例)、FP/SALM 250/50 µg 群 4 例 (胃炎、肝機能検査異常、胸部不快感、多汗症/胸部不快感//ほてり/ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群各 1 例) は治験薬と因果関係があると判断された。

副作用は、本剤 100/25 µg 群 5% (19/403 例)、FP/SALM 250/50 µg 群 4% (15/403 例) に認められ、主な事象は咳嗽 (本剤 100/25 µg 群 1%未満<3/403 例>、FP/SALM 250/50 µg 群 1%未満<2/403 例>)、発声障害 (本剤 100/25 µg 群 1%未満<3/403 例>、FP/SALM 250/50 µg 群 1%未満<2/403 例>) 等であった。

<sup>66</sup> 各来院時の FEV<sub>1</sub> 測定は、治験薬及び気管支拡張剤投与前に、ベースライン来院時に FEV<sub>1</sub> 測定を行った時刻±1 時間、かつ前日の治験薬投与からおおむね 24 時間後に実施することとされた。

表 48 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 100/25 µg 群 (403 例)	FP/SALM 250/50 µg 群 (403 例)
鼻咽頭炎	46 (11)	46 (11)
頭痛	34 (8)	41 (10)
上気道感染	26 (6)	16 (4)
咳嗽	15 (4)	13 (3)
背部痛	11 (3)	11 (3)
口腔咽頭痛	11 (3)	9 (2)
副鼻腔炎	12 (3)	7 (2)
発熱	13 (3)	5 (1)
湿性咳嗽	11 (3)	5 (1)

例数 (%)

### 5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: HZA106851 試験<2010年3月~2010年9月>)

外国人の喘息患者<sup>67</sup>(目標症例数 130 例<本剤 100/25 µg群、本剤 200/25 µg群及びプラセボ群各 40 例、プレドニゾロン群 10 例>)を対象に、本剤の視床下部-下垂体-副腎皮質機能 (HPA-axis) に与える影響及び安全性を検討するため、プラセボ及びプレドニゾロン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、本剤 100/25 µg、本剤 200/25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回夜に吸入投与することと設定され、治療期間の最後の 7 日間のみプレドニゾロン 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に内服投与することと設定され、投与期間は 6 週間と設定された。

無作為化<sup>68</sup>された 185 例 (本剤 100/25 µg群 56 例、本剤 200/25 µg群 56 例、プラセボ群 58 例、プレドニゾロン群 15 例) 全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。また、血清コルチゾールの評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱例を除く 173 例 (本剤 100/25 µg群 51 例、本剤 200/25 µg群 53 例、プラセボ群 54 例、プレドニゾロン群 15 例) が SC (Serum Cortisol) 集団とされた。中止例は、本剤 100/25 µg群 4% (2/56 例)、本剤 200/25 µg群 2% (1/56 例)、プラセボ群 5% (3/58 例)、プレドニゾロン群 13% (2/15 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (プラセボ群 2% <1/58 例>、プレドニゾロン群 13% <2/15 例>) 等であった。

主要評価項目である投与 42 日後の 0~24 時間血清コルチゾール値の加重平均値は表 49 のとおりであり、本剤 100/25 µg 群及び本剤 200/25 µg 群とプラセボ群との対比較において、幾何平均の比の 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 0.8 を上回った。

<sup>67</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過しており、①観察期開始日時の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上、②無作為化時の夜の FEV<sub>1</sub> の変化率が Visit 1 の FEV<sub>1</sub> の 20%以内、③無作為割付け時の夜の投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上、を満たす患者。観察期間開始 4 週間前から ICS 及び LABA の投与は禁止と設定された。

<sup>68</sup> 観察期終了後、無作為化時の選択基準 (①夜の FEV<sub>1</sub> の変化率が Visit 1 の FEV<sub>1</sub> の 20%以内である患者、②夜の投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上である患者) を満たした被験者。

表 49 投与 42 日後の 0~24 時間血清コルチゾール値の加重平均 (SC 集団)

	本剤 100/25 µg 群	本剤 200/25 µg 群	プレドニゾン群	プラセボ群
ベースライン	199.95 <37.1> (50)	203.26 <27.0> (53)	228.00 <34.2> (14)	208.27 <29.9> (54)
投与 42 日後	197.96 <36.7> (51)	196.02 <33.3> (53)	72.33 <74.8> (13)	205.70 <28.6> (52)
ベースラインとの比 (幾何平均の比)	0.99 (50)	0.96 (53)	0.32 (13)	0.99 (52)
幾何平均の比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.99 [0.87, 1.12]	0.97 [0.86, 1.10]	0.34 [0.28, 0.41]	

幾何平均&lt;CV (%)&gt; (例数)

a) ベースラインからの比の対数変換値を結果変数、投与群、ベースライン値の対数変換値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤 100/25 µg 群 41% (23/56 例)、本剤 200/25 µg 群 38% (21/56 例)、プラセボ群 28% (16/58 例)、プレドニゾン群 33% (5/15 例) に認められ、主な事象は表 50 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤 100/25 µg 群 2% (1/56 例<咽頭刺激感>)、本剤 200/25 µg 群 4% (2/56 例<発声障害/動悸、中咽頭カンジダ症各 1 例>)、プラセボ群 2% (1/58 例<薬疹>) に認められた。

表 50 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 100/25 µg 群 (56 例)	本剤 200/25 µg 群 (56 例)	プラセボ群 (58 例)	プレドニゾン群 (15 例)
頭痛	15 (27)	9 (16)	5 (9)	2 (13)
鼻咽頭炎	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0
背部痛	1 (2)	2 (4)	0	1 (7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2)	2 (4)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2)	0	2 (3)	0
副鼻腔炎	2 (4)	0	0	0
関節痛	2 (4)	0	0	0
咳嗽	0	0	2 (3)	0
アレルギー性鼻炎	2 (4)	0	0	0
悪心	0	0	1 (2)	1 (7)
浮動性めまい	0	0	0	1 (7)
顔面神経麻痺	0	0	0	1 (7)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (7)
疲労	0	0	0	1 (7)
不眠症	0	0	0	1 (7)
低血圧	0	0	0	1 (7)
静脈瘤	0	0	0	1 (7)

例数(%)

## 6) 国内長期投与試験 (5.3.5.2: HZA113989 試験<2010 年 7 月~2012 年 1 月>)

日本人の喘息患者<sup>69)</sup> (目標症例数 210 例<本剤 100/25 µg 群 50 例、本剤 200/25 µg 群 80 例、FF 100 µg 群 80 例>) を対象に、本剤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、被験者は既存治療の ICS 用量に応じて、3 つのコホートのいずれかに登録され、本剤 100/25 µg、本剤 200/25 µg 又は FF 100 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

<sup>69)</sup> 気管支喘息と診断されてから 6 ヶ月以上経過しており、①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上、②観察期開始日の 4 週間以上前から喘息治療薬を定期使用、を満たす 18 歳以上の日本人患者。観察期間 (2 週間) 中は観察期開始日前と同用量の ICS を投与されることと設定された。

コホート	既存治療のICS用量	治験薬の用量
コホート A	低用量のICS/LABA（アドエア 100 相当）、ICS（FP 200 µg/日相当）+ LABA、又はICS（FP 400 µg/日相当）を使用	本剤 100/25 µg
コホート B	中用量のICS/LABA（アドエア 250 相当）、ICS（FP 400 µg/日相当）+LABA、又はICS（FP 800 µg/日相当）を使用	本剤 200/25 µg
コホート C	低用量のICS（FP 200 µg/日相当）を使用、又はICSを使用していない	FF 100 µg

総投与症例 243 例（本剤 100/25 µg 群 60 例、本剤 200/25 µg 群 93 例、FF 100 µg 群 90 例）全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 100/25 µg 投与例 8%（5/60 例）、本剤 200/25 µg 投与例 15%（14/93 例）、FF 100 µg 投与例 4%（4/90 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤 100/25 µg 投与例 3% <2/60 例>、本剤 200/25 µg 投与例 12% <11/93 例>、FF 100 µg 投与例 2% <2/90 例>）、同意撤回（本剤 100/25 µg 投与例 2% <1/60 例>、本剤 200/25 µg 投与例 2% <2/93 例>、FF 100 µg 投与例 2% <2/90 例>）等であった。

有効性評価項目には、朝と夜の PEF 値の変化量、喘息症状（症状スコアの変化量、24 時間無症状日数の割合）及び救済薬の使用（噴霧回数、24 時間使用しなかった日数の割合）の 3 項目が設定された。

朝及び夜の PEF 値の変化量及び喘息症状（症状スコアの変化量、24 時間無症状日数の割合）は、表 51 のとおりであった。

表 51 mPEF、ePEF 及び喘息症状スコアの推移（ITT 集団）

	FF/VI 100/25 投与例	FF/VI 200/25 投与例	FF 100 投与例
<b>mPEF</b>			
ベースライン	389.9 ± 99.8 (60)	381.2 ± 108.6 (93)	369.8 ± 98.8 (90)
投与 12 週後	407.4 ± 102.1 (58)	404.4 ± 113.4 (91)	379.2 ± 99.6 (89)
投与 24 週後	412.8 ± 100.9 (58)	406.7 ± 109.6 (85)	382.9 ± 101.5 (87)
投与 52 週後	420.4 ± 106.2 (42)	411.0 ± 117.1 (55)	392.1 ± 106.5 (62)
<b>ePEF</b>			
ベースライン	391.9 ± 99.6 (60)	382.7 ± 107.4 (93)	373.4 ± 101.2 (90)
投与 12 週後	410.4 ± 103.6 (58)	407.7 ± 113.6 (91)	385.99 ± 99.9 (89)
投与 24 週後	416.8 ± 102.9 (58)	411.4 ± 110.1 (85)	389.71 ± 103.0 (87)
投与 52 週後	428.1 ± 106.5 (40)	418.1 ± 118.7 (49)	397.4 ± 106.6 (57)
<b>喘息症状スコア</b>			
ベースライン	0.22 ± 0.68 (60)	0.42 ± 0.91 (93)	0.48 ± 1.03 (90)
投与 12 週後	0.10 ± 0.35 (58)	0.23 ± 0.69 (91)	0.33 ± 0.90 (89)
投与 24 週後	0.09 ± 0.28 (58)	0.31 ± 0.85 (85)	0.30 ± 0.92 (87)
投与 52 週後	0.13 ± 0.49 (40)	0.23 ± 0.76 (50)	0.39 ± 1.22 (57)

平均値±標準偏差（例数）

救済薬の使用においては、各評価期間（投与 0～12 週、13～24 週、25～36 週、37～52 週）における 24 時間救済薬未使用日数の割合の平均値はすべての投与群で 90%以上であった。

有害事象は、本剤 100/25 µg 投与例 93%（56/60 例）、本剤 200/25 µg 投与例 92%（86/93 例）、FF 100 µg 投与例 84%（76/90 例）に認められ、主な事象は表 52 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 100/25 µg 投与例 7%（4/60 例 <虚血性大腸炎、睡眠時無呼吸症候群、扁桃炎/睡眠時無呼吸症候群/鼻中隔彎曲/慢性副鼻腔炎/肥厚性鼻炎、肺炎各 1 例>）、本剤 200/25 µg 投与例 8%（7/93 例 <肺炎、憩室炎、鼻茸、結腸ポリープ、腰部脊柱管狭窄症、乳癌、小脳梗塞各 1 例>）、FF 100 µg 投与例 1%（1/90 例 <アトピー性皮膚炎>）に認められたが、本剤 100/25 µg 投与例の肺炎 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 µg 投与例 3%（2/60 例 <口腔咽頭不快感、不整脈各 1 例>）、本剤 200/25 µg 投与例 12%（11/93 例 <口腔カンジダ 3 例、口腔カンジダ/食道カンジダ、口腔カンジダ/発声障害、発声障害、口腔咽頭痛/発声障害、味覚異常/炎症、肺炎、乳癌、小脳梗塞各 1 例>）、FF 100 µg 投与例 2%（2/90 例 <口腔カンジダ、頭痛各 1 例>）に認められた。

副作用は、本剤 100/25 µg 投与例 23% (14/60 例)、本剤 200/25 µg 投与例 28% (26/93 例)、FF 100 µg 投与例 18% (16/90 例) に認められ、主な事象は口腔カンジダ症 (本剤 100/25 µg 投与例 5% < 3/60 例 >、本剤 200/25 µg 投与例 14% (13/93 例)、FF 100 µg 投与例 3% < 3/90 例 >)、発声障害 (本剤 100/25 µg 投与例 8% < 5/60 例 >、本剤 200/25 µg 投与例 5% < 5/93 例 >、FF 100 µg 投与例 7% < 6/90 例 >) 等であった。

表 52 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 100/25 µg 投与例 (60 例)	本剤 200/25 µg 投与例 (93 例)	FF 100 µg 投与例 (90 例)
鼻咽頭炎	37 (62)	57 (61)	49 (54)
気管支炎	8 (13)	18 (19)	12 (13)
咽頭炎	7 (12)	12 (13)	12 (13)
口腔カンジダ症	3 (5)	13 (14)	3 (3)
インフルエンザ	2 (3)	9 (10)	7 (8)
発声障害	5 (8)	6 (6)	6 (7)
胃腸炎	7 (12)	0	7 (8)
頭痛	5 (8)	4 (4)	5 (6)
喘息	0	6 (6)	7 (8)
背部痛	3 (5)	6 (6)	1 (1)
湿疹	4 (7)	3 (3)	3 (3)
肺炎	3 (5)	4 (4)	1 (1)
口内炎	2 (3)	3 (3)	3 (3)
腹部不快感	3 (5)	0	4 (4)
胃炎	1 (2)	4 (4)	2 (2)
胃食道逆流性疾患	1 (2)	4 (4)	2 (2)
アレルギー性鼻炎	3 (5)	2 (2)	2 (2)
筋骨格硬直	4 (7)	0	3 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5)	2 (2)	2 (2)
高血圧	1 (2)	3 (3)	3 (3)
上気道感染	0	1 (1)	5 (6)
浮動性めまい	2 (3)	3 (3)	1 (1)
アレルギー性結膜炎	3 (5)	2 (2)	1 (1)
月経困難症	1 (2)	2 (2)	3 (3)
慢性副鼻腔炎	2 (3)	2 (2)	1 (1)
蕁麻疹	0	4 (4)	1 (1)
創傷	1 (2)	0	4 (4)
季節性アレルギー	1 (2)	1 (1)	3 (3)
ウイルス性胃腸炎	2 (3)	2 (2)	0
中耳炎	2 (3)	2 (2)	0
咳嗽	0	4 (4)	0
口腔咽頭不快感	3 (5)	0	1 (1)
挫傷	2 (3)	1 (1)	1 (1)
尿中遊離コルチゾール減少	1 (2)	3 (3)	0
鼻炎	2 (3)	1 (1)	0
上腹部痛	3 (5)	0	0
靱帯捻挫	0	3 (3)	0
外陰部腔カンジダ症	2 (3)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	2 (3)	0	0
肝機能異常	2 (3)	0	0

