

## 審査報告書

平成 29 年 2 月 21 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] アニュイティ 100 µg エリプタ 14 吸入用、同 100 µg エリプタ 30 吸入用、同 200 µg エリプタ 14 吸入用、同 200 µg エリプタ 30 吸入用
- [一 般 名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 5 月 30 日
- [剤形・含量] 1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 又は 200 µg 含有する定量式吸入粉末剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、吸入ステロイド薬に関連する有害事象（肺炎等）の発現状況、高齢者における安全性等については、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

### [効能又は効果]

気管支喘息

### [用法及び用量]

通常、成人にはアニュイティ 100 µg エリプタ 1 吸入（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、症状に応じてアニュイティ 200 µg エリプタ 1 吸入（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。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 29 年 1 月 13 日

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

## 申請品目

[販売名] アニュイティ 100 µg エリプタ 14 吸入用、同 100 µg エリプタ 30 吸入用、同 200 µg エリプタ 14 吸入用、同 200 µg エリプタ 30 吸入用

[一般名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル

[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 5 月 30 日

[剤形・含量] 1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 又は 200 µg 含有する定量式吸入粉末剤

[申請時の効能又は効果] 気管支喘息

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはアニュイティ 100 µg エリプタ 1 吸入（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、症状に応じてアニュイティ 200 µg エリプタ 1 吸入（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。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	25

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BD	bis die	1 日 2 回
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	—	最高血漿中濃度
CV%	Coefficient of variation (in percent)	変動係数 (%表示)

FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FF	Fluticasone furoate	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
GINA 2016	Global Initiative for Asthma Management and Prevention, updated 2016	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-treat	—
JGL 2015	—	喘息予防・管理ガイドライン 2015 日本アレルギー学会 編
LABA	Long-acting beta2 agonist	長時間作動型 $\beta_2$ 刺激薬
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値の代入
OC	Observed cases	欠測値の補完を行わない集計
PEF	Peak expiratory flow	最大呼気流量
RH	Relative humidity	相対湿度
$t_{max}$	—	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	—	消失半減期
VI	Vilanterol	ビランテロール
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	フルチカゾンフランカルボン酸エステルを含有するエリプタ製剤
本薬	—	フルチカゾンフランカルボン酸エステル

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アヌイティ 100  $\mu\text{g}$  エリプタ 14 吸入用、同 100  $\mu\text{g}$  エリプタ 30 吸入用、同 200  $\mu\text{g}$  エリプタ 14 吸入用及び同 200  $\mu\text{g}$  エリプタ 30 吸入用の有効成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) は、英国 GlaxoSmithKline 社により創製された、副腎皮質ステロイド薬である。本邦において、FF を含有する製剤として、点鼻薬 (アラミスト点鼻液 27.5  $\mu\text{g}$  56 噴霧用) 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。また、長時間作動型  $\beta_2$  刺激薬であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と FF の吸入配合剤 (レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他) が気管支喘息に係る効能・効果で 2013 年 9 月に承認され、慢性閉塞性肺疾患に係る効能・効果が 2016 年 12 月に追加承認されている。

気管支喘息の治療で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) は長期管理薬の第一選択薬と位置付けられている (JGL 2015、GINA 2016)。また、重症度に応じて、長時間作動型  $\beta_2$  刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン、長時間作用性抗コリン薬、経口ステロイド薬、抗 IgE 抗体等を併用することとされており、喘息症状のコントロール状態を参考に、ICS 投与量の増減又は併用薬剤の追加・中止といった、いわゆる薬物治療のステップアップ及びステップダウンを検討することとされている (JGL 2015、GINA 2016)。本邦で承認されている ICS の多くは 1 日 2 回投与とされており、1 日 1 回投与が可能な ICS 製剤として本剤の気管支喘息に対する臨床開発が行われた。

海外において、本剤は、米国で 2014 年 8 月に気管支喘息に係る効能・効果で承認されており、2017 年 1 月現在、9 カ国で承認されている。

本邦において、気管支喘息に対する本剤の臨床開発は ■■■■ 年に開始され、今般、日本を含む国際共同試験等の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬は、既承認品目「アラミスト点鼻液 27.5  $\mu\text{g}$  56 噴霧用」及び「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他」の FF 原薬と同一であり、過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ブリスター中に原薬 100 又は 200 µg を含む吸入粉末剤である。製剤には、乳糖水和物が添加剤として含まれる。本剤に用いるマルチドーズタイプ定量式粉末吸入器（図 1）は、既承認品目のレルベア 100 エリプタ 14 吸入用等に用いられている吸入器と同一である。本剤は、吸入器に 14 個又は 30 個のブリスターを有する 1 本の両面アルミニウム製のブリスターストリップが組み込まれている。

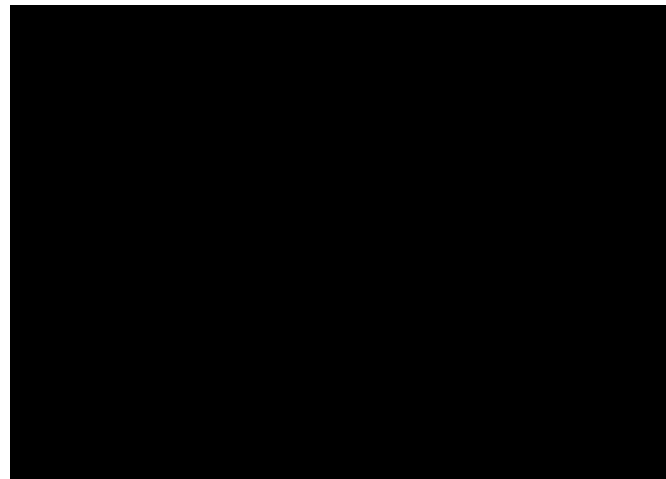


図 1 吸入器の内部図

### 2.2.2 製造方法

製剤は████、████、████、████からなる工程により製造される。なお、████工程、████工程、████工程及び████工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 製剤の重要品質特性として、████（確認試験）、████、████、████、████、████及び████を特定
- ・ 吸入器の重要品質特性として、████、████及び████、████、████、████及び████の特定
- ・ 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の特定

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、送達量の均一性（HPLC）、微粒子量（次世代インパクター）、微生物限度、及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	100 µg 30 吸入用	実生産 3 ロット	25°C	60%RH	アルミニウム袋 + 乾燥剤	36 カ月
	200 µg 30 吸入用	実生産 3 ロット				
加速試験	100 µg 30 吸入用	実生産 3 ロット	40°C	75%RH	アルミニウム袋 + 乾燥剤	6 カ月
	200 µg 30 吸入用	実生産 3 ロット	40°C	75%RH	蓋付きアルミニウム 製トレイ+乾燥剤	3 カ月
	100 µg 30 吸入用	実生産 3 ロット				
	200 µg 30 吸入用	実生産 3 ロット	40°C	75%RH	蓋付きアルミニウム 製トレイ+乾燥剤	3 カ月
	100 µg 14 吸入用	実生産 1 ロット				
200 µg 14 吸入用	実生産 1 ロット					

以上より、製剤の有効期間は、乾燥剤とともに蓋付きのアルミニウム製トレイに包装し、室温保存するとき、24 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬理試験に関する資料」は「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」等の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬物動態試験に関する資料」は「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」等の承認時に評価済みであり、今回トランスポーターによる輸送を検討した試験成績が新たに提出されたが、既に評価済みであるため（2016年10月17日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他」参照）、記載を省略する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

「毒性試験に関する資料」は「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」等の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

評価資料として、健康成人を対象とした海外薬物動態比較試験（FFA115440 試験）及びバイオアベイラビリティ試験（FFA115441 試験）の成績、並びに母集団薬物動態解析の成績が提出された。

血漿中本薬濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で測定された（定量下限：10 pg/mL）。

なお、特に記載のない限り、投与量は FF としての用量を示し、また、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.1 生物薬剤学試験

#### 6.1.1 薬物動態比較試験（CTD 5.3.1.2 : FFA115440 試験 [2011 年 12 月～2012 年 3 月]）

健康成人（男女各 15 例）を対象とした無作為化非盲検 3 処置 6 期クロスオーバー試験（海外試験）において、市販予定製剤である本剤 200 µg（シングルストリップ）<sup>1)</sup>と臨床試験で用いられた本剤 200 µg（ツーストリップ）<sup>2)</sup>又は FF/VI 200/25 µg<sup>3)</sup>を吸入投与したときの薬物動態の比較が検討された。各製剤を 2 吸入単回投与（総投与量として FF 400 µg 又は FF/VI 400/50 µg）したときの血漿中 FF の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の調整済み幾何平均は、本剤 400 µg（シングルストリップ）：67.8 pg/mL 及び 1144.7 pg・h/mL、本剤 400 µg（ツーストリップ）：60.1 pg/mL 及び 889.5 pg・h/mL、並びに FF/VI 400/50 µg：47.8 pg/mL 及び 714.8 pg・h/mL

<sup>1)</sup> 吸入器に 1 本のプリスターストリップ（微粉化した FF 及び乳糖水和物の混合粉末を充てん）が組み込まれた製剤。

<sup>2)</sup> 吸入器に 2 本のプリスターストリップ（一方には微粉化した FF 及び乳糖水和物の混合粉末を充てん、他方には乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムの混合粉末を充てん）が組み込まれた製剤。

<sup>3)</sup> 吸入器に 2 本のプリスターストリップ（一方には微粉化した FF 及び乳糖水和物の混合粉末を充てん、他方には微粉化した VI、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムの混合粉末を充てん）が組み込まれた製剤。

