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)

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

杏林製薬株式会社

目次

2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

2.7.1.1 背景及び概観

本承認申請は、2013 年 9 月に承認された「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り、本項について、本申請に係る新たな記載事項はない。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

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)

2.7.2　臨床薬理試験

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3

臨床試験一覧 4
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 薬物動態試験の概観 5
2.7.2.1.1.1 フルチカゾン 5
2.7.2.1.1.2 ホルモテロール 6
2.7.2.1.2 薬力学的試験の概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.4 特別な試験 7
2.7.2.5 付録 7

表一覧

表 2.7.2.1-1 血漿中フルチカゾンの薬物動態パラメータ 6
表 2.7.2.1-2 血漿中ホルモテロールの薬物動態パラメータ 7

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC_{0-12}	Area under the concentration-time curve calculated to the concentration following 12 hour point : 投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity：投与後 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time zero to the last quantifiable concentration point：投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
DPI	Dry powder inhaler：ドライパウダー吸入器
FP、フルチカゾン	フルチカゾンプロピオン酸エステル
GM	Geometric mean：幾何平均
HFA	Hydrofluoroalkane：ハイドロフルオロアルカン
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
KRP-108 ホルモテロール	KRP-108 と同一吸入器を用いたホルモテロールフマル酸塩水和物製剤
pMDI	Pressurized Metered Dose Inhaler：加圧噴霧式定量吸入剤(器)
SD	Standard deviation：標準偏差
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の配合剤
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	略した 試験番号 [a]	治験課題名
FLT2504	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
FLT3506	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	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	3502 Extension	An open-label, multicentre extension study to collect safety data on FlutiForm pMDI long-term 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

2.7.2.1 背景及び概観

KRP-108 はフルチカゾンとホルモテロールの吸入配合剤で、HFA227 を噴射剤とする pMDI 製剤であり、成人用医薬品としてフルティフォームの名称で市販されている。国内では、フルチカゾンは、フルタイドロタディスク、フルタイドディスカス及びフルタイドエアーゾール(以下、フルタイド)として成人小児共に承認されている。一方、ホルモテロールは、単剤としてオーキシスタービュヘイラー(慢性閉塞性肺疾患の適応のみ)、ブデソニドとの配合剤としてシムビコートタービュヘイラーが承認されているが、いずれも成人用医薬品である。

KRP-108 では、日本人小児気管支喘息患者及び健康小児の薬物動態を直接検討した結果はない。KRP-108 は吸入による局所製剤であることから、有効性には全身曝露量が有益な指標となるとは限らない。また、安全性に関しては類剤や KRP-108 で確認されている薬物動態からリスクの推測が可能である。加えて、小児患者を対象とした薬物動態試験を実施する場合、頻回採血による侵襲性や長時間の拘束を要する被験者負担を考慮すると、得られるデータが当該薬剤の薬物動態を評価するうえでの有益性を上回らないと判断し、新たな薬物動態試験を行っていない。

よって、KRP-108 の成人データ及び類剤の医薬品情報並びにフルチカゾンとホルモテロールの文献情報から、KRP-108 の小児における薬物動態学的特性を考察した。

2.7.2.1.1 薬物動態試験の概観

2.7.2.1.1.1 フルチカゾン

フルチカゾンについて、16 歳未満の日本人小児気管支喘息患者における薬物動態データは得られていない。しかし、類剤である SFC では外国人を対象に反復投与した小児対象試験[1)]及び成人対象試験[2)]が実施され、薬物動態データが得られている。一方、KRP-108 では外国人成人を対象に反復投与した SKY2028-1-002 試験及び日本人健康成人を対象に反復投与した KRP108-A101 試験を実施している(1.13.1.2 初回承認時 2.7.2)。これらの試験の反復投与最終日の血漿中フルチカゾンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.1-1 に示した。

SKY2028-1-002 試験及び KRP108-A101 試験を比較すると、各試験で 100/10 µg 投与群のフルチカゾンの曝露量は、外国人及び日本人で C_{max} が 21.4 及び 36.6 pg/mL、AUC が 161.7 及び 212 pg·h/mL であった。曝露量は日本人で高い傾向であったが、各試験の両群とも CV%で 28.2%～43.2%の変動幅があることから一定の方向性を示すものではなく、成人では外国人と日本人の曝露量は同程度であると考えられた。また、KRP108-A101 試験の結果により臨床用量範囲で用量比例性が確認されていることから、日本人で薬物動態の変動を起こす可能性も低いと考えられた。類剤である SFC の成績(SFC 小児対象試験及び SFC 成人対象試験)について曝露量を用量で補正した場合、被験者集団の年齢が異なってもフルチカゾンは同程度の曝露量であることが確認できるため、薬物動態について小児で特徴的な懸念はないと考えられる。これらの結果から、フルチカゾン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る。

表 2.7.2.1-1　血漿中フルチカゾンの薬物動態パラメータ

試験名		SFC 小児対象試験 [a]	SFC 成人対象試験	SKY2028-1-002	KRP108-A101	
投与薬剤		SFC pMDI 100/50 µg	SFC DPI 250/50 µg	KRP-108 100/10 µg	KRP-108 100/10 µg	KRP-108 500/20 µg
用法		1 日 2 回 21 日間	1 日 2 回 14 日間	1 日 2 回 7 日間	1 日 2 回 7 日間	
被験者		外国人 小児患者	外国人 成人患者	外国人 健康成人	日本人 健康成人	
年齢区分 年齢(歳、Mean [SD])		4 歳以上 11 歳以下		19 歳以上 45 歳以下 26.3 [8.0]	20 歳以上 35 歳以下 27.4 [4.0]	 27.7 [5.0]
n		19	12	9	12	12
薬物動態パラメータ	C_{max} (pg/mL、GM [CV%])	35.0 [20.4, 60.3[b]]	87.0[c] [26.9[d]]	21.4 [37.7]	36.6 [28.2]	152 [41.8]
	AUC_{0-12} (pg･h/mL、GM [CV%])	107.4[e] [45.7, 252.2[b, e]]	401.8[c, e] [133.4[d, e]]	161.7 [43.2]	212 [40.0]	1120 [55.0]
	用量補正 C_{max} (FP100 µg) AUC_{0-12}	- -	34.8 160.7	- -	- -	30.4 224

a：スペーサー使用　b：95%CI　c：Mean　d：SD　e：AUC_{last}
用量補正：フルチカゾン 100 µg 以外の試験の薬物動態パラメータを投与量で補正し、フルチカゾン 100 µg 投与に換算した
[5.4-8 Table 3、5.4-9 表-1、1.13.1.2 初回承認時 5.3.3.1-2 Table14.1.3 及び 14.2.2.3、並びに 5.3.3.1-1 表 14.1-1、14.1-2、14.2-9 及び 14.2-10 を引用]

2.7.2.1.1.2　ホルモテロール

ホルモテロールについて、日本人小児気管支喘息患者における薬物動態データは得られていない。しかしながら、青年及び成人におけるホルモテロールの薬物動態について、外国人青年(12 歳以上 17 歳以下)及び成人気管支喘息患者に KRP-108 250/10 µg を単回投与した FLT2502 試験、日本人健康成人に KRP-108 100/10 µg 及び 500/20 µg を反復投与した KRP108-A101 試験並びに日本人成人気管支喘息患者に KRP-108 ホルモテロール 10 µg を反復投与した KRP108-A201 試験を実施している(1.13.1.2 初回承認時 2.7.2)。これらの試験の初回投与後の血漿中ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.1-2 に示した。

FLT2502 試験で、青年患者は成人患者よりホルモテロールの曝露が高い傾向があり、その原因として体重による可能性も示唆された。また、KRP108-A101 試験及び KRP108-A201 試験の結果を含めると、各試験で被験者群の曝露量は、変動幅があり年齢や人種差について一定の方向性を示すものではなく、外国人青年、外国人成人及び日本人成人の曝露量は同程度であると考えられた。ホルモテロールは吸入投与された場合でも、吸収には消化管からの関与が高く、体格による影響と推測される曝露量の変動が認められているものの、KRP-108 におけるホルモテロールの投与量は、アトック錠又はアトックドライシロップ(現在は市販終了)で適応されていた投与量(4 µg/kg/日、最大 160 µg/日)以下であることから、小児で安全性上の懸念を示すような曝露量とはならないと考えられる。

表 2.7.2.1-2　血漿中ホルモテロールの薬物動態パラメータ

試験名		FLT2502[a]		KRP108-A201	KRP108-A101	
投与薬剤		KRP-108 250/10 μg		KRP-108 ホルモテロール 10 μg	KRP-108 100/10 μg	KRP-108 500/20 μg
用法		単回投与		1 日 2 回 28 日間	1 日 2 回 7 日間	
被験者		外国人 青年患者	外国人 成人患者	日本人 成人患者	日本人 健康成人	
年齢区分		12 歳以上 17 歳以下	18 歳以上 55 歳以下	16 歳以上	20 歳以上 35 歳以下	
年齢(歳、Mean [SD])		14 [1.6]	31 [9.1]	41.6 [8.2]	27.4 [4.0]	27.7 [5.0]
n		31	34	10	12	12
薬物動態パラメータ	C_{max}[b] (pg/mL、Mean [SD])	7.89 [5.14]	5.37 [1.98]	3.13 [2.40]	8.43 [4.13]	26.3 [15.9]
	AUC_{inf}[b] (pg･h/mL、Mean [SD])	28.0[c] [11.6[c]]	25.0[d] [7.74[d]]	24.0[e] [11.6[e]]	29.0 [11.4]	74.4 [29.2]

a：スペーサー使用　b：初回投与時　c：n = 20　d：n = 27　e：n = 5
[1.13.1.2 初回承認時 5.3.3.2-3 Table14.1.2.2 及び 14.2.2.3、5.3.5.1-1 表 11.4.4-1 及び表 14.1-3、並びに 5.3.3.1-1 表 14.1-1、14.1-2、14.2-17 及び 14.2-18 を引用]

2.7.2.1.2　薬力学的試験の概観

フルチカゾンによる薬力学的な影響を、下肢成長率(2504 試験)、血清コルチゾール値(108P-A302 試験)、尿中コルチゾール/クレアチニン比(2504 試験及び 3506 試験)及び血漿コルチゾール値(3502 Extension 試験)で評価した。また、ホルモテロールによる薬力学的な影響を、国内及び海外臨床試験の血清カリウム値で評価した。

本結果は「2.7.4 臨床的安全性」に記載した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

該当なし

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)

2.7.3　臨床的有効性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 5

臨床試験一覧 6
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 有効性の評価対象とした臨床試験の一覧及び概略 7
2.7.3.1.2 有効性の評価対象とした臨床試験の概要 7
2.7.3.1.2.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験) 7
2.7.3.1.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験) 8
2.7.3.1.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験) 9
2.7.3.1.2.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験) 9
2.7.3.1.2.5 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験) 10
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 11
2.7.3.1.4 統計解析 12
2.7.3.1.4.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験) 12
2.7.3.1.4.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験) 12
2.7.3.1.4.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験) 13
2.7.3.1.4.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験) 13
2.7.3.1.4.5 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験) 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験) 13
2.7.3.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験) 13
2.7.3.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験) 14
2.7.3.2.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験) 15
2.7.3.2.5 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験) 15
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 15
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.3.2.1 呼吸機能検査 27
2.7.3.3.2.2 喘息症状 36
2.7.3.3.2.3 発作治療薬 41
2.7.3.3.2.4 QOL 44
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 46
2.7.3.3.3.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験) 46
2.7.3.3.3.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験) 46
2.7.3.3.3.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験) 48
2.7.3.3.3.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験) 49
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 51
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 53
2.7.3.6 付録 53

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 7
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳(108P-A301 試験) 16
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳(3506 試験) 16
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳(3502 Core 試験) 16
表 2.7.3.3-4 被験者の内訳(108P-A302 試験) 17
表 2.7.3.3-5 被験者の内訳(3502 Extension 試験) 17
表 2.7.3.3-6 人口統計学的及び他の基準値の特性(108P-A301 試験)(FAS) 18
表 2.7.3.3-7 人口統計学的及び他の基準値の特性(3506 試験)(FAS) 20
表 2.7.3.3-8 人口統計学的及び他の基準値の特性(3502 Core 試験)(FAS) 22
表 2.7.3.3-9 人口統計学的及び他の基準値の特性(108P-A302 試験)(FAS) 24
表 2.7.3.3-10 人口統計学的及び他の基準値の特性(3502 Extension 試験)(FAS) 26
表 2.7.3.3-11 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) 27
表 2.7.3.3-12 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)(FAS) 28
表 2.7.3.3-13 治療期の ePEF のベースラインからの変化量及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS) 28
表 2.7.3.3-14 治療期 12 週間(Overall)の mPEF のベースラインからの変化量及び群間比較(3506 試験)(FAS) 29
表 2.7.3.3-15 治療期 12 週間(Overall)の ePEF のベースラインからの変化量及び群間比較(3506 試験)(FAS) 30
表 2.7.3.3-16 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群間比較(3506 試験)(FAS 及び PPS) 31
表 2.7.3.3-17 治療期 12 週時の FEV_1 AUC_{0-4} 及び群間比較(3506 試験)(FAS 及び PPS) 32
表 2.7.3.3-18 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及び群間比較(3506 試験)(FAS 及び PPS) 33
表 2.7.3.3-19 mPEF の推移(3502 Core 試験)(FAS) 33
表 2.7.3.3-20 ePEF の推移(3502 Core 試験)(FAS) 34
表 2.7.3.3-21 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群間比較(3502 Core 試験)(PPS) 34
表 2.7.3.3-22 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及び群間比較(3502 Core 試験)(PPS) 35
表 2.7.3.3-23 投与 24 週間の mPEF の推移(FAS) 35
表 2.7.3.3-24 投与 24 週間の ePEF の推移(FAS) 36
表 2.7.3.3-25 投与 24 週間の投与前 FEV_1 の推移(FAS) 36
表 2.7.3.3-26 治療期の症状スコアベースラインからの変化量及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS) 37
表 2.7.3.3-27 治療期の無症状日数割合のベースラインからの変化量及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS) 37
表 2.7.3.3-28 治療期 12 週時の喘息症状スコア及び睡眠障害スコアのベースラインからの変化量及び群間比較(FAS) 38
表 2.7.3.3-29 治療期 12 週時の日中の無症状日数割合及び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及び群間比較(FAS) 39
表 2.7.3.3-30 治療期 12 週間の喘息症状スコア及び睡眠障害スコアの平均値及び群間比較(FAS) 40
表 2.7.3.3-31 投与 24 週間の症状スコアの推移(FAS) 40
表 2.7.3.3-32 投与 24 週間の無症状日数割合の推移(FAS) 41
表 2.7.3.3-33 治療期の発作治療薬の 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及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS) 42
表 2.7.3.3-34 治療期の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及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS) 42
表 2.7.3.3-35 治療期 12 週時の発作治療薬の 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(FAS) 43
表 2.7.3.3-36 治療期 12 週時の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(FAS) 43
表 2.7.3.3-37 投与 24 週間の発作治療薬の 1 日あたりの平均吸入回数の推移(FAS) 44
表 2.7.3.3-38 投与 24 週間の発作治療薬の未使用日数割合の推移(FAS) 44
表 2.7.3.3-39 治療期 12 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの変化量及び群間比較(FAS) 45
表 2.7.3.3-40 治療期 12 週時の ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量及び群間比較(FAS) 45
表 2.7.3.3-41 投与 24 週間の ACQ-5 スコアの推移(FAS) 45
表 2.7.3.3-42 背景因子別の治療期の mPEF のベースラインからの変化量(PPS) 46
表 2.7.3.3-43 背景因子別の治療期 12 週間(Overall)の mPEF のベースラインからの変化量(FAS) 47
表 2.7.3.3-44 背景因子別の治療期 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(FAS) 48
表 2.7.3.3-45 背景因子別の mPEF の推移(FAS) 49
表 2.7.3.3-46 背景因子別の治療期 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量(FAS) ... 49
表 2.7.3.3-47 スペーサー非使用の集団(治療期で一貫してスペーサー使用なし)での投与 24 週間の mPEF の推移(FAS) 50
表 2.7.3.3-48 スペーサー使用の集団(治療期で一貫してスペーサー使用あり)での投与 24 週間の mPEF の推移(FAS) 51
表 2.7.3.4-1 年齢区分別の投与 12 週時の mPEF のベースラインからの変化量(FAS) 52
表 2.7.3.4-2 年齢区分別の投与 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量(FAS) 53

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
BMI	Body mass index：体格指数
CI	Confidence interval：信頼区間
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
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
ICS	Inhaled corticosteroid：吸入ステロイド薬
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
LS mean	Least-squares mean：最小二乗平均
mPEF	Morning peak expiratory flow rate：朝のピークフロー
MMRM	Mixed model for repeated measures：反復測定混合効果モデル
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
SE	Standard error：標準誤差
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
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	略した試験番号 [a]	治験課題名
KRP108P-A301	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－
FLT3506	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
FLT3502	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
KRP108P-A302	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	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

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性の評価対象とした臨床試験の一覧及び概略

小児気管支喘息患者に対する KRP-108 の有効性を評価した試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。KRP-108 の有効性は、以下の 5 試験の結果に基づいて評価した。なお、本項では特に断りのない限り、治験薬は 1 回投与量で表記した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験目的	試験デザイン	用法・用量 投与期間	対象 割付被験者数
108P-A301 5.3.5.1-1 評価	第 III 相 有効性 安全性	非盲検 無作為化 実薬対照 クロスオーバー	KRP-108 100/10 μg SFC 100/50 μg 1 日 2 回吸入投与、2 週間	日本人 気管支喘息患者 5 歳以上 16 歳未満 88 例
3506 5.3.5.1-3 評価	第 III 相 有効性 安全性	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-108 100/10 μg フルチカゾン 100 μg SFC 100/50 μg 1 日 2 回吸入投与、12 週間	外国人 気管支喘息患者 5 歳以上 12 歳未満 512 例
3502 Core 5.3.5.1-2 評価	第 III 相 有効性 安全性	非盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-108 100/10 μg SFC 100/50 μg 1 日 2 回吸入投与、12 週間	外国人 気管支喘息患者 4 歳以上 12 歳以下 211 例
108P-A302 5.3.5.2-1 評価	第 III 相 安全性 有効性	非盲検 非対照	KRP-108 100/10 μg 1 日 2 回吸入投与、24 週間	日本人 気管支喘息患者 5 歳以上 16 歳未満 53 例
3502 Extension[a] 5.3.5.2-2 評価	第 III 相 安全性 有効性	非盲検 非対照	KRP-108 100/10 μg 1 日 2 回吸入投与、24 週間	外国人 気管支喘息患者 4 歳以上 12 歳以下 208 例

a：3502 Core 試験からの延長試験

2.7.3.1.2　有効性の評価対象とした臨床試験の概要

有効性の評価対象とした臨床試験の概要を示す。各臨床試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。なお、KRP-108 で実施された臨床試験は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。

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

KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの SFC 100/50 μg に対する非劣性の検討を目的として、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た。観察期は 2 週間、治療期は各期 2 週間を 2 期とし、各期の間の Wash-out 期を 2 週間とした。

(1)　主要な選択基準

以下に合致する日本人気管支喘息患者を対象とした。ただし、気管支喘息以外の慢性肺疾患や呼吸機能に影響を与える疾患を合併している患者は除外した。

1)　同意取得時の年齢が 5 歳以上 16 歳未満の患者で性別は問わない
2)　気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過している
3)　観察期開始 4 週間以上前から定量吸入器を用いた ICS の用法・用量を変更せず、使用を継続している
4)　観察期開始前 4 週間以内のサルブタモール pMDI 吸入前後の PEF 測定において、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

5) 観察期開始日の PEF 測定において、サルブタモール pMDI 吸入前の PEF 値が予測値の 60%以上である

(2) 用法・用量及び投与期間

観察期及び Wash-out 期は観察期前の ICS 用量を目安にフルチカゾン 100 μg 又は 200 μg のいずれかを 1 日 2 回(朝、夕)投与し、投与期間は 2 週間とした。治療期 1 及び治療期 2 は KRP-108 100/10 μg 又は SFC 100/50 μg のいずれかを 1 日 2 回(朝、夕)投与し、投与期間は 2 週間とした。観察期及び Wash-out 期のフルチカゾン並びに治療期の 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。

(3) 併用薬・併用療法

試験期間中は、ICS/LABA 配合剤、観察期及び Wash-out 期に使用するフルチカゾン以外の ICS、全身性ステロイド薬、徐放性ステロイド薬、サルブタモール pMDI 及び歯科治療薬以外の β_2 受容体刺激薬、徐放製剤以外のテオフィリン製剤、点鼻薬及び点眼薬以外の抗コリン薬及び抗コリン作用のある薬剤、抗 IgE 抗体製剤、抗 IL-5 抗体製剤、遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素製剤、点眼薬以外の非選択的 β 受容体遮断薬、αβ 遮断薬、三環系・四環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、リトナビル、タクロリムス軟膏以外の免疫抑制薬及び他の治験薬の使用を禁止した。また、用量増量期のアレルゲン特異的免疫療法及び酸素療法の実施を禁止した。

ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、点鼻ステロイド薬、点鼻薬及び点眼薬以外のクロモグリク酸ナトリウム、選択的 β_1 遮断薬、Th2 サイトカイン阻害剤及びその他の気管支喘息の適応を有する薬剤は、観察期開始 4 週間以上前より使用がある場合は同一用法・用量での継続を可能とした。また、用量維持期のアレルゲン特異的免疫療法は、観察期開始 4 週間以上前より実施されていた場合は、同一条件にて継続を可能とした。

試験期間中の急性増悪(発作)治療薬(以下、発作治療薬)として、サルブタモール pMDI の使用を可能とした。

2.7.3.1.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をフルチカゾン 100 μg 及び SFC 100/50 μg と比較することを目的として、中等症～重症持続型の小児気管支喘息患者を対象とした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。前観察期は 2 週間、治療期は 12 週間、後観察期は 2 週間とした。

(1) 主要な選択基準

以下に合致する外国人気管支喘息患者を対象とした。ただし、嚢胞性線維症、気管支拡張症、結核等の臨床的に重要な不可逆性の活動性肺疾患を合併している患者は除外した。

1) 年齢が 5 歳以上 12 歳未満の男女
2) 気管支喘息と診断されてから 6 箇月以上経過している
3) FEV_1 で 15%以上の改善を伴う気道可逆性が認められる
4) FEV_1 が予測値の 60%以上かつ 90%以下
5) 4 週間以上前から ICS を同一の用法・用量で継続している

(2) 用法・用量及び投与期間

前観察期はフルチカゾン 100 μg を 1 日 2 回(朝、夕)投与し、投与期間は 2 週間とした。治療期は 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)投与し、投与期間は 12 週間とした。前観察期のフルチカゾン及び治療期の

KRP-108、フルチカゾン又は SFC を吸入する際には、スペーサーの使用を必須とした。

(3) 併用薬・併用療法

試験期間中は、β 受容体遮断薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、経口・注射・局所ステロイド薬、オマリズマブ、サルブタモール pMDI 以外の β_2 受容体刺激薬、抗不整脈薬のキニジン、強力な CYP3A4 阻害剤、テオフィリン製剤、抗コリン性の気管支拡張薬、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、他の治験薬、気管支攣縮及び呼吸機能に影響を及ぼす薬剤等の使用を禁止した。また、免疫療法の実施を禁止した。

点鼻ステロイド薬は、試験開始 3 箇月以上前より使用がある場合は同一用法・用量での継続を可能とした。

試験期間中の発作治療薬として、サルブタモール pMDI の使用を可能とした。

2.7.3.1.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を SFC 100/50 μg と比較することを目的として、軽症～中等症持続型の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並行群間試験を実施した。スクリーニング期は4～10日間、治療期は12週間とした。

(1) 主要な選択基準

以下に合致する外国人気管支喘息患者を対象とした。ただし、COPD、嚢胞性線維症、気管支拡張症、結核等の臨床的に重要な不可逆性の活動性肺疾患を合併している患者は除外した。

1) 年齢が 4 歳以上 12 歳以下の男女
2) 気管支喘息と診断されてから 6 箇月以上経過している
3) FEV_1 で 15%以上の改善を伴う気道可逆性が認められる
4) FEV_1 が予測値の 60%以上かつ 100%以下

(2) 用法・用量及び投与期間

スクリーニング期は試験前と同じ治療を継続し、投与期間は 4～10 日とした。治療期は KRP-108 100/10 μg 又は SFC 100/50 μg のいずれかを 1 日 2 回(朝、夕)投与し、投与期間は 12 週間とした。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。

(3) 併用薬・併用療法

試験期間中は、β 受容体遮断薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、経口・注射・局所ステロイド薬、点鼻ステロイド薬、粘液溶解薬、サルブタモール pMDI 以外の β_2 受容体刺激薬、抗不整脈薬のキニジン、強力な CYP3A4 阻害剤、他の治験薬、気管支攣縮及び呼吸機能に影響を及ぼす薬剤等の使用を禁止した。

試験期間中の発作治療薬として、サルブタモール pMDI の使用を可能とした。

2.7.3.1.2.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回、24 週間投与したときの安全性及び有効性を確認することを目的として、小児気管支喘息患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験を実施した。観察期は 2 週間、治療期は 24 週間とした。

(1) 主要な選択基準

以下に合致する日本人気管支喘息患者を対象とした。ただし、気管支喘息以外の慢性肺疾患や呼吸機能に影響を与える疾患を合併している患者は除外した。

1) 同意取得時の年齢が 5 歳以上 16 歳未満の患者で性別は問わない
2) 気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過している
3) 観察期開始 4 週間以上前から定量吸入器を用いた ICS の用法・用量を変更せず、使用を継続している
4) 観察期開始日の PEF 値が予測値の 60%以上である

(2) 用法・用量及び投与期間

観察期は観察期前と同じ用法・用量及び剤形の ICS を継続して投与し、投与期間は 2 週間とした。治療期は KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回(朝、夕)投与し、投与期間は 24 週間とした。治療期での KRP-108 吸入時のスペーサー使用の要否は、治療期開始日に過去の pMDI 製剤の使用経験及びプラセボ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。

(3) 併用薬・併用療法

試験期間中は、ICS/LABA 配合剤、ICS(観察期間中は使用可能)、全身性ステロイド薬(喘息増悪時は使用可能)、徐放性ステロイド薬、サルブタモール pMDI 及び歯科治療薬以外の β_2 受容体刺激薬(喘息増悪時は使用可能)、徐放製剤以外のテオフィリン製剤(喘息増悪時は使用可能)、点鼻薬及び点眼薬以外の抗コリン薬及び抗コリン作用のある薬剤、抗 IgE 抗体製剤、抗 IL-5 抗体製剤、遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素製剤、点眼薬以外の非選択的 β 受容体遮断薬、αβ 遮断薬、三環系・四環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、リトナビル、タクロリムス軟膏以外の免疫抑制薬及び他の治験薬の使用を禁止した。また、用量増量期のアレルゲン特異的免疫療法及び酸素療法(喘息増悪時は使用可能)の実施を禁止した。

ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、点鼻ステロイド薬、点鼻薬及び点眼薬以外のクロモグリク酸ナトリウム、選択的 β_1 遮断薬及び Th2 サイトカイン阻害剤は、観察期開始 4 週間以上前より使用がある場合は同一用法・用量での継続を可能とした。また、用量維持期のアレルゲン特異的免疫療法は、観察期開始 4 週間以上前より実施されていた場合は、同一条件にて継続を可能とした。

上記以外の気管支喘息の適応を有する薬剤は、観察期開始時に使用している場合に観察期開始時の 1 日用量を上回らない条件で継続、減量、中止及び再開を可能とした。

試験期間中の発作治療薬として、サルブタモール pMDI の使用を可能とした。

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

KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回、24 週間投与したときの安全性及び有効性を確認することを目的として、3502 Core 試験を完了した小児気管支喘息患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験を実施した。

(1) 主要な選択基準

3502 Core 試験を完了した外国人小児気管支喘息患者を対象とした。

(2) 用法・用量及び投与期間

KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回(朝、夕)投与し、投与期間は 24 週間とした。KRP-108 を吸入する際にはスペーサーの使用を必須とした。

(3) 併用薬・併用療法

試験期間中は、β 受容体遮断薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、経口・注射・局所ステロイド薬、点鼻ステロイド薬、粘液溶解薬、

サルブタモール pMDI 以外の β_2 受容体刺激薬、抗不整脈薬のキニジン、強力な CYP3A4 阻害剤、他の治験薬、気管支攣縮及び呼吸機能に影響を及ぼす薬剤等の使用を禁止した。

試験期間中の発作治療薬として、サルブタモール pMDI の使用を可能とした。

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

小児気管支喘息の治療目標としては、喘息症状のコントロール、呼吸機能の正常化、QOL の改善を図ることが挙げられる [1)]。KRP-108 の臨床試験では、これらの目標のいずれかに該当する、呼吸機能、喘息症状及び QOL の改善、発作治療薬使用回数の減少、喘息増悪の予防等に対する効果を評価した。

(1) 呼吸機能

PEF は気流閉塞の程度を示し、PEF メーターを用いてどこでも測定可能なため、喘息の自己管理に有用である。小児気管支喘息患者が自宅で経時的に測定することで、気道狭窄の程度や変化を客観的に評価できる。KRP-108 の臨床試験では mPEF 及び ePEF を評価項目とし、施設間で同一の PEF メーターを使用した。

スパイロメトリーは、PEF と同様に喘息患者の気流閉塞を測定する基本的な検査であり、喘息が疑われる患者では少なくとも最初はスパイロメトリーを行うことが強く推奨される。3506 試験では投与 2 時間後 FEV_1、FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ 及びトラフ FEV_1 を、3502 Core 試験では投与 2 時間後 FEV_1 及びトラフ FEV_1 を、3502 Extension 試験ではトラフ FEV_1 をそれぞれ評価項目とし、3506 試験では中央スパイロメトリーシステムによる中央判定を実施した。同一被験者では同一の機器を使用し、スパイロメトリーの測定日にはスパイロメーターを較正した。3502 Core 試験及び 3502 Extension 試験では較正されたスパイロメーターを使用し、同一被験者で同一の機器を用いた。

(2) 喘息症状

日中及び夜間の喘息症状を評価した。試験期間中は被験者又は代諾者が患者日誌に喘息症状を入力した。

(3) 発作治療薬使用回数

喘息症状に対する発作治療薬の使用回数を評価した。試験期間中は発作治療薬としてサルブタモール pMDI の使用のみを可能とし、被験者又は代諾者が患者日誌に吸入回数を入力した。

(4) ACQ

ACQ は喘息管理のための質問票であり、成人及び 5 歳以上の小児でも有用である。症状(5 項目)、発作治療薬使用(1 項目)及び 1 秒量(1 項目)から構成され、症状 5 項目のみの評価でも有用性が確認されている。値が大きいほど QOL がより低下していることを示し、平均値が 0.75 以下でコントロール良好、1.5 以上でコントロール不良と判定する [2)]。臨床的に意義のある最小の差は 0.5 であることが報告されている [3)]。

ACQ は、108P-A302 試験では規定来院時に被験者又は代諾者が記入し、3506 試験では治験依頼者が提供した資料に基づき、規定来院時に評価者が被験者に対して実施した。また、3506 試験では全 7 項目を用いた ACQ-7 (ACQ-IA)を、108P-A302 試験では症状 5 項目のみを用いた ACQ-5 をそれぞれ評価項目として使用した。

(5) PAQLQ

PAQLQ は小児気管支喘息の疾患特異的な健康関連 QOL であり、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 の質問項目から構成されている。各項目は 1～7 の 7 段階で評価され、各ドメインの項目の平均値と全項目の平均値が評価に用いられる。値が小さいほど QOL がより低下していることを示し、PAQLQ 総スコアの臨床的に意義のある最小の差は 0.5 であることが報告されている[4)]。

PAQLQ は、治験依頼者が提供した資料に基づいて規定来院時に評価者が被験者に対して実施し、3506 試験で薬効評価指標として使用した。

2.7.3.1.4 統計解析

有効性の評価対象とした臨床試験に用いた解析手法の概要を示す。各臨床試験での解析手法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の総括報告書に示した。

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

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)からの変化量とした。有効性の主たる解析対象集団は PPS とし、2 群 2 期クロスオーバーデザインに対応した投与群、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を用い、投与群間の差の 95%信頼区間を求め、非劣性を検討した。

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(治療期 1 開始日直前 7 日間の平均値)からの変化量とし、主要評価項目と同様の手法で投与群間の差の 95%信頼区間を求め、比較した。

2.7.3.1.4.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

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)からの変化量とした。有効性の主たる解析対象集団は KRP-108 とフルチカゾンとの有意性検定では FAS、SFC との非劣性検定では PPS とし、投与群、年齢区分、FEV_1 のベースライン、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果、施設を変量効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA を用い、群間で比較した(有意水準は両側 5%)。

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(治療期 0 週時の投与前値)からの変化量とした。有効性の主たる解析対象集団は KRP-108 とフルチカゾンとの有意性検定では FAS、SFC との非劣性検定では PPS とし、FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ は ANCOVA を、投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量は repeated measures ANCOVA をそれぞれ主要評価項目と同様の手法で用い、群間で比較した(有意水準は両側 5%)。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の比較では、多重性を調整するためにゲートキーピング法を適用し、以下の順序に従って階層的に検定を実施した。重要な副次評価項目に対しては Hochberg 法を適用した。詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び総括報告書に示した。

(1) 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(KRP-108 vs フルチカゾン)
(2) 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(KRP-108 vs SFC)
(3) 治療期 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ (KRP-108 vs フルチカゾン及び KRP-108 vs SFC)
(4) 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(KRP-108 vs フルチカゾン及び KRP-108 vs SFC)

2.7.3.1.4.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

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)からの変化量とした。有効性の主たる解析対象集団は PPS とし、投与群及び年齢区分を要因、FEV_1 のベースラインを共変量、施設を変量効果とした ANCOVA を用い、KRP-108 の SFC に対する非劣性を検証した(有意水準は両側 4.65%)。

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(治療期 0 週時の投与前値)からの変化量、喘息症状、サルブタモール pMDI 使用回数等であり、主要評価項目と同様の手法により KRP-108 の SFC に対する非劣性を検討(有意水準は両側 5%)し、その他種々の手法により KRP-108 と SFC を比較した。

2.7.3.1.4.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

有効性の主たる解析対象集団は FAS とし、mPEF、ePEF、ACQ-5、症状スコア、サルブタモール pMDI 使用回数等の有効性評価項目の 28 日毎の平均値又は各検査時期での測定値の要約統計量及びベースライン(治療期開始日直前 7 日間の平均値又は治療期開始日測定値)からの変化量の要約統計量を算出し、各項目のベースラインに対して群内で比較した。

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

有効性の主たる解析対象集団は FAS とし、投与前 FEV_1 等の有効性評価項目の各検査時期での要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、各項目のベースラインに対して群内で比較した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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

主要目的: 治療期の mPEF のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与に対する非劣性を検討した。

被験者数: 計 88 例に治験薬の投与順が割り付けられ、87 例に治験薬が投与された。KRP-108 100/10 μg が投与された被験者数及び SFC 100/50 μg が投与された被験者数は、それぞれ 82 例及び 86 例であった。このうち、試験完了被験者数は KRP-108 100/10 μg 投与被験者及び SFC 100/50 μg 投与被験者でそれぞれ 79 例及び 84 例であり、試験中止被験者数はそれぞれ 3 例及び 2 例であった。

試験結果: PPS での KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の治療期の mPEF のベースラインからの変化量はそれぞれ 20.06 及び 19.13 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。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 であり、両群共にベースラインからの増加が認められた。

2.7.3.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

主要目的: 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を主要評価項目とし、KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときのフルチカゾン 100 μg の 1

日 2 回投与に対する優越性を検討した。また、副次的な目的として、SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与に対する非劣性を検討した。

被験者数: 計 512 例に治験薬が割り付けられ、KRP-108 100/10 μg 群、フルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の被験者数はそれぞれ 169 例、173 例及び 170 例であった。このうち、試験完了被験者数はそれぞれ 161 例、161 例及び 159 例であり、試験中止被験者数はそれぞれ 8 例、12 例及び 11 例であった。

試験結果: FAS での治療期 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の KRP-108 100/10 μg 群とフルチカゾン 100 μg 群の群間差は 0.07 L (95%信頼区間：0.03～0.11 L)であり、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($p < 0.001$)。PPS での KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は 0 .00 L (95%信頼区間：−0.04～0.04 L)であり、群間差の 95%信頼区間の下限である−0.10 L 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。

FAS での治療期 12 週時の FEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$ の KRP-108 100/10 μg 群とフルチカゾン 100 μg 群の群間差は 0.09 L (95%信頼区間：0.04～0.13 L)であり、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($p < 0.001$)。PPS での KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は 0.01 L (95%信頼区間：−0.03～0.06 L)であり、群間差の 95%信頼区間の下限である−0.10 L 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。

FAS での治療期 12 週間(Overall)の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の KRP-108 100/10 μg 群とフルチカゾン 100 μg 群の群間差は 0.03 L (95%信頼区間：−0.01～0.07 L)で、有意差は認められなかった($p = 0.091$)。PPS での KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は−0.02 L であり、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($p < 0.001$)、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。

2.7.3.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

主要目的: 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を主要評価項目とし、KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回投与したときの SFC 100/50 μg の 1 日 2 回投与に対する非劣性を検討した。

被験者数: 計 211 例に治験薬が割り付けられ、KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の被験者数はそれぞれ 106 例及び 105 例であった。このうち、試験完了被験者数はそれぞれ 106 例及び 104 例であり、試験中止被験者数はそれぞれ 0 例及び 1 例であった。

試験結果: PPS での KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の治療期 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量はそれぞれ 0.182 及び 0.212 L 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−0.031 L (95.35%信頼区間：−0.093～0.031 L)であり、95.35%信頼区間の下限が−0.10 L 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。

PPS での KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の治療期 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はそれぞれ 0.308 及び 0.325 L 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−0.017 L (95%信頼区間：−0.089

～0.055 L)であり、95%信頼区間の下限は−0.10 L 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。

2.7.3.2.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

主要目的: KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回、24 週間投与したときの安全性及び有効性を確認した。

被験者数: 計 53 例に治験薬が割り付けられ、このうち試験完了被験者数は 52 例、試験中止被験者数は 1 例であった。

試験結果: KRP-108 100/10 μg 群の mPEF は 24 週の投与期間を通してベースラインからの増加が認められ、投与 24 週時のベースラインからの変化量は 21.39 L/min であった。ePEF、ACQ-5、症状スコア、サルブタモール pMDI 使用回数も同様に、24 週の投与期間を通してベースラインからの改善が認められた。

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

主要目的: 3502 Core 試験(投与期間 12 週間)を完了した外国人小児気管支患者を対象に KRP-108 100/10 μg を 1 日 2 回、24 週間投与したときの安全性及び有効性を確認した。

被験者数: 計 208 例が試験に組み入れられ、このうち試験完了被験者数は 205 例、試験中止被験者数は 3 例であった。

試験結果: KRP-108 100/10 μg 群の 3502 Extension 試験 24 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量は 0.105 L であった。3502 Core 試験で認められた改善が 24 週の投与期間を通じて維持された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

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

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。計 88 例に治験薬の投与順が割り付けられ、87 例に治験薬が投与された。KRP-108 100/10 μg が投与された被験者数及び SFC 100/50 μg が投与された被験者数はそれぞれ 82 例及び 86 例であった。全体で 89.7%(78/87 例)が試験を完了し、10.3%(9/87 例)が試験を中止した。主な中止理由は、「その他」が 6.9%(6/87 例)、「治療期移行基準の不遵守」が 3.4%(3/87 例)であった。なお、投与順 2 (治療期 1：SFC、治療期 2：KRP-108)が割り付けられた被験者 1 例に対して、誤って治療期 1、治療期 2 共に SFC が投与されたが、有効性評価の解析では実際に投与された投与群ではなく、割り付けられた投与群で集計した。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳(108P-A301 試験)

Item	KRP-108	SFC	Wash-out
Planned Study Drug	82 ---	86 ---	--- ---
Subjects Who Discontinued (%)	3 (3.7)	2 (2.3)	4 ---
Adverse Event	0 ---	0 ---	0 ---
Failure to Meet Randomization Criteria	2 ---	0 ---	1 ---
Lost to Follow-up	0 ---	0 ---	0 ---
Withdrawal by Subject	0 ---	0 ---	0 ---
Pregnancy	0 ---	0 ---	0 ---
Other	1 ---	2 ---	3 ---

中止割合 (%)＝(中止被験者数÷治験薬投与被験者数)×100

[5.3.5.1-1 表 10.1-1 を引用]

2.7.3.3.1.1.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。計 512 例に治験薬が割り付けられ、KRP-108 100/10 μg 群、フルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の被験者数はそれぞれ 169 例、173 例及び 170 例であった。93.9%(481/512 例)が試験を完了し、6.1%(31/512 例)が試験を中止した。主な中止理由は、「管理上の問題」が 3.1%(16/512 例)、「有効性の欠如」が 2.3%(12/512 例)であった。

表 2.7.3.3-2 被験者の内訳(3506 試験)

	KRP-108	フルチカゾン	SFC	合計
Subjects Randomised	169	173	170	512
Subjects Discontinued	8 (4.7)	12 (6.9)	11 (6.5)	31 (6.1)
Adverse Event	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Subjects Choice	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
Administrative	4 (2.4)	7 (4.0)	5 (2.9)	16 (3.1)
Lack of Therapeutic Effect	3 (1.8)	3 (1.7)	6 (3.5)	12 (2.3)

[5.3.5.1-3 Table 14.1.4 を一部改変]

2.7.3.3.1.1.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。計 211 例に治験薬が割り付けられ、KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の被験者数はそれぞれ 106 例及び 105 例であった。99.5%(210/211 例)が試験を完了し、0.5%(1/211 例)が試験を中止した。中止理由は「被験者の申し出」であった。

表 2.7.3.3-3 被験者の内訳(3502 Core 試験)

	KRP-108	SFC	合計
Subjects Randomised	106	105	211
Subjects Discontinued	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Adverse Event	0	0	0
Subjects Choice	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lost to Follow-up	0	0	0
Administrative	0	0	0
Lack of Therapeutic Effect	0	0	0

[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 1.1 を一部改変]

2.7.3.3.1.1.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示した。計 53 例に治験薬が割り付けられた。98.1%(52/53 例)が

試験を完了し、1.9%(1/53 例)が試験を中止した。中止理由は、「治療期移行基準違反」であった。

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳(108P-A302 試験)

Item	KRP-108
Subjects Who Received Study Drug	53 ---
Subjects Who Discontinued (%)	1 (1.9)
Adverse Event	0 ---
Failure to Meet Randomization Criteria	1 ---
Lost to Follow-up	0 ---
Withdrawal by Subject	0 ---
Pregnancy	0 ---
Other	0 ---

中止割合(%)=(中止被験者数÷治験薬投与被験者数)×100

[5.3.5.2-1 表 14.1-1 を引用]

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

被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に示した。計 208 例に治験薬が投与された。98.6%(205/208 例)が試験を完了し、1.4%(3/208 例)が試験を中止した。中止理由は、「被験者の申し出」が 1.0%(2/208 例)、「管理上の問題」が 0.5%(1/208 例)であった。

表 2.7.3.3-5 被験者の内訳(3502 Extension 試験)

	KRP-108
Subjects Treated in the Extension Phase	208
Subjects Discontinued	3 (1.4)
Adverse Event	0
Subjects Choice	2 (1.0)
Lost to Follow-up	0
Administrative	1 (0.5)
Lack of Therapeutic Effect	0

[5.3.5.2-2 Appendix B-1 Table 1.1 を一部改変]

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1 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を表 2.7.3.3-6 に示した。平均年齢は 8.0 歳であり、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。

表 2.7.3.3-6 人口統計学的及び他の基準値の特性(108P-A301 試験)(FAS)