例数 (%)

## 7) 海外長期安全性試験 (5.3.5.1: HZA106839 試験<2009年10月~2011年5月>)

外国人の喘息患者<sup>70)</sup> (目標症例数 500 例<本剤 100/25 µg群 200 例、本剤 200/25 µg群 200 例、FP 500 µg

<sup>70)</sup> 米国衛生研究所 (NIH) の診断基準に従って気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過しており、①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上、②観察期開始日の 4 週間以上前から中又は高用量の ICS (FP 500~1000 µg/日又は同等の用量) を一定の用量で継続投与 (他の喘息長期管理薬との併用の有無は問わない)、を満たす患者。観察期間 (2 週間) 中は観察期開始日前と同用量の ICS を投与されることと設定された。

群 100 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、FP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、本剤 100/25 µg 又は本剤 200/25 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、又は FP 500 µg を 1 日 2 回朝夜に吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

無作為化<sup>71</sup>された 503 例 (本剤 100/25 µg 群 201 例、本剤 200/25 µg 群 202 例、FP 500 µg 群 100 例) 全例がITT集団とされ、安全性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 100/25 µg 群 20% (40/201 例)、本剤 200/25 µg 群 20% (41/202 例)、FP 500 µg 群 29% (29/100 例) に認められ、主な中止理由は治験中止基準に合致<sup>72</sup> (本剤 100/25 µg 群 7% < 14/201 例>、本剤 200/25 µg 群 8% < 16/202 例>、FP 500 µg 群 4% < 4/100 例>) 等であった。

有害事象は、本剤 100/25 µg 群 69% (139/201 例)、本剤 200/25 µg 群 66% (134/202 例)、FP 500 µg 群 73% (73/100 例) に認められ、主な事象は表 53 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 100/25 µg 群 1% (3/201 例< Dengue 熱、喘息、筋肉痛各 1 例>)、本剤 200/25 µg 群 1% 未満 (1/202 例< 急性腎盂腎炎>)、FP 500 µg 群 7% (7/100 例< 喘息 2 例、肺炎、乳癌、乳腺線維腺腫、肝炎、深部静脈血栓症各 1 例>) に認められ、このうち FP 500 µg 群の 1 例 (肝炎) は治験薬との因果関係があると判断された。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 µg 群 2% (5/201 例)、本剤 200/25 µg 群 1% (3/202 例)、FP 500 µg 群 6% (6/100 例) に認められ、そのうち 10 例は治験薬との因果関係があると判断された。

副作用は、本剤 100/25 µg 群 13% (27/201 例)、本剤 200/25 µg 群 14% (29/202 例)、FP 500 µg 群 14% (14/100 例) に認められ、最もよく見られた事象は口腔カンジダ症 (本剤 100/25 µg 群 4% < 9/201 例>、本剤 200/25 µg 群 3% < 7/202 例>、FP 500 µg 群 1% < 1/100 例>) であった。

---

<sup>71</sup> 観察期終了後、無作為化時の選択基準 (FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上である患者) を満たした被験者。

<sup>72</sup> ホルター心電図異常、ECG 異常、あるいは眼科検査異常による中止が認められた。

表 53 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 100/25 µg OD 群 (201 例)	本剤 200/25 µg OD 群 (202 例)	FP 500 µg BD 群 (100 例)
頭痛	39 (19)	35 (17)	23 (23)
上気道感染	34 (17)	30 (15)	18 (18)
鼻咽頭炎	25 (12)	19 (9)	10 (10)
咳嗽	9 (4)	11 (5)	13 (13)
口腔咽頭痛	7 (3)	12 (6)	11 (11)
発熱	8 (4)	13 (6)	6 (6)
口腔カンジダ症	12 (6)	11 (5)	2 (2)
背部痛	8 (4)	13 (6)	3 (3)
期外収縮 <sup>a)</sup>	4 (2)	15 (7)	3 (3)
気管支炎	7 (3)	9 (4)	5 (5)
上腹部痛	8 (4)	11 (5)	1 (1)
気道感染	6 (3)	5 (2)	7 (7)
副鼻腔炎	9 (4)	4 (2)	5 (5)
発声障害	8 (4)	6 (3)	3 (3)
下痢	7 (3)	6 (3)	2 (2)
アレルギー性鼻炎	7 (3)	4 (2)	2 (2)
歯痛	6 (3)	5 (2)	2 (2)
鼻炎	4 (2)	6 (3)	1 (1)
筋肉痛	5 (2)	2 (<1)	3 (3)
緊張性頭痛	1 (<1)	0	3 (3)
耳痛	0	1 (<1)	3 (3)

例数(%)

a) ホルター心電図では二段脈又は三段脈と記録された

## <審査の概略>

### (1) 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

#### 1) FF の用法・用量設定について

申請者は、第Ⅲ相試験における FF の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

投与回数を検討した海外 FFA112202 試験では、主要評価項目である投与 28 日後における FEV<sub>1</sub> トラフ値について、FF 200 µg 1 日 1 回投与と FF 100 µg 1 日 2 回投与の投与群間差の最小二乗平均 [95%信頼区間] は 11 [-35, 56] mL であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定された非劣性の限界値 (-0.110 L) を上回り (<提出された資料の概略>の項参照)、FF 200 µg 1 日 1 回投与と FF 100 µg 1 日 2 回投与の有効性はほぼ同様であることが示された。また、投与回数及び投与タイミングを検討した海外 FFA106783 試験では、主要評価項目である投与 8 週後における FEV<sub>1</sub> トラフ値について、FF 400 µg 1 日 1 回朝投与は FF 200 µg 1 日 2 回朝夜投与と比較してプラセボとの群間差が小さい傾向が認められたものの、朝及び夜投与のいずれにおいても、FF 400 µg 1 日 1 回投与は FF 200 µg 1 日 2 回投与と同様に、プラセボと比較して統計学的に有意な差が認められた (<提出された資料の概略>の項参照) ことから、FF が 1 日 1 回投与に適した ICS であることが確認された。

第Ⅲ相試験における FF の用量は、FP (100 µg、250 µg、500 µg 1 日 2 回投与) 及びプラセボを対照とした 3 つの海外後期第Ⅱ相用量設定試験 (FFA109687 試験、FFA109685 試験、FFA109684 試験) において、25~800 µg の範囲で 1 日 1 回投与することにより検討した。

FF (25~200 µg 1 日 1 回投与) と FP 100 µg 1 日 2 回投与を比較した海外 FFA109687 試験では、主要評価項目である投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、FF 100 µg 群及び 200 µg 群で事前に規定したプラセボ群との差 (200 mL) が認められた (<提出された資料の概略>の項参照)。また、FF (100~400 µg 1 日 1 回投与) と FP 250 µg 1 日 2 回投与を比較した海外 FFA109685 試験では、投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、いずれの群においても

プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められ、FF の用量反応関係は認められなかった（＜提出された資料の概略＞の項参照）が、FEV<sub>1</sub> 予測値に対する割合別の部分集団解析結果は表 54 のとおりであり、重症度が高い（FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 65%以下）部分集団では、FF 100 µg 群と比較して、高用量において変化量大きいことが示され、重症度の高い喘息患者に対しては FF 200 µg 以上の用量が FF 100 µg よりも適切な用量であると考えられた。FF（200～800 µg 1 日 1 回投与）を FP 500 µg 1 日 2 回投与と比較した海外 FFA109684 試験でも、投与 8 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について用量反応関係は認められず、FF 200 µg 以上の高用量では FF 200 µg を上回る効果は認められなかった。

以上より、本剤の第Ⅲ相試験における FF の用法・用量として、FF 100 µg 及び 200 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

表 54 海外 FFA109685 試験における喘息の重症度別の FEV<sub>1</sub> トラフ値

ベースラインの FEV <sub>1</sub> の予測値に対する割合		FF 100 µg 群	FF 200 µg 群	FF 300 µg 群	FF 400 µg 群	プラセボ群
65%以下	最小二乗平均	2.436 (29)	2.494 (29)	2.659 (29)	2.594 (21)	2.369 (30)
	変化量の最小二乗平均	0.156 (29)	0.214 (29)	0.380 (29)	0.314 (21)	0.089 (30)
	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	0.067 [-0.141, 0.275]	0.125 [-0.083, 0.334]	0.291 [0.082, 0.499]	0.225 [-0.004, 0.453]	
65%超	最小二乗平均	2.415 (73)	2.437 (72)	2.451 (73)	2.463 (76)	2.157 (76)
	変化量の最小二乗平均	0.136 (73)	0.157 (72)	0.171 (73)	0.183 (76)	-0.123 (76)
	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	0.258 [0.128, 0.389]	0.28 [0.149, 0.411]	0.294 [0.164, 0.425]	0.306 [0.176, 0.436]	

最小二乗平均（例数）

a) 投与群、ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、ベースラインの FEV<sub>1</sub> 予測値に対する割合及びベースラインの FEV<sub>1</sub> 予測値に対する割合と投与群との交互作用項を説明変数とした共分散分析モデル

機構は、第Ⅲ相試験における FF の用法設定に関して、海外臨床試験（FFA112202 試験、FFA106783 試験）より 1 日 1 回投与を選択したことは許容可能と考える。また、FF の用量設定に関して、3 つの海外後期第Ⅱ相用量設定試験（FFA109687 試験、FFA109685 試験、FFA109684 試験）及びそれらの部分集団解析結果に基づき FF 100 µg 及び 200 µg を選択したことについても理解できるものとする。

## 2) VI の用法・用量設定について

申請者は、第Ⅲ相試験における VI の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

投与回数を検討した海外 HZA113310 試験では、主要評価項目である投与 7 日後の FEV<sub>1</sub> トラフ値については、表 29 のとおり、VI 6.25 µg 1 日 1 回投与、6.25 µg 1 日 2 回投与、12.5 µg 1 日 1 回投与及び 25 µg 1 日 1 回投与のいずれの投与群においても、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。1 日 2 回投与の場合、24 時間間隔ではトラフ値が 2 つ存在するため、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の有効性を相対的に比較するには、副次評価項目である投与後 0～24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値の方が適していると考え、当該結果を基に検討したところ、表 55 のとおり 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点は認められなかったことから、VI の用法を FF と同様に 1 日 1 回とすることは可能と考えた。

表 55 海外 HZA113310 試験における投与 7 日後の 24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値 (ITT 集団)

	VI 6.25 µg 1 日 1 回群	VI 6.25 µg 1 日 2 回群	VI 12.5 µg 1 日 1 回群	VI 25 µg 1 日 1 回群	プラセボ群
投与期ベースライン	2.441 ± 0.877 (73)	2.429 ± 0.830 (74)	2.454 ± 0.838 (73)	2.439 ± 0.861 (73)	2.401 ± 0.788 (74)
投与 7 日後	2.610 ± 0.90 (72)	2.623 ± 0.890 (72)	2.634 ± 0.919 (73)	2.649 ± 0.912 (72)	2.452 ± 0.817 (73)
変化量	0.169 ± 0.288 (72)	0.197 ± 0.296 (74)	0.180 ± 0.268 (73)	0.207 ± 0.247 (72)	0.054 ± 0.347 (73)
プラセボ群との群 間差 [95%信頼区間] a) p 値	0.153 [0.115, 0.192] p<0.001	0.166 [0.128, 0.204] p<0.001	0.168 [0.130, 0.206] p<0.001	0.185 [0.146, 0.223] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 7 日後の FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与期ベースライン値の 2 変量を結果変数とし、DAY (投与期ベースライン・投与 7 日後)、DAY と (投与期、治験薬、年齢、性別) との各交互作用項及び DAY (変量効果) を説明変数とした混合効果モデル (投与期ベースラインと投与 7 日後との相関は無構造共分散構造モデルにより考慮)

第Ⅲ相試験における VI の用量は、海外用量設定試験 (B2C109575 試験) において、3~50 µg の範囲で 1 日 1 回投与することにより検討した。当該試験における主要評価項目である投与 28 日後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 31 のとおりであり、VI 3 µg 群及び VI 6.25 µg 群ではプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められず、VI 12.5 µg 以上の各投与群において統計学的に有意な差が認められた。

主要評価項目においては、VI 12.5 µg 群と VI 25 µg 群の変化量に差は認められなかったが、副次評価項目である 24 時間救済薬未使用期間及び 24 時間無症状期間の割合においては、表 56 のとおり、VI 25 µg 群が VI 12.5 µg 群を上回った。さらに、事後解析により、最終投与後 24 時間における奏効例 (ベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上の増加が認められた患者) の割合について検討したところ、表 57 のとおり、VI 25 µg 群は VI 12.5 µg 群と比較して高かったが、VI 50 µg 群と VI 25 µg 群ではほぼ同様であった。

以上より、本剤の第Ⅲ相試験における VI の用法・用量として、25 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

表 56 海外 B2C109575 試験における副次評価項目の解析

		VI 3 µg 群 (101 例)	VI 6.25µg 群 (101 例)	VI 12.5 µg 群 (100 例)	VI 25 µg 群 (101 例)	VI 50 µg 群 (102 例)
投与 28 日目 FEV <sub>1</sub> 加重平均 値 (0~24 時間) (L)	プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]	0.151 [0.059, 0.242] p=0.001	0.103 [0.014, 0.192] p=0.023	0.142 [0.052, 0.232] p=0.002	0.165 [0.077, 0.253] p<0.001	0.172 [0.084, 0.260] p<0.001
	例数	83	91	88	93	97
夜の PEF (1~28 日目) (L/min)	プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]	13.6 [2.8, 24.4] p=0.014	24.1 [13.5, 34.8] p<0.001	28.5 [17.7, 39.3] p<0.001	33.6 [22.9, 44.2] p<0.001	38.0 [27.3, 48.7] p<0.001
	例数	99	101	98	101	102
朝の PEF (1~28 日目) (L/min)	プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]	16.8 [6.5, 27.1] p=0.001	24.9 [14.7, 35.1] p<0.001	32.3 [22.1, 42.6] p<0.001	36.2 [26.1, 46.4] p<0.001	42.1 [31.9, 52.2] p<0.001
	例数	99	101	98	101	102
24 時間無症状 期間の割合 (1~28 日目) (%)	プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]	8.4 [-0.7, 17.5] p=0.069	9.4 [0.4, 18.4] p=0.040	12.7 [3.6, 21.8] p=0.006	22.2 [13.3, 31.2] p<0.001	18.1 [9.1, 27.2] p<0.001
	例数	99	101	98	101	102
24 時間救済薬 未使用期間の 割合 (1~28 日 目) (%)	プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]	10.8 [1.5, 20.1] p=0.023	12.3 [3.1, 21.5] p=0.009	14.7 [5.4, 24.0] p=0.002	28.4 [19.3, 37.6] p<0.001	19.0 [9.8, 28.3] p<0.001
	例数	99	101	98	101	102