であった。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の各製剤に対する本剤 200 µg (シングルストリップ) の幾何平均の比 [90% 信頼区間] は、本剤 200 µg (ツーストリップ) で 1.13 [1.07, 1.20] 及び 1.29 [1.14, 1.46]、FF/VI 200/25 µg で 1.42 [1.33, 1.52] 及び 1.60 [1.37, 1.87] であり、製剤間の薬物動態の同等性はいずれも示されなかった。

### 6.1.2 絶対的バイオアベイラビリティ (CTD 5.3.1.1 : FFA115441 試験 [2012 年 8 月~2012 年 11 月])

健康成人 (男性 22 例、女性 14 例) を対象とした部分無作為化非盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験 (海外試験) において、本剤 (シングルストリップ) 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。本剤 1200 µg 単回吸入投与及び本薬 250 µg 単回静脈内投与したときの AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均 (CV%) は、それぞれ 3614 pg·h/mL (36.9%) 及び 5451 pg·h/mL (21.8%) であり、用量補正した AUC<sub>0-∞</sub> の比較により、単回吸入時の絶対的バイオアベイラビリティ [90% 信頼区間] は 13.9 [12.7, 15.3] % であった。

また、本剤 (シングルストリップ) を単回投与 (300、600 又は 1200 µg)、又は 7 日間反復投与 (50、100 又は 200 µg) したときの薬物動態が検討された (表 2)。

申請者は、用量の増加に伴い t<sub>max</sub> が延長し、C<sub>max</sub> の増加が用量比を下回ったことについて、本薬の吸収速度が小さいことが影響したと説明している。

表 2 本剤を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	単回投与			7 日間反復投与		
	300 µg	600 µg	1200 µg	50 µg	100 µg	200 µg
例数	35	35	35	35	35	35
AUC (pg·h/mL)	1017.7 ± 472.1 <sup>a), c)</sup>	1873.9 ± 726.3 <sup>a), d)</sup>	3841.7 ± 1375.8 <sup>a), e)</sup>	62.6 ± 20.1 <sup>b), f)</sup>	92.9 ± 33.3 <sup>b)</sup>	170.4 ± 54.4 <sup>b)</sup>
C <sub>max</sub> (pg/mL)	98.2 ± 32.5	115.0 ± 38.0	187.3 ± 60.3	21.9 ± 8.1	31.1 ± 11.8	52.0 ± 17.0
t <sub>max</sub> (h)	0.25 [0.25, 0.75]	0.50 [0.25, 2.0]	1.0 [0.25, 2.0]	0.25 [0.25, 1.5]	0.50 [0.25, 3.0]	0.75 [0.25, 3.0]
t <sub>1/2</sub> (h)	20.4 ± 9.8 <sup>c)</sup>	25.8 ± 6.8 <sup>d)</sup>	28.2 ± 5.4 <sup>e)</sup>	NA	NA	NA

平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [最小値、最大値]

a) AUC<sub>0-∞</sub>、b) AUC<sub>0-4h</sub>、c) 27 例、d) 31 例、e) 33 例、f) 23 例

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5 : 2016N275347\_00)

喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (201135 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (HZA106827 試験、HZA106829 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (FFA114496 試験、HZA106839 試験、HZA106851 試験) 並びに健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (HZA102936 試験) から得られた血漿中本薬濃度データ (1556 例、10245 測定点) を用いて、NONMEM (Version 7.2) により母集団薬物動態解析が実施された。各試験における用法・用量は、本剤では 100 及び 200 µg 1 日 1 回投与、FF/VI では 100/25、200/25 及び 800/100 µg 1 日 1 回投与であった。

最終モデルとして一次吸収過程及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが選択され、共変量として CL/F に対して人種及び対象被験者 (喘息又は健康被験者) が選択された。また、製剤<sup>4)</sup> は統計学的に有意な共変量ではなかったが、CL/F と末梢コンパートメントの分布容積に影響を与える可能性を考慮し、製剤<sup>4)</sup> がそれぞれに対する共変量として設定された。最終モデルより、喘息患者における薬物動態パラメータ [95% 信頼区間] は、CL/F : 191 [179, 202] L/h、中央コンパートメントの分布容積 : 1.25 L、

<sup>4)</sup> シングルストリップ製剤、ツーストリップ製剤又は FF/VI 配合剤

末梢コンパートメントの分布容積：54.1 [42.5, 68.7] L、コンパートメント間のクリアランス：290 L/h、吸収速度定数：0.0529 [0.0498, 0.0561] h<sup>-1</sup>と推定され、日本人に本剤 100 µg を吸入投与したときの AUC<sub>0-24h</sub> は、白人と比べて約 42～61%高いと推定された。

また、最終モデルから推定された本剤（シングルストリップ）<sup>5)</sup>、本剤（ツーストリップ）<sup>6)</sup>及び FF/VI 配合剤<sup>7)</sup>の曝露量は表 3 及び表 4 のとおりであり、日本人も含め製剤間の曝露量に大きな違いは認められなかった。

表 3 各製剤における FF の曝露量の推定値

製剤	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
本剤 100 µg (シングルストリップ)	146	30.2 [16.8, 63.0]	209.5 [119.0, 520.7]
本剤 100 µg (ツーストリップ)	186	31.0 [18.2, 58.2]	243.9 [114.6, 564.7]
FF/VI 100/25 µg	434	34.1 [19.9, 64.0]	238.0 [110.9, 511.9]
本剤 200 µg (シングルストリップ)	115	54.5 [32.9, 87.6]	390.2 [195.8, 883.7]
本剤 200 µg (ツーストリップ)	161	61.8 [35.8, 108.5]	408.8 [172.6, 998.4]
FF/VI 200/25 µg	432	63.8 [38.8, 114.4]	431.3 [194.2, 928.6]

幾何平均 [95%信頼区間]

表 4 各製剤における FF の曝露量の推定値（日本人喘息患者）

製剤	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
本剤 100 µg (シングルストリップ)	30	45.8 [27.5, 84.3]	359.4 [195.2, 620.1]
本剤 100 µg (ツーストリップ)	15	44.8 [27.0, 69.5]	317.7 [154.5, 608.2]
FF/VI 100/25 µg	14	43.9 [27.8, 74.0]	324.8 [159.2, 552.0]

幾何平均 [95%信頼区間]

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 民族差について

申請者は、本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析の結果、日本人及び白人の喘息患者に本剤 100 µg を吸入投与したときの曝露量の推定値（幾何平均 [95%信頼区間]）は、日本人では C<sub>max</sub> 45.1 [27.3, 78.8] pg/mL 及び AUC<sub>0-24h</sub> 340 [159.7, 624.2] pg·h/mL、白人では C<sub>max</sub> 30.6 [18.2, 56.7] pg/mL 及び AUC<sub>0-24h</sub> 223 [111.1, 498.9] pg·h/mL であり、白人と比較して日本人で高い傾向にあった。その要因として、日本人では白人と比較して粘膜絨毛クリアランス速度が遅いとの報告（Toxicol Ind Health 2011; 27: 826-30、Acta Otolaryngol 1983; 96: 167-73 等）があり、誘導気道における本薬のクリアランスが低いことが影響し、本薬の肺からの吸収量が増大した可能性があると考えられる。

なお、副腎機能抑制を発現するとされる本薬の推定曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）である 1000 pg·h/mL（Clin Pharmacokinet 2013; 52: 885-96）と比べて本薬の全身曝露量は低いことを考慮すると、本薬の薬物動態に認められた民族差は、臨床的に意味のある差ではないと考える。

機構は、本剤の吸入投与時の日本人喘息患者における血漿中本薬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投与時の副作用の発現状況に注視する必要があると考える。

<sup>5)</sup> FFA114496 試験、FFA112059 試験及び 201135 試験で使用された。

<sup>6)</sup> HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA113989 試験で使用された。

<sup>7)</sup> HZA106827 試験、HZA106829 試験、201135 試験、HZA113989 試験及び HZA106851 試験で使用された。



## 6.R.2 製剤間の薬物動態の差異について

機構は、薬物動態比較試験（FFA115440 試験）において、本剤 200 µg（シングルストリップ）の曝露量が本剤 200 µg（ツーストリップ）及び FF/VI 200/25 µg と比べて大きい傾向が認められたことを踏まえ、製剤の違いが本剤の有効性及び安全性評価に及ぼす影響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。

喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果では、本剤 100 又は 200 µg を投与したときの曝露量に製剤間で大きな違いは認められなかった（6.2.1 参照）。また、本剤 100 µg（シングルストリップ）が使用された海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）と本剤 100 µg（ツーストリップ）が使用された国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験）について、FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量のプラセボ群と本剤 100 µg 群の群間差 [95%信頼区間] は、FFA112059 試験では 146 [36, 257] mL、HZA106827 試験では 136 [51, 222] mL であり、両試験間で明らかな差異は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験）の安全性を比較したところ、曝露期間で調整された、治験薬と関連がある有害事象の発現率は、FFA112059 試験でプラセボ群 169.3 例/1000 人・年、本剤 100 µg 群 237.1 例/1000 人・年であり、HZA106827 試験でプラセボ群 76.1 例/1000 人・年、本剤 100 µg 群 199.0 例/1000 人・年、FF/VI 100/25 µg 群 314.8 例/1000 人・年であり、直接的な比較には限界があるものの、大きな違いは認められなかった。さらに、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のプラセボ群に対する本剤 100 µg 群の比 [95%信頼区間] について、FFA112059 試験では 0.76 [0.60, 0.97]、HZA106827 試験では 0.86 [0.72, 1.03]、また、HZA106827 試験におけるプラセボ群に対する FF/VI 100/25 µg 群の比 [95%信頼区間] は 0.82 [0.69, 0.98] であり、試験間に明らかな違いは認められなかった。

以上より、本剤（シングルストリップ）と本剤（ツーストリップ）及び FF/VI 配合剤との間に薬物動態の差が認められたものの、各製剤を用いた臨床試験成績等から、製剤の違いによる本剤の有効性及び安全性に明らかな違いは認められていないと考える。

