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)

2.5　臨床に関する概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4

臨床試験一覧 6
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類と目標適応症 7
2.5.1.2 小児気管支喘息の病態及び疫学 7
2.5.1.3 本邦での治療の現状と課題 7
2.5.1.4 KRP-108 の特徴と臨床試験実施の科学的背景 9
2.5.1.5 臨床開発計画 9
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の遵守 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 薬物動態学 10
2.5.3.2 薬力学 10
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 試験概要 11
2.5.4.2 被験者背景 12
2.5.4.3 有効性に関する試験結果の要約 13
2.5.4.4 部分集団での検討 18
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性 18
2.5.4.6 有効性の結論 19
2.5.5 安全性の概括評価 19
2.5.5.1 安全性評価を行った臨床試験の概要 19
2.5.5.2 全般的な曝露状況 20
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.5.5.4 有害事象 21
2.5.5.5 臨床検査 25
2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 27
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 27
2.5.5.8 安全性の結論 30
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 31
2.5.6.1 治療の背景 31
2.5.6.2 ベネフィット 31
2.5.6.3 リスク 32
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 34
2.5.6.5 補遺 34
2.5.7 参考文献 34

表一覧

表 2.5.1-1 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(6～15 歳) 8
表 2.5.1-2 臨床試験一覧 10
表 2.5.2-1 本邦で市販されている KRP-108 製剤 10

表 2.5.4-1 治療期の mPEF のベースラインからの変化量及び群間比較(108P-A301 試験)(PPS).. 13
表 2.5.4-2 治療期 12 週間(Overall)の mPEF 及び ePEF のベースラインからの変化量 及び群間比較(3506 試験)(FAS) 14
表 2.5.4-3 呼吸機能検査の変化量及び群間比較(3506 試験)(FAS)..... 15
表 2.5.4-4 呼吸機能検査の変化量及び群間比較(3506 試験)(PPS) 16
表 2.5.4-5 mPEF 及び ePEF の推移(3502 Core 試験)(FAS) 17
表 2.5.4-6 治療期 12 週時の投与前 FEV1 及び投与 2 時間後 FEV1 のベースラインからの変化量 及び群間比較(3502 Core 試験)(PPS) 18
表 2.5.4-7 投与 24 週間の mPEF の推移(KRP108P-A302 試験、FAS) 19

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
ACQ	Asthma control questionnaire：喘息コントロールに関する質問票
ACQ-IA	Asthma control questionnaire – Interviewer administrated : 喘息コントロールに関する質問票
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
CI	Confidence interval：信頼区間
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
DPI	Dry powder inhaler：ドライパウダー定量吸入剤(器)
DSCG	Disodium cromoglycate：クロモグリク酸ナトリウム
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
FEV_1 AUC	Area under the FEV_1-time curve：FEV_1 時間曲線下面積
FEV_1 AUC_{0-4}	FEV_1AUC from time zero to 4 hours after administration：投与後 0 時間から 4 時間後までの FEV_1 AUC
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal：視床下部-下垂体-副腎系
ICS	Inhaled corticosteroid：吸入ステロイド薬
JPGL2017	Japanese pediatric guideline for the treatment and management of asthma 2017：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017
KRP-108 (Flutiform)	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_2-agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LLGR	Lower leg growth rate：下肢成長率
LS mean	Least-squares mean：最小二乗平均
LTRA	Leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
mPEF	Morning peak expiratory flow rate：朝のピークフロー
OUFCC	Overnight urinary free cortisol corrected for creatinine：クレアチニンで補正した夜間の尿中遊離コルチゾール
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
%FEV_1	FEV_1 の正常予測値に対する割合
pMDI	Pressurised metered dose inhaler：加圧噴霧式定量吸入剤(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
SD	Standard deviation：標準偏差
SFC (Seretide)	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の配合剤
サルブタモール	サルブタモール硫酸塩
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
ベクロメタゾン	ベクロメタ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

臨床試験一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	略した 試験番号 [a]	治験課題名
FLT2504 5.3.4.2-1 参考	2504	A single (assessor)-blind, randomised, three-period, cross-over study to compare the safety of Flutiform pMDI, Fluticasone pMDI, and Beclometasone Autohaler in paediatric subjects aged 5 to less than 12 years with mild persistent asthma by means of knemometry
KRP108P-A301 5.3.5.1-1 評価	108P-A301	KRP-108 第 III 相比較試験 －小児気管支喘息患者を対象とした KRP-108 の非盲検、実薬対照、クロスオーバー比較試験－
FLT3502 5.3.5.1-2 評価	3502 Core	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm pMDI vs Seretide pMDI in paediatric subjects with mild to moderate persistent, reversible asthma
FLT3506 5.3.5.1-3 評価	3506	A double-blind, double dummy, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of Flutiform pMDI with Fluticasone pMDI and with Seretide pMDI in paediatric subjects aged 5 to less than 12 years with moderate to severe persistent reversible asthma
KRP108P-A302 5.3.5.2-1 評価	108P-A302	KRP-108 第 III 相長期試験 －小児気管支喘息患者を対象とした KRP-108 の非盲検、非対照、長期投与試験－
FLT3502 Extension phase 5.3.5.2-2 評価	3502 Extension	An open-label, multicentre extension study to collect safety data on FlutiForm pMDI longterm treatment in paediatric subjects with mild to moderate persistent, reversible asthma

a：本文中は略した試験番号で記載

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類と目標適応症

フルティフォームは SkyePharma 社(現 Vectura 社)によって創製された、ICS であるフルチカゾンと LABA であるホルモテロールの 2 つの有効成分を配合した、加圧噴霧式定量吸入器(pMDI)を用いた吸入剤である(以下、国内外の同製剤は「KRP-108」と表記し、用量はフルチカゾン/ホルモテロールの順で記載する)。KRP-108 は、フルチカゾンによる抗炎症作用及び良好な喘息管理効果、ホルモテロールによる迅速かつ長時間持続性の気管支拡張作用を合わせ持つ配合剤であり、喘息の長期管理薬としての効果が確認されている。本邦では成人を対象に「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)」を効能・効果として、2013 年 9 月に 100/10 μg/回、250/10 μg/回から 500/20 μg/回の 1 日 2 回の用法・用量で承認された。海外では気管支喘息を適応として、欧州を含む 54 の国や地域で承認されている(2018 年 11 月時点)。また、小児に対してもイギリス、ドイツ、フランス等を含む欧州 14 箇国で承認されている(2019 年 5 月時点)。今回、KRP-108 の小児を対象とした臨床試験を国内で実施し、先行して実施された海外臨床試験結果と合わせて有効性及び安全性を評価することにより、小児(5～15 歳)に対する用法・用量(100/10 μg/回、1 日 2 回)を承認申請するものである。

2.5.1.2 小児気管支喘息の病態及び疫学

小児気管支喘息は発作性に起こる気道狭窄によって、喘鳴や咳嗽、呼気延長、呼吸困難を繰り返す疾患である。これらの臨床症状は自然ないし治療により軽快、消失するが、ごく稀に致死的となる。その基本病態は慢性の気道炎症と気道過敏性の亢進であり、小児でも成人と同様に気道の線維化、平滑筋肥厚等の不可逆な構造変化(リモデリング)が関与することもある。小児気管支喘息の発症には特定の遺伝因子と環境因子の両者が相互に作用し合って関与すると考えられる。乳児及び幼児では自覚症状を表現することができないため、喘息症状のコントロールが不十分な状態となり、夜間睡眠や日常生活が妨げられ、QOL が著しく低下する。また、成人喘息への移行の可能性や COPD の危険因子となる等将来への影響も懸念される。さらに、保護者を含む家族の日常活動が制限され、学校生活では患児に係わる教職員が疾患についての理解を深める等、本人以外への影響も考慮する必要がある [1)]。

小児気管支喘息の有症率は 2000 年頃まで増加していたが、近年低下が報告されている。年齢による有症率の変化は調査により異なる結果が認められているものの、喘鳴期間有症率は低年齢で高く、成長と共に低下する傾向があることが報告されている。性別の有症率は学童期では男児で高く、成長と共に性差は認められなくなる。また、近年では小児気管支喘息発症の低年齢化も認められている [1)]。

厚生労働省が平成 26 年に実施した患者調査によると、年齢層別の国内推計喘息総患者数は幼小児にピークがあり、総数約 118 万人に対して、今回 KRP-108 で申請する適応年齢層にほぼ相当する 5～14 歳の合計患者数のみで 23 万人に達する [2)]。商業レセプトデータの情報を勘案すると、実際には更に多くの対象患者が存在すると推測される。

2.5.1.3 本邦での治療の現状と課題

2.5.1.3.1 治療の現状

小児気管支喘息では臨床症状から重症度を判定し、重症度に応じた治療ステップによる長期管理を開始する(表 2.5.1-1)。長期管理薬は基本的に気道炎症に対する抗炎症治療が中心となり、ICS は治療ステップ 2 以上から基本治療としての使用が推奨されている。治療ステップ 2 では、ICS 単剤の基本治療でコントロール状態が改善しない場合は追加治療として LTRA の併用が推奨され

ており、追加治療でもコントロール状態が良好にならない場合は治療のステップアップを考慮する。治療ステップ 3 及び 4 は、両薬剤の相乗効果が認められている ICS と LABA の配合剤であるフルチカゾン/サルメテロール配合剤(SFC)が基本治療として位置付けられている。2011 年に実施された喘息患者実態電話調査(Asthma Insights and Reality in Japan 2011、以下 AIRJ 2011)によると、治療ステップ 3 及び 4 の治療が必要な患者(調査時の重症度分類で「中等症持続型」又は「重症持続型」)は小児気管支喘息患者の約 19%であった [3)]。

表 2.5.1-1　小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(6～15 歳)

	治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3[c]	治療ステップ 4
基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	下記のいずれかを使用 ・ 低用量 ICS ・ LTRA[a]	下記のいずれかを使用 ・ 中用量 ICS ・ 低用量 SFC	下記のいずれかを使用 ・ 高用量 ICS ・ 中用量 SFC[b] 以下の併用も可 ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製剤
追加治療	・ LTRA[a]	・ 上記治療薬を併用	上記に以下のいずれかを併用 ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製剤	以下を考慮 ・ ICS のさらなる増量あるいは高用量 SFC への変更 ・ 抗 IgE 抗体 ・ 全身性ステロイド薬

a：DSCG 吸入や小児喘息に適応のあるその他の経口抗アレルギー薬(Th2 サイトカイン阻害薬など)を含む
b：SFC は 5 歳以上から保険適用がある。SFC の使用に際しては原則として他の β_2 刺激薬は中止する。
c：治療ステップ 3 以降の治療でコントロール困難な場合は小児喘息治療に精通した医師の管理下での治療が望ましい

吸入ステロイド薬の用量の目安(μg/日)

	低用量	中用量	高用量
フルチカゾン、ベクロメタゾン、シクレソニド	～100	～200	～400
ブデソニド	～200	～400	～800
ブデソニド吸入懸濁液	～250	～500	～1000

SFC の用量の目安(μg/日)

	低用量	中用量	高用量
フルチカゾン/サルメテロール	100/50	200/100	400～500/100

(JPGL2017 を引用、一部改変)

2.5.1.3.2　治療の課題

JPGL2017 によると ICS は小児気管支喘息患者に対する基本治療であるが、AIRJ 2011 での小児 ICS 使用率(ICS/LABA 配合剤を含む)は 20%と成人の 34%と比較して明らかに低く、特に ICS/LABA 配合剤の使用率が成人の 19%に対して小児では 8%に留まっていた。また同調査では、ICS 又は ICS/LABA 配合剤を 1 度でも使用した後に半月以上中断したことがある患者は、成人が 304 名中 88 名(28.9%)、小児が 240 名中 103 名(42.9%)であったことが報告されており、小児での ICS 使用継続率が成人より劣ることが示唆された。一方で、小児の 60%が最近 1 箇月間に喘息症状を経験していること、11 歳以下の小児では 17%、12 歳以上の小児では 26%がコントロール不良であったことも報告されている [3)]。良好な服薬アドヒアランスが維持できないとコントロール不良により患者の QOL を低下させるだけではなく、喘息の寛解の機会を失うことで患者の将来に影響を及ぼす可能性もあるため、今後はより良い喘息コントロールを目指して ICS の更なる普及と服薬アドヒアランスの向上が求められる。