投与群、ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、%FEV<sub>1</sub> (40%以上 65%以下又は 65%超 90%以下) を説明変数とした共分散分析モデル

表 57 海外 B2C109575 試験における投与 28 日後の FEV<sub>1</sub> がベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上増加した被験者の割合

	VI 3 µg 群 (101 例)	VI 6.25 µg 群 (101 例)	VI 12.5 µg 群 (100 例)	VI 25 µg 群 (101 例)	VI 50 µg 群 (102 例)	プラセボ群 (102 例)
奏効例 % (例数)	31 (26/83)	38 (35/91)	38 (33/87)	58 (54/93)	52 (50/96)	30 (26/86)

機構は、第Ⅲ相試験における VI の用法・用量設定について、以下のように考える。

臨床薬理試験 (B2C106996 試験及び B2C111401 試験) において、VI 6.25 ~ 100 µg 単回吸入投与後の FEV<sub>1</sub> の経時的推移 (FEV<sub>1</sub> 加重平均値) はプラセボ群を上回ることが示されていること、第Ⅱ相試験 (B2C109575 試験及び HZA113310 試験) において VI 3 ~ 50 µg 1 日 1 回反復吸入投与後のトラフ FEV<sub>1</sub> 値について各試験のいずれの用量群においてもプラセボ群を上回ることが示されていることを踏まえ、VI の用法を 1 日 1 回投与と設定することは可能と考える。一方、海外 HZA113310 試験において、主要評価項目である投与 7 日後の FEV<sub>1</sub> トラフ値について、VI 6.25 µg 1 日 2 回投与のほうが 12.5 µg 1 日 1 回投与と比較してプラセボ群との群間差が大きい傾向が示されていること、VI 6.25 µg 1 日 2 回投与の有効性は 25 µg 1 日 1 回投与と大きく異なる傾向が示されていることを踏まえると、1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回投与のほうが高い有効性が得られる可能性、また 1 日 2 回投与のほうが総投与量を低く抑えることができる可能性もあると考えるが、喘息患者の吸入剤の使用における 1 日 1 回投与の利便性を考慮すると、第Ⅲ相試験における VI の用法として、1 日 1 回投与を選択したことは許容可能と考える。また、VI の用法を 1 日 1 回投与と設定するとの前提においては、申請者の説明のとおり、VI の海外用量設定試験 (B2C109575 試験) における主要及び副次評価項目の結果を勘案して、第Ⅲ相試験における VI の用量として 25 µg を選択したことの妥当性は認められると考える。ただし、VI の総投与量として 25 µg/日 が安全性の観点から過量でないかどうかについて、国内外第Ⅲ相試験成績に基づき慎重に検討する必要があると考える。

## (2) 有効性について

### 1) 国際共同第Ⅲ相試験の全体集団における有効性について

申請者は、FF 100 µg に対する VI 25 µg の上乗せ効果が検討された日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (HZA106827 試験及び HZA106837 試験) に基づき、本剤 (FF/VI) 100/25 µg の有効性について、以下のように説明している。

HZA106827 試験では FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与後 FEV<sub>1</sub> 加重平均値を複合主要評価項目として、HZA106837 試験では FEV<sub>1</sub> トラフ値を副次評価項目として、それぞれ FF 100 µg に対する VI 25 µg の上乗せ効果を検討した結果、表 33、34 及び 42 のとおり、HZA106827 試験では両群間に統計学的に有意な差は示されなかったものの、HZA106837 試験では FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、本剤 100/25 µg 群の FF100 µg 群に対する上乗せ効果が示された。

HZA106827 試験及び HZA106837 試験において異なる結果が得られたことから、その要因を考察した。

HZA106827 試験の対象集団は低～中用量の ICS 又は低用量の ICS/LABA で治療中の患者、HZA106837 試験の対象集団は低～高用量の ICS 又は低～中用量の ICS/LABA で治療中の患者であり、両試験では対象集団の喘息の重症度が異なることから、重症度の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性について検討するため、重症度に係る指標として、HZA106827 試験及び HZA106837 試験の前治療の内容及びベースラインにおける FEV<sub>1</sub> 予測値、HZA106837 試験の試験開始前 12 ヶ月以内の増悪回数について部分集団解析を実施したところ、表 58 及び表 59 のとおり、ほとんどの部分集団において本剤 100/25 µg 群が FF 100 µg 群を数値的に上回り、重症度の違いによる有効性評価への影響は示唆されなかった。HZA106827 試験の FEV<sub>1</sub> 予測値に対する割合が 65%以下の部分集団並びに HZA106837 試験の高用量 ICS 単剤及び高用量 ICS/LABA による前治療を受けていた部分集団においては、数値的な VI の上乗せ効果が得られない若しくは小さかったが、当該部分集団の患者数が少なかったことに起因すると考えた。また、HZA106837 試験の部分集団解析において、HZA106827 試験の対象患者と類似する部分集団 (前治療として低～中用量の ICS 単剤又は低用量の ICS/LABA を使用していた部分集団) の有効性についても検討したところ、全体集団と同様の結果であった。

表 58 国際共同 HZA106827 試験における投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値の部分集団解析

		本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群	
前治療 <sup>a)</sup>	低用量の ICS 単剤	最小二乗平均	2.604 (57)	2.587 (59)	2.547 (62)
		変化量の最小二乗平均	0.275 (57)	0.258 (59)	0.218 (62)
		プラセボ群との群間差	0.057 [-0.098, 0.213]	0.041 [-0.113, 0.194]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	0.017 [-0.140, 0.173]		
	中用量の ICS 単剤	最小二乗平均	2.736 (63)	2.662 (62)	2.403 (52)
		変化量の最小二乗平均	0.407 (63)	0.333 (62)	0.074 (52)
		プラセボ群との群間差	0.333 [0.174, 0.491]	0.259 [0.100, 0.417]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	0.074 [-0.076, 0.224]		
	低用量の ICS/LABA	最小二乗平均	2.733 (80)	2.713 (82)	2.588 (79)
		変化量の最小二乗平均	0.404 (80)	0.384 (82)	0.259 (79)
		プラセボ群との群間差	0.145 [0.011, 0.278]	0.125 [-0.008, 0.257]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	0.020 [-0.112, 0.152]		
FEV <sub>1</sub> 予測値に 対する割合 <sup>b)</sup>	65%超	最小二乗平均	2.645 (143)	2.593 (149)	2.481 (141)
		変化量の最小二乗平均	0.316 (143)	0.264 (149)	0.152 (141)
		プラセボ群との群間差	0.164 [0.064, 0.263]	0.111 [0.013, 0.210]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	0.052 [-0.046, 0.150]		
	65%以下	最小二乗平均	2.822 (57)	2.856 (54)	2.641 (52)
		変化量の最小二乗平均	0.494 (57)	0.527 (54)	0.312 (52)
		プラセボ群との群間差	0.181 [0.020, 0.342]	0.214 [0.051, 0.377]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	-0.033 [-0.192, 0.125]		

最小二乗平均 (例数)

- a) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群及び前治療薬と投与群の交互作用を説明変数とした共分散分析モデル  
 b) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群及び%FEV<sub>1</sub> (65%超又は 65%以下) と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル

表 59 HZA106837 試験における投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値の部分集団解析 (ITT)

			投与 12 週後の FEV <sub>1</sub> トラフ値	
			本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群
試験開始前 12 ヶ月以内に発現した増悪の回数 <sup>b)</sup>	1 回	最小二乗平均	2.507 (535)	2.404 (571)
		変化量の最小二乗平均	0.30 (535)	0.202 (571)
		群間差 [95%信頼区間]	0.103 [0.057, 0.148]	
	2 回以上	最小二乗平均	2.472 (439)	2.397 (391)
		変化量の最小二乗平均	0.269 (439)	0.195 (391)
		群間差 [95%信頼区間]	0.074 [0.022, 0.127]	
前治療 <sup>c)</sup>	低用量の ICS 単剤	最小二乗平均	2.511 (168)	2.445 (153)
		変化量の最小二乗平均	0.308 (168)	0.242 (153)
		群間差 [95%信頼区間]	0.066 [-0.018, 0.150]	
	中用量の ICS 単剤	最小二乗平均	2.478 (193)	2.400 (200)
		変化量の最小二乗平均	0.275 (193)	0.197 (200)
		群間差 [95%信頼区間]	0.078 [0.003, 0.154]	
	高用量の ICS 単剤	最小二乗平均	2.649 (31)	2.563 (31)
		変化量の最小二乗平均	0.447 (31)	0.360 (31)
		群間差 [95%信頼区間]	0.087[-0.103, 0.277]	
	低用量の ICS/LABA	最小二乗平均	2.552 (130)	2.431 (137)
		変化量の最小二乗平均	0.349 (130)	0.228 (137)
		群間差 [95%信頼区間]	0.121 [0.030, 0.213]	
	中用量の ICS/LABA	最小二乗平均	2.464 (426)	2.367 (410)
		変化量の最小二乗平均	0.262 (426)	0.164 (410)
		群間差 [95%信頼区間]	0.097 [0.046, 0.149]	
	高用量の ICS/LABA	最小二乗平均	2.409 (26)	2.388 (32)
		変化量の最小二乗平均	0.206 (26)	0.185 (32)
		群間差 [95%信頼区間]	0.021 [-0.176, 0.219]	
FEV <sub>1</sub> 予測値に対する割合 <sup>d)</sup>	65%超	最小二乗平均	2.476 (695)	2.384 (680)
		変化量の最小二乗平均	0.273 (695)	0.182 (680)
		群間差 [95%信頼区間]	0.092 [0.051, 0.132]	
	65%以下	最小二乗平均	2.529 (279)	2.446 (283)
		変化量の最小二乗平均	0.326 (279)	0.243 (283)
		群間差 [95%信頼区間]	0.084 [0.020, 0.147]	

最小二乗平均 (例数)

a) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢及び投与群を共変量とした共分散分析b) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群及び増悪発現回数 (1 回又は 2 回以上) と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデルc) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群及び前治療薬と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデルd) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群及び%FEV<sub>1</sub> (65%超又は 65%以下) と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル

次に HZA106827 試験及び HZA106837 試験におけるベースライン時の肺機能関連因子及び症状関連因子の差異について検討したところ、HZA106827 試験では、他の投与群と比較して FF 100 µg 群でスクリーニング時の気道可逆性の割合 (%) 及び可逆性の絶対値 (mL) が高い傾向が認められた一方で、HZA106837 試験では投与群間で偏りは認められなかった (表 60)。また、HZA106827 試験では、投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、本剤 100/25 µg 群 0.368 L、FF 100 µg 群 0.332 L、プラセボ群 0.196 L であったのに対し、HZA106837 試験における HZA106827 試験の対象患者と類似する部分集団 (前治療として低～中用量の ICS 単剤又は低用量の ICS/LABA を使用していた部分集団) では、本剤 100/25 µg 群 0.304 L、FF 100 µg 群 0.218 L であり、HZA106827 試験における FF 100 µg 群のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められたことから、HZA106827 試験において FF 100 µg 群のスクリーニング時の気道可逆性が他の投与群と比較して高かったことが本剤 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差に影響し、両試験で異なる結果となった可能性があると考えた。

表 60 国際共同 HZA106827 試験及び HZA106837 試験における患者背景

	HZA106827 試験			HZA106837 試験	
	プラセボ群	FF 100 µg 群	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	本剤 100/25 µg 群
スクリーニング時の投与前 FEV <sub>1</sub> (L)	2.277 ± 0.6221	2.174 ± 0.5776	2.227 ± 0.6054	2.101 ± 0.6090	2.114 ± 0.6091
スクリーニング時の FEV <sub>1</sub> 予測値に対する割合(%)	68.47 ± 10.506	67.04 ± 11.362	67.25 ± 11.754	69.0 ± 10.41	68.8 ± 10.62
スクリーニング時の FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合(%)	27.47 ± 18.747	30.66 ± 19.739	27.98 ± 15.977	24.3 ± 12.10	24.4 ± 12.71
スクリーニング時の可逆性の絶対値(mL)	597.6 ± 368.18	641.9 ± 399.91	603.1 ± 346.55	500.0 ± 260.25	499.1 ± 265.44
ベースライン時の投与前 FEV <sub>1</sub> (L)	2.334 ± 0.6257	2.290 ± 0.6165	2.344 ± 0.6420	2.193 ± 0.6402	2.216 ± 0.6430
ベースライン時の FEV <sub>1</sub> 予測値に対する割合(%)	70.20 ± 10.142	70.49 ± 11.011	70.62 ± 11.879	71.9 ± 10.63	72.0 ± 10.70
朝の PEF (L/min)	355.5 ± 112.31	366.3 ± 111.67	361.5 ± 120.43	/	
夜の PEF (L/min)	367.8 ± 110.46	375.0 ± 112.83	370.2 ± 122.70		
24 時間救済薬未使用期間 (%)	14.5 ± 29.89	15.3 ± 29.24	13.4 ± 27.38		
24 時間無症状期間(%)	3.5 ± 12.82	5.8 ± 16.47	5.0 ± 15.21		

平均値±標準偏差

HZA106827 試験について、投与群間で偏りが認められた FEV<sub>1</sub> 可逆性の割合及び可逆性の絶対値別に部分集団解析を実施したところ、表 61 のとおり、可逆性（割合及び絶対値）の高い集団では可逆性の低い集団と比較してプラセボ群を含む全投与群の FEV<sub>1</sub> トラフ値が大きく、ベースラインにおける FEV<sub>1</sub> の可逆性の程度が投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値に影響を及ぼすことが示唆された。FEV<sub>1</sub> 可逆性の割合(%) 又は絶対値(mL) を共変量として追加した解析を実施したところ、表 62 及び表 63 のとおり、FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与後 0~24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値のいずれについても、本剤 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差は、主要解析の共分散分析モデルと比較して大きくなったことから、HZA106827 試験においてスクリーニング時の FEV<sub>1</sub> 可逆性が FF 100 µg 群で高かったことが、有効性評価に影響を及ぼした可能性が示唆された。