機構は、以上の説明を了解し、FFA115440 試験において認められた製剤間の薬物動態の差は臨床的に意味のあるものではないと考える。

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

本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験の多くはレルベア 100 エリプタ 14 吸入用他の承認審査時に評価済みであるため（2013 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他」参照）、一部の臨床試験成績の記載は省略する。本項では、国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験）、海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）及び国内長期投与試験（HZA113989 試験）並びに新たに提出された海外第Ⅲ相試験（FFA114496 試験）及び国内第Ⅲ相試験（201135 試験）の成績を記載する。

### 7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 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 で治療中の持続型喘息患者<sup>8)</sup>（目標例数 570 例〔各群 190

<sup>8)</sup> ①気管支拡張剤吸入前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40～90%、②サルブタモール吸入後の FEV<sub>1</sub> に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性を認める、③12 週間以上前から ICS 又は ICS/LABA を使用、④4 週間以上前から低～中用量の ICS（FP 100～250 µg 1 日 2 回投与又は同等の

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、ウクライナ、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 100 µg、FF/VI 100/25 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、投与期間は12週間と設定された。

スクリーニング時点での治療薬 (ICS 又は ICS/LABA) を層別因子として無作為化<sup>9)</sup>された610例のうち、治験薬が1回以上投与された609例 (本剤 100 µg 群 205例、FF/VI 100/25 µg 群 201例、プラセボ群 203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 µg 群 10% (20/205例)、FF/VI 100/25 µg 群 11% (22/201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 µg 群 6例、FF/VI 100/25 µg 群 7例、プラセボ群 32例)、医師判断 (本剤 100 µg 群 7例、FF/VI 100/25 µg 群 6例、プラセボ群 6例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与12週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値<sup>10)</sup>のベースラインからの変化量及び投与12週後の投与後0~24時間連続FEV<sub>1</sub><sup>11)</sup>加重平均値のベースラインからの変化量は表5及び表6のとおりであった。いずれの評価項目についても、プラセボ群と本剤 100 µg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤 100 µg のプラセボに対する優越性が検証された。

表5 投与12週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT集団、LOCF)

		本剤 100 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	プラセボ群
全体 集団	ベースライン	2290 ± 617 (205)	2344 ± 642 (201)	2334 ± 626 (203)
	投与12週後	2611 ± 762 (203)	2698 ± 804 (200)	2576 ± 844 (193)
	ベースラインからの変化量	321 ± 452 (203)	354 ± 484 (200)	222 ± 468 (193)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	136 [51, 222]	172 [87, 258]	
	p値 <sup>a)</sup>	p=0.002	p<0.001	
	本剤 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		36 [-48, 120]	
p値 <sup>a)</sup>		p=0.405		
日本 人 部 分 集 団	ベースライン	2010 ± 678 (16)	1968 ± 558 (15)	1933 ± 416 (19)
	投与12週後	2294 ± 881 (16)	2207 ± 582 (15)	2000 ± 637 (18)
	ベースラインからの変化量	284 ± 397 (16)	239 ± 249 (15)	47 ± 423 (18)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	190 [-57, 437]	242 [-9, 493]	
	本剤 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		52 [-205, 309]	
	p値 <sup>a)</sup>			

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

用量) 又は低用量の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) を一定の用量で継続投与、を満たす患者。

<sup>9)</sup> ①観察期中のICS治療の変更がない、②治験薬投与前のFEV<sub>1</sub>が予測値の40~90%、③治験薬投与前の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) 又はサルブタモールの使用あり、を満たした被験者が無作為化された。

<sup>10)</sup> FEV<sub>1</sub>トラフ値の測定は、治験薬及び気管支拡張剤吸入前に、ベースライン値の測定時刻±1時間かつ前日の治験薬投与から約24時間後に実施することとされた。

<sup>11)</sup> 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時間に測定された。全体集団の約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、日本人患者においては実施されていない。

表 6 投与 12 週後の投与後 0～24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 100 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2283 ± 626 (106)	2356 ± 644 (108)	2353 ± 677 (95)
投与 12 週後	2658 ± 780 (106)	2861 ± 822 (108)	2599 ± 865 (95)
ベースラインからの変化量	375 ± 497 (106)	505 ± 515 (108)	246 ± 484 (95)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>	186 [62, 310] p=0.003	302 [178, 426] p<0.001	
本剤 100 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>		116 [-5, 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

有害事象は、本剤 100 µg 群 25% (52/205 例)、FF/VI 100/25 µg 群 29% (59/201 例)、プラセボ群 21% (43/203 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (本剤 100 µg 群 7% [14/205 例]、FF/VI 100/25 µg 群 10% [20/201 例]、プラセボ群 7% [15/203 例])、頭痛 (本剤 100 µg 群 4% [9/205 例]、FF/VI 100/25 µg 群 5% [10/201 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。重篤な有害事象は本剤 100 µg 群 1 例 (肺炎) に認められたが、中止には至らず、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/VI 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 µg 群 5% (10/205 例)、FF/VI 100/25 µg 群 7% (14/201 例)、プラセボ群 1% (3/203 例) に認められた。

## 7.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: HZA106829 試験 [2010 年 6 月～2011 年 10 月])

高用量の ICS 又は中用量 ICS/LABA で治療中の持続型喘息患者<sup>12)</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、FP を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ロシア、ドイツ、ルーマニア、ポーランドの 6 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 200 µg 若しくは FF/VI 200/25 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、又は FP 500 µg を 1 日 2 回<sup>13)</sup> 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。

スクリーニング時点での治療薬 (ICS 又は ICS/LABA) を層別因子として無作為化<sup>14)</sup>された 587 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 586 例 (本剤 200 µg 群 194 例、FF/VI 200/25 µg 群 197 例、FP 500 µg BD 群 195 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 µg 群 25% (48/194 例)、FF/VI 200/25 µg 群 14% (28/197 例)、FP 500 µg BD 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 µg 群 21 例、FF/VI 200/25 µg 群 6 例、FP 500 µg BD 群 18 例)、同意撤回 (本剤 200 µg 群 13 例、FF/VI 200/25 µg 群 4 例、FP 500 µg BD 群 7 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 24 週後の投与後 0～24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値のベースラインからの変化量は表 7 及び表 8 のとおりであった。投与 24 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、本剤 200 µg 群と FP 500 µg BD 群の群間差は 18 mL (95%信頼区間: -66, 102) であり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に定義され

<sup>12)</sup> ①気管支拡張剤吸入前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40～90%、②サルブタモール吸入後の FEV<sub>1</sub> に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性を認める、③12 週間以上前から ICS 又は ICS/LABA を使用、④4 週間以上前から高用量の ICS (FP 1000 µg/日又は同等の用量) 又は中用量の ICS/LABA 配合剤 (FP/サルメテロール 500/100 µg/日又は同等の用量) を一定の用量で継続投与、を満たす患者。

<sup>13)</sup> FP の国内承認最高用量は、1 日当たり 800 µg である。

<sup>14)</sup> ①観察期中の ICS 治療の変更がない、②治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40～90%、③治験薬投与前の 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) 又はサルブタモールの使用あり、を満たした被験者が無作為化された。

た非劣性マージンの $-125$  mLを上回ったことから、本剤  $200\ \mu\text{g}$  の FP  $500\ \mu\text{g}$  BD に対する非劣性が示された。また、投与 24 週後の投与後 0~24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値のベースラインからの変化量について、FF  $200\ \mu\text{g}$  群は FP  $500\ \mu\text{g}$  BD 群と同様の値であった。

表 7 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 $200\ \mu\text{g}$ 群	FF/VI $200/25\ \mu\text{g}$ 群	FP $500\ \mu\text{g}$ BD 群
ベースライン	2190 ± 676 (193)	2129 ± 654 (191)	2138 ± 673 (194)
投与 24 週後	2426 ± 855 (187)	2538 ± 856 (193)	2310 ± 769 (191)
ベースラインからの変化量	218 ± 495 (186)	388 ± 474 (187)	173 ± 390 (190)
FP $500\ \mu\text{g}$ BD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	18 [-66, 102]	210 [127, 294]	
本剤 $200\ \mu\text{g}$ 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>		193 [108, 277] p<0.001	
日本人部分集団			
ベースライン	1778 ± 452 (11)	1935 ± 542 (13)	2440 ± 541 (11)
投与 24 週後	1988 ± 457 (11)	2316 ± 725 (14)	2545 ± 615 (10)
ベースラインからの変化量	210 ± 252 (11)	361 ± 267 (13)	174 ± 223 (10)
FP $500\ \mu\text{g}$ BD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	146 [-126, 418]	264 [31, 497]	
本剤 $200\ \mu\text{g}$ 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		118 [-113, 350]	

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

表 8 投与 24 週後の投与後 0~24 時間連続 FEV<sub>1</sub> 加重平均値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 $200\ \mu\text{g}$ 群	FF/VI $200/25\ \mu\text{g}$ 群	FP $500\ \mu\text{g}$ BD 群
ベースライン	2313 ± 680 (83)	2210 ± 688 (89)	2093 ± 626 (86)
投与 24 週後	2663 ± 851 (83)	2716 ± 947 (94)	2322 ± 792 (86)
ベースラインからの変化量	349 ± 470 (83)	472 ± 576 (89)	229 ± 464 (86)
FP $500\ \mu\text{g}$ BD 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		206 [73, 339]	
本剤 $200\ \mu\text{g}$ 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>		136 [1, 270] p=0.048	