Item		FAS N= 87 n (%)
Sex	Male	56 (64.4)
	Female	31 (35.6)
Age (years)[*1]	5 <=, <9	55 (63 2)
	9 <=, <12	22 (25 3)
	12 <=, <16	10 (11 5)
	Mean	8.0
	SD	2.5
	Min	5
	Median	7.0
	Max	15
Height (cm)	Mean	128.00
	SD	17.04
	Min	103.7
	Median	126.20
	Max	171.0
Weight (kg)	Mean	28.93
	SD	11.31
	Min	15.4
	Median	26.10
	Max	66.8
BMI (kg/m^2)[*2]	Mean	16.99
	SD	2.46
	Min	13.7
	Median	16.33
	Max	25.1
Severity of Asthma	Mild Persistent	31 (35.6)
	Moderate Persistent	54 (62 1)
	Severe Persistent	2 (2.3)
Duration of Asthma[*3]	Mean	58.05
	SD	36.77
	Min	3.6
	Median	48.79
	Max	159.5
Flutide dose of Run-in period and Wash-out period (µg per day)	100 µg	60 (69.0)
	200 µg	27 (31.0)
The mPEF for 7 days before the start of Treatment 1 (L/min)	Mean	213.67
	SD	72.30
	Min	105.7
	Median	202.14
	Max	417.1
The personal best value of PEF (L/min)	Mean	260.7
	SD	85.8
	Min	130
	Median	240.0
	Max	525

*1：同意取得時
*2：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
*3：診断日から PEF 自己最良値の測定日までの期間
[5.3.5.1-1 表 14.1-1 を引用]

2.7.3.3.1.2.2 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を表 2.7.3.3-7 に示した。各投与群の平均年齢は 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。

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性(3506 試験)(FAS)

Item		KRP-108 100/10 µg	フルチカゾン 100 µg	SFC 100/50 µg	合計
		(N= 167)	(N= 171)	(N= 168)	(N= 506)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	109 (65.3)	116 (67.8)	113 (67 3)	338 (66.8)
	Female	58 (34.7)	55 (32 2)	55 (32.7)	168 (33.2)
Race	Caucasian	164 (98.2)	167 (97.7)	165 (98 2)	496 (98.0)
	Black	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	3 (1.8)	4 (2.3)	3 (1.8)	10 (2.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)[*a]	5 <=, <9	84 (50.3)	89 (52.0)	80 (47.6)	253 (50.0)
	9 <=, <=12	83 (49.7)	82 (48.0)	88 (52.4)	253 (50.0)
	Mean	8.4	8.4	8.6	8.5
	SD	1.8	1.9	1.8	1.8
	Min	5	5	5	5
	Median	8.0	8.0	9.0	8.5
	Max	11	11	11	11
Height (cm)[*b]	Mean	136.32	135.71	136.84	136.28
	SD	12.19	12.35	11.48	12.00
	Min	106.0	106.0	112.0	106.0
	Median	137.00	138.00	138.00	138.00
	Max	167.0	161.0	166.0	167.0
Weight (kg)[*b]	Mean	33.67	32.79	34.01	33.48
	SD	10.38	9.96	11.71	10.70
	Min	15.0	17.3	18.0	15.0
	Median	33.00	32.00	32.00	32.00
	Max	75.0	65.0	112.0	112.0
BMI (kg/m^2)[*b,c]	Mean	17.70	17.41	17.75	17.62
	SD	3.22	3.06	3.70	3.33
	Min	12.5	12.3	12.5	12.3
	Median	17.30	16.60	16.90	16.95
	Max	33.3	28.4	40.6	40.6
Duration of Asthma (months)[*a]	Mean	45.42	48.88	46.23	46.86
	SD	30.79	32.54	31.66	31.65
	Min	6.5	7.8	6.5	6.5
	Median	40.44	44.35	37.18	41.74
	Max	137.0	148.7	133.1	148.7
FEV_1 Pre Salbutamol (L)[*b]	Mean	1.482	1.440	1.498	1.473
	SD	0.361	0 353	0 360	0.358
	Min	0.71	0.61	0.85	0.61
	Median	1.480	1.440	1.460	1.460
	Max	2.71	2.43	2.44	2.71
%FEV_1 Pre Salbutamol (%)[*b]	Mssing value	1 (0.6)	4 (2.3)	2 (1.2)	7 (1.4)
	< 80.0	134 (80 2)	134 (78.4)	131 (78.0)	399 (78.9)
	80.0 <=	32 (19 2)	33 (19.3)	35 (20.8)	100 (19.8)
	Mean	73.77	72.13	73.46	73.12
	SD	6.76	7.17	7.63	7.22
	Min	60.3	60.0	60.2	60.0
	Median	74.11	71.50	73.65	72.64
	Max	87.2	89.9	88.8	89.9

(%) = (n ÷ N) × 100

*a : 同意取得時　*b : Screening時　*c : BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)2

[5.3.5.3-1 表 3.1.1-2a を引用]

2.7.3.3.1.2.3 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を表 2.7.3.3-8 に示した。KRP-108 100/10 µg 群及び SFC 100/50 µg 群の平均年齢は 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 1.533 及び 1.536 L、%FEV_1 の平均値は 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。なお、サルブタモール pMDI 吸入前の%FEV_1 の平均値が 3506 試験と比較して高かったが、選択基準及び治療期移行基準の違いによるものと考えられた。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。

表 2.7.3.3-8 人口統計学的及び他の基準値の特性(3502 Core 試験)(FAS)

Item		KRP-108 100/10 μg	SFC 100/50 μg	合計
		(N= 106)	(N= 105)	(N= 211)
		n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	72 (67 9)	73 (69.5)	145 (68.7)
	Female	34 (32 1)	32 (30.5)	66 (31.3)
Race	Caucasian	106 (100.0)	105 (100.0)	211 (100.0)
	Black	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)*a	4 <=, <9	46 (43.4)	51 (48.6)	97 (46.0)
	9 <=, <=12	60 (56.6)	54 (51.4)	114 (54.0)
	Mean	8.8	8.5	8.6
	SD	2.1	2.2	2.1
	Min	4	4	4
	Median	9.0	9.0	9.0
	Max	12	12	12
Height (cm)*b	Mean	137.10	136.41	136.76
	SD	12.51	14.03	13.26
	Min	106.0	100.0	100.0
	Median	138.00	137.00	137.00
	Max	161.0	171.0	171.0
Weight (kg)*b	Mean	33.88	35.59	34.73
	SD	9.68	13.01	11.47
	Min	16.0	14.0	14.0
	Median	32.00	33.00	33.00
	Max	62.0	95.0	95.0
BMI (kg/m^2)*b,c	Mean	17.72	18.56	18.14
	SD	3.14	3.75	3.47
	Min	12.1	13.4	12.1
	Median	17.01	17.83	17.36
	Max	27.8	32.5	32.5
Duration of Asthma (months)*a	Mean	51.78	50.36	51.08
	SD	32.91	35.77	34.29
	Min	0.5	6.6	0.5
	Median	46.64	43.82	44.57
	Max	126.4	140.3	140.3
FEV_1 Pre Salbutamol (L)*b	Mean	1.533	1.536	1.534
	SD	0.338	0.440	0.391
	Min	0.72	0.75	0.72
	Median	1.540	1.490	1.520
	Max	2.23	2.78	2.78
%FEV_1 Pre Salbutamol (%)*b	< 80.0	38 (35.8)	41 (39.0)	79 (37.4)
	80.0 <=	68 (64 2)	64 (61.0)	132 (62.6)
	Mean	82.00	82.46	82.23
	SD	9.53	9.49	9.49
	Min	61.0	64.0	61.0
	Median	83.00	83.00	83.00
	Max	100.0	104.0	104.0

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時 *b：Screening時 *c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)2

[5.3.5.3-1 表 3.1.1-2b を引用]

2.7.3.3.1.2.4 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を表 2.7.3.3-9 に示した。平均年齢は 8.8 歳であり、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。

表 2.7.3.3-9 人口統計学的及び他の基準値の特性(108P-A302 試験)(FAS)

Item		FAS N= 52
		n (%)
Sex	Male	35 (67.3)
	Female	17 (32.7)
Age (years)[*1]	5 <=, <9	23 (44.2)
	9 <=, <12	23 (44.2)
	12 <=, <16	6 (11.5)
	Mean	8.8
	SD	2.5
	Min	5
	Median	9.0
	Max	15
Height (cm)	Mean	132.21
	SD	14.83
	Min	104.5
	Median	132.40
	Max	169.0
Weight (kg)	Mean	31.64
	SD	11.00
	Min	16.0
	Median	30.55
	Max	65.4
BMI (kg/m^2)[*2]	Mean	17.50
	SD	2.67
	Min	13.0
	Median	16.89
	Max	24.3
Severity of Asthma	Mild Persistent	16 (30.8)
	Moderate Persistent	35 (67.3)
	Severe Persistent	1 (1.9)
Duration of Asthma (months)[*3]	Mean	66.45
	SD	42.37
	Min	3.6
	Median	59.96
	Max	177.0
The mPEF for 7 days before the Start of Treatment (L/min)	Mean	252.10
	SD	69.18
	Min	112.9
	Median	254.29
	Max	440.0
Use of Spacer	Without Spacer[*4]	28 (53.8)
	With Spacer[*5]	24 (46.2)

(%) = (n ÷ N) × 100

*1：同意取得時 *2：BMI＝体重(kg) ÷ 身長(m)2

*3：診断日から観察期開始日までの期間

*4：Week 1 - 4 のスペーサー使用率が75%未満

*5：Week 1 - 4 のスペーサー使用率が75%以上

[5.3.5.2-1 表 14.1-2 を引用]

2.7.3.3.1.2.5 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を表 2.7.3.3-10 に示した。平均年齢は 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。

表 2.7.3.3-10 人口統計学的及び他の基準値の特性(3502 Extension 試験)(FAS)

Item		KRP-108 100/10 µg
		(N= 207)
		n (%)
Sex	Male	141 (68.1)
	Female	66 (31.9)
Race	Caucasian	207 (100.0)
	Black	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)
Age (years)*a	4 <=, <9	94 (45.4)
	9 <=, <=12	113 (54.6)
	Mean	8.7
	SD	2.1
	Min	4
	Median	9.0
	Max	12
Height (cm)*b	Mean	136.86
	SD	13.24
	Min	100.0
	Median	138.00
	Max	171.0
Weight (kg)*b	Mean	34.87
	SD	11.49
	Min	14.0
	Median	33.00
	Max	95.0
BMI (kg/m^2)*b,c	Mean	18.19
	SD	3.47
	Min	13.4
	Median	17.36
	Max	32.5
Duration of Asthma (months)*a	Mean	51.54
	SD	34.42
	Min	0.5
	Median	44.75
	Max	140.3
FEV_1 Pre Salbutamol (L)*b	Mean	1.538
	SD	0.391
	Min	0.72
	Median	1.530
	Max	2.78
%FEV_1 Pre Salbutamol (%)*b	< 80.0	77 (37.2)
	80.0 <=	130 (62.8)
	Mean	82.28
	SD	9.55
	Min	61.0
	Median	83.00
	Max	104.0

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時 *b：Screening時

*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

[5.3.5.3-1 表 3.1.1-2c を引用]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 呼吸機能検査

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

(1) mPEF

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 PPS での結果を表 2.7.3.3-11 に、FAS での結果を表 2.7.3.3-12 に示した。

PPS、FAS 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。PPS での KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は 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−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。

表 2.7.3.3-11 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)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	81	---	---
Mean	215.41	---	---
SD	71.35	---	---
SE	7 93	---	---
Min	105.7	---	---
Q1	163.43	---	---
Median	202.14	---	---
Q3	265.71	---	---
Max	417.1	---	---
Change from Baseline			
n	---	76	79
LS Mean	---	20.06	19.13
SE	---	3.15	3.10
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	0.93
(95% CI of Difference)	---	---	(-4.57, 6.43)

ベースライン：治療期 1 開始日直前7日間の平均値

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

[5.3.5.1-1 表 11.4-1 を引用]

表 2.7.3.3-12　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)(FAS)

(Unit：L/min)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	87	---	---
Mean	213.67	---	---
SD	72.30	---	---
SE	7.75	---	---
Min	105.7	---	---
Q1	157.14	---	---
Median	202.14	---	---
Q3	265.71	---	---
Max	417.1	---	---
Change from Baseline			
n	---	82	86
LS Mean	---	18.06	18.54
SE	---	3.00	2.96
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	-0.48
(95% CI of Difference)	---	---	(-5.69, 4.73)

ベースライン：治療期 1 開始日直前7日間の平均値
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
[5.3.5.1-1 表 14.2-11 を引用]

(2) ePEF

FAS での治療期の 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 2.7.3.3-13 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の 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 であり、両群共にベースラインからの増加が認められ、KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。

表 2.7.3.3-13　治療期の ePEF のベースラインからの変化量及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS)

(Unit：L/min)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	87	---	---
Mean	220.72	---	---
SD	73.59	---	---
SE	7.89	---	---
Min	107.1	---	---
Q1	164.29	---	---
Median	202.86	---	---
Q3	264.29	---	---
Max	415.7	---	---
Change from Baseline			
n	---	82	86
LS Mean	---	18.79	17.84
SE	---	2.97	2.93
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	0.94
(95% CI of Difference)	---	---	(-3.91, 5.80)

ベースライン：治療期 1 開始日直前7日間の平均値
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
[5.3.5.1-1 表 14.2-12 を引用]

2.7.3.3.2.1.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

(1) mPEF

FAS での治療期 12 週間(Overall)の mPEF(来院前 7 日間の平均値)のベースライン(治験薬投与開始日直前 7 日間の平均値)からの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-14 に示した。

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 7.49 L/min (95%信頼区間：1.24～13.75 L/min)であり、KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群と比較して有意な改善を示した(p = 0.019)。一方、KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は 3.82 L/min であり、有意差は認められなかった(p = 0.234)。

表 2.7.3.3-14 治療期 12 週間(Overall)の mPEF 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
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

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: Daily morning peak flow measurement was calculated from the subject's diary for the 7 days prior to the visit.
Least square mean from a repeated measures ANCOVA with fixed terms for treatment, age group, PEFR at baseline, visit and treatment by visit interaction, and centre as a random effect. Difference: 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 Table 14.2.12.4 を一部改変]

(2) ePEF

FAS での治療期 12 週間(Overall)の ePEF(来院前 7 日間の平均値)のベースライン(治験薬投与開始日直前 7 日間の平均値)からの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

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 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 群と比較して有意な改善を示した(p = 0.038)。一方、KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は 2.31 L/min であり、有意差は認められなかった(p = 0.466)。

表 2.7.3.3-15 治療期 12 週間(Overall)の 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
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: Daily evening peak flow measurement was calculated from the subject's diary for the 7 days prior to the visit. Least square mean from a repeated measures ANCOVA with fixed terms for treatment, age group, PEFR at baseline, visit and treatment by visit interaction, and centre as a random effect. Difference: 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 Table 14.2.12.5 を一部改変]

(3) 治療期 12 週間(Overall)の投与 2 時間後 FEV_1

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群間比較の結果を表 2.7.3.3-16 に示した。

FAS、PPS 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。FAS での KRP-108 100/10 μg 群とフルチカゾン 100 μg 群の群間差は 0.07 L (95%信頼区間：0.03～0.11 L)であり、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($p < 0.001$)。また、PPS での KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は 0.00 L (95%信頼区間：−0.04～0.04 L)であり、95%信頼区間の下限が−0.10 L 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。

表 2.7.3.3-16 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群間比較(3506 試験)(FAS 及び PPS)

(Unit : L)

Population/ Treatment			Change		Difference		
FAS	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
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
PPS	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
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

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: The comparison of KRP-108 versus Fluticasone is tested for superiority, whereas the comparison of KRP-108 versus SFC is tested for non-inferiority. Least square mean from a repeated measures ANCOVA with fixed terms for treatment, age group, pre-dose FEV_1 at baseline, visit and treatment by visit interaction, and centre as a random effect. Difference: LS Mean KRP-108 - LS Mean Fluticasone/SFC. 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 及び Table 14.2.4.2 を一部改変]

(4) 治療期 12 週時の FEV_1 AUC_{0-4}

治療期 12 週時の FEV_1 AUC_{0-4} 及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-17 に示した。

FAS、PPS 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。FAS での KRP-108 100/10 μg 群とフルチカゾン 100 μg 群の群間差は 0.09 L (95%信頼区間 : 0.04～0.13 L) であり、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 ($p < 0.001$)。また、PPS での KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群の群間差は 0.01 L (95%信頼区間 : −0.03～0.06 L)であり、95%信頼区間の下限は−0.10 L 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。

表 2.7.3.3-17　治療期 12 週時の FEV_1 AUC_{0-4} 及び群間比較(3506 試験)(FAS 及び PPS)

(Unit：L)

Population/ Treatment			Change		Difference		
FAS	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
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
PPS	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
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

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: The comparison of KRP-108 versus Fluticasone is tested for superiority, whereas the comparison of KRP-108 versus SFC is tested for non-inferiority. Note: The normalised FEV_1 AUC_{0-4} (Litres) will be calculated for each subject by dividing the total FEV_1 AUC_{0-4} (Litres/Hour) by the length of time in hours (i.e. 4 hours). Least square mean from an ANCOVA with fixed terms for treatment, age group, pre-dose FEV_1 at baseline, and centre as a random effect. Difference: LS Mean KRP-108 - LS Mean Fluticasone/SFC. 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 Table 14.2.5.1 及び Table 14.2.5.2 を一部改変]

(5)　治療期 12 週間(Overall)の投与前 FEV_1

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及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-18 に示した。

FAS、PPS 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。FAS での KRP-108 100/10 µg 群とフルチカゾン 100 µg 群の群間差は 0.03 L (95%信頼区間：−0.01～0.07 L)であり、有意差は認められなかった(p = 0.091)。一方、PPS での KRP-108 100/10 µg 群と SFC 100/50 µg 群の群間差は−0.02 L であり、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)、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。

表 2.7.3.3-18　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及び群間比較(3506 試験)(FAS 及び PPS)

(Unit：L)

Population/ Treatment			Change		Difference		
FAS	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
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
PPS	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
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: The comparison of KRP-108 versus Fluticasone is tested for superiority, whereas the comparison of KRP-108 versus SFC is tested for non-inferiority. Least square mean from a repeated measures ANCOVA with fixed terms for treatment, age group, pre-dose FEV_1 at baseline, visit and treatment by visit interaction, and centre as a random effect. Difference: LS Mean KRP-108 - LS Mean Fluticasone/SFC. 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 Table 14.2.6.1 及び Table 14.2.6.2 を一部改変]

2.7.3.3.2.1.3　海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

(1)　mPEF

FAS での治験期間中の mPEF(来院前 14 日間の平均値)の推移を表 2.7.3.3-19 に示した。KRP-108 100/10 μg 群の mPEF は SFC 100/50 μg 群と同様の推移を示した。

表 2.7.3.3-19　mPEF 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
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)

N: Number of patients in treatment group. n: Number of patients. SD: Standard Deviation. CI: Confidence Interval. Note: Morning peak flow measurements in 14 days prior to study visit were summarised into mean morning peak flow recordings for each subject.

[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 12.2 を一部改変]

(2) ePEF

FAS での治験期間中の ePEF(来院前 14 日間の平均値)の推移を表 2.7.3.3-20 に示した。KRP-108 100/10 μg 群の ePEF は SFC 100/50 μg 群と同様の推移を示した。

表 2.7.3.3-20 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
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. Note: Morning peak flow measurements in 14 days prior to study visit were summarised into mean morning peak flow recordings for each subject.
[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 12.3 を一部改変]

(3) 治療期 12 週時の投与前 FEV_1

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群間比較の結果を表 2.7.3.3-21 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群のベースラインからの変化量はそれぞれ 0.182 及び 0.212 L 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−0.031 L (95.35%信頼区間：−0.093～0.031 L)であり、95.35%信頼区間の下限が−0.10 L 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(2.7.6.2.3)。

表 2.7.3.3-21 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群間比較 (3502 Core 試験)(PPS)

(Unit：L)

Treatment	N	Change		Difference		
		LS mean	95% CI	LS mean	95.35% CI	p-value
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

N = number of subjects in specified treatment group, CI = confidence interval, LS = least squares.
Least squares mean from ANCOVA with treatment and age group as factors, pre-dose FEV_1 value at Day 0 as a covariate, and centre as a random effect. 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. Two-sided p value, significance level 4.65% (ANCOVA).
[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 6.1 を一部改変]

(4) 治療期 12 週時の投与 2 時間後 FEV_1

PPS での治療期 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及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-22 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群のベースラインからの変化量はそれぞれ 0.308

及び 0.325 L 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−0.017 L (95%信頼区間：−0.089～0.055 L)であり、95%信頼区間の下限は−0.10 L 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(2.7.6.2.3)。

表 2.7.3.3-22 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及び群間比較 (3502 Core 試験)(PPS)

(Unit：L)

Treatment	N	Change		Difference		
		LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
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.
Least squares mean from ANCOVA with treatment and age group as factors, pre-dose FEV_1 value at Day 0 as a covariate, and centre as a random effect. Non-inferiority of KRP-108 to SFC is shown if the lower limit of the 95% CI from the ANCOVA is ≥- 0.1 L. Two-sided p value, significance level 5% (ANCOVA).
[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 8.1 を一部改変]

2.7.3.3.2.1.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

投与 24 週間の mPEF の推移を表 2.7.3.3-23 に、ePEF の推移を表 2.7.3.3-24 に示した。

KRP-108 100/10 µg 群の mPEF のベースラインからの変化量は 11.16～21.39 L/min の範囲で、ePEF のベースラインからの変化量は 10.07～18.25 L/min の範囲でそれぞれ推移した。mPEF、ePEF 共に 24 週の投与期間を通してベースラインからの増加が認められた。

表 2.7.3.3-23 投与 24 週間の mPEF の推移(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	252.10	69.18	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	263.26	69.95	52	11.16	17.75	11.16	2.48	(6.18, 16.13)
Day 29 - 56	52	264.70	71.33	52	12.60	20.99	12.60	2.93	(6.72, 18.48)
Day 57 - 84	52	269.82	72.31	52	17.71	24.59	17.71	3.42	(10.84, 24.59)
Day 85- 112	52	269.90	72.07	52	17.80	26.72	17.80	3.71	(10.36, 25.25)
Day 113 - 140	52	273.20	72.38	52	21.09	31.12	21.09	4.31	(12.45, 29.74)
Day 141 -	52	273.50	74.12	52	21.39	28.25	21.39	3.93	(13.50, 29.29)

*1：時期及びBaseline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
[5.3.5.2-1 表 14.2-3 を引用]

表 2.7.3.3-24 投与 24 週間の ePEF の推移(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	259.01	69.70	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	269.07	70.35	52	10.07	17.00	10.07	2.37	(5.31, 14.83)
Day 29 - 56	52	269.81	71.54	52	10.80	18.32	10.80	2.56	(5.66, 15.94)
Day 57 - 84	52	274.89	72.03	52	15.89	21.88	15.89	3.05	(9.77, 22.00)
Day 85- 112	52	273.91	72.71	52	14.91	24.80	14.91	3.45	(7.98, 21.83)
Day 113 - 140	52	277.12	72.69	52	18.12	29.31	18.12	4.06	(9.96, 26.27)
Day 141 -	52	277.25	73.45	52	18.25	25.20	18.25	3.51	(11.20, 25.29)

*1：時期及びBaseline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

[5.3.5.2-1 表 14.2-4 を引用]

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

3502 Extension 試験 24 週間の投与前 FEV_1 の推移を表 2.7.3.3-25 に示した。

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。

表 2.7.3.3-25 投与 24 週間の投与前 FEV_1 の推移(FAS)

(Unit：L)

Visit	Actual Result				Change from Day 84			
	n	mean	SD	95% CI	n	mean	SD	95% CI
Day 84	207	1.859	0.4549	(1.797, 1.921)	–	–	–	–
Day 140	206	1.902	0.5015	(1.833, 1.971)	206	0.042	0.2350	(0.010, 0.074)
Day 196	206	1.910	0.5214	(1.839, 1.982)	206	0.051	0.2387	(0.018, 0.083)
Day 252	206	1.961	0.5183	(1.890, 2.032)	206	0.105	0.2319	(0.073, 0.137)

n: Number of patients. SD: Standard Deviation. CI: Confidence Interval.

[5.3.5.2-2 Appendix B-1 Table 4 を一部改変]

2.7.3.3.2.2 喘息症状

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

FAS での治療期の症状スコア(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)からの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-26 に、無症状日数割合(来院前 7 日間の割合)のベースライン(治療期 1 開始日直前 7 日間の割合)からの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-27 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の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 であり、両群共にベースラインからの減少が認められた。KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。また、KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群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 16.73%及び 17.49%であり、両群共

にベースラインからの増加が認められた。KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。

表 2.7.3.3-26 治療期の症状スコアベースラインからの変化量及び群間比較 (108P-A301 試験)(FAS)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	87	---	---
Mean	1.48	---	---
SD	0.87	---	---
SE	0.09	---	---
Min	0.3	---	---
Q1	0.71	---	---
Median	1.29	---	---
Q3	2.00	---	---
Max	4.1	---	---
Change from Baseline			
n	---	82	86
LS Mean	---	-0.39	-0.42
SE	---	0.11	0.10
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	0.03
(95% CI of Difference)	---	---	(-0.16, 0.23)

ベースライン：治療期 1 開始日直前7日間の平均値
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
[5.3.5.1-1 表 14.2-13 を引用]

表 2.7.3.3-27 治療期の無症状日数割合のベースラインからの変化量及び群間比較 (108P-A301 試験)(FAS)

(Unit：%)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	87	---	---
Mean	22.99	---	---
SD	24.97	---	---
SE	2.68	---	---
Min	0.0	---	---
Q1	0.00	---	---
Median	14.29	---	---
Q3	42.86	---	---
Max	85.7	---	---
Change from Baseline			
n	---	82	86
LS Mean	---	16.73	17.49
SE	---	4.03	3.97
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	-0.76
(95% CI of Difference)	---	---	(-7.64, 6.11)

ベースライン：治療期 1 開始日直前7日間の該当日数の割合
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
[5.3.5.1-1 表 14.2-14 を引用]

2.7.3.3.2.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

FAS での治療期 12 週時の喘息症状スコア(来院前 7 日間の平均値)のベースライン(治験薬投与開始日直前 7 日間の平均値)からの変化量及び群間比較の結果と、睡眠障害スコアのベースラインからの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-28 に示した。また、日中の無症状日数割合(来院前 7 日間の割合)のベースライン(治験薬投与開始日直前 7 日間の割合)からの変化量及び群間比較の結果と、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及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-29 に示した。

喘息症状スコア、睡眠障害スコア共にいずれの投与群でもベースラインからの減少が認められ、KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。また、日中の無症状日数割合及び夜間覚醒が無かった日数の割合も同様に、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、KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。

表 2.7.3.3-28 治療期 12 週時の喘息症状スコア及び睡眠障害スコアのベースラインからの変化量及び群間比較(FAS)

Endpoint/ Treatment			Change		Difference		
Asthma symptom scores	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 μg	167	167	−0.55	(−0.63, −0.47)	–	–	–
フルチカゾン 100 μg	171	170	−0.56	(−0.64, −0.48)	0.01	(−0.06, 0.08)	0.741
SFC 100/50 μg	168	166	−0.55	(−0.63, −0.47)	0.00	(−0.07, 0.08)	0.917
Sleep disturbance scores	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 μg	167	167	−0.45	(−0.51, −0.39)	–	–	–
フルチカゾン 100 μg	171	170	−0.48	(−0.54, −0.43)	0.03	(−0.02, 0.08)	0.212
SFC 100/50 μg	168	166	−0.48	(−0.54, −0.42)	0.03	(−0.02, 0.08)	0.254

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: Asthma symptom score were calculated from the subject's diary for the 7 days prior to the visit. Note: Mean sleep disturbance score was calculated from the subject's diary for the 7 nights prior to the visit. Least square mean from a repeated measures ANCOVA with fixed terms for treatment, age group, mean asthma symptom score or mean sleep disturbance score at baseline, visit and treatment by visit interaction, and centre as a random effect. Difference: 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 Table 14.2.13.2 及び Table 14.2.14.2 を一部改変]

表 2.7.3.3-29　治療期 12 週時の日中の無症状日数割合及び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及び群間比較(FAS)

(Unit：%)

Endpoint/ Treatment			Change		Difference		
Percentage of Symptom-Free Days	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 μg	167	167	37.18	(31.86, 42.50)	–	–	–
フルチカゾン 100 μg	171	171	38.73	(33.46, 44.01)	−1.56	(−6.59, 3.47)	0.543
SFC 100/50 μg	168	167	38.33	(32.96, 43.69)	−1.15	(−6.21, 3.91)	0.655
Percentage of Awakening-Free Nights	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 μg	167	167	32.25	(27.88, 36.61)	–	–	–
フルチカゾン 100 μg	171	171	34.55	(30.23, 38.87)	−2.31	(−6.40, 1.79)	0.269
SFC 100/50 μg	168	167	35.30	(30.90, 39.69)	−3.05	(−7.16, 1.06)	0.146

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: Percentage of symptom free days was calculated from the subject's diary for the 7 days prior to the visit. Note: Symptom free days are defined as days with an asthma symptom score of 0. Note: Percentage of awakening free nights was calculated from the subject's diary for the 7 nights prior to the visit. Note: Awakening free nights are defined as nights with a sleep disturbance score of 0. Least square mean from a repeated measures ANCOVA with fixed terms for treatment, age group, percentage of symptom free days or percentage of awakening free nights at baseline, visit and treatment by visit interaction, and centre as a random effect. Difference: 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 Table 14.2.13.4 及び Table 14.2.14.4 を一部改変]

2.7.3.3.2.2.3　海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

FAS での治療期 12 週間の喘息症状スコアの平均値及び群間比較の結果と、睡眠障害スコアの平均値及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-30 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群の喘息症状スコアは SFC 100/50 μg 群と同程度の値を示した。KRP-108 100/10 μg 群の睡眠障害スコアは SFC 100/50 μg 群と比較して低かったが、有意差は認められなかった(p = 0.064)。

表 2.7.3.3-30　治療期 12 週間の喘息症状スコア及び睡眠障害スコアの平均値及び群間比較(FAS)

Endpoint/ Treatment		Actual Value		Difference		
Asthma symptom scores	N	mean	SE	mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 µg	106	0.11	0.029	−0.03	(−0.11, 0.05)	0.440
SFC 100/50 µg	104	0.14	0.029	–	–	–
Sleep disturbance scores	N	mean	SE	mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 µg	106	0.04	0.021	−0.06	(−0.11, 0.00)	0.064
SFC 100/50 µg	104	0.10	0.021	–	–	–

N = number of subjects in specified treatment group, CI = confidence interval, SE = standard error.
Adjusted mean from linear model on mean score with treatment group as a factor.
Two-sided p value, significance level 5.0% (linear model).
Note: Diary data were not available for one subject in the SFC group.
[5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 16 及び Table 17 を一部改変]

2.7.3.3.2.2.4　国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

投与 24 週間の症状スコアの推移を表 2.7.3.3-31 に、無症状日数割合の推移を表 2.7.3.3-32 に示した。

投与 24 週間の KRP-108 100/10 µg 群の症状スコアのベースラインからの変化量は−0.49～−0.18 の範囲で、無症状日数割合のベースラインからの変化量は 17.51%～36.85%の範囲でそれぞれ推移した。症状スコア、無症状日数割合共に 24 週の投与期間を通してベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3.3-31　投与 24 週間の症状スコアの推移(FAS)

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	0.72	0.64	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	0.54	0.67	52	-0.18	0.55	-0.18	0.08	(-0.35, -0.02)
Day 29 - 56	52	0.35	0.50	52	-0.37	0.66	-0.37	0.07	(-0.50, -0.24)
Day 57 - 84	52	0.25	0.38	52	-0.47	0.68	-0.47	0.05	(-0.57, -0.36)
Day 85- 112	52	0.23	0.35	52	-0.49	0.62	-0.49	0.05	(-0.58, -0.39)
Day 113 - 140	52	0.28	0.51	52	-0.44	0.71	-0.44	0.07	(-0.58, -0.30)
Day 141 -	52	0.23	0.49	52	-0.49	0.59	-0.49	0.06	(-0.62, -0.37)

*1：時期及びBaseline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
[5.3.5.2-1 表 14.2-5 を引用]

表 2.7.3.3-32　投与 24 週間の無症状日数割合の推移(FAS)

(Unit：%)

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	51.47	32.84	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	68.98	29.31	52	17.51	28.48	17.51	3.58	(10.30, 24.72)
Day 29 - 56	52	80.08	23.60	52	28.62	33.73	28.62	3.12	(22.36, 34.87)
Day 57 - 84	52	85.11	20.00	52	33.64	35.91	33.64	2.83	(27.94, 39.35)
Day 85- 112	52	86.08	18.71	52	34.62	32.66	34.62	2.51	(29.57, 39.67)
Day 113 - 140	52	84.66	25.09	52	33.20	35.89	33.20	3.38	(26.40, 39.99)
Day 141 -	52	88.32	21.08	52	36.85	32.90	36.85	2.79	(31.24, 42.46)

*1：時期及びBaseline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

[5.3.5.2-1 表 14.2-6 を引用]

2.7.3.3.2.3　発作治療薬

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

FAS での治療期の発作治療薬の 1 日あたりの平均吸入回数(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)からの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-33 に、発作治療薬の未使用日数割合(来院前 7 日間の割合)のベースライン(治療期 1 開始日直前 7 日間の割合)からの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-34 に示した。

KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の発作治療薬の 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 であり、両群共にベースラインからの減少が認められた。KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。また、KRP-108 100/10 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の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%であり、両群共にベースラインからの増加が認められた。KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。

表 2.7.3.3-33　治療期の発作治療薬の 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及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS)

(Unit：Puff)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	87	---	---
Mean	0.21	---	---
SD	0.51	---	---
SE	0.05	---	---
Min	0.0	---	---
Q1	0.00	---	---
Median	0.00	---	---
Q3	0.14	---	---
Max	3.1	---	---
Change from Baseline			
n	---	82	86
LS Mean	---	-0.11	-0.13
SE	---	0.06	0.06
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	0.02
(95% CI of Difference)	---	---	(-0.08, 0.12)

ベースライン：治療期 1 開始日直前7日間の1日あたりの平均吸入回数
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
[5.3.5.1-1 表 14.2-8 を引用]

表 2.7.3.3-34　治療期の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及び群間比較(108P-A301 試験)(FAS)

(Unit：%)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	87	---	---
Mean	87.36	---	---
SD	25.91	---	---
SE	2.78	---	---
Min	0.0	---	---
Q1	85.71	---	---
Median	100.00	---	---
Q3	100.00	---	---
Max	100.0	---	---
Change from Baseline			
n	---	82	86
LS Mean	---	6.75	7.82
SE	---	2.97	2.93
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	-1.06
(95% CI of Difference)	---	---	(-5.87, 3.74)

ベースライン：治療期 1 開始日直前7日間の該当日数の割合
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
[5.3.5.1-1 表 14.2-17 を引用]

2.7.3.3.2.3.2　海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

FAS での治療期 12 週時の発作治療薬の 1 日あたりの平均吸入回数(来院前 7 日間の平均値)のベ

ースライン(治験薬投与開始日直前 7 日間の平均値)からの変化量を表 2.7.3.3-35 に、発作治療薬の未使用日数割合(来院前 7 日間の割合)のベースライン(治験薬投与開始日直前 7 日間の割合)からの変化量を表 2.7.3.3-36 に示した。

1 日あたりの平均吸入回数はいずれの投与群でもベースラインからの減少が認められ、KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。また、未使用日数割合は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、KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。

表 2.7.3.3-35 治療期 12 週時の発作治療薬の 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(FAS)

(Unit：Puff)

Treatment	Baseline			End of study			Change from baseline		
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
KRP-108 100/10 μg	167	1.54	0.994	164	0.37	0.780	164	−1.17	1.043
フルチカゾン 100 μg	170	1.60	1.193	168	0.41	0.954	167	−1.19	1.344
SFC 100/50 μg	167	1.69	1.189	165	0.30	0.765	164	−1.40	1.246

n: Number of subjects with data available.
Note: Mean number of puffs of rescue medication per day was calculated from the subject's diary for the 7 days prior to the visit. Baseline is defined as randomisation visit. End of study visit is defined as the last post-baseline visit during the double blind treatment period (i.e. completion/discontinuation visit).
[5.3.5.1-3 Table 14.2.15.1 を一部改変]

表 2.7.3.3-36 治療期 12 週時の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(FAS)

(Unit：%)

Treatment	Baseline			End of study			Change from baseline		
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
KRP-108 100/10 μg	167	22.08	20.964	164	64.61	33.303	164	42.21	36.170
フルチカゾン 100 μg	170	19.51	21.065	168	65.12	32.023	168	45.64	36.969
SFC 100/50 μg	167	18.91	21.854	165	68.13	32.156	165	49.42	36.364

n: Number of subjects with data available.
Note: Percentage of rescue medication free days was calculated from the subject's diary for the 7 days prior to the visit. Note: Rescue medication free days are defined as calendar days with zero inhalations of rescue medication. Baseline is defined as randomisation visit. End of study visit is defined as the last post-baseline visit during the double blind treatment period (i.e. completion/discontinuation visit).
[5.3.5.1-3 Table 14.2.15.3 を一部改変]

2.7.3.3.2.3.3 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

投与 24 週間の発作治療薬の 1 日あたりの平均吸入回数の推移を表 2.7.3.3-37 に、発作治療薬の未使用日数割合の推移を表 2.7.3.3-38 に示した。

投与 24 週間の KRP-108 100/10 μg 群の発作治療薬の 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−0.10～−0.06 の範囲で、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 4.55%～6.94%の範囲でそれぞれ推移した。平均吸入回数、未使用日数割合共に 24 週の投与期間を通してベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3.3-37　投与 24 週間の発作治療薬の 1 日あたりの平均吸入回数の推移(FAS)

(Unit：Puff)

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	0.17	0.46	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	0.11	0.36	52	-0.06	0.35	-0.06	0.04	(-0.13, 0.02)
Day 29 - 56	52	0.11	0.32	52	-0.06	0.38	-0.06	0.04	(-0.14, 0.01)
Day 57 - 84	52	0.08	0.32	52	-0.09	0.40	-0.09	0.04	(-0.16, -0.01)
Day 85- 112	52	0.07	0.29	52	-0.10	0.36	-0.10	0.03	(-0.17, -0.04)
Day 113 - 140	52	0.10	0.33	52	-0.07	0.39	-0.07	0.04	(-0.15, 0.01)
Day 141 -	52	0.09	0.31	52	-0.09	0.35	-0.09	0.03	(-0.15, -0.02)

*1：時期及びBaseline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

[5.3.5.2-1 表 14.2-10 を引用]

表 2.7.3.3-38　投与 24 週間の発作治療薬の未使用日数割合の推移(FAS)

(Unit：%)

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	88.92	24.18	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	93.47	16.58	52	4.55	20.21	4.55	1.92	(0.69, 8.41)
Day 29 - 56	52	93.74	15.75	52	4.83	20.78	4.83	1.87	(1.07, 8.58)
Day 57 - 84	52	95.09	14.42	52	6.17	22.03	6.17	1.82	(2.50, 9.83)
Day 85- 112	52	95.86	13.79	52	6.94	20.26	6.94	1.62	(3.69, 10.18)
Day 113 - 140	52	94.41	16.21	52	5.49	22.02	5.49	2.01	(1.46, 9.52)
Day 141 -	52	94.87	15.90	52	5.95	21.26	5.95	1.92	(2.10, 9.81)

*1：時期及びBaseline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

[5.3.5.2-1 表 14.2-9 を引用]

2.7.3.3.2.4　QOL

2.7.3.3.2.4.1　海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

FAS での治療期 12 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-39 に、ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量及び群間比較の結果を表 2.7.3.3-40 に示した。

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)であり、臨床的に意義のある改善(0.5 以上の増加)が認められた。KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。

KRP-108 100/10 μg 群の治療期 12 週時の 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)であり、臨床的に意義のある改善(0.5 以上の減少)が認められた。KRP-108 100/10 μg 群はフルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。

表 2.7.3.3-39　治療期 12 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの変化量及び群間比較(FAS)

Treatment			Change		Difference		
	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 µg	167	158	0.80	(0.67, 0.93)	–	–	–
フルチカゾン 100 µg	171	155	0.76	(0.63, 0.89)	0.04	(−0.07, 0.15)	0.501
SFC 100/50 µg	168	157	0.85	(0.72, 0.98)	−0.05	(−0.16, 0.06)	0.380

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: Analysis is related to the overall PAQLQ score per subject (defined as the mean of all responses at a visit). Least square mean from an ANCOVA with fixed terms for treatment, age group and PAQLQ score at baseline, and centre as a random effect. Difference: 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 Table 14.2.19.5 を一部改変]

表 2.7.3.3-40　治療期 12 週時の ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量及び群間比較(FAS)

Treatment			Change		Difference		
ACQ-IA	N	n	LS mean	95% CI	LS mean	95% CI	p-value
KRP-108 100/10 µg	167	157	−1.06	(−1.19, −0.94)	–	–	–
フルチカゾン 100 µg	171	156	−1.03	(−1.15, −0.91)	−0.03	(−0.15, 0.09)	0.576
SFC 100/50 µg	168	155	−1.13	(−1.25, −1.01)	0.07	(−0.05, 0.18)	0.279

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available. CI: Confidence Interval.
Note: Analysis is related to the overall ACQ-IA score per subject (defined as the mean of all responses at a visit). Least square mean from an ANCOVA with fixed terms for treatment, age group and ACQ-IA score at baseline, and centre as a random effect. Difference: 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 Table 14.2.20.5 を一部改変]

2.7.3.3.2.4.2　国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

投与 24 週間の ACQ-5 スコアの推移を表 2.7.3.3-41 に示した。

投与 12 週時及び 24 週時の KRP-108 100/10 µg 群の ACQ-5 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−0.72 であった。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。

表 2.7.3.3-41　投与 24 週間の ACQ-5 スコアの推移(FAS)

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	0.96	0.59	---	---	---	---	---	---
Week 12	52	0.40	0.52	52	-0.55	0.69	-0.55	0.07	(-0.70, -0.41)
Week 24	52	0.24	0.35	52	-0.72	0.63	-0.72	0.05	(-0.82, -0.62)

*1：時期及びBaseline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
[5.3.5.2-1 表 14.2-11 を引用]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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

主要評価項目である治療期の mPEF のベースラインからの変化量の性別、年齢別及び喘息重症度別の結果(PPS)を表 2.7.3.3-42 に示した。

いずれの部分集団でも mPEF のベースラインからの増加が認められ、KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。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。

表 2.7.3.3-42 背景因子別の治療期の mPEF のベースラインからの変化量(PPS)

(Unit：L/min)

Factor		Summary Statistics	Value			Change from Baseline	
			Baseline*1	KRP-108*2	SFC*2	KRP-108	SFC
Sex	Male	n	53	49	52	49	52
		Mean	215.89	231.92	228.72	16.17	16.24
		SD	68.76	79.52	74.16	30.90	26.39
	Female	n	28	27	27	27	27
		Mean	214.52	236.44	235.29	26.99	24.26
		SD	77 30	76.98	79.42	26.81	25.12
Age (Years)	5 <=, < 9	n	50	48	50	48	50
		Mean	172.92	186.34	188.64	14.05	15.73
		SD	38 98	40.53	39.20	28.09	22.53
	9 <=, <12	n	22	19	22	19	22
		Mean	262.14	285.02	278.82	26.00	16.69
		SD	46 55	38.40	47.32	28.27	25.02
	12 <=, <16	n	9	9	7	9	7
		Mean	337.30	376.51	382.86	39.21	49.39
		SD	43.66	40.27	59.89	34.21	36.35
Severity of Asthma	Mild Persistent	n	29	28	28	28	28
		Mean	209.83	234.52	226.22	23.47	19.92
		SD	66.80	71.78	68.05	33.67	22.60
	Moderate Persistent	n	50	46	49	46	49
		Mean	217.28	229.82	229.88	16.37	16.18
		SD	73.05	78.71	74.76	26.24	24.99
	Severe Persistent	n	2	2	2	2	2
		Mean	249.64	305.00	323.93	55.36	74.29
		SD	131.82	170.72	184.35	38.89	52.53

*1：治療期 1開始日直前7日間の平均値 *2：来院前7日間の平均値

[5.3.5.1-1 表 14.2-20 を引用]

2.7.3.3.3.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

108P-A301 試験の主要評価項目である mPEF (治療期 12 週間(Overall)のベースラインからの変化量)の性別、年齢別及び喘息重症度別の結果を表 2.7.3.3-43 に、3506 試験の主要評価項目である治療期 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の性別、年齢別及び喘息重症度別の結果を表 2.7.3.3-44 に示した。

mPEF はいずれの部分集団でもベースラインからの増加が認められ、KRP-108 100/10 μg 群は概ねフルチカゾン 100 μg 群よりも大きく SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。投与 2 時間後 FEV_1 でも同様の結果が示され、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。

表 2.7.3.3-43　背景因子別の治療期 12 週間(Overall)の mPEF のベースラインからの変化量(FAS)