表 61 国際共同 HZA106827 試験における投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値の部分集団解析

		本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群	
FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合 <sup>b)</sup>	22%以下	最小二乗平均	2.651 (92)	2.532 (75)	2.442 (100)
		変化量の最小二乗平均	0.321 (92)	0.202 (75)	0.112 (100)
		プラセボとの群間差	0.209 [0.089, 0.330]	0.09 [-0.038, 0.218]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	0.119 [-0.011, 0.249]		
	22%超	最小二乗平均	2.735 (108)	2.74 (126)	2.621 (92)
		変化量の最小二乗平均	0.405 (108)	0.411 (126)	0.292 (92)
		プラセボとの群間差	0.113 [-0.006, 0.232]	0.119 [0.004, 0.234]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	-0.006 [-0.115, 0.104]		
FEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値 <sup>b)</sup>	450 mL 以下	最小二乗平均	2.626 (82)	2.525 (73)	2.371 (81)
		変化量の最小二乗平均	0.296 (82)	0.195 (73)	0.041 (81)
		プラセボとの群間差	0.255 [0.125, 0.385]	0.154 [0.021, 0.288]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	0.101 [-0.033, 0.235]		
	450 mL 超	最小二乗平均	2.746 (118)	2.737 (128)	2.647 (111)
		変化量の最小二乗平均	0.416 (118)	0.407 (128)	0.317 (111)
		プラセボとの群間差	0.099 [-0.012, 0.210]	0.09 [-0.018, 0.198]	
		FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の群間差	0.009 [-0.097, 0.114]		

最小二乗平均 (例数)

a) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

b) ベースライン FEV<sub>1</sub> 値、地域、性別、年齢、投与群及び増悪発現回数 (1 回又は 2 回以上) と投与群との交互作用を説明変数とした共分散分析モデル

表 62 国際共同 HZA106827 試験における投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

		本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
モデルに FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合を共変量として加えた解析	最小二乗平均	2.701 (200)	2.644 (201)	2.543 (192)
	変化量	0.371 (200)	0.314 (201)	0.213 (192)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	0.158 [0.079, 0.237] p<0.001	0.101 [0.022, 0.180] p=0.013	
	FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	0.058 [-0.020, 0.135] p=0.146		
モデルに FEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値を共変量として加えた解析	最小二乗平均	2.703 (200)	2.639 (201)	2.546 (192)
	変化量	0.373 (200)	0.309 (201)	0.216 (192)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup>	0.157 [0.083, 0.230] p<0.001	0.093 [0.019, 0.167] p=0.014	
	FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup>	0.064 [-0.009, 0.136] p=0.087		

最小二乗平均 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別、年齢及び FEV<sub>1</sub> 可逆性の割合を説明変数とした共分散分析モデル

b) 投与群、ベースライン値、地域、性別、年齢及び FEV<sub>1</sub> 可逆性の絶対値を説明変数とした共分散分析モデル

表 63 国際共同 HZA106827 試験における投与 12 週目の投与後 0~24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

		本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
モデルに FEV <sub>1</sub> 可逆性の割合を共変量として加えた解析	最小二乗平均	2.855 (108)	2.706 (105)	2.568 (94)
	変化量	0.522 (108)	0.373 (105)	0.234 (94)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	0.287 [0.178, 0.397] p<0.001	0.139 [0.029, 0.248] p=0.014	
	FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	0.149 [0.042, 0.256] p=0.006		
モデルに FEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値を共変量として加えた解析	最小二乗平均	2.852 (108)	2.700 (105)	2.578 (94)
	変化量	0.519 (108)	0.367 (105)	0.245 (94)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup>	0.274 [0.173, 0.376] p<0.001	0.122 [0.020, 0.224] p=0.019	
	FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup>	0.152 [0.053, 0.251] p=0.003		

最小二乗平均 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別、年齢及び FEV<sub>1</sub> 可逆性の割合を説明変数とした共分散分析モデル

b) 投与群、ベースライン値、地域、性別、年齢及び FEV<sub>1</sub> 可逆性の絶対値を説明変数とした共分散分析モデル

以上のように、FEV<sub>1</sub> に基づく有効性評価については、HZA106827 試験及び HZA106837 試験で異なる結果が得られたものの、HZA106827 試験において、ベースラインの FEV<sub>1</sub> 可逆性に投与群間で偏りが認められたことがその一因と考えられた。また、喘息治療の目標は、症状のコントロール及び維持、並びに増悪リスクを低下させることとされており (GINA 2011、喘息予防・管理ガイドライン 2009)、HZA106827 試験において、副次評価項目若しくはその他の有効性評価項目である朝及び夜の PEF、24 時間救済薬未使用期間、24 時間無症状期間について、いずれも本剤 100/25 µg 群が FF 100 µg 群を上回ったこと (表 64)、さらに、HZA106837 試験において、主要評価項目である最初の重度の喘息増悪までの期間について、本剤 100/25 µg 群と FF 100 µg の対比較において統計学的に有意な差が認められたこと (<提出された資料の概略>の項参照) を踏まえると、FF 100 µg に対して VI の臨床的に意義のある上乘せ効果が示されたと考える。

表 64 投与 1~12 週目の朝及び夜の PEF、24 時間救済薬未使用期間、24 時間無症状期間 (ITT 集団)

		本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
朝の PEF	ベースライン	361.5 ± 120.43 (201)	366.3 ± 111.67 (205)	355.5 ± 112.31 (203)
	投与 1~12 週後	394.1 ± 116.40 (201)	383.0 ± 107.61 (204)	356.9 ± 106.77 (203)
	最小二乗平均 <sup>a)</sup>	394.0 (201)	379.4 (204)	360.7 (203)
夜の PEF	ベースライン	370.2 ± 122.70 (201)	375.0 ± 112.83 (205)	367.8 ± 110.46 (203)
	投与 1~12 週後	396.6 ± 117.32 (201)	388.0 ± 107.29 (204)	367.6 ± 105.85 (202)
	最小二乗平均 <sup>a)</sup>	397.6 (201)	385.3 (204)	369.4 (202)
24 時間救済薬未使用期間	ベースライン	13.4 ± 27.38(201)	15.3 ± 29.24 (205)	14.5 ± 29.89 (203)
	投与 1~12 週後	50.9 ± 37.84 (201)	40.9 ± 37.90 (204)	32.8 ± 36.92 (202)
	変化量	37.5 ± 37.58 (201)	25.5 ± 33.10 (204)	18.3 ± 34.52 (202)
	変化量の最小二乗平均 <sup>a)</sup>	37.1 (201)	26.5 (204)	17.8 (202)
24 時間無症状期間	ベースライン	5.0 ± 15.21 (201)	5.8 ± 16.47 (205)	3.5 ± 12.82 (203)
	投与 1~12 週後	37.5 ± 36.29 (201)	25.2 ± 32.63 (204)	19.1 ± 28.67 (202)
	変化量	32.5 ± 36.36 (201)	19.5 ± 30.01 (204)	15.6 ± 29.92 (202)
	変化量の最小二乗平均 <sup>a)</sup>	32.5 (201)	20.4 (204)	14.6 (202)

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、地域、性別、年齢及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

本邦における喘息の長期管理薬の有効性評価においては FEV<sub>1</sub> トラフ値に基づく評価を最も重視しており、ICS/LABA 配合剤の有効性評価においては、FEV<sub>1</sub> トラフ値に基づき、喘息治療の基本である ICS に対する LABA の上乗せ効果が示されることが重要であると考えられる。本剤 100/25 µg の有効性について、FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与後 FEV<sub>1</sub> 加重平均値が複合主要評価項目とされた国際共同 HZA106827 試験において、FF 100 µg に対する VI 25 µg の上乗せ効果が示されなかったものの、国際共同 HZA106837 試験においては、副次評価項目ではあるが、十分な検出力を有する症例数が設定され、検定の多重性も考慮された解析計画の下、FEV<sub>1</sub> トラフ値について FF 100 µg に対する VI 25 µg の上乗せ効果が示されていること、FEV<sub>1</sub> トラフ値の評価において、HZA106827 試験と HZA106837 試験で異なる結果が得られたことについて、HZA106827 試験においてベースラインの FEV<sub>1</sub> 可逆性に投与群間で偏りが認められたことが一因である可能性が示されていること、HZA106827 試験において、FEV<sub>1</sub> と同様の肺機能指標である PEF を含む副次評価項目等について、本剤 100/25 µg 群の改善効果は FF 100 µg 群を上回ることが示されていることを勘案すると、HZA106827 試験及び HZA106837 試験の総合的な評価として、本剤 100/25 µg の FF 100 µg に対する上乗せ効果は期待できると評価することは可能と考える。また、海外第Ⅲ相試験 (HZA113091 試験) において、投与 24 週後における本剤 100/25 µg の FEV<sub>1</sub> トラフ値は、既存の FP/SALM 250/50 µg とおおむね同様であることが示されていることから (<提出された資料の概略>の項参照)、本剤 100/25 µg の有効性は支持されるものと考えられる。

また、FF の海外用量設定試験 (FFA109685 試験) において、重症度の高い部分集団においては FF 200 µg の改善効果が FF 100 µg を上回る傾向が認められている (「(1) 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について」の項参照) こと、重症度の高い喘息患者を対象とした国際共同 HZA106829 試験において、本剤 200/25 µg 群の FF 200 µg 群に対する優越性が検証されたことを踏まえると、症状に応じて本剤 200/25 µg に増量した場合の有効性も期待できると考える。

以上の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。

## 2) 全体集団と日本人集団の結果の一貫性について

申請者は、日本人を含む国際共同試験 (HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験) における全体集団と日本人集団の結果の一貫性について、以下のように説明している。

国際共同試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験）について、FEV<sub>1</sub>トラフ値の全体集団及び日本人集団の結果は<提出された資料の概略>に記載のとおり、いずれの試験においても日本人集団では全体集団に比べて各投与群の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量が低い傾向が認められたが、全体として日本人集団の結果は全体集団の結果とおおむね一致していた。日本人集団で各投与群の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量が低い傾向が認められた要因として、日本人集団では全体集団と比較してベースライン時の FEV<sub>1</sub> 値が低い（全体集団 2.153～2.323 L、日本人集団 1.842～2.045 L）及びスクリーニング時の FEV<sub>1</sub> 可逆性の絶対値が低い（全体集団 499.6～614.2 L、日本人集団 433.2～487.5 L）傾向が認められており、このことが全体集団及び日本人集団の有効性評価に影響を及ぼした可能性があると考えられたものの、当該試験のベースライン時の FEV<sub>1</sub> 値又は FEV<sub>1</sub> 可逆性の絶対値を共変量とした群間比較結果は表 65 及び表 66 のとおりであり、いずれも全体集団と日本人集団で類似性が認められた。

表 65 国際共同 HZA106827 試験における投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	全体集団			日本人集団		
	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
変化量	0.368(200)	0.332(203)	0.196(193)	0.289(15)	0.237(16)	0.047(18)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	0.172 [0.087, 0.258] p<0.001	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002		0.242 [-0.009, 0.493]	0.190 [-0.057, 0.437]	
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>	0.036 [-0.048, 0.120] p=0.405			0.052 [-0.205, 0.309]		

最小二乗平均 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

表 66 国際共同 HZA106827 試験における投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	全体集団			日本人集団		
	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
変化量	0.373 (201)	0.309 (205)	0.216 (203)	0.307 (15)	0.201 (16)	0.065 (18)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>	0.157 [0.083, 0.230] p<0.001	0.093 [0.019, 0.167] p=0.014		0.242 [0.014, 0.469]	0.136 [-0.090, 0.362]	
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>	0.064 [-0.009, 0.136] p=0.087			0.106 [-0.130, 0.341]		

最小二乗平均 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、地域、性別、年齢及び FEV<sub>1</sub> 可逆性の絶対値を説明変数とした共分散分析モデル

また、上記以外の患者背景については、日本人集団では全体集団と比較して身長が低い（全体集団 164.1～168.0 cm、日本人集団 159.8～163.2 cm）、体重が低い（全体集団 74.24～79.90 kg、日本人集団 61.57～63.08 kg）及び喘息の罹病期間が長い（全体集団 12.11～15.54 年、日本人集団 16.29～17.22 年）傾向が認められたが、いずれも大きな相違ではなかったこと、その他の患者背景については全体集団と日本人集団で同程度若しくは試験間で一貫性のない軽微な相違であったことから、有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

以上より、国際共同試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験）における全体集団と日本人集団の結果の一貫性は示されていると考える。

機構は、以上の説明を了承し、国際共同試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験）成績に基づき、日本人喘息患者における本剤の有効性は期待できると評価することは可能であると考える。

### (3) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、喘息患者対象試験 11 試験<sup>73</sup>を併合したデータ（以下、国内外喘息併合データ）に基づき、以下のように説明している。

国内外喘息併合データにおける有害事象発現率は、プラセボ群 27%（184/680 例）、本剤 100/25 µg 群 58%（857/1467 例）、本剤 200/25 µg 群 54%（247/455 例）、FF 100 µg 群 55%（842/1544 例）、FF 200 µg 群 37%（181/489 例）、プラセボ+ICS 群 39%（84/218 例）、VI 25µg+ICS 群 36%（78/216 例）であり、主な事象は表 67 のとおりであった。発現頻度が高かった主な事象は、頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎及び口腔咽頭痛等であった。

表 67 国内外併合データにおいていずれかの群で 3%以上認められた有害事象

	プラセボ群 (680 例)	本剤 100/25 µg 群 (1467 例)	本剤 200/25 µg 群 (455 例)	FF 100 µg 群 (1544 例)	FF 200 µg 群 (489 例)	プラセボ +ICS 群 (218 例)	VI 25 µg +ICS 群 (216 例)
頭痛	44 (6)	252 (17)	55 (12)	216 (14)	29 (6)	13 (6)	17 (8)
鼻咽頭炎	35 (5)	202 (14)	45 (10)	167 (11)	38 (8)	16 (7)	9 (4)
上気道感染	10 (1)	110 (7)	32 (7)	109 (7)	8 (2)	10 (5)	4 (2)
気管支炎	13 (2)	67 (5)	16 (4)	84 (5)	7 (1)	0	0
口腔咽頭痛	7 (1)	53 (4)	16 (4)	68 (4)	14 (3)	8 (4)	7 (3)
咳嗽	8 (1)	64 (4)	14 (3)	68 (4)	10 (2)	1 (<1)	0
副鼻腔炎	5 (<1)	54 (4)	7 (2)	45 (3)	10 (2)	3 (1)	0
背部痛	2 (<1)	51 (3)	17 (4)	48 (3)	7 (1)	1 (<1)	2 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)	51 (3)	8 (2)	40 (3)	9 (2)	3 (1)	1 (<1)
咽頭炎	8 (1)	37 (3)	8 (2)	48 (3)	4 (<1)	3 (1)	2 (<1)
発声障害	4 (<1)	38 (3)	13 (3)	21 (1)	8 (2)	4 (2)	0
アレルギー性鼻炎	5 (<1)	49 (3)	5 (1)	27 (2)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
上腹部痛	3 (<1)	44 (3)	12 (3)	28 (2)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)
発熱	1 (<1)	33 (2)	16 (4)	22 (1)	5 (1)	1 (<1)	5 (2)
口腔カンジダ症	0	24 (2)	15 (3)	17 (1)	5 (1)	0	0
期外収縮	0	5 (<1)	15 (3)	0	0	0	0