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、本剤  $200\ \mu\text{g}$  群 46% (90/194 例)、FF/VI  $200/25\ \mu\text{g}$  群 47% (92/197 例)、FP  $500\ \mu\text{g}$  BD 群 50% (97/195 例) に認められ、主な事象は表 9 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  $200\ \mu\text{g}$  群 1 例 (喘息)、FF/VI  $200/25\ \mu\text{g}$  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)、FP  $500\ \mu\text{g}$  BD 群 2 例 (下肢骨折、喀血各 1 例) に認められ、このうち FF/VI  $200/25\ \mu\text{g}$  群の 1 例 (心房細動) 及び FP  $500\ \mu\text{g}$  BD 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が、いずれも転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、本剤  $200\ \mu\text{g}$  群 3 例 (ウイルス性気道感染、心室性期外収縮、喘息各 1 例)、FF/VI  $200/25\ \mu\text{g}$  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)、FP  $500\ \mu\text{g}$  BD 群 2 例 (筋肉痛/そう痒性皮膚疹、喀血各 1 例) に認められた。

副作用は、本剤  $200\ \mu\text{g}$  群 4% (8/194 例)、FF/VI  $200/25\ \mu\text{g}$  群 9% (17/197 例)、FP  $500\ \mu\text{g}$  BD 群 8% (16/195 例) に認められた。

表9 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 µg 群 (194 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (197 例)	FP 500 µg BD 群 (195 例)
鼻咽頭炎	27 (14)	25 (13)	39 (20)
頭痛	13 (7)	11 (6)	15 (8)
インフルエンザ	8 (4)	5 (3)	7 (4)
口腔咽頭痛	8 (4)	4 (2)	7 (4)
ウイルス性気道感染	7 (4)	7 (4)	7 (4)
副鼻腔炎	7 (4)	3 (2)	4 (2)
気管支炎	6 (3)	7 (4)	6 (3)
咳嗽	6 (3)	3 (2)	13 (7)
発声障害	2 (1)	6 (3)	4 (2)
咽頭炎	2 (1)	4 (2)	6 (3)
鼻炎	2 (1)	1 (<1)	7 (4)
中咽頭カンジダ症	1 (<1)	5 (3)	2 (1)

例数 (%)

### 7.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : FFA114496 試験 [2011年9月~2012年10月])

中~高用量 ICS で治療中の持続型喘息患者<sup>15)</sup> (目標例数 220 例 [各群 110 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実施された。

用法・用量は、本剤 100 又は 200 µg を 1 日 1 回 24 週間吸入投与することと設定された。

FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合 (40%以上 65%以下又は 65%超 90%以下) を層別因子として無作為化<sup>16)</sup>された 239 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 238 例 (100 µg 群 119 例、200 µg 群 119 例) が安全性解析対象集団とされ、試験への参加が打ち切られた医療機関<sup>17)</sup>の 19 例を除く 219 例 (100 µg 群 108 例、200 µg 群 111 例) が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、100 µg 群 16% (19/119 例)、200 µg 群 13% (15/119 例) に認められ、主な中止理由は、試験の打ち切り (100 µg 群 7 例、200 µg 群 3 例)、同意撤回 (100 µg 群 4 例、200 µg 群 3 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 10 のとおりであった。

表 10 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	100 µg 群	200 µg 群	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
ベースライン	2040 ± 671.1 (107)	2081 ± 651.4 (111)	
投与 24 週後	2244 ± 736.9 (107)	2375 ± 797.8 (109)	
ベースラインからの変化量	202 ± 411.5 (106)	290 ± 476.3 (109)	77 [-39, 192]

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、100 µg 群 59% (70/119 例)、200 µg 群 63% (75/119 例) に認められ、主な事象は表 11 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、100 µg 群 3 例 (軟骨軟化症、出血性膀胱炎、急性副鼻腔炎各 1 例)、200 µg 群 4 例 (急性胆嚢炎/膿瘍、軟骨疾患、胸腺腫、椎間板突出/脊椎すべり症各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、100 µg 群 2 例 (うっ血性心筋症、白内障各 1 例)、200 µg 群 2 例 (急性胆嚢炎/膿瘍、胸腺腫各 1 例) に認められた。

<sup>15)</sup> ①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、②サルブタモール吸入後の FEV<sub>1</sub> に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性を認める、③4 週間以上前から中~高用量の ICS (FP 250~1000 µg/日又は同等の用量) を一定の用量で継続投与、を満たす患者。

<sup>16)</sup> ①観察期中の ICS 治療の変更がない、②治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40~90%、③治験薬投与前の 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) 又はサルブタモールの使用あり、を満たす被験者が無作為化された。

<sup>17)</sup> 他の臨床試験で実施された監査において GCP 不遵守が確認されたことから、治験依頼者の判断により、当該医療機関の本試験への参加が打ち切れ、当該医療機関の 19 例が ITT 集団から除外された。

副作用は、本剤 100 µg 群 1%未満 (1/119 例)、本剤 200 µg 群 5% (6/119 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	100 µg 群 (119 例)	200 µg 群 (119 例)
鼻咽頭炎	14 (12)	15 (13)
気管支炎	14 (12)	8 (7)
頭痛	12 (10)	15 (13)
副鼻腔炎	8 (7)	5 (4)
咽頭炎	7 (6)	4 (3)
インフルエンザ	5 (4)	8 (7)
アレルギー性鼻炎	5 (4)	2 (2)
背部痛	4 (3)	4 (3)
口腔咽頭痛	3 (3)	5 (4)
糖尿病	3 (3)	0
歯痛	3 (3)	0
上気道感染	2 (2)	7 (6)
発声障害	2 (2)	3 (3)
口腔カンジダ症	1 (<1)	3 (3)
処置による疼痛	1 (<1)	3 (3)
鼻炎	1 (<1)	3 (3)
咽喉刺激感	1 (<1)	3 (3)
腹痛	0	3 (3)
咳嗽	0	3 (3)

例数 (%)

#### 7.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : FFA112059 試験 [2010 年 6 月～2012 年 1 月])

低～中用量 ICS で治療中の持続型喘息患者<sup>18)</sup> (目標症例数 330 例 [各群 110 例]) を対象に、本剤 100 µg の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び 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 µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、FP 250 µg を 1 日 2 回朝夜に吸入投与、又はプラセボを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>19)</sup>された 349 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 343 例 (本剤 100 µg 群 114 例、FP 250 µg BD 群 114 例、プラセボ群 115 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 µg 群 19% (22/114 例)、FP 250 µg BD 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 (本剤 100 µg 群 15 例、FP 250 µg BD 群 14 例、プラセボ群 23 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 12 のとおりであり、プラセボ群と本剤 100 µg 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、本剤 100 µg のプラセボに対する優越性が検証された。

<sup>18)</sup> ①気管支拡張剤投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40～90%、②サルブタモール吸入後の FEV<sub>1</sub> に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性を認める、③4 週間以上前から ICS を一定の用量 (FP 100～500 µg/日相当) で継続投与、を満たす患者。

<sup>19)</sup> ①観察期中の ICS 治療の変更がない、②治験薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 40～90%、③治験薬投与前の 7 日間のうち 4 日間以上、喘息症状 (日中又は夜間喘息症状スコア 1 以上) 又はサルブタモールの使用あり、を満たす被験者が無作為化された。

表 12 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 100 µg 群	FP 250 µg BD 群	プラセボ群
ベースライン	2374 ± 629 (113)	2364 ± 726 (111)	2326 ± 649 (115)
投与 24 週後	2530 ± 726 (112)	2524 ± 835 (109)	2352 ± 796 (113)
ベースラインからの変化量	167 ± 449 (111)	145 ± 402 (107)	23 ± 467 (113)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>	146 [36, 257] p=0.009	145 [33, 257]	

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、本剤 100 µg 群 53% (60/114 例)、FP 250 µg BD 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 13 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 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 BD 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、本剤 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 BD 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) に認められた。

副作用は、本剤 100 µg 群 10% (11/114 例)、FP 250 µg BD 群 6% (7/114 例)、プラセボ群 6% (7/115 例) に認められた。

表 13 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 µg 群 (114 例)	FP 250 µg BD 群 (114 例)	プラセボ群 (115 例)
鼻咽頭炎	9 (8)	4 (4)	6 (5)
気管支炎	8 (7)	4 (4)	7 (6)
頭痛	7 (6)	7 (6)	5 (4)
上気道感染	7 (6)	6 (5)	6 (5)
咽頭炎	5 (4)	2 (2)	4 (3)
副鼻腔炎	4 (4)	2 (2)	1 (<1)
口腔咽頭痛	3 (3)	3 (3)	0
歯痛	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)
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
処置による疼痛	2 (2)	3 (3)	1 (<1)
四肢痛	2 (2)	3 (3)	0
咳嗽	1 (<1)	3 (3)	2 (2)
下痢	1 (<1)	3 (3)	0
尿路感染	1 (<1)	0	4 (3)
急性副鼻腔炎	1 (<1)	0	3 (3)
嘔吐	1 (<1)	0	3 (3)

例数 (%)

## 7.5 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 201135 試験 [2014 年 3 月~2015 年 8 月])

中用量の ICS/LABA で治療中の持続型喘息患者<sup>20)</sup> (目標例数 360 例 [各群 120 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、非盲検期は FF/VI 100/25 µg を 1 日 1 回 8 週間吸入投与し、その後の二重盲検期は本剤 100 µg を 1 日 1 回 12 週間又は FP 100 µg 若しくは FP 250 µg を 1 日 2 回 12 週間吸入投与と設定された。

<sup>20)</sup> ①気管支拡張剤吸入前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 80%以上、②8 週間以上前から喘息薬の処方変更がなく、喘息コントロールテストスコアが 20 以上、③12 週以上前から中用量の ICS/LABA 配合剤 (FP/サルメテロール 500/100 µg/日又は同等の用量) で継続投与、を満たす患者。

