フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(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)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.4　非臨床試験の概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 4
2.4.5 総括及び結論 4
2.4.6 参考文献 5

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled Corticosteroid：吸入ステロイド剤
KRP-108	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の配合剤
LABA	Long Acting β_2Agonist：長時間作動型 β_2 刺激剤
サルメテロール	サルメテロールキシナホ酸塩
フルチカゾン	フルチカゾンプロピオン酸エステル
ホルモテロール	ホルモテロールフマル酸塩水和物

2.4.1 非臨床試験計画概略

本承認申請は、2013 年 9 月に承認された KRP-108(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、販売名：フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用及びフルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用)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)」に対し、小児に対する用法・用量(100/10 μg/回、1 日 2 回)の追加を目的とする製造販売承認事項一部変更承認申請である。本剤の薬理、薬物動態及び毒性試験成績は、初回製造販売承認申請時に提出しており(1.13.1.2 初回承認時 2.6.1～2.6.7)、本承認申請に際し新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

薬理試験成績について、初回製造販売承認申請資料で十分な評価がなされていると判断し、新たな薬理試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

薬物動態試験成績について､初回製造販売承認申請資料で十分な評価がなされていると判断し、新たな薬物動態試験は実施しなかった。

2.4.4 毒性試験

毒性試験成績は初回製造販売承認時に評価されている。本承認申請にあたり、ICH M3(R2)ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」及び「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドラインについて」(薬食審査発 1002 第 5 号 平成 24 年 10 月 2 日)を考慮し、以下のことから新たな毒性試験は不要と判断した。

KRP-108 については、既に成熟動物にフルチカゾン及びホルモテロールの配合剤を投与した反復投与試験や生殖発生毒性試験を実施し、フルチカゾン及びホルモテロールの各単剤により発現することが知られている変化以外に新たな変化は認められていない。また、KRP-108 は吸入剤であるため、体内分布が肺及び気管に限局され全身曝露が少ないこと、並びにヒトの肺の発達が一般的に完了する 2 歳より上の、5 歳以上の小児を対象とすることから、幼若動物を用いた毒性試験はその実施意義が低い[1)]と考えられた。

これまでに実施した臨床試験及び製造販売後調査等により成人の安全性データは蓄積されている。また、KRP-108 100/10 μg 用量は海外にて小児を対象とした臨床試験が実施されており、懸念すべき有害事象は確認されていない。KRP-108 の配合成分の単剤は本邦でそれぞれ小児気管支喘息の適応を取得している。フルチカゾンはフルタイド(100～200 μg/日、吸入投与)として、ホルモテロールはアトック(20～160 μg/日、経口投与、ただし平成 25 年 3 月 31 日付けで経過措置期間が終了し販売中止となっている医薬品)としてそれぞれ使用実績があり､いずれも再審査期間が終了している。

ICS/LABA 配合剤としては、アドエア(フルチカゾン/サルメテロール 50/25、100/50 μg/回、1 日 2 回)が既に小児気管支喘息の適用で承認されている。

以上から、KRP-108 の小児への安全性に対する懸念は小さいと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

KRP-108 の薬理及び薬物動態試験成績は、初回製造販売承認申請資料で既に評価されている。また、既に実施されている成熟動物を用いた反復投与試験及び生殖発生毒性試験、並びに成人及

び小児の臨床試験のデータより、KRP-108 の小児へ安全性の担保は可能と考えられた。これらのことから、本承認申請に際して新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.4.6 参考文献

1) 医薬品非臨床試験ガイドライン研究会．2-18 小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床試験．幼若動物を用いた毒性試験の必要性．医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2013 p.239-243．薬事日報．2013 年.