また、JPGL2017 の薬物療法プランでは治療ステップ 4 の基本治療として高用量 ICS 又は中用量 SFC が推奨されているが、ICS への LABA 追加は ICS 増量と比較して呼吸機能を有意に改善させることや成長抑制への影響が少ないことが報告されており、ICS と ICS/LABA 配合剤の適切な

使い分けが必要となる。

2.5.1.4　KRP-108 の特徴と臨床試験実施の科学的背景

現在小児気管支喘息患者に対して本邦で承認されている ICS/LABA 配合剤は SFC のみであり、新たな ICS/LABA 配合剤を開発することは小児気管支喘息治療の選択肢を増やすことにつながる。KRP-108 はフルチカゾンとホルモテロールの配合剤で、1 回の吸入で ICS と LABA を同時に吸入することができる。加えてホルモテロールは、SFC に含有されるサルメテロールよりも気管支拡張効果の発現が早いことが知られている [4]。したがって、服薬時の負担を軽減できると共に、患者がホルモテロールの気管支拡張作用を早期に実感できることから、KRP-108 は服薬アドヒアランスの改善に寄与することが期待される。吸入器に関しては、KRP-108 は pMDI 製剤であるため、吸気流量が十分でなく、かつ DPI 製剤の吸入操作が自身では困難な小児気管支喘息患者でも使用可能である。また、吸入器に残量確認のカウンターが付いているため、保証噴霧回数を超えた使用や十分な残量がある状況での新しい薬剤の使用を防ぐことができる。以上より、1 剤で抗炎症作用と迅速かつ持続的な気管支拡張作用を有する KRP-108 の特性を小児気管支喘息患者の治療に生かすことにより、気管支喘息のコントロールに重要な服薬アドヒアランスの改善や吸入剤の適切な使用に寄与することができると考えた。

2.5.1.5　臨床開発計画

2.5.1.5.1　海外での臨床開発の概略

海外では小児気管支喘息患者で KRP-108 100/10 μg(1 回投与量、以下同様)の 1 日 2 回投与の開発が進められた。海外試験での KRP-108 の用法・用量は、海外にて小児気管支喘息患者に対して既に承認されているフルチカゾン又はホルモテロールを配合する薬剤の用法・用量を基に選択した。第 III 相検証試験として 3506 試験及び 3502 Core 試験が実施され、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与の有効性及び安全性が評価された。また、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与の長期投与時の安全性及び有効性を評価することを目的として、3502 Extension 試験(3502 Core 試験の延長試験)が実施された。

2.5.1.5.2　国内での臨床開発の概略

本邦での KRP-108 の臨床開発は、先行する海外の小児気管支喘息患者での臨床試験結果及び成人気管支喘息患者での国内試験結果と海外試験結果との比較により、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与を用法・用量として計画した。開発計画の立案にあたっては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談(受付番号：[redacted]、相談記録：1.13.2)を実施し、KRP-108 の[redacted]及び[redacted]の妥当性について確認した。治験相談の結果を踏まえて以下の 2 つの国内臨床試験を計画し、本試験の結果と海外小児気管支喘息試験の結果を使用する臨床データパッケージを構築した。

(1) 日本人小児気管支喘息患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施し、KRP-108 の SFC に対する非劣性を検討する(108P-A301 試験)。
(2) 日本人小児気管支喘息患者を対象として、KRP-108 長期投与時の安全性及び有効性を検討する(108P-A302 試験)。

2.5.1.5.3　臨床データパッケージ

KRP-108 の臨床試験一覧を以下に示す(表 2.5.1-2)。臨床データパッケージには、評価資料として国内で実施した第 III 相試験及び長期投与試験、並びに海外で実施した検証試験及び長期投与試

験を、参考資料として小児の成長障害を評価した薬力学試験を含めた。

表 2.5.1-2 臨床試験一覧

試験の区分	種類	評価資料	参考資料
薬力学	小児の成長障害を評価した薬力学試験	―	FLT2504 試験(海外)
有効性 安全性	第 III 相試験	KRP108P-A301 試験(国内)	―
	検証試験	FLT3506 試験(海外) FLT3502 試験(海外)	―
	長期投与試験	KRP108P-A302 試験(国内) FLT3502 Extension phase 試験(海外)	―

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点での GCP を遵守し実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

現在市販されている KRP-108 製剤は、以下のとおりである(表 2.5.2-1)。

表 2.5.2-1 本邦で市販されている KRP-108 製剤

販売名		フルティフォーム	
		50 エアゾール 56 吸入用/120 吸入用	125 エアゾール 56 吸入用/120 吸入用
1 回噴霧量 (容器内で量り取られる量)	フルチカゾン	50 μg	125 μg
	ホルモテロール	5 μg	5 μg
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。		

本申請にあたり、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学

小児での KRP-108 の薬物動態を評価する臨床試験は実施していない。主成分であるフルチカゾンとホルモテロールの文献情報から、小児における薬物動態学的特性を考察した。フルチカゾン及びホルモテロールの吸入投与による薬物動態は、人種や年齢に関係なく同様であると考えられた(2.7.2.1.1)。

2.5.3.2 薬力学

フルチカゾンによる成長障害への影響及び副腎機能への影響、並びにホルモテロールの血清カリウムへの影響を検討した。本結果は、安全性の概括評価に記載した(2.5.5.6.3、2.5.5.5.2 及び 2.5.5.5.3)。

2.5.4 有効性の概括評価

全臨床試験一覧表に示した臨床試験のうち、KRP-108 の有効性は 108P-A301 試験、3506 試験、3502 Core 試験、108P-A302 試験及び 3502 Extension 試験の 5 試験の結果に基づいて評価した。

有効性に関する詳細は「2.7.3 臨床的有効性」に、各臨床試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」にそれぞれ示した。

2.5.4.1 試験概要

2.5.4.1.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)

日本人小児気管支喘息患者での KRP-108 100/10 μg、1 日 2 回投与の SFC 100/50 μg、1 日 2 回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検実薬対照 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施した。

対象は気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過している 5 歳以上 16 歳未満の男児及び女児で、観察期開始 4 週間以上前から ICS の用法・用量を変更せず使用を継続しており、観察期開始前 4 週間以内でサルブタモール pMDI 吸入後の PEF 値に対してサルブタモール pMDI 吸入前の PEF 値が 90%以下である気管支喘息患者とした。

用法・用量及び投与期間は、観察期及び Wash-out 期ではフルチカゾン 100 μg 又は 200 μg のいずれかを 1 日 2 回(朝、夕)の 2 週間投与とし、治療期 1 及び治療期 2 では KRP-108 100/10 μg 又は SFC 100/50 μg のいずれかを 1 日 2 回(朝、夕)の 2 週間投与とした。上記の薬剤を吸入する際には、スペーサーの使用を必須とした。

有効性の主要評価項目は、治療期の mPEF(来院前 7 日間の平均値)のベースライン(治療期 1 開始日直前 7 日間の平均値)からの変化量とし、副次評価項目は、治療期の ePEF(来院前 7 日間の平均値)のベースラインからの変化量とした。

2.5.4.1.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

外国人小児気管支喘息患者での KRP-108 100/10 μg、1 日 2 回投与のフルチカゾン 100 μg、1 日 2 回投与に対する優越性及び SFC 100/50 μg、1 日 2 回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間試験を実施した。

対象は気管支喘息と診断されてから 6 箇月以上経過している 5 歳以上 12 歳未満の男児及び女児で、4 週間以上前から ICS を同一の用法・用量で継続しており、気道可逆性(FEV_1 が 15%以上改善)が認められる気管支喘息患者とした。

用法・用量及び投与期間は、観察期ではフルチカゾン 100 μg を 1 日 2 回(朝、夕)の 2 週間投与とし、治療期では KRP-108 100/10 μg、フルチカゾン 100 μg 又は SFC 100/50 μg のいずれかを 1 日 2 回(朝、夕)の 12 週間投与とした。上記の薬剤を吸入する際には、スペーサーの使用を必須とした。

有効性の主要評価項目は、治療期 12 週間(Overall)の投与 2 時間後 FEV_1 のベースライン(治療期 0 週時の投与前値)からの変化量とし、重要な副次評価項目は、治療期 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ 及び治療期 12 週間(Overall)の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量とした。

2.5.4.1.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

外国人小児気管支喘息患者での KRP-108 100/10 μg、1 日 2 回投与の SFC 100/50 μg、1 日 2 回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験を実施した。

対象は気管支喘息と診断されてから 6 箇月以上経過している 4 歳以上 12 歳以下の男児及び女児で、気道可逆性(FEV_1 が 15%以上改善)が認められる気管支喘息患者とした。

用法・用量及び投与期間は、スクリーニング期では試験前と同じ治療薬の 4～10 日間投与とし、治療期では KRP-108 100/10 μg 又は SFC 100/50 μg のいずれかを 1 日 2 回(朝、夕)の 12 週間投与とした。治療期の KRP-108 又は SFC を吸入する際には、スペーサーの使用を必須とした。

有効性の主要評価項目は、治療期 12 週時の投与前 FEV_1 のベースライン(治療期 0 週時の投与前値)からの変化量とし、副次評価項目は、治療期 12 週時の投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量、喘息症状、サルブタモール pMDI 使用回数等とした。

2.5.4.1.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

日本人小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を長期投与した時の安全性及び有効性を確認するため、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。

対象は気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過している 5 歳以上 16 歳未満の男児及び女児で、観察期開始 4 週間以上前から ICS の用法・用量を変更せず使用を継続しており、観察期開始日の PEF 値が予測値の 60%以上である気管支喘息患者とした。

用法・用量及び投与期間は、観察期では観察期前と同じ用法・用量、剤形の ICS の 2 週間投与とし、治療期では KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回(朝、夕)の 24 週間投与とした。治療期での KRP-108 吸入時のスペーサー使用の要否は治療期開始日に治験責任医師又は治験分担医師(以下、治験責任医師等)が判断し、その後の来院時にも治験責任医師等の判断で変更することができた。

有効性の評価項目は、mPEF、ePEF、ACQ-5、症状スコア、サルブタモール pMDI 使用回数等とした。

2.5.4.1.5 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)

外国人小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を長期投与した時の安全性及び有効性を確認するため、3502 Core 試験を完了した患者に KRP-108 100/10 μg を 24 週間延長投与する多施設共同非盲検非対照試験を実施した。

用法・用量及び投与期間は、KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回(朝、夕)の 24 週間投与とし、スペーサーの使用を必須とした。

有効性の評価項目は投与前 FEV_1 等とした。

2.5.4.2 被験者背景

2.5.4.2.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は、平均年齢が 8.0 歳であり、性別は男児が約 65%を占めた。喘息重症度は軽症持続型(35.6%)と中等症持続型(62.1%)が大部分を占め、観察期及び Wash-out 期の ICS 用量は 100 μg/日が 69.0%であった。治療期 1 開始日直前 7 日間の mPEF の平均値は 213.67 L/min であり、PEF 自己最良値の平均値は 260.7 L/min であった。また、PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性は FAS と同様であった(2.7.3.3.1.2.1)。

2.5.4.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は、各投与群の平均年齢が 8.4 歳～8.6 歳であり、性別は男児が約 67%を、人種は白人が約 98%を占めた。各投与群のサルブタモール pMDI 吸入前の FEV_1 の平均値は 1.440～1.498 L、$\%FEV_1$ の平均値は 72.13%～73.77%であった。人口統計学的及び他の基準値の特性の投与群間での偏りは認められなかった。また、PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性は FAS と同様であった(2.7.3.3.1.2.2)。