無作為化<sup>21)</sup>された371例（本剤100 $\mu$ g群123例、FP100 $\mu$ g BD群124例、FP250 $\mu$ g BD群124例）全例に治験薬が1回以上投与され、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<sup>22)</sup>は、本剤100 $\mu$ g群8%（10/123例）、FP100 $\mu$ g BD群10%（12/124例）、FP250 $\mu$ g BD群10%（12/124例）に認められ、主な中止理由は治験実施計画書で規定された中止基準合致（本剤100 $\mu$ g群5例、FP100 $\mu$ g BD群6例、FP250 $\mu$ g BD群11例）、有害事象（本剤100 $\mu$ g群2例、FP100 $\mu$ g BD群4例、FP250 $\mu$ g BD群1例）等であった。

有効性の主要評価項目である「コントロール不良（ステップアップが必要）」<sup>23)</sup>による中止に至るまでの時間及びその累積発生率曲線は表14及び図2のとおりであった。また、もう1つの主要評価項目である「喘息コントロール良好」の条件を満たす患者の割合は表15のとおりであった。

表14 コントロール不良（ステップアップが必要）による中止に至るまでの時間（ITT集団、OC<sup>a)</sup>）

	本剤100 $\mu$ g群 (123例)	FP100 $\mu$ g BD群 (124例)	FP250 $\mu$ g BD群 (124例)
コントロール不良（ステップアップが必要）により中止した被験者数（%） [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	6 (4.9) [1.81, 10.32]	9 (7.3) [3.37, 13.33]	10 (8.1) [3.94, 14.33]
コントロール不良（ステップアップが必要）による調整済中止率（%） <sup>c)</sup>	5.5	9.3	9.7
FP100 $\mu$ g BD又は250 $\mu$ g BD群に対するハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>		0.88 [0.31, 2.49]	0.79 [0.28, 2.19]

a) コントロール不良（ステップアップが必要）以外の理由による中止例については、打ち切りとして扱った

b) 二項分布に基づく正確な信頼区間

c) 投与群、ベースラインのFEV<sub>1</sub>値、性別及び年齢を説明変数としたCox回帰モデル

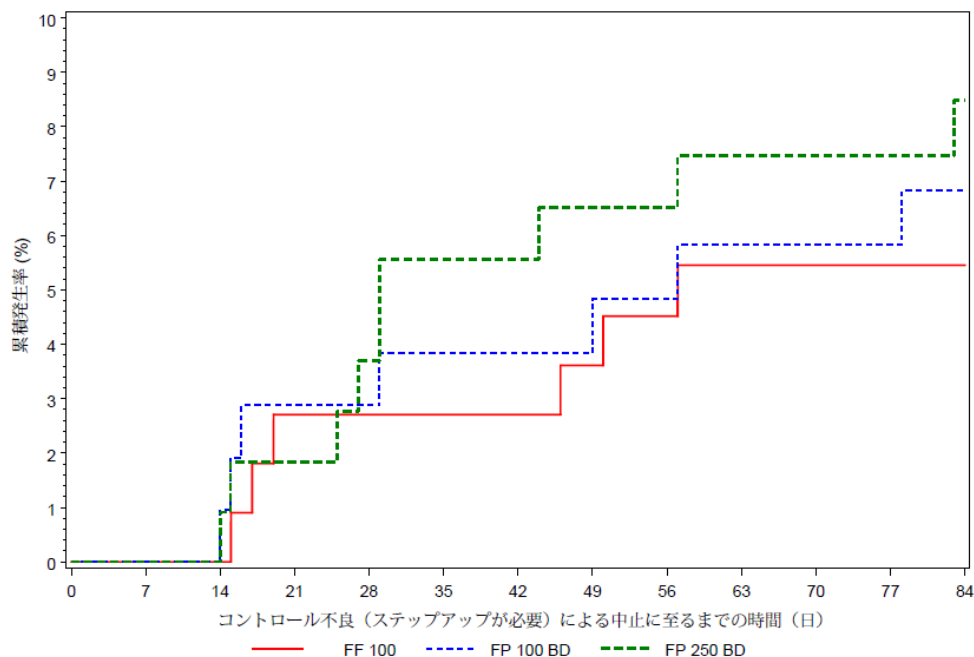


図2 コントロール不良（ステップアップが必要）による中止の累積発生率曲線（投与群、ベースラインのFEV<sub>1</sub>値、性別及び年齢を説明変数としたCox回帰モデルに基づく推定）

<sup>21)</sup> 観察期（4週間）にICS/LABA治療の変更がなく、「喘息コントロール良好」の基準を満たした被験者が非盲検期へ移行し、非盲検期の終了時に「喘息コントロール良好」の基準を満たした被験者が無作為化された。「喘息コントロール良好」の基準：①来院直前の1週間で(a)～(c)のうち2項目以上が該当（(a) 日中の喘息症状スコア1以上の日が1日以下、(b) サルブタモールの使用が1日以下、(c) 朝のPEF値が自己最高値の80%以上の日が毎日）、②来院時の気管支拡張剤吸入前の最高FEV<sub>1</sub>が予測値の80%以上、③夜間の喘息症状スコアが0、かつ④喘息症状の悪化・増悪がない。

<sup>22)</sup> 主要評価項目として定義された「コントロール不良（ステップアップが必要）」以外の理由による中止例を含む。

<sup>23)</sup> ①日中の喘息症状スコア1以上の日が1週間に2日以上、②サルブタモールを1週間に2日以上使用、③朝のPEF値が自己最高値の80%未満の日が1日以上、④来院時の気管支拡張剤投与前の最高FEV<sub>1</sub>値が予測値の80%未満、⑤毎日の夜間の喘息症状スコアが1以上、のうち3項目以上に該当する、又は喘息症状の悪化・増悪を認める場合。



表 15 投与 12 週後の喘息コントロール良好の条件を満たす患者の割合 (ITT 集団、OC<sup>a)</sup>)

	本剤 100 µg 群 (114 例)	FP 100 µg BD 群 (119 例)	FP 250 µg BD 群 (118 例)
喘息コントロール良好の被験者数 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	102 (89.5) [82.33, 94.44]	93 (78.2) [69.65, 85.20]	98 (83.1) [75.04, 89.33]
喘息コントロール良好の条件を満たさなかった 被験者数	12 (10.5)	26 (21.8)	20 (16.9)
FP100 µg BD 又は 250 µg BD 群に対するオッズ比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>		1.93 [0.90, 4.12]	1.45 [0.66, 3.20]

例数 (%)

a) 主要評価項目において定義された「コントロール不良 (ステップアップが必要)」の確認事項の一つである喘息症状の悪化・増悪以外の理由で中止した被験者は除外した

b) 二項分布に基づく正確な信頼区間

c) 投与群、ベースラインの FEV<sub>1</sub> 値、性別及び年齢を説明変数としたロジスティック回帰モデル

有害事象は、本剤 100 µg 群 36% (44/123 例)、FP 100 µg BD 群 48% (59/124 例)、FP 250 µg BD 群 49% (61/124 例) に認められ、主な事象は表 16 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 µg 群 1 例 (完全流産)、FP 250 µg BD 群 1 例 (鎖骨骨折) に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、本剤 100 µg 群 2 例 (鼻咽頭炎、完全流産各 1 例)、FP 100 µg BD 群 4 例 (鼻咽頭炎 3 例、喘息 1 例)、FP 250 µg BD 群 1 例 (喘息) に認められた。

副作用は、本剤 100 µg 群 4% (5/123 例)、FP 100 µg BD 群 4% (5/124 例)、FP 250 µg BD 群 2% (3/124 例) に認められた。

表 16 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)

	本剤 100 µg 群 (123 例)	FP 100 µg BD 群 (124 例)	FP 250 µg BD 群 (124 例)
鼻咽頭炎	22 (18)	22 (18)	28 (23)
口腔カンジダ症	5 (4)	1 (<1)	2 (2)
インフルエンザ	3 (2)	5 (4)	4 (3)
気管支炎	3 (2)	3 (2)	4 (3)
季節性アレルギー	1 (<1)	4 (3)	1 (<1)
咽頭炎	1 (<1)	3 (2)	4 (3)

例数 (%)

## 7.6 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2: HZA113989 試験 [2010 年 7 月～2012 年 1 月])

持続型喘息患者<sup>24)</sup> (目標症例数 210 例 [本剤 100 µg 群 80 例、FF/VI 100/25 µg 群 50 例、FF/VI 200/25 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、前治療の ICS 用量に応じて表 17 のいずれかのコホートに登録され、本剤 100、FF/VI 100/25 又は FF/VI 200/25 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。

表 17 治験薬の用量

コホート	前治療の ICS 用量	治験薬の用量
コホート A	低用量の ICS/LABA (FP/サルメテロール 200/100 µg/日相当)、又は中用量の ICS (FP 400 µg/日相当) を使用	FF/VI 100/25 µg
コホート B	中用量の ICS/LABA (FP/サルメテロール 500/100 µg/日相当)、又は高用量の ICS (FP 800 µg/日相当) を使用	FF/VI 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	本剤 100 µg

<sup>24)</sup> ①気管支拡張剤吸入前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上、②4 週間以上前から喘息治療薬を定期使用、を満たす患者。

総投与症例 243 例（本剤 100 µg 投与例 90 例、FF/VI 100/25 µg 投与例 60 例、FF/VI 200/25 µg 投与例 93 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 µg 投与例 4% (4/90 例)、FF/VI 100/25 µg 投与例 8% (5/60 例)、FF/VI 200/25 µg 投与例 15% (14/93 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤 100 µg 投与例 2 例、FF/VI 100/25 µg 投与例 2 例、FF/VI 200/25 µg 投与例 11 例）、同意撤回（本剤 100 µg 投与例 2 例、FF/VI 100/25 µg 投与例 1 例、FF/VI 200/25 µg 投与例 2 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 値及び喘息症状スコアの推移は、表 18 のとおりであった。

