

審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] フルティフォーム50エアゾール56吸入用、同50エアゾール
120吸入用
[一 般 名] フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマ
ル酸塩水和物
[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月26日

[審 議 結 果]

令和2年5月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[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。

審査報告書

令和2年5月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用
[一般名] フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申請者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月26日
[剤形・含量] 1噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 50 µg/5 µg 含有する定量噴霧式吸入剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[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、小児における本品目の気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）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、使用実態下での日本人小児気管支喘息患者における安全性等については、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

（変更なし）

[用法及び用量]

〈成人〉

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

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

〈小児〉

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

(下線部追加)

[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)

令和2年4月14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] フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用
[一般名] フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申請者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月26日
[剤形・含量] 1噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 50 µg/5 µg 含有する定量噴霧式吸入剤

[申請時の効能・効果]

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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

〈成人〉

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

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

〈小児〉

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

(下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
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	10
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19
10. その他	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

「フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用及び同 50 エアゾール 120 吸入用」(本剤)は、吸入ステロイド薬(ICS)であるフルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)及び長時間作動型吸入 β_2 刺激薬(LABA)であるホルモテロールフマル酸塩水和物(FM)を有効成分とし、英国 SkyePharma 社(現 Vectura 社)により開発された喘息治療配合剤(加圧式定量噴霧式吸入剤、pMDI)である。本邦において、本剤は2013年9月に成人に対して「気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)」の効能・効果で承認されている。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄(喘鳴、呼吸困難)や咳等の臨床症状で特徴づけられる疾患であり(JGL2018等)、本邦における小児の気管支喘息有病率は1.8~3.4%程度と報告されている(令和元年度学校保健統計調査)。

小児気管支喘息の薬物治療は、成人気管支喘息に対する治療と同様に、ICSによる治療が基本とされ、重症度によりLTRA、LABA、テオフィリン等の長期管理薬との併用が推奨されている(JGL2018、JPGL2017、GINA2018)。ICSとLTRAの併用によってもコントロールが不十分な治療ステップ3又は4の基本的治療としてICS/LABA配合剤が位置付けられている(JPGL2017)。本邦では、小児気管支喘息に承認されているICS/LABA配合剤は、FP/サルメテロールキシナホ酸塩(SM)配合剤(SFC)のみであり、またFMはSMより気管支拡張効果の発現が早い(Eur Respir J 1997; 10: 2484-9)ことから、小児気管支喘息に対するICS/LABA配合剤の新たな治療選択肢として本剤の開発が行われた。

本邦において、本剤の小児気管支喘息に対する臨床開発は2017年7月より開始され、今般、国内臨床試験等の成績に基づき用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において本剤は、気管支喘息に関する治療薬として、2020年4月現在、成人に対し、欧州を含む64の国又は地域で承認されている。また、2020年4月現在、小児に対して、欧州を含む34の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

申請者は、成人気管支喘息の承認申請時に提出された成熟動物を用いた毒性試験の成績及び各有効成分の小児への使用状況に関する以下の点から、本剤を小児気管支喘息患者に投与する場合の安全性上の懸念は低いと考え、幼若動物を用いた試験等の追加実施は不要を考えている(CTD 2.4.4)。

- 成熟動物を用いた毒性試験においてFPとFMを同時吸入投与した場合に、各有効成分の毒性所見

以外の所見は認められていないこと

- 本剤を健康成人に吸入投与した場合、各有効成分の全身曝露量は低いこと
- FPを有効成分とする吸入投与製剤が小児気管支喘息の承認を取得していること
- FMを有効成分とする経口投与製剤が小児気管支喘息で使用実績¹⁾があること
- 小児気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与例で懸念となりうる有害事象は報告されていないこと

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「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」は提出されていない。

申請者は、本申請に際して小児気管支喘息患者を対象とした薬物動態試験は実施しなかった理由として、本剤の初回承認時に評価された臨床試験成績及び各有効成分の小児への使用状況から、小児気管支喘息患者への本剤投与時により安全性上問題となる曝露量に至る可能性は低いと考えられることに加え、局所作用製剤である本剤に関して、全身曝露量が有効性の有益な指標とはならない可能性があると考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明は一定の理解はでき、国内外の小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験成績から、本剤のリスクが成人気管支喘息患者と小児気管支喘息患者で大きく変わる可能性は低いと考え（7.R.3参照）、「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」が提出されていないことは受入れ可能と判断した。

7. 臨床の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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す試験成績が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	KRP108P-A301	Ⅲ	5～15歳の小児気管支喘息患者	88	①又は②をクロスオーバーで1回2吸入、1日2回吸入投与 ①本剤 (FP/FM 50/5 µg) ②SFC (FP/SM 50/25 µg)	有効性 安全性
国内	KRP108P-A302	Ⅲ	5～15歳の小児気管支喘息患者	53	本剤 (FP/FM 50/5 µg) を1回2吸入、1日2回吸入投与	安全性 有効性
海外	FLT3506	Ⅲ	5～11歳の小児気管支喘息患者	①169 ②173 ③170	1回2吸入、1日2回吸入投与 ①本剤 (FP/FM 50/5 µg) ②FP 50 µg ③SFC (FP/SM 50/25 µg)	有効性 安全性
海外	FLT3502 core	Ⅲ	4～12歳の小児気管支喘息患者	①106 ②105	1回2吸入、1日2回吸入投与 ①本剤 (FP/FM 50/5 µg) ②SFC (FP/SM 50/25 µg)	有効性 安全性
海外	FLT3502 extension	Ⅲ	FLT3502 core試験終了後の小児気管支喘息患者	208	本剤 (FP/FM 50/5 µg) を1回2吸入、1日2回吸入投与	安全性 有効性

¹⁾ アトック錠及びアトックドライシロップが、小児気管支喘息患者に対して最大投与量 160 µg/日まで経口投与の用法・用量で昭和 60 年 8 月に承認されていたが、平成 25 年 3 月以降、販売中止となっている。

7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : KRP108P-A301 試験 [2017年7月~2018年7月])

5~15歳の小児気管支喘息患者²⁾ (目標例数70例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された。

本試験は観察期(2週間)、治験薬投与第1期(2週間)、休薬期(2週間)、治験薬投与第2期(2週間)で構成された。各治験薬投与期の用法・用量は、本剤(FP/FM 50/5 µg)又はSFC(FP/SM 50/25 µg)を1回2吸入、1日2回、スプレーを用いて吸入投与とされ、観察期及び休薬期の用法・用量は、FP 100 µg/日又は200 µg/日を1日2回吸入投与とされた³⁾。

無作為化⁴⁾された88例のうち、観察期に併用禁止薬及び併用禁止療法に関する規定の不遵守により中止した1例を除く87例にいずれかの治験薬が投与され、本剤が投与された81例⁵⁾及びSFCが投与された86例が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬投与期に移行した本剤群82例及びSFC群86例がFASとされ、このうち治験実施計画書からの逸脱⁶⁾が認められた本剤群6例及びSFC群7例を除く本剤群76例及びSFC群79例がPPSとされ、PPSが主な有効性解析対象集団とされた。