2.5.4.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は、KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の平均年齢がそれぞれ 8.8 歳及び 8.5 歳であり、性別は男児が約 70%を占め、人種はすべて白人であ

った。KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群のサルブタモール pMDI 吸入前の FEV_1 の平均値はそれぞれ 1.533 及び 1.536 L、$\%FEV_1$ の平均値はそれぞれ 82.00%及び 82.46%であった。人口統計学的及び他の基準値の特性の投与群間での偏りは認められなかった。また、PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性は FAS と同様であった(2.7.3.3.1.2.3)。

2.5.4.2.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は、平均年齢が 8.8 歳であり、性別は男児が約 67%を占めた。喘息重症度は軽症持続型(30.8%)と中等症持続型(67.3%)が大部分を占めていた。治療期開始日直前 7 日間の mPEF の平均値は 252.10 L/min であり、治験開始時にスペーサーを使用した被験者は 46.2%であった(2.7.3.3.1.2.4)。

2.5.4.2.5 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性は、平均年齢が 8.7 歳であり、性別は男児が約 70%を占め、人種はすべて白人であった。サルブタモール pMDI 吸入前の FEV_1 の平均値は 1.538 L、$\%FEV_1$ の平均値は 82.28%であった(2.7.3.3.1.2.5)。

2.5.4.3 有効性に関する試験結果の要約

2.5.4.3.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)

主たる解析対象集団である PPS での治療期の mPEF のベースラインからの変化量及び群間比較の結果を表 2.5.4-1 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の mPEF のベースラインからの変化量はそれぞれ 20.1 及び 19.1 L/min であり、両群共にベースラインからの増加が認められた。群間差は 0.93 L/min (95%信頼区間：−4.57～6.43 L/min)であり、95%信頼区間の下限が非劣性の限界値である−15 L/min を上回ったことから、KRP-108 100/10 μg の SFC 100/50 μg に対する非劣性が確認された。FAS でも同様の結果が認められた(2.7.3.3.2.1.1)。

表 2.5.4-1 治療期の mPEF のベースラインからの変化量及び群間比較(108P-A301 試験)(PPS)

(Unit：L/min)

投与群	ベースライン [a)]	投与 2 週時 [b)]	ベースラインからの変化量 [c)]	群間差 [両側 95%信頼区間] [c, d)]
KRP-108 100/10 μg 群	215.4±71.3(81)	233.5±78.1(76)	20.1±3.1(76)	0.93[-4.57, 6.43]
SFC 100/50 μg 群		231.0±75.6(79)	19.1±3.1(79)	

平均値 ± 標準偏差(例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値 ± 標準誤差(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

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

d) 非劣性マージンは −15 L/min とする

[5.3.5.3-3 表 3.1-1 を引用]

その他、FAS での KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の治療期の ePEF のベースラインからの変化量はそれぞれ 18.79 及び 17.84 L/min (2.7.3.3.2.1.1)、症状スコアのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.39 及び−0.42、無症状日数割合のベースラインからの変化量はそれぞれ 16.73%及び 17.49% (2.7.3.3.2.2.1)、急性増悪(発作)治療薬(以下、発作治療薬)の 1 日あたりの平均

吸入回数のベースラインからの変化量はそれぞれ−0.11 及び−0.13、発作治療薬の未使用日数割合のベースラインからの変化量はそれぞれ 6.75%及び 7.82%であった(2.7.3.3.2.3.1)。いずれの評価項目でも両群共にベースラインからの改善が認められ、KRP-108 100/10 µg 群は SFC 100/50 µg 群と同程度の改善を示した。

2.5.4.3.2　海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

FAS での治療期 12 週間(Overall)の mPEF 及び ePEF のベースラインからの変化量及び群間比較の結果を表 2.5.4-2 に示した。

mPEF、ePEF 共にいずれの投与群でもベースラインからの増加が認められた。KRP-108 100/10 µg 群とフルチカゾン 100 µg 群の群間差は mPEF が 7.49 L/min (95%信頼区間：1.24～13.75 L/min)、ePEF が 6.54 L/min (95%信頼区間：0.37～12.71 L/min)であり、KRP-108 100/10 µg 群はフルチカゾン 100 µg 群と比較していずれも有意な改善を示した(p = 0.019 及び p = 0.038)。一方、KRP-108 100/10 µg 群と SFC 100/50 µg 群の群間差は mPEF が 3.82 L/min、ePEF が 2.31 L/min であり、いずれも有意差は認められなかった(p = 0.234 及び p = 0.466)。

表 2.5.4-2　治療期 12 週間(Overall)の mPEF 及び ePEF のベースラインからの変化量及び群間比較(3506 試験)(FAS)

(Unit：L/min)

Treatment	N	n	Change		Difference		
			LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
mPEF							
KRP-108 100/10 µg	167	167	16.49	(11.50, 21.48)	–	–	–
フルチカゾン 100 µg	171	169	9.00	(4.03, 13.97)	7.49	(1.24, 13.75)	0.019
SFC 100/50 µg	168	166	12.67	(7.68, 17.67)	3.82	(−2.48, 10.12)	0.234
ePEF							
KRP-108 100/10 µg	167	167	14.22	(9.53, 18.91)	–	–	–
フルチカゾン 100 µg	171	170	7.68	(3.03, 12.34)	6.54	(0.37, 12.71)	0.038
SFC 100/50 µg	168	166	11.92	(7.19, 16.64)	2.31	(−3.91, 8.52)	0.466

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: LS Mean KRP-108 - LS Mean Fluticasone/SFC. P-value of the pairwise treatment comparisons (based on the null hypothesis that there is no difference in treatment means).
[5.3.5.1-3 Table14.2.12.4 及び Table14.2.12.5 を一部改変]

治療期 12 週間(Overall)の投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量、治療期 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ 及び治療期 12 週間(Overall)の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の群間比較の FAS での結果を表 2.5.4-3 に、PPS での結果を表 2.5.4-4 に示した。

FAS、PPS 共にすべての評価項目に関して、いずれの投与群でもベースラインからの増加が認められた。FAS での KRP-108 100/10 µg 群とフルチカゾン 100 µg 群の群間差は、治療期 12 週間(Overall)の投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量が 0.07 L (95%信頼区間：0.03～0.11 L)、治療期 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ が 0.09 L (95%信頼区間：0.04～0.13 L)、治療期 12 週間(Overall)の投

与前 FEV_1 のベースラインからの変化量が 0.03 L (95%信頼区間：−0.01～0.07 L)であった。治療期 12 週間(Overall)の投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量及び治療期 12 週時の FEV_1 AUC_{0-4} では、KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群と比較して有意な改善を示した(共に $p < 0.001$)。

PPS での KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は、治療期 12 週間(Overall)の投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量が 0.00 L (95%信頼区間：−0.04～0.04 L)、治療期 12 週時の FEV_1 AUC_{0-4} が 0.01 L (95%信頼区間：−0.03～0.06 L)、治療期 12 週間(Overall)の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量が−0.02 L (95%信頼区間:−0.06～0.02 L)であった。投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量及び FEV_1 AUC_{0-4} は群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性の限界値である−0.10 L を上回り、投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量は Hochberg 法を用いて多重性を調整した p 値が有意水準両側 2.5%で有意であったことから($p < 0.001$)、いずれも KRP-108 100/10 μg の SFC 100/50 μg に対する非劣性が確認された。

表 2.5.4-3 呼吸機能検査の変化量及び群間比較(3506 試験)(FAS)

(Unit：L)

Treatment			Change		Difference		
	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
2-hour post-dose FEV_1 over 12 weeks							
KRP-108 100/10 μg	167	165	0.22	(0.18, 0.26)	–	–	–
フルチカゾン 100 μg	171	165	0.15	(0.11, 0.19)	0.07	(0.03, 0.11)	< 0.001
SFC 100/50 μg	168	165	0.22	(0.18, 0.26)	0.00	(−0.04, 0.04)	< 0.001
Normalised 4-hour FEV_1 AUC at week 12							
KRP-108 100/10 μg	167	149	1.80	(1.75, 1.84)	–	–	–
フルチカゾン 100 μg	171	147	1.71	(1.66, 1.76)	0.09	(0.04, 0.13)	< 0.001
SFC 100/50 μg	168	152	1.79	(1.74, 1.83)	0.01	(−0.04, 0.05)	< 0.001
Pre-dose FEV_1 over 12 weeks							
KRP-108 100/10 μg	167	166	0.13	(0.09, 0.17)	–	–	–
フルチカゾン 100 μg	171	167	0.10	(0.06, 0.14)	0.03	(−0.01, 0.07)	0.091
SFC 100/50 μg	168	165	0.16	(0.12, 0.20)	−0.02	(−0.06, 0.01)	< 0.001

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: KRP-108 versus Fluticasone: P-value of the pairwise treatment comparisons (based on the null hypothesis that there is no difference in treatment means). KRP-108 versus SFC: P-value of the pairwise treatment comparisons (based on the null hypothesis that the difference in treatment means is -0.1L).
[5.3.5.1-3 Table14.2.4.1、Table14.2.5.1 及び Table14.2.6.1 を一部改変]

表 2.5.4-4　呼吸機能検査の変化量及び群間比較(3506 試験)(PPS)

(Unit：L)

Treatment			Change		Difference		
	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
2-hour post-dose FEV_1 over 12 weeks							
KRP-108 100/10 µg	164	162	0.23	(0.19, 0.27)	–	–	–
フルチカゾン 100 µg	164	159	0.16	(0.12, 0.20)	0.07	(0.03, 0.11)	< 0.001
SFC 100/50 µg	162	159	0.23	(0.19, 0.27)	0.00	(−0.04, 0.04)	< 0.001
Normalised 4-hour FEV_1 AUC at week 12							
KRP-108 100/10 µg	164	146	1.81	(1.76, 1.85)	–	–	–
フルチカゾン 100 µg	164	144	1.72	(1.67, 1.76)	0.09	(0.04, 0.14)	< 0.001
SFC 100/50 µg	162	148	1.79	(1.75, 1.84)	0.01	(−0.03, 0.06)	< 0.001
Pre-dose FEV_1 over 12 weeks							
KRP-108 100/10 µg	164	163	0.14	(0.10, 0.18)	–	–	–
フルチカゾン 100 µg	164	161	0.11	(0.07, 0.15)	0.03	(−0.01, 0.07)	0.101
SFC 100/50 µg	162	160	0.16	(0.12, 0.20)	−0.02	(−0.06, 0.02)	< 0.001

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: KRP-108 versus Fluticasone: P-value of the pairwise treatment comparisons (based on the null hypothesis that there is no difference in treatment means). KRP-108 versus SFC: P-value of the pairwise treatment comparisons (based on the null hypothesis that the difference in treatment means is -0.1L).
[5.3.5.1-3 Table14.2.4.2、Table14.2.5.2 及び Table14.2.6.2 を一部改変]

その他、FAS での KRP-108 100/10 µg 群及び SFC 100/50 µg 群の治療期 12 週時の喘息症状スコアのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.55 及び−0.55、日中の無症状日数割合のベースラインからの変化量はそれぞれ 37.18%及び 38.33%、睡眠障害スコアのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.45 及び−0.48、夜間覚醒が無かった日数の割合のベースラインからの変化量はそれぞれ 32.25%及び 35.30%(2.7.3.3.2.2.2)、発作治療薬の 1 日あたりの平均吸入回数のベースラインからの変化量はそれぞれ−1.17 及び−1.40、発作治療薬の未使用日数割合のベースラインからの変化量はそれぞれ 42.21%及び 49.42%であった(2.7.3.3.2.3.2)。すべての評価項目に関して、いずれの投与群でもベースラインからの改善が認められ、KRP-108 100/10 µg 群は SFC 100/50 µg 群と同程度の改善を示した。FAS での KRP-108 100/10 µg 群の治療期 12 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの変化量は 0.80 (95%信頼区間：0.67～0.93)、ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量は −1.06 (95%信頼区間：−1.19～−0.94)であった。いずれも臨床的に意義のある改善(0.5 以上の変化)が認められ、KRP-108 100/10 µg 群は SFC 100/50 µg 群と同程度の改善を示した(2.7.3.3.2.4.1)。