(Unit : L/min)

Factor		Summary Statistics	Baseline			Week 12			Change from Baseline		
			KRP-108 100/10 μg	フルチカゾン 100 μg	SFC 100/50 μg	KRP-108 100/10 μg	フルチカゾン 100 μg	SFC 100/50 μg	KRP-108 100/10 μg	フルチカゾン 100 μg	SFC 100/50 μg
Sex	Male	n	109	115	112	102	107	107	102	106	106
		Mean	214.58	211.95	227.84	237.66	226.49	243.15	21.33	15.15	15.63
		SD	70.92	61.65	68.27	79.01	69.80	75.48	42.86	38.65	47.79
	Female	n	58	54	55	55	50	51	55	50	51
		Mean	215.50	209.38	219.46	238.83	222.14	239.17	21.51	16.12	21.69
		SD	57.17	72.29	62.35	69.40	67.99	58.92	45.49	46.27	40.99
Age (Years)	5 <=, < 9	n	84	87	80	77	82	76	77	81	76
		Mean	188.85	179.50	191.53	211.00	192.99	207.51	22.04	14.15	17.56
		SD	50.10	52.27	55.34	55.04	55.73	47.98	37.63	32.94	37.97
	9 <=, <=12	n	83	82	87	80	75	82	80	75	81
		Mean	241.25	244.68	255.94	264.13	260.22	273.71	20.78	16.88	17.62
		SD	70.41	60.48	60.52	83.42	65.24	73.08	48.99	48.58	52.08
%FEV_1 (%)	< 80.0	n	134	133	130	124	123	124	124	123	123
		Mean	215.86	212.06	228.35	239.93	227.91	243.82	21.74	16.07	13.85
		SD	69.29	66.27	63.58	81.34	70.60	72.01	44.96	42.02	45.56
	80.0 <=	n	32	32	35	32	31	32	32	30	32
		Mean	210.83	214.05	218.07	230.80	219.46	239.36	19.97	13.16	31.52
		SD	53.97	60.29	74.61	49.13	63.08	62.78	39.58	39.54	44.12

投与12週後のmPEF(来院前7日間の平均値)のベースライン(0週来院前7日間の平均値)からの変化量

[5.3.5.3-1 表 3.2.1-2a を引用]

表 2.7.3.3-44　背景因子別の治療期 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(FAS)

(Unit : L)

Factor		Summary Statistics	Change from Baseline		
			KRP-108 100/10 μg	フルチカゾン 100 μg	SFC 100/50 μg
Sex	Male	n	108	112	112
		LS mean	0.223	0.152	0.228
		SE	0.023	0.023	0.023
	Female	n	57	53	53
		LS mean	0.218	0.138	0.221
		SE	0.030	0.031	0.032
Age (Years)	5 <=, < 9	n	83	85	79
		LS mean	0.212	0.177	0.222
		SE	0.024	0.024	0.026
	9 <=, <=12	n	82	80	86
		LS mean	0.258	0.151	0.244
		SE	0.026	0.026	0.026
$\%FEV_1$ (%)	< 80.0	n	132	130	129
		LS mean	0.227	0.154	0.218
		SE	0.022	0.022	0.022
	80.0 <=	n	32	31	34
		LS mean	0.210	0.149	0.268
		SE	0.039	0.039	0.038

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を目的変数、投与群、年齢(5 to 8 years ／ 8 to 12 years)、ベースラインの投与前FEV_1を共変量、検査時点、投与群と検査時点の交互作用、施設(変量効果)を説明変数としたrepeated measures ANCOVA

[5.3.5.3-1 表 3.2.1-4a を一部改変]

2.7.3.3.3.3　海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

国内試験での主要評価項目である mPEF の推移の性別、年齢別及び喘息重症度別の結果を表 2.7.3.3-45 に、3502 Core 試験の主要評価項目である治療期 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の性別、年齢別及び喘息重症度別の結果を表 2.7.3.3-46 に示した。

mPEF はいずれの部分集団でも KRP-108 100/10 μg 群と SFC 100/50 μg 群でほぼ同様の推移を示した。投与前 FEV_1 はいずれの部分集団でもベースラインからの増加が認められ、KRP-108 100/10 μg 群は SFC 100/50 μg 群と同程度の改善を示した。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。

表 2.7.3.3-45 背景因子別の mPEF の推移(FAS)

(Unit : L/min)

Factor		Summary Statistics	Day 14		Day 42		Day 84	
			KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg	KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg	KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg
Sex	Male	n	72	72	72	70	72	69
		Mean	223.39	215.47	231.57	221.36	230.40	218.90
		SD	63.60	67.90	68.14	67.63	72.13	68 16
	Female	n	33	32	34	32	34	32
		Mean	213.26	211.89	204.48	213.94	205.96	216.56
		SD	61.84	63.44	53.24	60.80	58.02	59.63
Age (Years)	4 <=, < 9	n	46	50	46	48	46	48
		Mean	184.66	175 34	190.08	183.56	189.66	184.16
		SD	57.80	52.72	57.73	51.70	57.77	48.07
	9 <=, <=12	n	59	54	60	54	60	53
		Mean	247.92	250 50	248.03	250.57	247.78	248.96
		SD	52 21	56.56	58.61	60.13	65.89	63.84
%FEV_1 (%)	< 80.0	n	38	41	38	41	38	41
		Mean	231.38	219 53	236.56	225.73	232.77	224.85
		SD	71 17	66.11	75.38	71.19	83.73	73 27
	80.0 <=	n	67	63	68	61	68	60
		Mean	213.87	211.00	215.23	214.53	216.86	213.59
		SD	57 35	66.69	57.14	61.31	58.42	59.44

Day14、Day42、Day 84のmPEF(来院前14日間の平均値)

[5.3.5.3-1 表 3.2.1-2b を引用]

表 2.7.3.3-46 背景因子別の治療期 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量(FAS)

(Unit : L)

Factor		Summary Statistics	Baseline		Day 84		Change from Baseline	
			KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg	KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg	KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg
Sex	Male	n	72	73	72	73	72	73
		Mean	1.679	1.606	1.901	1.868	0 222	0.262
		SD	0.376	0.447	0.407	0.529	0 232	0.229
	Female	n	34	32	34	32	34	32
		Mean	1.478	1.581	1.717	1.841	0 239	0.260
		SD	0.371	0.480	0.400	0.456	0 183	0.240
Age (Years)	4 <=, < 9	n	46	51	46	51	46	51
		Mean	1.345	1.313	1.606	1.557	0 261	0.244
		SD	0.258	0.313	0.368	0.368	0 223	0.196
	9 <=, <=12	n	60	54	60	54	60	54
		Mean	1.822	1.867	2.023	2.146	0 201	0.279
		SD	0.334	0.403	0.349	0.450	0 209	0.261
%FEV_1 (%)	< 80.0	n	38	41	38	41	38	41
		Mean	1.703	1.607	1.926	1.883	0 223	0.277
		SD	0.396	0.428	0.419	0.498	0 183	0.242
	80.0 <=	n	68	64	68	64	68	64
		Mean	1.565	1.593	1.795	1.845	0 230	0.252
		SD	0.371	0.476	0.403	0.514	0 234	0.225

治療期12週時(Day 84)の投与前FEV_1のベースライン(0週の投与前値)からの変化量

[5.3.5.3-1 表 3.2.1-4b を一部改変]

2.7.3.3.3.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

投与 24 週間でのスペーサー使用の有無別の mPEF の推移を表 2.7.3.3-47 及び表 2.7.3.3-48 に示

した。

KRP-108 100/10 μg 群の mPEF のベースラインからの変化量は、スペーサー非使用の集団(治療期で一貫してスペーサー使用なし)では 7.93～16.70 L/min の範囲で、スペーサー使用の集団(治療期で一貫してスペーサー使用あり)では 15.75～32.53 L/min の範囲でそれぞれ推移した。スペーサー非使用の集団で変化量が小さいように見えるが、各集団の被験者数が 28 例及び 19 例と非常に少なく、標準偏差が大きいことから、変化量の差は測定値のばらつきによる変動の範囲内と考えられた。また、各集団の被験者数が少ないため解釈には注意が必要であるが、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 群の有効性が一貫して示された。

表 2.7.3.3-47　スペーサー非使用の集団(治療期で一貫してスペーサー使用なし)での投与 24 週間の mPEF の推移(FAS)

(Unit：L/min)

Summary Statistics	Baseline*1	Day 1- 28	Day 29- 56	Day 57- 84	Day 85- 112	Day 113 - 140	Day 141 -
n	28	28	28	28	28	28	28
Mean	269.92	277.85	280.19	283.63	281.91	284.28	286.62
SD	49.80	47.19	49.63	56.20	57.02	57.66	59.53
SE	9.41	8.92	9.38	10.62	10.77	10.90	11.25
Min	174.3	187.3	179.3	178.9	177.4	174.6	172.1
Q1	232.86	251.48	252.86	248.75	251.04	247.68	245.99
Median	265.71	276.67	283.27	289.20	284.46	286.61	289.90
Q3	297.14	295.65	299.82	311.25	303.93	315.18	316.14
Max	385.0	371.9	369.3	403.9	405.0	398.6	407.6
Change from Baseline							
n	---	28	28	28	28	28	28
Mean	---	7.93	10.26	13.70	11.99	14.36	16.70
SD	---	16.82	19.54	20.49	21.10	23.64	26.10
SE	---	3.18	3.69	3.87	3.99	4.47	4.93
Min	---	-22.8	-23.8	-27.6	-27.1	-26.6	-29.8
Q1	---	-2.91	-3.93	-1.61	-5.21	-2.14	-3.20
Median	---	7.91	7.14	16.07	12.14	13.57	13.49
Q3	---	18.60	23.93	27.05	21.99	30.00	37.70
Max	---	43.5	59.6	61.4	61.8	62.9	62.9

*1：治療期開始日直前7日間

[5.3.5.2-1 表.14.2-13.9 を引用]

表 2.7.3.3-48　スペーサー使用の集団(治療期で一貫してスペーサー使用あり)での投与 24 週間の mPEF の推移(FAS)

(Unit：L/min)

Summary Statistics	Baseline*1	Day 1- 28	Day 29- 56	Day 57- 84	Day 85- 112	Day 113 - 140	Day 141 -
n	19	19	19	19	19	19	19
Mean	203.68	219.94	219.44	227.24	229.38	236.21	232.65
SD	58.90	69.03	66.60	64.90	64.14	70.36	68.77
SE	13.51	15.84	15.28	14.89	14.71	16.14	15.78
Min	112.9	122.2	124.3	129.6	131.4	137.1	135.5
Q1	151.43	155.74	161.60	178.39	177.50	176.07	168.96
Median	202.86	208.46	207.50	215.00	220.36	228.93	229.57
Q3	248.57	262.96	271.79	300.00	291.07	303.57	310.45
Max	321.4	351.9	348.9	328.6	331.8	385.7	344.0
Change from Baseline							
n	---	19	19	19	19	19	19
Mean	---	16.25	15.75	23.55	25.70	32.53	28.97
SD	---	20.25	19.73	26.88	30.25	40.17	32.17
SE	---	4.64	4.53	6.17	6.94	9.22	7.38
Min	---	-4.9	-23.4	-15.7	-11.4	-11.8	-8.6
Q1	---	0.32	1.43	7.14	0.36	8.93	9.57
Median	---	9.63	13.93	19.64	18.21	17.50	17.53
Q3	---	27.88	30.36	42.14	40.00	43.75	44.29
Max	---	64.1	62.9	90.0	97.5	151.4	109.7

*1：治療期開始日直前7日間

[5.3.5.2-1 表 14.2-13.10 を引用]

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人小児気管支喘息患者での KRP-108 の用法・用量は、国内試験(成人)及び海外試験(成人及び小児)の各年齢区分での有効性及び薬物動態の比較により、海外と同じ申請用法・用量である 1 回 2 吸入(100/10 μg/回)、1 日 2 回投与を選択した。

国内試験(成人)及び海外試験(成人及び小児)での年齢区分別の mPEF のベースラインからの変化量を表 2.7.3.4-1 に、投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量を表 2.7.3.4-2 に示した。「5 歳以上 12 歳未満」及び「4 歳以上 12 歳以下」の年齢区分では、小児気管支喘息患者を対象とした海外試験である 3506 試験及び 3502 Core 試験の結果を使用した。「12 歳以上 16 歳未満」及び「16 歳以上」の年齢区分では、成人気管支喘息患者を対象とした海外試験である SKY2028-3-001 試験、SKY2028-3-002 試験、SKY2028-3-004 試験の併合解析結果及び各試験の結果、国内試験である KRP108-A301 試験の結果を使用した(成人試験の概要は 1.13.1.2 初回承認時 2.5.1.3 参照)。KRP-108 100/10 μg 群の mPEF のベースラインからの変化量は、海外試験の 5 歳以上 12 歳未満で 21.40 L/min、12 歳以上 16 歳未満で 40.37 L/min、16 歳以上で 38.36 L/min であり、国内試験の 16 歳以上で 30.49 L/min であった。投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量は、海外試験の 4 歳以上 12 歳以下で 0.171～0.227 L、12 歳以上 16 歳未満で 0.269 L、16 歳以上で 0.211 L であり、国内試験の 16 歳以上で 0.091 L であった。mPEF、FEV_1 共に、国内及び海外試験のいずれの年齢区分でも同程度の改善が認められた。以上より、KRP-108 は国内及び海外試験で年齢区分に依存することなく同様の有効性を示し、海外試験では 4 歳以上 16 歳未満の集団で呼吸機能の改善が認められているため、日本人小児気管支喘息患者に対しても同様の有効性が期待できると考えられた。さらに、KRP-108 の配合成分であるフルチカゾン及びホルモテロールでは人種や年齢に依存した薬物動態

の変動傾向は認められていないことから(2.7.2.1.1 及び 2.7.2.1.2)、日本人小児気管支喘息患者で KRP-108 の曝露量が増加する懸念は認められないものと考えられ、国内でも海外と同じ申請用法・用量とすることは妥当であると判断した。

3506 試験の結果から、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は、フルチカゾン 100 μg と比較して呼吸機能を有意に改善させた(2.7.3.3.2.1.2)。また、108P-A301 試験、3506 試験及び 3502 Core 試験の結果から、KRP-108 100/10 μg の 1 日 2 回投与は呼吸機能では SFC 100/50 μg に対する非劣性を示し(2.7.3.3.2.1)、喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL では SFC 100/50 μg と同程度の改善を示した(2.7.3.3.2.2、2.7.3.3.2.3 及び 2.7.3.3.2.4)。

以上より、日本人小児気管支喘息患者での KRP-108 の用法・用量は、1 回 2 吸入(100/10 μg/回)、1 日 2 回投与が適切と判断した。

表 2.7.3.4-1　年齢区分別の投与 12 週時の mPEF のベースラインからの変化量(FAS)

(Unit : L/min)

Treatment	Clinical trial	Age	Observed case Change from Baseline n	Mean	95% CI
KRP-108 100/10 μg	SKP001 + SKP002 + SKP004[*a]	12 <=, < 16	17	40.37	(15.61, 65.12)
		16 <=	275	38.36	(33.16, 43.56)
	SKP2028-3-004	12 <=, < 16	7	26.54	(-6.49, 59.57)
		16 <=	90	36.12	(25.89, 46.34)
	SKP2028-3-002	12 <=, < 16	8	36.75	(0.27, 73.24)
		16 <=	89	36.18	(27.05, 45.31)
	SKP2028-3-001	12 <=, < 16	2	103.22	(-635.23, 841.66)
		16 <=	96	42.48	(34.56, 50.40)
	FLT3506	5 <=, <= 12	157	21.40	(14.52, 28.28)
	KRP108-A301	16 <=	228	30.49	(26.56, 34.41)

*a : SKP2028-3-001、SKP2028-3-002、SKP2028-3-004の併合

KRP108-A301は0週から8週までの平均値

[5.3.5.3-1 表 3.2.1-5 を引用]

表 2.7.3.4-2　年齢区分別の投与 12 週時の投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量(FAS)

(Unit : L)

Treatment	Clinical trial	Age	Observed case		
			Change from Baseline		
			n	Mean	95% CI
KRP-108 100/10 µg	SKP001 + SKP002 + SKP004[*a]	12 <=, < 16	18	0.269	(0.025, 0.514)
		16 <=	279	0.211	(0.174, 0.248)
	SKP2028-3-004	12 <=, < 16	7	0.169	(-0.410, 0.747)
		16 <=	90	0.227	(0.155, 0.300)
	SKP2028-3-002	12 <=, < 16	9	0.298	(0.011, 0.585)
		16 <=	91	0.190	(0.145, 0.236)
	SKP2028-3-001	12 <=, < 16	2	0.495	(-5.540, 6.530)
		16 <=	98	0.216	(0.143, 0.288)
	FLT3506	5 <=, <= 12	156	0.171	(0.133, 0.209)
	FLT3502	4 <=, <= 12	106	0.227	(0.186, 0.269)
	KRP108-A301	16 <=	228	0.091	(0.062, 0.119)

*a : SKP2028-3-001、SKP2028-3-002、SKP2028-3-004の併合

FLT3502のみLOCF　　KRP108-A301は4週と8週の平均値

[5.3.5.3-1 表 3.2.1-6 を引用]

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

108P-A302 試験の結果から、KRP-108 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能、喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL をベースラインと比較して改善させ、その改善効果は 24 週間の投与期間を通じて維持された(2.7.3.3.2.1.4、2.7.3.3.2.2.4、2.7.3.3.2.3.3 及び 2.7.3.3.2.4.2)。また、3502 Extension 試験の結果から、KRP-108 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、24 週間の投与期間を通じてベースラインと比較して呼吸機能を改善させ、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)。

以上より、KRP-108 100/10 µg の 1 日 2 回投与は長期投与で耐性を生じず、その効果は長期にわたり持続することが示唆された。

2.7.3.6　付録

該当なし

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)

2.7.4　臨床的安全性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 6

臨床試験一覧 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 臨床試験の総括 8
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.2.1 国内臨床試験 11
2.7.4.1.2.2 海外臨床試験 13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.1.3.1 国内臨床試験 15
2.7.4.1.3.2 海外臨床試験 17
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 23
2.7.4.2.1.2 死亡 51
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 51
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 54
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 56
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 74
2.7.4.3 臨床検査値の評価 74
2.7.4.3.1 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査 74
2.7.4.3.2 副腎機能への影響 75
2.7.4.3.2.1 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験) 75
2.7.4.3.2.2 海外臨床試験 75
2.7.4.3.3 血清カリウム値への影響 77
2.7.4.4 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 78
2.7.4.4.1 バイタルサイン 78
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 78
2.7.4.4.3 成長への影響 78
2.7.4.4.3.1 海外第 II 相薬力学的試験(FLT2504 試験) 78
2.7.4.4.3.2 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験) 78
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 79
2.7.4.5.1 内因性要因 79
2.7.4.5.1.1 年齢 79
2.7.4.5.1.2 性別 80
2.7.4.5.2 外因性要因 80
2.7.4.5.2.1 スペーサー使用の有無による要因 80
2.7.4.5.3 薬物相互作用 82
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 83
2.7.4.5.5 過量投与 83

2.7.4.5.6 薬物乱用 83
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 83
2.7.4.5.8 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 83
2.7.4.6 市販後データ 83
2.7.4.6.1 使用成績調査 83
2.7.4.6.2 特定使用成績調査 86

表一覧

表 2.7.4.1-1 安全性評価を行った臨床試験一覧 8
表 2.7.4.1-2 治験薬投与期間の集計結果：108P-A301 試験 12
表 2.7.4.1-3 治験薬投与期間の集計結果：108P-A302 試験 12
表 2.7.4.1-4 治験薬投与期間の集計結果：2504 試験 13
表 2.7.4.1-5 治験薬投与期間の集計結果：3506 試験 14
表 2.7.4.1-6 治験薬投与期間の集計結果：3502 Core 試験 14
表 2.7.4.1-7 治験薬投与期間の集計結果：3502 Extension 試験 15
表 2.7.4.1-8 人口統計学的特性及びその他の特性：108P-A301 試験 16
表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性及びその他の特性：108P-A302 試験 17
表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性及びその他の特性：2504 試験 18
表 2.7.4.1-11 人口統計学的特性及びその他の特性：3506 試験 20
表 2.7.4.1-12 人口統計学的特性及びその他の特性：3502 Core 試験 21
表 2.7.4.1-13 人口統計学的特性及びその他の特性：3502 Extension 試験 22
表 2.7.4.2-1 有害事象の器官別集計：108P-A301 試験 23
表 2.7.4.2-2 有害事象の要約(いずれかの群で 2 例以上に発現)：108P-A301 試験 24
表 2.7.4.2-3 有害事象の要約(因果関係が否定できない)：108P-A301 試験 24
表 2.7.4.2-4 有害事象の器官別集計：108P-A302 試験 25
表 2.7.4.2-5 有害事象の要約(2 例以上に発現)：108P-A302 試験 26
表 2.7.4.2-6 有害事象の要約(因果関係が否定できない)：108P-A302 試験 26
表 2.7.4.2-7 有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)：108P-A302 試験(1/2) 27
表 2.7.4.2-8 有害事象一覧：2504 試験 29
表 2.7.4.2-9 有害事象の器官別集計：3506 試験 30
表 2.7.4.2-10 有害事象の要約(いずれかの群で 2 例以上に発現)：3506 試験 31
表 2.7.4.2-11 有害事象の要約(因果関係が否定できない)：3506 試験 32
表 2.7.4.2-12 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(KRP-108)]：3506 試験(1/2) 33
表 2.7.4.2-13 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(フルチカゾン)]：3506 試験(1/3) 35
表 2.7.4.2-14 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(SFC)]：3506 試験(1/2) 38
表 2.7.4.2-15 有害事象の器官別集計：3502 Core 試験 40
表 2.7.4.2-16 有害事象の要約(いずれかの群で 2 例以上に発現)：3502 Core 試験 41
表 2.7.4.2-17 因果関係が否定できない有害事象一覧：3502 Core 試験 42
表 2.7.4.2-18 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(KRP-108)]：3502 Core 試験 43
表 2.7.4.2-19 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(SFC)]：3502 Core 試験 44
表 2.7.4.2-20 有害事象の器官別集計：3502 Extension 試験 45
表 2.7.4.2-21 有害事象の要約(2 例以上に発現)：3502 Extension 試験 46
表 2.7.4.2-22 因果関係が否定できない有害事象一覧：3502 Extension 試験 47

表 2.7.4.2-23 有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験(1/3)..... 48
表 2.7.4.2-24 重篤な有害事象一覧：3506 試験..... 52
表 2.7.4.2-25 重篤な有害事象一覧：3502 Core 試験..... 52
表 2.7.4.2-26 重篤な有害事象一覧：3502 Extension 試験..... 53
表 2.7.4.2-27 治験薬投与中止に至った有害事象一覧：3506 試験..... 55
表 2.7.4.2-28 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧：108P-A301 試験. 56
表 2.7.4.2-29 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧 (因果関係が否定できない)：108P-A301 試験..... 57
表 2.7.4.2-30 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧：108P-A302 試験. 57
表 2.7.4.2-31 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧 (因果関係が否定できない)：108P-A302 試験..... 58
表 2.7.4.2-32 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：2504 試験..... 58
表 2.7.4.2-33 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3506 試験..... 59
表 2.7.4.2-34 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧 (因果関係が否定できない)：3506 試験..... 60
表 2.7.4.2-35 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Core 試験..... 61
表 2.7.4.2-36 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧 (因果関係が否定できない)：3502 Core 試験..... 61
表 2.7.4.2-37 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Extension 試験..... 62
表 2.7.4.2-38 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：108P-A301 試験..... 63
表 2.7.4.2-39 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧 (因果関係が否定できない)：108P-A301 試験..... 64
表 2.7.4.2-40 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：108P-A302 試験..... 65
表 2.7.4.2-41 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧 (因果関係が否定できない)：108P-A302 試験..... 66
表 2.7.4.2-42 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：2504 試験..... 67
表 2.7.4.2-43 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3506 試験..... 68
表 2.7.4.2-44 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧 (因果関係が否定できない)：3506 試験..... 69
表 2.7.4.2-45 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Core 試験..... 70
表 2.7.4.2-46 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧 (因果関係が否定できない)：3502 Core 試験..... 71
表 2.7.4.2-47 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Extension 試験..... 72
表 2.7.4.2-48 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧 (因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験..... 73
表 2.7.4.2-49 喘息の発現例数：108P-A301 試験..... 73
表 2.7.4.2-50 喘息の発現例数：108P-A302 試験..... 74
表 2.7.4.2-51 喘息の発現例数：3502 Extension 試験..... 74
表 2.7.4.3-1 治験期間中の血清コルチゾール値：108P-A302 試験..... 75
表 2.7.4.3-2 OUFCC(nmol/mmol)の推移：2504 試験..... 76
表 2.7.4.3-3 OUFCC(nmol/mmol)の推移：3506 試験..... 76
表 2.7.4.3-4 血漿コルチゾール値(nmol/L)の要約統計量：3502 Extension 試験..... 77

表 2.7.4.3-5 血漿コルチゾール値が開始時は基準値内であったが終了時に基準値を超えた 被験者の割合：3502 Extension 試験 77
表 2.7.4.5-1 スペーサー有無別による有害事象発現割合：108P-A302 試験 82
表 2.7.4.6-1 使用成績調査で報告された副作用の一覧(1/2) 85
表 2.7.4.6-2 特定使用成績調査で報告された副作用の一覧(1/2) 87

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	Body mass index：体格指数
EOT	End of teatment：治療終了時
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
Fluticasone	フルチカゾンプロピオン酸エステル
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
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
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_2-agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LLGR	Lower leg growth rate：下肢成長率
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
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
pMDI	Pressured 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
Seretide	海外で販売されている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吸入剤
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の配合剤
WHO	World Health Organization：世界保健機構
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	ベクロメタゾンジ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	略した試験番号 [a]	治験課題名
KRP108P-A301	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－
FLT2504	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
FLT3506	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
FLT3502	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
KRP108P-A302	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	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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床試験の総括

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。海外で行われた薬力学試験である 2504 試験を参考資料とし、その他の試験は評価資料とした。各試験の方法・結果は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。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。

なお、2.7.4 項では特に断りのない限り、治験薬は 1 回投与量(μg/回)で表記した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価を行った臨床試験一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験目的	試験デザイン	用法用量 投与期間	対象 割付被験者数
108P-A301 5.3.5.1-1 評価	第 III 相 有効性 安全性	非盲検 無作為化 実薬対照 クロスオーバー	KRP-108 100/10 μg SFC 100/50 μg 1 日 2 回、1 期 2 週間投与	日本人 気管支喘息患者 5 歳以上 16 歳未満 88 例
2504 5.3.4.2-1 参考	第 II 相 薬力学 安全性	単盲検 無作為化 実薬対照 陽性対照 クロスオーバー	KRP-108 100/10 μg フルチカゾン 100 μg ベクロメタゾン 100 μg 1 日 2 回、各期 14 日間投与	外国人 気管支喘息患者 5 歳以上 12 歳未満 48 例
3506 5.3.5.1-3 評価	第 III 相 有効性 安全性	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-108 100/10 μg フルチカゾン 100 μg SFC 100/50 μg 1 日 2 回、12 週間投与	外国人 気管支喘息患者 5 歳以上 12 歳未満 512 例
3502 Core 5.3.5.1-2 評価	第 III 相 有効性 安全性	単盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-108 100/10 μg SFC 100/50 μg 1 日 2 回、12 週間投与	外国人 気管支喘息患者 4 歳以上 12 歳以下 211 例
108P-A302 5.3.5.2-1 評価	第 III 相 安全性 有効性	非盲検 非対照	KRP-108 100/10 μg 1 日 2 回、24 週間投与	日本人 気管支喘息患者 5 歳以上 16 歳未満 53 例
3502 Extension[a] 5.3.5.2-2 評価	第 III 相 安全性 有効性	非盲検 非対照	KRP-108 100/10 μg 1 日 2 回、24 週間投与	外国人 気管支喘息患者 4 歳以上 12 歳以下 208 例

a：3502 Core 試験からの延長試験

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

国内臨床試験及び海外臨床試験において、本剤の安全性は、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、ICS による小児の成長速度への影響を検討するため、2504 試験では下肢成長率で、3502 Extension 試験では体重及び身長の変化で評価した。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

(1) 有害事象の定義

国内臨床試験及び海外臨床試験において、有害事象とは、治験薬投与後に生じた、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気のこ

とであり、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

(2) 有害事象の収集

国内臨床試験及び海外臨床試験において、自覚症状及び他覚所見は、被験者の自発報告又は治験責任医師等の診察により治験薬投与後に新たに認められたものを有害事象とした。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見は、治験責任医師等が治験薬投与前後の推移から異常変動(臨床上問題となる変動)の有無を判定し、異常変動を認めたものを有害事象とした。なお、喘息に関する有害事象については、国内臨床試験及び 2504 試験では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。また、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「高度な喘息増悪」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。

(3) 有害事象の重症度

国内臨床試験では、重症度は「軽度」(例えば特に処置を要さず、日常生活に支障を来さない程度)、「中等度」(例えば何らかの処置を要したが、日常生活に支障を来さない程度)及び「高度」(例えば何らかの処置を要し、かつ日常生活に支障を来す程度)の 3 段階で判定した。

海外臨床試験では、重症度は「Mild(軽度)」(兆候、症状等を認めるが、許容できる程度)、「Moderate(中等度)」(通常の生活に支障をきたすほどの不快感をもたらし、場合によっては何らかの処置が施される程度)、「Severe(高度)」(日常生活が不可能なほどの障害をもたらし、何らかの処置が必要となる程度)の 3 段階で判定した。

(4) 治験薬との因果関係

国内臨床試験では、治験薬投与後に認められた有害事象について、治験責任医師等が治験薬概要書、被験者の体質等を総合的に勘案し、治験薬との因果関係を「なし」(治験薬以外の明確な何らかの他の要因があり、治験薬との関連性が否定される場合)、「あるかもしれない」(治験薬以外の要因も推測されるが、治験薬による可能性が除外できない場合)及び「あり」(治験薬以外の要因が除外される場合、又は治験薬による影響が明らかに推測される場合)の 3 段階で判定した。そのうち、因果関係が「あるかもしれない」又は「あり」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。

2504 試験では、因果関係を「あり」(治験薬との因果関係を示唆する根拠又は論拠がある場合)、「なし」(治験薬との因果関係を示唆する根拠又は論拠がない場合)の 2 段階で判定し、「あり」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。

3506 試験、3502 Core 試験及び 3502 Extension 試験では、WHO の定義に基づき「Not related」、「Unlikely related」、「Possibly related」、「Probably related」及び「Definitely related」の 5 段階で判定し、因果関係が「Not related」と判定された有害事象以外を因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。

(5) 重篤な有害事象

国内臨床試験では、重篤な有害事象とは、治験薬投与後に認められた有害事象で、下記の基準に該当するものとした。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのある症例
3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
4) 障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの)
5) 障害につながるおそれのある症例
6) 1)～5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
7) 後世代における先天性の疾病又は異常

海外臨床試験では、重篤な有害事象とは、治験薬投与後に認められた有害事象で、下記の基準に該当するものとした。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのある症例
3) 入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
4) 障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの)
5) 後世代における先天性の疾病又は異常
6) 医学的に重要な事象及び反応

(6) 他の重要な有害事象

本項では、国内臨床試験及び海外臨床試験ともに、試験が中止となった有害事象を「他の重要な有害事象」と定義し集計した。

(7) 有害事象の集計

国内臨床試験及び海外臨床試験において、治験薬投与後に発現したすべての有害事象を収集し、それぞれの有害事象の発現割合を集計した。

国内臨床試験では、治験薬投与終了後に発現し医師が有害事象と判断したものについても集計を行った。

2504 試験では、各期の薬剤の投与終了 7 日後までに発現した有害事象を集計した。

3506 試験では、治験薬投与終了 14 日後までに発現した有害事象を集計した。

3502 Core 試験では、治験薬投与終了 7 日後までに発現した有害事象を集計した。

3502 Extension 試験では、3502 Core 試験の最終観察終了後から 3502 Extension 試験での治験薬最終投与終了 30 日後までに発現した有害事象及び 3502 Core 試験で発現し 3502 Extension 試験まで継続していた有害事象も集計した。

国内臨床試験及び海外臨床試験では MedDRA /J ver 20.0 を有害事象辞書としてコーディングを行った。

MedDRA の基本語別集計では、同一被験者が同一の基本語に属する有害事象を複数回発現した場合、該当する基本語名で 1 例として集計した。同様に器官別集計では、同一被験者が同一の器官別大分類に属する有害事象を複数回発現した場合、該当する器官別大分類名で 1 例として集計した。

重症度別集計では、同一被験者で重症度の異なる同一の有害事象を複数回発現した場合、各々の重症度で 1 例として集計した。同一被験者で重症度の同じ同一の有害事象を複数回発現した場合、その重症度で 1 例として集計した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査

国内臨床試験及び海外臨床試験では、臨床検査は血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施した。いずれの検体も集中測定機関で測定を実施し、予め設定した基準値に基づき異常値判定を行った。また、評価項目ごとに検査時期別の要約統計量を算出した。

2504 試験及び 3506 試験では尿中コルチゾール/クレアチニン比を、3502 Extension 試験では血漿中コルチゾールを、108P-A302 試験では血清コルチゾールをそれぞれ測定し、副腎機能への影響について評価した。なお、2504 試験では、尿中コルチゾール測定以外の臨床検査の評価は実施しなかった。

2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン

バイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を評価した。評価項目ごとに、検査時期別の要約統計量を算出した。なお、2504 試験、3502 Extension 試験では、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の評価は実施しなかった。

2.7.4.1.1.2.4 12 誘導心電図

国内臨床試験及び 3502 Core 試験では、心電図検査は 12 誘導心電図計を用いて測定された心電図を基に、その所見を評価した。なお、2504 試験、3506 試験及び 3502 Extension 試験では、心電図検査の評価は実施しなかった。

2.7.4.1.1.2.5 成長への影響

2504 試験では、各評価日で計測した右下肢の長さから LLGR を算出し、各投与群間での LLGR のベースラインからの変化量の差を基に成長への影響を評価した。また、3502 Extension 試験では、各評価日の体重及び身長の要約統計量を算出し、一般的な成長速度(標準成長曲線)[1)]と比較することで成長への影響を評価した。なお、国内臨床試験、3506 試験及び 3502 Core 試験では、成長への影響について評価は実施しなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内臨床試験

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

安全性評価対象被験者の治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.4.1-2 に示した。

平均投与日数は、KRP-108 100/10 μg 群で 14.8 日、SFC 100/50 μg 群で 15.1 日であった。各投与群とも、すべての被験者で 8 日間以上の治験薬投与が認められた。また、本試験では治験薬誤投与のため治療期 1 及び治療期 2 ともに SFC 100/50 μg が投与された被験者が 1 例おり、治験薬投与期間は 32 日間であった。なお、この被験者に、治験期間中に臨床上問題となるような事象の発現は認められなかった。

表 2.7.4.1-2 治験薬投与期間の集計結果：108P-A301 試験

Duration of Exposure(Day)	KRP-108 N= 81	SFC N= 86
	n (%)	n (%)
1 <=, <= 7	0 (0.0)	0 (0.0)
8 <=, <= 14	29 (35.8)	23 (26.7)
15 <=	52 (64.2)	63 (73.3)
Mean	14.8	15.1
SD	1.4	2.3
Min	9	11
Q1	14.0	14.0
Median	15.0	15.0
Q3	15.0	15.0
Max	18	32

n：該当被験者数

(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者はSFC群で1例として集計した。

[5.3.5.1-1 表 12.1-1 を一部改変]

2.7.4.1.2.1.2 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

安全性評価対象被験者の治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.4.1-3 に示した。

平均投与日数は、163.1 日であった。投与期間が 84 日以下であった被験者は 1 例のみであり、大部分の被験者は投与期間が 85 日以上であった。

表 2.7.4.1-3 治験薬投与期間の集計結果：108P-A302 試験

Duration of Exposure (days)	KRP-108 N= 53
	n (%)
1 <=, <= 84	1 (1.9)
85 <=, <= 168	41 (77.4)
169 <=	11 (20.8)
Whole Period	53 (100.0)
Mean	163.1
SD	23.0
Min	1
Q1	163.0
Median	168.0
Q3	168.0
Max	175

n：該当被験者数

(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.2-1 表 12.1-1 を引用]

2.7.4.1.2.2 海外臨床試験

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

安全性評価対象被験者の治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.4.1-4 に示した。

平均投与日数は、KRP-108 100/10 µg 群で 15.0 日、フルチカゾン 100 µg 群で 15.0 日、ベクロメタゾン 100 µg 群で 14.8 日であった。各投与群とも、すべての被験者で 8 日間以上の治験薬投与が認められた。

表 2.7.4.1-4 治験薬投与期間の集計結果：2504 試験

Duration of Exposure (Day)	KRP-108 100/10 µg	フルチカゾン 100 µg	ベクロメタゾン 100 µg
	N= 48	N= 48	N= 46
	n (%)	n (%)	n (%)
1 <=, <= 7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 <=, <= 14	10 (20.8)	8 (16.7)	12 (26.1)
15 <=	38 (79.2)	40 (83.3)	34 (73.9)
Whole Period	48 (100.0)	48 (100.0)	46 (100.0)
Mean	15.0	15.0	14.8
SD	1.2	0.9	1.3
Min	10	12	12
Q1	15.0	15.0	14.0
Median	15.0	15.0	15.0
Q3	15.0	15.0	15.0
Max	18	17	19

n：該当被験者数

(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.1-1a を引用]

2.7.4.1.2.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

安全性評価対象被験者の治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.4.1-5 に示した。

平均投与日数は、KRP-108 100/10 µg 群で 80.6 日、フルチカゾン 100 µg 群で 78.3 日、SFC 100/50 µg 群で 78.0 日であった。投与期間が 56 日以下であった被験者の割合は、KRP-108 100/10 µg 群で 3.6%(6/168 例)、フルチカゾン 100 µg 群で 8.7%(15/172 例)及び SFC 100/50 µg 群で 7.1%(12/169 例)であった。大部分の被験者の投与期間は 57 日以上であった。

表 2.7.4.1-5 治験薬投与期間の集計結果：3506 試験

Duration of Exposure (Day)	KRP-108 100/10 µg	フルチカゾン 100 µg	SFC 100/50 µg
	N= 168	N= 172	N= 169
	n (%)	n (%)	n (%)
1 <=, <= 28	4 (2.4)	8 (4.7)	8 (4.7)
29 <=, <= 56	2 (1.2)	7 (4.1)	4 (2.4)
57 <=, <= 84	109 (64.9)	108 (62.8)	113 (66.9)
85 <=	53 (31.5)	49 (28.5)	44 (26.0)
Whole Period	168 (100.0)	172 (100.0)	169 (100.0)
Mean	80.6	78.3	78.0
SD	12.5	16.5	16.1
Min	5	6	3
Q1	80.0	78.5	79.0
Median	84.0	83.0	83.0
Q3	85.0	85.0	85.0
Max	105	111	96

n：該当被験者数
(%) = (n ÷ N) × 100
[5.3.5.3-1 表 3.3.1-1b を引用]

2.7.4.1.2.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

安全性評価対象被験者の治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.4.1-6 に示した。

平均投与日数は、KRP-108 100/10 µg 群で 84.2 日、SFC 100/50 µg 群で 83.8 日であった。投与期間が 56 日以下であった被験者は、SFC 100/50 µg 群の 1 例のみであり、大部分の被験者の投与期間は 57 日以上であった。

表 2.7.4.1-6 治験薬投与期間の集計結果：3502 Core 試験

Duration of Exposure (Day)	KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg
	N= 106	N= 105
	n (%)	n (%)
1 <=, <= 28	0 (0.0)	1 (1.0)
29 <=, <= 56	0 (0.0)	0 (0.0)
57 <=, <= 84	67 (63.2)	66 (62.9)
85 <=	39 (36.8)	38 (36.2)
Whole Period	106 (100.0)	105 (100.0)
Mean	84.2	83.8
SD	3.0	7.5
Min	68	13
Q1	83.0	83.0
Median	84.0	84.0
Q3	85.0	85.0
Max	91	92

n：該当被験者数
(%) = (n ÷ N) × 100
[5.3.5.3-1 表 3.3.1-1c を引用]

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

安全性評価対象被験者の治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.4.1-7 に示した。

平均投与日数は、168.2 日であった。投与期間が 112 日以下であった被験者の割合は 1.0%(2/208 例)であり、大部分の被験者の投与期間は 113 日以上であった。

表 2.7.4.1-7 治験薬投与期間の集計結果：3502 Extension 試験

Duration of Exposure (Day)	KRP-108 100/10 µg
	N= 208
	n (%)
Missing value	1 (0.5)
1 <=, <= 56	2 (1.0)
57 <=, <= 112	0 (0.0)
113 <=, <= 168	79 (38.0)
169 <=	126 (60.6)
Whole Period	208 (100.0)
Mean	168.2
SD	13.1
Min	35
Q1	168.0
Median	169.0
Q3	171.0
Max	190

n：該当被験者数

(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.1-1d を引用]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内臨床試験

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

人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)を表 2.7.4.1-8 に示した。

性別は男児が 64.4%(56/87 例)であった。平均年齢は 8.0 歳であり、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。被験者の喘息重症度は、軽症持続型(35.6%)と中等症持続型(62.1%)が大部分を占めていた。

表 2.7.4.1-8 人口統計学的特性及びその他の特性：108P-A301 試験

Item		安全性解析対象集団 N= 87 n (%)
Sex	Male	56 (64.4)
	Female	31 (35.6)
Age (years)*1	5 <=, <9	55 (63.2)
	9 <=, <12	22 (25.3)
	12 <=, <16	10 (11.5)
	Mean	8.0
	SD	2.5
	Min	5
	Median	7.0
	Max	15
Height (cm)	Mean	128.00
	SD	17.04
	Min	103.7
	Median	126.20
	Max	171.0
Weight (kg)	Mean	28.93
	SD	11.31
	Min	15.4
	Median	26.10
	Max	66.8
BMI (kg/m^2)*2	Mean	16.99
	SD	2.46
	Min	13.7
	Median	16.33
	Max	25.1
Severity of Asthma	Mild Persistent	31 (35.6)
	Moderate Persistent	54 (62.1)
	Severe Persistent	2 (2.3)
Duration of Asthma*3	Mean	58.05
	SD	36.77
	Min	3.6
	Median	48.79
	Max	159.5

*1：同意取得時
*2：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
*3：診断日から PEF 自己最良値の測定日までの期間
[5.3.5.1-1 表 14.1-3 を一部改変]

2.7.4.1.3.1.2 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)を表 2.7.4.1-9 に示した。

組み入れられた被験者の性別は、男児が 66.0%(35/53 例)であった。平均年齢は 8.8 歳であり、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。被験者の喘息重症度は、軽症持続型(32.1%)と中等症持続型(66.0%)が大部分を占めていた。また、スペーサーの使用率は、使用ありが 47.2%(25/53 例)、使用なしが 52.8%(28/53 例)であった。

表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性及びその他の特性：108P-A302 試験

Item		Safety Analysis Set N= 53
		n (%)
Sex	Male	35 (66.0)
	Female	18 (34.0)
Age (years)[*1]	5 <=, <9	24 (45.3)
	9 <=, <12	23 (43.4)
	12 <=, <16	6 (11.3)
	Mean	8.8
	SD	2.5
	Min	5
	Median	9.0
	Max	15
Height (cm)	Mean	132.22
	SD	14.69
	Min	104.5
	Median	132.60
	Max	169.0
Weight (kg)	Mean	31.62
	SD	10.89
	Min	16.0
	Median	30.60
	Max	65.4
BMI (kg/m^2)[*2]	Mean	17.50
	SD	2.64
	Min	13.0
	Median	16.89
	Max	24.3
Severity of Asthma	Mild Persistent	17 (32.1)
	Moderate Persistent	35 (66.0)
	Severe Persistent	1 (1.9)
Duration of Asthma (months)[*3]	Mean	66.72
	SD	42.01
	Min	3.6
	Median	63.25
	Max	177.0
Use of Spacer	Without Spacer[*4]	28 (52.8)
	With Spacer[*5]	25 (47.2)

(%) = (n ÷ N) × 100

*1：同意取得時

*2：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

*3：診断日から観察期開始日までの期間

*4：Week 1 - 4 のスペーサー使用率が75%未満

*5：Week 1 - 4 のスペーサー使用率が75%以上

[5.3.5.2-1 表 14.1-7 を一部改変]