第1期の治験薬投与後に6例の中止例が認められた。その内訳は第1期に本剤が投与されたものの休薬期に中止した1例、第1期にSFCが投与されたものの第1期中又は休薬期に中止した5例であり、いずれの被験者も、中止理由は治験責任医師の判断であった。

主要評価項目である治験薬投与期のmPEF値のベースラインからの変化量は表2のとおりであり、本剤群とSFC群との群間差の95%信頼区間の下限が、事前に規定された非劣性マージンである-15 L/min⁷⁾を上回ったことから、SFC群に対する本剤群の非劣性が示された。

表2 治験薬投与期におけるmPEF値(L/min)のベースラインからの変化量(PPS)

	本剤群	SFC群
ベースライン ^{a)}	215.4±71.3 (81)	
投与2週時 ^{b)}	233.5±78.1 (76)	231.0±75.6 (79)
ベースラインからの変化量 ^{c)}	20.1±3.1 (76)	19.1±3.1 (79)
SFC群との差 ^{d)} [95%信頼区間]	0.93 [-4.57, 6.43]	

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 治験薬投与期1の開始日直前7日間の平均値

b) 過去7日間の平均値

c) 投与群、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

有害事象は、本剤群25.9% (21/81例)、SFC群29.1% (25/86例)に認められ、主な事象は表3のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群2.5% (2/81例)に認められた。

²⁾ 主な選択基準：①気管支喘息と診断されてから12週間以上経過しており、②観察期開始日の4週間以上前から一定用量でICSを継続投与(ブデソニド400 µg/日以下、その他の薬剤は200 µg/日以下)、③PEF測定を適切に行うことができる、④観察期開始日前4週間以内のPEF測定において、サルブタモール吸入エアゾール剤投与前のPEF値が投与後の90%以下、⑤観察期開始日のPEF測定において、サルブタモール吸入エアゾール剤投与前のPEF値が予測値の60%以上、⑥pMDI及びスプレーを適切に使用できる、⑦患者自身あるいは代諾者等のサポートにより患者日誌の入力が可能、をいずれも満たす5~15歳の患者。

³⁾ 観察期及び休薬期のFP用量は同一用量とされ、観察期開始日の4週間以内に使用したICS用量に基づいて選択された。

⁴⁾ 年齢を割付因子とした動的割付けを行った。

⁵⁾ 82例が本剤を投与される見込みであったが、治験薬投与期1及び2ともにSFCが投与された被験者1例を除き、81例とされた。

⁶⁾ 治験薬の誤投与、用法・用量及び投与期間の不遵守、併用禁止薬及び併用禁止療法に関する規定の不遵守並びに選択基準への不適合

⁷⁾ mPEFのベースラインからの変化量のSFC群とプラセボ群の群間差は44.5又は76.2 L/minであり(Respir Med 2008; 102: 495-504, J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 1008-16)、その1/2よりも小さく、小児を対象とした類薬の臨床試験(日小ア誌 2009; 23: 147-60等)で非劣性マージンとして用いられていた-15 L/minを非劣性マージンとして設定した。

表3 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (81例)	SFC群 (86例)
インフルエンザ	3 (3.7)	0
咽頭炎	3 (3.7)	0
アレルギー性結膜炎	2 (2.5)	2 (2.3)
鼻出血	2 (2.5)	0
皮膚炎	2 (2.5)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	4 (4.7)
レンサ球菌感染	1 (1.2)	3 (3.5)
上気道の炎症	1 (1.2)	2 (2.3)
胃腸炎	0	4 (4.7)
擦過傷	0	2 (2.3)
喘息	0	2 (2.3)
蕁麻疹	0	2 (2.3)

例数 (%)

7.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：KRP108P-A302試験〔2017年7月～2018年5月〕）

5～15歳の小児気管支喘息患者⁸⁾（目標例数40例）を対象に、本剤の長期投与時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、本剤（FP/FM 50/5 µg）を1回2吸入、1日2回吸入投与⁹⁾することと設定され、投与期間は24週間と設定された。

治験薬が投与された53例全例が安全性解析対象集団とされ、治験対象として不適とされた1例を除く52例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

中止例は1.9%（1/53例）に認められ、中止理由は治験薬投与期移行基準への非該当¹⁰⁾であった。

有効性の評価項目であるmPEF値（平均値±標準偏差）の経時的推移及びベースラインからの変化量は、表4のとおりであった。

表4 投与24週までのmPEF値（L/min）の推移（FAS）

	ベースライン ^{a)} (52例)	投与4週時 ^{b)} (52例)	投与8週時 ^{b)} (52例)	投与12週時 ^{b)} (52例)	投与16週時 ^{b)} (52例)	投与20週時 ^{b)} (52例)	投与24週時 ^{c)} (52例)
mPEF値（L/min）	252.1±69.2	263.3±70.0	264.7±71.3	269.8±72.3	269.9±72.1	273.2±72.4	273.5±74.1
ベースラインから の変化量		11.2±17.7	12.6±21.0	17.7±24.6	17.8±26.7	21.1±31.1	21.4±28.2

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与期開始日直前7日間の平均値

b) 直前4週間（28日間）の平均値

c) 治験薬投与期開始日を1日目として、投与141日目以降の平均値

全期間における有害事象は、73.6%（39/53例）に認められ、主な事象は表5のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、9.4%（5/53例）に認められた。

⁸⁾ 主な選択基準：①気管支喘息と診断されてから12週間以上経過しており、②観察期開始日の4週間以上前から一定用量でICSを継続投与（ブデソニド400 µg/日以下、その他の薬剤は200 µg/日以下）、③観察期開始日のPEF値が予測値の60%以上、をいずれも満たす5～15歳の患者。

⁹⁾ 治験薬投与期での本剤吸入時のスプレー使用の要否は、治験薬投与期開始日に過去のpMDI製剤の使用経験及び吸入練習用プラセボの吸入確認の結果から、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）が判断することとされた。その後の来院時にも治験責任医師等の判断で変更可能とされた。

¹⁰⁾ 治験薬投与開始後に治験薬投与期の移行基準を満たしていないことが判明し、治験薬投与開始後の最初の規定来院日である4週の来院日前に中止となった。

表5 2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (53例)
ウイルス性上気道感染	25 (47.2)
インフルエンザ	13 (24.5)
喘息	7 (13.2)
口内炎	4 (7.5)
胃腸炎	4 (7.5)
咽頭炎	4 (7.5)
結膜炎	3 (5.7)
上気道の炎症	3 (5.7)
マイコプラズマ性肺炎	2 (3.8)
扁桃炎	2 (3.8)
擦過傷	2 (3.8)
コルチゾール減少	2 (3.8)

例数 (%)

7.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：FLT3506 試験〔2012年3月～2013年9月〕）

5～11歳の小児気管支喘息患者¹¹⁾（目標例数498例〔本剤群166例、FP群166例、SFC群166例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、FP 100 µg及びSFC（FP/SM 100/50 µg）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、ブルガリア、ハンガリー、ポーランド等の8の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤（FP/FM 50/5 µg）、FP 50 µg又はSFC（FP/SM 50/25 µg）を1回2吸入、1日2回、スプレーを用いて吸入投与することとされ、投与期間は12週間と設定された。