2.5.4.3.3　海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

FAS での治験期間中の mPEF 及び ePEF の推移の結果を表 2.5.4-5 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群の mPEF 及び ePEF は SFC 100/50 μg 群と同様の推移を示した。

表 2.5.4-5 mPEF 及び ePEF の推移(3502 Core 試験)(FAS)

(Unit：L/min)

Visit	KRP-108 100/10 μg 群(N = 106)				SFC 100/50 μg 群(N = 105)			
	n	mean	SD	95% CI	n	mean	SD	95% CI
mPEF								
Day 14	105	220.2	62.93	(208.0, 232.4)	104	214.4	66.27	(201.5, 227.3)
Day 42	106	222.9	64.74	(210.4, 235.3)	102	219.0	65.35	(206.2, 231.9)
Day 84	106	222.6	68.61	(209.3, 235.8)	101	218.2	65.29	(205.3, 231.1)
ePEF								
Day 14	105	227.9	62.56	(215.8, 240.0)	104	222.4	63.77	(210.0, 234.8)
Day 42	106	229.1	66.17	(216.4, 241.9)	102	227.0	64.25	(214.4, 239.7)
Day 84	106	227.4	69.01	(214.1, 240.7)	102	225.1	66.20	(212.1, 238.1)

N: Number of patients in treatment group. n: Number of patients. SD: Standard Deviation. CI: Confidence Interval.
[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table12.2 及び Table12.3 を一部改変]

PPS での治療期 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量及び投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.5.4-6 に示した。

すべての評価項目に関して、いずれの投与群でもベースラインからの増加が認められた。KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は、治療期 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量が−0.031 L (95.35%信頼区間:−0.093～0.031 L)、治療期 12 週時の投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量が−0.017 L (95%信頼区間：−0.089～0.055 L)であった。投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量は群間差の 95.35%信頼区間の下限が、投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量は 95%信頼区間の下限がそれぞれ非劣性の限界値である−0.10 L を上回ったことから、いずれも KRP-108 100/10 μg の SFC 100/50 μg に対する非劣性が確認された(2.7.6.2.3)。

表 2.5.4-6　治療期 12 週時の投与前 FEV_1 及び投与 2 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量及び群間比較(3502 Core 試験)(PPS)

(Unit：L)

Treatment		Change		Difference		
	N	LS mean	95% CI	LS mean	95.35% CI or 95% CI	p-value
Pre-dose FEV_1 at week 12						
KRP-108 100/10 μg	102	0.182	(0.127, 0.236)	–	–	–
SFC 100/50 μg	99	0.212	(0.160, 0.265)	−0.031	(−0.093, 0.031)	0.026
2-hour post-dose FEV_1 at week 12						
KRP-108 100/10 μg	102	0.308	(0.243, 0.373)	–	–	–
SFC 100/50 μg	99	0.325	(0.263, 0.387)	−0.017	(−0.089, 0.055)	0.025

N = number of subjects in specified treatment group, CI = confidence interval, LS = least squares.
Note: Non-inferiority of KRP-108 to SFC is shown if the lower limit of the 95.35% CI from the ANCOVA is ≥-0.1 L.
[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table6.1 及び Table8.1 を一部改変]

その他、FAS での KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の治療期 12 週間の喘息症状スコアの平均値はそれぞれ 0.11 及び 0.14、睡眠障害スコアの平均値はそれぞれ 0.04 及び 0.10 であった(2.7.3.3.2.2.3)。すべての評価項目に関して、KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の値を示した。

2.5.4.4　部分集団での検討

国内第 III 相比較試験である 108P-A301 試験、海外検証試験である 3506 試験及び 3502 Core 試験では、主要評価項目である mPEF 及び FEV_1 について、性別、年齢別及び喘息重症度の部分集団別に評価した。その結果、いずれの評価項目でもすべての部分集団で KRP-108 100/10 μg 群の有効性が一貫して認められた(2.7.3.3.3.1、2.7.3.3.3.2 及び 2.7.3.3.3.3)。また、国内長期投与試験である 108P-A302 試験でスペーサー使用の有無別の mPEF を評価した結果、いずれの集団でも mPEF のベースラインからの増加が認められ、KRP-108 100/10 μg 群の有効性がスペーサー使用の有無に関わらず一貫して示された(2.7.3.3.3.4)。

2.5.4.5　効果の持続、耐薬性

2.5.4.5.1　国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

KRP-108 100/10 μg 群の mPEF 及び ePEF は、いずれも投与開始後の最初の評価区間である投与 1-28 日でベースラインからの増加が認められ、その後も 24 週の投与期間を通して改善が維持された(表 2.5.4-7 及び 2.7.3.3.2.1.4)。また、喘息症状及び発作治療薬使用回数でも同様の改善が認められた(2.7.3.3.2.2.4 及び 2.7.3.3.2.3.3)。ACQ-5 スコアでは、投与 12 週目及び 24 週目の KRP-108 100/10 μg 群のベースラインからの変化量はそれぞれ−0.55 及び−0.72 であり、KRP-108 100/10 μg 群は 24 週の投与期間を通して臨床的に意義のある改善(0.5 以上の減少)を示した(2.7.3.3.2.4.2)。

表 2.5.4-7 投与 24 週間の mPEF の推移(KRP108P-A302 試験、FAS)

(Unit：L/min)

Analysis Timepoint	Timepoint Value			Change from Baseline					
	Summary Statistics			Summary Statistics			MMRM Model*1		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	LS Mean	SE	95% CI
Baseline*2	52	252.1	69.2	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	263.3	70.0	52	11.2	17.7	11.2	2.5	[6.2, 16.1]
Day 29 - 56	52	264.7	71.3	52	12.6	21.0	12.6	2.9	[6.7, 18.5]
Day 57 - 84	52	269.8	72.3	52	17.7	24.6	17.7	3.4	[10.8, 24.6]
Day 85- 112	52	269.9	72.1	52	17.8	26.7	17.8	3.7	[10.4, 25.2]
Day 113 - 140	52	273.2	72.4	52	21.1	31.1	21.1	4.3	[12.4, 29.7]
Day 141 -	52	273.5	74.1	52	21.4	28.2	21.4	3.9	[13.5, 29.3]

*1：時期及びベースラインを固定効果とし、時期の被験者内相関を考慮した MMRM モデル

*2：治療期開始日直前 7 日間

[5.3.5.3-3 表 3.1-2 を引用]

2.5.4.5.2 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)

KRP-108 100/10 μg 群の投与前 FEV_1 の Day 84(3502 Core 試験の完了日)からの変化量は 0.042～0.105 L の範囲で推移し、3502 Core 試験で認められた改善が 24 週間維持された(2.7.3.3.2.1.5)。

2.5.4.6 有効性の結論

日本人及び外国人小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験より得られた結果を以下に示す。

- KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、フルチカゾン 100 μg の 1 日 2 回投与と比較して有意な呼吸機能の改善を示し、KRP-108 100/10 μg のフルチカゾン 100 μg に対する優越性が確認された。
- KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と同程度の呼吸機能改善効果を示し、KRP-108 100/10 μg の SFC 100/50 μg に対する非劣性が確認された。
- KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と同程度の喘息症状、発作治療薬使用回数、QOL の改善を示し、特に QOL では臨床的に意義のある改善が認められた。
- KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、24 週の投与期間を通して呼吸機能、喘息症状、発作治療薬使用回数、QOL の改善を示し、KRP-108 長期投与時の有効性が認められた。
- KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与時の呼吸機能改善効果に、性別、年齢、喘息重症度及びスペーサー使用の違いによる大きな影響は認められず、KRP-108 はいずれの背景因子でも一貫した治療効果を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価を行った臨床試験の概要

KRP-108 の安全性評価は、5 歳以上 16 歳未満の小児気管支喘息患者を対象に実施した国内臨床試験(108P-A301 試験及び 108P-A302 試験)、5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者を対象に実施した海外臨床試験(2504 試験及び 3506 試験)及び 4 歳以上 12 歳以下の小児気管支喘息患者を対象に実施した海外臨床試験(3502 Core 試験及び 3502 Extension 試験)に基づき行った。

安全性評価は、治験薬投与を受け、かつ投与後の安全性データを有するすべての被験者を対象とし、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に基づき評価した。また、2504

試験では下肢成長率(LLGR)の変化量、3502 Extension 試験では体重及び身長の推移を用いて、ICS による成長への影響についても検討した。なお、3502 Extension 試験は 3502 Core 試験の延長試験であるが、安全性の評価は試験ごとに実施した。また、各試験の試験デザイン及び対象年齢がそれぞれ異なるため、併合解析は実施しなかった。

国内臨床試験及び海外臨床試験にて認められた有害事象は、MedDRA /J ver 20.0 を用いてコーディングを行った。

各安全性評価項目の詳細な評価方法は、2.7.4.1.1.2 項に示した。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

国内臨床試験における安全性評価対象被験者数は、KRP-108 100/10 μg 群が計 134 例、SFC 100/50 μg 群が計 86 例であった。比較試験として実施された 108P-A301 試験では、KRP-108 100/10 μg 及び SFC 100/50 μg が 1 日 2 回、14 日間ずつ投与された。各投与群の安全性評価対象被験者数は、KRP-108 100/10 μg 群が 81 例、SFC 100/50 μg 群が 86 例であった。長期投与試験として実施された 108P-A302 試験では、KRP-108 100/10 μg が 1 日 2 回、24 週間投与された。安全性評価対象被験者数は 53 例であった(2.7.4.1.2.1)。

海外臨床試験における安全性評価対象被験者数は、KRP-108 100/10 μg 群が計 530 例、SFC 100/50 μg 群が計 274 例、フルチカゾン 100 μg 群が計 220 例、ベクロメタゾン 100 μg 群が計 46 例であった。薬力学試験の 2504 試験では、KRP-108 100/10 μg、フルチカゾン 100 μg 及びベクロメタゾン 100 μg がそれぞれ 1 日 2 回、14 日間ずつ投与された。各投与群の安全性評価対象被験者数は、KRP-108 100/10 μg 群が 48 例、フルチカゾン 100 μg 群が 48 例及びベクロメタゾン 100 μg 群が 46 例であった。比較試験として実施された 3506 試験では、KRP-108 100/10 μg、フルチカゾン 100 μg 及び SFC 100/50 μg のいずれかが 1 日 2 回、12 週間投与された。各投与群の安全性評価対象被験者数は、KRP-108 100/10 μg 群が 168 例、フルチカゾン 100 μg 群が 172 例及び SFC 100/50 μg 群が 169 例であった。比較試験として実施された 3502 Core 試験では、KRP-108 100/10 μg 又は SFC 100/50 μg のいずれかが 1 日 2 回、12 週間投与された。各投与群の安全性評価対象被験者数は、KRP-108 100/10 μg 群が 106 例、SFC 100/50 μg 群が 105 例であった。長期投与試験として実施された 3502 Extension 試験では、KRP-108 100/10 μg が 1 日 2 回、24 週間投与された。安全性評価対象被験者数は 208 例であった(2.7.4.1.2.2)。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