2.7.4.1.3.2 海外臨床試験

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

人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)を表 2.7.4.1-10 に示した。

組み入れられた被験者は各投与群とも男児の割合が高く、78.3%～79.2%であった。人種別では各投与群とも白人の割合が高く、93.5%～93.8%であった。平均年齢は 8.7 歳であり、各投与群で年齢分布に大きな差は認められなかった。その他の因子でも、各投与群で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性及びその他の特性：2504 試験

Item		KRP-108 100/10 µg	フルチカゾン 100 µg	ベクロメタゾン 100 µg
		(N= 48)	(N= 48)	(N= 46)
		n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	38 (79.2)	38 (79.2)	36 (78.3)
	Female	10 (20.8)	10 (20.8)	10 (21.7)
Race	Caucasian	45 (93.8)	45 (93.8)	43 (93.5)
	Black	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)
	Asian	2 (4.2)	2 (4.2)	2 (4.3)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)*a	5 <=, <9	22 (45.8)	22 (45.8)	20 (43.5)
	9 <=, <=12	26 (54.2)	26 (54.2)	26 (56.5)
	Mean	8.7	8.7	8.7
	SD	1.7	1.7	1.6
	Min	5	5	5
	Median	9.0	9.0	9.0
	Max	11	11	11
Height (cm)*b	Mean	135.50	135.50	135.93
	SD	9.59	9.59	9.49
	Min	111.0	111.0	111.0
	Median	134.00	134.00	135.00
	Max	157.0	157.0	157.0
Weight (kg)*b	Mean	32.69	32.69	32.96
	SD	9.35	9.35	9.44
	Min	20.4	20.4	20.4
	Median	32.00	32.00	32.25
	Max	73.9	73.9	73.9
BMI (kg/m^2)*b,c	Mean	17.52	17.52	17.55
	SD	2.95	2.95	3.01
	Min	13.6	13.6	13.6
	Median	16.58	16.58	16.58
	Max	30.0	30.0	30.0
Duration of Asthma (months)*a	Mean	69.79	69.79	70.91
	SD	39.28	39.28	39.25
	Min	3.0	3.0	3.0
	Median	74.00	74.00	74.00
	Max	136.0	136.0	136.0

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時

*b：Screening時

*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

[5.3.5.3-1 表 3.1.1-3d を一部改変]

2.7.4.1.3.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)を表 2.7.4.1-11 に示した。

組み入れられた被験者は各投与群とも男児の割合が高く、65.5%～68.0%であった。人種別では各投与群とも白人の割合が高く、97.7%～98.2%であった。平均年齢は 8.4 歳～8.6 歳であり、各投与群で年齢分布に大きな差は認められなかった。その他の因子でも、各投与群で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.1-11 人口統計学的特性及びその他の特性：3506 試験

Item		KRP-108 100/10 µg	フルチカゾン 100 µg	SFC 100/50 µg
		(N= 168)	(N= 172)	(N= 169)
		n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	110 (65.5)	117 (68.0)	113 (66.9)
	Female	58 (34.5)	55 (32.0)	56 (33.1)
Race	Caucasian	165 (98.2)	168 (97.7)	166 (98.2)
	Black	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	3 (1.8)	4 (2.3)	3 (1.8)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)*a	5 <=, <9	85 (50.6)	90 (52.3)	80 (47.3)
	9 <=, <=12	83 (49.4)	82 (47.7)	89 (52.7)
	Mean	8.4	8.4	8.6
	SD	1.8	1.9	1.8
	Min	5	5	5
	Median	8.0	8.0	9.0
	Max	11	11	11
Height (cm)*b	Mean	136.14	135.68	136.89
	SD	12.36	12.32	11.47
	Min	106.0	106.0	112.0
	Median	137.00	137.50	138.00
	Max	167.0	161.0	166.0
Weight (kg)*b	Mean	33.59	32.85	34.10
	SD	10.40	9.96	11.74
	Min	15.0	17.3	18.0
	Median	33.00	32.00	32.00
	Max	75.0	65.0	112.0
BMI (kg/m^2)*b,c	Mean	17.70	17.46	17.78
	SD	3.21	3.10	3.72
	Min	12.5	12.3	12.5
	Median	17.30	16.60	16.90
	Max	33.3	28.4	40.6
Duration of Asthma (months)*a	Mean	45.49	48.74	46.47
	SD	30.72	32.50	31.72
	Min	6.5	7.8	6.5
	Median	41.09	43.70	37.83
	Max	137.0	148.7	133.1

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時

*b：Screening時

*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

[5.3.5.3-1 表 3.1.1-3a を一部改変]

2.7.4.1.3.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)を表 2.7.4.1-12 に示した。

組み入れられた被験者は各投与群とも男児の割合が高く、67.9%～69.5%であった。人種別では

各投与群とも白人が 100%であった。平均年齢は 8.5 歳～8.8 歳であり、各投与群で年齢分布に大きな差は認められなかった。その他の因子でも、各投与群で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.1-12 人口統計学的特性及びその他の特性：3502 Core 試験

Item		KRP-108 100/10 µg	SFC 100/50 µg
		(N= 106)	(N= 105)
		n (%)	n (%)
Sex	Male	72 (67.9)	73 (69.5)
	Female	34 (32.1)	32 (30.5)
Race	Caucasian	106 (100.0)	105 (100.0)
	Black	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)*a	4 <=, <9	46 (43.4)	51 (48.6)
	9 <=, <=12	60 (56.6)	54 (51.4)
	Mean	8.8	8.5
	SD	2.1	2.2
	Min	4	4
	Median	9.0	9.0
	Max	12	12
Height (cm)*b	Mean	137.10	136.41
	SD	12.51	14.03
	Min	106.0	100.0
	Median	138.00	137.00
	Max	161.0	171.0
Weight (kg)*b	Mean	33.88	35.59
	SD	9.68	13.01
	Min	16.0	14.0
	Median	32.00	33.00
	Max	62.0	95.0
BMI (kg/m^2)*b,c	Mean	17.72	18.56
	SD	3.14	3.75
	Min	12.1	13.4
	Median	17.01	17.83
	Max	27.8	32.5
Duration of Asthma (months)*a	Mean	51.78	50.36
	SD	32.91	35.77
	Min	0.5	6.6
	Median	46.64	43.82
	Max	126.4	140.3

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時

*b：Screening時

*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

[5.3.5.3-1 表 3.1.1-3b を一部改変]

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

人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)を表 2.7.4.1-13 に示した。

組み入れられた被験者は男児の割合が高く、68.3%(142/208 例)であった。人種別では、白人が

100%であった。平均年齢は 8.7 歳であり、9 歳以上 12 歳以下が 54.8%(114/208 例)、4 歳以上 9 歳未満が 45.2%(94/208 例)であった。

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びその他の特性：3502 Extension 試験

Item		KRP-108 100/10 µg (N= 208) n (%)
Sex	Male	142 (68.3)
	Female	66 (31.7)
Race	Caucasian	208 (100.0)
	Black	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)
Age (years)*a	4 <=, <9	94 (45.2)
	9 <=, <=12	114 (54.8)
	Mean	8.7
	SD	2.1
	Min	4
	Median	9.0
	Max	12
Height (cm)*b	Mean	136.94
	SD	13.25
	Min	100.0
	Median	138.00
	Max	171.0
Weight (kg)*b	Mean	34.86
	SD	11.47
	Min	14.0
	Median	33.00
	Max	95.0
BMI (kg/m^2)*b,c	Mean	18.17
	SD	3.47
	Min	13.4
	Median	17.36
	Max	32.5
Duration of Asthma (months)*a	Mean	51.43
	SD	34.36
	Min	0.5
	Median	44.66
	Max	140.3

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時

*b：Screening時

*c：BMI＝体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

[5.3.5.3-1 表 3.1.1-3c を一部改変]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

国内臨床試験及び海外臨床試験において、いずれかの投与群で 2 例以上報告された有害事象について以下に記載した。2504 試験では、全体で発現した有害事象の数が少ないため、すべての有害事象について以下に記載した。有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象辞書及び集計方法等は、2.7.4.1.1.2.1 の項に記載した。

2.7.4.2.1.1.1 国内臨床試験

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

有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-1 に、いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に、因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に、有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない及び因果関係が否定できない)を付録表 2.7.4.7-1 及び付録表 2.7.4.7-2 に示した。また、試験期間中に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.2.2-8 に示した。

投与群別での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。

発現割合が高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が KRP-108 100/10 μg 群で 8.6%(7/81 例)、SFC 100/50 μg 群で 14.0%(12/86 例)であり、「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 4.9%(4/81 例)、4.7%(4/86 例)、「傷害、中毒および処置合併症」がそれぞれ 2.5%(2/81 例)、5.8%(5/86 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がそれぞれ 3.7%(3/81 例)、4.7%(4/86 例)であった。

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。

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と判断された有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で 2 例に認められた。その内訳は頭痛(中等度)及び振戦(軽度)が各 1 例であった。

発現した有害事象の重症度は、軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の器官別集計：108P-A301 試験

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related*1 Adverse Events					
	KRP-108 N= 81			SFC N= 86			KRP-108 N= 81			SFC N= 86		
System Organ Class	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3
合計	21	26	25.9	25	33	29.1	2	2	2.5	0	0	0.0
眼障害	2	2	2.5	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	2.5	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	7	10	8.6	12	14	14.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	2	2.5	5	5	5.8	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	2.5	1	1	1.2	2	2	2.5	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	3.7	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	4	4.9	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現件数

*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者はSFC群で1例として集計した

[5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を一部改変]

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約(いずれかの群で 2 例以上に発現)：108P-A301 試験

Treatment Group	Adverse Events					
	KRP-108 N= 81			SFC N= 86		
Preferred Term	n	Events[*1]	%[*2]	n	Events[*1]	%[*2]
アレルギー性結膜炎	2	2	2.5	2	2	2.3
胃腸炎	0	0	0.0	4	4	4.7
インフルエンザ	3	3	3.7	0	0	0.0
咽頭炎	3	3	3.7	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	1.2	4	4	4.7
レンサ球菌感染	1	1	1.2	3	3	3.5
擦過傷	0	0	0.0	2	2	2.3
喘息	0	0	0.0	2	2	2.3
鼻出血	2	3	2.5	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	1.2	2	2	2.3
皮膚炎	2	2	2.5	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	2.3

MedDRA/J Ver.20.0

*1：発現件数

*2：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者はSFC群で1例として集計した

[5.3.5.1-1 表 12.2-2 を一部改変]

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約(因果関係が否定できない)：108P-A301 試験

Treatment Group	Drug-related[*1] Adverse Events					
	KRP-108 N= 81			SFC N= 86		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	2	2	2.5	0	0	0.0
神経系障害	2	2	2.5	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.2	0	0	0.0
振戦	1	1	1.2	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現件数

*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者はSFC群で1例として集計した

[5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を一部改変]

2.7.4.2.1.1.1.2 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-4 に、2 例以上に発現が認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-5 に、因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.4.2-6 に、有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)を表 2.7.4.2-7 に、重症度別集計を付録表 2.7.4.7-3 に示した。また、試験期間

中に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.2.5-7 に示した。

有害事象は、73.6%(39/53 例)に発現した。器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」が最も多く認められ、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が多かった。発現割合が高かった有害事象は、ウイルス性上気道感染が 47.2%(25/53 例)及びインフルエンザが 24.5%(13/53 例)であった。

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と判断された有害事象は、9.4%(5/53 例)に認められ、発現割合の高かったものはコルチゾール減少 3.8%(2/53 例)であった。

発現した有害事象の重症度は、軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

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)であった。インフルエンザが治験薬投与 85～168 日のみで 25.0%(13/52 例)に認められたが、すべて治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象では、時期別の有害事象の発現割合に臨床的に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の器官別集計：108P-A302 試験

	Adverse Events			Drug-related*1 Adverse Events		
	KRP-108 N = 53			KRP-108 N = 53		
System Organ Class	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3
合計	39	125	73.6	5	5	9.4
胃腸障害	6	7	11.3	1	1	1.9
感染症および寄生虫症	35	83	66.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	6	6	11.3	0	0	0.0
臨床検査	3	3	5.7	3	3	5.7
神経系障害	1	1	1.9	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	1.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	20	22.6	1	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	4	4	7.5	0	0	0.0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現件数

*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.2-1 表 14.3.1-3 を一部改変]

表 2.7.4.2-5 有害事象の要約(2 例以上に発現)：108P-A302 試験

	Adverse Events			Drug-related[*1] Adverse Events		
	KRP-108 N = 53			KRP-108 N = 53		
Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
口内炎	4	5	7.5	1	1	1.9
結膜炎	3	3	5.7	0	0	0.0
胃腸炎	4	5	7.5	0	0	0.0
インフルエンザ	13	14	24.5	0	0	0.0
咽頭炎	4	7	7.5	0	0	0.0
マイコプラズマ性肺炎	2	2	3.8	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	3.8	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	25	41	47.2	0	0	0.0
擦過傷	2	2	3.8	0	0	0.0
コルチゾール減少	2	2	3.8	2	2	3.8
喘息	7	13	13.2	0	0	0.0
上気道の炎症	3	4	5.7	0	0	0.0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現件数

*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.2-1 表 12.2.3-1 を一部改変]

表 2.7.4.2-6 有害事象の要約(因果関係が否定できない)：108P-A302 試験

	Adverse Events			Drug-related[*1] Adverse Events		
	KRP-108 N = 53			KRP-108 N = 53		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	39	125	73.6	5	5	9.4
胃腸障害	6	7	11.3	1	1	1.9
口内炎	4	5	7.5	1	1	1.9
臨床検査	3	3	5.7	3	3	5.7
コルチゾール減少	2	2	3.8	2	2	3.8
尿中蛋白陽性	1	1	1.9	1	1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	20	22.6	1	1	1.9
口腔咽頭不快感	1	1	1.9	1	1	1.9

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現件数

*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.2-1 表 14.3.1-3 を一部改変]

表 2.7.4.2-7 有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)：108P-A302 試験(1/2)

	Adverse Events								
	KRP-108								
Time to Onset	Day 1 - 84 N = 53			Day 85 - 168 N = 52			Day 169 - N = 30		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*1]	%[*2]	n	Events[*1]	%[*2]	n	Events[*1]	%[*2]
合計	30	57	56.6	34	68	65.4	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	5.7	4	4	7.7	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
口内炎	3	3	5.7	2	2	3.8	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	21	33	39.6	31	50	59.6	0	0	0.0
急性副鼻腔炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
蜂巣炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
結膜炎	1	1	1.9	2	2	3.8	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0
胃腸炎	2	2	3.8	2	3	3.8	0	0	0.0
単純ヘルペス	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	13	14	25.0	0	0	0.0
爪囲炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	3	6	5.7	1	1	1.9	0	0	0.0
マイコプラズマ性肺炎	1	1	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0
扁桃炎	1	1	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	13	17	24.5	21	24	40.4	0	0	0.0
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	4	4	7.5	2	2	3.8	0	0	0.0
手骨折	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
手首関節骨折	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
擦過傷	2	2	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0

*1：発現件数

*2：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-7 有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)：108P-A302 試験(2/2)

	Adverse Events								
	KRP-108								
Time to Onset	Day 1 - 84 N = 53			Day 85 - 168 N = 52			Day 169 - N = 30		
System Organ Class Preferred Term	n	Events*1	%*2	n	Events*1	%*2	n	Events*1	%*2
合計	30	57	56.6	34	68	65.4	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	3	3	5.8	0	0	0.0
コルチゾール減少	0	0	0.0	2	2	3.8	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
神経系障害	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
失神	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
亀頭包皮炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	13	20.8	5	7	9.6	0	0	0.0
喘息	6	7	11.3	4	6	7.7	0	0	0.0
運動誘発喘息	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
上気道の炎症	3	4	5.7	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	3	5.7	1	1	1.9	0	0	0.0
円形脱毛症	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
湿疹	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏症	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：発現件数

*2：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.2-1 表 14.3.1-6 を一部改変]

2.7.4.2.1.1.2 海外臨床試験

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

治験期間中に発現した有害事象の一覧を表 2.7.4.2-8 に示した。また、重症度別集計を付録表 2.7.4.7-4 に示した。

投与群別での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。投与群間で臨床上問題となる大きな違いは認められなかった。

発現した有害事象の重症度は、すべて軽度であった。また、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と判断された有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-8 有害事象一覧：2504 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 48			フルチカゾン 100 μg N = 48			ベクロメタゾン 100 μg N = 46		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	4	4	8.3	3	5	6.3	3	3	6.5
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
感染症および寄生虫症	1	1	2.1	1	1	2.1	1	1	2.2
眼感染	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.2
扁桃炎	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
神経系障害	2	2	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	1	2	2.1	0	0	0.0
怒り	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
落ち着きのなさ	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.1	2	2	4.2	1	1	2.2
咳嗽	1	1	2.1	2	2	4.2	1	1	2.2

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-1a を引用]

2.7.4.2.1.1.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

有害事象の器官別集計、いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象の要約、因果関係が否定できない有害事象の要約及び有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)を表 2.7.4.2-9 ～表 2.7.4.2-14 に、有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない及び因果関係が否定できない)を付録表 2.7.4.7-5 及び付録表 2.7.4.7-6 に示した。また、試験期間中に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.2.4-19 に示した。

投与群別での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。

発現割合の高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が KRP-108 100/10 μg 群で 19.0%(32/168 例)、フルチカゾン 100 μg 群で 26.2%(45/172 例)、SFC 100/50 μg 群で 18.9%(32/169 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がそれぞれ 3.0%(5/168 例)、3.5%(6/172 例)、3.0%(5/169 例)、「胃腸障害」がそれぞれ 4.2%(7/168 例)、1.2%(2/172 例)、2.4%(4/169 例)であった。

本試験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)、下痢、気管支炎及び上気道感染が各 1.8%(3/168 例)であった。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)であった。SFC 100/50 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。

高度の有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で 1 例(気管支炎)、フルチカゾン 100 μg 群で 2 例(喉頭炎及び上肢骨折)に認められた。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なしと判断され、処置により回復した。その他の有害事象の重症度は、軽度又は中等度と判断された。

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と判断された有害事象は、フルチカゾン 100 μg 群で 3 例、SFC 100/50 μg 群で 1 例に認められた。フルチカゾン 100 μg 群で発現した因果関係が否定できない有害事象は、頭痛(2 例)及び口腔内痛(1 例)であった。SFC 100/50 μg 群で発現した因果関係が否定できない有害事象は、睡眠障害及び発疹(各 1 例)であった。重症度は、軽度又は中等度であった。

有害事象の時期別の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 吸入開始後 1～28 日で 10.1%(17/168 例)、29～56 日で 12.7%(21/166 例)、57～84 日で 3.0%(5/164 例)であった。いずれの投与群も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。

表 2.7.4.2-9　有害事象の器官別集計：3506 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 168			フルチカゾン 100 μg N = 172			SFC 100/50 μg N = 169		
System Organ Class[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	38	60	22.6	52	78	30.2	35	65	20.7
眼障害	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
胃腸障害	7	8	4.2	2	2	1.2	4	4	2.4
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	1.2
感染症および寄生虫症	32	41	19.0	45	60	26.2	32	46	18.9
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	1.2
臨床検査	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
神経系障害	1	1	0.6	3	4	1.7	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	7	3.0	6	8	3.5	5	6	3.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	0.6	1	2	0.6

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-1b を一部改変]

表 2.7.4.2-10　有害事象の要約(いずれかの群で 2 例以上に発現)：3506 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 168			フルチカゾン 100 μg N = 172			SFC 100/50 μg N = 169		
Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
下痢	3	3	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
小腸炎	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	0.6
発熱	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	1.2
気管支炎	3	3	1.8	2	2	1.2	4	5	2.4
胃腸炎	2	2	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6
インフルエンザ	1	1	0.6	3	3	1.7	1	1	0.6
喉頭炎	0	0	0.0	3	4	1.7	1	1	0.6
鼻咽頭炎	2	2	1.2	7	10	4.1	4	5	2.4
咽頭炎	4	6	2.4	7	8	4.1	4	4	2.4
鼻炎	8	11	4.8	4	4	2.3	4	6	2.4
副鼻腔炎	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0
扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2
上気道感染	3	4	1.8	1	1	0.6	2	2	1.2
ウイルス感染	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	1.2
ウイルス性上気道感染	2	2	1.2	9	11	5.2	8	8	4.7
咽頭扁桃炎	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0
気道感染	1	1	0.6	3	3	1.7	1	1	0.6
ウイルス性鼻炎	1	1	0.6	2	2	1.2	4	6	2.4
頭痛	1	1	0.6	2	3	1.2	0	0	0.0
咳嗽	2	3	1.2	4	4	2.3	2	2	1.2
鼻閉	1	1	0.6	2	2	1.2	1	1	0.6
アレルギー性鼻炎	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	0.6

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-3b を引用]

表 2.7.4.2-11 有害事象の要約(因果関係が否定できない)：3506 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 168			フルチカゾン 100 μg N = 172			SFC 100/50 μg N = 169		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	0	0	0.0	3	4	1.7	1	2	0.6
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	2	3	1.2	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	2	3	1.2	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-2b を引用]

表 2.7.4.2-12 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(KRP-108)]：3506 試験(1/2)

Time to onset	KRP-108 100/10 µg														
	全期間 N = 168			Day 1 - Day 28 N = 168			Day 29 - Day 56 N = 166			Day 57 - Day 84 N = 164			Day 85 - N = 126		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	38	60	22.6	17	18	10.1	21	32	12.7	5	6	3.0	3	4	2.4
胃腸障害	7	8	4.2	1	1	0.6	4	5	2.4	0	0	0.0	2	2	1.6
下痢	3	3	1.8	1	1	0.6	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
小腸炎	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.6
鼠径ヘルニア	1	2	0.6	0	0	0.0	1	2	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
無力症	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	32	41	19.0	15	15	8.9	17	20	10.2	4	5	2.4	1	1	0.8
気管支炎	3	3	1.8	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0
胃腸炎	2	2	1.2	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
急性中耳炎	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	4	6	2.4	1	1	0.6	2	3	1.2	1	1	0.6	1	1	0.8
鼻炎	8	11	4.8	4	4	2.4	4	6	2.4	1	1	0.6	0	0	0.0
上気道感染	3	4	1.8	3	3	1.8	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
水痘	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス感染	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.4.2-12 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(KRP-108)]：3506 試験(2/2)

	KRP-108 100/10 μg														
Time to onset	全期間 N = 168			Day 1 - Day 28 N = 168			Day 29 - Day 56 N = 166			Day 57 - Day 84 N = 164			Day 85 - N = 126		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
歯感染	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
咽頭扁桃炎	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性鼻炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢損傷	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	7	3.0	2	2	1.2	2	3	1.2	1	1	0.6	1	1	0.8
咳嗽	2	3	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.8
鼻閉	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
鼻漏	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-7a を引用]

表 2.7.4.2-13 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(フルチカゾン)]：3506 試験(1/3)

フルチカゾン
100 μg

Time to onset	全期間 N = 172			Day 1 - Day 28 N = 172			Day 29 - Day 56 N = 168			Day 57 - Day 84 N = 164			Day 85 - N = 130		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	52	78	30.2	26	28	15.1	19	24	11.3	16	21	9.8	4	5	3.1
眼障害	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	1.2	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化不良	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内痛	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	45	60	26.2	21	22	12.2	17	21	10.1	13	13	7.9	4	4	3.1
気管支炎	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0
結膜炎	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	3	3	1.7	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭炎	3	4	1.7	2	3	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	7	10	4.1	3	3	1.7	5	5	3.0	1	1	0.6	1	1	0.8
外耳炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	7	8	4.1	2	2	1.2	3	3	1.8	3	3	1.8	0	0	0.0
肺炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	4	4	2.3	1	1	0.6	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	0.8
副鼻腔炎	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
気管気管支炎	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.8
ウイルス感染	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.4.2-13 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(フルチカゾン)]：3506 試験(2/3)

	フルチカゾン 100 μg														
Time to onset	全期間 N = 172			Day 1 - Day 28 N = 172			Day 29 - Day 56 N = 168			Day 57 - Day 84 N = 164			Day 85 - N = 130		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
ウイルス性咽頭炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	9	11	5.2	3	3	1.7	3	5	1.8	3	3	1.8	0	0	0.0
副鼻腔気管支炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
咽頭扁桃炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.8
気道感染	3	3	1.7	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
ウイルス性鼻炎	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上肢骨折	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
体温上昇	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
神経系障害	3	4	1.7	2	3	1.2	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
頭痛	2	3	1.2	2	3	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
失神	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0

表 2.7.4.2-13　有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(フルチカゾン)]：3506 試験(3/3)

	フルチカゾン 100 μg														
Time to onset	全期間 N = 172			Day 1 - Day 28 N = 172			Day 29 - Day 56 N = 168			Day 57 - Day 84 N = 164			Day 85 - N = 130		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	8	3.5	0	0	0.0	3	3	1.8	3	5	1.8	0	0	0.0
咳嗽	4	4	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2	2	2	1.2	0	0	0.0
鼻出血	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻閉	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0
咽頭の炎症	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.8
蕁麻疹	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.8

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-7a を引用]

表 2.7.4.2-14 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(SFC)]：3506 試験(1/2)

Time to onset	SFC 100/50 μg 全期間 N = 169			Day 1 - Day 28 N = 169			Day 29 - Day 56 N = 164			Day 57 - Day 84 N = 161			Day 85 - N = 126		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	35	65	20.7	24	31	14.2	13	15	7.9	14	17	8.7	2	2	1.6
眼障害	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
眼瞼炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
胃腸障害	4	4	2.4	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.8
アフタ性潰瘍	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
小腸炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.8
胃炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
発熱	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	32	46	18.9	18	21	10.7	10	11	6.1	12	13	7.5	1	1	0.8
気管支炎	4	5	2.4	3	4	1.8	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	5	2.4	3	3	1.8	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	4	4	2.4	3	3	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.8
肺炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	4	6	2.4	2	2	1.2	1	2	0.6	2	2	1.2	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	2	2	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス感染	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	8	8	4.7	4	4	2.4	0	0	0.0	4	4	2.5	0	0	0.0

表 2.7.4.2-14 有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(SFC)]：3506 試験(2/2)

Time to onset	SFC 100/50 µg 全期間 N = 169			Day 1 - Day 28 N = 169			Day 29 - Day 56 N = 164			Day 57 - Day 84 N = 161			Day 85 - N = 126		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
ウイルス性気道感染	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性鼻炎	4	6	2.4	1	1	0.6	3	3	1.8	1	2	0.6	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	2	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
靭帯捻挫	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
橈骨骨折	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体温上昇	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
睡眠障害	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	3.0	3	4	1.8	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0
カタル	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
鼻閉	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿性咳嗽	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	2	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
異汗性湿疹	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-7a を引用]

2.7.4.2.1.1.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

有害事象の器官別集計、いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象の要約、因果関係が否定できない有害事象の要約及び有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)を表 2.7.4.2-15～表 2.7.4.2-19 に、有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない及び因果関係が否定できない)を付録表 2.7.4.7-7 及び付録表 2.7.4.7-8 に示した。また、試験期間中に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.2.3-13 に示した。

投与群別での有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群で 29.2%(31/106 例)、SFC 100/50 μg 群で 26.7%(28/105 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。

発現割合の高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が KRP-108 100/10 μg 群で 22.6%(24/106 例)、SFC 100/50 μg 群で 21.0%(22/105 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がそれぞれ 4.7%(5/106 例)、1.9%(2/105 例)であった。

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)であった。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。

発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

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と判断された有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で 2.8%(3/106 例)、SFC 100/50 μg 群で 1.9%(2/105 例)に認められた。KRP-108 100/10 μg 群で発現した因果関係が否定できない有害事象は気管支炎、口腔ヘルペス及び浮動性めまい(各 1 例)であった。SFC 100/50 μg 群では口内炎及び咽頭炎(各 1 例)が認められた。

有害事象の時期別の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 吸入開始後 1～28 日で 10.4%(11/106 例)、29～56 日で 12.3%(13/106 例)、57～84 日で 12.3%(13/106 例)であった。いずれの投与群も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。

表 2.7.4.2-15 有害事象の器官別集計：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 106			SFC 100/50 μg N = 105		
System Organ Class *a	n	Events *b	% *c	n	Events *b	% *c
合計	31	44	29.2	28	40	26.7
眼障害	1	1	0.9	2	2	1.9
胃腸障害	1	1	0.9	2	2	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	2	2	1.9
免疫系障害	1	1	0.9	1	1	1.0
感染症および寄生虫症	24	32	22.6	22	30	21.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	1	1	1.0
神経系障害	2	2	1.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	4.7	2	2	1.9
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.9	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-1c を一部改変]

表 2.7.4.2-16 有害事象の要約(いずれかの群で 2 例以上に発現)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 106			SFC 100/50 μg N = 105		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	24	32	22.6	22	28	21.0
眼障害	1	1	0.9	2	2	1.9
アレルギー性結膜炎	1	1	0.9	2	2	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	2	2	1.9
発熱	0	0	0.0	2	2	1.9
感染症および寄生虫症	19	26	17.9	17	22	16.2
虫垂炎	2	2	1.9	0	0	0.0
気管支炎	6	9	5.7	3	5	2.9
ウイルス性喉頭炎	2	2	1.9	1	1	1.0
咽頭炎	4	4	3.8	4	4	3.8
鼻炎	1	1	0.9	2	2	1.9
扁桃炎	2	2	1.9	2	2	1.9
ウイルス性咽頭炎	2	2	1.9	1	1	1.0
ウイルス性上気道感染	2	2	1.9	5	5	4.8
ウイルス性鼻炎	0	0	0.0	2	2	1.9
口腔ヘルペス	2	2	1.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	5	4.7	2	2	1.9
咳嗽	3	3	2.8	1	1	1.0
アレルギー性鼻炎	2	2	1.9	1	1	1.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-3c を引用]

表 2.7.4.2-17 因果関係が否定できない有害事象一覧：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 106			SFC 100/50 µg N = 105		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	3	3	2.8	2	2	1.9
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	1.0
口内炎	0	0	0.0	1	1	1.0
感染症および寄生虫症	2	2	1.9	1	1	1.0
気管支炎	1	1	0.9	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔ヘルペス	1	1	0.9	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.9	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-2c を引用]

表 2.7.4.2-18　有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(KRP-108)]：3502 Core 試験

Time to onset	KRP-108 100/10 µg														
	全期間 N = 106			Day 1 - Day 28 N = 106			Day 29 - Day 56 N = 106			Day 57 - Day 84 N = 106			Day 85 - N = 75		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	31	44	29.2	11	16	10.4	13	14	12.3	13	14	12.3	0	0	0.0
眼障害	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
食物アレルギー	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	24	32	22.6	7	8	6.6	9	10	8.5	13	14	12.3	0	0	0.0
虫垂炎	2	2	1.9	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
気管支炎	6	9	5.7	2	2	1.9	1	1	0.9	5	6	4.7	0	0	0.0
インフルエンザ	1	2	0.9	0	0	0.0	1	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性喉頭炎	2	2	1.9	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
咽頭炎	4	4	3.8	0	0	0.0	4	4	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	1.9	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
レンサ球菌性扁桃炎	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管炎	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	2	2	1.9	0	0	0.0	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	2	2	1.9	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
口腔ヘルペス	2	2	1.9	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0
神経系障害	2	2	1.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	4.7	2	3	1.9	3	3	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	3	3	2.8	0	0	0.0	3	3	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	2	1.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-7b を引用]

表 2.7.4.2-19　有害事象の時期別集計[因果関係を問わない(SFC)]：3502 Core 試験

Time to onset	SFC 100/50 µg 全期間 N = 105			Day 1 - Day 28 N = 105			Day 29 - Day 56 N = 104			Day 57 - Day 84 N = 104			Day 85 - N = 63		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	28	40	26.7	12	13	11.4	8	11	7.7	14	16	13.5	0	0	0.0
眼障害	2	2	1.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	2	2	1.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	1.9	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
口内炎	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	2	2	1.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性アレルギー	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	22	30	21.0	5	5	4.8	8	11	7.7	13	14	12.5	0	0	0.0
気管支炎	3	5	2.9	0	0	0.0	3	3	2.9	2	2	1.9	0	0	0.0
結膜炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
ウイルス性喉頭炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
咽頭炎	4	4	3.8	1	1	1.0	0	0	0.0	3	3	2.9	0	0	0.0
レンサ球菌性咽頭炎	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	2	2	1.9	0	0	0.0	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚感染	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	1.9	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管気管支炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
上気道感染	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	5	5	4.8	1	1	1.0	1	1	1.0	3	3	2.9	0	0	0.0
ウイルス性鼻炎	2	2	1.9	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1.9	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
咳嗽	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-7b を引用]

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

有害事象の器官別集計、2 例以上に発現が認められた有害事象の要約、因果関係が否定できない有害事象の要約及び有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)を表 2.7.4.2-20～表 2.7.4.2-23 に、有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない及び因果関係が否定できない)を付録表 2.7.4.7-9 及び付録表 2.7.4.7-10 に示した。また、試験期間中に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.2.6-8 に示した。

有害事象の発現割合は、43.8%(91/208 例)であった。器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」が最も多く認められ、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が多かった。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。

有害事象の重症度の多くは、軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、扁桃炎で 2 例、肺

炎球菌性肺炎、虫垂炎及び耳感染で各 1 例に認められた。このうち、肺炎球菌性肺炎が治験薬との因果関係を否定できない有害事象と報告されたが、処置により回復した。

因果関係が否定できない有害事象は 2.4%(5/208 例)に認められ、その内訳は咽頭炎が 2 例、口腔カンジダ症、肺炎球菌性肺炎、上気道感染及び口腔ヘルペスが各 1 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)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。

表 2.7.4.2-20　有害事象の器官別集計：3502 Extension 試験

		KRP-108 100/10 μg N = 208	
System Organ Class[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	91	147	43.8
血液およびリンパ系障害	1	1	0.5
眼障害	1	1	0.5
胃腸障害	3	3	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	2.4
免疫系障害	2	2	1.0
感染症および寄生虫症	79	117	38.0
臨床検査	2	2	1.0
代謝および栄養障害	1	1	0.5
神経系障害	1	2	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	4.3
皮膚および皮下組織障害	3	3	1.4

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-1d を一部改変]

表 2.7.4.2-21 有害事象の要約(2 例以上に発現)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 208		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	84	123	40.4
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	2.4
発熱	5	6	2.4
免疫系障害	2	2	1.0
季節性アレルギー	2	2	1.0
感染症および寄生虫症	75	104	36.1
急性副鼻腔炎	2	2	1.0
気管支炎	16	22	7.7
耳感染	3	3	1.4
インフルエンザ	8	8	3.8
鼻咽頭炎	7	7	3.4
咽頭炎	17	20	8.2
鼻炎	5	5	2.4
副鼻腔炎	4	4	1.9
扁桃炎	11	11	5.3
上気道感染	2	2	1
ウイルス感染	7	7	3.4
ウイルス性咽頭炎	2	2	1
ウイルス性上気道感染	8	9	3.8
気道感染	2	2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	4.3
喘息	4	4	1.9
咳嗽	3	3	1.4
アレルギー性鼻炎	2	2	1
皮膚および皮下組織障害	2	2	1
蕁麻疹	2	2	1

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-3d を引用]

表 2.7.4.2-22　因果関係が否定できない有害事象一覧：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 208		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	5	7	2.4
感染症および寄生虫症	5	7	2.4
口腔カンジダ症	1	2	0.5
咽頭炎	2	2	1.0
肺炎球菌性肺炎	1	1	0.5
上気道感染	1	1	0.5
口腔ヘルペス	1	1	0.5

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-2d を引用]

表 2.7.4.2-23 有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験(1/3)

	KRP-108 100/10 μg																	
Time to onset	全期間 N = 208			extension試験の投与開始日より前 N = 208			Day 1 - Day 56 N = 208			Day 57 - Day 112 N = 207			Day 113 - Day 168 N = 206			Day 169 - N = 157		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	91	147	43.8	5	6	2.4	34	38	16.3	45	58	21.7	33	35	16.0	9	10	5.7
血液およびリンパ系障害	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
眼障害	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	1.4	0	0	0.0	1	1	0.5	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腸炎	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	2.4	0	0	0.0	1	1	0.5	3	3	1.4	2	2	1.0	0	0	0.0
発熱	5	6	2.4	0	0	0.0	1	1	0.5	3	3	1.4	2	2	1.0	0	0	0.0
免疫系障害	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.6
季節性アレルギー	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.6
感染症および寄生虫症	79	117	38.0	5	5	2.4	31	33	14.9	41	48	19.8	24	25	11.7	6	6	3.8
急性副鼻腔炎	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.6
虫垂炎	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
細気管支炎	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
気管支炎	16	22	7.7	0	0	0.0	5	5	2.4	9	12	4.3	5	5	2.4	0	0	0.0
結膜炎	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳感染	3	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0

表 2.7.4.2-23 有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)：3502 Extension(2/3)

	KRP-108 100/10 µg																	
Time to onset	全期間 N = 208			extension試験の投与開始日より前 N = 208			Day 1 - Day 56 N = 208			Day 57 - Day 112 N = 207			Day 113 - Day 168 N = 206			Day 169 - N = 157		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
インフルエンザ	8	8	3.8	0	0	0.0	5	5	2.4	1	1	0.5	2	2	1.0	0	0	0.0
喉頭炎	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	7	7	3.4	0	0	0.0	4	4	1.9	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	0.6
口腔カンジダ症	1	2	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
咽頭炎	17	20	8.2	2	2	1.0	3	3	1.4	9	9	4.3	5	5	2.4	1	1	0.6
肺炎球菌性肺炎	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	5	5	2.4	1	1	0.5	3	3	1.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	4	4	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0
扁桃炎	11	11	5.3	0	0	0.0	3	3	1.4	5	5	2.4	2	2	1.0	1	1	0.6
気管炎	1	3	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
ウイルス感染	7	7	3.4	0	0	0.0	3	3	1.4	2	2	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	8	9	3.8	0	0	0.0	2	2	1.0	6	6	2.9	1	1	0.5	0	0	0.0
気道感染	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
血中ビリルビン増加	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
高トリグリセリド血症	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6

表 2.7.4.2-23　有害事象の時期別集計(因果関係を問わない)：3502 Extension(3/3)

	KRP-108 100/10 μg																	
Time to onset	全期間			extension試験の投与開始日より前			Day 1 - Day 56			Day 57 - Day 112			Day 113 - Day 168			Day 169 -		
	N = 208			N = 208			N = 208			N = 207			N = 206			N = 157		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
神経系障害	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
てんかん	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	4.3	1	1	0.5	2	2	1.0	2	2	1.0	3	3	1.5	1	1	0.6
喘息	4	4	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	2	2	1.0	1	1	0.6
咳嗽	3	3	1.4	0	0	0.0	2	2	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	2	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	3	1.4	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
発疹	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
蕁麻疹	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-7c を引用]

2.7.4.2.1.2 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。

2.7.4.2.1.3 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。

3506 試験、3502 Core 試験及び 3502 Extension 試験で認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-24～表 2.7.4.2-26 に示した。

3506 試験では、KRP-108 100/10 μg 群及びフルチカゾン 100 μg 群で 1 例 1 件ずつに重篤な有害事象が認められたが、すべて治験責任医師等により治験薬との因果関係はないと判断された。

3502 Core 試験では、KRP-108 100/10 μg 群で 2 例 2 件、SFC 100/50 μg 群で 1 例 1 件に重篤な有害事象が認められたが、すべて治験責任医師等により治験薬との因果関係はないと判断された。

3502 Extension 試験では、3 例 3 件に重篤な有害事象が認められた。そのうち 1 例 1 件(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、入院等により回復した。

表 2.7.4.2-24　重篤な有害事象一覧：3506 試験

Subject ID	Treatment	Race	Sex	Age*a (years)	Preferred Term for AE*b	Time to Onset in Days*c	Time to Outcome in Days*d	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	FEMALE	6	気管支炎	80	89	NOT RELATED	SEVERE	HOSPITALISATION	WITHDRAWN	RECOVERED
[redacted]	Fluticasone	CAUCASIAN	MALE	9	上肢骨折	20	44	NOT RELATED	SEVERE	DISABILITY	NO CHANGE	RECOVERED

*a：同意取得時

*b：MedDRA/J V20.0

*c：経過日数＝(発現日＋1)－治験薬投与開始日

*d：転帰日までの経過日数＝(転帰日＋1)－治験薬投与開始日

[5.3.5.3-1 表 3.4-1 を引用]

表 2.7.4.2-25　重篤な有害事象一覧：3502 Core 試験

Subject ID	Treatment	Race	Sex	Age*a (years)	Preferred Term for AE*b	Time to Onset in Days*c	Time to Outcome in Days*d	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	MALE	10	虫垂炎	61	67	NOT RELATED	MODERATE	HOSPITALISATION	NO CHANGE	RECOVERED
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	MALE	9	虫垂炎	7	12	NOT RELATED	MODERATE	HOSPITALISATION	NO CHANGE	RECOVERED
[redacted]	Seretide	CAUCASIAN	FEMALE	5	肺炎	43	50	NOT RELATED	MODERATE	HOSPITALISATION	NO CHANGE	RECOVERED

*a：同意取得時

*b：MedDRA/J V20.0

*c：経過日数＝(発現日＋1)－治験薬投与開始日

*d：転帰日までの経過日数＝(転帰日＋1)－治験薬投与開始日

[5.3.5.3-1 表 3.4-2 を引用]

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象一覧：3502 Extension 試験

Subject ID	Treatment	Race	Sex	Age[*a] (years)	Preferred Term for AE[*b]	Time to Onset in Days[*c]	Time to Outcome in Days[*d]	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	FEMALE	8	肺炎球菌性肺炎	78	88	UNLIKELY	SEVERE	HOSPITALISATION	NO CHANGE	RECOVERED
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	MALE	9	てんかん	105	105	NOT RELATED	MILD	MEDICAL EVENT	NO CHANGE	RECOVERED WITH SEQUELAE
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	MALE	11	虫垂炎	122	139	NOT RELATED	SEVERE	HOSPITALISATION	NO CHANGE	RECOVERED

*a：同意取得時

*b：MedDRA/J V20.0

*c：経過日数＝(発現日＋1)－治験薬投与開始日

*d：転帰日までの経過日数＝(転帰日＋1)－治験薬投与開始日

[5.3.5.3-1 表 3.4-3 を引用]

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 有害事象による中止例

国内臨床試験及び 3506 試験以外の海外臨床試験では、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。

3506 試験で、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-27 に示した。

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、すべて治験責任医師等により治験薬との因果関係はないと判断された。

治験薬投与中止に至った 3 件の有害事象は、いずれも処置等により回復した。

表 2.7.4.2-27　治験薬投与中止に至った有害事象一覧：3506 試験

Subject ID	Treatment	Race	Sex	Age*a (years)	Preferred Term for AE*b	Time to Onset in Days*c	Time to Outcome in Days*d	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
[redacted]	Fluticasone	CAUCASIAN	MALE	7	喉頭炎	16	23	NOT RELATED	SEVERE	NOT SERIOUS	WITHDRAWN	RECOVERED
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	FEMALE	6	気管支炎	80	89	NOT RELATED	SEVERE	HOSPITALISATION	WITHDRAWN	RECOVERED
[redacted]	FlutiForm	CAUCASIAN	FEMALE	6	咽頭炎	80	89	NOT RELATED	MODERATE	NOT SERIOUS	WITHDRAWN	RECOVERED

*a：同意取得時

*b：MedDRA/J V20.0

*c：経過日数＝(発現日＋1)－治験薬投与開始日

*d：転帰日までの経過日数＝(転帰日＋1)－治験薬投与開始日

[5.3.5.3-1 表 3.4-4 を引用]

2.7.4.2.1.5　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の集計を行った。また、喘息に関連した有害事象についても集計した。

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。

2.7.4.2.1.5.1　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

2.7.4.2.1.5.1.1　国内臨床試験

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

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一覧を表 2.7.4.2-28 に示した。

投与群別での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群群で4.7%(4/86例)であった。また、いずれかの投与群で認められた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は、頭痛、振戦、陰部そう痒症、湿疹及び蕁麻疹であったが、いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

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うち、治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された有害事象の一覧を表 2.7.4.2-29 に示した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、KRP-108 100/10 μg群で頭痛及び振戦(各1例)であった。

表 2.7.4.2-28　β_2刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧：108P-A301試験

	KRP-108 100/10 μg N = 81			SFC 100/50 μg N = 86		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	2.5	4	4	4.7
神経系障害	2	2	2.5	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.2	0	0	0.0
振戦	1	1	1.2	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	1.2
陰部そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.2
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	3	3	3.5
湿疹	0	0	0.0	1	1	1.2
蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	2.3