無作為化された512例（本剤群169例、FP群173例、SFC群170例）のうち、治験薬が投与されなかった3例を除く509例（本剤群168例、FP群172例、SFC群169例）が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、治験薬が投与されなかった3例及びベースライン以降の有効性データに欠測があった3例を除く506例（本剤群167例、FP群171例、SFC群168例）がFASとされ、FASが本剤群とFP群との優越性検討の主な有効性解析対象集団とされた。さらに、無作為化され重大なプロトコル逸脱がなかった490例（本剤群164例、FP群164例、SFC群162群）がPPSとされ、PPSが本剤群とSFC群との非劣性検討の主な有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群4.7%（8/169例）、FP群6.9%（12/173例）、SFC群6.5%（11/170例）に認められ、主な中止理由は、プロトコル遵守上の理由（本剤群4例、FP群7例、SFC群5例）、有効性の欠如（本剤群3例、FP群3例、SFC群6例）等であった。

有効性の主要評価項目である投与12週時の治験薬投与2時間後におけるFEV₁のベースラインからの変化量は表6のとおりであり、本剤群とFP群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、また、本剤群とSFC群との差の95%信頼区間の下限が事前に定義された非劣性マージンである-0.1 L¹²⁾を上回ったことから、SFC群に対する本剤群の非劣性が示された。

¹¹⁾ 主な選択基準：①気管支喘息と診断されてから6カ月以上経過しており、②スクリーニング開始4週間は固定用量のICS投与が可能、③FEV₁で15%以上の改善を伴う気道可逆性が認められる、④FEV₁が予測値の60%以上かつ90%以下、をいずれも満たす5～11歳の患者。

¹²⁾ 12歳以上の患者を対象としたSFCとプラセボとの比較試験におけるFEV₁のベースラインからの変化量のSFC群とプラセボ群の群間差は0.30～0.59 Lと報告されており（Respir Med 2008; 102: 495-504、J Asthma 2004; 41: 797-806等）、その1/3が0.10～0.20 Lであることから、-0.10 Lを非劣性マージンとして設定した。

表6 投与12週時の治験薬投与2時間後におけるFEV₁(L)のベースラインからの変化量(FAS又はPPS)

		本剤群 (FAS: 167例, PPS: 164例)	FP群 (FAS: 171例, PPS: 164例)	SFC群 (FAS: 168例, PPS: 162例)
FAS	ベースライン ^{a)}	1.54±0.40 (166)	1.51±0.40 (167)	1.56±0.40 (166)
	投与12週時 ^{b)}	1.85±0.47 (147)	1.69±0.44 (152)	1.85±0.43 (154)
	ベースラインからの 変化量 ^{c)} [95%信頼区間]	0.22 [0.18, 0.26]	0.15 [0.11, 0.19]	0.22 [0.18, 0.26]
	FP群との差 [95%信頼区間] ^{c)} p値 ^{d)}	0.07 [0.03, 0.11] <0.001		
PPS	ベースラインからの 変化量 ^{c)} [95%信頼区間]	0.23 [0.19, 0.27]	0.16 [0.12, 0.20]	0.23 [0.19, 0.27]
	SFC群との差 [95%信頼区間] ^{c)} ^{d)}	0.00 [-0.04, 0.04]		

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値

a) 初回投与前のFEV₁値

b) 投与12週時の治験薬投与2時間後におけるFEV₁値

c) 投与群、年齢区分、FEV₁のベースライン、評価時期及び投与群と評価時期との交互作用を固定効果、施設を変量効果とし、評価時期間の被験者内相関には無構造の分散共分散行列を仮定した repeated measures ANCOVA

d) 有意水準両側5%、本剤群とFP群の比較で統計学的に有意だった場合に、本剤群とSFC群の比較が実施される計画とされた

有害事象は、本剤群22.6% (38/168例)、FP群30.2% (52/172例)、SFC群20.7% (35/169例)に認められ、主な事象は表7のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群0.6% (1/168例、気管支炎)、FP群0.6% (1/172例、上肢骨折)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、FP群0.6% (1/172例)に認められた。

副作用は、FP群1.7% (3/172例)、SFC群0.6% (1/169例)に認められた。

表7 いずれかの群で2%以上に発現が認められた有害事象(安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (168例)	FP群 (172例)	SFC群 (169例)
鼻炎	8 (4.8)	4 (2.3)	4 (2.4)
鼻咽頭炎	4 (2.4)	15 (8.7)	13 (7.7)
咽頭炎	4 (2.4)	7 (4.1)	4 (2.4)
気管支炎	3 (1.8)	2 (1.2)	4 (2.4)
咳嗽	2 (1.2)	4 (2.3)	2 (1.2)
ウイルス性鼻炎	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.4)

例数 (%)

7.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : FLT3502 core 試験 [2007年4月~2007年12月])

4~12歳の小児気管支喘息患者¹³⁾(目標例数200例[本剤群100例、SFC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、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が、ポーランド、ハンガリー、ルーマニア等の6の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 (FP/FM 50/5 µg) 又はSFC (FP/SM 50/25 µg) を1回2吸入、1日2回、スプレーを用いて吸入投与することとされ、投与期間は12週間とされた。

無作為化された211例(本剤群106例、SFC群105例)全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、無作為化され重大なプロトコル逸脱がなかった201例(本剤群102例、SFC群99

¹³⁾ 主な選択基準: ①気管支喘息と診断されてから6カ月以上経過しており、②FEV₁で15%以上の改善を伴う気道可逆性が認められる、③FEV₁が予測値の60%以上100%以下、をいずれも満たす4~12歳の患者。

例) が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は SFC 群 1.0% (1/105 例) に認められ、中止理由は患者希望であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、本剤群と SFC 群との差の 95.35%信頼区間¹⁴⁾の下限が事前に規定された非劣性マージンの -0.1 L¹²⁾を上回ったことから、SFC 群に対する本剤群の非劣性が示された。

表 8 投与 12 週時の投与前 FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (PPS)

	本剤群 (102 例)	SFC 群 (99 例)
ベースライン	1.62±0.38 (102)	1.59±0.46 (99)
投与 12 週時	1.85±0.41 (102)	1.84±0.51 (99)
ベースラインからの変化量 ^{a)} [95%信頼区間]	0.18 [0.13, 0.24]	0.21 [0.16, 0.26]
SFC 群との差 ^{a)} [95.35%信頼区間]	-0.03 [-0.09, 0.03]	
p 値 ^{b)}	0.03	

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均

a) 投与群、年齢区分、ベースライン時の投与前 FEV₁ を固定効果、施設を交差効果とした混合効果モデル

b) 両側有意水準 4.65%

有害事象は、本剤群 29.2% (31/106 例)、SFC 群 26.7% (28/105 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群 1.9% (2/106 例、虫垂炎 2 例)、SFC 群 1.0% (1/105 例、肺炎) 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認められなかった。