国内臨床試験における安全性評価対象被験者の性別は、男児が 65.0%(91/140 例)であった。年齢別では、5 歳以上 9 歳未満が 56.4%(79/140 例)で最も多く、次いで 9 歳以上 12 歳未満が 32.1%(45/140 例)であった。比較試験である 108P-A301 試験の安全性評価対象被験者の性別は、男児が 64.4%(56/87 例)であった。年齢別では 5 歳以上 9 歳未満が 63.2%(55/87 例)で最も多く、次いで 9 歳以上 12 歳未満が 25.3%(22/87 例)であった。長期投与試験である 108P-A302 試験の安全性評価対象被験者の性別は、男児が 66.0%(35/53 例)であった。年齢別では 5 歳以上 9 歳未満が 45.3%(24/53 例)で最も多く、次いで 9 歳以上 12 歳未満が 43.4%(23/53 例)であった(2.7.4.1.3.1.1 及び 2.7.4.1.3.1.2)。

海外臨床試験における安全性評価対象被験者の性別は、男児が 68.1%(665/976 例)であった。年齢別では、9 歳以上 12 歳以下が 52.0%(508/976 例)で最も多かった。薬力学試験の 2504 試験の安全性評価対象被験者の性別は、男児が 79.2%(38/48 例)であった。年齢別では 9 歳以上 12 歳以下が 54.2%(26/48 例)で最も多かった。比較試験として実施された 3506 試験の安全性評価対象被験者の性別は、男児が 66.8%(340/509 例)であった。年齢別では 5 歳以上 9 歳未満が 50.1%(255/509

例)で最も多かった。比較試験として実施された 3502 Core 試験の安全性評価対象被験者の性別は、男児が 68.7%(145/211 例)であった。年齢別では 9 歳以上 12 歳以下が 54.0%(114/211 例)で最も多かった。長期投与試験として実施された 3502 Extension 試験安全性評価対象被験者の性別は、男児が 68.3%(142/208 例)であった。年齢別では 9 歳以上 12 歳以下が 54.8%(114/208 例)で最も多かった(2.7.4.1.3.2.1、2.7.4.1.3.2.2、2.7.4.1.3.2.3 及び 2.7.4.1.3.2.4)。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.1.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)

有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 25.9%(21/81 例)及び SFC 100/50 μg 群で 29.1%(25/86 例)であり、投与群間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

2 例以上に発現が認められた有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群でインフルエンザ及び咽頭炎が各 3.7%(3/81 例)、アレルギー性結膜炎、鼻出血及び皮膚炎が各 2.5%(2/81 例)であり、SFC 100/50 μg 群で胃腸炎及びウイルス性上気道感染が各 4.7%(4/86 例)、レンサ球菌感染が 3.5%(3/86 例)、アレルギー性結膜炎、擦過傷、喘息、上気道の感染及び蕁麻疹が各 2.3%(2/86 例)であった。

KRP-108 100/10 μg 群で認められた有害事象の種類及び発現割合は、SFC 100/50 μg 群と比較して大きな差は認められなかった。成人を対象とした臨床試験の結果(1.13.1.2 初回承認時 2.7.4.2.1.1.1.3)と比較しても、有害事象の発現割合に大きな差は認められず、小児に特徴的な有害事象の発現もなかった(2.7.4.2.1.1.1.1)。

2.5.5.4.1.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 22.6%(38/168 例)、フルチカゾン 100 μg 群で 30.2%(52/172 例)、SFC 100/50 μg 群で 20.7%(35/169 例)であり、投与群間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

本試験全体で比較的発現割合が高かった有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で鼻炎が 4.8%(8/168 例)、咽頭炎が 2.4%(4/168 例)、フルチカゾン 100 μg 群でウイルス性上気道感染が 5.2%(9/172 例)、鼻咽頭炎及び咽頭炎が各 4.1%(7/172 例)、鼻炎及び咳嗽が各 2.3%(4/172 例)、SFC100/50 μg 群でウイルス性上気道感染が 4.7%(8/169 例)、気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎及びウイルス性鼻炎が各 2.4%(4/169 例)であった。

KRP-108 100/10 μg 群で認められた有害事象の種類及び発現割合は、フルチカゾン 100 μg 群及び SFC100/50 μg 群と比較して大きな差は認められなかった(2.7.4.2.1.1.2.2)。

2.5.5.4.1.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 29.2%(31/106 例)、SFC 100/500 μg 群で 26.7%(28/105 例)であり、各投与群間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

本試験全体で比較的発現割合が高かった有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で気管支炎が 5.7%(6/106 例)、咽頭炎が 3.8%(4/106 例)、咳嗽が 2.8%(3/106 例)であり、SFC 100/50 μg 群でウイルス性上気道感染が 4.8%(5/105 例)、咽頭炎が 3.8%(4/105 例)、気管支炎が 2.9%(3/105 例)であった。

KRP-108 100/10 μg 群で認められた有害事象の種類及び発現割合は、SFC 100/50 μg 群と比較して大きな差は認められなかった(2.7.4.2.1.1.2.3)。

2.5.5.4.1.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

有害事象は、73.6%(39/53 例)に発現した。発現割合が高かった有害事象は、ウイルス性上気道感染 47.2%(39/53 例)、インフルエンザ 24.5%(13/53 例)及び喘息 13.2%(7/53 例)であった。

有害事象の時期別の発現割合は、治療期 1～84 日で 56.6%(30/53 例)、85～168 日で 65.4%(34/52 例)と同程度であった(2.7.4.2.1.1.1.2)。

成人を対象とした臨床試験の結果(1.13.1.2 初回承認時 2.7.4.2.1.1.1.3)と比較し、小児ではインフルエンザの発現割合が比較的高かったが、すべて治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断されており、その他の有害事象は小児で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、小児に特徴的な有害事象の発現もなかった。

2.5.5.4.1.5 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)

有害事象は、43.8%(91/208 例)に発現した。発現割合が高かった有害事象は、咽頭炎が 8.2%(17/208 例)、気管支炎が 7.7%(16/208 例)、扁桃炎が 5.3%(11/208 例)、インフルエンザ及びウイルス性上気道感染が各 3.8%(8/208 例)、鼻咽頭炎及びウイルス感染が各 3.4%(7/208 例)であった。

有害事象の時期別の発現割合は、治療期 1～56 日で 16.3%(34/208 例)、57～112 日で 21.7%(45/207 例)、113～168 日で 16.0%(33/206 例)と同程度であった。投与期間が長期化することにより、特定の有害事象の発現割合の増加及び新たな有害事象が発現する傾向は認められなかった(2.7.4.2.1.1.2.4)。

2.5.5.4.1.6 海外第 II 相薬力学的試験(FLT2504 試験)

有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 8.3%(4/48 例)、フルチカゾン 100 μg 群で 6.3%(3/48 例)及びベクロメタゾン 100 μg 群で 6.5%(3/46 例)であった。投与群間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

投与群別で発現した有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で浮動性めまいが 2 例、扁桃炎及び咳嗽が各 1 例、フルチカゾン 100 μg 群で咳嗽が 2 例、ウイルス性上気道感染、怒り及び落ち着きのなさが各 1 例、ベクロメタゾン 100 μg 群でアレルギー性結膜炎、眼感染及び咳嗽が各 1 例に認められた。

KRP-108 100/10 μg 群で認められた有害事象の種類及び発現割合は、フルチカゾン 100 μg 群及びベクロメタゾン 100 μg 群と比較して大きな差は認められなかった(2.7.4.2.1.1.2.1)。

2.5.5.4.2 死亡

国内臨床試験及び海外臨床試験で、死亡例は報告されなかった(2.7.4.2.1.2)。

2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象

国内臨床試験及び 2504 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

海外臨床試験(3506 試験、3502 Core 試験及び 3502 Extension 試験)で報告された重篤な有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で 6 例 6 件(虫垂炎 3 例 3 件、気管支炎、肺炎球菌性肺炎及びてんかんが各 1 例 1 件)、フルチカゾン 100 μg 群で 1 例 1 件(上肢骨折)、SFC 100/50 μg 群で 1 例 1 件(肺炎)であった。そのうち 3502 Extension 試験で報告された肺炎球菌性肺炎は、治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できない(UNLIKELY)と判断されたが、治験を中止することなく治験薬の使用が継続され、入院等により回復した。他の 5 件の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師等により、治験薬との因果関係はなしと判断され、入院等により回復した(2.7.4.2.1.3)。

2.5.5.4.4 有害事象による中止例

3506 試験で治験薬投与中止に至った有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で 1 例 2 件[気管支炎(重篤)、咽頭炎(非重篤)]、フルチカゾン 100 μg 群で 1 例 1 件[喉頭炎(非重篤)]に認められたが、治験責任医師等によりいずれの有害事象も治験薬との因果関係はなしと判断され、処置により回復した(2.7.4.2.1.4.1)。

国内臨床試験及び海外臨床試験では、3506 試験の 1 例を除き有害事象により治験を中止した症例は認められなかった。KRP-108 は、小児気管支喘息の長期管理薬として忍容性が良好であった。

2.5.5.4.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内臨床試験及び海外臨床試験において、β_2 刺激薬又は ICS の使用に関連して発現する可能性のある有害事象について、器官別及び基本語別に発現頻度を集計した。また、喘息に関連した有害事象についても収集した。

本邦において使用実績がある喘息適応を有する吸入 β_2 刺激薬(セレベント、ベネトリン、サルタノール、アイロミール、メプチン、ベロテック、ストメリン D、アスプール、イノリン)及び ICS/LABA(アドエア、シムビコート、フルティフォーム、レルベア)の添付文書(2018 年 9 月 30 日現在)に記載された副作用を β_2 刺激薬の使用に関連して発現する可能性のある有害事象として集計し、ICS(フルタイド、キュバール、パルミコート、オルベスコ、アズマネックス、アニュイティ)及び ICS/LABA(アドエア、シムビコート、フルティフォーム、レルベア)の添付文書(2018 年 9 月 30 日現在)に記載された副作用を ICS の使用に関連して発現する可能性のある有害事象として集計した。

喘息に関連した有害事象は、有害事象として報告された喘息及び運動誘発喘息を集計した。

2.5.5.4.5.1 β_2 刺激薬の使用に関連して発現する可能性のある有害事象

108P-A301 試験での β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 2.5%(2/81 例)、SFC 100/50 μg 群で 4.7%(4/86 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。有害事象の内訳は、KRP-108 100/10 μg 群で頭痛及び振戦が各 1.2%(1/81 例)、SFC 100/50 μg 群で蕁麻疹が 2.3%(2/86 例)、陰部そう痒症及び湿疹が各 1.2%(1/86 例)であった(2.7.4.2.1.5.1.1.1)。

3506 試験での β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 2.4%(4/168 例)、フルチカゾン 100 μg 群で 4.7%(8/172 例)、SFC 100/50 μg 群で 3.0%(5/169 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 群で認められた有害事象は、咳嗽が 1.2%(2/168 例)、嘔吐、頭痛及び鼻閉が各 0.6%(1/168 例)であった。投与群間で有害事象の種類及びその発現割合に大きな違いは認められなかった(2.7.4.2.1.5.1.2.2)。

3502 Core 試験での β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 5.7%(6/106 例)、SFC 100/50 μg 群で 1.9%(2/105 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 群で認められた有害事象は、咳嗽が 2.8%(3/106 例)、口内炎、浮動性めまい、頭痛及び蕁麻疹が各 0.9%(1/106 例)であった。投与群間で有害事象の種類及びその発現割合に大きな違いは認められなかった(2.7.4.2.1.5.1.2.3)。

108P-A302 試験での β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、11.3%(6/53 例)であり、口内炎が 7.5%(4/53 例)、口腔咽頭不快感及び湿疹が各 1.9%(1/53 例)であった(2.7.4.2.1.5.1.1.2)。

3502 Extension 試験での β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、3.4%(7/208 例)であり、咳嗽が 1.4%(3/208 例)、蕁麻疹が 1.0%(2/208 例)、嘔吐及び発疹が各

0.5%(1/208 例)であった(2.7.4.2.1.5.1.2.4)。

2504 試験での β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 6.3%(3/48 例)、フルチカゾン 100 μg 群で 6.3%(3/48 例)、ベクロメタゾン 100 μg 群で 2.2%(1/46 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 群で認められた有害事象は、浮動性めまいが 4.2%(2/48 例)及び咳嗽が 2.1%(1/48 例)であった。投与群間で有害事象の種類及びその発現割合に大きな違いは認められなかった(2.7.4.2.1.5.1.2.1)。