例数 (%)

また、日本人及び韓国人を含む臨床試験 6 試験<sup>74</sup>を併合したデータ（以下、ESA併合データ）における、日本人集団及び全被験者集団における有害事象の概要については表 68 のとおりであった。日本人における実薬投与群では、全被験者集団の同じ投与群に比べて、有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたが、プラセボ群でも同様な傾向が認められた。日本人集団で比較的好く見られた有害事象は鼻咽頭炎、頭痛、気管支炎、上気道感染であり、全被験者集団においても同様であった。日本人長期投与試験併合データにおける有害事象発現率は、本剤 100/25 µg 群 90%（83/92 例）、本剤 200/25 µg 群 92%（86/93 例）、FF 100 µg 群 83%（100/120 例）であり、主な事象は鼻咽頭炎（本剤 100/25 µg 群 60% < 55/92 例 >、本剤 200/25 µg 群 61% < 57/93 例 >、FF 100 µg 群 48% < 57/120 例 >）、気管支炎（本剤 100/25 µg 群 12% <

<sup>73</sup> FFA109684、FFA109685、FFA109687、B2C109575、HZA106827、HZA106829、FFA112059、B2C112060、HZA106837、HZA106839 及び HZA106851 試験。

<sup>74</sup> HZA106827、HZA106829、HZA106837、B2C109575、FFA109685 及び FFA109687 試験

11/92 例>、本剤 200/25 µg群 19%<18/93 例>、FF 100 µg群 13%<15/120 例>）、咽頭炎（本剤 100/25 µg 群 8%<7/92 例>、本剤 200/25 µg群 13%<12/93 例>、FF 100 µg群 11%<13/120 例>）等であった。

表 68 ESA 併合データにおける有害事象の概要

		プラセボ 群 (404 例)	本剤 100/25 µg 群 (1210 例)	本剤 200/25 µg 群 (197 例)	FF 100 µg 群 (1430 例)	FF 200 µg 群 (390 例)	プラセボ +ICS 群 (102 例)	VI 25 µg +ICS 群 (101 例)
全 集 団	すべての有害事象	99 (25)	695 (57)	92 (47)	782 (55)	150 (38)	37 (36)	23 (23)
	治験薬と関連が ある有害事象	6 (1)	83 (7)	17 (9)	91 (6)	19 (5)	7 (7)	3 (3)
	治験中止又は 治験薬投与中止に 至った有害事象	1 (<1)	18 (1)	7 (4)	23 (2)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)
	死亡以外の重篤な 有害事象	0	40 (3)	6 (3)	30 (2)	1 (<1)	0	0
	死亡に至った 有害事象	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
		プラセボ 群 (19 例)	本剤 100/25 µg 群 (47 例)	本剤 200/25 µg 群 (14 例)	FF 100 µg 群 (46 例)	FF 200 µg 群 (11 例)	プラセボ +ICS 群	VI 25 µg +ICS 群
日 本 人 集 団	すべての有害事象	9 (47)	37 (79)	9 (64)	31 (67)	10 (91)		
	治験薬と関連が ある有害事象	0	4 (9)	3 (21)	0 (0)	1 (9)		
	治験中止又は 治験薬投与中止に 至った有害事象	0	3 (6)	1 (7)	2 (4)	1 (9)		
	死亡以外の重篤な 有害事象	0	1 (2)	0	1 (2)	0		
	死亡に至った 有害事象	0	0 (0)	0	0 (0)	0		

なお、COPD患者対象試験 7 試験<sup>75</sup>を併合したデータ（以下、国内外COPD併合データ）に基づく安全性の概要は以下のとおりであった。

国内外 COPD 併合データにおける有害事象発現率は、本剤 50/25 µg 群 70% (738/1060 例)、本剤 100/25 µg 群 66% (828/1249 例)、本剤 200/25 µg 群 69% (718/1047 例)、VI 25 µg 群 61% (804/1327 例)、FF 100 µg 群 49% (201/410 例)、FF 200 µg 群 47% (96/203 例)、プラセボ群 42% (244/584 例) であり、主な事象は表 69 のとおりであった。発現頻度が高かった主な事象は、鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染、口腔カンジダ症等であった。

<sup>75</sup> HZC112206、HZC112207、HZC102871、HZC102970、HZC110946、HZC111348 及び B2C111045 試験

表 69 国内外 COPD 併合データにおいていずれかの群で 3%以上認められた有害事象

	本剤 50/25 µg 群 (1060 例)	本剤 100/25 µg 群 (1249 例)	本剤 200/25 µg 群 (1047 例)	VI 25 µg 群 (1327 例)	FF 100 µg 群 (410 例)	FF 200 µg 群 (203 例)	プラセボ群 (584 例)
鼻咽頭炎	126 (12)	163 (13)	171 (16)	154 (12)	32 (8)	20 (10)	37 (6)
頭痛	74 (7)	86 (7)	82 (8)	99 (7)	30 (7)	11 (5)	31 (5)
上気道感染	100 (9)	120 (10)	82 (8)	98 (7)	16 (4)	5 (2)	14 (2)
口腔カンジダ症	86 (8)	85 (7)	80 (8)	55 (4)	7 (2)	5 (2)	3 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	53 (5)	65 (5)	58 (6)	64 (5)	2 (<1)	2 (<1)	8 (1)
背部痛	47 (4)	64 (5)	39 (4)	65 (5)	6 (1)	2 (<1)	12 (2)
副鼻腔炎	49 (5)	49 (4)	42 (4)	43 (3)	9 (2)	1 (<1)	4 (<1)
肺炎	49 (5)	53 (4)	49 (5)	30 (2)	5 (1)	3 (1)	3 (<1)
気管支炎	41 (4)	44 (4)	48 (5)	45 (3)	6 (1)	3 (1)	3 (<1)
咳嗽	38 (4)	38 (3)	35 (3)	38 (3)	5 (1)	0	9 (2)
口腔咽頭痛	32 (3)	34 (3)	42 (4)	36 (3)	6 (1)	4 (2)	6 (1)
高血圧	30 (3)	33 (3)	29 (3)	25 (2)	7 (2)	7 (3)	7 (1)
関節痛	20 (2)	39 (3)	28 (3)	35 (3)	8 (2)	2 (<1)	2 (<1)
インフルエンザ	28 (3)	31 (2)	33 (3)	31 (2)	3 (<1)	3 (1)	1 (<1)
下痢	23 (2)	25 (2)	33 (3)	26 (2)	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
咽頭炎	19 (2)	29 (2)	31 (3)	28 (2)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)
中咽頭カンジダ症	39 (4)	27 (2)	15 (1)	8 (<1)	4 (<1)	7 (3)	5 (<1)
尿路感染	25 (2)	21 (2)	29 (3)	17 (1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)

例数 (%)

### 1) FF に関連する有害事象について

申請者は、ステロイド関連の注目すべき有害事象<sup>76</sup>の発現状況について、以下のように説明している。国内外喘息併合データにおけるステロイド関連の注目すべき有害事象の発現率は表 70 のとおりであり、主に認められた事象は局所性ステロイド作用並びに肺炎及び下気道感染に関するものであった。

表 70 国内外喘息併合データにおけるステロイド関連の注目すべき有害事象

	本剤 100/25 µg 群 (1467 例)	本剤 200/25 µg 群 (455 例)	FF 100 µg 群 (1544 例)	FF 200 µg 群 (489 例)	FP 200 µg 群 (102 例)	FP 500 µg 群 (214 例)	FP 1000 µg 群 (405 例)	プラセボ群 (680 例)
骨障害	18 (1)	3 (<1)	21 (1)	1 (<1)	0	0	5 (1)	0
グルコースへの作用	6 (<1)	4 (<1)	8 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
局所性ステロイド作用	118 (8)	52 (11)	117 (8)	33 (7)	4 (4)	18 (8)	40 (10)	11 (2)
眼障害	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
肺炎及び下気道感染	86 (6)	21 (5)	109 (7)	12 (2)	2 (2)	5 (2)	12 (3)	14 (2)
下気道感染	76 (5)	18 (4)	100 (6)	9 (2)	2 (2)	5 (2)	12 (3)	13 (2)
肺炎	12 (<1)	5 (1)	9 (<1)	3 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
全身性ステロイド作用	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

#### ① 肺炎について

機構は、国内外喘息併合データにおいて、FP 投与群における肺炎の発現率は高用量でもプラセボ群とほぼ同程度である一方で、本剤並びに FF 高用量投与群では肺炎の発現率がプラセボ群、FP 群及び FF 低用量群と比較して高い傾向が認められていること、また、国内外 COPD 併合データにおいて、肺炎及

<sup>76</sup> 骨障害 (骨密度減少、骨折、骨粗鬆症等)、グルコースへの作用 (血中ブドウ糖増加、糖尿病等)、局所性ステロイド作用 (中咽頭カンジダ症、発声障害等)、眼障害 (白内障、緑内障、水晶体混濁等)、肺炎及び下気道感染、全身性ステロイド作用 (アジソン病、副腎機能不全、血中コルチゾール減少、クッシング症候群等)

び重篤な肺炎の発現率が本剤の用量依存的に増加する傾向が認められていること（表 72）を踏まえ、肺炎が発現した症例に共通する背景因子がないか検討するとともに、喘息患者における ICS と肺炎との関連についての公表文献等による最新の知見も踏まえた上で、本剤投与時の肺炎の発現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。

喘息患者対象試験 14 試験<sup>77</sup>を併合したデータにおいて、暴露期間で調整した肺炎及び重篤な肺炎の発現率は表 71 のとおりであり、いずれの群においても 95%信頼区間幅が広く、プラセボ群を含むすべての投与群で重複していた。死亡に至った肺炎の発現は、FF 100 µg 群の 1 例のみであった。

表 71 喘息患者対象 14 試験における肺炎及び重篤な肺炎の発現率

	プラセボ群 (941 例)	本剤 100/25 µg 群 (1870 例)	本剤 200/25 µg 群 (455 例)	FF 100 µg 群 (1544 例)	FF 200 µg 群 (633 例)	FP 200 µg 群 (145 例)	FP 500 µg 群 (214 例)	FP 500 µg BD 群 (405 例)
全被験者の人・年	141.8	1429.3	271.3	1127.5	139.5	20.8	60.3	178.3
肺炎								
発現例数 (%) [95%信頼区間]	1 (0.1) [0.0, 0.6]	12 (0.6) [0.3, 1.1]	5 (1.1) [0.4, 2.5]	9 (0.6) [0.3, 1.1]	3 (0.5) [0.1, 1.4]	0 [NC, 2.5]	0 [NC, 1.7]	1 (0.2) [0.0, 1.4]
1000 人・年あたりの 発現頻度 [95%信頼区間]	7.1 [0.2, 39.2]	8.4 [4.3, 14.6]	18.4 [6.0, 42.7]	8.0 [3.7, 15.1]	21.5 [4.4, 62.6]	0 [NC, 175.2]	0 [NC, 60.7]	5.6 [0.1, 31.1]
発現件数	1	12	5	9	3	0	0	1
重篤な肺炎								
発現例数 (%) [95%信頼区間]	0 [NC, 0.4]	4 (0.2) [0.1, 0.5]	1 (0.2) [0.0, 1.2]	5 (0.3) [0.1, 0.8]	1 (0.2) [0.0, 0.9]	0 [NC, 2.5]	0 [NC, 1.7]	1 (0.2) [0.0, 1.4]
1000 人・年あたりの 発現頻度 [95%信頼区間]	0 [NC, 26.0]	2.8 [0.8, 7.2]	3.7 [0.1, 20.4]	4.4 [1.4, 10.3]	7.2 [0.2, 39.8]	0 [NC, 175.2]	0 [NC, 60.7]	5.6 [0.1, 31.1]
発現件数	0	4	1	5	1	0	0	1

NC：算出不可

また、国内外 COPD 併合データにおける肺炎及び重篤な肺炎の発現率は表 72 のとおりであり、本剤群の肺炎の発現率は VI 群、FF 群及びプラセボ群よりも高い傾向が認められた。この結果は、他の試験と比べて肺炎のリスクが高い可能性がある 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の併合データにおいて、肺炎の発現例数が多かった（本剤 50/25 µg 群 6% < 48/820 例 >、本剤 100/25 µg 群 6% < 51/806 例 >、本剤 200/25 µg 群 7% < 55/811 例 >、VI 25 µg 群 3% < 27/818 例 >）ことに影響されていると考えられた。死亡に至った肺炎も全例が 1 年間の増悪試験において認められたものであった。

<sup>77</sup> B2C109575、B2C112060、FFA109684、FFA109685、FFA109687、FFA112059、FA112202、HZA106827、HZA106829、HZA106837、HZA106839、HZA106851、HZA113091 及び HZA113310 試験