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-3a を引用]

表 2.7.4.2-29　β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧
(因果関係が否定できない)：108P-A301 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 81			SFC 100/50 μg N = 86		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	2.5	0	0	0.0
神経系障害	2	2	2.5	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.2	0	0	0.0
振戦	1	1	1.2	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-4a を引用]

2.7.4.2.1.5.1.1.2　国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

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一覧を表 2.7.4.2-30 に示した。

有害事象発現割合は 11.3%(6/53 例)であり、本試験で認められた 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は、口内炎 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。

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うち、治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された有害事象の一覧を表 2.7.4.2-31 に示した。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、口内炎及び口腔咽頭不快感(各 1 例)であった。

表 2.7.4.2-30　β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧：108P-A302 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 53		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	6	7	11.3
胃腸障害	4	5	7.5
口内炎	4	5	7.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.9
口腔咽頭不快感	1	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.9
湿疹	1	1	1.9

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-3b を引用]

表 2.7.4.2-31　β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧
(因果関係が否定できない)：108P-A302 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 53		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	3.8
胃腸障害	1	1	1.9
口内炎	1	1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.9
口腔咽頭不快感	1	1	1.9

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-4b を引用]

2.7.4.2.1.5.1.2　海外臨床試験

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

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一覧を表 2.7.4.2-32 に示した。

投与群別での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)であった。また、いずれかの投与群で認められた 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は、浮動性めまい、怒り及び咳嗽であったが、いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

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と判断された有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-32　β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：2504 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 48			フルチカゾン 100 μg N = 48			ベクロメタゾン 100 μg N = 46		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	3	3	6.3	3	3	6.3	1	1	2.2
神経系障害	2	2	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
怒り	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.1	2	2	4.2	1	1	2.2
咳嗽	1	1	2.1	2	2	4.2	1	1	2.2

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
[5.3.5.3-1 表 3.3.2-13a を引用]

2.7.4.2.1.5.1.2.2　海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

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一覧を表 2.7.4.2-33 に示した。

投与群別での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)であった。また、いずれかの投与群で認められた 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は、咳嗽、鼻閉、頭痛、アフタ性潰瘍、口腔内痛、嘔吐、湿性咳嗽、発疹及び蕁麻疹であったが、いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

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うち、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4.2-34 に示した。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と判断された有害事象は、フルチカゾン 100 μg 群で頭痛(2 例)及び口腔内痛(1 例)、SFC 100/50 μg 群で発疹(1 例)が認められたが、KRP-108 100/10 μg 群では認められなかった。

表 2.7.4.2-33　β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3506 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 168			フルチカゾン 100 μg N = 172			SFC 100/50 μg N = 169		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	4	6	2.4	8	11	4.7	5	6	3.0
胃腸障害	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6
アフタ性潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
口腔内痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.6	2	3	1.2	0	0	0.0
頭痛	1	1	0.6	2	3	1.2	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	1.8	4	6	2.3	3	4	1.8
咳嗽	2	3	1.2	4	4	2.3	2	2	1.2
鼻閉	1	1	0.6	2	2	1.2	1	1	0.6
湿性咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-13b を引用]

表 2.7.4.2-34 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧
(因果関係が否定できない)：3506 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 168			フルチカゾン 100 µg N = 172			SFC 100/50 µg N = 169		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	0	0	0.0	3	4	1.7	1	1	0.6
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	2	3	1.2	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	2	3	1.2	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-14b を引用]

2.7.4.2.1.5.1.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

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一覧を表 2.7.4.2-35 に示した。

投与群別での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)であった。また、いずれかの投与群で認められた 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は、咳嗽、口内炎、嘔吐、浮動性めまい頭痛及び蕁麻疹であったが、いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

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うち、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4.2-36 に示した。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と判断された有害事象は、KRP-108 100/10 µg 群では浮動性めまい(1 例)が、SFC 100/50 µg 群では口内炎(1 例)が認められた。

表 2.7.4.2-35 β_2刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 106			SFC 100/50 µg N = 105		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	6	7	5.7	2	3	1.9
胃腸障害	1	1	0.9	2	2	1.9
口内炎	1	1	0.9	1	1	1.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	1.0
神経系障害	2	2	1.9	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0
頭痛	1	1	0.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	2.8	1	1	1.0
咳嗽	3	3	2.8	1	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.9	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	0.9	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-13c を引用]

表 2.7.4.2-36 β_2刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧
(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 106			SFC 100/50 µg N = 105		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	1	1	0.9	1	1	1.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	1.0
口内炎	0	0	0.0	1	1	1.0
神経系障害	1	1	0.9	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-14c を引用]

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

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一覧を表 2.7.4.2-37 に示した。

有害事象発現割合は、3.4%(7/208 例)であり、本試験で認められたβ_2刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象は、咳嗽 1.4%(3/208 例)、蕁麻疹 1.0%(2/208 例)、嘔吐及び発疹が各 0.5%(1/208 例)であった。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と判断され

た有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-37 β_2 刺激薬の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Extension 試験

System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	KRP-108 100/10 μg N = 208 n	Events[*b]	%[*c]
合計	7	7	3.4
胃腸障害	1	1	0.5
嘔吐	1	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	1.4
咳嗽	3	3	1.4
皮膚および皮下組織障害	3	3	1.4
発疹	1	1	0.5
蕁麻疹	2	2	1.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-13d を引用]

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

2.7.4.2.1.5.2.1 国内臨床試験

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

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の一覧を表 2.7.4.2-38 に示した。

投与群別での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)であった。また、発現割合の高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が KRP-108 100/10 μg 群で 8.6%(7/81 例)、SFC 100/50 μg 群で 9.3%(8/86 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が KRP-108 100/10 μg 群で各 3.7%(3/81 例)、SFC 100/50 μg 群で各 4.7%(4/86 例)であった。いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。ICS の使用により発現する可能性のある有害事象のうち、KRP-108 100/10 μg 群で 2 例以上に認められたものは、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)であったが、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された。

因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4.2-39 に示した。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と判断された有害事象は、KRP-108 100/10 μg 群で頭痛(1 例)であった。

表 2.7.4.2-38 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：108P-A301 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 81			SFC 100/50 μg N = 86		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	15	17	18.5	15	20	17.4
胃腸障害	1	1	1.2	1	1	1.2
腹痛	1	1	1.2	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	1.2
感染症および寄生虫症	7	8	8.6	8	10	9.3
インフルエンザ	3	3	3.7	0	0	0.0
咽頭炎	3	3	3.7	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	1	1	1.2
副鼻腔炎	0	0	0.0	1	1	1.2
扁桃炎	0	0	0.0	1	1	1.2
ウイルス性上気道感染	1	1	1.2	4	4	4.7
レンサ球菌感染	1	1	1.2	3	3	3.5
神経系障害	1	1	1.2	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.2	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	1.2
陰部そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	3.7	4	4	4.7
喘息	0	0	0.0	2	2	2.3
鼻出血	2	3	2.5	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	1.2	2	2	2.3
皮膚および皮下組織障害	3	3	3.7	4	4	4.7
皮膚炎	2	2	2.5	0	0	0.0
接触皮膚炎	1	1	1.2	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	1.2
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	1	1	1.2
蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	2.3

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-1a を引用]

表 2.7.4.2-39 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧
(因果関係が否定できない)：108P-A301 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 81			SFC 100/50 µg N = 86		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	1	1	1.2	0	0	0.0
神経系障害	1	1	1.2	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.2	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-2a を引用]

2.7.4.2.1.5.2.1.2 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の一覧を表 2.7.4.2-40 に示した。

有害事象発現割合は、67.9%(36/53 例)であった。2 例以上に認められた ICS の使用により発現する可能性がある有害事象は、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。

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4.2-41 に示した。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と判断された有害事象は、コルチゾール減少(2 例)、口内炎、尿中蛋白陽性及び口腔咽頭不快感(各 1 例)であったが、未処置で回復した。

表 2.7.4.2-40 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：108P-A302 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 53		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	36	99	67.9
胃腸障害	5	6	9.4
下痢	1	1	1.9
口内炎	4	5	7.5
感染症および寄生虫症	33	70	62.3
急性副鼻腔炎	1	1	1.9
インフルエンザ	13	14	24.5
咽頭炎	4	7	7.5
マイコプラズマ性肺炎	2	2	3.8
扁桃炎	2	2	3.8
マイコプラズマ性気管気管支炎	1	1	1.9
ウイルス性上気道感染	25	41	47.2
β溶血性レンサ球菌感染	1	1	1.9
レンサ球菌感染	1	1	1.9
臨床検査	3	3	5.7
コルチゾール減少	2	2	3.8
尿中蛋白陽性	1	1	1.9
生殖系および乳房障害	1	1	1.9
亀頭包皮炎	1	1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	18	18.9
喘息	7	13	13.2
上気道の炎症	3	4	5.7
口腔咽頭不快感	1	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.9
湿疹	1	1	1.9

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-1b を引用]

表 2.7.4.2-41 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧
(因果関係が否定できない)：108P-A302 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 53		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	5	5	9.4
胃腸障害	1	1	1.9
口内炎	1	1	1.9
臨床検査	3	3	5.7
コルチゾール減少	2	2	3.8
尿中蛋白陽性	1	1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.9
口腔咽頭不快感	1	1	1.9

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-2b を引用]

2.7.4.2.1.5.2.2 海外臨床試験

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

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の一覧を表 2.7.4.2-42 に示した。

投与群別での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)であった。いずれかの投与群で認められた ICS の使用により発現する可能性がある有害事象は、咳嗽、扁桃炎、ウイルス性上気道感染、怒り及び落ち着きのなさであったが、いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。また、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と判断された有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-42 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：2504 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 48			フルチカゾン 100 µg N = 48			ベクロメタゾン 100 µg N = 46		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	4.2	3	5	6.3	1	1	2.2
感染症および寄生虫症	1	1	2.1	1	1	2.1	0	0	0.0
扁桃炎	1	1	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	1	2	2.1	0	0	0.0
怒り	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
落ち着きのなさ	0	0	0.0	1	1	2.1	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.1	2	2	4.2	1	1	2.2
咳嗽	1	1	2.1	2	2	4.2	1	1	2.2

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-11a を引用]

2.7.4.2.1.5.2.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の一覧を表 2.7.4.2-43 に示した。

投与群別での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)であった。

発現割合が高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が KRP-108 100/10 µg 群で 17.9%(30/168 例)、フルチカゾン 100 µg 群で 22.7%(39/172 例)、SFC 100/50 µg 群で 18.3%(31/169 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がそれぞれ 1.2%(2/168 例)、3.5%(6/172 例)、2.4%(4/169 例)、「胃腸障害」がそれぞれ 2.4%(4/168 例)、0.6%(1/172 例)、0.6%(1/169 例)であった。また、KRP-108 100/10 µg 群で比較的発現割合が高かった ICS の使用により発現する可能性がある有害事象は、鼻炎 4.8%(8/168 例)及び咽頭炎 2.4%(4/168 例)であったが、いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4.2-44 に示した。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と判断された有害事象は、フルチカゾン 100 µg 群で口腔内痛(1 例)、SFC 100/50 µg 群で睡眠障害及び発疹(各 1 例)であったが、KRP-108 100/10 µg 群では認められなかった。

表 2.7.4.2-43　ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3506 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 168			フルチカゾン 100 μg N = 172			SFC 100/50 μg N = 169		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	33	46	19.6	44	62	25.6	33	54	19.5
胃腸障害	4	4	2.4	1	1	0.6	1	1	0.6
アフタ性潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
下痢	3	3	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	1.2
発熱	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	1.2
感染症および寄生虫症	30	38	17.9	39	53	22.7	31	44	18.3
気管支炎	3	3	1.8	2	2	1.2	4	5	2.4
インフルエンザ	1	1	0.6	3	3	1.7	1	1	0.6
鼻咽頭炎	2	2	1.2	7	10	4.1	4	5	2.4
咽頭炎	4	6	2.4	7	8	4.1	4	4	2.4
肺炎	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
鼻炎	8	11	4.8	4	4	2.3	4	6	2.4
副鼻腔炎	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0
扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2
気管気管支炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
上気道感染	3	4	1.8	1	1	0.6	2	2	1.2
水痘	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス感染	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	1.2
ウイルス性咽頭炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	2	2	1.2	9	11	5.2	8	8	4.7
歯感染	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔気管支炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
咽頭扁桃炎	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6
気道感染	1	1	0.6	3	3	1.7	1	1	0.6
ウイルス性鼻炎	1	1	0.6	2	2	1.2	4	6	2.4
臨床検査	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
体温上昇	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	3	1.2	6	6	3.5	4	4	2.4
カタル	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
咳嗽	2	3	1.2	4	4	2.3	2	2	1.2
鼻出血	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
咽頭の炎症	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-11b を引用]

表 2.7.4.2-44 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象の一覧
(因果関係が否定できない)：3506 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 168			フルチカゾン 100 µg N = 172			SFC 100/50 µg N = 169		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	0	0	0.0	1	1	0.6	1	2	0.6
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-12b を引用]

2.7.4.2.1.5.2.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の一覧を表 2.7.4.2-45 に示した。

投与群別での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)であった。

発現割合が高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が KRP-108 100/10 µg 群で 20.8%(22/106 例)、SFC 100/50 µg 群で 20.0%(21/105 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がそれぞれ 3.8%(4/106 例)、1.0%(1/105 例)であった。また、KRP-108 100/10 µg 群で比較的発現割合が高かった ICS の使用により発現する可能性がある有害事象は、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)であったが、いずれも投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4.2-46 に示した。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と判断された有害事象は、KRP-108 100/10 µg 群で気管支炎及び口腔ヘルペス(各 1 例)、SFC 100/50 µg 群で口内炎及び咽頭炎(各 1 例)であったが、いずれも処置等により回復した。

表 2.7.4.2-45 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 106			SFC 100/50 μg N = 105		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	27	36	25.5	25	33	23.8
胃腸障害	1	1	0.9	2	2	1.9
口内炎	1	1	0.9	1	1	1.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	2	2	1.9
発熱	0	0	0.0	2	2	1.9
感染症および寄生虫症	22	30	20.8	21	28	20.0
気管支炎	6	9	5.7	3	5	2.9
インフルエンザ	1	2	0.9	0	0	0.0
ウイルス性喉頭炎	2	2	1.9	1	1	1.0
鼻咽頭炎	1	1	0.9	0	0	0.0
咽頭炎	4	4	3.8	4	4	3.8
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.0
肺炎	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻炎	1	1	0.9	2	2	1.9
副鼻腔炎	1	1	0.9	1	1	1.0
扁桃炎	2	2	1.9	2	2	1.9
レンサ球菌性扁桃炎	1	1	0.9	0	0	0.0
気管炎	1	1	0.9	1	1	1.0
気管気管支炎	0	0	0.0	1	1	1.0
上気道感染	0	0	0.0	1	1	1.0
ウイルス性咽頭炎	2	2	1.9	1	1	1.0
ウイルス性上気道感染	2	2	1.9	5	5	4.8
ウイルス性鼻炎	0	0	0.0	2	2	1.9
口腔ヘルペス	2	2	1.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	3.8	1	1	1.0
咳嗽	3	3	2.8	1	1	1.0
鼻出血	1	1	0.9	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.9	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	0.9	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-11c を引用]

表 2.7.4.2-46 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧
(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 106			SFC 100/50 µg N = 105		
System Organ Class [*a] Preferred Term [*a]	n	Events [*b]	% [*c]	n	Events [*b]	% [*c]
合計	2	2	1.9	2	2	1.9
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	1.0
口内炎	0	0	0.0	1	1	1.0
感染症および寄生虫症	2	2	1.9	1	1	1.0
気管支炎	1	1	0.9	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔ヘルペス	1	1	0.9	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-12c を引用]

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

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象の一覧を表 2.7.4.2-47 に示した。

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、比較的発現割合が高かった有害事象は、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。

ICS の使用により発現する可能性がある有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4.2-48 に示した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、咽頭炎(2 例)、口腔カンジダ症、肺炎球菌性肺炎、上気道感染及び口腔ヘルペス(各 1 例)であったが、いずれも処置等により回復した。

表 2.7.4.2-47 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg N = 208		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	84	128	40.4
胃腸障害	1	1	0.5
嘔吐	1	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	2.4
発熱	5	6	2.4
感染症および寄生虫症	75	109	36.1
急性副鼻腔炎	2	2	1.0
細気管支炎	1	1	0.5
気管支炎	16	22	7.7
インフルエンザ	8	8	3.8
鼻咽頭炎	7	7	3.4
口腔カンジダ症	1	2	0.5
咽頭炎	17	20	8.2
肺炎球菌性肺炎	1	1	0.5
鼻炎	5	5	2.4
副鼻腔炎	4	4	1.9
扁桃炎	11	11	5.3
気管炎	1	3	0.5
上気道感染	2	2	1.0
ウイルス感染	7	7	3.4
ウイルス性咽頭炎	2	2	1.0
ウイルス性上気道感染	8	9	3.8
気道感染	2	2	1.0
口腔ヘルペス	1	1	0.5
臨床検査	2	2	1.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.5
血中ビリルビン増加	1	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	3.4
喘息	4	4	1.9
咳嗽	3	3	1.4
皮膚および皮下組織障害	3	3	1.4
発疹	1	1	0.5
蕁麻疹	2	2	1.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-11d を引用]

表 2.7.4.2-48 ICS の使用により発現する可能性のある有害事象一覧
(因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 208		
System Organ Class *a Preferred Term *a	n	Events *b	% *c
合計	5	7	2.4
感染症および寄生虫症	5	7	2.4
口腔カンジダ症	1	2	0.5
咽頭炎	2	2	1.0
肺炎球菌性肺炎	1	1	0.5
上気道感染	1	1	0.5
口腔ヘルペス	1	1	0.5

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-12d を引用]

2.7.4.2.1.5.3 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について収集した。各試験の発現例数を表 2.7.4.2-49～表 2.7.4.2-51 に示した。なお、2504 試験、3506 試験及び 3502 Core 試験では、喘息に関連した有害事象の発現は認められなかった。

108P-A301 試験では、SFC 100/50 µg 群で喘息が 2.3%(2/86 例)に認められた。いずれも重症度は軽度であり、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。

108P-A302 試験では、喘息が 13.2%(7/53 例)に、運動誘発喘息が 1.9%(1/53 例)に認められた。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、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。

3502 Exteision 試験では、喘息が 1.9%(4/208 例)に認められた。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、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。

表 2.7.4.2-49 喘息の発現例数：108P-A301 試験

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related *1 Adverse Events					
	KRP-108 N= 81			SFC N= 86			KRP-108 N= 81			SFC N= 86		
System Organ Class Preferred Term	n	Events *2	% *3	n	Events *2	% *3	n	Events *2	% *3	n	Events *2	% *3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	3.7	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者はSFC群で1例として集計した
[5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を一部改変]

表 2.7.4.2-50 喘息の発現例数：108P-A302 試験

	Adverse Events			Drug-related[*1] Adverse Events		
	KRP-108 N = 53			KRP-108 N = 53		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	20	22.6	1	1	1.9
喘息	7	13	13.2	0	0	0.0
運動誘発喘息	1	1	1.9	0	0	0.0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現件数

*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.2-1 表 14.3.1-3 を一部改変]

表 2.7.4.2-51 喘息の発現例数：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 208		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	4.3
喘息	4	4	1.9

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-1 表 3.3.2-1d を一部改変]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象について、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に叙述した。2.7.6 に叙述した事象を含め、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述については、各試験の総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果を示した。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 では血漿コルチゾール値でそれぞれ評価した。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。

2.7.4.3.1 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査

国内臨床試験及び海外臨床試験の治験期間中の臨床検査値の要約統計量の推移を付録表 2.7.4.7-11～付録表 2.7.4.7-17 に示した。

国内臨床試験及び海外臨床試験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。

2.7.4.3.2 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)への影響を検討した。

2.7.4.3.2.1 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

血清コルチゾール値の治験期間中の要約統計量の推移を表 2.7.4.3-1 に示した。

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。

有害事象としてコルチゾール減少が 3.8%(2/53 例)に認められた。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、重症度はいずれも軽度であり、検出限界以下までの低下は認められなかった。転帰はいずれも未回復と判断されたが、追跡調査時に無処置でコルチゾール値の回復傾向が認められたことから、治験責任医師等より今後のフォローは不要と判断された。KRP-108 の副腎機能への影響は少ないことが示唆された。

表 2.7.4.3-1 治験期間中の血清コルチゾール値：108P-A302 試験

Item	Treatment	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Low	Normal	High
Cortisol (μg/dL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	6.546	3.506	2.23	5.630	18.00	20	33	0
		Week 12	52	6.366	3.205	2.05	5.700	15.50	21	31	0
Reference Range*		Week 24	52	6.917	4.077	1.61	6.025	22.00	19	30	3
		Discontinuation	1	1.910	.	1.91	1.910	1.91	1	0	0
		EOT	53	6.822	4.096	1.61	6.010	22.00	20	30	3

* :5歳男児(5.7～25.0 μg/dL)、5歳女児(7.3～19.0 μg/dL)、6～12歳男児(5.7～15.0 μg/dL)、6～12歳女児(3.0～12.0 μg/dL)、13～18歳男児及び女児(6.24～18.0 μg/dL)

[5.3.5.2-1 表 14.3.5-1 を一部改変]

2.7.4.3.2.2 海外臨床試験

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

本試験では、夜間尿の回収が不十分であった被験者が散見されたため、予定されていた OUFCC に関する解析が十分に実施できなかった。そのため、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。KRP-108 100/10 μg 群、フルチカゾン 100 μg 群及びベクロメタゾン 100 μg 群での OUFCC の治験期間中の要約統計量の推移を表 2.7.4.3-2 に示した。

各投与群の治験期間中の OUFCC の算術平均は、KRP-108 100/10 μg 群で 9.15 nmol/mmol、フルチカゾン 100 μg 群で 7.90 nmol/mmol、及びベクロメタゾン 100 μg 群で 7.55 nmol/mmol であった。観察期間中の OUFCC(Off-treatment)の算術平均は 9.50 nmol/mmol であり、観察期間中及び各群の OUFCC の算術平均を比較すると、各群とも低下は認められるが、いずれも基準値(3.6～22.7 nmol/mmol)内であり [2]、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)であった(2.7.6.2.1.2.2.2)。KRP-108 は、副腎機能への影響は少ないことが示唆された。

表 2.7.4.3-2 OUFCC(nmol/mmol)の推移：2504 試験

	Off-Treatment	Flutiform	Fluticasone	Beclometasone
n	26	14	11	15
Geometric Mean	8.62	8.04	6.64	6.26
Arithmetic Mean (SD)	9.50 (4.019)	9.15 (4.449)	7.90 (4.098)	7.55 (4.218)
Median	8.90	8.10	8.20	8.30
Min, Max	2.3, 18.6	2.0, 18.9	1.7, 15.3	1.6, 16.6

[5.3.4.2-1Posthoc Table 6.1.1 を引用]

2.7.4.3.2.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

2504 試験の結果を受け、3506 試験でも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 の検討を実施した。

KRP-108 100/10 μg 群、フルチカゾン 100 μg 群及び SFC 100/50 μg 群の OUFCC の治験期間中の要約統計量の推移を表 2.7.4.3-3 に示した。

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 [2)]、臨床的に重要な変化は認められなかった。KRP-108 の副腎機能への影響は少ないことが示唆された。

表 2.7.4.3-3 OUFCC(nmol/mmol)の推移：3506 試験

		Flutiform (N=168)		Fluticasone (N=172)		Seretide (N=169)	
Analysis Visit		Value	Change from Baseline	Value	Change from Baseline	Value	Change from Baseline
Baseline	N	108		103		112	
	Mean (SD)	11.42 (10.21)		11.41 (10.22)		10.76 (8.13)	
	Median	8.10		7.90		8.70	
	Min, Max	1.0, 58.9		0.9, 58.6		2.2, 64.8	
End of Study	N	107	82	91	68	104	79
	Mean (SD)	12.96 (12.10)	1.66 (12.32)	13.84 (15.60)	1.76 (17.79)	15.22 (16.44)	4.42 (16.34)
	Median	9.10	0.30	8.20	0.30	9.10	0.40
	Min, Max	0.9, 73.0	-33.7, 61.7	1.4, 94.4	-48.9, 78.9	2.3, 91.0	-51.3, 65.6

[5.3.5.1-3 Table 67 を引用]

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

3502 Extension 試験の開始時(投与 84 日目)及び終了時(投与 252 日目)の血漿コルチゾール値の要約統計量を表 2.7.4.3-4 に、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を超えた被験者の割合を表 2.7.4.3-5 に示した。

血漿コルチゾールの平均値は、開始時で 296.2 nmol/L、終了時で 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)であった。KRP-108 を 24 週間使用し、血漿コルチゾール値が基準値の下限未満又は上限を超えた症例はわずかであったことから、KRP-108 の副腎機能への影響は少ないことが示唆された。

表 2.7.4.3-4 血漿コルチゾール値(nmol/L)の要約統計量：3502 Extension 試験

Treatment group	Study Day	n	Mean ± SD	Median	Range
Flutiform core phase[a]	Day 84	103	314.1 ± 156.6	295.2	49.7 - 791.8
(N = 104)	Day 252	99	278.5 ± 137.8	259.3	38.6 - 651.1
Seretide core phase[a]	Day 84	100	277.7 ± 132.3	264.9	49.7 - 620.8
(N = 103)	Day 252	94	302.4 ± 133.1	284.2	46.9 - 626.3
Open-label Flutiform	Day 84	203	296.2 ± 145.9	278.7	49.7 - 791.8
(N = 207)	Day 252	193	290.2 ± 135.7	270.4	38.6 - 651.1

単位: nmol/L
a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
[5.3.5.2-2 Table 13 を一部改変]

表 2.7.4.3-5 血漿コルチゾール値が開始時は基準値内であったが終了時に基準値を超えた被験者の割合：3502 Extension 試験

	Core phase treatment[a]		Open-label
	Flutiform	Seretide	Flutiform
	N = 104	N = 104	N = 208
	n (%)	n (%)	n (%)
Plasma cortisol			
Normal to below LLNR	4 (4)	3 (3)	7 (3)
Normal to above ULNR	1 (1)	1 (1)	2 (1)

LLNR: 基準範囲下限、 ULNR: 基準範囲上限
a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
[5.3.5.2-2 Table 14 を一部改変]

2.7.4.3.3 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治験期間中の臨床検査値の要約統計量の推移を付録表 2.7.4.7-11、付録表 2.7.4.7-13 及び付録表 2.7.4.7-15～付録表 2.7.4.7-17 に示した。

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 試験の各投与群間にも大きな差は認められなかった。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

国内臨床試験及び海外臨床試験の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の治験期間中の要約統計量の推移を付録表 2.7.4.7-18～付録表 2.7.4.7-21 に示した。

国内臨床試験及び海外臨床試験の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数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違いは認められなかった。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

国内臨床試験及び 3502 Core 試験の心電図所見の治験期間中の推移を付録表 2.7.4.7-22～付録表 2.7.4.7-24 に示した。

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。

2.7.4.4.3 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。本項では、KRP-108 の使用による成長への影響を検討した。

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

下肢成長率(LLGR)の治験期間中の要約統計量の推移及び変化量を付録表 2.7.4.7-25 及び付録図 2.7.4.7-1 に、LLGR の KRP-108 100/10 μg 群とフルチカゾン 100 μg 群の比較を付録表 2.7.4.7-26 に、LLGR の KRP-108 100/10 μg 群とベクロメタゾン 100 μg 群の比較を付録表 2.7.4.7-27 にそれぞれ示した。

KRP-108 100/10 μg 群とフルチカゾン 100 μg 群の LLGR の平均値の比較では、各群の LLGR がそれぞれ 0.394 mm/week、0.406 mm/week であり、投与群間での差は-0.012 mm/week であった。両群間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。KRP-108 100/10 μg 群とベクロメタゾン 100 μg 群の LLGR の平均値の比較では、各群の LLGR がそれぞれ 0.384 mm/week、0.241 mm/week であり、投与群間での差は 0.143 mm/week であった。LLGR の推移より、KRP-108 の成長抑制作用は、ベクロメタゾン 100 μg 群よりも有意に小さかった。

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

体重及び身長の治験期間中の要約統計量の推移を付録表 2.7.4.7-28 及び付録表 2.7.4.7-29 に示した。

治験期間中に、体重は平均で 2.1 kg、身長は平均で 2.8 cm の増加が認められた。これは、4 歳以上 12 歳未満の小児で一般的な成長速度(標準成長曲線)[1)]と同程度であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

2.7.4.5.1.1.1 国内臨床試験

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

有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-30 及び付録表 2.7.4.7-31 に示した。

年齢別の有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群では 5 歳以上 9 歳未満で 29.4%(15/51 例)、9 歳以上 12 歳未満で 15.0%(3/20 例)、12 歳以上 16 歳未満で 30.0%(3/10 例)であった。SFC 100/50 μg 群ではそれぞれ 29.1%(16/55 例)、31.8%(7/22 例)、22.2%(2/9 例)であった。いずれの投与群でも年齢別での有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

####### 2.7.4.5.1.1.1.2 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-32 に示した。

年齢別の有害事象の発現割合は、5 歳以上 9 歳未満で 62.5%(15/24 例)、9 歳以上 12 歳未満で 78.3%(18/23 例)、12 歳以上 16 歳未満で 100.0%(6/6 例)であった。各年齢別での有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2 海外臨床試験

####### 2.7.4.5.1.1.2.1 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-33 及び付録表 2.7.4.7-34 に示した。

年齢別の有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群では 5 歳以上 9 歳未満で 29.4%(25/85 例)、9 歳以上 12 歳以下で 15.7%(13/83 例)、フルチカゾン 100 μg 群ではそれぞれ 35.6%(32/90 例)、24.4%(20/82 例)、SFC 100/50 μg 群ではそれぞれ 15.0%(12/80 例)、25.8%(23/89 例)であった。いずれの投与群でも各年齢別での有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

####### 2.7.4.5.1.1.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-35 及び付録表 2.7.4.7-36 に示した。

年齢別の有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群では 4 歳以上 9 歳未満で 30.4%(14/46 例)、9 歳以上 12 歳以下で 28.3%(17/60 例)、SFC 100/50 μg 群ではそれぞれ 35.3%(18/51 例)、18.5%(10/54 例)であった。いずれの投与群でも各年齢別での有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

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

有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-37 及び付録表 2.7.4.7-38 に示した。

年齢別の有害事象の発現割合は、4 歳以上 9 歳未満で 52.1%(49/94 例)、9 歳以上 12 歳以下で 36.8%(42/114 例)であった。各年齢別での有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

2.7.4.5.1.2.1 国内臨床試験

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

有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-39 及び付録表 2.7.4.7-40 に示した。

男女別の有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群の男児で 23.1%(12/52 例)、女児で 31.0%(9/29 例)であり、SFC 100/50 μg 群の男児で 25.0%(14/56 例)、女児で 36.7%(11/30 例)であった。

性別による有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.1.2 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-41 に示した。

男女別の有害事象の発現割合は、男児で 74.3%(26/35 例)、女児で 72.2%(13/18 例)であった。

性別による有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.2 海外臨床試験

2.7.4.5.1.2.2.1 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-42 及び付録表 2.7.4.7-43 に示した。

男女別の有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群の男児で 20.9%(23/110 例)、女児で 25.9%(15/58 例)、フルチカゾン 100 μg 群の男児で 28.2%(33/117 例)、女児で 34.5%(19/55 例)、SFC 100/50 μg 群の男児で 23.0%(26/113 例)、女児で 16.1%(9/56 例)であった。

性別による有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.2.2 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-44 及び付録表 2.7.4.7-45 に示した。

男女別の有害事象の発現割合は、KRP-108 100/10 μg 群の男児で 25.0%(18/72 例)、女児で 38.2%(13/34 例)、SFC 100/50 μg 群の男児で 26.0%(19/73 例)、女児で 28.1%(9/32 例)であった。

性別による有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

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

有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-46 及び付録表 2.7.4.7-47 に示した。

男女別の有害事象の発現割合は、男児で 40.8%(58/142 例)、女児で 50.0%(33/66 例)であった。

性別による有害事象の発現割合に臨床上問題となる特筆すべき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は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 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で集計した有害事象一覧を表 2.7.4.5-1 に示した。

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。

器官別大分類で発現割合が高かったものは、スペーサー未使用集団及びスペーサー使用集団ともに、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。「感染症および寄生虫症」の各集団での発現割合は、スペーサー未使用集団で 82.1%(23/28 例)、スペーサー使用集団で 35.0%(7/20 例)であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の各集団での発現割合は、スペーサー未使用集団で 21.4%(6/28 例)、スペーサー使用集団で 25.0%(5/20 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。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師等より治験薬との因果関係はなしと判断された。その他の事象については、スペーサーの使用の有無による有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-1　スペーサー有無別による有害事象発現割合：108P-A302 試験

	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	KRP-108						KRP-108					
Use of Spacer	Without Spacer[*2] N = 28			With Spacer[*3] N = 20			Without Spacer[*2] N = 28			With Spacer[*3] N = 20		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*4]	%[*5]	n	Events[*4]	%[*5]	n	Events[*4]	%[*5]	n	Events[*4]	%[*5]
合計	24	73	85 7	10	40	50 0	2	2	7 1	1	1	5 0
胃腸障害	3	4	10 7	2	2	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
下痢	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	3	7 1	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	23	54	82 1	7	21	35 0	0	0	0 0	0	0	0 0
急性副鼻腔炎	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蜂巣炎	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
結膜炎	1	1	3 6	2	2	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
膀胱炎	0	0	0 0	1	2	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	3	4	10 7	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
単純ヘルペス	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
インフルエンザ	8	9	28 6	2	2	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	3	6	10 7	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
マイコプラズマ性肺炎	1	1	3 6	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
扁桃炎	1	1	3 6	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性上気道感染	17	29	60 7	5	8	25 0	0	0	0 0	0	0	0 0
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
レンサ球菌感染	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	10 7	3	3	15 0	0	0	0 0	0	0	0 0
手骨折	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭部損傷	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
手首関節骨折	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	3 6	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	2	2	7 1	1	1	5 0	2	2	7 1	1	1	5 0
コルチゾール減少	2	2	7 1	0	0	0 0	2	2	7 1	0	0	0 0
尿中蛋白陽性	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	1	1	5 0
生殖系および乳房障害	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
亀頭包皮炎	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	9	21 4	5	10	25 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	4	6	14 3	3	7	15 0	0	0	0 0	0	0	0 0
運動誘発喘息	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上気道の炎症	1	2	3 6	2	2	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	1	1	3 6	2	2	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
円形脱毛症	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮脂欠乏症	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：時期別のスペーサー使用の有無が、治療期で一貫して「なし」
*3：時期別のスペーサー使用の有無が、治療期で一貫して「あり」
*4：発現件数
*5：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

[5.3.5.2-1 表 14.3.1-7.4 を引用]

2.7.4.5.3　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(1.13.1.2 初回承認時 2.7.4)。

2.7.4.5.4　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、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。

2.7.4.5.5　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。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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いないが、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。

2.7.4.5.8　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していないが、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。

2.7.4.6　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。

2.7.4.6.1　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。

使用成績調査で報告された 134 例の副作用の一覧を表 2.7.4.6-1 に示す。

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。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。

表 2.7.4.6-1　使用成績調査で報告された副作用の一覧(1/2)

使用成績調査	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	2996
副作用等の発現症例数	134
副作用等の発現割合	4.47%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	25 (0.83)
気管支炎	5 (0.17)
食道カンジダ症	1 (0.03)
口腔カンジダ症	7 (0.23)
咽頭炎	6 (0.20)
肺炎	5 (0.17)
副鼻腔炎	1 (0.03)
ウイルス性上気道感染	2 (0.07)
カンジダ感染	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	1 (0.03)
貧血	1 (0.03)
代謝および栄養障害	3 (0.10)
糖尿病	1 (0.03)
脂質異常症	1 (0.03)
２型糖尿病	1 (0.03)
神経系障害	9 (0.30)
浮動性めまい	1 (0.03)
頭痛	2 (0.07)
傾眠	1 (0.03)
振戦	5 (0.17)
心臓障害	12 (0.40)
心房細動	1 (0.03)
動悸	10 (0.33)
頻脈	1 (0.03)
心室性期外収縮	1 (0.03)
血管障害	1 (0.03)
低血圧	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72 (2.40)
喘息	5 (0.17)
咳嗽	4 (0.13)
発声障害	49 (1.64)
喉頭浮腫	1 (0.03)
アレルギー性鼻炎	1 (0.03)
咽喉刺激感	1 (0.03)
喘鳴	2 (0.07)
上気道の炎症	2 (0.07)
喉頭不快感	2 (0.07)
口腔咽頭不快感	3 (0.10)
口腔咽頭痛	6 (0.20)
胃腸障害	5 (0.17)
腹部不快感	1 (0.03)
腹痛	1 (0.03)
便秘	1 (0.03)
下痢	1 (0.03)
嘔吐	2 (0.07)
口の錯感覚	1 (0.03)
肝胆道系障害	3 (0.10)
肝機能異常	2 (0.07)
肝障害	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.10)
発疹	2 (0.07)
全身性そう痒症	1 (0.03)

MedDRA/J version(20.0)

表 2.7.4.6-1 使用成績調査で報告された副作用の一覧(2/2)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.13)
胸部不快感	2 (0.07)
胸痛	1 (0.03)
異常感	1 (0.03)
末梢性浮腫	1 (0.03)
疼痛	1 (0.03)
臨床検査	8 (0.27)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	1 (0.03)
血中ブドウ糖増加	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.10)
赤血球数減少	1 (0.03)
白血球数増加	2 (0.07)
血小板数増加	1 (0.03)
肺機能検査値低下	1 (0.03)

MedDRA/J version(20.0)

2.7.4.6.2 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。

特定使用成績調査で報告された 131 例の副作用の一覧を表 2.7.4.6-2 に示す。

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。

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。

表 2.7.4.6-2　特定使用成績調査で報告された副作用の一覧(1/2)

特定使用成績調査	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1251
副作用等の発現症例数	131
副作用等の発現割合	10.47%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	28 (2.24)
気管支炎	10 (0.80)
蜂巣炎	1 (0.08)
慢性副鼻腔炎	1 (0.08)
帯状疱疹	1 (0.08)
インフルエンザ	2 (0.16)
口腔カンジダ症	1 (0.08)
咽頭炎	1 (0.08)
肺炎	4 (0.32)
肺結核	1 (0.08)
敗血症性ショック	1 (0.08)
ウイルス性上気道感染	5 (0.40)
細菌性肺炎	1 (0.08)
口腔ヘルペス	1 (0.08)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.16)
胆管癌	1 (0.08)
唾液腺新生物	1 (0.08)
血液およびリンパ系障害	2 (0.16)
貧血	1 (0.08)
偽リンパ腫	1 (0.08)
免疫系障害	2 (0.16)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	2 (0.16)
内分泌障害	1 (0.08)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.08)
代謝および栄養障害	3 (0.24)
高カリウム血症	1 (0.08)
低カリウム血症	1 (0.08)
2型糖尿病	1 (0.08)
神経系障害	9 (0.72)
脳出血	1 (0.08)
浮動性めまい	2 (0.16)
味覚異常	1 (0.08)
頭痛	1 (0.08)
錯感覚	1 (0.08)
振戦	3 (0.24)
眼障害	2 (0.16)
眼瞼浮腫	1 (0.08)
眼瞼下垂	1 (0.08)
耳および迷路障害	1 (0.08)
耳不快感	1 (0.08)
耳管狭窄	1 (0.08)
心臓障害	7 (0.56)
慢性心不全	2 (0.16)
心筋梗塞	1 (0.08)
動悸	3 (0.24)
うっ血性心筋症	1 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65 (5.20)
喘息	14 (1.12)
慢性気管支炎	1 (0.08)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.08)
咳嗽	2 (0.16)
発声障害	31 (2.48)

MedDRA/J version(20.0)

表 2.7.4.6-2 特定使用成績調査で報告された副作用の一覧(2/2)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
呼吸困難	1 (0.08)
過換気	1 (0.08)
低酸素症	1 (0.08)
アレルギー性鼻炎	2 (0.16)
咽喉刺激感	1 (0.08)
上気道の炎症	9 (0.72)
痰貯留	1 (0.08)
口腔咽頭不快感	2 (0.16)
口腔咽頭痛	4 (0.32)
胃腸障害	13 (1.04)
腹痛	1 (0.08)
虚血性大腸炎	1 (0.08)
口内乾燥	1 (0.08)
嚥下障害	1 (0.08)
悪心	1 (0.08)
口内炎	5 (0.40)
頬粘膜のあれ	2 (0.16)
口腔粘膜びらん	1 (0.08)
肝胆道系障害	3 (0.24)
急性胆嚢炎	1 (0.08)
肝機能異常	2 (0.16)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.24)
湿疹	1 (0.08)
発疹	2 (0.16)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.16)
筋痙縮	2 (0.16)
腎および尿路障害	2 (0.16)
ネフローゼ症候群	1 (0.08)
腎機能障害	1 (0.08)
生殖系および乳房障害	1 (0.08)
前立腺炎	1 (0.08)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.32)
異常感	2 (0.16)
発熱	1 (0.08)
突然死	1 (0.08)
臨床検査	6 (0.48)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.16)
血中クレアチニン増加	1 (0.08)
血圧上昇	1 (0.08)
血中尿素増加	1 (0.08)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.16)
白血球数減少	1 (0.08)

MedDRA/J version(20.0)

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)

2.7.4.7　付録

杏林製薬株式会社

図表番号	図表タイトル

付録表2.7.4.7-1 有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-2 有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-3 有害事象の重症度別集計：108P-A302試験
付録表2.7.4.7-4 有害事象の重症度別集計：2504試験
付録表2.7.4.7-5 有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：3506試験
付録表2.7.4.7-6 有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：3506試験
付録表2.7.4.7-7 有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-8 有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-9 有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-10 有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-12 臨床検査値の要約統計量の推移(定性)：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-13 臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A302試験
付録表2.7.4.7-14 臨床検査値の要約統計量の推移(定性)：108P-A302試験
付録表2.7.4.7-15 臨床検査値の要約統計量の推移：3506試験
付録表2.7.4.7-16 臨床検査値の要約統計量の推移：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-17 臨床検査値の要約統計量の推移：3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-18 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-19 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：108P-A302試験
付録表2.7.4.7-20 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：3506試験
付録表2.7.4.7-21 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-22 治験期間中の12誘導心電図所見の推移：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-23 治験期間中の12誘導心電図所見の推移：108P-A302試験
付録表2.7.4.7-24 治験期間中の12誘導心電図所見の推移：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-25 LLGRの治験期間中の要約統計量の推移及び変化量(FAS):2504試験
付録表2.7.4.7-26 LLGRのKRP-108群とフルチカゾン群の比較(FAS):2504試験
付録表2.7.4.7-27 LLGRのKRP-108群とベクロメタゾン群の比較(FAS):2504試験
付録表2.7.4.7-28 体重(kg)の治験期間中の要約統計量の推移:3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-29 身長(cm)の治験期間中の要約統計量の推移:3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-30 有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない):108P-A301試験
付録表2.7.4.7-31 有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない):108P-A301試験
付録表2.7.4.7-32 有害事象の年齢別発現割合:108P-A302試験
付録表2.7.4.7-33 有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない):3506試験
付録表2.7.4.7-34 有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない):3506試験
付録表2.7.4.7-35 有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない):3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-36 有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-37 有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-38 有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-39 有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-40 有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：108P-A301試験
付録表2.7.4.7-41 有害事象の男女別発現割合：108P-A302試験
付録表2.7.4.7-42 有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3506試験
付録表2.7.4.7-43 有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：3506試験
付録表2.7.4.7-44 有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-45 有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験
付録表2.7.4.7-46 有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験
付録表2.7.4.7-47 有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験
付録図2.7.4.7-1 LLGRの治験期間中の要約統計量の推移(FAS)

付録表2.7.4.7-1　有害事象の重症度別集計（因果関係を問わない）：108P-A301試験

Treatment Group	Adverse Events																	
	KRP-108 N= 81									SFC N= 86								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	15	18	18.5	7	8	8.6	0	0	0.0	23	27	26.7	4	6	4.7	0	0	0.0
眼障害	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉痛	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇のひび割れ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	4	5	4.9	4	5	4.9	0	0	0.0	10	10	11.6	3	4	3.5	0	0	0.0
結膜炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.5	1	1	1.2	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	3	3	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性中耳炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	3	3	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.5	1	1	1.2	0	0	0.0
レンサ球菌感染	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2	2	2	2.3	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.5	2	2	2.3	0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0
裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱中症	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-1　有害事象の重症度別集計（因果関係を問わない）：108P-A301試験