以上より、国内臨床試験及び海外臨床試験で、KRP-108 の β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、他の類薬と同程度であった。また、β_2 刺激薬に特有の心血管系の有害事象の発現は認められなかったことから、KRP-108 による心血管系の有害事象発現のリスクは小さいことが示唆された。

2.5.5.4.5.2 ICS の使用に関連して発現する可能性のある有害事象

108P-A301 試験での ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 18.5%(15/81 例)、SFC 100/50 μg 群で 17.4%(15/86 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 群で認められた主な有害事象は、インフルエンザ及び咽頭炎が各 3.7%(3/81 例)、鼻出血及び皮膚炎が各 2.5%(2/81 例)であった。投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった(2.7.4.2.1.5.2.1.1)。

3506 試験での ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 19.6%(33/168 例)、フルチカゾン 100 μg 群で 25.6%(44/172 例)、SFC 100/50 μg 群で 19.5%(33/169 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 群で認められた主な有害事象は、鼻炎 4.8%(8/168 例)及び咽頭炎 2.4%(4/168 例)であった。投与群間で認められた有害事象の種類及びその発現割合に大きな違いは認められなかった(2.7.4.2.1.5.2.2.2)。

3502 Core 試験での ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 25.5%(27/106 例)、SFC 100/50 μg 群で 23.8%(25/105 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 群で認められた主な有害事象は、気管支炎 5.7%(6/106 例)、咽頭炎 3.8%(4/106 例)及び咳嗽 2.8%(3/106 例)であった。投与群間で認められた有害事象の種類及びその発現割合に大きな違い認められなかった(2.7.4.2.1.5.2.2.3)。

108P-A302 試験での ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、67.9%(36/53 例)であった。主な有害事象は、ウイルス性上気道感染 47.2%(25/53 例)、インフルエンザ 24.5%(13/53 例)、喘息 13.2%(7/53 例)、口内炎及び咽頭炎が各 7.5%(4/53 例)、上気道の炎症 5.7%(3/53 例)、マイコプラズマ性肺炎、扁桃炎及びコルチゾール減少が各 3.8%(2/53 例)であった(2.7.4.2.1.5.2.1.2)。

3502 Extension 試験での ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、40.4%(84/208 例)であり、主な有害事象は、咽頭炎 8.2%(17/208 例)、気管支炎 7.7%(16/208 例)、扁桃炎 5.3%(11/208 例)、インフルエンザ及びウイルス性上気道感染が各 3.8%(8/208 例)、鼻咽頭炎及びウイルス感染が各 3.4%(7/208 例)、発熱及び鼻炎が 2.4%(5/208 例)であった(2.7.4.2.1.5.2.2.4)。

2504 試験での ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 4.2%(2/48 例)、フルチカゾン 100 μg 群で 6.3%(3/48 例)、ベクロメタゾン 100 μg 群で 2.2%(1/46 例)であり、投与群間で大きな差は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 群で認められた主な有害事象は、扁桃炎及び咳嗽が各 2.1%(1/48 例)であった。投与群間で有害事象の種類及びその発現割合に大きな違いは認められなかった(2.7.4.2.1.5.2.2.1)。

国内臨床試験及び海外臨床試験で、KRP-108 の ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、他の類薬と同程度であった。

KRP-108 100/10 μg 群で ICS の使用でリスクとなる局所性の有害事象は、108P-A302 試験で口内炎が 4 例、口腔咽頭不快感が 1 例、3502 Extension 試験で口腔カンジダ症が 1 例に認められたが、いずれの有害事象も発現割合は低く他の類薬と比べても発現割合に大きな違いは認められなかった。また、同じくリスクとなる眼障害については、国内臨床試験及び海外臨床試験で認められなかった。

KRP-108 100/10 μg 群で認めた有害事象の多くは、「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であったが、他の類薬と比べて発現割合に大きな違いは認められず、そのほとんどは治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。ICS の使用でリスクとなる肺炎については、108P-A302 試験でマイコプラズマ性肺炎が 2 例及び 3502 Extension 試験で肺炎球菌性肺炎が 1 例に発現したのみであり、他の類薬と比べて発現割合に大きな違いは認められなかった。

以上より、KRP-108 による局所性の有害事象の発現リスク、眼障害の発現リスク並びにステロイドの作用で起こる免疫力低下による易感染性のリスクは、他の類薬と同程度又はそれ以下であることが示唆された。

2.5.5.4.5.3 喘息に関連した有害事象

国内臨床試験及び海外臨床試験にて報告された、喘息に関連した有害事象(喘息及び運動誘発喘息)を収集した。各試験の収集方法は、国内臨床試験及び 2504 試験では、重症度に関わらず治験責任医師等がその状態や程度を勘案し、有害事象(喘息増悪)か否かを判断したものを収集した。3506 試験では、重篤な有害事象に該当した喘息増悪を有害事象として収集した。3502 Core 試験及び 3502 Extension 試験では、喘息に関する症状により治験薬及び急性増悪(発作)治療薬以外の追加治療が必要となった場合及び喘息に関する症状による緊急来院や入院が必要となった場合を「高度な有害事象」と判断し、これに該当したものを有害事象(喘息増悪)として収集した。

国内及び海外で実施した長期投与試験で報告された喘息に関する有害事象は、108P-A302 試験では喘息が 13.2%(7/53 例)、運動誘発喘息が 1.9%(1/53)例に認められ、3502 Exteision 試験では喘息が 1.9%(4/208 例)に認められた。

国内及び海外で実施した比較試験並びに薬力学試験で報告された喘息に関する有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群では認められず、108P-A301 試験で SFC 100/50 μg 群に喘息が 2.3%(2/86 例)に認められた。

国内臨床試験及び海外臨床試験で認められた、喘息に関連した有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、高度と判断されたものはなかった。また、重篤又は追加療法が必要な喘息増悪の報告もなく、発現したすべての喘息に関連した有害事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された(2.7.4.2.1.5.3)。

以上より、KRP-108 の使用で喘息に関連した有害事象の発現は認められたものの、喘息が重篤化するリスクは低く、喘息に関連した有害事象を発現する頻度は他の類薬と同程度又はそれ以下であることが示唆された。

2.5.5.5 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果を用いて評価した。また、フルチカゾンによる薬力学的な影響を 108P-A302 試験では血清コルチゾール値、2504 試験及び 3506 試験では尿中コルチゾール/クレアチニン比、3502 Extension 試験では血漿コルチゾール値でそれぞれ評価した。また、ホルモテロールによる薬力学的な影響については、国内臨床試験及び海外臨床試験共に血清カリウム値で評価した。

2.5.5.5.1 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査

国内及び海外のすべての臨床試験で、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のいずれの項目でも、治験期間中の要約統計量の推移に臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。また、投与群間で臨床検査値の推移等に大きな差は認められなかった(2.7.4.3.1)。

2.5.5.5.2 副腎機能への影響

ステロイド剤の副作用の一つとして、副腎機能の抑制が報告されている。本項では、KRP-108の使用による副腎機能(HPA 機能)への影響を検討するため、血清コルチゾール値(108P-A302 試験)、血漿コルチゾール値(3502 Extension 試験)及び OUFCC(2504 試験、3506 試験)を評価した。

108P-A302 試験での血清コルチゾール値の推移は、ベースラインの平均値で 6.546 μg/dL、12 週後の平均値で 6.366 μg/dL、24 週後の平均値で 6.917 μg/dL であり、大きな変動は認められなかった。KRP-108 投与期間中にコルチゾール減少(2 例、2 件)が認められており、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、臨床的に問題となるような血清コルチゾール値の低下は認められず、処置なく回復傾向となった(2.7.4.3.2.1)。

3502 Extension 試験での血漿コルチゾールの平均値は、開始時(投与 84 日目)で 296.2 nmol/L、終了時(投与 252 日目)で 290.2 nmol/L であり、いずれも基準値内であり、臨床的に重要な変化は認められなかった。血漿コルチゾール値が、試験開始時は基準値内であったが試験終了時に基準値の下限未満となった被験者は 3%(7/208 例)、基準値内から基準値の上限を超えた被験者は 1%(2/208 例)と少なかった(2.7.4.3.2.2.3)。

2504 試験では、尿検体を正しく回収できた 26 例を対象に OUFCC に関する事後解析を実施し、各治験薬の副腎機能への影響を評価した。各投与群の治験期間中の OUFCC の算術平均は、観察期間中の OUFCC(Off-treatment)が 9.50 nmol/mmol、KRP-108 100/10 μg 群が 9.15 nmol/mmol、フルチカゾン 100 μg 群が 7.90 nmol/mmol、及びベクロメタゾン 100 μg 群が 7.55 nmol/mmol であった(2.7.4.3.2.2.1)。観察期間中と各投与群の OUFCC の算術平均を比較すると、各投与群とも算術平均の低下が認められるが、いずれも基準値(3.6～22.7 nmol/mmol)内であり、臨床的に重要な変化は認められなかった。また、治験薬投与後に OUFCC が基準値の下限を下回った被験者の割合はフルチカゾン 100 μg 群が 27.3%(3/11 例)、ベクロメタゾン 100 μg 群が 20.0%(3/15 例)であったのに対し、KRP-108 100/10 μg 群では 7.1%(1/14 例)であり類剤と比較して低かった(2.7.6.2.1.2.2.2)。

3506 試験では、夜間尿を完全に回収できた被験者を対象に事後解析を実施し、OUFCC を評価した。各投与群の最終来院日の OUFCC の平均値は、KRP-108 100/10 μg 群で 12.96 nmol/mmol、フルチカゾン 100 μg 群で 13.84 nmol/mmol 及び SFC 100/50 μg 群で 15.22 nmol/mmol であった。各投与群ともベースラインと比較すると OUFCC の平均値は若干の上昇が認められたが、いずれも基準値(3.6～22.7 nmol/mmol)内であり、臨床的に重要な変化は認められなかった(2.7.4.3.2.2.2)。

国内臨床試験及び海外臨床試験の結果より、血清及び血漿コルチゾール値に関しては、KRP-108 投与により臨床的に問題となる大きな変動は認められず、また副作用及び基準値の下限を下回るような変動を示す被験者は少なかった。OUFCC に関しては、KRP-108 投与により平均値に臨床的に問題となる変化は認められず、KRP-108 の OUFCC への影響は他の類薬と同程度又はそれ以下であった。

以上より、KRP-108 による副腎機能への影響は小さいことが示唆された。

2.5.5.5.3 血清カリウム値への影響

β_2 刺激薬はその作用機序により、血清カリウム濃度を低下させることが知られている。本項では、KRP-108 の使用による血清カリウム濃度への影響を検討した。

国内臨床試験及び海外臨床試験の血清カリウム値の要約統計量の推移に、臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。また、108P-A301 試験、3506 試験及び 3502 Core 試験の各投与群間で大きな差は認められなかった(2.7.4.3.3)。

国内臨床試験及び海外臨床試験の結果より、ホルモテロールによる血清カリウム値への影響は、小さいことが示唆された。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 バイタルサイン

国内臨床試験及び海外臨床試験で、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に大きな変動は認められなかった。また、108P-A301 試験、3506 試験及び 3502 Core 試験では、各投与群間で大きな差は認められなかった(2.7.4.4.1)。

国内臨床試験及び海外臨床試験の結果より、KRP-108 によるバイタルサインへの影響は小さいことが示唆された。

2.5.5.6.2 12 誘導心電図

国内臨床試験及び 3502 Core 試験の各評価日の検査で、心電図所見に臨床上問題となるような異常所見は認められなかった。KRP-108 による心電図への影響は小さいことが示唆された(2.7.4.4.2)。