副作用は、本剤群 2.8% (3/106 例)、SFC 群 1.9% (2/105 例) に認められた。

表 9 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (106 例)	SFC 群 (105 例)
気管支炎	4 (3.8)	3 (2.9)
咽頭炎	4 (3.8)	4 (3.8)
鼻咽頭炎	3 (2.8)	5 (4.8)
咳嗽	3 (2.8)	1 (1.0)

例数 (%)

7.5 海外継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-2 : FLT3502 extension 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

FLT3502 core 試験を完了した小児気管支喘息患者 (目標例数 200 例) を対象に、本剤の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、継続投与試験が、ポーランド、ハンガリー、ルーマニア等の 6 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 (FP/FM 50/5 µg) を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、スプレーを用いて吸入投与することとされ、投与期間は 24 週間 (FLT3502 core 試験における投与期間と合計して 36 週間) と設定された。

治験薬が投与された 208 例全例が安全性解析対象集団とされ、少なくとも 1 回、投与前 FEV₁ が測定された 207 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

¹⁴⁾ 無作為割付けされた最初の 40 例の被験者の結果が得られた時点で、治験依頼者は症例数の再設定を目的とした中間解析を実施した。中間解析の結果、被験者数の再設定は実施しなかった。中間解析の実施に伴い最終解析の有意水準を両側 4.65%とした (Stat Med 2000; 19: 901-11)。

中止例は 1.4% (3/208 例) に認められ、主な中止理由は患者希望 (2 例)、プロトコル遵守上の理由 (1 例) であった。

有害事象は 43.8% (91/208 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 1.4% (3/208 例、肺炎球菌性肺炎、てんかん、虫垂炎各 1 例) に認められ、肺炎球菌性肺炎を除いて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認めなかった。

副作用は 2.4% (5/208 例) に認められた。

表 10 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (208 例)
咽頭炎	17 (8.2)
鼻咽頭炎	15 (7.2)
気管支炎	11 (5.3)
インフルエンザ	8 (3.8)
ウイルス感染	7 (3.4)
扁桃炎	6 (2.9)
急性気管支炎	5 (2.4)
急性扁桃炎	5 (2.4)
鼻炎	5 (2.4)
発熱	5 (2.4)

例数 (%)

有効性の評価項目である投与前 FEV₁ 値 (平均値±標準偏差) の経時的推移及びベースラインからの変化量は表 11 のとおりであった。

表 11 投与 24 週までの投与前 FEV₁ 値 (L) の経時的推移 (FAS)

	ベースライン ^{a)} (207 例)	投与 8 週時 (206 例)	投与 16 週時 (206 例)	投与 24 週時 (206 例)
投与前 FEV ₁ 値 (L)	1.86±0.45	1.90±0.50	1.91±0.52	1.96±0.52
ベースラインからの変化量		0.04±0.23	0.05±0.24	0.11±0.23

平均値±標準偏差

a) FLT3502 core 試験終了時

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の小児気管支喘息に対する開発計画について、以下のように説明している。

気管支喘息は、発作性に起こる気道の狭窄により喘鳴や咳嗽、呼気延長、呼吸困難を繰り返す疾患である。基本病態は慢性の気道炎症と気道過敏性の亢進であり、気道の線維化や気道の器質の変化 (リモデリング) が関与しているという臨床的・病態生理学的特徴は、小児と成人で同様である (JPGL2017)。本邦において小児気管支喘息は、臨床症状や可逆性の気流障害等を考慮して診断し、臨床症状を踏まえて重症度に応じた長期管理薬で治療を開始、症状のコントロールの状況に応じてステップアップ又はステップダウンする治療体系がとられており、診断及び治療体系は国内外で同様であり、成人の治療体系とも大きな違いはない (JGL2018、JPGL2017、GINA2018)。

また、成人気管支喘息患者における臨床試験成績から、成人気管支喘息患者における本剤の有効性及び安全性に日本人と外国人で明らかな差異は認められていない (平成 25 年 7 月 10 日付け初回申請時審査報告書参照) ことから、国内小児気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (KPR108P-A301 試験

〔A301 試験〕及び KPR108P-A302 試験〔A302 試験〕)に加え、先行して実施された海外小児気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (FLT3506 試験及び FLT3502 試験) の試験成績を踏まえて小児気管支喘息患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

● 国内第Ⅲ相試験 (A301 試験) の試験デザインについて

本邦における小児気管支喘息患者を対象とした本剤の開発を計画した時点で、海外において小児気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (FLT3506 試験及び FLT3502 試験) が終了していたことから、これらの試験の成績を活用し、臨床試験に参加する国内小児気管支喘息患者の負担が最小限となるよう、試験期間や症例数等を設定した国内第Ⅲ相試験 (A301 試験) を実施することにより、日本人小児気管支喘息患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することとした。試験期間について、FLT3506 試験における mPEF のベースラインからの変化量の経時的推移は表 12 のとおりであり、投与 2 週時には mPEF が概ねプラトーに達していたことから、A301 試験の治験薬投与期間は対照群との比較が可能な最短の期間として、2 週間とした。また、症例数を可能な限り少数とし、すべての被験者に実薬 (SFC) 投与の機会を与えるため、A301 試験はクロスオーバー比較試験として実施することとした。

表 12 投与 12 週までの mPEF 値 (L/min) 及びベースラインからの変化量の経時的推移 (FLT3506 試験、FAS)

	ベースライン ^{a)}	投与 2 週時 ^{b)}	投与 4 週時 ^{b)}	投与 6 週時 ^{b)}	投与 8 週時 ^{b)}	投与 10 週時 ^{b)}	投与 12 週時 ^{b)}
mPEF 値 (L/min)	214.9±66.3 (167)	235.9±63.2 (165)	235.2±71.0 (165)	234.0±66.7 (164)	235.0±73.6 (165)	237.3±79.9 (163)	235.0±74.7 (158)
ベースラインからの変化量		20.2±40.0	19.5±40.4	18.5±39.0	19.3±39.1	21.4±42.7	17.5±43.7

平均値±標準偏差 (例数)

a) 無作為割付実施日を含まない直前 7 日間の平均値

b) 各時点の規定日を含む直前 7 日間の平均値

● 第Ⅲ相試験における有効性評価項目について

海外第Ⅲ相試験 (FLT3506 試験及び FLT3502 試験) では FEV₁ を、A301 試験では PEF をそれぞれ有効性評価項目とした。評価指標は異なるものの、以下の点を踏まえて、これらの試験結果から小児気管支喘息患者に対する本剤の有効性評価は可能と考えた。

- いずれも気道閉塞の程度を測定する検査として呼吸機能の臨床評価指標としてしばしば用いられる指標 (JPGL2017、アレルギー 2009; 58: 512-8 等) であり、PEF は FEV₁ と強い正の相関が認められている (Chest. 1989; 95: 558-62、J Thorac Dis. 2018; 10: 1377-85) こと
- 本剤の日本人成人気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (KRP108-A301 試験) においても PEF を主要評価項目に設定し、本剤の有効性を検証したこと
- 低年齢の小児にとって FEV₁ の測定動作は難しい場合があり、適切に評価できる年齢層に限られる可能性がある。一方、PEF は FEV₁ に比べ測定が簡便であり、保護者のサポートにより自宅で被験者自身が測定可能であること
- FEV₁ は医療機関での測定が必要であり、来院時のみ測定可能である。一方、PEF は自宅での測定が可能のため、日々の気管支喘息のコントロール状態の把握をするために有用と考えたこと