Treatment Group	Adverse Events																	
	KRP-108 N= 81									SFC N= 86								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
起立不耐性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	2	3	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	3	3.7	1	1	1.2	0	0	0.0	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚炎	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
汗疹	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J Ver.20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者(被験者識別コード108P-A301-[redacted])はSFC群で1例として集計した

(5.3.5.1-1　表14.3.1-3改変)

付録表2.7.4.7-2　有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：108P-A301試験

Treatment Group	Drug-related*b Adverse Events																	
	KRP-108 N= 81									SFC N= 86								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class*a Preferred Term*a	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d
合計	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J Ver.20.0

*b：因果関係が否定できない:因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*c：発現件数

*d：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者(被験者識別コード108P-A301-[redacted])はSFC群で1例として集計した

(5.3.5.1-1　表14.3.1-4改変)

付録表2.7.4.7-3　有害事象の重症度別集計：108P-A302試験

	Adverse Events									Drug-related[*b] Adverse Events								
	KRP-108 N = 53									KRP-108 N = 53								
Severity of Adverse Events	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]
合計	31	77	58.5	23	48	43.4	0	0	0.0	5	5	9.4	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	4	5	7.5	2	2	3.8	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	3	4	5.7	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	22	44	41.5	22	39	41.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蜂巣炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	2	2	3.8	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	1	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	2	3	3.8	2	2	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
単純ヘルペス	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	1.9	12	13	22.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪囲炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	3	6	5.7	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0.0	2	2	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	1	1	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
マイコプラズマ性気管気管支炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	17	26	32.1	12	15	22.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
β溶血性レンサ球菌感染	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	4	4	7.5	2	2	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手首関節骨折	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	2	2	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-3　有害事象の重症度別集計：108P-A302試験

	Adverse Events									Drug-related[*b] Adverse Events								
	KRP-108 N = 53									KRP-108 N = 53								
Severity of Adverse Events	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]
臨床検査	3	3	5.7	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	5.7	0	0	0.0	0	0	0.0
コルチゾール減少	2	2	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
失神	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
亀頭包皮炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	16	20.8	4	4	7.5	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	5	9	9.4	4	4	7.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
運動誘発喘息	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	3	4	5.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	3	5.7	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
円形脱毛症	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏症	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J Ver.20.0

*b：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*c：発現件数

*d：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.2-1　表14.3.1-5改変)

付録表2 7 4 7-4　有害事象の重症度別集計：2504試験

	KRP-108 100/10 µg									フルチカゾン 100 µg									ベクロメタゾン 100 µg								
	N = 48									N = 48									N = 46								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	4	4	8 3	0	0	0 0	0	0	0 0	3	5	6 3	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	6 5	0	0	0 0	0	0	0 0
眼障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性結膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0
眼感染	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0
扁桃炎	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性上気道感染	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	2	2	4 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	2	2	4 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
怒り	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
落ち着きのなさ	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1　表3 3 2-5a引用)

付録表2 7 4 7-5　有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない) : 3506試験

	KRP-108 100/10 µg N = 168									フルチカゾン 100 µg N = 172									SFC 100/50 µg N = 169								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	27	46	16 1	13	13	7 7	1	1	0 6	35	49	20 3	21	27	12 2	2	2	1 2	29	54	17 2	10	11	5 9	0	0	0 0
眼障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0
眼瞼炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0
アレルギー性結膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	7	8	4 2	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
アフタ性潰瘍	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
齲歯	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
下痢	3	3	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
消化不良	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
小腸炎	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
胃炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
鼡径ヘルニア	1	2	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔内痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
無力症	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
発熱	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	22	29	13 1	11	11	6 5	1	1	0 6	29	38	16 9	19	21	11 0	1	1	0 6	27	38	16 0	8	8	4 7	0	0	0 0
気管支炎	2	2	1 2	0	0	0 0	1	1	0 6	1	1	0 6	1	1	0 6	0	0	0 0	2	3	1 2	2	2	1 2	0	0	0 0
結膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 6	1	1	0 6	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
インフルエンザ	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	1 7	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
喉頭炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	2	2	1 2	1	1	0 6	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0
鼻咽頭炎	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0	6	9	3 5	1	1	0 6	0	0	0 0	3	4	1 8	1	1	0 6	0	0	0 0
外耳炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
急性中耳炎	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	3	5	1 8	1	1	0 6	0	0	0 0	2	3	1 2	5	5	2 9	0	0	0 0	3	3	1 8	1	1	0 6	0	0	0 0
肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0
鼻炎	8	11	4 8	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	3	5	1 8	1	1	0 6	0	0	0 0
副鼻腔炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
扁桃炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
気管気管支炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上気道感染	2	3	1 2	1	1	0 6	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
水痘	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス感染	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性咽頭炎	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性上気道感染	1	1	0 6	1	1	0 6	0	0	0 0	6	8	3 5	3	3	1 7	0	0	0 0	7	7	4 1	1	1	0 6	0	0	0 0
歯感染	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
副鼻腔気管支炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭扁桃炎	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性気道感染	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0

付録表2 7 4 7-5　有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：3506試験

	KRP-108 100/10 μg N = 168									フルチカゾン 100 μg N = 172									SFC 100/50 μg N = 169					
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
気道感染	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	3	3	1 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性鼻炎	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
靭帯捻挫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
橈骨骨折	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
四肢損傷	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上肢骨折	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
体温上昇	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	1	2	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	1	2	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
失神	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
睡眠障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	3 0	1	1	0 6	0	0	0 0	4	5	2 3	2	3	1 2	0	0	0 0	4	4	2 4	1	2	0 6	0	0	0 0
カタル	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	2	2	1 2	1	1	0 6	0	0	0 0	3	3	1 7	1	1	0 6	0	0	0 0	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻閉	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0
湿性咳嗽	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	2	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻漏	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭の炎症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	1	2	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
異汗性湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1　表3 3 2-5b引用)

付録表2 7 4 7-6　有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：3506試験

	KRP-108 100/10 µg N = 168									フルチカゾン 100 µg N = 172									SFC 100/50 µg N = 169								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 2	1	2	0 6	0	0	0 0	1	2	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔内痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	1	2	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	1	2	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
睡眠障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 6	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1　表3 3 2-6b引用)

付録表2 7 4 7-7　有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 106									SFC 100/50 µg N = 105								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	21	27	19 8	11	17	10 4	0	0	0 0	18	24	17 1	11	16	10 5	0	0	0 0
眼障害	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性結膜炎	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	1	1	1 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
嘔吐	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
発熱	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
免疫系障害	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
食物アレルギー	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
季節性アレルギー	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	15	18	14 2	10	14	9 4	0	0	0 0	12	15	11 4	10	15	9 5	0	0	0 0
虫垂炎	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
気管支炎	1	1	0 9	5	8	4 7	0	0	0 0	2	3	1 9	1	2	1 0	0	0	0 0
結膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
インフルエンザ	1	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性喉頭炎	1	1	0 9	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
鼻咽頭炎	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	4	4	3 8	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	2	2	1 9	0	0	0 0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
鼻炎	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	1	1	1 0	0	0	0 0
副鼻腔炎	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
皮膚感染	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
扁桃炎	1	1	0 9	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0
レンサ球菌性扁桃炎	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
気管炎	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
気管気管支炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上気道感染	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性咽頭炎	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性上気道感染	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	3 8	1	1	1 0	0	0	0 0
ウイルス性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	1	1	1 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
節足動物刺傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	3 8	1	2	0 9	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

付録表2 7 4 7-7　有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 106									SFC 100/50 µg N = 105								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
アレルギー性鼻炎	1	1	0 9	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5 3 5 3-1　表3 3 2-5c引用)

付録表2 7 4 7-8　有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 106									SFC 100/50 µg N = 105								
Severity	Mild			Moderate			Severe			Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	1 9	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 0	1	1	1 0	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
口内炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	1	1	0 9	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
気管支炎	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1　表3 3 2-6c引用)

付録表2 7 4 7-9　有害事象の重症度別集計(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 208								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	70	111	33 7	28	31	13 5	5	5	2 4
血液およびリンパ系障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
鉄欠乏性貧血	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
眼障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0
アレルギー性結膜炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0
胃腸障害	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
大腸炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
胃炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
発熱	5	6	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
免疫系障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
季節性アレルギー	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	60	85	28 8	24	27	11 5	5	5	2 4
急性副鼻腔炎	1	1	0 5	1	1	0 5	0	0	0 0
虫垂炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 5
細気管支炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0
気管支炎	13	17	6 3	5	5	2 4	0	0	0 0
結膜炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
膀胱炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
耳感染	0	0	0 0	2	2	1 0	1	1	0 5
胃腸炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
インフルエンザ	8	8	3 8	0	0	0 0	0	0	0 0
喉頭炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻咽頭炎	6	6	2 9	1	1	0 5	0	0	0 0
口腔カンジダ症	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	14	16	6 7	4	4	1 9	0	0	0 0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 5
鼻炎	5	5	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
副鼻腔炎	0	0	0 0	4	4	1 9	0	0	0 0
扁桃炎	4	4	1 9	5	5	2 4	2	2	1 0
気管炎	1	2	0 5	1	1	0 5	0	0	0 0
上気道感染	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス感染	7	7	3 4	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性咽頭炎	1	1	0 5	1	1	0 5	0	0	0 0
ウイルス性上気道感染	6	7	2 9	2	2	1 0	0	0	0 0
気道感染	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ビリルビン増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
高トリグリセリド血症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
てんかん	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	3 4	2	2	1 0	0	0	0 0
喘息	2	2	1 0	2	2	1 0	0	0	0 0
咳嗽	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	2	2	1 0	1	1	0 5	0	0	0 0
発疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 5	1	1	0 5	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5 3 5 3-1　表3 3 2-5d引用)

付録表2 7 4 7-10　有害事象の重症度別集計(因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 µg N = 208								
Severity	Mild			Moderate			Severe		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	3	5	1 4	1	1	0 5	1	1	0 5
感染症および寄生虫症	3	5	1 4	1	1	0 5	1	1	0 5
口腔カンジダ症	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 5	1	1	0 5	0	0	0 0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 5
上気道感染	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1　表3 3 2-6d引用)

付録表2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A301試験

Item	Treatment Group	Day	n	Mean	SD	Min	Median	Max
WBC (/uL)	---	Day -14(Baseline)	87	7532.2	1917.7	3800	7400.0	14900
	KRP-108	Day 15	78	7610.3	2285.2	3200	7350.0	16000
		Discontinuation	3	9466.7	3213.0	6100	9800.0	12500
	SFC	Day 15	84	7822.6	2401.8	2500	7400.0	16300
		Discontinuation	2	5700.0	1979.9	4300	5700.0	7100
NEUT (%)	---	Day -14(Baseline)	87	48.86	8.50	28.7	48.10	68.9
	KRP-108	Day 15	78	51.01	8.93	31.0	51.15	74.3
		Discontinuation	3	63.90	13.68	49.7	65.00	77.0
	SFC	Day 15	84	51.67	10.81	29.7	51.00	90.1
		Discontinuation	2	40.55	6.01	36.3	40.55	44.8
LYMLE (%)	---	Day -14(Baseline)	87	39.44	7.67	23.6	39.60	60.3
	KRP-108	Day 15	78	37.92	8.20	14.6	37.00	61.4
		Discontinuation	3	26.80	9.20	16.8	28.70	34.9
	SFC	Day 15	84	36.98	9.54	5.5	37.75	59.9
		Discontinuation	2	44.50	5.94	40.3	44.50	48.7
MONOLE (%)	---	Day -14(Baseline)	87	5.40	1.36	2.6	5.30	9.3
	KRP-108	Day 15	78	5.46	1.49	2.1	5.40	13.4
		Discontinuation	3	5.87	1.76	4.8	4.90	7.9
	SFC	Day 15	84	5.62	1.70	2.7	5.25	13.0
		Discontinuation	2	7.40	0.42	7.1	7.40	7.7
EOSLE (%)	---	Day -14(Baseline)	87	5.76	4.70	0.3	4.70	25.6
	KRP-108	Day 15	78	5.10	3.58	0.3	4.50	21.0
		Discontinuation	3	3.03	3.44	1.0	1.10	7.0
	SFC	Day 15	84	5.16	3.70	0.0	4.05	16.5
		Discontinuation	2	6.90	0.28	6.7	6.90	7.1
BASOLE (%)	---	Day -14(Baseline)	87	0.55	0.35	0.2	0.50	2.0
	KRP-108	Day 15	78	0.51	0.30	0.1	0.50	1.9
		Discontinuation	3	0.40	0.10	0.3	0.40	0.5
	SFC	Day 15	84	0.56	0.36	0.1	0.50	2.5
		Discontinuation	2	0.65	0.07	0.6	0.65	0.7
RBC (10^4/uL)	---	Day -14(Baseline)	87	460.6	28.2	389	459.0	541
	KRP-108	Day 15	78	459.8	29.4	396	459.0	561
		Discontinuation	3	461.0	7.2	453	463.0	467
	SFC	Day 15	84	457.1	29.8	383	457.0	545
		Discontinuation	2	462.5	33.2	439	462.5	486
HGB (g/dL)	---	Day -14(Baseline)	87	12.76	0.84	9.9	12.80	15.6
	KRP-108	Day 15	78	12.72	0.83	10.6	12.75	15.4
		Discontinuation	3	12.77	0.23	12.5	12.90	12.9
	SFC	Day 15	84	12.68	0.85	9.6	12.70	15.4
		Discontinuation	2	12.55	0.35	12.3	12.55	12.8

付録表2.7.4.7-11　臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A301試験

Item	Treatment Group	Day	n	Mean	SD	Min	Median	Max
HCT (%)	---	Day -14(Baseline)	87	38.10	2.32	30.6	38.20	46.1
	KRP-108	Day 15	78	37.97	2.28	32.0	38.05	45.3
		Discontinuation	3	37.30	0.96	36.6	36.90	38.4
	SFC	Day 15	84	37.85	2.39	30.5	37.90	45.8
		Discontinuation	2	36.75	1.34	35.8	36.75	37.7
PLAT (10^4/uL)	---	Day -14(Baseline)	86	31.94	5.82	21.4	31.30	48.6
	KRP-108	Day 15	78	31.53	5.40	21.5	31.85	45.3
		Discontinuation	3	39.27	8.74	32.1	36.70	49.0
	SFC	Day 15	81	32.32	6.72	13.7	31.60	50.2
		Discontinuation	2	30.00	1.27	29.1	30.00	30.9
AST (U/L)	---	Baseline	86	25.6	5.2	14	25.0	48
	KRP-108	15	78	25.0	4.9	14	25.0	46
		Discontinuation	3	27.0	2.6	24	28.0	29
	SFC	15	85	25.6	5.7	10	25.0	47
		Discontinuation	2	26.0	4.2	23	26.0	29
ALT (U/L)	---	Day -14(Baseline)	87	13.9	4.3	8	13.0	32
	KRP-108	Day 15	78	13.5	3.5	6	13.0	25
		Discontinuation	3	22.0	12.3	13	17.0	36
	SFC	Day 15	85	14.3	4.9	5	14.0	37
		Discontinuation	2	13.5	2.1	12	13.5	15
ALP (U/L)	---	Day -14(Baseline)	86	786.9	251.6	286	754.5	1750
	KRP-108	Day 15	78	757.2	250.4	319	734.5	1717
		Discontinuation	3	700.0	252.8	409	825.0	866
	SFC	Day 15	85	760.2	251.5	270	709.0	1646
		Discontinuation	2	599.5	177.5	474	599.5	725
LDH (U/L)	---	Day -14(Baseline)	86	227.9	38.0	124	227.0	305
	KRP-108	Day 15	78	220.1	37.4	125	225.5	318
		Discontinuation	3	225.7	24.9	207	216.0	254
	SFC	Day 15	85	224.6	42.3	105	223.0	422
		Discontinuation	2	238.5	3.5	236	238.5	241
BILI (mg/dL)	---	Day -14(Baseline)	87	0.36	0.15	0.1	0.30	0.9
	KRP-108	Day 15	78	0.36	0.16	0.2	0.30	1.3
		Discontinuation	3	0.40	0.17	0.3	0.30	0.6
	SFC	Day 15	85	0.37	0.16	0.2	0.30	1.1
		Discontinuation	2	0.30	0.00	0.3	0.30	0.3
UREAN (mg/dL)	---	Day -14(Baseline)	87	13.99	3.07	7.2	13.60	20.8
	KRP-108	Day 15	78	13.90	2.95	8.1	14.15	20.7
		Discontinuation	3	16.30	6.98	8.8	17.50	22.6
	SFC	Day 15	85	14.47	3.44	8.3	13.80	30.2
		Discontinuation	2	13.50	1.84	12.2	13.50	14.8
CREAT (mg/dL)	---	Day -14(Baseline)	87	0.402	0.094	0.26	0.390	0.71
	KRP-108	Day 15	78	0.414	0.090	0.28	0.400	0.75
		Discontinuation	3	0.447	0.025	0.42	0.450	0.47
	SFC	Day 15	85	0.414	0.095	0.26	0.400	0.72
		Discontinuation	2	0.310	0.099	0.24	0.310	0.38

付録表2.7.4.7-11　臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A301試験

Item	Treatment Group	Day	n	Mean	SD	Min	Median	Max
URATE (mg/dL)	---	Day -14(Baseline)	87	4.13	0.96	2.2	4.10	7.2
	KRP-108	Day 15	78	4.21	0.95	2.5	4.00	7.6
		Discontinuation	3	4.70	0.46	4.2	4.80	5.1
	SFC	Day 15	85	4.30	1.13	2.7	4.20	10.2
		Discontinuation	2	3.25	0.21	3.1	3.25	3.4
SODIUM (mEq/L)	---	Day -14(Baseline)	87	140.9	1.4	138	141.0	146
	KRP-108	Day 15	78	140.6	1.3	138	141.0	143
		Discontinuation	3	140.3	1.5	139	140.0	142
	SFC	Day 15	85	140.8	1.4	137	141.0	145
		Discontinuation	2	140.5	0.7	140	140.5	141
K (mEq/L)	---	Day -14(Baseline)	86	4.05	0.33	3.3	4.00	5.8
	KRP-108	Day 15	78	4.12	0.29	3.7	4.00	5.0
		Discontinuation	3	4.17	0.12	4.1	4.10	4.3
	SFC	Day 15	85	4.11	0.36	3.5	4.00	5.5
		Discontinuation	2	3.85	0.21	3.7	3.85	4.0
CL (mEq/L)	---	Day -14(Baseline)	87	104.2	2.3	99	104.0	110
	KRP-108	Day 15	78	103.8	2.3	100	104.0	110
		Discontinuation	3	102.3	1.2	101	103.0	103
	SFC	Day 15	85	103.8	2.5	94	104.0	109
		Discontinuation	2	104.5	0.7	104	104.5	105
PH (-)	---	Day -14(Baseline)	87	6.64	0.78	5.5	6.50	8.5
	KRP-108	Day 15	78	6.60	0.76	5.0	6.50	8.0
		Discontinuation	3	6.17	0.58	5.5	6.50	6.5
	SFC	Day 15	85	6.51	0.77	5.0	6.50	8.0
		Discontinuation	2	7.50	0.00	7.5	7.50	7.5
SPGRAV (-)	---	Day -14(Baseline)	87	1.0224	0.0080	1.006	1.0240	1.038
	KRP-108	Day 15	78	1.0223	0.0082	1.002	1.0220	1.036
		Discontinuation	3	1.0273	0.0083	1.018	1.0300	1.034
	SFC	Day 15	85	1.0223	0.0087	1.002	1.0250	1.039
		Discontinuation	2	1.0180	0.0141	1.008	1.0180	1.028

Day 15 : 各治療期の終了日
(5.3.5.1-1　表14.3.5-1改変)

付録表2.7.4.7-12　臨床検査値の要約統計量の推移(定性)：108P-A301試験

Item	Treatment Group	Day	n	Value				
				-	-+	1+	2+	3+
UPROT	---	Day -14(Baseline)	87	64	22	1	0	0
	KRP-108	Day 15	78	55	20	3	0	0
		Discontinuation	3	2	1	0	0	0
	SFC	Day 15	85	61	20	4	0	0
		Discontinuation	2	1	1	0	0	0
UGLUC	---	Day -14(Baseline)	87	87	0	0	0	0
	KRP-108	Day 15	78	78	0	0	0	0
		Discontinuation	3	3	0	0	0	0
	SFC	Day 15	85	85	0	0	0	0
		Discontinuation	2	2	0	0	0	0
OCCBLD	---	Day -14(Baseline)	87	81	5	0	0	1
	KRP-108	Day 15	78	73	1	2	0	2
		Discontinuation	3	3	0	0	0	0
	SFC	Day 15	85	81	0	2	1	1
		Discontinuation	2	2	0	0	0	0
KETONES	---	Day -14(Baseline)	87	87	0	0	0	0
	KRP-108	Day 15	78	78	0	0	0	0
		Discontinuation	3	2	0	1	0	0
	SFC	Day 15	85	82	0	0	0	3
		Discontinuation	2	2	0	0	0	0
UBILI	---	Day -14(Baseline)	87	87	---	0	0	0
	KRP-108	Day 15	78	78	---	0	0	0
		Discontinuation	3	3	---	0	0	0
	SFC	Day 15	85	85	---	0	0	0
		Discontinuation	2	2	---	0	0	0
UROBIL	---	Day -14(Baseline)	87	---	86	1	0	0
	KRP-108	Day 15	78	---	77	1	0	0
		Discontinuation	3	---	3	0	0	0
	SFC	Day 15	85	---	85	0	0	0
		Discontinuation	2	---	2	0	0	0

Day 15 : 各治療期の終了日
(5.3.5.1-1　表14.3.5-2改変)

付録表2.7.4.7-13　臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A302試験

Item	Treatment	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
WBC (/uL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	6556.6	1656.9	4600	6200.0	11000
		Week 12	52	6528.8	1615.4	3900	6300.0	11600
		Week 24	52	6463.5	1705.7	4000	6350.0	10900
		Discontinuation	1	8800.0	.	8800	8800.0	8800
		EOT	53	6507.5	1719.4	4000	6400.0	10900
NEUTLE (%)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	46.98	9.19	26.1	45.40	68.5
		Week 12	52	47.83	9.46	28.1	46.80	68.1
		Week 24	52	49.45	9.00	28.1	49.85	73.1
		Discontinuation	1	53.30	.	53.3	53.30	53.3
		EOT	53	49.52	8.93	28.1	49.90	73.1
LYMLE (%)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	39.96	9.52	23.7	40.90	60.1
		Week 12	52	38.97	9.49	18.2	40.25	58.9
		Week 24	52	38.72	8.97	17.6	39.50	58.8
		Discontinuation	1	38.40	.	38.4	38.40	38.4
		EOT	53	38.72	8.88	17.6	39.40	58.8
MONOLE (%)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	5.49	1.73	3.1	5.10	13.5
		Week 12	52	5.50	1.17	3.2	5.45	9.2
		Week 24	52	5.81	1.65	3.3	5.70	10.3
		Discontinuation	1	4.30	.	4.3	4.30	4.3
		EOT	53	5.78	1.64	3.3	5.70	10.3
EOSLE (%)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	6.99	4.59	0.7	6.20	21.5
		Week 12	52	7.14	5.29	0.9	6.10	25.7
		Week 24	52	5.41	3.26	0.8	4.65	13.3
		Discontinuation	1	3.50	.	3.5	3.50	3.5
		EOT	53	5.38	3.24	0.8	4.60	13.3

付録表2.7.4.7-13　臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A302試験

Item	Treatment	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
BASOLE (%)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	0.58	0.35	0.1	0.50	1.6
		Week 12	52	0.56	0.29	0.1	0.50	1.2
		Week 24	52	0.60	0.35	0.1	0.60	1.6
		Discontinuation	1	0.50	.	0.5	0.50	0.5
		EOT	53	0.60	0.34	0.1	0.60	1.6
RBC (10^4/uL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	478.2	26.1	410	479.0	529
		Week 12	52	480.1	27.0	385	479.5	533
		Week 24	52	478.5	27.0	414	483.5	523
		Discontinuation	1	447.0	.	447	447.0	447
		EOT	53	477.9	27.1	414	483.0	523
HGB (g/dL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	13.39	0.87	11.7	13.30	15.5
		Week 12	52	13.51	0.90	11.9	13.40	16.4
		Week 24	52	13.32	0.96	11.1	13.25	16.0
		Discontinuation	1	12.70	.	12.7	12.70	12.7
		EOT	53	13.31	0.95	11.1	13.20	16.0
HCT (%)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	40.12	2.38	35.1	40.10	44.8
		Week 12	52	40.31	2.36	33.9	40.45	46.4
		Week 24	52	40.19	2.46	34.8	40.25	45.7
		Discontinuation	1	37.70	.	37.7	37.70	37.7
		EOT	53	40.14	2.46	34.8	40.10	45.7
PLAT (10^4/uL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	30.91	5.92	20.0	29.50	45.5
		Week 12	51	31.86	6.72	20.4	30.50	53.2
		Week 24	51	31.04	7.24	17.8	30.40	55.7
		Discontinuation	1	35.70	.	35.7	35.70	35.7
		EOT	52	31.13	7.20	17.8	30.45	55.7

付録表2.7.4.7-13　臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A302試験

Item	Treatment	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
AST (U/L)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	24.6	5.3	11	25.0	44
		Week 12	52	23.8	5.0	11	23.0	35
		Week 24	52	22.7	4.4	13	23.0	34
		Discontinuation	1	20.0	.	20	20.0	20
		EOT	53	22.6	4.3	13	23.0	34
ALT (U/L)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	17.5	9.2	8	16.0	58
		Week 12	52	14.4	3.9	7	14.0	25
		Week 24	52	13.8	3.5	7	13.0	22
		Discontinuation	1	11.0	.	11	11.0	11
		EOT	53	13.8	3.5	7	13.0	22
ALP (U/L)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	792.1	214.0	210	789.0	1424
		Week 12	52	784.3	196.0	196	759.0	1273
		Week 24	52	763.1	200.7	215	785.5	1144
		Discontinuation	1	913.0	.	913	913.0	913
		EOT	53	765.9	199.8	215	786.0	1144
LDH (U/L)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	211.6	30.8	140	211.0	308
		Week 12	52	218.1	32.6	150	219.0	304
		Week 24	52	215.6	36.1	145	211.0	324
		Discontinuation	1	232.0	.	232	232.0	232
		EOT	53	215.9	35.8	145	213.0	324
BILI (mg/dL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	0.44	0.18	0.2	0.40	1.1
		Week 12	52	0.43	0.16	0.2	0.40	0.9
		Week 24	52	0.43	0.18	0.2	0.40	0.9
		Discontinuation	1	0.20	.	0.2	0.20	0.2
		EOT	53	0.43	0.18	0.2	0.40	0.9

付録表2.7.4.7-13　臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A302試験

Item	Treatment	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
UREAN (mg/dL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	12.09	3.03	5.6	12.00	20.5
		Week 12	52	11.91	2.48	7.3	11.70	17.6
		Week 24	52	12.34	2.74	6.5	12.75	18.2
		Discontinuation	1	15.50	.	15.5	15.50	15.5
		EOT	53	12.40	2.75	6.5	12.80	18.2
CREAT (mg/dL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	0.392	0.078	0.22	0.380	0.63
		Week 12	52	0.398	0.087	0.23	0.385	0.69
		Week 24	52	0.407	0.096	0.22	0.390	0.73
		Discontinuation	1	0.350	.	0.35	0.350	0.35
		EOT	53	0.405	0.096	0.22	0.390	0.73
URATE (mg/dL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	4.19	1.13	2.4	4.00	8.8
		Week 12	52	4.07	1.19	2.4	3.95	9.4
		Week 24	52	4.13	1.16	2.4	4.05	8.9
		Discontinuation	1	4.50	.	4.5	4.50	4.5
		EOT	53	4.13	1.15	2.4	4.10	8.9
SODIUM (mEq/L)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	141.2	1.4	137	141.0	144
		Week 12	52	140.9	1.2	137	141.0	144
		Week 24	52	141.2	1.5	138	141.0	144
		Discontinuation	1	140.0	.	140	140.0	140
		EOT	53	141.1	1.5	138	141.0	144
K (mEq/L)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	4.11	0.29	3.4	4.10	5.0
		Week 12	52	4.19	0.27	3.7	4.20	4.8
		Week 24	52	4.17	0.20	3.8	4.20	4.7
		Discontinuation	1	4.10	.	4.1	4.10	4.1
		EOT	53	4.17	0.19	3.8	4.20	4.7

付録表2.7.4.7-13　臨床検査値の要約統計量の推移(定量)：108P-A302試験

Item	Treatment	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL (mEq/L)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	105.4	2.0	102	105.0	110
		Week 12	52	104.9	1.9	99	105.0	110
		Week 24	52	105.2	2.0	100	105.0	109
		Discontinuation	1	106.0	.	106	106.0	106
		EOT	53	105.2	2.0	100	105.0	109
Cortisol (μg/dL)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	6.546	3.506	2.23	5.630	18.00
		Week 12	52	6.366	3.205	2.05	5.700	15.50
		Week 24	52	6.917	4.077	1.61	6.025	22.00
		Discontinuation	1	1.910	.	1.91	1.910	1.91
		EOT	53	6.822	4.096	1.61	6.010	22.00
PH (-)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	6.53	0.88	5.5	6.50	8.5
		Week 12	52	6.41	0.81	5.5	6.00	8.0
		Week 24	52	6.34	0.70	5.5	6.00	8.0
		Discontinuation	1	6.50	.	6.5	6.50	6.5
		EOT	53	6.34	0.69	5.5	6.00	8.0
SPGRAV (-)	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	1.0220	0.0076	1.004	1.0230	1.035
		Week 12	52	1.0219	0.0064	1.009	1.0230	1.037
		Week 24	52	1.0226	0.0051	1.010	1.0230	1.032
		Discontinuation	1	1.0210	.	1.021	1.0210	1.021
		EOT	53	1.0226	0.0050	1.010	1.0230	1.032

(5.3.5.2-1　表14.3.5-1改変)

付録表2.7.4.7-14　臨床検査値の要約統計量の推移(定性)：108P-A302試験

Item	Treatment	Analysis Visit	n	Value				
				-	-+	1+	2+	3+
UPROT	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	40	10	3	0	0
		Week 12	52	44	7	0	1	0
		Week 24	52	36	14	0	2	0
		Discontinuation	1	1	0	0	0	0
		EOT	53	37	14	0	2	0
UGLUC	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	53	0	0	0	0
		Week 12	52	52	0	0	0	0
		Week 24	52	51	1	0	0	0
		Discontinuation	1	1	0	0	0	0
		EOT	53	52	1	0	0	0
OCCBLD	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	53	0	0	0	0
		Week 12	52	51	1	0	0	0
		Week 24	52	52	0	0	0	0
		Discontinuation	1	1	0	0	0	0
		EOT	53	53	0	0	0	0
KETONES	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	50	0	1	1	1
		Week 12	52	52	0	0	0	0
		Week 24	52	52	0	0	0	0
		Discontinuation	1	1	0	0	0	0
		EOT	53	53	0	0	0	0
UBILI	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	53	---	0	0	0
		Week 12	52	52	---	0	0	0
		Week 24	52	52	---	0	0	0
		Discontinuation	1	1	---	0	0	0
		EOT	53	53	---	0	0	0
UROBIL	KRP-108	Week 0 (Baseline)	53	---	53	0	0	0
		Week 12	52	---	52	0	0	0
		Week 24	52	---	52	0	0	0
		Discontinuation	1	---	1	0	0	0
		EOT	53	---	53	0	0	0

(5.3.5.2-1　表14.3.5-2改変)

付録表2.7.4.7-15 臨床検査値の要約統計量の推移：3506試験

Item	Treatment Group	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
WBC (10^9/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	7.29	2.372	2.8	7.00	18.3
		Week 12	156	7.38	2.366	3.7	7.10	19.5
		End of Study	162	7.35	2.346	3.7	7.10	19.5
	Fluticasone (N=172)	Baseline	170	7.14	1.998	3.3	6.90	15.8
		Week 12	149	7.19	2.063	3.7	7.00	17.0
		End of Study	159	7.15	2.070	3.7	6.90	17.0
	Seretide (N=169)	Baseline	169	7.40	2.388	2.8	6.90	14.9
		Week 12	147	7.03	2.011	3.3	6.60	15.4
		End of Study	154	7.03	2.001	3.3	6.60	15.4
NEUT (%)	FlutiForm (N=168)	Baseline	164	50.0	10.74	23	50.0	88
		Week 12	155	50.0	11.13	20	50.0	85
		End of Study	161	49.9	11.04	20	49.0	85
	Fluticasone (N=172)	Baseline	167	47.5	10.69	15	46.0	78
		Week 12	146	48.3	9.96	26	48.0	87
		End of Study	156	48.4	9.91	26	48.0	87
	Seretide (N=169)	Baseline	167	49.2	10.96	19	49.0	74
		Week 12	146	48.8	10.44	16	49.0	76
		End of Study	152	48.9	10.38	16	49.0	76
LYMLE (%)	FlutiForm (N=168)	Baseline	164	38.1	9.23	10	38.0	63
		Week 12	155	36.9	9.46	10	37.0	59
		End of Study	161	37.0	9.55	10	37.0	59
	Fluticasone (N=172)	Baseline	167	40.4	9.52	15	40.0	72
		Week 12	146	39.4	9.07	5	39.5	63
		End of Study	156	39.3	9.23	5	39.0	63
	Seretide (N=169)	Baseline	167	37.5	8.61	17	37.0	62
		Week 12	146	37.8	9.28	15	37.0	69
		End of Study	152	37.8	9.25	15	37.0	69
MONOLE (%)	FlutiForm (N=168)	Baseline	164	6.3	2.26	1	6.0	13
		Week 12	155	6.8	2.58	2	6.0	18
		End of Study	161	6.8	2.54	2	6.0	18
	Fluticasone (N=172)	Baseline	167	6.7	2.49	0	6.0	18
		Week 12	146	6.4	2.28	0	6.0	14
		End of Study	156	6.4	2.29	0	6.0	14
	Seretide (N=169)	Baseline	167	6.8	2.49	1	7.0	14
		Week 12	146	6.8	2.17	1	7.0	13
		End of Study	152	6.8	2.16	1	7.0	13
EOSLE (%)	FlutiForm (N=168)	Baseline	164	5.5	4.59	0	4.0	27
		Week 12	155	6.1	4.56	0	5.0	23
		End of Study	161	6.0	4.52	0	5.0	23
	Fluticasone (N=172)	Baseline	167	5.2	4.12	0	4.0	18
		Week 12	146	5.7	4.68	0	4.0	32
		End of Study	156	5.6	4.60	0	4.0	32
	Seretide (N=169)	Baseline	167	6.4	5.24	0	5.0	25
		Week 12	146	6.4	4.60	0	5.0	22
		End of Study	152	6.3	4.57	0	5.0	22
BASOLE (%)	FlutiForm (N=168)	Baseline	164	0.3	0.46	0	0.0	1
		Week 12	155	0.4	0.59	0	0.0	4
		End of Study	161	0.4	0.59	0	0.0	4
	Fluticasone (N=172)	Baseline	167	0.3	0.48	0	0.0	2
		Week 12	146	0.3	0.45	0	0.0	1
		End of Study	156	0.3	0.45	0	0.0	1
	Seretide (N=169)	Baseline	167	0.3	0.47	0	0.0	2
		Week 12	146	0.3	0.47	0	0.0	2
		End of Study	152	0.3	0.49	0	0.0	2

付録表2.7.4.7-15 臨床検査値の要約統計量の推移：3506試験

Item	Treatment Group	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
RBC (10^12/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	4.620	0.4302	3.90	4.610	5.96
		Week 12	156	4.676	0.3303	3.94	4.635	6.05
		End of Study	162	4.669	0.3316	3.94	4.630	6.05
	Fluticasone (N=172)	Baseline	170	4.630	0.3294	3.71	4.625	5.47
		Week 12	149	4.657	0.3277	3.28	4.680	5.81
		End of Study	159	4.663	0.3327	3.28	4.680	5.81
	Seretide (N=169)	Baseline	169	4.644	0.3224	3.69	4.640	5.57
		Week 12	148	4.668	0.3324	3.08	4.640	5.46
		End of Study	155	4.665	0.3295	3.08	4.640	5.46
HGB (g/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	130.5	8.77	108	130.0	152
		Week 12	156	131.1	8.46	110	131.0	163
		End of Study	162	131.1	8.62	110	131.0	163
	Fluticasone (N=172)	Baseline	170	130.3	9.23	104	130.0	154
		Week 12	149	131.0	8.21	111	131.0	149
		End of Study	159	131.1	8.26	111	131.0	149
	Seretide (N=169)	Baseline	169	131.1	7.48	114	131.0	158
		Week 12	148	130.8	8.31	91	131.0	148
		End of Study	155	130.9	8.33	91	131.0	148
HCT (L/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	0.399	0.0260	0.33	0.400	0.46
		Week 12	156	0.403	0.0244	0.35	0.400	0.49
		End of Study	162	0.403	0.0250	0.35	0.400	0.49
	Fluticasone (N=172)	Baseline	170	0.399	0.0274	0.33	0.400	0.48
		Week 12	149	0.401	0.0237	0.34	0.400	0.46
		End of Study	159	0.402	0.0244	0.34	0.400	0.46
	Seretide (N=169)	Baseline	169	0.401	0.0242	0.34	0.400	0.48
		Week 12	148	0.401	0.0253	0.27	0.400	0.45
		End of Study	155	0.401	0.0251	0.27	0.400	0.45
PLAT (10^9/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	288.1	64.85	78	285.0	451
		Week 12	156	293.3	68.90	138	281.5	480
		End of Study	162	291.3	69.21	138	278.5	480
	Fluticasone (N=172)	Baseline	170	300.1	75.73	114	297.0	714
		Week 12	148	290.0	66.90	137	285.0	495
		End of Study	158	289.6	67.01	137	284.5	495
	Seretide (N=169)	Baseline	168	293.1	70.31	118	288.0	665
		Week 12	146	293.6	63.86	51	284.5	474
		End of Study	153	294.1	63.60	51	285.0	474
AST (IU/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	24.7	6.45	12	24.0	73
		Week 12	154	25.1	13.09	14	23.5	168
		End of Study	160	24.9	12.87	14	23.0	168
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	26.2	8.00	13	25.0	73
		Week 12	153	26.0	8.17	13	25.0	78
		End of Study	163	25.9	7.99	13	25.0	78
	Seretide (N=169)	Baseline	169	25.2	5.89	14	25.0	72
		Week 12	152	25.6	7.39	10	25.0	71
		End of Study	159	25.6	7.35	10	25.0	71
ALT (IU/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	14.5	4.69	5	14.0	35
		Week 12	155	16.4	17.50	6	14.0	224
		End of Study	161	16.3	17.19	6	14.0	224
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	16.0	7.16	6	14.0	55
		Week 12	154	16.1	7.38	4	14.0	56
		End of Study	164	16.0	7.25	4	14.0	56
	Seretide (N=169)	Baseline	169	15.4	6.25	6	14.0	56
		Week 12	154	16.7	9.75	4	14.0	104
		End of Study	161	16.7	9.74	4	14.0	104

付録表2.7.4.7-15 臨床検査値の要約統計量の推移：3506試験

Item	Treatment Group	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
ALP (IU/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	213.4	51.47	104	206.0	366
		Week 12	155	216.2	57.74	50	214.0	375
		End of Study	161	213.3	59.65	39	213.0	375
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	211.8	49.13	79	209.0	352
		Week 12	153	218.1	64.03	47	219.0	641
		End of Study	163	217.1	64.16	47	219.0	641
	Seretide (N=169)	Baseline	169	210.5	53.44	33	203.0	354
		Week 12	154	215.6	50.76	33	213.0	372
		End of Study	161	215.3	50.29	33	213.0	372
UREAN (mmol urea/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	4.20	1.010	2.1	3.90	7.1
		Week 12	153	4.26	1.073	1.8	4.30	7.1
		End of Study	159	4.29	1.086	1.8	4.30	7.1
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	4.29	1.039	1.4	4.30	8.2
		Week 12	154	4.34	1.051	1.8	4.30	7.5
		End of Study	164	4.33	1.075	0.7	4.30	7.5
	Seretide (N=169)	Baseline	169	4.39	1.037	2.1	4.30	7.5
		Week 12	152	4.35	0.938	2.5	4.30	7.9
		End of Study	159	4.35	0.931	2.5	4.30	7.9
CREAT (umol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	41.4	7.77	25	41.0	91
		Week 12	153	42.8	7.76	27	42.0	80
		End of Study	159	43.4	8.89	27	42.0	95
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	40.4	7.95	24	40.0	89
		Week 12	153	42.4	8.23	24	42.0	86
		End of Study	163	42.4	8.27	24	42.0	86
	Seretide (N=169)	Baseline	169	42.8	8.10	27	42.0	86
		Week 12	152	43.3	7.31	27	43.0	70
		End of Study	159	43.3	7.37	27	43.0	70
SODIUM (mmol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	141.3	1.78	137	141.0	146
		Week 12	154	140.9	1.88	136	141.0	147
		End of Study	160	141.0	1.90	136	141.0	147
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	140.9	1.80	137	141.0	146
		Week 12	154	141.2	1.74	136	141.0	148
		End of Study	164	141.1	1.77	136	141.0	148
	Seretide (N=169)	Baseline	169	141.2	1.80	136	141.0	146
		Week 12	154	140.6	1.84	135	141.0	146
		End of Study	161	140.7	1.84	135	141.0	146
K (mmol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	4.38	0.389	3.1	4.40	5.8
		Week 12	154	4.49	0.368	3.6	4.45	6.3
		End of Study	160	4.48	0.364	3.6	4.40	6.3
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	4.36	0.408	3.6	4.30	6.3
		Week 12	154	4.47	0.348	3.6	4.40	5.8
		End of Study	164	4.47	0.342	3.6	4.40	5.8
	Seretide (N=169)	Baseline	169	4.42	0.412	3.3	4.40	5.8
		Week 12	154	4.50	0.372	3.6	4.45	5.6
		End of Study	161	4.51	0.373	3.6	4.50	5.6
CL (mmol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	103.2	2.01	97	103.0	110
		Week 12	154	102.8	2.03	98	103.0	109
		End of Study	160	102.9	2.03	98	103.0	109
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	103.0	1.98	98	103.0	108
		Week 12	154	103.3	1.95	95	104.0	109
		End of Study	164	103.2	2.07	95	104.0	109
	Seretide (N=169)	Baseline	169	103.3	2.12	97	103.0	113
		Week 12	154	103.1	2.27	95	103.0	109
		End of Study	161	103.0	2.26	95	103.0	109