2.5.5.6.3 成長への影響

ステロイド剤の副作用の一つとして、成長への影響が報告されている。3502 Extension 試験及び 2504 試験では、KRP-108 の成長への影響を検討した。

3502 Extension 試験では、治験期間中に体重が平均で 2.1 kg、身長が平均で 2.8 cm の増加が認められた。これは、4 歳以上 12 歳未満の小児の一般的な成長速度(標準成長曲線)[5)]と同程度であった(2.7.4.4.3.2)。

2504 試験では、KRP-108 100/10 µg 群とフルチカゾン 100 µg 群の LLGR の平均値はそれぞれ 0.394 mm/week、0.406 mm/week、群間差は-0.012 mm/week であり、群間差に大きな違いは認められなかった。また、LLGR のベースラインからの変化量は、KRP-108 100/10 µg 群で-0.0025 mm/week、フルチカゾン 100 µg 群で 0.017 mm/week、ベクロメタゾン 100 µg 群で-0.149 mm/week であった。ベクロメタゾン 100 µg 群の LLGR のベースラインからの変化量と比較し、KRP-108 100/10 µg 群及びフルチカゾン 100 µg 群の変化量はいずれも小さかった。また、LLGR の推移より、KRP-108 の LLGR のベースラインからの変化量は、ベクロメタゾン 100 µg 群よりも有意に小さかった(2.7.4.4.3.1)。

以上より、KRP-108 投与による明らかな成長抑制作用は認められず、また、LLGR の変動は他の類薬と同程度又はそれ以下であることより、成長への影響は軽微であることが示唆された。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 年齢

国内臨床試験及び海外臨床試験で、各年齢層での有害事象の発現割合に臨床上問題となる大きな違いは認められず、また特に問題とすべき一定の傾向も認められなかった(2.7.4.5.1.1.1.1～2.7.4.5.1.1.2.3)。

2.5.5.7.2 性別

国内臨床試験及び海外臨床試験で、性別による有害事象の発現割合に臨床上問題となる大きな違いは認められず、また特に問題とすべき一定の傾向も認められなかった(2.7.4.5.1.2.1.1～2.7.4.5.1.2.2.3)。

2.5.5.7.3 スペーサー使用の有無による要因

国内長期投与試験(108P-A302 試験)で、スペーサー使用の有無別による安全性評価を行った。

各被験者集団における全有害事象の発現割合は、治療期に一貫してスペーサーを使用していなかった集団(スペーサー未使用集団)が 85.7%(24/28 例)、一貫してスペーサーを使用していた集団(スペーサー使用集団)が 50.0%(10/20 例)であった。

各集団で発現割合の高かった有害事象は、スペーサー未使用集団でウイルス性上気道感染が 60.7%(17/28 例)及びインフルエンザが 28.6%(8/28 例)であり、スペーサー使用集団でウイルス性上気道感染が 25.0%(5/20 例)及び喘息が 15.0%(3/20 例)であった。その他の事象については、スペーサーの使用の有無により、有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった(2.7.4.5.2.1)。また、一般的にスペーサーを使用せずに pMDI 製剤を使用すると、ICS では嗄声及び口腔内カンジダ症に代表される局所性の副作用の発現頻度が増える [1),6)]と報告されているが、本試験では、各集団の局所性の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

スペーサー使用の有無別による解析では、スペーサー未使用集団で有害事象の発現例数が多い傾向にあったが、発現割合の高かった有害事象が被験者の生活習慣及び環境により影響されやすい呼吸器感染症であり、いずれの有害事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。また、各集団での局所性の有害事象の発現割合に大きな差はなく、治験薬との因果関係が否定できないと判断された局所性の有害事象も認められなかったことを考慮すると、スペーサー使用の有無により生じた有害事象の発現割合の差は、各集団の被験者数が少なかったことに起因する偶発的なものと考えられた。

以上の検討より、スペーサーの有無による有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.7.4 薬物相互作用

薬物相互作用については、初回承認申請時に検討済みであり、フルチカゾン及びホルモテロール各単剤同士はお互いに影響しないことが示唆されているため、本申請にあたり新たな検討は実施しなかった(2.7.4.5.3)。

2.5.5.7.5 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験及び海外臨床試験では、対象となる症例の組み入れがなかったため、妊娠及び授乳時の評価は実施していない(2.7.4.5.4)。

2.5.5.7.6 過量投与

国内臨床試験及び海外臨床試験において、KRP-108 を過量投与された症例の報告はない(2.7.4.5.5)。

2.5.5.7.7 薬物乱用

国内臨床試験及び海外臨床試験において、薬物乱用を評価する試験は実施しておらず、また薬物乱用があったと報告された症例はない。また、フルチカゾン、ホルモテロール、フルチカゾン/

サルメテロール配合剤及びブデソニド/ホルモテロール配合剤の臨床試験からも薬物乱用を示唆する報告がないことから、薬物乱用を引き起こす可能性は低いと判断した(2.7.4.5.6)。

2.5.5.7.8　離脱症状及び反跳現象

国内臨床試験及び海外臨床試験において、離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施しておらず、また離脱症状及び反跳現象を認めたと報告された症例はない。また、フルチカゾン、ホルモテロール、フルチカゾン/サルメテロール配合剤及びブデソニド/ホルモテロール配合剤の臨床試験からも離脱症状及び反跳現象を示唆する報告がないことから、離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性は低いと判断した(2.7.4.5.7)。

2.5.5.7.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内臨床試験及び海外臨床試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施されておらず、また自動車運転及び機械操作に悪影響があった又は精神機能に障害があったと報告された症例がないことから、自動車の運転、機械の操作及び精神機能への影響は低いと判断した(2.7.4.5.8)。

2.5.5.7.10　市販後データ

本項では、KRP-108 の市販後使用経験で得られた成人気管支喘息患者における安全性データとして、国内で実施された使用成績調査で報告された副作用について要約する。

KRP-108 の市販後使用経験に関する報告書として、第 5 部 5.3.6-1 項に国内における最新の安全性定期報告書(第[redacted]回、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)を添付した。本項では有害事象のコード化に MedDRA/J version 20.0 を用いた。

2.5.5.7.10.1　使用成績調査

調査は、3543 例の調査票を回収し、終了した。このうち安全性解析対象症例は、2996 例であった。

副作用の発現は 134 例 163 件で、副作用発症例割合は 4.47%であった。発現した主な副作用は、発声障害 1.64%(49 例)、動悸 0.33%(10 例)、口腔カンジダ症 0.23%(7 例)、咽頭炎及び口腔咽頭痛が各 0.20%(6 例)であった(表 2.7.4.6-1)。なお、安全性解析除外症例で有害事象 1 例が認められた。事象は動悸であり、非重篤で既知の副作用であった。

重篤な副作用は 5 例 5 件発現した。その内訳は肺炎 3 例、心室性期外収縮、咳嗽が各 1 例であった。肺炎の 1 例で転帰が死亡であった。

患者背景要因別副作用発現状況を集計したところ、年齢、使用理由、罹病期間、合併症有無、既往歴有無、前治療薬有無、1 日平均使用量、総投与量、総投与期間及び併用薬剤有無において、有意差が認められた。発現事象等について検討した結果、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

重点調査項目である、吸入ステロイドに関連する副作用及びβ_2刺激薬に関連する副作用について検討した。吸入ステロイド薬に関連する副作用としては、副腎機能、血糖、骨、眼への影響、発声障害、肺炎等を、β_2刺激薬に関連する副作用としては、血清カリウム、循環器への影響、振戦、筋痙攣等について、高齢者(65 歳以上)、高用量投与(フルチカゾン 1 日平均投与量 500 μg 超、又はホルモテロールとして 1 日平均投与量 20 μg 超)、長期投与(KRP-108 投与日数 181 日以上)での発現状況を検討した。吸入ステロイド及びβ_2刺激薬に関連する副作用に関して、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

2.5.5.7.10.2 特定使用成績調査

調査は、1386 例の調査票を回収し、終了した。このうち安全性解析対象症例は、1251 例であった。

副作用の発現は 131 例 167 件で、副作用発症例割合は 10.47%であった。発現した主な副作用は、発声障害 2.48%(31 例)、喘息 1.12%(14 例)、気管支炎 0.80%(10 例)、上気道の炎症 0.72%(9 例)、ウイルス性上気道感染及び口内炎が共に 0.40%(5 例)であった(表 2.7.4.6-2)。

重篤な副作用は 20 例 24 件で発現した。その内訳は肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、慢性心不全、喘息が各 2 例、気管支炎、蜂巣炎、肺結核、敗血症性ショック、胆管癌、唾液腺新生物、脳出血、心筋梗塞、うっ血性心筋症、慢性気管支炎、過換気、低酸素症、虚血性大腸炎、急性胆嚢炎、ネフローゼ症候群、突然死が各 1 例であった。胆管癌、脳出血、急性胆嚢炎、肺炎と敗血症性ショック、突然死の各 1 例で転帰が死亡であった。

患者背景要因別副作用発現状況を集計したところ、合併症有無、既往歴有無、前治療薬有無、1 日平均使用量、総投与量、総投与期間において、有意な差が認められた。発現事象等について検討した結果、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

重点調査項目である吸入ステロイドに関連する副作用及びβ_2刺激薬に関連する副作用について検討した。吸入ステロイド薬に関連する副作用としては、副腎機能、血糖、骨、眼への影響、発声障害、肺炎等を、β_2刺激薬に関連する副作用としては、血清カリウム、循環器への影響、振戦、筋痙攣等について、高齢者(65 歳以上)、高用量投与(フルチカゾン 1 日平均投与量 500 μg 超、又はホルモテロールとして 1 日平均投与量 20 μg 超)、長期投与(KRP-108 投与日数 181 日以上)での発現状況を検討した。吸入ステロイド及びβ_2刺激薬に関連する副作用に関して、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

2.5.5.8 安全性の結論

日本人及び外国人小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験より得られた結果を以下に示す。

- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの安全性が確認された。小児気管支喘息患者に対する KRP-108 の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は認められなかった。
- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの β_2 刺激薬の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、他の類剤と同程度であった。また、心血管系の有害事象が認められなかったことから、KRP-108 の心血管系への影響は他の類薬と比較し同程度又はそれ以下であることが示唆された。
- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の発現割合は、他の類剤と同程度であった。また、ICS の使用でリスクとなる局所性の有害事象、眼障害及び肺炎の発現割合も他の類剤と同程度又はそれ以下であった。
- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの喘息に関連した有害事象の発現割合は、他の類薬と同程度であり、喘息を重篤化させるリスクは認められなかった。
- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に特筆すべき変化は認められなかった。
- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの副腎機能の抑制作用は、他の類薬と同程度又はそれ以下であったことから、副腎機能への影響は小さいことが示唆された。
- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときのホルモテロールによる血清カリウム値への影響は小さいことが示唆された。
- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときに、明らかな成長抑制作用は認められなかっ

た。また、LLGR の推移では成長への影響は他の類薬と同程度又はそれ以下であり、成長への影響は軽微であることが示唆された。

- KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの年齢、性別及びスペーサーの使用の有無別での解析では、有害事象の発現割合に特筆すべき変化は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

小児気管支喘息では、喘息症状のコントロール不足により夜間睡眠や日常生活が妨げられ、QOL の著しい低下が認められる。また、成人喘息への移行の可能性や COPD の危険因子となる等、将来への影響が懸念されると共に、保護者を含む家族や学校職員等の本人以外への影響も考慮する必要がある。