表 18 朝及び夜の PEF (L/min) 並びに喘息症状スコアの推移 (ITT 集団)

	本剤 100 µg 投与例	FF/VI 100/25 µg 投与例	FF/VI 200/25 µg 投与例
朝の PEF			
ベースライン	369.8 ± 98.8 (90)	389.9 ± 99.8 (60)	381.2 ± 108.6 (93)
投与 12 週後	379.2 ± 99.6 (89)	407.4 ± 102.1 (58)	404.4 ± 113.4 (91)
投与 24 週後	382.9 ± 101.5 (87)	412.8 ± 100.9 (58)	406.7 ± 109.6 (85)
投与 52 週後	392.1 ± 106.5 (62)	420.4 ± 106.2 (42)	411.0 ± 117.1 (55)
夜の PEF			
ベースライン	373.4 ± 101.2 (90)	391.9 ± 99.6 (60)	382.7 ± 107.4 (93)
投与 12 週後	385.9 ± 99.9 (89)	410.4 ± 103.6 (58)	407.7 ± 113.6 (91)
投与 24 週後	389.7 ± 103.0 (87)	416.8 ± 102.9 (58)	411.4 ± 110.1 (85)
投与 52 週後	397.4 ± 106.6 (57)	428.1 ± 106.5 (40)	418.1 ± 118.7 (49)
喘息症状スコア			
ベースライン	0.48 ± 1.03 (90)	0.22 ± 0.68 (60)	0.42 ± 0.91 (93)
投与 12 週後	0.33 ± 0.90 (89)	0.10 ± 0.35 (58)	0.23 ± 0.69 (91)
投与 24 週後	0.30 ± 0.92 (87)	0.09 ± 0.28 (58)	0.31 ± 0.85 (85)
投与 52 週後	0.39 ± 1.22 (57)	0.13 ± 0.49 (40)	0.23 ± 0.76 (50)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

救済薬の使用について、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コホートで 90%以上であった。

有害事象は、本剤 100 µg 投与例 84% (76/90 例)、FF/VI 100/25 µg 投与例 93% (56/60 例)、FF/VI 200/25 µg 投与例 92% (86/93 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。重篤な有害事象は本剤 100 µg 投与例 1 例（アトピー性皮膚炎）、FF/VI 100/25 µg 投与例 4 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）、FF/VI 200/25 µg 投与例 7 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）に認められたが、FF/VI 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 µg 投与例 2 例（口腔カンジダ症、頭痛各 1 例）、FF/VI 100/25 µg 投与例 2 例（口腔咽頭不快感、不整脈各 1 例）、FF/VI 200/25 µg 投与例 11 例（口腔カンジダ症 3 例、口腔カンジダ症/食道カンジダ症、口腔カンジダ症/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）、に認められた。

副作用は、本剤 100 µg 投与例 18% (16/90 例)、FF/VI 100/25 µg 投与例 23% (14/60 例)、FF/VI 200/25 µg 投与例 28% (26/93 例) に認められた。

表 19 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

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

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明している。

以下の理由により、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量として、100 µg 及び 200 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

- ・ 投与回数を検討した海外第Ⅱ相試験 (FFA112202 試験) では、本剤 200 µg 1 日 1 回投与と本剤 100 µg 1 日 2 回投与の有効性はほぼ同様であったこと。
- ・ 本剤 25~200 µg の 1 日 1 回投与が検討された海外第Ⅱ相試験 (FFA109687 試験) では、有効性について、本剤 100 µg 及び 200 µg 群で事前に規定したプラセボ群との差が認められたこと。
- ・ 本剤 100~400 µg の 1 日 1 回投与が検討された海外第Ⅱ相試験 (FFA109685 試験) では、本剤の明確

な用量反応関係は認められなかったものの、肺機能が低下した喘息患者に対しては本剤 200 µg 以上の用量が本剤 100 µg よりも適切な用量であることが示唆されたこと。

- ・ 本剤 200～800 µg の 1 日 1 回投与が検討された海外第Ⅱ相試験（FFA109684 試験）では、本剤 200 µg よりも高用量の投与群では本剤 200 µg を上回る効果は認められなかったこと。

国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験）では、本剤 100 µg の 1 日 1 回投与の有効性が検討され、主要評価項目である投与 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について、本剤 100 µg のプラセボに対する優越性が検証された（7.1 参照）。

また、国際共同第Ⅲ相試験（HZA106829 試験）では、本剤 200 µg の 1 日 1 回投与の有効性が検討され、主要評価項目である投与 24 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、本剤 200 µg 1 日 1 回投与の FP 500 µg 1 日 2 回投与に対する非劣性が示された（7.2 参照）。

なお、いずれの国際共同第Ⅲ相試験においても、全体集団と日本人部分集団の結果は類似していた（7.1 及び 7.2 参照）。

以上より、本剤 100 µg 及び 200 µg 1 日 1 回投与のいずれについても、日本人喘息患者における本剤の有効性は示されていると考えた。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験における本剤の用法設定に関して、海外第Ⅱ相試験（FFA112202 試験）より 1 日 1 回投与を選択したことは許容可能である。また、本剤の用量設定に関して、3 つの海外第Ⅱ相試験（FFA109687 試験、FFA109685 試験及び FFA109684 試験）及びこれらの部分集団解析結果に基づき 100 µg 及び 200 µg を選択したことは理解できる。

国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験）において本剤 100 µg のプラセボに対する優越性が示されていること、国際共同第Ⅲ相試験（HZA106829 試験）において高用量 ICS である FP 500 µg の 1 日 2 回投与に対する本剤 200 µg の 1 日 1 回投与の非劣性が示されていることを踏まえると、気管支喘息に対する本剤 100 µg 及び 200 µg の有効性は示されていると判断する。

なお、本剤の薬物動態について臨床的に問題となる民族差は認められていないこと（6.R.1 参照）、2 つの国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験及び HZA106829 試験）において全体集団と日本人部分集団で類似した結果が認められていること等を踏まえると、これらの試験成績に基づき、日本人喘息患者における本剤の有効性を評価することは可能である。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 安全性の概要

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

喘息患者を対象とした国内外の 9 つの臨床試験<sup>25)</sup>を併合したデータ（以下、「9 試験併合データ」）における有害事象発現率は、プラセボ群 27%（168/622 例）、本剤 100 µg 群 54%（956/1786 例）、本剤 200 µg 群 42%（256/608 例）であり、主な事象は表 20 のとおりであった。発現率の高かった主な事象は、頭痛、背部痛、上気道感染、口腔咽頭痛及び咽頭炎等であった。

<sup>25)</sup> 201135 試験、HZA106827 試験、HZA106829 試験、HZA106837 試験、FFA112059 試験、FFA114496 試験、FFA109684 試験、FFA109685 試験及び FFA109687 試験

表 20 いずれかの群で 1000 人・年当たり 30 例以上の発現が認められた有害事象の、曝露期間で調整された発現率（9 試験併合データ）

	本剤 50 µg 群 (100 例)	本剤 100 µg 群 (1786 例)	本剤 200 µg 群 (608 例)	FP 100 µg BD 群 (226 例)	FP 250 µg BD 群 (338 例)	FP 500 µg BD 群 (305 例)	プラセボ群 (622 例)
総曝露期間 (人・年)	14.5	1206.4	169.2	41.6	87.5	95.7	118.6
頭痛	413.2	189.8	260.1	312.3	194.2	261.2	328.9
背部痛	206.6	43.1	65.0	24.0	34.3	41.8	16.9
上気道感染	68.9	92.0	88.7	48.0	148.5	73.1	84.3
口腔咽頭痛	68.9	58.9	112.3	72.1	80.0	114.9	42.2
咽頭炎	68.9	46.4	47.3	72.1	68.5	73.1	67.5
鼻咽頭炎	0	167.4	313.3	576.5	445.5	449.3	286.8
気管支炎	0	83.7	88.7	120.1	102.8	73.1	109.6
咳嗽	0	56.4	76.9	24.0	68.5	156.7	50.6
副鼻腔炎	0	43.9	88.7	72.1	57.1	62.7	42.2
インフルエンザ	0	39.8	100.5	120.1	45.7	73.1	8.4
鼻炎	0	22.4	41.4	0	0	83.6	33.7
ウイルス性気道感染	0	14.9	47.3	0	0	83.6	0

例数（曝露期間で調整された 1000 人・年当たりの発現率）

また、3 つの日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験）を併合したデータにおける有害事象の概要は表 21 のとおりであった。日本人例数は限られており詳細な比較検討は困難であるが、有害事象の発現状況は全体集団と概ね同様と考えられた。

表 21 HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験の併合データにおける有害事象の概要

		本剤 100 µg 群 (1215 例)	本剤 200 µg 群 (194 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (1210 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (197 例)	FP 500 µg BD 群 (195 例)	プラセボ群 (203 例)
全体 集団	全有害事象	704 (58)	90 (46)	695 (57)	92 (47)	97 (50)	43 (21)
	重篤な有害事象	30 (2)	1 (<1)	41 (3)	6 (3)	2 (1)	0
	死亡	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
	中止に至った有害事象	18 (1)	3 (2)	18 (1)	7 (4)	2 (1)	1 (<1)
	副作用	76 (6)	8 (4)	83 (7)	17 (9)	15 (8)	3 (1)
		本剤 100 µg 群 (46 例)	本剤 200 µg 群 (11 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (47 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (14 例)	FP 500 µg BD 群 (11 例)	プラセボ群 (19 例)
日本 人 集団	全有害事象	31 (67)	10 (91)	37 (79)	9 (64)	9 (82)	9 (47)
	重篤な有害事象	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
	死亡	0	0	0	0	0	0
	中止に至った有害事象	2 (4)	1 (9)	3 (6)	1 (7)	0	0
	副作用	0	1 (9)	4 (9)	3 (2)	2 (18)	0