機構は、以下のように考える。

気管支喘息の診断、治療体系等について年齢や国内外で臨床的に意味のある差異は認められず、成人気管支喘息患者対象の国内外臨床試験で、本剤の有効性及び安全性は日本人と外国人で大きく異ならず、

国内での小児開発を計画した時点で小児気管支喘息患者対象の海外第Ⅲ相試験で主要評価項目である FEV₁ について本剤の有効性が確認されていた (7.3 及び 7.4 参照)。以上の点に加え、日本人小児気管支喘息患者対象の臨床試験の実施可能性も考慮すると、海外第Ⅲ相試験 (FLT3506 試験及び FLT3502 試験) の臨床試験成績を中心に、国内第Ⅲ相試験 (A301 試験) から本剤の有効性及び安全性評価が可能とする申請者の考えは受入れ可能である。

主要評価項目に関して、本剤の海外小児気管支喘息患者対象の臨床試験では FEV₁ を主要評価項目としており、国内臨床試験においても同様の年齢層の日本人小児気管支喘息患者を対象にしていたことから、FEV₁ を主要評価項目とすることも可能であったと考える。一方、本剤の成人気管支喘息患者対象の国内臨床試験において、当該試験実施当時、気管支喘息の評価指標として国内で一定程度受け入れられていた PEF が主要評価項目に設定されていたことを踏まえると、日本人小児気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (A301 試験) の主要評価項目を FEV₁ との相関が一定程度認められる PEF としたことは理解できる。

以上より、A301 試験、国内長期投与試験 (A302 試験) 並びに海外第Ⅲ相試験 (FLT3506 試験及び FLT3502 試験) の臨床試験成績から、日本人小児気管支喘息患者に対する本剤の有効性評価は可能であるとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験等における本剤の有効性について

申請者は、海外第Ⅲ相試験 (FLT3506 試験及び FLT3502 試験) 並びに国内第Ⅲ相試験 (A301 試験及び A302 試験) における成績等から、小児気管支喘息患者に対する本剤の有効性について以下のように説明している。

FLT3506 試験の主要評価項目である投与 12 週時の治験薬投与 2 時間後における FEV₁ (L) のベースラインからの変化量において、本剤群の FP 群に対する優越性、SFC 群に対する本剤群の非劣性が示され (表 6)、FLT3502 core 試験の主要評価項目である投与 12 週時の投与前 FEV₁ (L) のベースラインからの変化量において、SFC 群に対する本剤群の非劣性が示された (表 8)。また、FLT3506 試験の有効性の各評価項目の結果は表 13 のとおりであり、概ね一貫して本剤群が FP 群を上回り、本剤群と SFC 群の有効性は同程度であった。

表 13 主要評価時点の各有効性評価項目におけるベースラインからの変化量 (FLT3506 試験、FAS、descriptive statistics)

	本剤群	FP 群	SFC 群
投与前 FEV ₁ (L)	0.17±0.24 (156)	0.14±0.22 (149)	0.20±0.23 (156)
投与 2 時間後 FEV ₁ (L)	0.29±0.23 (146)	0.19±0.22 (148)	0.28±0.23 (153)
標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₄ (L) ^{a)}	1.84±0.46 (150)	1.69±0.43 (151)	1.83±0.43 (153)
mPEF (L/min)	21.4±43.7 (157)	15.5±41.1 (156)	17.6±45.7 (157)
ePEF (L/min)	19.3±44.2 (157)	14.1±42.5 (156)	14.7±42.0 (157)
喘息症状スコア	-0.70±0.57 (157)	-0.73±0.69 (157)	-0.70±0.58 (157)
夜間覚醒スコア	-0.52±0.47 (157)	-0.57±0.64 (157)	-0.61±0.51 (157)
発作治療薬の使用 (回/日)	-1.17±1.06 (157)	-1.30±1.26 (157)	-1.44±1.24 (157)
喘息コントロール日数 (%)	41.8±37.2 (157)	45.9±33.6 (158)	48.6±37.9 (158)
PAQLQ	0.76±0.81 (158)	0.76±0.73 (155)	0.82±0.76 (157)
ACQ-IA	-1.04±0.76 (157)	-1.03±0.68 (156)	-1.10±0.73 (155)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 主要評価時点の実測値

A301 試験に関して、FAS での結果は表 14 のとおりであり、主解析である PPS での結果（表 2）と同様の結果が得られた。また、感度分析として治験薬投与第 1 期及び第 2 期それぞれの本剤群及び SFC 群の mPEF 値 (L/min) のベースラインからの変化量を確認し、表 15 のとおりであったことから、本剤投与により SFC 投与時と同程度の有効性が期待できると考えた。

表 14 治験薬投与期における mPEF 値 (L/min) のベースラインからの変化量 (A301 試験、FAS)

	本剤群	SFC 群
ベースライン ^{a)}	213.7±72.3 (87)	
投与 2 週時 ^{b)}	233.6±77.0 (82)	230.8±79.4 (86)
ベースラインからの変化量 ^{c)}	18.1±3.0 (82)	18.5±3.0 (86)
SFC 群との差 ^{c)}	-0.48	
[95%信頼区間]	[-5.69, 4.73]	

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 治験薬投与期 1 の開始日直前 7 日間の平均値

b) 過去 7 日間の平均値

c) 投与群、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

表 15 各治験薬投与期における mPEF 値 (L/min) のベースラインからの変化量 (A301 試験、PPS)

	治験薬投与期 1		治験薬投与期 2	
	本剤群	SFC 群	本剤群	SFC 群
ベースライン ^{a)}	213.5±65.7 (42)	217.4±77.8 (39)	217.4±77.8 (39)	213.5±65.7 (42)
投与 2 週時 ^{b)}	227.5±73.3 (41)	239.0±88.7 (39)	240.6±84.0 (35)	223.2±60.2 (40)
ベースラインからの変化量	14.1±24.8 (41)	21.5±25.5 (39)	27.0±33.8 (35)	16.5±26.7 (40)
SFC 群との差	-7.45		10.48	
[95%信頼区間]	[-18.67, 3.76]		[-3.45, 24.41]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 治験薬投与期 1 の開始日直前 7 日間の平均値

b) 過去 7 日間の平均値

また、長期投与試験として国内及び海外でそれぞれ実施された A302 試験及び FLT3502 extension 試験において、本剤の投与期間を通じて有効性が維持された（表 4 及び表 11）。

以上の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験成績に加えて、成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験において国内外で同様に有効性が認められており（平成 25 年 7 月 10 日付け 初回申請時審査報告書参照）、気管支喘息の臨床的・病態生理学的特徴は小児と成人で同様であることから、日本人小児気管支喘息患者における本剤の有効性は示されたと判断した。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験である FLT3506 試験及び FLT3502 試験から本剤の有効性は SFC と同程度であり、国内第Ⅲ相試験である A301 試験においても同様の有効性が期待できる成績が示され、国内外の長期投与試験において本剤の投与期間を通じた有効性が確認されたことから、本剤の小児気管支喘息患者に対する有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 本剤の有効性評価におけるスプレー使用の影響について