2.5.6.1.2 現行の治療

小児気管支喘息患者に対する基本治療は ICS であるが、未だその普及率及び使用継続率が低いことが報告されている(2.5.1.3.2)。したがって、患者の QOL を向上させ、将来への影響を抑えるために、服薬アドヒアランスの改善や吸入剤の適切な使用に貢献することができる薬剤が求められる。また、治療に使用される吸入器には pMDI 製剤と DPI 製剤があり、DPI 製剤の吸入には十分な呼気流量が必要であるため、呼気流量が十分ではない小児では pMDI 製剤が主に使用される。さらに、ICS/LABA 配合剤は JPGL2017 で治療ステップ 3 及び 4 の基本治療として位置付けられているが、現在本邦で市販されている ICS/LABA 配合剤は SFC のみであることから、小児気管支喘息患者での治療の選択肢を増やすことが期待されている。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) 確実な呼吸機能改善効果と吸入器の性能による服薬アドヒアランスの改善

KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、フルチカゾン 100 μg の 1 日 2 回投与と比較して有意な呼吸機能の改善を示した(2.5.4.3.2)。長期試験では、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与により、24 週の投与期間を通して呼吸機能の改善が維持された(2.5.4.5)。

KRP-108 は単一の吸入器によりフルチカゾンとホルモテロールを一度で同時に吸入できるため、吸入操作回数が減ることで患者本人及び保護者の負担を軽減することができ、さらに服薬指導が簡便化されることで医療従事者の負担の軽減も期待できる。また、カウンターが付いた吸入器であるため、カウンターによる確実な残量確認により、保証噴霧回数を超えた使用や十分な残量がある状況での新しい薬剤の使用を防ぐことができる。加えてカウンターの背景色が残量に応じて変化するため、患者本人及び保護者は視覚的にも容易に残量を把握することができる。

以上より、KRP-108 は患者が確かな呼吸機能改善効果を実感でき、患者及び保護者の服薬時や残量確認の負担が軽減することから、服薬アドヒアランスの改善に寄与することが期待される。

(2) 迅速かつ良好な呼吸機能改善効果と喘息症状のコントロールによる QOL の改善

KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と同程度の呼吸機能改善効果を示し、KRP-108 100/10 μg、1 日 2 回投与の SFC 100/50 μg、1 日 2 回投与に対する非劣性が確認された。また、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、SFC 100/50 μg の 1 日 2

回投与と同程度の喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL の改善を示した(2.5.4.3.1 及び 2.5.4.3.3)。

また、KRP-108 の配合成分であるホルモテロールは、SFC の配合成分であるサルメテロールよりも短時間で気管支拡張効果が発現することが報告されている [4)]。KRP-108 は早期の呼吸機能及び喘息症状の改善に寄与し、患者も早期に効果を実感することができると考えられ、さらに患者の QOL 改善により、保護者や社会に対する負担の軽減につながることが期待される。

(3) 吸入が簡便で優れた末梢気道への効果と副作用の抑制が期待できる pMDI 製剤

KRP-108 は pMDI 製剤であり、吸気流速の影響が少なく操作も簡便である。小児気管支喘息患者では吸気努力の不足により DPI 製剤の吸入が困難な場合が多く、KRP-108 はそのような患者にも適している。

日本人小児気管支喘息患者を対象とした長期試験では、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、スペーサー使用の有無に関わらず呼吸機能の改善を示した(2.5.4.4)。また、スペーサー使用の有無により、KRP-108 の安全性に特に問題とすべき違いは認められなかった(2.5.5.7.3)。したがって、KRP-108 は吸入手技に問題のない小児喘息患者ではスペーサーが不要であり、携帯性や簡便性といった pMDI 製剤の利点を損なわないと考えられる。

pMDI 製剤でのエアロゾルの噴射圧は吸入効率に影響を与えると考えられているが、KRP-108 は SFC pMDI と比較して薬剤の噴射速度が緩やかであり、薬剤が持続して噴射されることが報告されている [7),8)]。したがって、KRP-108 は SFC pMDI よりも吸気と同調しやすく、吸入効率のよい pMDI 製剤であると考えられる。また、SFC pMDI よりも薬剤の噴射力が軽減され、噴射される薬剤が冷却されないため [7)]、コールドフレオン現象を抑制することが期待できる。さらに、各薬剤のエアロゾル粒度分布の比較より、SFC pMDI よりも粒子径の小さいエアロゾルが多く分布することが報告されていることから [8)]、SFC pMDI よりも優れた末梢気道病変の改善効果を示すと考えられる。末梢気道の閉塞は小児気管支喘息の罹病期間の長期化や将来的な悪化と関連することが報告されており [9)]、KRP-108 の優れた末梢気道病変改善効果により、小児気管支喘息の予後の改善が期待できる。また、粒子径が小さいことから口腔咽頭への薬剤の付着が減少すると考えられ、嗄声や口腔カンジダ等の局所的な副作用の低減も期待される。

2.5.6.3　リスク

(1) 小児での有害事象

小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与した際の有害事象の発現割合は、フルチカゾン 100 μg 及び SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と比較して大きな違いを示さず、KRP-108 の安全性はフルチカゾン及び SFC と同程度であると考えられた(2.5.5.4.1.1～2.5.5.4.1.3)。また、KRP-108 100/10 μg の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、KRP-108 の長期投与が安全性へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられた(2.5.5.4.1.4 及び 2.5.5.4.1.5)。加えて、成人試験で発現した有害事象との比較から、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与が小児患者で特徴的な有害事象を引き起こす可能性は低いことが示された(2.5.5.4.1.1 及び 2.5.5.4.1.4)。

(2) 局所性の有害事象

ICS の使用に関連して発現する可能性のある有害事象に関して、小児気管支喘息患者に

KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与した際の発現割合は、フルチカゾン 100 μg 及び SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と比較して大きな違いを示さなかった。このうち、局所性の有害事象(アフタ性潰瘍、口腔内痛、口内炎、口腔ヘルペス及び口腔咽頭不快感)の発現割合も KRP-108、フルチカゾン及び SFC で同程度であり、KRP-108 が局所性の有害事象を引き起こすリスクは既存の薬剤と同程度であると考えられた(2.5.5.4.5.2)。

(3) 肺炎

小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与した際の肺炎に関する有害事象(マイコプラズマ性肺炎及び肺炎球菌性肺炎)の発現割合は、フルチカゾン 100 μg 及び SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と比較して大きな違いを示さなかった(2.5.5.4.5.2)。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、KRP-108 100/10 μg 投与時に肺炎球菌性肺炎が 1 例で認められたが、治験薬は継続されて入院加療等により回復した(2.5.5.4.3)。

以上より、KRP-108 が肺炎を引き起こすリスクは既存の薬剤と同程度であるが、KRP-108 の成人試験でのデータ及び成人での市販後データを踏まえて注意を払う必要があると考えた。

(4) 喘息増悪

小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与した際の喘息増悪に関する有害事象(喘息及び運動誘発喘息)の発現割合は、フルチカゾン 100 μg 及び SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と比較して大きな違いを示さなかった。また、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断され、死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象に該当する事象も認められなかった(2.5.5.4.5.3)。

以上より、KRP-108 による喘息増悪のリスクは既存の薬剤と同程度であり、小児では重篤な喘息増悪の発現は認められていないが、KRP-108 の成人試験でのデータ及び成人での市販後データを踏まえ、類剤と同程度の注意を払う必要があると考えた。

(5) HPA 機能へ影響

小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与した際の尿中コルチゾール値は、フルチカゾン 100 μg、SFC 100/50 μg 及びベクロメタゾン 100 μg の 1 日 2 回投与と比較して大きな違いを示さなかった。また、KRP-108 100/10 μg 投与時の血清コルチゾール値及び血漿コルチゾール値に関しても特に問題とすべき低下は認められなかった。KRP-108 100/10 μg 投与時に治験薬との因果関係は否定できない有害事象としてコルチゾール減少が 2 例で発現したが、いずれも臨床的に問題となるような大きな低下は認められなかった(2.5.5.5.2)。

以上より、KRP-108 が HPA 機能へ及ぼす影響は少なく、そのリスクは既存の薬剤と同程度であるため、類剤での安全性情報を踏まえて注意を払う必要があると考えた。

(6) 成長への影響

小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回、14 日間投与した際の LLGR は、フルチカゾン 100 μg の 1 日 2 回、14 日間投与と比較して大きな違いを示さず、ベクロメタゾン 100 μg の 1 日 2 回、14 日間投与と比較して有意に高かった。また、KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回、24 週投与した際の体重及び身長の変化量は、小児での一般的な成長速度と同程度であった(2.5.5.6.3)。

以上より、KRP-108 が成長へ影響を及ぼす可能性は低く、そのリスクは既存の薬剤と同程

度であるため、類剤での安全性情報を踏まえて注意を払う必要があると考えた。

(7) 心血管系への影響

LABA の使用に関連して発現する可能性のある有害事象に関して、小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与した際の発現割合は、フルチカゾン 100 μg 及び SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与と比較して大きな違いを示さなかった。このうち心血管系の有害事象の発現は認められず(2.5.5.4.5.1)、KRP-108 100/10 μg 投与時の血清カリウム値、バイタルサイン及び心電図検査に関しても特に問題とすべき傾向は認められなかった(2.5.5.5.3、2.5.5.6.1 及び 2.5.5.6.2)。

以上より、KRP-108 が心血管系の事象を引き起こす可能性は低く、そのリスクは既存の薬剤と同程度であり、KRP-108 の成人での市販後データ及び類剤での安全性情報を踏まえて注意を払う必要があると考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

KRP-108 は、同時に ICS(フルチカゾン)と LABA(ホルモテロール)を患者の呼吸機能に関わらず吸入することができ、優れた呼吸機能改善効果、喘息症状のコントロール及び QOL の改善を示す薬剤である。KRP-108 投与により、フルチカゾン単剤に対するホルモテロールの上乗せ効果や、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、KRP-108 は SFC と同様に、JPGL2017 の治療ステップ 3 及び治療ステップ 4 での長期管理薬として適切であると考えられる。吸入器に関しては、1 回の吸入で 2 剤を同時に吸入できること、背景色が残量に応じて変化するカウンターが付いていることから、患者及び保護者の服薬時や残量確認の負担軽減による服薬アドヒアランスの改善が期待される。

安全性については、KRP-108 での有害事象の発現割合及び発現傾向はフルチカゾン及び SFC と同程度であり、成人と比較しても小児患者で特徴的な有害事象は認められなかった。また、肺炎、HPA 機能や成長への影響等の ICS と関連する事象、心血管系への影響等の LABA と関連する事象、喘息増悪のリスクに関しても、KRP-108 はフルチカゾン及び SFC と同程度であることが示されており、これらに関連する事象には注意を払う必要があるが、KRP-108 の安全性プロファイルは先行類薬と同程度以下であると考えられた。

以上より、小児気管支喘息患者に対する KRP-108 のベネフィットは予想されるリスクを上回るものであり、臨床上有用であると考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

1) 日本小児アレルギー学会作成．小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017．東京：株式会社協和企画；2017.
2) 厚生労働省．“平成 26 年 患者調査 総患者数，性・年齢階級×傷病分類別”，https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003128674, (参照 2019-02-28).
3) 足立満、大田健、東田有智、森川昭廣、西間三馨、向井功． 日本における喘息患者実態電話調査 2011－Asthma Insights and Reality in Japan : AIRJ2011－． アレルギー・免疫． 2012；19： 1562 -70. [資料番号 5.4-1]
4) Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lötvall J. Inhaled dry-powder

formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur Respir J. 1997; 10: 2484-9. [資料番号 5.4-2]

5) Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. Adv Data. 2000 ;314: 1-27. [資料番号 5.4-3]

6) 玉置淳. 吸入療法の ABC. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2015 ; 25(1) : 47-52. [資料番号 5.4-4]

7) Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume Characteristics of Two HFA-Driven Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta2-Agonist Combination Pressurized Metered-Dose Inhalers. Adv Ther. 2015; 32: 567-79. [資料番号 5.4-5]

8) 田村弦. 物理的性質から見たフルティフォームの有用性. 吸入療法. 2014 ; 6 : 34 -40. [資料番号 5.4-6]

9) Siroux V, Boudier A, Dolgopoloff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137: 1709-16. [資料番号 5.4-7]