表 72 国内外 COPD 併合データにおける肺炎の発現状況

	プラセボ 群 (584 例)	本剤 50/25 µg 群 (1060 例)	本剤 100/25 µg 群 (1249 例)	本剤 200/25 µg 群 (1047 例)	VI 25 µg 群 (1327 例)	FF 100 µg 群 (410 例)	FF 200 µg 群 (203 例)
肺炎							
発現例数 (%) [95%信頼区間]	3 (<1) [0.1, 1.5]	51 (5) [3.6, 6.3]	57 (5) [3.5, 5.9]	59 (6) [4.3, 7.2]	34 (3) [1.8, 3.6]	6 (1) [0.5, 3.2]	3 (1) [0.3, 4.3]
暴露量で調整した発現 例数 (例/1000 人・年) [95%信頼区間]	18.0 [3.7, 52.5]	66.4 [49.7, 86.6]	68.2 [51.9, 87.7]	76.7 [58.8, 98.1]	41.0 [28.5, 57.0]	38.2 [14.1, 82.4]	37.6 [7.8, 108.5]
重篤な肺炎							
発現例数 (%) [95%信頼区間]	1 (<1) [0.0, 1.0]	25 (2) [1.5, 3.5]	26 (2) [1.4, 3.0]	26 (2) [1.6, 3.6]	13 (<1) [0.5, 1.7]	3 (<1) [0.2, 2.1]	2 (<1) [0.1, 3.5]
暴露量で調整した発現 例数 (例/1000 人・年) [95%信頼区間]	6.0 [0.2, 33.4]	32.5 [21.1, 47.8]	31.1 [20.4, 45.3]	33.8 [22.2, 49.2]	15.7 [8.4, 26.7]	19.1 [3.9, 55.4]	25.1 [3.0, 89.5]
死亡に至った肺炎							
発現例数 (%) [95%信頼区間]	0 [NC, 0.6]	0 [NC, 0.3]	1 (<1) [0.0, 0.4]	6 (<1) [0.2, 1.2]	0 [NC, 0.3]	0 [NC, 0.9]	0 [NC, 1.8]
暴露量で調整した発現 例数 (例/1000 人・年) [95%信頼区間]	0 [NC, 22.1]	0 [NC, 4.8]	1.2 [0.0, 6.6]	7.8 [2.9, 16.9]	0 [NC, 4.4]	0 [NC, 23.4]	0 [NC, 45.9]

NC: 算出不可

肺炎はCOPD患者によくみられる事象であり、COPD患者に対するICSの使用により肺炎のリスクが上昇することが臨床試験のメタアナリシス等において示唆されている (Drummond MB et al. *JAMA*. 300: 2407-2416, 2008、Spencer S et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011) が、COPD患者対象で対照群として既存のICS/LABA (FP/SALM) 群を設定した3試験<sup>78</sup>の併合データにおける肺炎の発現率は、本剤 100/25 µg 群 1%未満 (5/785 例)、FP/SALM 250/50 1日2回群 0% (0/511 例)、FP/SALM 500/50 1日2回群 1%未満 (2/262 例)であり、試験期間が12週間であること等により明確な結論を導くことは困難であるものの、本剤群とFP/SALM群で肺炎の発現リスクの違いは示唆されなかった。本剤とFP/SALMの肺炎リスクをそれぞれの1年間の増悪試験に基づき間接的に比較した場合においても、肺炎の発現率は本剤 50/25 µg 群 6% (48/820 例)、本剤 100/25 µg 群 6% (51/806 例)、本剤 200/25 µg 群 7% (55/811 例)、VI 25 µg 群 3% (27/818 例)、FP/SALM 250/50 1日2回群 7% (55/788 例)、SALM 50 1日2回群 3.2% (25/791 例)であり、本剤とFP/SALMで発現率は同程度であった。

さらに、COPD患者対象の国内長期投与試験 (HZC114156 試験) における肺炎の発現率は本剤 100/25 µg 群 10% (6/60 例)、本剤 200/25 µg 群 15% (19/127 例)であったが、この発現率はFP/SALMの海外長期投与試験 (SCO100648 試験) におけるFP/SALM 500/50 1日2回群の発現率 (18% < 22/122 例 >) と同程度であったことから、日本人COPD患者についても本剤投与時の肺炎の発現リスクは類薬と同程度であると考えられる。

一方、喘息患者においては肺炎とICS/LABAの関連は確立されたものではなく、喘息患者対象試験14試験併合データにおいてもCOPDのデータとは異なり肺炎と本剤投与の関連は示唆されていない。本剤で報告された肺炎の大部分は、本剤 100/25 µg 群及びFF 100 µg 群が設定された長期の国際共同試験 (HZA106837 試験) で認められ、上記の14試験併合データの本剤 100/25 µg 群 12 例中 11 例、FF 100 µg 群 9 例のすべてが当該試験で認められた。重篤な肺炎についても、14試験併合データの本剤 100/25 µg

<sup>78</sup> HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験

群 4 例、FF 100 µg 群 5 例の全例が当該試験で報告されたものであった。喘息は、他の因子とは独立して肺炎のリスクの上昇に関連することが知られており (Almirall JBI et al. *Eur Respir J.* 31: 1274-1284, 2008, Aspa J et al. *Infect Dis Clin Pract.* 16: 368-375, 2008, Farr BM et al. *Respir Med.* 94: 954-963, 2000)、コントロール不良な喘息を有する患者や FEV<sub>1</sub> 予測値が低い患者でさらに肺炎リスクは上昇することが報告されている (Klemets T et al. *Thorax.* 65: 698-702, 2010, O'Byrne PM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: 589-595, 2011) ことを踏まえると、国際共同試験 (HZA106837 試験) において肺炎の報告が多く認められた要因として、当該試験では主要評価項目を最初の重度の喘息増悪までの期間と設定していたため、喘息増悪リスクのある患者が組み入れられたことによる可能性が考えられた。併合データにおける本剤 200/25 µg 群の肺炎の発現率が数値的に高くなっていることについても、肺炎のリスク増加が認められる重症度が高い喘息を有する患者が投与対象となっていたことが要因と考える。また、本剤 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群が設定され 1 年間投与された海外長期投与試験 (HZA106839 試験) において、本剤 200/25 µg 群での肺炎の発現数 (4 例、2%) は、本剤 100/25 µg 群 (1 例、<1%) 及び FP 500 µg 1 日 2 回群 (1 例、1%) と比べて多かったものの、本剤群における肺炎は FP 群の 1 例を除きすべて非重篤であったことから、長期投与と肺炎の発現にも関連性は認められていないと考える。

喘息患者対象で対照群として FP/SALM 群が設定された試験は海外 HZA113091 試験のみであるが、当該試験において本剤 100/25 µg 群では肺炎の発現は認められず、FP/SALM 群の発現率は 0.5% (2/403 例) であった。さらに、喘息患者対象の国内長期投与試験 (HZA113989 試験) における肺炎の発現率は本剤 100/25 µg 群 5% (3/60 例)、本剤 200/25 µg 群 4% (4/93 例)、FF 100 µg 群 1% (1/90 例) であったが、この発現率は FP/SALM の国内長期投与試験における肺炎 NOS (PT) の発現率 (4%) と同程度であった。

喘息患者に対しプラセボ、ブデソニド又は FP を投与し ICS と肺炎リスクの関連性を検討した複数試験の大規模メタアナリシス (O'Byrne PM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: 589-595, 2011) において、1000 人・年当たりの肺炎の発現頻度はプラセボ群 19.3、ブデソニド群 18.1、FP 群 17.1 と報告されており、本剤群の暴露期間で調整した肺炎の発現頻度 (表 71) と大きくは異ならなかったと報告されていることから、本剤の喘息患者を対象とした臨床試験における肺炎の発現頻度は、通常の喘息患者集団における自然発生による発現頻度を反映している可能性が考えられ、日本人喘息患者を含め、FF 又は本剤投与と肺炎の発現リスクに明確な関連はないと考える。

機構は、本剤の肺炎リスクについて、以下のように考える。

ICS 投与時の肺炎のリスクについては、特に COPD 患者に対する投与におけるリスクとして知られており、本剤についても、国内外 COPD 併合データにおいて肺炎及び重篤な肺炎の発現率が本剤の用量依存的に増加する傾向が認められている (表 72)。さらに、喘息患者対象試験 14 試験を併合したデータにおいても、特に本剤 200/25 µg 群及び FF 200 µg 群で、暴露量当たりの肺炎の発現率が高い傾向が認められていること (表 71)、1 年以上の長期投与を実施した国内外臨床試験の比較において、下気道感染の発現率が日本人患者で高い傾向がある (表 73) ことを踏まえると、日本人喘息患者では本剤投与時の肺炎リスクがさらに高まる可能性も否定できないと考えることから、本剤を喘息患者に対して投与する場合においても肺炎の発現には特に留意する必要があると考える。特に本剤高用量投与時及び長期投与時の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査において、肺炎の発現状況を引き続き検討するとともに、リスク因子等について情報が得られた場合には、臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

## ② 副腎皮質機能、骨及び眼障害等について

申請者は、本剤投与時の FF による視床下部一下垂体-副腎皮質機能 (HPA-axis) への影響、骨障害及び眼障害の発現状況について、FP との比較も含め以下のように説明している。

### a) HPA-axis への影響について

日本人又は韓国人を含み、尿中コルチゾール値の解析が可能な臨床試験 4 試験の併合解析 (尿中コルチゾール値併合解析) において、投与終了時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する比 (幾何平均 $\lt CV\% \gt$ ) は、全体集団で FF 100  $\mu\text{g}$  群 0.97 (103)、FF 200  $\mu\text{g}$  群 0.93 (119)、プラセボ群 1.03 (105)、日本人及び韓国人集団で FF 100  $\mu\text{g}$  群 0.94 (60)、FF 200  $\mu\text{g}$  群 0.76 (82)、プラセボ群 1.05 (72) であり、FF 200  $\mu\text{g}$  投与時では日本人及び韓国人集団で全体集団と比べて 24 時間尿中コルチゾール排泄量がさらに低下する傾向が認められたが、FF 200  $\mu\text{g}$  群におけるベースライン及び投与終了時の尿中コルチゾール排泄量の範囲は、全体集団でベースライン 4.3~464 nmol/日、投与終了時 4.6~372 nmol/日、日本人及び韓国人集団でベースライン 27.0~153 nmol/日、投与終了時 9.2~167 nmol/日であり、いずれの集団においても臨床的に問題となる低下ではないと考えられた。また、国内外喘息併合データにおいて、HPA-axis への影響に関連する有害事象は、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群で 1 例 (血清コルチゾール値減少) 認められたのみであり、FF 200  $\mu\text{g}$ /日が HPA-axis 機能に対して臨床的に問題となる影響を及ぼすリスクは低いと考える。

日本人患者に対する長期投与時の HPA-axis への影響については、国内長期投与試験 (HZA113989 試験) において、投与 52 週後の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量 (幾何平均 $\lt CV\% \gt$ ) は、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 0.8956 (48.231)、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群 1.0802 (73.912)、FF 100 群 0.8190 (41.301) であり、FF 100  $\mu\text{g}$  群ではベースラインから約 20%の減少が認められたものの、本剤群では尿中コルチゾール排泄量の大きな減少は認められなかった。また、当該試験において、HPA-axis への影響に関連する有害事象は、尿中コルチゾール値減少が本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群で 1 例、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群で 3 例認められたのみであり、本剤を日本人集団に長期投与した場合においても HPA-axis 機能に対して臨床的に問題となる影響を及ぼすリスクは低いと考える。

### b) 骨障害について

国内外喘息併合データにおいて、暴露期間で調整した骨障害の発現率 (1000 人・年当たり) は、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 14.4、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群 11.1、FF 100  $\mu\text{g}$  群 18.6、FF 200  $\mu\text{g}$  群 8.5、FP 500  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与群 28 であり、プラセボ群、FP 100  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与群及び FP 250  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与群では 0 であった。

本剤で報告された骨障害の大部分は長期の国際共同試験 (HZA106837 試験) で認められ、国内外喘息併合データの本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 18 件中 12 件、FF 100  $\mu\text{g}$  群の 21 件中 19 件が当該試験で報告されたものであった。FP を対照群として設定した海外長期投与試験 (HZA106839 試験) において、骨障害の発現率は本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 2% (5/201 例)、FP 500  $\mu\text{g}$  1 日 2 回群 1% (1/100 例) であったこと、同じく FP 群を設定した国際共同試験 (HZA106829 試験) においては、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群 1% (2/197 例)、FF 200  $\mu\text{g}$  群 $\lt 1\%$  (1/194 例)、FP 500  $\mu\text{g}$  1 日 2 回群 2% (4/195 例) であったこと、さらに、FP/SALM を対照群として設定した海外 HZA113091 試験においては、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 $\lt 1\%$  (1/403 例)、FP/SALM 群 1% (5/403 例) であったことから、喘息患者対象の臨床試験における FF 群及び本剤群の骨障害の発現頻度は、FP 群と比較して高い頻度ではなかったと考えており、国内外喘息併合データで認められた少数の有害事象

は、喘息患者集団における自然発生による発現頻度を反映したものと考えられた。また、骨障害の大部分が長期の国際共同試験（HZA106837 試験）で認められたこと以外に、患者集団又は個々の症例の背景因子が骨障害の発現と関連する傾向は認められなかった。

### c) 眼障害について

国内外喘息併合データにおいて、暴露期間で調整した眼障害の発現率（1000 人・年当たり）は、本剤 100/25 µg 群 2.4、本剤 200/25 µg 群 7.4、FF 100 µg 群 4.4、FP 500 µg 1 日 2 回投与群 5.6 であり、プラセボ群、FF 200 µg 群、FP 100 µg 1 日 2 回投与群及び FP 250 µg 1 日 2 回投与群では 0 であった。

本剤で報告された眼障害の大部分は、長期の国際共同試験（HZA106837 試験）で認められ、国内外喘息併合データの本剤 100/25 µg 群の 3 件中 1 件、FF 100 µg 群の 5 件中 4 件が当該試験で報告されたものであった。FP を対照群として設定した海外長期投与試験（HZA106839 試験）において、眼障害の発現率は本剤 100/25 µg 群<1%（2/201 例）、本剤 200/25 µg 群<1%（1/202 例）、FP 500 µg 1 日 2 回群 1%（1/100 例）であったこと、同じく FP 群を設定した国際共同試験（HZA106829 試験）においては、本剤 200/25 µg 群<1%（1/197 件）であったこと、さらに、FP/SALM を対照群として設定した海外 HZA113091 試験において、眼障害の発現は認められなかったことから、喘息対象の臨床試験における FF 群及び本剤群の眼障害の発現頻度は、FP 群と比較して高い頻度ではなかったと考えており、国内外喘息併合データで認められた少数の有害事象は、喘息患者集団における自然発生による発現頻度を反映したものと考えられた。また、患者集団又は個々の症例の背景因子が眼障害の発現と関連する傾向は認められなかった。

また、日本人集団及び外国人集団におけるステロイド関連の注目すべき有害事象の発現状況について比較したところ、国内 HZA113989 試験及び国際共同試験 HZA106837 試験の日本人集団におけるステロイド関連の有害事象の発現率は表 73、海外 HZA106839 及び国際共同試験 HZA106837 試験の外国人集団におけるステロイド関連の有害事象の発現率は表 74 のとおりであり、日本人集団と外国人集団で大きな相違は認められなかった。

以上より、本剤は HPA-axis 機能に対して臨床的に問題となる影響を及ぼすリスクは低く、骨障害及び眼障害の発現リスクにおいても類薬を上回るものではないと考える。