申請者は、スプレー使用の有無が有効性に与える影響について、以下のとおり説明している。

海外第Ⅲ相試験（FLT3506 試験及び FLT3502 試験）並びに国内第Ⅲ相試験（A301 試験）では、全被験者でスプレーの使用を必須としていたが、国内長期投与試験（A302 試験）では実臨床における使用状況を想定し、スプレーの使用を必須とはしなかった。A302 試験におけるスプレーの有無別の有効

性は表 16 のとおりであり、スプレーの有無によらず有効性が認められたが、投与期間中スプレーを使用しなかった集団¹⁵⁾では投与期間を通じてスプレーを使用した集団と比べてベースラインからの変化量が小さい傾向が認められた。このような結果となった理由として、A302 試験では、被験者の患者背景やベースラインにおける状態に応じて医師によりスプレーの使用有無が判断され、スプレー非使用集団はベースライン時の mPEF 値等の指標において喘息コントロールが比較的良好な状態であったため、ベースラインからの変化量が小さくなったと考えられる。加えて、5~8 歳の集団において、投与開始後 4 週までの投与初期におけるベースラインからの変化量はスプレー使用の有無によらず同程度であったのに対し、スプレー非使用集団では経時的にベースラインからの変化量が小さくなる傾向が認められた (表 17) ことから、スプレー使用の有無よりも吸入指導が有効性へ影響を与えた可能性が考えられた。

表 16 スプレー使用の有無別の有効性 (A302 試験, FAS)

		スプレーあり (19 例)	スプレーなし (28 例)
mPEF (L/min)	ベースライン ^{a)}	203.7±58.9	269.9±49.8
	投与 24 週時 ^{b)}	232.7±68.8	286.6±59.5
	ベースラインからの変化量	29.0±32.2	16.7±26.1
ePEF (L/min)	ベースライン ^{a)}	211.0±60.4	276.4±49.5
	投与 24 週時 ^{b)}	236.0±69.0	290.0±57.4
	ベースラインからの変化量	25.0±29.1	13.7±23.8
無症状日数 (%)	ベースライン ^{a)}	43.6±39.4	54.8±28.4
	投与 24 週時 ^{b)}	84.2±19.7	89.5±23.5
	ベースラインからの変化量	40.6±40.1	34.7±28.7
日中喘息症状がなかった日数 (%)	ベースライン ^{a)}	50.4±43.2	72.4±30.3
	投与 24 週時 ^{b)}	85.4±19.6	89.9±23.2
	ベースラインからの変化量	35.0±41.7	17.4±25.1
夜間覚醒がなかった日数 (%)	ベースライン ^{a)}	72.9±36.5	71.9±26.5
	投与 24 週時 ^{b)}	94.8±9.7	94.1±19.7
	ベースラインからの変化量	21.9±37.4	22.2±25.9
発作治療薬の未使用日数 (%)	ベースライン ^{a)}	84.2±28.5	90.1±22.9
	投与 24 週時 ^{b)}	95.6±12.0	93.5±19.4
	ベースラインからの変化量	11.3±28.2	3.4±17.0

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与期開始日直前 7 日間の平均値

b) 治験薬投与期開始日を 1 日目として、投与 141 日目以降の平均値

表 17 投与 24 週間の mPEF の推移 (A302 試験, 5~8 歳集団)

スプレー使用の有無		ベースライン ^{a)}	投与 4 週時 ^{b)}	投与 8 週時 ^{b)}	投与 12 週時 ^{b)}	投与 16 週時 ^{b)}	投与 20 週時 ^{b)}	投与 24 週時 ^{c)}
あり (13 例)	mPEF (L/min)	176.7±43.5	187.1±46.0	187.8±46.9	195.5±48.3	199.4±52.9	206.2±62.4	201.5±57.0
	ベースラインからの変化量		10.4±15.3	11.1±18.2	18.8±24.4	22.7±28.6	29.5±40.3	24.8±31.1
なし (10 例)	mPEF (L/min)	224.5±28.5	236.6±32.7	232.8±33.7	232.0±39.8	227.7±37.0	227.4±37.6	227.5±36.4
	ベースラインからの変化量		12.1±15.1	8.3±12.8	7.5±15.7	3.2±16.9	2.9±15.1	3.0±15.9

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与期開始日直前 7 日間の平均値

b) 直前 4 週間 (28 日間) の平均値

c) 治験薬投与期開始日を 1 日目として、投与 141 日目以降の平均値

¹⁵⁾ 医師によりスプレー不要と判断されたにもかかわらず、28 週間の投与期間中に 1~5 回誤ってスプレーを使用した 8 例を含む。

以上より、スプレー使用の有無によらず本剤の有効性は示唆されていると考えるが、A302 試験における吸入指導は投与開始日のみ必須、それ以降は必要に応じて実施とされており、小児においては吸入導入当初は上手く吸入できても、その後、不適切な吸入をするようになることがある (JPGL2017) ことから、吸入療法を効果的に実施するためには適切な吸入方法の選択と吸入手技の習得が必要であり、定期的な患者教育、吸入指導が重要であると考えます。

機構は、申請者の説明を了承した。小児気管支喘息患者における本剤使用に際し、スプレーの使用は必須ではないとは考えるものの、特に低年齢小児においては患者の発達段階や吸入手技の習熟度、服薬を補助する保護者や医療現場の状況に応じてスプレーの使用が考慮されるべきと考えます。また、これまでの臨床試験から得られているスプレー使用の要否判断に資する情報は限られていることから、製造販売後の調査等において、小児気管支喘息患者を対象に本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報に加えスプレーの使用状況についても収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、小児気管支喘息患者における本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験である A301 試験において、有害事象は本剤群 25.9% (21/81 例)、SFC 群 29.1% (25/86 例) に認められ (主な事象は表 3)、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

国内外の長期投与試験である A302 試験及び FLT3502 extension 試験並びに成人気管支喘息患者を対象とした国内長期投与試験 KRP108-A302 試験における安全性の概要は表 18、主な有害事象は表 19 のとおりであった。国内小児長期投与試験である A302 試験では、海外小児長期投与試験である FLT3502 extension 試験及び成人気管支喘息患者を対象とした KRP108-A302 試験と比べて、感染症に関する有害事象 (結膜炎、胃腸炎、インフルエンザ及びウイルス性上気道感染) の発現頻度が高い傾向が認められた。A302 試験では対照群が設定されていないことから原因の特定は困難であるものの、これら事象は一般的な感染症で、重症なものはなく、すべての事象において治験薬との因果関係が否定されたことから、臨床試験を実施した季節や小児の社会生活における感染機会の多さに起因していると考えた。

また、定期的ベネフィット・リスク評価報告及び定期的安全性最新報告 (PBRER 及び PSUR、2012 年 7 月～2019 年 7 月) を踏まえた成人気管支喘息患者における市販後安全性プロファイルとの比較においても、小児気管支喘息患者において新たな安全性上の懸念は認められていない。