付録表2.7.4.7-15 臨床検査値の要約統計量の推移：3506試験

Item	Treatment Group	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Bicarbonate (mmol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	21.8	1.84	17	22.0	27
		Week 12	153	22.3	2.12	17	22.0	27
		End of Study	159	22.3	2.17	17	22.0	28
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	21.8	1.73	18	22.0	28
		Week 12	153	22.2	2.11	16	22.0	28
		End of Study	163	22.2	2.09	16	22.0	28
	Seretide (N=169)	Baseline	168	21.9	1.65	17	22.0	27
		Week 12	152	22.1	1.78	17	22.0	26
		End of Study	159	22.1	1.77	17	22.0	26
T-Bil (umol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	7.3	4.26	<2	7.0	31
		Week 12	154	7.2	4.51	2	7.0	26
		End of Study	160	7.2	4.44	2	7.0	26
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	6.9	3.63	2	7.0	29
		Week 12	154	6.8	3.60	2	7.0	22
		End of Study	164	6.9	3.79	2	7.0	22
	Seretide (N=169)	Baseline	169	7.1	3.74	2	7.0	27
		Week 12	153	6.5	3.00	<2	5.0	17
		End of Study	160	6.4	2.98	<2	5.0	17
D-Bil (umol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	2.9	0.98	<2	2.9	9
		Week 12	153	3.2	1.07	<2	2.9	9
		End of Study	159	3.2	1.05	<2	2.9	9
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	2.8	0.77	<2	2.9	9
		Week 12	154	3.0	0.60	2	2.9	7
		End of Study	164	3.1	0.68	<2	2.9	7
	Seretide (N=169)	Baseline	168	2.9	0.96	<2	2.9	9
		Week 12	153	2.9	0.35	<2	2.9	5
		End of Study	160	2.9	0.35	<2	2.9	5
Glucose (mmol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	167	4.92	0.682	3.3	4.80	7.5
		Week 12	154	4.82	0.727	2.4	4.80	9.9
		End of Study	160	4.83	0.722	2.4	4.85	9.9
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	5.02	0.654	3.0	4.90	7.2
		Week 12	153	4.91	0.632	2.6	4.90	7.4
		End of Study	163	4.92	0.631	2.6	4.90	7.4
	Seretide (N=169)	Baseline	169	4.97	0.671	3.4	4.90	8.4
		Week 12	151	4.89	0.573	2.7	4.90	7.2
		End of Study	158	4.89	0.568	2.7	4.90	7.2
PH (-)	FlutiForm (N=168)	Baseline	166	6.37	0.618	5.0	6.50	8.0
		Week 12	158	6.44	0.578	5.5	6.50	8.0
		End of Study	164	6.45	0.581	5.5	6.50	8.0
	Fluticasone (N=172)	Baseline	171	6.40	0.648	5.0	6.00	8.0
		Week 12	151	6.39	0.602	5.0	6.00	8.5
		End of Study	160	6.38	0.597	5.0	6.00	8.5
	Seretide (N=169)	Baseline	168	6.37	0.596	5.5	6.00	8.0
		Week 12	152	6.38	0.586	5.0	6.50	8.0
		End of Study	159	6.39	0.586	5.0	6.50	8.0
SPGRAV (-)	FlutiForm (N=168)	Baseline	166	1.0208	0.00682	1.005	1.0200	1.030
		Week 12	158	1.0217	0.00622	1.005	1.0225	1.030
		End of Study	164	1.0216	0.00619	1.005	1.0200	1.030
	Fluticasone (N=172)	Baseline	171	1.0221	0.00688	1.005	1.0250	1.030
		Week 12	151	1.0219	0.00670	1.005	1.0250	1.030
		End of Study	160	1.0219	0.00678	1.005	1.0250	1.030
	Seretide (N=169)	Baseline	168	1.0206	0.00684	1.005	1.0200	1.030
		Week 12	152	1.0212	0.00671	1.005	1.0200	>1.030
		End of Study	159	1.0212	0.00670	1.005	1.0200	>1.030

付録表2.7.4.7-15　臨床検査値の要約統計量の推移：3506試験

Item	Treatment Group	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Free Cortisol (nmol/L)	FlutiForm (N=168)	Baseline	156	75.13	61.895	5.5	60.70	339.5
		Week 12	148	87.69	90.583	5.5	60.70	828.0
		End of Study	155	87.52	89.511	5.5	60.70	828.0
	Fluticasone (N=172)	Baseline	156	74.95	70.075	2.7	55.20	455.4
		Week 12	149	99.66	113.625	5.5	69.00	941.2
		End of Study	155	99.54	112.259	5.5	69.00	941.2
	Seretide (N=169)	Baseline	150	83.30	70.912	5.5	63.50	494.0
		Week 12	142	116.40	142.972	5.5	66.20	1062.6
		End of Study	146	115.29	141.183	5.5	66.20	1062.6
Urine 12Hr Free Cortisol (nmol/12h)	FlutiForm (N=168)	Baseline	155	33.79	29.497	<4.1	23.50	171.7
		Week 12	147	39.01	38.296	<2.8	25.70	248.4
		End of Study	154	39.64	39.852	<2.8	25.90	248.4
	Fluticasone (N=172)	Baseline	155	31.50	29.026	3.6	21.50	191.3
		Week 12	148	38.87	51.080	<2.8	24.15	470.6
		End of Study	154	38.66	50.344	<2.8	24.15	470.6
	Seretide (N=169)	Baseline	147	37.42	33.333	3.0	27.00	209.2
		Week 12	140	51.90	65.158	2.8	28.20	372.0
		End of Study	144	51.22	64.370	2.8	28.20	372.0
Urine 12Hr Coll. Volume (mL)	FlutiForm (N=168)	Baseline	166	471.4	228.30	150	445.0	1400
		Week 12	157	459.4	207.85	100	440.0	1000
		End of Study	164	461.9	206.64	100	445.0	1000
	Fluticasone (N=172)	Baseline	171	460.8	290.78	50	400.0	2700
		Week 12	157	418.5	260.45	100	350.0	2200
		End of Study	165	415.4	256.70	100	350.0	2200
	Seretide (N=169)	Baseline	169	479.1	235.66	100	420.0	1600
		Week 12	157	453.3	217.81	100	450.0	1600
		End of Study	161	451.6	215.87	100	450.0	1600
U-Cortisol creatinine corr (nmol/mmol Creatinine)	FlutiForm (N=168)	Baseline	152	10.86	9.497	1.0	7.50	58.9
		Week 12	146	11.68	11.052	0.9	8.15	73.0
		End of Study	153	11.62	10.897	0.9	8.20	73.0
	Fluticasone (N=172)	Baseline	152	10.33	9.334	0.9	7.50	58.6
		Week 12	144	12.44	13.309	1.4	8.20	94.4
		End of Study	150	12.51	13.238	1.4	8.20	94.4
	Seretide (N=169)	Baseline	147	10.50	8.067	2.2	8.40	64.8
		Week 12	140	13.98	15.205	1.4	8.50	91.0
		End of Study	144	13.84	15.019	1.4	8.65	91.0

(5.3.5.1-3　Table 14.3.3.1.1改変)

付録表2.7.4.7-16　臨床検査値の要約統計量の推移：3502 Core 試験

Item	Treatment Group	Day	n	Mean	SD	Min	Median	Max
WBC (10^9/L)	KRP-108	Screening	105	7.32	2.026	4.1	7.00	15.3
		Day 84	105	7.04	1.619	3.7	6.80	12.2
	SFC	Screening	105	7.42	2.020	3.7	7.00	14.7
		Day 84	103	7.36	1.713	3.9	7.10	13.2
NEUT (%)	KRP-108	Screening	105	50.4	10.22	24	50.0	76
		Day 84	104	50.2	10.41	16	49.5	75
	SFC	Screening	104	51.7	8.23	33	51.0	73
		Day 84	103	52.6	9.43	31	53.0	74
LYMLE (%)	KRP-108	Screening	105	37.8	8.57	17	38.0	60
		Day 84	104	37.3	9.07	15	38.0	68
	SFC	Screening	104	36.8	7.84	17	37.0	56
		Day 84	103	35.2	8.08	15	36.0	52
MONOLE (%)	KRP-108	Screening	105	6.0	1.60	2	6.0	11
		Day 84	104	6.2	1.83	2	6.0	12
	SFC	Screening	104	6.3	2.35	0	6.0	14
		Day 84	103	6.7	2.08	3	7.0	15
EOSLE (%)	KRP-108	Screening	105	5.4	4.15	0	4.0	23
		Day 84	104	6.0	5.01	0	5.0	33
	SFC	Screening	104	5.1	4.23	0	3.0	19
		Day 84	103	5.3	4.10	0	4.0	20
BASOLE (%)	KRP-108	Screening	105	0.3	0.52	0	0.0	3
		Day 84	104	0.3	0.45	0	0.0	1
	SFC	Screening	104	0.2	0.42	0	0.0	1
		Day 84	103	0.3	0.45	0	0.0	1
RBC (10^12/L)	KRP-108	Screening	105	4.685	0.3667	3.98	4.610	5.84
		Day 84	105	4.658	0.3430	4.01	4.640	5.97
	SFC	Screening	105	4.673	0.3362	3.94	4.640	5.66
		Day 84	103	4.659	0.3118	3.76	4.640	5.95
HGB (g/L)	KRP-108	Screening	105	135.5	9.28	118	135.0	160
		Day 84	105	135.1	7.75	118	134.0	151
	SFC	Screening	105	133.6	8.70	114	133.0	154
		Day 84	103	133.3	8.52	111	133.0	152
HCT (L/L)	KRP-108	Screening	105	0.392	0.0262	0.34	0.390	0.46
		Day 84	105	0.388	0.0227	0.34	0.390	0.44
	SFC	Screening	105	0.389	0.0256	0.33	0.390	0.44
		Day 84	103	0.385	0.0265	0.31	0.380	0.45
PLAT (10^9/L)	KRP-108	Screening	105	316.5	71.34	126	304.0	584
		Day 84	105	316.8	66.42	159	309.0	543
	SFC	Screening	105	323.5	66.78	194	312.0	507
		Day 84	103	318.4	65.12	195	319.0	518
TP (g/L)	KRP-108	Screening	106	74.0	3.47	68	73.0	86
		Day 84	103	73.4	3.46	64	74.0	82
	SFC	Screening	105	74.3	3.80	64	74.0	84
		Day 84	101	73.2	3.85	65	73.0	86
Alb (g/L)	KRP-108	Screening	106	46.9	1.93	42	47.0	51
		Day 84	104	46.6	2.10	42	46.5	52
	SFC	Screening	105	46.8	2.38	41	47.0	55
		Day 84	101	46.6	2.06	41	47.0	54

付録表2.7.4.7-16　臨床検査値の要約統計量の推移：3502 Core 試験

Item	Treatment Group	Day	n	Mean	SD	Min	Median	Max
AST (IU/L)	KRP-108	Screening	106	27.1	5.86	14	26.0	46
		Day 84	103	26.3	6.70	15	25.0	46
	SFC	Screening	105	26.8	8.77	14	26.0	87
		Day 84	101	26.8	8.70	14	25.0	82
ALT (IU/L)	KRP-108	Screening	106	17.0	6.33	8	16.0	46
		Day 84	104	17.6	6.43	7	16.0	46
	SFC	Screening	104	17.4	8.08	5	16.0	65
		Day 84	101	18.0	8.97	5	16.0	67
ALP (IU/L)	KRP-108	Screening	105	233.8	77.93	33	223.0	548
		Day 84	104	231.5	82.92	36	222.0	602
	SFC	Screening	105	229.4	74.12	32	216.0	447
		Day 84	101	228.1	69.16	48	218.0	517
GLOBULIN (g/L)	KRP-108	Screening	106	27.1	2.91	21	27.0	36
		Day 84	103	26.8	2.98	18	27.0	35
	SFC	Screening	105	27.5	2.79	21	27.0	34
		Day 84	101	26.6	3.15	20	26.0	37
LDH (IU/L)	KRP-108	Screening	106	226.2	45.93	129	220.0	450
		Day 84	103	217.5	55.21	116	212.0	626
	SFC	Screening	105	224.8	46.81	132	217.0	469
		Day 84	101	221.6	35.81	151	218.0	355
T-BILI (umol/L)	KRP-108	Screening	106	8.3	4.32	3	7.0	26
		Day 84	104	7.8	4.18	2	7.0	22
	SFC	Screening	105	7.9	4.56	1	7.0	27
		Day 84	101	7.6	4.61	2	7.0	27
D-BILI (umol/L)	KRP-108	Screening	105	1.8	1.06	1	1.0	7
		Day 84	104	1.9	1.25	1	1.0	7
	SFC	Screening	104	1.8	1.33	1	1.0	9
		Day 84	101	1.8	1.39	1	1.0	9
UREAN (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	4.23	0.989	2.5	4.30	7.9
		Day 84	101	4.35	1.147	2.1	4.30	8.2
	SFC	Screening	105	4.12	1.085	1.8	3.90	7.9
		Day 84	100	4.04	0.991	2.1	3.90	8.6
CREAT (umol/L)	KRP-108	Screening	106	46.1	7.69	27	44.0	62
		Day 84	103	45.7	8.19	27	44.0	71
	SFC	Screening	105	45.6	8.87	27	44.0	80
		Day 84	101	44.6	9.21	27	44.0	80
URATE (umol/L)	KRP-108	Screening	106	234.0	50.64	137	223.0	393
		Day 84	103	230.4	47.71	119	226.0	345
	SFC	Screening	105	236.8	48.21	149	232.0	363
		Day 84	101	229.7	52.64	131	232.0	369
SODIUM (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	140.2	1.75	135	140.0	144
		Day 84	104	140.0	1.67	136	140.0	145
	SFC	Screening	105	140.4	1.91	136	140.0	146
		Day 84	100	140.0	1.88	135	140.0	145
K (mmol/L)	KRP-108	Screening	105	4.45	0.367	3.7	4.40	6.0
		Day 84	104	4.51	0.434	3.6	4.50	6.6
	SFC	Screening	105	4.37	0.405	3.6	4.30	5.7
		Day 84	100	4.41	0.367	3.5	4.40	5.9

付録表2.7.4.7-16　臨床検査値の要約統計量の推移：3502 Core 試験

Item	Treatment Group	Day	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	103.7	1.78	97	104.0	107
		Day 84	104	104.1	1.94	98	104.0	110
	SFC	Screening	105	103.8	1.88	99	104.0	108
		Day 84	100	104.4	1.87	101	104.0	110
Ca (mmol/L)	KRP-108	Screening	105	2.484	0.0836	2.23	2.480	2.73
		Day 84	104	2.462	0.0650	2.30	2.450	2.63
	SFC	Screening	105	2.474	0.0861	2.28	2.480	2.75
		Day 84	101	2.463	0.0730	2.30	2.480	2.70
P (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	1.611	0.1626	0.97	1.620	2.00
		Day 84	104	1.571	0.1912	0.94	1.580	1.97
	SFC	Screening	105	1.566	0.2121	0.97	1.550	2.07
		Day 84	101	1.542	0.1868	0.87	1.550	1.97
CHOLESTEROL (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	4.348	0.6781	2.82	4.330	6.41
		Day 84	102	4.299	0.6936	2.79	4.280	6.96
	SFC	Screening	105	4.237	0.8471	0.26	4.270	6.96
		Day 84	100	4.163	0.7531	2.43	4.140	6.88
TRIGLYCERIDES (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	0.942	0.6764	0.32	0.755	4.67
		Day 84	101	0.820	0.4728	0.21	0.670	2.79
	SFC	Screening	105	0.958	0.6158	0.21	0.800	3.99
		Day 84	101	0.903	0.6256	0.20	0.730	3.47
GLUCOSE (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	4.85	0.567	3.6	4.80	7.5
		Day 84	104	4.86	0.674	3.5	4.70	7.8
	SFC	Screening	105	4.98	0.708	3.5	4.90	8.6
		Day 84	101	4.85	0.713	3.4	4.80	9.0
BICARBONATE (mmol/L)	KRP-108	Screening	106	23.8	2.20	17	24.0	28
		Day 84	101	23.5	2.29	18	24.0	29
	SFC	Screening	105	23.9	2.03	19	24.0	29
		Day 84	100	23.3	2.06	18	23.0	28

(5.3.5.1-2　Appendix B-1 Table 23.1及びTable 24.1引用)

付録表2.7.4.7-17　臨床検査値の要約統計量の推移：3502 Extension 試験

Item	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
WBC (10^9/L)	Day 84	207	7.20	1.666	3.7	7.00	13.2
	Day 252	200	7.21	1.974	4.1	6.90	17.0
NEUT (%)	Day 84	206	51.5	9.88	27	51.0	75
	Day 252	197	50.3	9.58	24	50.0	94
LYMLE (%)	Day 84	206	36.1	8.39	15	37.0	57
	Day 252	197	37.3	8.48	4	38.0	63
MONOLE (%)	Day 84	206	6.5	1.97	2	6.0	15
	Day 252	197	6.7	2.39	1	6.0	20
EOSLE (%)	Day 84	206	5.7	4.74	0	4.0	33
	Day 252	197	5.5	3.62	0	5.0	19
BASOLE (%)	Day 84	206	0.3	0.45	0	0.0	1
	Day 252	197	0.4	0.49	0	0.0	2
RBC (10^12/L)	Day 84	207	4.657	0.3233	3.76	4.640	5.97
	Day 252	200	4.687	0.3258	3.76	4.660	5.79
HGB (g/L)	Day 84	207	134.2	8.18	111	134.0	152
	Day 252	200	131.7	8.66	106	131.0	158
HCT (L/L)	Day 84	207	0.387	0.0247	0.31	0.380	0.45
	Day 252	200	0.391	0.0260	0.32	0.390	0.46
PLAT (10^9/L)	Day 84	207	317.2	65.82	159	312.0	543
	Day 252	200	322.8	72.84	166	313.0	611
AST (IU/L)	Day 84	205	26.4	7.71	14	7.71	82
	Day 252	199	25.3	7.27	13	7.27	83
ALT (IU/L)	Day 84	205	17.7	7.72	5	16.0	67
	Day 252	199	17.3	7.54	6	16.0	75
ALP (IU/L)	Day 84	205	230.0	76.21	36	221.0	602
	Day 252	199	237.3	71.14	40	224.0	569
LDH (IU/L)	Day 84	205	219.7	46.75	116	214.0	626
	Day 252	199	215.5	38.53	111	212.0	429
UREAN (mmol/L)	Day 84	202	4.21	1.076	2.1	3.90	8.6
	Day 252	199	4.43	1.070	2.1	4.30	8.6
CREAT (umol/L)	Day 84	205	45.3	8.69	27	44.0	80
	Day 252	199	45.1	7.42	27	44.0	62
URATE (umol/L)	Day 84	205	229.7	50.07	119	226.0	369
	Day 252	199	236.4	53.39	137	232.0	422
SODIUM (mmol/L)	Day 84	205	140.0	1.76	135	140.0	145
	Day 252	199	140.6	1.88	135	141.0	146
K (mmol/L)	Day 84	205	4.46	0.405	3.5	4.40	6.6
	Day 252	199	4.50	0.367	3.7	4.50	5.8
Ca (mmol/L)	Day 84	205	2.463	0.0683	2.30	2.450	2.70
	Day 252	199	2.440	0.0752	2.23	2.430	2.70

付録表2.7.4.7-17　臨床検査値の要約統計量の推移：3502 Extension 試験

Item	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL (mmol/L)	Day 84	205	104.2	1.90	98	104.0	110
	Day 252	199	105.2	1.86	99	105.0	110
P (mmol/L)	Day 84	205	1.558	0.1877	0.87	1.550	1.97
	Day 252	199	1.618	0.1892	0.90	1.650	2.23
Bicarbonate (mmol/L)	Day 84	202	23.3	2.18	18	23.5	29
	Day 252	198	23.2	2.08	16	23.5	29
T-Bil (umol/L)	Day 84	205	7.7	4.39	2	7.0	27
	Day 252	199	8.1	4.53	1	7.0	26
D-Bil (umol/L)	Day 84	205	1.8	1.32	1	1.0	9
	Day 252	199	1.9	1.25	1	1.0	7
Cholesterol (mmol/L)	Day 84	203	4.236	0.7199	2.43	4.270	6.96
	Day 252	199	4.331	0.7031	2.84	4.290	7.19
Triglycerides (mmol/L)	Day 84	203	0.862	0.5514	0.20	0.690	3.47
	Day 252	199	0.896	0.6337	0.18	0.760	4.72
Globulin (g/L)	Day 84	205	26.7	3.08	18	26.0	37
	Day 252	199	26.7	3.03	19	27.0	34
Glucose (mmol/L)	Day 84	205	4.86	0.693	3.4	4.80	9.0
	Day 252	199	4.83	0.585	2.6	4.80	7.3
Total Protein (g/L)	Day 84	205	73.4	3.64	64	73.0	86
	Day 252	199	73.0	3.46	65	73.0	84
Albumin (g/L)	Day 84	205	46.7	2.09	41	47.0	54
	Day 252	199	46.3	1.88	42	46.0	52

(5.3.5.2-2　Appendix B-1 Table 10.1及びTable 11.1改変)

付録表2.7.4.7-18　収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：108P-A301試験

Item	Treatment Group	Day	n	Mean	SD	Min	Median	Max
SYSBP (mmHg)	---	Day -14	87	100.6	9.8	78	100.0	128
	KRP-108	Day 1(Baseline)	81	98.7	10.3	72	98.0	130
		Day 15	78	99.9	9.7	80	98.0	129
		Discontinuation	3	106.0	10.0	96	106.0	116
	SFC	Day 1(Baseline)	87	98.2	10.4	72	98.0	135
		Day 15	85	100.8	11.2	65	100.0	125
		Discontinuation	2	98.0	5.7	94	98.0	102
DIABP (mmHg)	---	Day -14	87	60.0	9.5	32	60.0	85
	KRP-108	Day 1(Baseline)	81	57.6	7.5	36	58.0	81
		Day 15	78	60.0	7.8	44	59.0	89
		Discontinuation	3	59.3	7.0	52	60.0	66
	SFC	Day 1(Baseline)	87	57.9	8.7	32	58.0	85
		Day 15	85	58.5	9.3	31	59.0	78
		Discontinuation	2	68.0	19.8	54	68.0	82
PULSE (BEATS/MIN)	---	Day -14	87	81.3	14.0	50	82.0	116
	KRP-108	Day 1(Baseline)	81	82.3	13.4	48	81.0	112
		Day 15	78	83.1	13.4	53	80.0	122
		Discontinuation	3	77.0	3.6	73	78.0	80
	SFC	Day 1(Baseline)	87	83.9	11.8	62	82.0	115
		Day 15	85	84.7	12.1	63	84.0	120
		Discontinuation	2	79.5	13.4	70	79.5	89

Day 15 : 各治療期の終了日
(5.3.5.1-1　表14.3.7-1引用)

付録表2.7.4.7-19　収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：108P-A302試験

Item	Treatment Group	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
SYSBP (mmHg)	KRP-108	Week -2	53	101.7	11.0	80	100.0	131
		Week 0 (Baseline)	53	102.1	10.4	83	103.0	130
		Week 4	52	100.8	10.0	80	101.5	128
		Week 8	52	100.4	10.1	79	100.0	120
		Week 12	52	100.0	9.9	80	99.5	123
		Week 16	52	100.4	11.1	74	99.5	128
		Week 20	52	100.0	9.4	81	98.0	121
		Week 24	52	100.7	11.7	77	100.0	136
		Discontinuation	1	90.0	.	90	90.0	90
		EOT	53	100.5	11.7	77	100.0	136
DIABP (mmHg)	KRP-108	Week -2	53	60.5	10.0	36	62.0	83
		Week 0 (Baseline)	53	59.7	8.8	42	60.0	78
		Week 4	52	61.6	8.4	40	63.0	78
		Week 8	52	60.5	11.9	32	60.0	89
		Week 12	52	62.4	10.5	46	60.0	84
		Week 16	52	61.4	8.7	40	62.0	86
		Week 20	52	60.0	8.6	40	60.0	82
		Week 24	52	63.0	9.1	42	61.0	85
		Discontinuation	1	60.0	.	60	60.0	60
		EOT	53	63.0	9.0	42	61.0	85
PULSE (beats/min)	KRP-108	Week -2	53	84.5	14.0	51	83.0	117
		Week 0 (Baseline)	53	86.9	12.6	64	85.0	117
		Week 4	52	88.4	13.3	56	87.0	122
		Week 8	52	88.4	12.8	63	88.0	111
		Week 12	52	83.6	9.9	56	84.0	109
		Week 16	52	86.4	13.4	57	86.5	113
		Week 20	52	88.6	13.1	69	87.5	117
		Week 24	52	86.1	13.5	60	85.0	117
		Discontinuation	1	84.0	.	84	84.0	84
		EOT	53	86.1	13.4	60	85.0	117

(5.3.5.2-1　表14.3.7-1引用)

付録表2.7.4.7-20　収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：3506試験

Item	Treatment Group	Analysis Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
SYSBP (mmHg)	FlutiForm (N=168)	Baseline	168	105.8	7.05	89	105.0	125
		Week 12	158	106.5	6.70	89	106.0	120
		End of Study	166	106.6	6.76	89	106.5	120
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	104.6	7.21	90	105.0	120
		Week 12	157	105.9	6.74	90	105.0	123
		End of Study	168	105.8	6.78	90	105.0	123
	Seretide (N=169)	Baseline	169	104.8	7.93	90	105.0	127
		Week 12	158	105.9	7.15	86	105.0	130
		End of Study	167	105.9	7.20	86	105.0	130
DIABP (mmHg)	FlutiForm (N=168)	Baseline	168	66.3	6.40	50	65.0	87
		Week 12	158	66.4	5.82	42	65.0	83
		End of Study	166	66.2	6.18	42	65.0	83
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	66.0	5.43	50	65.0	80
		Week 12	157	66.0	5.72	50	65.0	80
		End of Study	168	65.6	5.81	50	65.0	80
	Seretide (N=169)	Baseline	169	66.3	6.93	50	65.0	94
		Week 12	158	65.8	6.35	50	65.0	81
		End of Study	167	65.8	6.38	50	65.0	81
PULSE (BEATS/MIN)	FlutiForm (N=168)	Baseline	168	80.1	8.97	60	79.5	110
		Week 12	158	79.0	8.14	62	78.0	105
		End of Study	166	79.1	8.12	62	78.0	105
	Fluticasone (N=172)	Baseline	172	81.5	8.17	60	82.0	100
		Week 12	157	80.3	8.16	56	80.0	111
		End of Study	168	80.4	7.98	56	80.0	111
	Seretide (N=169)	Baseline	169	80.7	7.46	64	80.0	104
		Week 20	158	79.5	7.28	64	80.0	105
		End of Study	167	79.3	7.26	64	80.0	105

(5.3.5.1-3　Table 68改変)

付録表2.7.4.7-21　収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量の推移：3502 Core 試験

Item	Treatment Group	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
SYSBP (mmHg)	FlutiForm	Screening	106	103.0	9.88	81	102.0	130
		Day 84	106	104.7	9.28	85	105.0	122
	Seretide	Screening	105	102.9	11.03	65	105.0	122
		Day 84	105	105.2	11.27	75	108.0	130
DIABP (mmHg)	FlutiForm	Screening	106	64.0	8.49	45	65.0	90
		Day 84	106	64.9	8.39	45	65.0	90
	Seretide	Screening	105	64.6	8.71	45	65.0	82
		Day 84	105	64.7	8.43	45	65.0	80
PULSE (BEATS/MIN)	FlutiForm	Screening	106	83.9	10.36	66	82.0	120
		Day 84	106	81.3	9.84	62	80.0	117
	Seretide	Screening	105	82.9	9.78	63	81.0	115
		Day 84	105	80.7	10.31	58	80.0	114

(5.3.5.1-2　Appendix B-1 Table 25.1改変)

付録表2.7.4.7-22　治験期間中の12誘導心電図所見の推移：108P-A301試験

Treatment Group	Visit	Normal*a	Abnormal	Total
		n (%)	n (%)	N
---	Day -14(Baseline)	87 (100.0)	0 (0.0)	87
KRP-108	Day 15	78 (100.0)	0 (0.0)	78
	Discontinuation	3 (100.0)	0 (0.0)	3
SFC	Day 15	85 (100.0)	0 (0.0)	85
	Discontinuation	2 (100.0)	0 (0.0)	2

Day 15 : 各治療期の終了日

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：臨床上問

　＝「異常所見なし」及び「異常所見はあるが臨床上問題なし」

(5.3.5.1-1　表14.3.7-2改変)

付録表2.7.4.7-23　治験期間中の12誘導心電図所見の推移：108P-A302試験

Treatment Group	Analysis Visit	Normal*a	Abnormal	Total
		n (%)	n (%)	N
KRP-108	Week 0 (Baseline)	53 (100.0)	0 (0.0)	53
	Week 12	52 (100.0)	0 (0.0)	52
	Week 24	52 (100.0)	0 (0.0)	52
	Discontinuation	1 (100.0)	0 (0.0)	1
	EOT	53 (100.0)	0 (0.0)	53

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：臨床上問

＝「異常所見なし」及び「異常所見はあるが臨床上問題なし」

(5.3.5.2-1　表14.3.7-2改変)

付録表2.7.4.7-24　治験期間中の12誘導心電図所見の推移：3502 Core 試験

Visit	Clinically Significant Findings	FlutiForm		Seretide	
		Actual Result n(%)	Changes From Screening* n(%)	Actual Result n(%)	Changes From Screening* n(%)
N		106		105	
Screening	Yes	0(0.0)		0(0.0)	
	No	106(100.0)		105(100.0)	
	Missing	0(0.0)		0(0.0)	
Day 84	Yes	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	No	105(99.1)	105(99.1)	104(99.0)	104(99.0)
	Missing	1(0.9)	1(0.9)	1(1.0)	1(1.0)

N：Number of patients in treatment group.

n：Number of patients.

%：Percentage based on N.

*Clinically significant change:results that were clinically significant at screening but were clinically significant at Day 84.

(5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 26引用)

付録表2.7.4.7-25 LLGRの治験期間中の要約統計量の推移及び変化量(FAS)：2504試験

Time Interval		Flutiform (N=47)		Fluticasone (N=47)		Beclometasone (N=46)	
		Value	Change from Baseline*	Value	Change from Baseline*	Value	Change from Baseline*
Baseline* period	N	47		47		46	
	Mean (SD)	0.419 (0.1542)		0.388 (0.1867)		0.390 (0.1799)	
	Median	0.417		0.350		0.383	
	Min, Max	0.11, 0.75		0.00, 0.98		0.08, 0.84	
Treatment period	N	47	47	47	47	46	46
	Mean (SD)	0.394 (0.1896)	-0.025 (0.2276)	0.404 (0.1451)	0.017 (0.2495)	0.241 (0.1882)	-0.149 (0.2613)
	Median	0.369	-0.067	0.413	0.000	0.193	-0.158
	Min, Max	0.00, 0.84	-0.45, 0.45	0.05, 0.66	-0.68, 0.64	-0.03, 0.82	-0.61, 0.70

N: Number of subjects in population. n: Number of subjects with data available.

* Baseline is defined as the value from the non-treatment period (run-in or washout) preceding the respective treatment period.

(5.3.4.2-1 Table24引用)

付録表2.7.4.7-26 LLGRのKRP-108群とフルチカゾン群の比較(FAS)：2504試験

	Flutiform (N=47)	Fluticasone (N=47)
n	47	47
Least Square Mean (1)	0.394	0.406
95% CI	(0.343, 0.445)	(0.355, 0.457)
Difference (2)		-0.012
95% CI of Difference		(-0.080, 0.056)
P-Value (3)		<0.001

(5.3.4.2-1 Table14.3.7.2.1.2引用)

付録表2.7.4.7-27 LLGRのKRP-108群とベクロメタゾン群の比較(FAS)：2504試験

	Flutiform (N=47)	Beclometasone (N=46)
n	45	45
Least Square Mean (1)	0.384	0.241
95% CI	(0.326, 0.441)	(0.183, 0.298)
Difference (2)		0.143
95% CI of Difference		(0.064, 0.222)
P-Value (3)		<0.001

(5.3.4.2-1 Table14.3.7.2.2.2引用)

付録表2.7.4.7-28 体重(kg)の治験期間中の要約統計量の推移：3502 Extension 試験

		FlutiForm		Seretide		All	
Visit		Actual Result	Change From Day 84	Actual Result	Change From Day 84	Actual Result	Change From Day 84
N		104		104		208	
Day 84	n	104		104		208	
	Mean (SD)	35.0 (9.78)		36.6 (13.76)		35.8 (11.93)	
	Median	34.0		33.5		34.0	
	Range	18 - 62		15 - 98		15 - 98	
Day 140	n	104	104	102	102	206	206
	Mean (SD)	35.6 (9.99)	0.6 (1.45)	37.2 (13.61)	0.5 (1.40)	36.4 (11.92)	0.5 (1.42)
	Median	34.0	0.0	34.0	0.0	34.0	0.0
	Range	18 - 64	-4 - 10	15 - 95	-5 - 7	15 - 95	-5 - 10
Day 196	n	104	104	102	102	206	206
	Mean (SD)	36.4 (9.96)	1.4 (1.69)	38.1 (14.13)	1.4 (1.57)	37.2 (12.21)	1.4 (1.63)
	Median	35.5	1.0	35.0	1.0	35.0	1.0
	Range	18 - 63	-3 - 10	16 - 100	-3 - 7	16 - 100	-3 - 10
Day 252	n	103	103	103	103	206	206
	Mean (SD)	37.2 (10.37)	2.1 (1.98)	38.7 (14.30)	2.1 (1.85)	37.9 (12.49)	2.1 (1.91)
	Median	36.0	2.0	35.0	2.0	36.0	2.0
	Range	18 - 65	-2 - 13	17 - 101	-2 - 8	17 - 101	-2 - 13

N: Number of patients in treatment group. n: Number of patients.
SD: Standard Deviation

(5.3.5.2-2 Appendix B-1 Table13.1引用)

付録表2.7.4.7-29 身長(cm)の治験期間中の要約統計量の推移：3502 Extension 試験

		FlutiForm		Seretide		All	
Visit		Actual Result	Change From Day 84	Actual Result	Change From Day 84	Actual Result	Change From Day 84
N		104		104		208	
Day 84	n	104		104		208	
	Mean (SD)	138.7 (12.25)		137.5 (13.89)		138.1 (13.08)	
	Median	139.5		137.0		138.5	
	Range	107 - 164		101 - 172		101 - 172	
Day 140	n	104	104	102	102	206	206
	Mean (SD)	139.3 (12.36)	0.6 (1.15)	138.1 (14.12)	0.6 (1.31)	138.7 (13.24)	0.6 (1.23)
	Median	140.0	0.0	138.5	0.0	139.0	0.0
	Range	106 - 164	-4 - 4	101 - 173	-3 - 7	101 - 173	-4 - 7
Day 196	n	104	104	102	102	206	206
	Mean (SD)	140.1 (12.43)	1.4 (1.34)	139.1 (13.94)	1.6 (1.54)	139.6 (13.18)	1.5 (1.44)
	Median	141.0	1.0	139.0	1.0	140.0	1.0
	Range	106 - 166	-3 - 5	103 - 173	-1 - 7	103 - 173	-3 - 7
Day 252	n	103	103	103	103	206	206
	Mean (SD)	141.2 (12.64)	2.6 (1.62)	140.3 (14.18)	2.9 (1.76)	140.7 (13.40)	2.8 (1.69)
	Median	142.0	3.0	140.0	3.0	141.0	3.0
	Range	107 - 167	-1 - 6	103 - 175	0 - 10	103 - 175	-1 - 10

N: Number of patients in treatment group. n: Number of patients.
SD: Standard Deviation

(5.3.5.2-2 Appendix B-1 Table13.2引用)

付録表2 7 4 7-30　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：108P-A301試験

Treatment Group	Adverse Events																	
	KRP-108									SFC								
Age (years)	5 <=, < 9 N= 51			9 <=, < 12 N= 20			12 <=, < 16 N= 10			5 <=, < 9 N= 55			9 <=, < 12 N= 22			12 <=, < 16 N= 9		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	15	19	29 4	3	3	15 0	3	4	30 0	16	21	29 1	7	10	31 8	2	2	22 2
眼障害	2	2	3 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性結膜炎	2	2	3 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	2 0	0	0	0 0	1	1	10 0	1	1	1 8	1	1	4 5	0	0	0 0
腹痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
下痢	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
歯肉痛	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口唇のひび割れ	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 5	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	4	6	7 8	2	2	10 0	1	2	10 0	8	9	14 5	3	4	13 6	1	1	11 1
結膜炎	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	7 3	0	0	0 0	0	0	0 0
インフルエンザ	0	0	0 0	2	2	10 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
急性中耳炎	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	2	2	3 9	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
副鼻腔炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	11 1
扁桃炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
ウイルス性上気道感染	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	3	3	13 6	0	0	0 0
レンサ球菌感染	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 6	1	1	4 5	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2 0	1	1	5 0	0	0	0 0	4	4	7 3	1	1	4 5	0	0	0 0
節足動物刺傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
足骨折	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 5	0	0	0 0
裂傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	0	0	0 0	1	1	5 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
熱中症	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	2 0	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	1	1	4 5	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
振戦	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
起立不耐性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 5	0	0	0 0
生殖系および乳房障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
陰部そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	5 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 6	2	2	9 1	0	0	0 0
喘息	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 6	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	2	3	3 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	9 1	0	0	0 0

付録表2 7 4 7-30　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：108P-A301試験

Treatment Group	Adverse Events																	
	KRP-108									SFC								
Age (years)	5 <=, < 9 N= 51			9 <=, < 12 N= 20			12 <=, < 16 N= 10			5 <=, < 9 N= 55			9 <=, < 12 N= 22			12 <=, < 16 N= 9		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	4	4	7 8	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 6	1	1	4 5	1	1	11 1
皮膚炎	2	2	3 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 5	0	0	0 0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0
汗疹	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 8	0	0	0 0	1	1	11 1

*a：MedDRA/J Ver 20 0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者(被験者識別コード108P-A301-[redacted])はSFC群で1例として集計した

(5 3 5 1-1　表14 3 1-7改変)

付録表2 7 4 7-31　有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない)：108P-A301試験

Treatment Group	Drug-related[*b] Adverse Events																	
	KRP-108									SFC								
Age (years)	5 <=, < 9 N= 51			9 <=, < 12 N= 20			12 <=, < 16 N= 10			5 <=, < 9 N= 55			9 <=, < 12 N= 22			12 <=, < 16 N= 9		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]
合計	1	1	2 0	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	2 0	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
振戦	1	1	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J Ver 20 0
*b：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*c：発現件数
*d：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者(被験者識別コード108P-A301-[redacted])はSFC群で1例として集計した
(5 3 5 2-1　表14 3 1-8改変)

付録表2.7.4.7-32　有害事象の年齢別発現割合：108P-A302試験

	Adverse Events									Drug-related[*b] Adverse Events								
	KRP-108									KRP-108								
Age (years)	5 <=, <9			9 <=, <12			12 <=, <16			5 <=, < 9			9 <=, < 12			12 <=, <16		
	N = 24			N = 23			N = 6			N = 24			N = 23			N = 6		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]
合計	15	72	62.5	18	39	78.3	6	14	100.0	1	1	4.2	3	3	13.0	1	1	16.7
胃腸障害	3	4	12.5	2	2	8.7	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	2	3	8.3	1	1	4.3	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	15	48	62.5	14	27	60.9	6	8	100.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蜂巣炎	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	3	3	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	1	2	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	4.2	3	4	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
単純ヘルペス	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	7	7	29.2	4	5	17.4	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪囲炎	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	3	6	12.5	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
マイコプラズマ性肺炎	1	1	4.2	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	8.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	12	22	50.0	8	13	34.8	5	6	83.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
β溶血性レンサ球菌感染	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	12.5	1	1	4.3	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手首関節骨折	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	2	2	8.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-32　有害事象の年齢別発現割合：108P-A302試験

	Adverse Events									Drug-related[*b] Adverse Events								
	KRP-108									KRP-108								
Age (years)	5 <=, <9			9 <=, <12			12 <=, <16			5 <=, < 9			9 <=, < 12			12 <=, <16		
	N = 24			N = 23			N = 6			N = 24			N = 23			N = 6		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]
臨床検査	1	1	4.2	2	2	8.7	0	0	0.0	1	1	4.2	2	2	8.7	0	0	0.0
コルチゾール減少	1	1	4.2	1	1	4.3	0	0	0.0	1	1	4.2	1	1	4.3	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
失神	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
亀頭包皮炎	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	13	25.0	5	6	21.7	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
喘息	5	11	20.8	2	2	8.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
運動誘発喘息	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	4.2	2	3	8.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
皮膚および皮下組織障害	2	2	8.3	1	1	4.3	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
円形脱毛症	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏症	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J Ver.20.0

*b：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*c：発現件数

*d：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.2-1　表14.3.1-7.2改変)

付録表2.7.4.7-33　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3506試験

	KRP-108 100/10 µg						フルチカゾン 100 µg						SFC 100/50 µg					
Age (years)	5 <=, < 9 N = 85			9 <=, <= 12 N = 83			5 <=, < 9 N = 90			9 <=, <= 12 N = 82			5 <=, < 9 N = 80			9 <=, <= 12 N = 89		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	25	37	29.4	13	23	15.7	32	49	35.6	20	29	24.4	12	16	15.0	23	49	25.8
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
眼瞼炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	5	6	5.9	2	2	2.4	2	2	2.2	0	0	0.0	1	1	1.3	3	3	3.4
アフタ性潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
下痢	2	2	2.4	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
小腸炎	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
臍径ヘルニア	1	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.1
無力症	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.1
感染症および寄生虫症	20	24	23.5	12	17	14.5	27	36	30.0	18	24	22.0	9	9	11.3	23	37	25.8
気管支炎	3	3	3.5	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	4	5	4.5
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.1
インフルエンザ	0	0	0.0	1	1	1.2	3	3	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	3	4	3.3	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2	2.4	0	0	0.0	4	5	4.4	3	5	3.7	2	2	2.5	2	3	2.2
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
急性中耳炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	4	6	4.7	0	0	0.0	6	7	6.7	1	1	1.2	0	0	0.0	4	4	4.5
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-33　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3506試験

	KRP-108 100/10 µg						フルチカゾン 100 µg						SFC 100/50 µg					
Age (years)	5 <=, < 9 N = 85			9 <=, <= 12 N = 83			5 <=, < 9 N = 90			9 <=, <= 12 N = 82			5 <=, < 9 N = 80			9 <=, <= 12 N = 89		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
鼻炎	5	5	5.9	3	6	3.6	2	2	2.2	2	2	2.4	1	1	1.3	3	5	3.4
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2
気管気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	1	1	1.2	2	3	2.4	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2
水痘	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス感染	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	2	2	2.2
ウイルス性咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	2	2	2.4	4	4	4.4	5	7	6.1	2	2	2.5	6	6	6.7
歯感染	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭扁桃炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
気道感染	1	1	1.2	0	0	0.0	2	2	2.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.1
ウイルス性鼻炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.1	1	1	1.2	1	1	1.3	3	5	3.4
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	1	1	1.1
靭帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
橈骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
四肢損傷	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上肢骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.1
体温上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.1
神経系障害	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.1	2	3	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.1	1	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
失神	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1

付録表2.7.4.7-33　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3506試験

	KRP-108 100/10 µg						フルチカゾン 100 µg						SFC 100/50 µg					
Age (years)	5 <=, < 9 N = 85			9 <=, <= 12 N = 83			5 <=, < 9 N = 90			9 <=, <= 12 N = 82			5 <=, < 9 N = 80			9 <=, <= 12 N = 89		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	6	4.7	1	1	1.2	6	8	6.7	0	0	0.0	2	3	2.5	3	3	3.4
カタル	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
咳嗽	2	3	2.4	0	0	0.0	4	4	4.4	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.1
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	1	1	1.2	2	2	2.2	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
鼻漏	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.1
異汗性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-17a引用)

付録表2.7.4.7-34　有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない)：3506試験

	KRP-108 100/10 μg						フルチカゾン 100 μg						SFC 100/50 μg					
Age (years)	5 <=, < 9 N = 85			9 <=, <= 12 N = 83			5 <=, < 9 N = 90			9 <=, <= 12 N = 82			5 <=, < 9 N = 80			9 <=, <= 12 N = 89		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	1	2	1.2	0	0	0.0	1	2	1.1
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-18a引用)

付録表2.7.4.7-35　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg						SFC 100/50 μg					
Age (years)	4 <=, < 9 N = 46			9 <=, <= 12 N = 60			4 <=, < 9 N = 51			9 <=, <= 12 N = 54		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	14	20	30.4	17	24	28.3	18	28	35.3	10	12	18.5
眼障害	0	0	0.0	1	1	1.7	1	1	2.0	1	1	1.9
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	1	1	1.7	1	1	2.0	1	1	1.9
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	1.7	2	2	3.9	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	1	1	1.7	1	1	2.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.9	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.9	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	2.2	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
食物アレルギー	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	10	14	21.7	14	18	23.3	13	20	25.5	9	10	16.7
虫垂炎	0	0	0.0	2	2	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	2	5	4.3	4	4	6.7	3	5	5.9	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	1	2	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性喉頭炎	1	1	2.2	1	1	1.7	1	1	2.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	2	2	4.3	2	2	3.3	2	2	3.9	2	2	3.7
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
鼻炎	1	1	2.2	0	0	0.0	2	2	3.9	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	2.2	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
皮膚感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.9
扁桃炎	0	0	0.0	2	2	3.3	2	2	3.9	0	0	0.0
レンサ球菌性扁桃炎	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-35　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg						SFC 100/50 μg					
Age (years)	4 <=, < 9 N = 46			9 <=, <= 12 N = 60			4 <=, < 9 N = 51			9 <=, <= 12 N = 54		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
気管炎	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.9
気管気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	1	1	2.2	1	1	1.7	0	0	0.0	1	1	1.9
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	2	2	3.3	1	1	2.0	4	4	7.4
ウイルス性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	1.9
口腔ヘルペス	1	1	2.2	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.9
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.9
神経系障害	0	0	0.0	2	2	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	6.5	2	2	3.3	2	2	3.9	0	0	0.0
咳嗽	2	2	4.3	1	1	1.7	1	1	2.0	0	0	0.0
鼻出血	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	2.2	1	1	1.7	1	1	2.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-17b引用)