表 73 国内 HZA113989 試験及び国際共同試験 HZA106837 試験の日本人集団におけるステロイド関連の注目すべき有害事象

	HZA113989 試験						HZA106837 試験の日本人集団			
	本剤 100/25 µg 群		本剤 200/25 µg 群		FF 100 µg 群		本剤 100/25 µg 群		FF 100 µg 群	
	0~24 週 (60 例)	25~52 週 (58 例)	0~24 週 (93 例)	25~52 週 (84 例)	0~24 週 (90 例)	25~52 週 (87 例)	0~24 週 (32 例)	25~52 週 (29 例)	0~24 週 (30 例)	25~52 週 (24 例)
骨障害	0	1 (2)	0	2 (2)	0	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (4)
グルコースへの作用	0	1 (2)	2 (2)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
過敏症	1 (2)	2 (3)	5 (5)	1 (1)	0	2 (2)	0	0	1 (3)	2 (8)
局所性ステロイド作用	7 (12)	3 (5)	16 (17)	6 (7)	7 (8)	3 (3)	2 (6)	2 (7)	0	0
眼障害	0	0	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	0	0
肺炎及び下気道感染	9 (15)	3 (5)	15 (16)	11 (13)	7 (8)	6 (7)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
下気道感染	7 (12)	2 (3)	15 (16)	7 (8)	7 (8)	5 (6)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
肺炎	2 (3)	1 (2)	0	4 (5)	0	1 (1)	1 (3)	0	0	0
全身性ステロイド作用	0	1 (2)	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

表 74 海外 HZA106839 及び国際共同試験 HZA106837 試験の外国人集団におけるステロイド関連の注目すべき有害事象

	本剤 100/25 µg 群		本剤 200/25 µg 群		FF 100 µg 群		FP 1000 µg 群	
	0~24 週 (1178 例)	25~52 週 (1109 例)	0~24 週 (202 例)	25~52 週 (184 例)	0~24 週 (980 例)	25~52 週 (908 例)	0~24 週 (100 例)	25~52 週 (83 例)
骨障害	9 (<1)	7 (<1)	0	0	5 (<1)	11 (1)	0	1 (1)
グルコースへの作用	2 (<1)	3 (<1)	3 (1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0
過敏症	22 (2)	14 (1)	9 (4)	3 (2)	19 (2)	8 (<1)	0	0
局所性ステロイド作用	71 (6)	36 (3)	21 (10)	11 (6)	65 (7)	27 (3)	12 (12)	4 (5)
眼障害	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)
肺炎及び下気道感染	41 (3)	45 (4)	7 (3)	8 (4)	43 (4)	57 (6)	2 (2)	5 (6)
下気道感染	39 (3)	39 (4)	3 (1)	8 (4)	40 (4)	52 (6)	1 (1)	5 (6)
肺炎	2 (<1)	7 (<1)	4 (2)	0	3 (<1)	5 (<1)	1 (1)	0
全身性ステロイド作用	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

機構は、本剤投与による HPA-axis への影響、骨及び眼障害について、現時点での情報からは尿中コルチゾール値を除き類薬を上回るリスクは示唆されていないと考えるものの、臨床試験における本剤の使用経験は海外も含め限られており、類薬においても HPA-axis への影響等の全身性の有害事象は製造販売後に散見されていること、また、FF 吸入時の暴露量はアジア人で高い傾向が認められていること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、FF 投与時の尿中コルチゾール排泄量は特に日本人及び韓国人集団で低下する傾向があることを踏まえると、日本人患者ではステロイド関連の全身性有害事象の発現リスクが高い可能性も否定できないと考えることから、類薬と同様に添付文書において当該リスクに係る注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において特に高用量及び長期投与時の安全性情報を十分に集積した上で、安全対策の充足性について引き続き検討する必要があると考える。

## 2) VI に関連する有害事象について

申請者は、 $\beta_2$  刺激薬に関連した有害事象<sup>79</sup>として、臨床試験で主に認められた心血管系有害事象の発現状況及びLABA投与により発現リスクが増加する可能性が指摘されている喘息関連死等（Nelson H et al. *Chest*. 129: 15-26, 2006）に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

国内外喘息併合データにおいて認められた心血管系有害事象のうち、いずれかの投与群で 1%以上の頻度で認められた事象は、期外収縮（本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 1%未満<5/1467 例>、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群 3%<15/455 例>）、高血圧（本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 2%<35/1467 例>、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群 1%<6/455 例>、FF 100  $\mu\text{g}$  群 2%<34/1544 例>、FF200  $\mu\text{g}$  群 1%<5/489 例>、VI 25  $\mu\text{g}$ +ICS 群 1%<3/216 例>、プラセボ+ICS 群 1%未満<2/218 例>、プラセボ群 1%未満<3/680 例>）及び動悸（本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 1%未満<9/1467 例>、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群 1%<5/455 例>、FF 100  $\mu\text{g}$  群 1%未満<4/1544 例>、FF200  $\mu\text{g}$  群 1%未満<2/489 例>、プラセボ+ICS 群 1%未満<1/218 例>）であり、国内外喘息併合データにおいては、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  及び 200/25  $\mu\text{g}$  の投与に伴う心血管系有害事象又は重篤な心血管系有害事象の発現はほとんど認められなかった。心血管系の有害事象の多くは、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群及び FP 500  $\mu\text{g}$  1 日 2 回群が設定された長期安全性試験（HZA106839 試験）で認められた無症候性の有害事象であった。暴露量で調整した心血管系有害事象の発現率（1000 人・年当たり）は、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群 65.5、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群 154.8 であり、本剤 200/25  $\mu\text{g}$  群にて高い値を示したが、これは長期安全性試験（HZA106839 試験）でのホルター心電図検査測定において期外収縮（二段脈若しくは三段脈）が多く認められたためであった。期外収縮に関連する動悸等の一時的な臨床症状は報告されず、また、これらのホルター心電図所見は、事前に定義された臨床的に重大と考えられる臨床所見に該当しなかった。

また、アドエアを対照とした海外第Ⅲ相臨床試験（HZA113091 試験）においても、心血管系有害事象の発現率は本剤 100/25  $\mu\text{g}$  群で 3%（12/403 例）、FP/SALM 250/50  $\mu\text{g}$  群で 4%（15/403 例）であり、重篤な心血管系有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

さらに、VI群が設定された臨床試験 11 試験<sup>80</sup>における、喘息に関連した入院、挿管及び死亡の発現状況は表 75 のとおりであり、本剤群と ICS群又は LABA未投与群の間で発現率が異なる傾向は認められず、VIの上乗せにより喘息に関連した重篤な有害事象の発現リスクが増加する可能性は低いと考える。

表 75 VI群が設定された臨床試験における喘息に関連した入院、挿管及び死亡の発現状況

	本剤 100/25 $\mu\text{g}$ 群 (1509 例)	本剤 200/25 $\mu\text{g}$ 群 (455 例)	FF 100 $\mu\text{g}$ 群 (1239 例)	FF 200 $\mu\text{g}$ 群 (194 例)	プラセボ +OCS 群 (15 例)	FP 1000 $\mu\text{g}$ 群 (295 例)	プラセボ +ICS 群 (218 例)	VI 25 $\mu\text{g}$ +ICS 群 (231 例)	SALM 100 $\mu\text{g}$ +ICS 群 (116 例)	プラセボ 群 (307 例)
死亡	0	0	7 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
入院	11 (<1)	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
挿管	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

また、日本人集団及び外国人集団における長期投与時の  $\beta_2$  刺激薬に関連した有害事象の発現状況について比較したところ、国内 HZA113989 試験及び国際共同試験 HZA106837 試験の日本人集団における  $\beta_2$  刺激薬関連の有害事象の発現率は表 76、海外 HZA106839 及び国際共同試験 HZA106837 試験の外国人集団における  $\beta_2$  刺激薬関連の有害事象の発現率は表 77 のとおりであり、日本人集団と外国人集団で大き

<sup>79</sup> 心血管系有害事象（後天性 QT 延長、不整脈、心不全、心虚血、高血圧、突然死等）、カリウムへの作用（血中カリウム減少、低カリウム血症等）、過敏症、振戦

<sup>80</sup> B2C109575 試験、B2C112060 試験、HZA106827 試験、HZA106829 試験、HZA106837 試験、HZA106839 試験、HZA106851 試験、HZA113090 試験、HZA113126 試験、HZA113310 試験及び HZA114624 試験

な相違は認められなかった。

表 76 国内 HZA113989 試験及び国際共同試験 HZA106837 試験の日本人集団における  $\beta_2$  刺激薬関連の注目すべき有害事象

	HZA113989 試験						HZA106837 試験の日本人集団			
	本剤 100/25 $\mu\text{g}$ 群		本剤 200/25 $\mu\text{g}$ 群		FF 100 $\mu\text{g}$ 群		本剤 100/25 $\mu\text{g}$ 群		FF 100 $\mu\text{g}$ 群	
	0~24 週 (60 例)	25~52 週 (58 例)	0~24 週 (93 例)	25~52 週 (84 例)	0~24 週 (90 例)	25~52 週 (87 例)	0~24 週 (32 例)	25~52 週 (29 例)	0~24 週 (30 例)	25~52 週 (24 例)
心血管系有害事象	5 (8)	1 (2)	5 (5)	3 (4)	2 (2)	3 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
過敏症	1 (2)	2 (3)	5 (5)	1 (1)	0	2 (2)	0	0	1 (3)	2 (8)
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カリウムへの作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

表 77 海外 HZA106839 及び国際共同試験 HZA106837 試験の外国人集団における  $\beta_2$  刺激薬関連の注目すべき有害事象

	本剤 100/25 $\mu\text{g}$ 群		本剤 200/25 $\mu\text{g}$ 群		FF 100 $\mu\text{g}$ 群		FP1000 $\mu\text{g}$ 群	
	0~24 週 (1178 例)	25~52 週 (1109 例)	0~24 週 (202 例)	25~52 週 (184 例)	0~24 週 (980 例)	25~52 週 (908 例)	0~24 週 (100 例)	25~52 週 (83 例)
心血管系有害事象	44 (4)	35 (3)	17 (8)	15 (8)	41 (4)	18 (2)	6 (6)	4 (5)
過敏症	22 (2)	14 (1)	9 (4)	3 (2)	19 (2)	8 (<1)	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0
カリウムへの作用	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0

例数 (%)

機構は、現時点で得られているデータからは、VI の  $\beta_2$  刺激作用に関連する有害事象及び喘息に関連する重篤な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ものの、臨床試験における本剤の使用経験は海外も含め限られていることから、類薬と同様に添付文書において当該リスクに係る注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において長期投与時の安全性情報を十分に集積した上で、安全対策の充足性について引き続き検討する必要があると考える。

### 3) 年齢の影響

機構は、ステロイド又は  $\beta_2$  刺激薬に関連する有害事象について、国内外喘息併合データにおける年齢別の発現状況を示し、高齢者で発現率が高い傾向が認められる事象がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外喘息併合データにおいて、ステロイド又は  $\beta_2$  刺激薬に関連する有害事象の年齢別の発現状況は表 78 のとおりであり、65 歳以上の部分集団における発現頻度は、12~18 歳未満及び 18~65 歳未満の部分集団における発現頻度よりもわずかに高い傾向を示したが、高齢者集団で発現頻度が高い傾向を示した事象は、心血管系有害事象、肺炎等、年齢に伴い増加が想定される事象であると考えられた。各部分集団における各投与群で認められたステロイド又は  $\beta_2$  刺激薬に関連する有害事象の発現数は少なく、部分集団間の明確な発現率の違いは認められなかったことから、年齢別の有害事象の発現状況に異なる傾向は認められないと考える。

表 78 治療期間中の注目すべき有害事象の年齢別発現状況

	年齢区分	本剤 100/25 µg 群 (1467 例)	本剤 200/25 µg 群 (455 例)	FF 100 µg 群 (1544 例)	FF 200 µg 群 (489 例)	プラセボ +ICS 群 (218 例)	VI25 µg +ICS 群 (216 例)	プラセボ群 (680 例)
局所性ステロイド作用	12 歳以上 18 歳未満	10/206 (5)	5/48 (10)	14/203 (7)	1/33 (3)	1/21 (5)	4/25 (16)	2/79 (3)
	18 歳以上 65 歳未満	97/1168 (8)	42/379 (11)	92/1243 (7)	29/423 (7)	11/184 (6)	3/177 (2)	7/563 (1)
	65 歳以上	11/93 (12)	5/28 (18)	11/98 (11)	3/33 (9)	1/13 (8)	0/14 (0)	2/38 (5)
心血管系有害事象	12 歳以上 18 歳未満	7/206 (3)	3/48 (6)	0/203 (0)	0/33 (0)	1/21 (5)	0/25 (0)	1/79 (1)
	18 歳以上 65 歳未満	64/1168 (5)	36/379 (9)	55/1243 (4)	8/423 (2)	4/184 (2)	5/177 (3)	7/563 (1)
	65 歳以上	11/93 (12)	3/28 (11)	6/98 (6)	1/33 (3)	1/13 (8)	0/14 (0)	0/38 (0)
肺炎及び下 気道感染	12 歳以上 18 歳未満	3/206 (1)	2/48 (4)	14/203 (7)	0/33 (0)	0/21 (0)	0/25 (0)	4/79 (5)
	18 歳以上 65 歳未満	75/1168 (6)	17/379 (4)	86/1243 (7)	11/423 (3)	0/184 (0)	2/177 (1)	8/563 (1)
	65 歳以上	8/93 (9)	2/28 (7)	9/98 (9)	1/33 (3)	0/13 (0)	0/14 (0)	2/38 (5)
過敏症	12 歳以上 18 歳未満	4/206 (2)	1/48 (2)	4/203 (2)	0/33 (0)	0/21 (0)	0/25 (0)	2/79 (3)
	18 歳以上 65 歳未満	29/1168 (2)	13/379 (3)	28/1243 (2)	4/423 (4)	2/184 (4)	2/177 (4)	7/563 (1)
	65 歳以上	3/93 (3)	2/28 (7)	5/98 (5)	0/33 (0)	0/13 (0)	0/14 (0)	1/38 (3)
骨障害	12 歳以上 18 歳未満	4/206 (2)	0/48 (0)	2/203 (<1)	0/33 (0)	0/21 (0)	1/25 (4)	0/79 (0)
	18 歳以上 65 歳未満	14/1168 (1)	2/379 (<1)	14/1243 (1)	1/423 (<1)	1/184 (<1)	0/177 (0)	0/563 (0)
	65 歳以上	0/93 (0)	1/28 (4)	5/98 (5)	0/33 (0)	0/13 (0)	0/14 (0)	0/38 (0)
グルコース への作用	12 歳以上 18 歳未満	1/206 (1)	0/48 (0)	0/203 (0)	0/33 (0)	0/21 (0)	0/25 (0)	0/79 (0)
	18 歳以上 65 歳未満	4/1168 (<1)	3/379 (<1)	6/1243 (<1)	2/423 (<1)	0/184 (0)	0/177 (0)	0/563 (0)
	65 歳以上	1/93 (1)	1/28 (4)	2/98 (2)	0/33 (0)	0/13 (0)	0/14 (0)	0/38 (0)
眼障害	12 歳以上 18 歳未満	0/206 (0)	0/48 (0)	0/203 (0)	0/33 (0)	0/21 (0)	0/25 (0)	0/79 (0)
	18 歳以上 65 歳未満	2/1168 (<1)	1/379 (<1)	5/1243 (<1)	0/423 (0)	0/184 (0)	0/177 (0)	0/563 (0)
	65 歳以上	1/93 (1)	1/28 (4)	0/98 (0)	0/33 (0)	0/13 (0)	0/14 (0)	0/38 (0)