表 18 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

試験	小児		成人		
	A302 試験 (国内、24 週間)	FLT3502 extension 試験 (海外、24 週間)	KRP108-A302 試験 (国内、52 週間)		
投与群 ^{a)} (例数)	100/10 µg (53 例)	100/10 µg (208 例)	100/10 µg (48 例)	250/10 µg (156 例)	500/20 µg (94 例)
総曝露期間 (人・年)	23.7	95.6	44.7	143.5	84.5
有害事象	39 (73.6) 164.8	91 (43.8) 95.1	36 (75.0) 80.5	137 (87.8) 95.5	82 (87.2) 97.0
重篤な有害事象	0	3 (1.4) 3.1	0	4 (2.6) 2.8	4 (4.3) 4.7
中止に至った有害事象	0	0	1 (2.1) 2.2	4 (2.6) 2.8	9 (9.6) 10.6
副作用	5 (9.4) 21.1	5 (2.4) 5.2	7 (14.6) 15.7	43 (27.6) 30.0	34 (36.2) 40.2
死亡	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) FP/FM の用量を表す。

表 19 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

試験	小児		成人		
	A302 試験 (国内、24 週間)	FLT3502 extension 試験 (海外、24 週間)	KRP108-A302 試験 (国内、52 週間)		
投与群 (例数)	100/10 µg (53 例)	100/10 µg (208 例)	100/10 µg (48 例)	250/10 µg (156 例)	500/20 µg (94 例)
総曝露期間 (人・年)	23.7	95.6	44.7	143.5	84.5
ウイルス性上気道感染	25 (47.2) 105.6	8 (3.8) 8.4	14 (29.2) 31.3	68 (43.6) 47.4	40 (42.6) 47.3
インフルエンザ	13 (24.5) 54.9	8 (3.8) 8.4	2 (4.2) 4.5	12 (7.7) 8.4	6 (6.4) 7.1
喘息	7 (13.2) 29.6	4 (1.9) 4.2	4 (8.3) 8.9	34 (21.8) 23.7	33 (35.1) 39.0
咽頭炎	4 (7.5) 16.9	17 (8.2) 17.8	6 (12.5) 13.4	7 (4.5) 4.9	7 (7.4) 8.3
胃腸炎	4 (7.5) 16.9	1 (0.5) 1.0	2 (4.2) 4.5	5 (3.2) 3.5	1 (1.1) 1.2
口内炎	4 (7.5) 16.9	0	1 (2.1) 2.2	5 (3.2) 3.5	3 (3.2) 3.5
結膜炎	3 (5.7) 12.7	1 (0.5) 1.0	0	2 (1.3) 1.4	0
上気道の炎症	3 (5.7) 12.7	0	1 (2.1) 2.2	21 (13.5) 14.6	13 (13.8) 15.4
扁桃炎	2 (3.8) 8.4	11 (5.3) 11.5	0	4 (2.6) 2.8	2 (2.1) 2.4
膀胱炎	1 (1.9) 4.2	1 (0.5) 1.0	3 (6.3) 6.7	4 (2.6) 2.8	2 (2.1) 2.4
気管支炎	0	16 (7.7) 16.7	6 (12.5) 13.4	11 (7.1) 7.7	14 (14.9) 16.6
血中 CPK 増加	0	0	4 (8.3) 8.9	8 (5.1) 5.6	6 (6.4) 7.1
発声障害	0	0	0	12 (7.7) 8.4	8 (8.5) 9.5

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

MedDRA/J ver20.0

また、国内小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験 (A302 試験) における年齢別の安全性プロファイルは表 20 のとおりであり、有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。

表 20 年齢別の有害事象発現率 (A302 試験、安全性解析対象集団、24 週間)

	5~8 歳 (24 例)	9~11 歳 (23 例)	12~15 歳 (6 例)
いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象			
ウイルス性上気道感染	12 (50.0)	8 (34.8)	5 (83.3)
インフルエンザ	7 (29.2)	4 (17.4)	2 (33.3)
喘息	5 (20.8)	2 (8.7)	0
咽頭炎	3 (12.5)	1 (4.3)	0
結膜炎	3 (12.5)	0	0
口内炎	2 (8.3)	1 (4.3)	1 (16.7)
扁桃炎	2 (8.3)	0	0
擦過傷	2 (8.3)	0	0
胃腸炎	1 (4.2)	3 (13.0)	0
上気道の炎症	1 (4.2)	2 (8.7)	0

例数 (%)

ステロイド投与時に生じる既知の事象である副腎機能の抑制に関して、小児気管支喘息患者に本剤を投与した国内外の臨床試験成績からは臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった。また、小児気管支喘息患者に対して本剤を投与した試験期間中の身長及び体重の増加量は、被験者の年齢層における一般的な成長速度と同程度であり、成長への影響は示唆されなかった。

なお、吸入剤使用時の局所的な有害事象はスプレー使用等により減少することが知られている (JPGL2017) が、スプレーの使用を必須としなかった A302 試験におけるスプレー使用の有無別の安全性プロファイルについて検討した結果、局所的な有害事象の発現割合はスプレー使用の有無によって大きく異ならなかった¹⁶⁾。

以上より、国内外の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験間で安全性プロファイルに大きな差はなく、国内の小児気管支喘息患者における安全性プロファイルは成人気管支喘息患者の安全性プロファイルと比較して明らかな懸念は示唆されていない。したがって、現在実施している成人気管支喘息患者に対する安全対策と同様の安全対策を実施することにより、本邦の小児気管支喘息患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

小児気管支喘息患者における本剤の安全性プロファイルについて、これまでに実施された臨床試験成績では安全性に大きな問題は認められておらず、成人気管支喘息患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されていない。したがって、小児気管支喘息患者においても、成人気管支喘息患者で報告されている既知の副作用の発現に留意するとともに、成人気管支喘息患者に対する本剤投与時と同様の安全対策を講じることが適切と考える。また、低年齢小児患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後の調査等において、これらを含めた本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

¹⁶⁾ 投与期間中一貫してスプレーを使用しなかった集団で認められた局所的な有害事象は咽頭炎 3 例及び口内炎 2 例、投与期間中一貫してスプレーを使用した集団で認められた局所的な有害事象は口内炎及び咽頭炎、各 1 例であった。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、小児気管支喘息患者における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。

本剤はICSであるFP及びLABAであるFMの配合吸入剤であり、本剤と同様にICS及びLABAを有効成分とする配合吸入剤であるSFCは、小児気管支喘息患者においてICS単剤又はICSにLTRAを追加した治療においてコントロールが不良な場合に使用する長期管理薬として位置付けられている（JPGL2017）。小児気管支喘息患者を対象としたFLT3506試験において、本剤のFP単剤に対する優越性及びSFCに対する非劣性が検証され、SFCと同程度の呼吸機能、喘息症状、発作治療薬使用回数及びQOLの改善が認められたことから（7.R.2参照）、本剤は、成人気管支喘息患者と同様に小児気管支喘息患者に対しても、ICS及びLABAの配合吸入剤による治療が必要な患者における長期管理薬として位置付けられる薬剤と考える。