例数 (%)

国内長期投与試験（HZA113989 試験）において、有害事象は本剤 100 µg 投与例 84%（76/90 例）、FF/VI 100/25 µg 投与例 93%（56/60 例）、FF/VI 200/25 µg 投与例 92%（86/93 例）に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎、気管支炎、咽頭炎等であり（7.6 参照）、9 試験併合データと同様であった。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、喘息患者における本剤投与時の安全性上のリスクは類薬を上回るものではない。また、日本人部分集団における安全性情報からは、日本人患者における安全性上の特段の懸念は示されていないものの、日本人喘息患者における本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後調査において本剤投与時の安全性情報を引き続き収集する必要がある。

### 7.R.2.2 肺炎について

申請者は、本剤投与時の肺炎の発現状況について、以下のように説明している。

9 試験併合データにおける肺炎の発現状況は表 22 のとおりであり、本剤の用量に依存した発現率の上昇が認められたものの、FP 100 µg BD 群を上回る発現率ではなかった。

表 22 曝露期間で調整された肺炎の発現率 (9 試験併合データ)

	本剤 50 µg 群 (100 例)	本剤 100 µg 群 (1786 例)	本剤 200 µg 群 (608 例)	FP 100 µg BD 群 (226 例)	FP 250 µg BD 群 (338 例)	FP 500 µg BD 群 (305 例)	プラセボ群 (622 例)
総曝露期間 (人・年)	14.5	1206.4	169.2	41.6	87.5	95.7	118.6
肺炎関連の全有害事象	0	8.3	23.6	24.0	0	0	8.4
大葉性肺炎	0	0.8	0	0	0	0	0
肺炎	0	7.5	23.6	24.0	0	0	8.4

例数 (曝露期間で調整された 1000 人・年当たりの発現率)

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 µg 投与例 1% (1/90 例)、FF/VI 100/25 µg 投与例 5% (3/60 例)、FF/VI 200/25 µg 投与例 4% (4/93 例) であり (7.6 参照)、9 試験併合データの結果と同様であった。

以上より、本剤の肺炎の発現リスクは類薬を上回るものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

肺炎について、臨床試験において本剤の用量に依存した肺炎の発現率の上昇が観察されたことから、本剤投与時の肺炎の発現リスクが示唆されている。また、そのリスクが類薬を上回ることは示唆されていないものの、本剤投与時は肺炎の発現に留意する必要がある。したがって、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。

### 7.R.2.3 副腎皮質機能への影響について

申請者は、本剤投与時の副腎皮質機能への影響について、以下のように説明している。

9 試験併合データにおいて、副腎機能抑制に関連する有害事象<sup>26)</sup>は認められなかった。また、尿中コルチゾール値の解析が可能な国際共同試験 2 試験 (HZA106827 試験、HZA106829 試験) 及び海外試験 2 試験 (FFA109685 試験、FFA109687 試験) の併合解析において、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 (CV%)] は、全体集団で本剤 100 µg 群 0.97 (103%)、本剤 200 µg 群 0.93 (119%)、プラセボ群 1.03 (105%)、日本人集団で本剤 100 µg 群 0.98 (62%)、本剤 200 µg 群 1.37 (41%)、プラセボ群 0.93 (57%)、日本人及び韓国人集団で本剤 100 µg 群 0.94 (60%)、本剤 200 µg 群 0.76 (82%)、プラセボ群 1.05 (72%) であった。全体集団及び日本人集団では、24 時間尿中コルチゾール排泄量が低下する傾向は認められていないが、日本人及び韓国人集団では、本剤 200 µg 投与時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量が低下する傾向が認められた。また、本剤 200 µg 群におけるベースライン

<sup>26)</sup> ACTH 刺激試験異常、アジソン病、副腎アンドロゲン欠乏、副腎萎縮、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、血中コルチコステロン異常、血中コルチコステロン減少、血中コルチコトロピン異常、血中コルチコトロピン減少、血中コルチゾール異常、血中コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール異常、尿中遊離コルチゾール減少、クッシング症候群、クッシング様症状、デキサメタゾン抑制試験陰性、デキサメタゾン抑制試験陽性、グルココルチコイド欠乏症、グルココルチコイド減少、尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常、尿中ヒドロキシコルチコステロイド減少、副腎機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、高コルチコイド症、視床下部-下垂体-副腎系抑制、視床下部-下垂体障害、ミネラルコルチコイド欠乏症、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群

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 4.3～463.5 nmol/日、投与終了時 4.6～371.5 nmol/日、日本人集団でベースライン 49.2～107.4 nmol/日、投与終了時 78.8～134.4 nmol/日、日本人及び韓国人集団でベースライン 27.0～153.1 nmol/日、投与終了時 9.2～166.7 nmol/日であり、日本人及び韓国人集団で認められた本剤 200 µg 投与時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の低下は臨床的に問題となる低下ではないと考えられた。

国内長期投与試験（HZA113989 試験）における、投与 52 週後及び投与終了時の 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 (CV%)] は、本剤 100 µg 投与例 0.820 (41%)、FF/VI 100/25 µg 投与例 0.90 (48%)、FF/VI 200/25 µg 投与例 1.08 (74%) であり、本剤 100 µg 投与例ではベースラインから約 20%の減少が認められたが、FF/VI 100/25 µg 投与例及び FF/VI 200/25 µg 投与例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、副腎皮質機能抑制に関連する事象として尿中遊離コルチゾール減少 (FF/VI 100/25 µg 投与例 1/60 例、FF/VI 200/25 µg 投与例 3/93 例) が認められたが、いずれも軽度であった。

以上より、本剤を日本人患者に長期投与した場合においても副腎皮質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。

機構は、以下のように考える。

副腎皮質機能への影響について、臨床試験において臨床的に問題となる尿中コルチゾール値の変化は認められていない。しかしながら、日本人喘息患者では本剤投与時の曝露量が外国人と比較して高くなる傾向が示唆されていること (6.R.1 参照)、本剤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、副腎機能抑制に関連する有害事象の発現リスクが外国人と比較し高い可能性も否定できない。したがって、類薬と同様、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、更なる安全対策の必要性について引き続き検討する必要がある。

#### 7.R.2.4 高齢者における安全性について

申請者は、本剤投与時の高齢者での安全性について、以下のように説明している。

9 試験併合データにおいてステロイドに関連する有害事象の年齢別 (65 歳以上、65 歳未満) の発現状況は表 23 のとおりであった。本剤 200 µg 群における 65 歳以上の部分集団で、肺炎の発現率が高い傾向が認められたが、本剤 200 µg 群における 65 歳以上の部分集団は 42 例と少なく、解釈には注意が必要と考える。その他の事象についても、65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団における発現率に意義のある差は認められず、高齢者におけるこれらの有害事象発現に本剤投与の明らかな影響は認められなかった。

表 23 ICSに関連した有害事象の年齢別発現率 (9試験併合データ)

		本剤 50 µg 群 (100 例)	本剤 100 µg 群 (1786 例)	本剤 200 µg 群 (608 例)	FP 100 µg BD 群 (226 例)	FP 250 µg BD 群 (338 例)	FP 500 µg BD 群 (305 例)	プラセボ群 (622 例)
例数	65 歳未満	99	1661	566	201	306	285	585
	65 歳以上	1	125	42	25	32	20	37
総曝露期間 (人・年)	65 歳未満	14.4	1123.0	159.2	37.0	80.3	88.3	112.4
	65 歳以上	0.2	83.4	10.0	4.6	7.2	7.4	6.2
肺炎 <sup>a)</sup>	65 歳未満	0	9 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
	65 歳以上	0	1 (<1)	2 (5)	0	0	0	0
副腎機能抑制	65 歳未満	0	0	0	0	0	0	0
	65 歳以上	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 <sup>b)</sup>	65 歳未満	0	6 (<1)	0	0	0	0	0
	65 歳以上	0	0	0	0	0	0	0
骨障害 <sup>c)</sup>	65 歳未満	1 (1)	14 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (1)	0
	65 歳以上	0	5 (4)	0	0	0	0	0
局所性ステロイド作用 <sup>d)</sup>	65 歳未満	4 (4)	117 (7)	44 (8)	5 (2)	20 (7)	22 (8)	7 (1)
	65 歳以上	0	13 (10)	4 (10)	2 (8)	3 (9)	3 (15)	2 (5)

例数 (%)

a) 大葉性肺炎、肺炎

b) 白内障、眼痛

c) 足関節部骨折、鎖骨骨折、大腿骨骨折、足骨折、前腕骨折、手骨折、上腕骨骨折、下肢骨折、骨減少症、骨粗鬆症、肋骨骨折、ストレス骨折、上肢骨折、手首関節骨折

d) カンジダ感染、咽喉乾燥、発声障害、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、口腔粘膜びらん、中咽頭カンジダ症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、真菌性口腔咽頭炎、咽喉刺激感

機構は、以下のように考える。

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 歳以上の高齢者では ICS に関連する有害事象の発現率が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曝露に影響を及ぼす可能性も否定できないこと等から、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。

### 7.R.3 対象患者について

機構は、喘息治療では症状のコントロール状況に合わせて ICS の用量調節がなされる原則を踏まえ、本剤 100 µg 及び 200 µg の適切な使用対象患者に関する申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験 (HZA106827 試験) は、低～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、すなわち軽症持続型から中等症持続型相当の患者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> 加重平均値のベースラインからの変化量において、本剤 100 µg はプラセボと比較して有意に改善したことから (7.1 参照)、本剤 100 µg は前治療でコントロール不十分な軽症持続型から中等症持続型に相当する患者に使用することが適切と考える。