例数 (%)

機構は、65 歳以上の高齢者について、症例数が十分に集積されておらず明確な判断は困難であるものの、65 歳未満の非高齢者と比べてステロイド又は  $\beta_2$  刺激薬に関連する有害事象の発現頻度がわずかに高くなる傾向が認められていること、高齢者では生理機能の低下等により本剤の全身暴露に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、製造販売後調査において、高齢者における安全性について引き続き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、「(2) 有効性について」の項に記載したとおり、日本人を含む国際共同試験 (HZA106827 試験、HZA106837 試験) の成績より、通常用量と設定された本剤 100/25 µg 1 日 1 回投与について、FF 100 µg 1 日 1 回投与を上回る有効性が期待できると評価することは可能であると考え、また、日本人を含む国際共同試験 (HZA106829 試験) の成績より、本剤 200/25 µg 1 日 1 回投与について、FF 200 µg 1 日 1 回投与に対する優越性が検証されていること、上記の 3 試験において全体集団と日本人集団の成績は類似しており、日本人集団においても本剤 100/25 µg 及び 200/25 µg 1 日 1 回投与において有効性は期待できると考えられること、さらに、FF 200 µg 1 日 1 回投与まで及び VI 25 µg 1 日 1 回投与までの安全

性について、それぞれ類薬を上回る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）等を踏まえ、本剤の用法・用量について、通常用量を 100/25 µg 1 日 1 回投与とし、症状に応じて 200/25 µg 1 日 1 回投与まで増量可能と設定することは妥当であると考えます。

#### (5) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

喘息に対し、ICS/LABA の併用療法は疾患の管理において ICS 単剤治療よりも高い有効性を示し、国内外の治療ガイドラインにおいて、ICS 単剤治療では不十分な中等症から重症の持続性喘息患者に対する治療として確立されている（GINA 2011、喘息予防・管理ガイドライン 2009）。現在臨床に供されている ICS/LABA 配合剤は 1 日 2 回の投与が必要であるが、処方せんの再処方データでは、年間の ICS/LABA 処方のうち 40～50%しか再処方されていないことが報告されており（Delea TE et al. *Allergy Asthma Proc.* 31: 211-218, 2010、Hagiwara M et al. *Allergy Asthma Proc.* 31: 203-210, 2010）、1 日 1 回投与の新たな治療薬を提供することで、服薬遵守率が改善する可能性があり、その結果、既存の喘息治療薬と比較して、疾患の管理の改善と医療費の減少の可能性が期待される。

機構は、喘息治療では症状のコントロール状況にあわせて ICS の用量を調節することが原則であるが、本剤 100/25 µg 及び 200/25 µg をどの重症度の喘息患者に対して使用することが適切と考えられるのか、また既存薬と本剤との切り替えについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同試験（HZA106827 試験）は、低用量～中用量の ICS 又は低用量の ICS/LABA による前治療でコントロール不十分な患者、すなわち中等症持続型相当（喘息予防・管理ガイドライン 2012 におけるステップ 3）を中心とする患者集団を対象として実施され、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与後 0～24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値において、本剤 100/25 µg はプラセボと比較して有意に改善した。国際共同試験（HZA106837 試験）は、低用量～高用量の ICS 又は低用量～中用量の ICS/LABA による前治療でコントロール不十分な患者を対象として実施され、このうち、HZA106827 試験と類似する患者集団である低用量～中用量の ICS 又は低用量の ICS/LABA を前治療として使用していた部分集団では、投与 12 週後及び投与終了時の FEV<sub>1</sub> トラフ値において、本剤 100/25 µg は FF 100 µg を上回る有効性を示した。低用量 ICS による治療でコントロール不十分な患者には、軽症持続型相当（ステップ 2）の患者集団も含まれていたと考えられることから、本剤 100/25 µg は、前治療でコントロール不十分な軽症持続型～中等症持続型（ステップ 2～3）に相当する患者に使用することが適切と考える。また、国際共同試験（HZA106829 試験）は、高用量の ICS 又は中用量の ICS/LABA による前治療でコントロール不十分な患者、すなわち重症持続型相当（ステップ 4）を中心とする患者集団を対象として実施され、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値及び投与後 0～24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値において、本剤 200/25 µg は FP 500 µg 1 日 2 回を上回る有効性を示したことから、本剤 200/25 µg は前治療でコントロール不十分な重症持続型（ステップ 4）に相当する患者に使用することが適切と考える。

また、上記の本剤の臨床的位置付けと喘息治療ステップとの対応関係を踏まえると、既存の ICS/LABA でコントロールされている患者における本剤への切り替え時の用量選択については、低～中用量の ICS/LABA 配合剤でコントロールされている患者については本剤 100/25 µg に、高用量の ICS/LABA で

コントロールされている患者については本剤 200/25 µg にそれぞれ切り替えることが適切と考える。

機構は、本剤は 1 日 1 回吸入投与が可能となる点において患者の利便性の向上に寄与し得ると考えられ、また、得られた臨床試験成績を踏まえれば、前治療でコントロール不十分な軽症持続型～中等症持続型（ステップ 2～3）に相当する患者に対して本剤 100/25 µg を、また前治療でコントロール不十分な重症持続型（ステップ 4）に相当する患者に対して本剤 200/25 µg を適用するとの使用方法については妥当と考える。しかしながら、本剤 100/25 µg については、喘息症状がコントロールされている場合にも、既存薬よりも広い軽症持続型～中等症持続型の重症度範囲を適用対象とすることが想定されているが、本剤 100/25 µg と軽症持続型及び中等症持続型の各ステップ（特に軽症持続型）との対応関係については十分な情報が得られておらず、喘息症状がコントロールされている当該ステップの患者において本剤 100/25 µg と既存治療薬を相互に切り替える場合、あるいは本剤 200/25 µg からステップダウンを行う場合には、切り替え後の用量が過量又は不足となることによる安全性又は有効性の懸念があることから、今後、治療ステップ及び既存薬との対応関係等を検討した上で、本剤の位置付けをさらに明確にする必要があると考える。

なお、本剤の使用方法等については、専門協議において議論することとしたい。

#### **(6) 製造販売後調査等について**

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用時も含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、「(3) 安全性について」の項における議論のとおり、VI について、臨床試験成績からは既承認の LABA を上回る安全性上の問題は示唆されていないと考えるものの、新有効成分であることも踏まえ、LABA による発現リスクが指摘されている重篤な心血管系有害事象、喘息関連死に係る有害事象等の発現状況について、製造販売後調査において引き続き慎重に検討する必要があると考える。また、FF に関連する有害事象として、肺炎、HPA-axis への影響等をはじめとする全身性有害事象の発現に留意する必要がある、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について、製造販売後調査においてさらに検討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.A HZA106827、5.3.5.1.A HZA106829、5.3.5.1.A HZA106837、5.3.5.2.A HZA113989）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、治験薬の誤投与、併用禁止薬の投与等）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部（除外基準に抵触する被験者の組み入れ）をモニタリングで適切に把握していない事例が

認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、気管支喘息に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、気管支喘息患者に対し、1日1回投与が可能になる等、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。臨床試験における日本人喘息患者の評価例数は限られていることから、肺炎を含む ICS に関連する有害事象、 $\beta_2$  刺激薬に関連する有害事象、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について、さらに情報収集する必要があると考える。また、本剤を含む LABA 含有製剤の喘息関連死等の発現リスクについても、引き続き検討が必要と考える。

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、本申請を承認して差し支えないものとする。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[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。

#### (1) 有効性、安全性及び用法・用量について

本剤の有効性、安全性及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 臨床的位置付けについて

審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 臨床的位置付けについて」の項の議論のように、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  について、既存薬よりも広い軽症持続型～中等症持続型（ステップ 2～3）相当の患者を適用対象と位置付けることの妥当性について、また、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、「FF」）単剤の吸入製剤については現在開発中であり、FF 単剤に先行して FF とビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、「VI」）との配合剤である本剤を市場導入することの妥当性について、専門委員の意見を求めた。

専門委員からは、以下のような意見が出された。

提出された臨床試験成績より、前治療でコントロール不十分な軽症持続型～中等症持続型（ステップ 2～3）に相当する患者に対して本剤 100/25  $\mu\text{g}$  を、また前治療でコントロール不十分な重症持続型（ステップ 4）に相当する患者に対して本剤 200/25  $\mu\text{g}$  を適用することは妥当であり、低～中用量の ICS/LABA 配合剤でコントロールされている患者については本剤 100/25  $\mu\text{g}$  を、高用量の ICS/LABA 配合剤でコントロールされている患者については本剤 200/25  $\mu\text{g}$  を適用することについても可能と考える。したがって、本剤の適用対象について必要な情報は得られていると考えられることから、現有データに基づき、本剤を市場導入することは許容可能と考えるものの、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  と軽症持続型との対応関係について特に情報が不足していること、FF 単剤の吸入製剤が存在しないことにより、下記の懸念があることから、製造販売後には下記の対応を行う必要があると考える。

本剤 100/25  $\mu\text{g}$  の効力は軽症持続型～中等症持続型（ステップ 2～3）に相当すると申請者は想定して

いるが、得られている臨床試験成績からは、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  は中等症持続型（ステップ 3）により近い効力と推測され、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  で喘息症状がコントロールされている患者に対しステップダウンを行う場合、ステップ 2 に相当する低用量の既存の ICS に切り替えると、効力が不足しコントロール不良に陥る可能性がある。また、喘息症状がコントロールされている軽症持続型（ステップ 2）の患者に対し本剤 100/25  $\mu\text{g}$  に切り替えた場合には過量となる可能性があり、長期投与時の安全性に影響を及ぼすことが懸念される。さらに本剤 100/25  $\mu\text{g}$  と既存治療との効力関係が不明瞭な現状では、特にアレルギー・呼吸器専門医でない医師による使用において、治療のステップアップ・ステップダウンが適切に実施されない可能性も否定できないと考えることから、製造販売後に、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  の臨床的位置付けについてさらに検討する必要があると考える。特に、適切にステップダウンが行われない場合にはコントロール不良により生命に影響を及ぼす危険性があることから、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  からステップ 2 に相当する低用量 ICS へのステップダウン時に喘息症状のコントロールが適切に維持可能であるのか、ステップ 3 に相当する中用量 ICS へのステップダウンとの比較等を踏まえ検討し、得られた結果を臨床現場に早急に提供する必要がある。また、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  からのステップダウンは慎重に行う必要があること、及び推奨される具体的なステップダウン方法を臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

また、FF 単剤へのステップダウンが可能となるよう、FF 単剤の吸入製剤を早期に市場導入することが望ましいが、FF 単剤の吸入製剤の開発に当たっては、既存の低用量 ICS 及び中用量 ICS に相当する FF 単剤の用量を検討することにより、既存治療に対する FF 単剤及び本剤の位置付けを明らかにする必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  の臨床的位置付け及び適切なステップダウン方法について検討するため、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  で十分な症状コントロールに達した患者を対象として、低用量 ICS に相当するフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与、中用量 ICS に相当する FP 200  $\mu\text{g}$ （若しくは FP 250  $\mu\text{g}$ ）1 日 2 回投与、低用量 ICS 及び中用量 ICS に相当すると想定される FF 単剤のいずれかにステップダウンし、喘息コントロールの維持等について、比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を製造販売後に実施すること、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  からのステップダウン方法について推奨される方法を臨床現場に適切に情報提供することを指示した。

申請者は、当該試験を早急を実施し、得られた情報を適切に情報提供すること、医療関係者向け資料において、本剤 100/25  $\mu\text{g}$  からのステップダウンは慎重に行う必要がある旨を注意喚起し、具体的なステップダウン方法として、中用量 ICS 単剤による治療、若しくは低用量 ICS と LABA 等との併用を推奨し、これらの薬剤で良好なコントロールが維持されたことが確認できる場合には、低用量 ICS 単剤による治療への切り替えを考慮する旨を情報提供することを回答した。

機構は、以上の回答も踏まえ、本剤の承認について許容可能であると判断した。また、FF 単剤の吸入製剤については、喘息治療においては気道炎症の完全な抑制のために症状に応じて ICS の用量を調節することが原則であり、同一の ICS、また同一の吸入器でステップアップ及びステップダウンが可能となることが望ましいと考えることから、早急に開発を進める必要があると考える。

### (3) 製造販売後調査等について

機構は、VI に関連する有害事象として、LABA による発現リスクが指摘されている重篤な心血管系有害事象、喘息関連死に係る有害事象等の発現状況、FF に関連する有害事象として、肺炎、HPA-axis への影響等をはじめとする全身性有害事象等の発現状況について、高用量及び長期投与時、高齢患者への

投与時を中心に検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、観察期間を 12 週間、目標症例数を 900 例とする使用成績調査及び観察期間を 1 年、目標症例数を 1200 例とする長期特定使用成績調査を実施し、ステロイドの全身性副作用（肺炎、骨障害、グルコースへの作用、副腎皮質機能、眼障害、発声障害等）、 $\beta_2$  受容体刺激薬に関連する副作用（QT 延長、不整脈、心不全、振戦、血清カリウムへの影響等）を重点調査項目として、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。また、前項に記載した無作為化二重盲検並行群間比較試験を製造販売後速やかに実施することも回答した。

機構は、これらの試験及び調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に提供すべきと考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、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 8 年、原体（ビランテロールトリフェニル酢酸塩）は劇薬に該当し、製剤は毒薬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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)
[用法・用量]	通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 $\mu\text{g}$ 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 $\mu\text{g}$ 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回吸入投与する。