機構は、以下のように考える。

小児気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験成績等を踏まえ、本剤は、成人気管支喘息患者における位置付けと同様に、ICS及びLABAの配合吸入剤の投与を必要とする患者に対する長期管理薬として、選択肢の1つと位置付けることは可能と判断した。これまでに得られている臨床試験成績からは示唆されていないものの、ICSであるFPの投与により全身性の作用が発現する可能性は否定できないことから、本剤のICS用量が中用量に該当すること（JPGL2017）を踏まえて、本剤の適応対象患者が適切に選択されるべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法及び用量について

小児気管支喘息患者における本剤の用法・用量について、申請者は以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験であるFLT3506試験において、本剤（FP/FM 50/5 µg）の1回2吸入、1日2回投与は、FP単剤に対する優越性が検証されるとともに、FLT3506試験及びFLT3502 core試験においてSFC（FP/SM 50/25 µg）の1回2吸入、1日2回投与に対して非劣性を示し、主要評価項目以外の有効性評価項目についてもSFCと同程度の改善を示した（7.R.2参照）。また、国内第Ⅲ相試験であるA301試験においても、海外第Ⅲ相試験と矛盾する成績は得られていない。さらに、安全性プロファイルについても、現時点で新たな懸念は示唆されていない（7.R.3参照）。

以上より、申請用法・用量は、本剤（FP/FM 50/5 µg）を1回2吸入、1日2回投与とすることが適切と判断した。

機構は、以上の申請者の説明、提出された資料、7.R.2及び7.R.3の項における検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり、本剤（FP/FM 50/5 µg）を1回2吸入、1日2回投与と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

7.R.3における検討のとおり、小児気管支喘息患者に対する本剤投与時の安全性プロファイルは、既承認の成人気管支喘息患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな懸念は示唆されていない。しかしながら、日本人小児気管支喘息患者における検討は限られていることから、製造販売後の使用実態下における安全性等を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施するとともに、成人気管支喘息患者において実施している現行の安全対策を引き続き実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.2及び7.R.3における検討のとおり、現時点では既承認の成人気管支喘息患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されておらず、小児気管支喘息患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、日本人の低年齢小児気管支喘息患者における投与経験は限られていること及び小児気管支喘息患者に対するスパーサーの使用状況に関する情報を収集することには意義があると考えること(7.R.2参照)から、本剤投与時の使用実態下での小児気管支喘息患者における安全性等を、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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、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。

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 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、本品目の小児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。また、製造販売後の調査等において、使用実態下での日本人小児気管支喘息患者における安全性等については、さらに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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における主な有効性評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
mPEF/ePEF	気道閉塞の程度を示す指標。朝（起床時）／夜（就寝前）の治験薬使用前に、立位にてピークフローメーターを用いて測定した3回の測定値のうちの最良値。
FEV ₁ （1秒量）	努力肺活量測定最初の1秒間の努力呼気量。
FEV ₁ AUC _{0.4}	投与後0時間から4時間後までのFEV ₁ 時間曲線下面積
喘息症状スコア	<p>日中の喘息症状（咳、息切れ、喘鳴等）を以下に従って評価したスコア</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0：症状がまったくなかった • 1：症状が1回あったが、すぐにおさまった • 2：症状が2回以上あったが、すぐにおさまった • 3：繰り返し症状があったが、生活に影響はなかった • 4：繰り返し症状があり、生活に影響があった • 5：症状がひどく、いつもの生活ができなかった
夜間覚醒スコア	<p>夜間覚醒について、以下に従って評価したスコア</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0：目が覚めなかった • 1：1回目が覚めた • 2：2回以上目が覚めた • 3：ほとんど眠れなかった • 4：まったく眠れなかった
PAQLQ	喘息症状、活動制限及び感情機能の3つのドメインに分類される23の質問項目からなる小児気管支喘息の疾患特異的な健康関連QOLの質問票。各項目は1～7の7段階で評価され、全項目の平均値が評価に用いられる。低値ほどQOLの低下を示す。
ACQ-IA	喘息症状（5項目）、救済薬使用（1項目）及び気管支拡張薬吸入前のFEV ₁ （1項目）に関する質問から構成される喘息コントロールを評価する質問票。症状及び救済薬に関する項目の想起期間は1週間とされた。ACQ-IAでは症状及び救済薬使用については0（障害なし）～6（最大限の障害あり）とし、FEV ₁ については7段階評価とされた。高値ほどQOLの低下を示し、スコアが0.5以上減少した場合に、臨床的に意義のある改善とされている（Respir Med 2005; 99: 535-8）。

以上

審査報告 (2)

令和2年5月11日

申請品目

- [販売名] フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用
[一般名] フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申請者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見も出された。

- 本剤のようなエアゾール剤では、吸入技術、小児患者の年齢、スプレーの有無等で薬剤の吸入効率が変化することが知られている(JPGL2017)。したがって、本剤を小児気管支喘息患者に使用するにあたっては、従前どおり継続的に吸入方法を指導するとともに、一度スプレーが不要と判断された患者であっても、症状等に応じて、スプレー使用を適宜検討することが望ましいと考える。

1.2 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検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、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21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22に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施すること並びに表23に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。また、機構は、5歳未満の小児気管支喘息患者における本剤の使用実績がこれまでにないことから、当該年齢層の小児気管支喘息患者を一定程度組み入れるための方策を実施するよう申請者に指示し、申請者は臨床試験の実施施設や小児気管支喘息の専門医を中心に調査目的の周知と理解に努める等、適切な調査を行う旨を回答した。

表 21 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
<ul style="list-style-type: none"> 肺炎 ショック、アナフィラキシー 重篤な血清カリウム値の低下 	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系事象 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 22 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

表 23 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	小児気管支喘息患者
観察期間	24 週間
予定症例数	40 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：肺炎、ショック、アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下、心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等） 患者背景（性別、年齢、体重、罹病期間、前治療歴、既往歴・合併症等） 本剤の投与状況（スプレーの使用有無を含む） 臨床検査値 有害事象 有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに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、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

〈成人〉

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

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

〈小児〉

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

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ-IA	Asthma control questionnaire – Interviewer administrated	喘息コントロールに関する質問票
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CPK		
ePEF	Evening peak expiratory flow rate	夕のピークフロー
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEV ₁	Forced expiratory volume in the 1st second	1秒量
FM	Fluticasone furoate	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
GINA2018	Global initiative for asthma 2018	国際喘息ガイドライン 2018 年版
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
JGL2018	—	喘息予防・管理ガイドライン 2018
JPGL2017	—	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017
LABA	Long acting β_2 -agonist	長時間作動型吸入 β_2 刺激薬
LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
mPEF	Morning peak expiratory flow rate	朝のピークフロー
PAQLQ	Paediatric asthma quality of life questionnaire	小児喘息生活の質に関する質問票
PEF	Peak expiratory flow rate	ピークフロー
pMDI	Pressurised metered dose inhaler	加圧噴霧式定量吸入器
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of life	生活の質
SFC	—	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤
SM	Salmeterol xinafoate	サルメテロールキシナホ酸塩
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用