国際共同第Ⅲ相試験 (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の患者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> 加重平均値のベースラインからの変化量において、本剤 200 µg は FP 500 µg 1 日 2 回投与と同程度の有効性を示したことから (7.2 参照)、本剤 200 µg は前治療でコントロール不十分な重症持続型に相当する患者に使用することが適切と考える。



また、国内第Ⅲ相試験（201135 試験）は、FF/VI 100/25  $\mu\text{g}$  により喘息症状がコントロールされた患者を対象として実施され、FF/VI 100/25  $\mu\text{g}$  から本剤 100  $\mu\text{g}$  へ切り替えた際の有効性及び安全性が確認されたことから（7.5 参照）、本剤 100  $\mu\text{g}$  は FF/VI 100/25  $\mu\text{g}$  からのステップダウン時の治療薬として用いることも可能と考える。

機構は、以下のように考える。

得られた臨床試験成績を踏まえると、軽症持続型～中等症持続型に相当する患者に対して本剤 100  $\mu\text{g}$  を、また重症持続型に相当する患者に対して本剤 200  $\mu\text{g}$  を適用するとの使用方法については妥当である。

#### 7.R.4 本剤 100 $\mu\text{g}$ からのステップダウンについて

機構は、本剤 100  $\mu\text{g}$  で喘息症状がコントロールされた患者に対して治療のステップダウンを行う場合の方法について、本剤 100  $\mu\text{g}$  と既存の ICS との効力関係を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤 100  $\mu\text{g}$  と既存の ICS との効力関係について、日本人喘息患者を対象とした比較試験は実施されていないものの、低用量の ICS による前治療でコントロール不十分な患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（FFA109685 試験）、ICS 以外の長期管理薬又は短時間作動型  $\beta_2$  刺激薬による前治療でコントロール不十分な患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（FFA109687 試験）、並びに低～中用量の ICS による前治療でコントロール不十分な患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）の成績は、図 3 のとおりであった。本剤 100  $\mu\text{g}$  の効力は、FP 100  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与から FP 250  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与までの効力に対応しており、本剤 100  $\mu\text{g}$  で喘息症状がコントロールされた患者に対してステップダウンを行う場合、FP 100  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与等の低用量の ICS へ切り替えることなく、本剤の投与を中止することが可能であると考えられる。

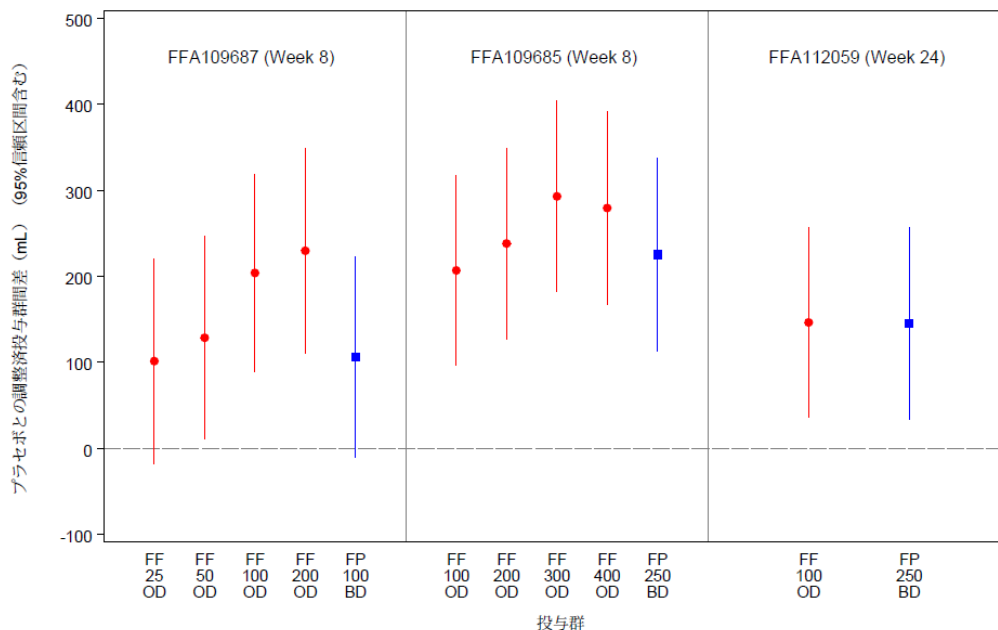


図3 海外第Ⅱ相試験（FFA109685 試験及び FFA109687 試験）及び海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）における FEV<sub>1</sub> トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量の調整済み投与群間差 (ITT 集団、LOCF)

機構は、以下のように考える。

本剤 100 µg と FP の臨床試験成績を踏まえると（図 3）、本剤 100 µg は FP 250 µg 1 日 2 回投与により近い効力を有すると推測され、本剤 100 µg で喘息症状がコントロールされた患者に対してステップダウンを行う場合、本剤の投与を中止するとコントロール不良に陥る可能性がある。また、本剤 100 µg からのステップダウンについては十分な情報が得られていないことから、本剤 100 µg からステップダウンを行う場合には、患者の状態を慎重に観察することを注意喚起する等、適切な情報提供を行う必要がある。

なお、上記の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。

### 7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討より、本剤の効能・効果について、申請のとおり「気管支喘息」と設定することは可能と判断した。

### 7.R.6 用法及び用量について

機構は、以下の点を踏まえ、本剤の用法・用量は、申請のとおり、通常用量を 100 µg 1 日 1 回投与とし、症状に応じて 200 µg 1 日 1 回投与と設定することは可能と判断した。

- ・ 国際共同試験（HZA106827 試験）において、通常用量として設定された本剤 100 µg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証されていること（7.1 及び 7.R.1 参照）
- ・ 国際共同試験（HZA106829 試験）において、本剤 200 µg 1 日 1 回投与の FP 500 µg 1 日 2 回投与に対する非劣性が検証されていること（7.2 及び 7.R.1 参照）
- ・ FF 200 µg 1 日 1 回投与までの安全性について、臨床的に問題となるリスクは示唆されていないこと（7.R.2 参照）
- ・ 海外第Ⅲ相試験（FFA114496 試験）において、本剤 200 µg 群の有効性は本剤 100 µg 群を上回る傾向が認められていること（7.3 参照）

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

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

機構は、7.R.2 の項における検討より、ICS に関連する有害事象（肺炎、副腎皮質機能への影響等）の発現状況及び高齢者における安全性等について、製造販売後調査で更に検討する必要があると考える。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、201135 試験において、治験依頼者は、有効性の主要評価項目及び中止の判定に重要な 1 項目である「喘息増悪」について、治験実施計画書の規定通りの判定をしておらず、再解析が必要となった。以上の改善すべき事項が発見されたものの、その後再提

出された修正後資料を含めて、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1 201135）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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考える。本剤は、気管支喘息患者に対して、1日1回投与が可能な ICS として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。また、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、高齢者における安全性等について、更に情報収集していく必要があると考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 20 日

### 申請品目

[販 売 名]	アニュイティ 100 µg エリプタ 14 吸入用、同 100 µg エリプタ 30 吸入用、同 200 µg エリプタ 14 吸入用、同 200 µg エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 5 月 30 日

### 1. 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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、対象患者、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載したアニュイティ 100 µg エリプタ 14 吸入用、同 100 µg エリプタ 30 吸入用、同 200 µg エリプタ 14 吸入用及び同 200 µg エリプタ 30 吸入用（以下、「本剤」）の有効性、対象患者、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 本剤 100 µg からのステップダウンについて

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤 100 µg からのステップダウンに関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見も出された。

- 本剤 100 µg で喘息症状がコントロールされた患者に対するステップダウンに関しては、フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 1 日 2 回等の低用量の吸入ステロイド薬への切替えの考慮は重要と考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、本剤 100 µg からステップダウンする際には、他の低用量の吸入ステロイド薬への切替えを考慮することや、患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は、医療関係者向け資材等にて対応すると回答した。

#### 1.3 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見も出された。

- 高齢の気管支喘息患者には難治例が多く、また、難治例に対しては本剤 200 µg が長期間投与されることが予想される。本剤 200 µg を投与された 65 歳以上の患者における肺炎の発現率（5%、2/42 例）は、65 歳未満（1%未満、2/566 例）と比べて高い傾向にあることから、高齢患者、特に本剤 200 µg

の長期投与患者における肺炎の発現状況や、他の副作用については、製造販売後も慎重に検討すべきである（審査報告（1）表 23 参照）。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 24 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー反応	・肺炎 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎抑制、眼障害等）	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・該当なし

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 26 のとおり、気管支喘息患者を対象に、目標例数を 300 例、観察期間を 1 年間とする使用成績調査を実施し、肺炎を重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討するとともに、臨床試験における検討例数が限られている本剤 200 µg 投与患者及び高齢者における安全性等について更に検討する。特に、65 歳以上の患者については、100 例程度を目標とする。

表 26 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	気管支喘息患者
観察期間	1 年間
目標例数	300 例（安全性解析対象症例として 247 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重点調査項目：肺炎</li> <li>・患者背景（重症度、病型、罹病期間、喫煙歴、合併症等）</li> <li>・本剤の投与状況</li> <li>・併用薬剤、併用療法</li> <li>・有害事象</li> <li>・有効性評価</li> </ul>

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

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間はフルチカゾンフランカルボン酸エステルとピラントロールトリフェニル酢酸塩の配合剤である「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他」の残余期間（平

成 33 年 9 月 19 日まで)、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

気管支喘息

[用法及び用量]

通常、成人にはアヌイティ 100 µg エリプタ 1 吸入 (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、症状に応じてアヌイティ 200 µg エリプタ 1 吸入 (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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上