付録表2.7.4.7-36　有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg						SFC 100/50 μg					
Age (years)	4 <=, < 9 N = 46			9 <=, <= 12 N = 60			4 <=, < 9 N = 51			9 <=, <= 12 N = 54		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	4.3	1	1	1.7	2	2	3.9	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	4.3	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
気管支炎	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-18b引用)

付録表2.7.4.7-37　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg					
Age (years)	4 <=, < 9 N = 94			9 <=, <=12 N = 114		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	49	84	52.1	42	63	36.8
血液およびリンパ系障害	1	1	1.1	0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	1	1.1	0	0	0.0
眼障害	1	1	1.1	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	1.1	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	2.1	1	1	0.9
大腸炎	0	0	0.0	1	1	0.9
胃炎	1	1	1.1	0	0	0.0
嘔吐	1	1	1.1	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	4	3.2	2	2	1.8
発熱	3	4	3.2	2	2	1.8
免疫系障害	1	1	1.1	1	1	0.9
季節性アレルギー	1	1	1.1	1	1	0.9
感染症および寄生虫症	44	68	46.8	35	49	30.7
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	2	2	1.8
虫垂炎	0	0	0.0	1	1	0.9
細気管支炎	1	1	1.1	0	0	0.0
気管支炎	8	13	8.5	8	9	7.0
結膜炎	1	1	1.1	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	1	1	0.9
耳感染	2	2	2.1	1	1	0.9
胃腸炎	1	1	1.1	0	0	0.0
インフルエンザ	4	4	4.3	4	4	3.5
喉頭炎	1	1	1.1	0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2	2.1	5	5	4.4
口腔カンジダ症	1	2	1.1	0	0	0.0
咽頭炎	11	13	11.7	6	7	5.3
肺炎球菌性肺炎	1	1	1.1	0	0	0.0
鼻炎	4	4	4.3	1	1	0.9
副鼻腔炎	1	1	1.1	3	3	2.6
扁桃炎	5	5	5.3	6	6	5.3
気管炎	1	3	1.1	0	0	0.0
上気道感染	1	1	1.1	1	1	0.9
ウイルス感染	3	3	3.2	4	4	3.5
ウイルス性咽頭炎	2	2	2.1	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	5	6	5.3	3	3	2.6
気道感染	1	1	1.1	1	1	0.9
口腔ヘルペス	1	1	1.1	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-37　有害事象の年齢別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg					
Age (years)	4 <=, < 9 N = 94			9 <=, <=12 N = 114		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	2	2	2.1	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.1	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	1.1	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	0.9
高トリグリセリド血症	0	0	0.0	1	1	0.9
神経系障害	0	0	0.0	1	2	0.9
てんかん	0	0	0.0	1	2	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	2.1	7	7	6.1
喘息	1	1	1.1	3	3	2.6
咳嗽	0	0	0.0	3	3	2.6
アレルギー性鼻炎	1	1	1.1	1	1	0.9
皮膚および皮下組織障害	3	3	3.2	0	0	0.0
発疹	1	1	1.1	0	0	0.0
蕁麻疹	2	2	2.1	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-17c引用)

付録表2.7.4.7-38　有害事象の年齢別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg					
Age (years)	4 <=, < 9 N = 94			9 <=, <= 12 N = 114		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	4	6	4.3	1	1	0.9
感染症および寄生虫症	4	6	4.3	1	1	0.9
口腔カンジダ症	1	2	1.1	0	0	0.0
咽頭炎	1	1	1.1	1	1	0.9
肺炎球菌性肺炎	1	1	1.1	0	0	0.0
上気道感染	1	1	1.1	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	1.1	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-18c引用)

付録表2.7.4.7-39　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：108P-A301試験

Treatment Group	Adverse Events											
	KRP-108						SFC					
Sex	Male N= 52			Female N= 29			Male N= 56			Female N= 30		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	12	16	23.1	9	10	31.0	14	19	25.0	11	14	36.7
眼障害	1	1	1.9	1	1	3.4	1	1	1.8	1	1	3.3
アレルギー性結膜炎	1	1	1.9	1	1	3.4	1	1	1.8	1	1	3.3
胃腸障害	2	2	3.8	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	3.3
腹痛	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
歯肉痛	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇のひび割れ	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	5	8	9.6	2	2	6.9	5	7	8.9	7	7	23.3
結膜炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.6	2	2	6.7
インフルエンザ	2	2	3.8	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
急性中耳炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	2	2	3.8	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.8	3	3	10.0
レンサ球菌感染	1	1	1.9	0	0	0.0	2	2	3.6	1	1	3.3
傷害、中毒および処置合併症	2	2	3.8	0	0	0.0	4	4	7.1	1	1	3.3
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.6	0	0	0.0
挫傷	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱中症	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-39　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：108P-A301試験

Treatment Group	Adverse Events											
	KRP-108						SFC					
Sex	Male N= 52			Female N= 29			Male N= 56			Female N= 30		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
神経系障害	0	0	0.0	2	2	6.9	1	1	1.8	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
起立不耐性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.9	2	3	6.9	2	2	3.6	2	2	6.7
喘息	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	3.3
鼻出血	0	0	0.0	2	3	6.9	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	3.3
皮膚および皮下組織障害	2	2	3.8	2	2	6.9	2	2	3.6	2	2	6.7
皮膚炎	1	1	1.9	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
接触皮膚炎	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
汗疹	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	6.7

*a：MedDRA/J Ver.20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者(被験者識別コード108P-A301-[redacted])はSFC群で1例として集計した

(5.3.5.1-1　表14.3.1-5改変)

付録表2.7.4.7-40　有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：108P-A301試験

Treatment Group	Drug-related*b Adverse Events											
	KRP-108						SFC					
Sex	Male N= 52			Female N= 29			Male N= 56			Female N= 30		
System Organ Class*a Preferred Term*a	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d	n	Events*c	%*d
合計	0	0	0.0	2	2	6.9	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	2	2	6.9	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J Ver.20.0

*b：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*c：発現件数

*d：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

治療期1、治療期2ともにSFCが投与された被験者(被験者識別コード108P-A301-[redacted])はSFC群で1例として集計した

(5.3.5.1-1　表14.3.1-6改変)

付録表2.7.4.7-41　有害事象の男女別発現割合：108P-A302試験

	Adverse Events						Drug-related[*b] Adverse Events					
	KRP-108						KRP-108					
Sex	Male N = 35			Female N = 18			Male N = 35			Female N = 18		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]
合計	26	84	74.3	13	41	72.2	3	3	8.6	2	2	11.1
胃腸障害	6	7	17.1	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0
便秘	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	4	5	11.4	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	23	56	65.7	12	27	66.7	0	0	0.0	0	0	0.0
急性副鼻腔炎	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蜂巣炎	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	1	1	2.9	2	2	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	1	2	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	3	4	8.6	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
単純ヘルペス	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	9	9	25.7	4	5	22.2	0	0	0.0	0	0	0.0
爪囲炎	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	2	5	5.7	2	2	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
マイコプラズマ性肺炎	1	1	2.9	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	5.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	15	27	42.9	10	14	55.6	0	0	0.0	0	0	0.0
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-41　有害事象の男女別発現割合：108P-A302試験

	Adverse Events						Drug-related[*b] Adverse Events					
	KRP-108						KRP-108					
Sex	Male N = 35			Female N = 18			Male N = 35			Female N = 18		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]	n	Events[*c]	%[*d]
傷害、中毒および処置合併症	4	4	11.4	2	2	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手首関節骨折	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	1	1	2.9	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	2.9	2	2	11.1	1	1	2.9	2	2	11.1
コルチゾール減少	1	1	2.9	1	1	5.6	1	1	2.9	1	1	5.6
尿中蛋白陽性	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.6
神経系障害	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
失神	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
亀頭包皮炎	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	13	25.7	3	7	16.7	1	1	2.9	0	0	0.0
喘息	5	7	14.3	2	6	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
運動誘発喘息	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	3	4	8.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	1	2.9	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	5.7	2	2	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
円形脱毛症	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏症	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J Ver.20.0

*b：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*c：発現件数

*d：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.2-1　表14.3.1-7.1改変)

付録表2.7.4.7-42　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3506試験

	KRP-108 100/10 µg						フルチカゾン 100 µg						SFC 100/50 µg					
Sex	Male N = 110			Female N = 58			Male N = 117			Female N = 55			Male N = 113			Female N = 56		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	23	39	20.9	15	21	25.9	33	47	28.2	19	31	34.5	26	46	23.0	9	19	16.1
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
眼瞼炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	5	6	4.5	2	2	3.4	0	0	0.0	2	2	3.6	4	4	3.5	0	0	0.0
アフタ性潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
下痢	1	1	0.9	2	2	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
小腸炎	2	2	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
鼡径ヘルニア	1	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
無力症	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	19	24	17.3	13	17	22.4	28	36	23.9	17	24	30.9	23	32	20.4	9	14	16.1
気管支炎	1	1	0.9	2	2	3.4	1	1	0.9	1	1	1.8	2	3	1.8	2	2	3.6
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	0.9	1	1	1.7	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9	0	0	0.0
インフルエンザ	1	1	0.9	0	0	0.0	2	2	1.7	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	1.8
喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	3	4	2.6	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2	1.8	0	0	0.0	3	3	2.6	4	7	7.3	3	4	2.7	1	1	1.8
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性中耳炎	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	2	4	1.8	2	2	3.4	4	4	3.4	3	4	5.5	3	3	2.7	1	1	1.8
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-42　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3506試験

Sex	KRP-108 100/10 µg						フルチカゾン 100 µg						SFC 100/50 µg					
	Male N = 110			Female N = 58			Male N = 117			Female N = 55			Male N = 113			Female N = 56		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
鼻炎	4	6	3.6	4	5	6.9	3	3	2.6	1	1	1.8	3	3	2.7	1	3	1.8
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
気管気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	2	3	1.8	1	1	1.7	1	1	0.9	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
水痘	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス感染	0	0	0.0	1	1	1.7	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	1.8
ウイルス性咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.7	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	0.9	1	1	1.7	6	8	5.1	3	3	5.5	5	5	4.4	3	3	5.4
歯感染	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭扁桃炎	1	1	0.9	1	1	1.7	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
気道感染	1	1	0.9	0	0	0.0	2	2	1.7	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	1.8
ウイルス性鼻炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	1.8	3	5	2.7	1	1	1.8
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
靭帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
橈骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
四肢損傷	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上肢骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9	0	0	0.0
体温上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.9	0	0	0.0	3	4	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	0.9	0	0	0.0	2	3	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
失神	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	5	2.7	2	2	3.4	3	4	2.6	3	4	5.5	3	4	2.7	2	2	3.6

付録表2.7.4.7-42　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3506試験

	KRP-108 100/10 µg						フルチカゾン 100 µg						SFC 100/50 µg					
Sex	Male N = 110			Female N = 58			Male N = 117			Female N = 55			Male N = 113			Female N = 56		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
カタル	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
咳嗽	2	3	1.8	0	0	0.0	2	2	1.7	2	2	3.6	2	2	1.8	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻閉	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	1.8	1	1	0.9	0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	2	2	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
鼻漏	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.8
異汗性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-15a引用)

付録表2.7.4.7-43　有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：3506試験

	KRP-108 100/10 µg						フルチカゾン 100 µg						SFC 100/50 µg					
Sex	Male N = 110			Female N = 58			Male N = 117			Female N = 55			Male N = 113			Female N = 56		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	0	0	0.0	0	0	0.0	2	3	1.7	1	1	1.8	0	0	0.0	1	2	1.8
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	3	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	2	3	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-16a引用)

付録表2.7.4.7-44　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Core 試験

Sex	KRP-108 100/10 µg						SFC 100/50 µg					
	Male N = 72			Female N = 34			Male N = 73			Female N = 32		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	18	30	25.0	13	14	38.2	19	25	26.0	9	15	28.1
眼障害	1	1	1.4	0	0	0.0	2	2	2.7	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	1.4	0	0	0.0	2	2	2.7	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	1.4	0	0	0.0	2	2	2.7	0	0	0.0
口内炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.7	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.7	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
食物アレルギー	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	15	23	20.8	9	9	26.5	13	16	17.8	9	14	28.1
虫垂炎	2	2	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	3	6	4.2	3	3	8.8	1	1	1.4	2	4	6.3
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
インフルエンザ	1	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性喉頭炎	1	1	1.4	1	1	2.9	1	1	1.4	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	2	2	2.8	2	2	5.9	2	2	2.7	2	2	6.3
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1
鼻炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	3.1
副鼻腔炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
皮膚感染	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	2.8	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	3.1
レンサ球菌性扁桃炎	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-44　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg						SFC 100/50 μg					
Sex	Male N = 72			Female N = 34			Male N = 73			Female N = 32		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
気管気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1
ウイルス性咽頭炎	1	1	1.4	1	1	2.9	0	0	0.0	1	1	3.1
ウイルス性上気道感染	1	1	1.4	1	1	2.9	4	4	5.5	1	1	3.1
ウイルス性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	6.3
口腔ヘルペス	2	2	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1
神経系障害	1	1	1.4	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	2.8	3	4	8.8	2	2	2.7	0	0	0.0
咳嗽	1	1	1.4	2	2	5.9	1	1	1.4	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	1.4	1	1	2.9	1	1	1.4	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-15b引用)

付録表2.7.4.7-45　有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Core 試験

	KRP-108 100/10 μg						SFC 100/50 μg					
Sex	Male N = 72			Female N = 34			Male N = 73			Female N = 32		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	2.8	1	1	2.9	1	1	1.4	1	1	3.1
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1
気管支炎	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1
口腔ヘルペス	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-16b引用)

付録表2.7.4.7-46　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg					
Sex	Male N = 142			Female N = 66		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	58	97	40.8	33	50	50.0
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	1.5
鉄欠乏性貧血	0	0	0.0	1	1	1.5
眼障害	1	1	0.7	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	0.7	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	2.1	0	0	0.0
大腸炎	1	1	0.7	0	0	0.0
胃炎	1	1	0.7	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.7	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	5	2.8	1	1	1.5
発熱	4	5	2.8	1	1	1.5
免疫系障害	2	2	1.4	0	0	0.0
季節性アレルギー	2	2	1.4	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	48	72	33.8	31	45	47.0
急性副鼻腔炎	1	1	0.7	1	1	1.5
虫垂炎	1	1	0.7	0	0	0.0
細気管支炎	0	0	0.0	1	1	1.5
気管支炎	9	13	6.3	7	9	10.6
結膜炎	1	1	0.7	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	0.7	0	0	0.0
耳感染	1	1	0.7	2	2	3.0
胃腸炎	1	1	0.7	0	0	0.0
インフルエンザ	6	6	4.2	2	2	3.0
喉頭炎	1	1	0.7	0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	4	2.8	3	3	4.5
口腔カンジダ症	1	2	0.7	0	0	0.0
咽頭炎	8	9	5.6	9	11	13.6
肺炎球菌性肺炎	0	0	0.0	1	1	1.5
鼻炎	4	4	2.8	1	1	1.5
副鼻腔炎	3	3	2.1	1	1	1.5
扁桃炎	8	8	5.6	3	3	4.5
気管炎	1	3	0.7	0	0	0.0
上気道感染	2	2	1.4	0	0	0.0
ウイルス感染	4	4	2.8	3	3	4.5
ウイルス性咽頭炎	0	0	0.0	2	2	3.0
ウイルス性上気道感染	4	5	2.8	4	4	6.1
気道感染	1	1	0.7	1	1	1.5
口腔ヘルペス	1	1	0.7	0	0	0.0

付録表2.7.4.7-46　有害事象の男女別発現割合(因果関係を問わない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg					
Sex	Male N = 142			Female N = 66		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	2	2	1.4	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.7	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	0.7	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	0.7	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	1	0.7	0	0	0.0
神経系障害	1	2	0.7	0	0	0.0
てんかん	1	2	0.7	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	4.9	2	2	3.0
喘息	2	2	1.4	2	2	3.0
咳嗽	3	3	2.1	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	2	1.4	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	1.4	1	1	1.5
発疹	1	1	0.7	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	0.7	1	1	1.5

*a：MedDRA/J V20.0
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.3-1　表3.3.2-15c引用)

付録表2.7.4.7-47　有害事象の男女別発現割合(因果関係が否定できない)：3502 Extension 試験

	KRP-108 100/10 μg					
Sex	Male N = 142			Female N = 66		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	4	1.4	3	3	4.5
感染症および寄生虫症	2	4	1.4	3	3	4.5
口腔カンジダ症	1	2	0.7	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	2	2	3.0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0.0	1	1	1.5
上気道感染	1	1	0.7	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	0.7	0	0	0.0

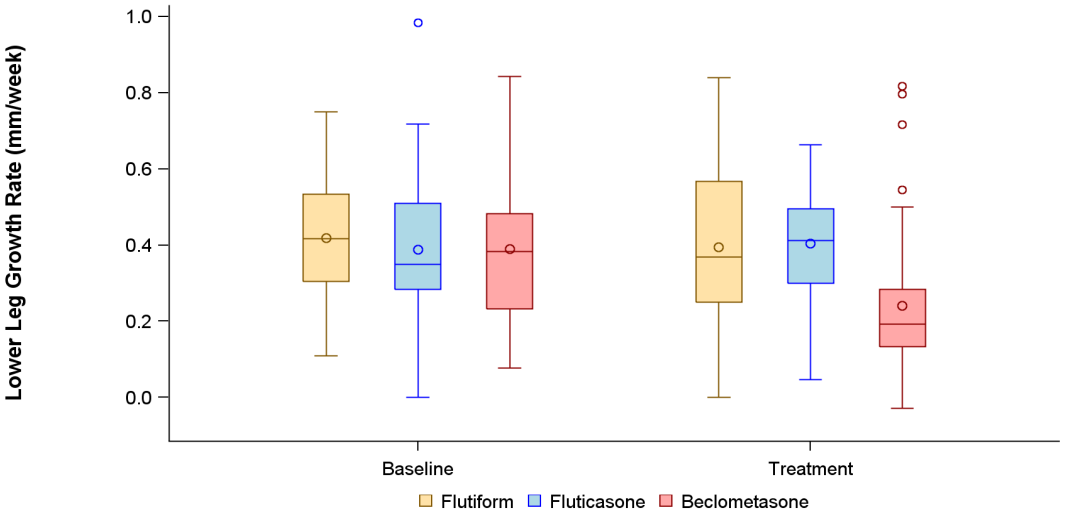
*a：MedDRA/J V20.0

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1　表3.3.2-16c引用)

付録図2.7.4.7-1　LLGRの治験期間中の要約統計量の推移(FAS)



	Baseline	Treatment
Flutiform	47	47
Fluticasone	47	47
Beclometasone	46	46

Note: Baseline is defined as the value from the non-treatment period (run-in or washout) preceding the respective treatment period.
The box represents the interquartile range (IQR) (25th and 75th percentiles). The line inside the box represents the median and the o inside the box represents the mean.
The whiskers represent the maximum value below 1.5 *IQR above 75th percentile and the minimum value above 1.5*IQR below 25th percentile.
The symbols outside the whiskers represent outliers.

(5.3.4.2-1　Figure5改変)

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)

2.7.5　参考文献

杏林製薬株式会社

目次

2.7.5.1 2.7.1 で使用した参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 で使用した参考文献 4
2.7.5.3 2.7.3 で使用した参考文献 5
2.7.5.4 2.7.4 で使用した参考文献 6

2.7.5.1 2.7.1 で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 で使用した参考文献

1) Advair HFA. Division Of Pulmonary and Allergy Drug Products (HFD-570). NDA 21254, GlaxoSmithKline, Reference ID 2965791 [資料番号 5.4-8]

2) グラクソ・スミスクライン株式会社. アドエア 250 ディスカス 28 吸入用、アドエア 250 ディスカス 60 吸入用、アドエア 125 エアゾール 120 吸入用、アドエア 100 ディスカス 28 吸入用、アドエア 100 ディスカス 60 吸入用、アドエア 500 ディスカス 28 吸入用、アドエア 500 ディスカス 60 吸入用、アドエア 50 エアゾール 120 吸入用、アドエア 250 エアゾール 120 吸入用 添付文書[2019 年 2 月改訂(第 13 版)] [資料番号 5.4-9]

2.7.5.3 2.7.3 で使用した参考文献

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) Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006; 100: 616-21. [資料番号 5.4-10]
3) Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005; 99: 553-8. [資料番号 5.4-11]
4) Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res. 1996; 5: 35-46. [資料番号 5.4-12]

2.7.5.4 2.7.4 で使用した参考文献

1) 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]

2) Rittig S, Kamperis K, Siggaard C, Hagstroem S, Djurhuus JC. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society Definitions. J Urol 2010;183(4): 1561-7. [資料番号 5.4-13]

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)

2.7.6　個々の試験のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 5
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 7
2.7.6.2 個々の試験の概要 10
2.7.6.2.1 海外第 II 相薬力学的試験(FLT2504 試験、参考資料) 10
2.7.6.2.2 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験、評価資料) 14
2.7.6.2.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験、評価資料) 26
2.7.6.2.4 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験、評価資料) 39
2.7.6.2.5 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験、評価資料) 61
2.7.6.2.6 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験、評価資料) 71
2.7.6.2.7 海外第 I 相試験(FLT1502 試験、参考資料) 84
2.7.6.2.8 海外第 II 相試験(FLT2503 試験、参考資料) 87

表一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧表 7
表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概略(2504 試験) 10
表 2.7.6.2.2-1 試験方法の概略(A301 試験) 14
表 2.7.6.2.2-2 解析対象集団の内訳 17
表 2.7.6.2.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS)(1/2) 18
表 2.7.6.2.2-4 治療期の mPEF 値(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)からの変化量及び群間比較(PPS) 20
表 2.7.6.2.2-5 治療期の ePEF 値(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)からの変化量及び群間比較(PPS) 21
表 2.7.6.2.2-6 治験薬投与期間の集計結果(安全性解析対象集団) 22
表 2.7.6.2.2-7 有害事象の概要 23
表 2.7.6.2.2-8 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(A301 試験)(1/2) 23
表 2.7.6.2.3-1 試験方法の概略(3502 Core 試験) 26
表 2.7.6.2.3-2 解析対象集団の構成(3502 Core 試験) 28
表 2.7.6.2.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(3502 Core 試験) 29
表 2.7.6.2.3-4 治療期 12 週時の FEV_1 投与前値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差(PPS) 30
表 2.7.6.2.3-5 治療期 12 週時の FEV_1 投与前値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差(FAS) 30
表 2.7.6.2.3-6 治療期 12 週時の FEV_1 投与後 120 分値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差 (PPS、FAS) 31
表 2.7.6.2.3-7 治験薬投与による作用発現時間(FAS) 32
表 2.7.6.2.3-8 発作治療薬(サルブタモール)の使用状況(FAS) 33
表 2.7.6.2.3-9 平均 mPEF の集計結果(FAS) 33
表 2.7.6.2.3-10 平均 ePEF の集計結果(FAS) 34
表 2.7.6.2.3-11 被験者(又は代諾者)による治験薬の治療効果に関する評価(FAS) 35
表 2.7.6.2.3-12 有害事象の概要(3502 Core 試験) 35
表 2.7.6.2.3-13 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3502 Core 試験)(1/2) 36
表 2.7.6.2.4-1 試験方法の概略(3506 試験) 39
表 2.7.6.2.4-2 被験者の内訳(3506 試験) 42
表 2.7.6.2.4-3 解析対象集団の構成(3506 試験) 42

表 2.7.6.2.4-4 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(3506 試験)(1/2) 43
表 2.7.6.2.4-5 治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量(FAS) 44
表 2.7.6.2.4-6 治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量(PPS) 45
表 2.7.6.2.4-7 治療期 12 週時の標準化 FEV_1AUC_{0-4}(FAS) 45
表 2.7.6.2.4-8 治療期 12 週時の標準化 FEV_1AUC_{0-4}(PPS) 45
表 2.7.6.2.4-9 治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量(FAS) 46
表 2.7.6.2.4-10 治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量(PPS) 46
表 2.7.6.2.4-11 治療期 12 週間(Overall)の院内 PEF 投与後 2 時間値及び PEF 投与前値の ベースラインからの変化量(FAS) 48
表 2.7.6.2.4-12 治療期 12 週間(Overall)の平均 mPEF 及び ePEF のベースラインからの変化量(FAS) 49
表 2.7.6.2.4-13 治療期 12 週間(Overall)の平均投与前 $mFEV_1$ 及び $eFEV_1$ のベースラインからの変化量(FAS) 49
表 2.7.6.2.4-14 PAQLQ 全体スコアの要約(FAS) 51
表 2.7.6.2.4-15 治療期 12 週時の PAQLQ 全体スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合(FAS) 51
表 2.7.6.2.4-16 ACQ 全体スコアの要約(FAS) 52
表 2.7.6.2.4-17 治療期 12 週時の ACQ 全体スコアがベースラインから 0.5 以上減少した被験者の割合(FAS) 52
表 2.7.6.2.4-18 有害事象の概要(3506 試験) 53
表 2.7.6.2.4-19 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3506 試験)(1/6) 54
表 2.7.6.2.5-1 試験方法の概略(A302 試験) 61
表 2.7.6.2.5-2 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS) 63
表 2.7.6.2.5-3 mPEF 値のベースラインからの変化量(FAS) 64
表 2.7.6.2.5-4 ePEF 値のベースラインからの変化量(FAS) 65
表 2.7.6.2.5-5 治験薬投与期間の集計結果(安全性解析対象集団) 66
表 2.7.6.2.5-6 有害事象の概要(A302 試験) 67
表 2.7.6.2.5-7 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(A302 試験)(1/2) 68
表 2.7.6.2.6-1 試験方法の概略(3502 Extension 試験) 71
表 2.7.6.2.6-2 解析対象集団の構成(3502 Extension 試験) 72
表 2.7.6.2.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(3502 Extension 試験) 73
表 2.7.6.2.6-4 Extension 試験開始時及び終了時の FEV_1 投与前値の要約(FAS) 74
表 2.7.6.2.6-5 Extension 試験開始時及び終了時の mPEF 値の要約(FAS) 75
表 2.7.6.2.6-6 Extension 試験開始時及び終了時の FVC、MEF_{25}、MEF_{50} 及び MEF_{75} の要約(FAS) 76
表 2.7.6.2.6-7 有害事象の概要(3502 Extension 試験) 77
表 2.7.6.2.6-8 有害事象の概要(器官別大分類/基本語)(3502 Extension 試験)(1/3) 78
表 2.7.6.2.6-9 Extension 試験開始時及び終了時の血漿コルチゾール値の要約 (安全性解析対象集団) 81
表 2.7.6.2.6-10 血漿コルチゾール値が 84 日目に基準範囲内にあり 252 日目に基準範囲を超えた 被験者の割合(安全性解析対象集団) 81

表 2.7.6.2.6-11 Extension 試験開始時及び終了時の身長及び体重の要約(安全性解析対象集団).. 82
表 2.7.6.2.7-1 試験方法の概略(FLT1502 試験) 84
表 2.7.6.2.8-1 試験方法の概略(FLT2503 試験) 87

図一覧

図 2.7.6.2.6-1 Flutiform 投与被験者の FEV_1 投与前値(平均値)の推移(FAS)..... 74
図 2.7.6.2.6-2 Flutiform 投与被験者の mPEF(平均値)の推移(FAS) 75

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(-IA)	Asthma control questionnaire (- Interviewer administrated) : 喘息コントロールに関する質問票
AE	Adverse event：有害事象
AMP	Adenosine 5'-monophosphate：アデノシン 5'一リン酸
AMP PD_{20} FEV_1	Provocative dose of AMP producing a 20% decline in FEV_1：FEV_1 を 20%低下させる AMP の誘発投与量
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
BMI	Body mass index：体格指数
CI	Confidence interval：信頼区間
$eFEV_1$	Evening forced expiratory volume in the 1st second：夕の 1 秒量
ePEF	Evening peak expiratory flow：夕のピークフロー
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FEF	Forced expiratory flow：努力ピークフロー
$FEF_{25, 50, 75}$	FEF at 25%, 50%, 75% of the volume to exhale：呼出気量の 25%、50%及び 75%での FEF
FEF_{25-75}	FEF in the middle portion of expiration：呼出気量の中間部分における FEF
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide：呼気一酸化窒素濃度
FEV_1	Forced expiratory volume in the 1st second：1 秒量
FEV_1 AUC_{0-4}	Forced expiratory flow in 1 second area under the curve from 0-4 hours：投与後 0 から 4 時間までの 1 秒量時間曲線下面積
FVC	Force vital capacity：努力肺活量
ICS	Inhaled corticosteroid：吸入ステロイド薬
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
MedDRA(/J)	Medical dictionary for regulatory activities(/Japanese version)：ICH 国際医薬用語集(日本語版)
MEF	Maximum expiratory flow rate：最大ピークフロー(FEF と同義)
$MEF_{25, 50, 75}$	Maximum expiratory flow rate at 25% of the volume to exhale：呼出気量の 25%、50%及び 75%での MEF
$mFEV_1$	Morning forced expiratory volume in the 1st second：朝の 1 秒量
MMRM	Mixed effect model repeated measure：反復測定混合効果モデル
mPEF	Morning peak expiratory flow：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-IA	Paediatric asthma quality of life questionnaire - Interviewer administered：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

略語及び専門用語	用語の説明
$\%FEV_1$	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
SABA	Short acting β_2-agonist：短時間作用性 β_2 刺激薬
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
Seretide	海外で販売されている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吸入剤
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の配合剤
サルブタモール	サルブタモール硫酸塩(商品名：サルタノール)
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 (Fluticasone)	フルチカゾンプロピオン酸エステル
ベクロメタゾン (Beclometasone)	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

臨床試験名

CTD 番号	試験番号	項目・見出しでの使用	m2.7.6 での呼称
5.3.4.2-1	FLT2504	海外第 II 相薬力学的試験(FLT2504 試験)	2504 試験
5.3.5.1-1	KRP108P-A301	国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)	A301 試験
5.3.5.1-2	FLT3502	海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)	3502 Core 試験
5.3.5.1-3	FLT3506	海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)	3506 試験
5.3.5.2-1	KRP108P-A302	国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)	A302 試験
5.3.5.2-2	FLT3502 Extension phase	海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)	3502 Extension 試験
5.3.5.4-1	FLT1502	海外第 I 相試験(FLT1502 試験)	1502 試験
5.3.5.4-2	FLT2503	海外第 II 相試験(FLT2503 試験)	2503 試験

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧表

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (参考資料)	FLT2504	5.3.4.2-1	平均下肢成長率(LLGR)に基づき、KRP-108 100/10 μg/回投与のフルチカゾン 100 μg/回投与に対する非劣性を確認する。	単施設 無作為化 単盲検 実薬対照 陽性対照 クロスオーバー	KRP-108 100/10 μg/回 フルチカゾン 100 μg/回 ベクロメタゾン 100 μg/回 1 回 2 吸入、1 日 2 回 各期、14 日間投与	48 例	外国人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 12 歳未満)	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	KRP108P-A301	5.3.5.1-1	治療期 mPEF 値のベースラインからの変化量を指標として、KRP-108 100/10 μg/回投与の SFC 100/50 μg/回投与に対する非劣性を検討する。	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照 クロスオーバー	KRP-108 100/10 μg/回 SFC 100/50 μg/回 1 回 2 吸入、1 日 2 回 各期、2 週間投与	88 例	日本人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 16 歳未満)	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	FLT3502	5.3.5.1-2	平均 FEV_1 値を指標として、KRP-108 100/10 μg/回投与の SFC 100 μg/回投与に対する非劣性を示す。	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間	KRP-108 100/10 μg/回 SFC 100/50 μg/回 1 回 2 吸入、1 日 2 回 12 週間投与	211 例 (KRP-108: 106 例、 SFC: 105 例)	外国人 小児気管支喘息患者 (4 歳以上 12 歳以下)	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 III 相 (評価資料)	FLT3506	5.3.5.1-3	主要目的： KRP-108 100/10 µg/回 1 日 2 回投与のフルチカゾン 100 µg/回 1 日 2 回投与に対する優越性を示す。 重要な副次的目的： KRP-108 100/10 µg/回 1 日 2 回投与の SFC 100/50 µg/回 1 日 2 回に対する非劣性を示す。	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	KRP-108 100/10 µg/回 フルチカゾン 100 µg/回 SFC 100/50 µg/回 1 回 2 吸入、1 日 2 回 12 週間投与	512 例 (KRP-108: 169 例、 フルチカゾン: 173 例 SFC: 170 例)	外国人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 12 歳未満)	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	KRP108P-A302	5.3.5.2-1	小児気管支喘息患者に KRP-108 を 24 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。	多施設共同 非盲検 非対照	KRP-108 100/10 µg/回 1 回 2 吸入、1 日 2 回 24 週間投与	53 例	日本人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 16 歳未満)	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	FLT3502 Extension phase[a]	5.3.5.2-2	小児気管支喘息患者に KRP-108 を長期間(24 週間)投与した際の安全性データを収集する。	多施設共同 非盲検 非対照	KRP-108 100/10 µg/回 1 回 2 吸入、1 日 2 回 24 週間投与	208 例 (Extension phase 移行被験者として)	外国人 小児気管支喘息患者 (4 歳以上 12 歳以下)	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (参考資料)	FLT1502	5.3.5.4-1	二次元ガンマシンチグラフィーにより、KRP-108 500/20 µg 単回投与時の健康被験者及び気管支喘息患者への肺沈着を評価する。	単施設 非対照 非盲検	KRP-108 500/20 µg/回 1 回 2 吸入、単回投与	27 例 (健康被験者: 26 例、気管支喘息患者: 1 例)	外国人 健康成人又は成人気管支喘息患者	完了 総括報告書
第 II 相 (参考資料)	FLT2503	5.3.5.4-2	アデノシン 5'-一リン酸(AMP)負荷による気道過敏反応に対する、高用量(500/20 µg/回)及び低用量(100/10 µg/回)KRP-108 の作用を比較し、用量反応関係を示す。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー (不完全ブロック)	KRP-108 500/20 µg/回 KRP-108 100/10 µg/回 プラセボ のうち、2 種類を投与 1 回 2 吸入、1 日 2 回 各期、4 週間投与	62 例	外国人 成人気管支喘息患者	完了 総括報告書

a: FLT3502 試験からの延長試験

2.7.6.2 個々の試験の概要

以下、特に断りのない場合、治験薬の用量は 1 回投与量(μg/回)で表記した。また、海外臨床試験(2504 試験、3502 Core 試験、3506 試験及び 3502 Extension 試験)では、KRP-108 を「Flutiform」、フルチカゾンを「Fluticasone」、SFC を「Seretide」及びベクロメタゾンを「Beclometasone」と表記した。

2.7.6.2.1 海外第 II 相薬力学的試験(FLT2504 試験、参考資料)

(5.3.4.2-1)

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概略(2504 試験)

項目	内容
試験の標題	A single (assessor)-blind, randomized, 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.
試験期間	2014 年 2 月～2014 年 6 月
開発のフェーズ	第 II 相
目的	主要目的： 平均下肢成長率(LLGR)に基づき、Flutiform pMDI (以下、Flutiform) 100/10 μg/回投与の Fluticasone pMDI (以下、Fluticasone) 100 μg/回投与に対する非劣性を確認する。 副次的目的： 夜間の尿中遊離コルチゾール値(クレアチニン補正)に基づき、Flutiform 100/10 μg/回投与による安全性を Fluticasone 100 μg/回投与と比較する。 主な探索的目的： - 平均 LLGR について、Flutiform 100/10 μg 投与時及び Fluticasone 100 μg 投与時と Beclometasone 100 μg 投与時で比較する。 - 夜間の尿中遊離コルチゾール値(クレアチニン補正)に基づき、Flutiform 100/10 μg 投与及び Fluticasone 100 μg 投与による安全性を、Beclometasene 100 μg 投与と比較する。
試験方法	デザイン：無作為化単盲検 3 剤 6 順序 3 期クロスオーバー試験 対象：外国人小児喘息患者 投与期間：各期 14 日間、合計 42 日間 用法・用量： 以下の 3 剤をそれぞれ 1 日 2 回投与した。 - Flutiform 100/10 μg - Fluticasone 100 μg - Beclometasone 100 μg (陽性対照) 観察期(14 日間)の後、全ての組入れ基準を満たした被験者を 6 種の順序のいずれかに無作為割付けした。各順序は 3 期の治療期で構成され、各治療期

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">で上記の治験薬のいずれかを 14 日間投与した。各治療期の間のウォッシュアウト期は 14 日間とした。
観察期、治療期及びウォッシュアウト期を通して、被験者は発作治療薬としてサルブタモール(100 μg、1 回 2 吸入)を原則 1 日 4 回まで使用できることとした。</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="2">48 名</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">- 観察期組入れ時に、軽症間欠型又は軽症持続型の可逆性の喘息症状を 3 箇月以上有しており、短時間作用性 β_2 刺激薬(SABA)吸入療法又は一定用量の非吸入ステロイド療法を 3 箇月以上継続して喘息症状が長期管理されている、5 歳以上 12 歳未満の男児又は女児患者
- 組入れ時に、喘息治療薬(該当する場合)を休止した時の%FEV_1 (FEV_1 の正常予測値に対する割合)が 80%以上である患者
- 観察期最終 7 日間の急性増悪(発作)治療薬(以下、発作治療薬)の使用回数が 2 日以下であり、組入れ時の FEV_1 に対する、無作為割付時の FEV_1 と組入れ時の FEV_1 との差の割合が 20%以下である患者</td></tr>
<tr><td rowspan="5">治験薬、用量及び投与方法、
製造番号</td><td>被験薬剤、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤) pMDI 50/5 μg 製剤を 1 回 2 吸入</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬剤、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>Flixotide Evohaler (フルチカゾン) pMDI 50 μg 製剤を 1 回 2 吸入</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Beclometasone Aerobec Autohaler (ベクロメタゾン) pMDI 50 μg 製剤を 1 回 2 吸入</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
- 各治療期の平均 LLGR(knemometry による測定)
副次的評価項目：
- 各治療期の OUFCC [12 時間(夜間)尿中遊離コルチゾール平均値(クレアチニン補正値)]
安全性評価項目：
- 有害事象</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">治験薬が 1 回以上投与され、LLGR についてベースライン(治験薬投与前値)及び少なくとも 1 つ以上の治験薬投与後値の両方が存在する、すべての無作為化された被験者集団を FAS とした。また、FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者集団を PPS とした。
本試験の主要及び副次的解析に対する主たる解析対象集団は PPS とした。
主要解析：
被験者ごとに、各時期(観察期、治療期及びウォッシュアウト期)の下肢長(LLL)の変化量を下肢成長量(LLG)とし、LLGR(mm/week)を算出した。
LLGR 変化量は、各治療期の LLGR からベースライン(観察期又はウォッシュアウト期)の LLGR の差として算出した。
Flutiform 100/10 μg 投与と Fluticasone 100 μg 投与との平均 LLGR の差について、薬剤、時期及び順序を固定効果、順序内の被験者を変量効果並びに LLGR のベースライン及び%FEV_1 予測値のベースラインを共変量とした共</td></tr>
</table>

	分散分析モデル(ANCOVA)を用い、最小二乗平均(LSmean)及び 95%信頼区間(CI)を算出した。各薬剤の LSmean の差の 95% CI の下限値が非劣性マージン−0.2 mm/week を上回る場合、Flutiform 100/10 μg 投与は Fluticasone 100 μg 投与に対して非劣性であるとした。 副次的解析(OUFCC)： 各時期(観察期、治療期及びウォッシュアウト期)の OUFCC 及び OUFCC の変化量(期末と期初との差)を記述的に要約した。 Flutiform 100/10 μg 投与と Fluticasone 100 μg 投与との平均 OUFCC の差について、薬剤、時期及び順序を固定効果、順序内の被験者を変量効果並びに OUFCC のベースライン及び%FEV_1 予測値のベースラインを共変量とした ANCOVA を用い、LSmean の薬剤間差及びその 95% CI を算出した。 安全性： 有害事象を記述的に要約した。

2.7.6.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.1　被験者の内訳

組入れ基準を満たした被験者 48 例は 6 種の順序のいずれかに無作為割付けし、うち 46 例が試験を完了した。中止例 2 例の中止理由は、いずれも被験者の申し出であった。

治験薬が投与された 48 例全例を安全性解析対象集団として採用した。

FAS 及び PPS 採用被験者はそれぞれ 48 例及び 38 例であった。各治療別の PPS 採用被験者の内訳はそれぞれ Flutiform 100/10 μg(以下、Flutiform)が 31 例、Fluticasone 100 μg(以下、Fluticasone)が 37 例、Beclometasone 100 μg(以下、Beclometasone)が 35 例であった。

2.7.6.2.1.2.2　薬力学の結果

2.7.6.2.1.2.2.1　主要評価項目：平均 LLGR

PPS での Flutiform と Fluticasone との LLGR の LSmean の差(Flutiform – Fluticasone)は−0.006 mm/week (95%CI : −0.095～0.084 mm/week)であった。FAS でも同様の結果であった。LSmean の差の 95% CI の下限値が−0.2 mm/week を上回ったことから、LLGR の抑制作用に関して Flutiform は Fluticasone に対し非劣性であると判断した。また、Flutiform 及び Fluticasone ともに、投与開始前と投与終了後で LLGR に差は認められなかった。

PPS での Flutiform と Beclometasone との LSmean の差 (Flutiform – Beclometasone) は 0.116 mm/week (95%CI : −0.004～0.235 mm/week、p = 0.057)と統計学的に有意ではないものの、FAS での LSmean の差は 0.143 mm/week (95%CI：0.064～0.222 mm/week、p < 0.001)と有意であり、Beclometasone では Flutiform と比べて成長抑制を引き起こすことが示唆された。Fluticasone と Beclometasone との比較でも同様の結果であった。

2.7.6.2.1.2.2.2　副次安全性評価項目：OUFCC

本試験では、得られた夜間尿全サンプルの大部分が尿量不足であったため、あらかじめ計画された統計解析結果から、OUFCC の結果を正しく解釈することは困難であった。

このため、尿サンプルが完全に回収された[予測尿量(1 時間あたり体重(kg)あたり 1 mL を超える尿が 10 時間にわたり回収されたとした場合)の 80%以上の尿が回収された場合に「完全に回収された」とする]被験者集団に限定し、OUFCC に関する事後解析を行った。その結果、観察期間中の OUFCC の幾何平均は 8.62 nmol/mmol であったのに対し、治療期間中の OUFCC の幾何平均

は、それぞれ Flutiform が 8.04 nmol/mmol、Fluticasone が 6.64 nnol/mmol、Beclometasone が 6.26 nmol/mmol であり、いずれの値も小児における基準範囲(3.6～22.7 nmol/mmol)内であった(Rittig et al., 2010)。また、同被験者集団のうち、治験薬投与後に OUFCC が基準範囲下限を下回った(<3.6 nmol/mmol)被験者の割合は、それぞれ Fluticasone が 27.3% (3/11 例)、Beclometasone が 20.0%(3/15 例)であったのに対し、Flutiform では 7.1% (1/14 例)であった。これらの結果は慎重に解釈されるべきではあるが、Flutiform によるコルチゾール低下に対する過剰なリスクはないことを示唆するものであった。

2.7.6.2.1.2.3 安全性の結果

本試験での有害事象の発現割合は全体で 18.8% (9⁄48 例)であった。薬剤別の内訳は Flutiform が 8.3% (4⁄48 例)、Fluticasone が 6.3% (3⁄48 例)、Beclometasone が 6.5% (3⁄46 例)と、いずれも有害事象の発現割合は低く、同程度であった。本試験で最も多く認められた有害事象は咳嗽 8.3% (4/48 例) [Flutiform 2.1% (1/48 例)、Fluticasone 4.2% (2/48 例)、Beclometasone 2.2% (1/46 例)]であった。Flutiform 投与で 2 例以上報告された有害事象は、浮動性めまい(2 例)のみであった。発現した有害事象の重症度はすべて軽度で、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

本試験で、死亡及びその他の重篤な有害事象並びに有害事象発現による中止例は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

Knemometry を用いた下肢長測定データから算出された LLGR を比較した結果、Flutiform は Fluticasone に対し非劣性であることが示された。また、LLGR に対する抑制作用は Flutiform 及び Fluticasone とともに、ほとんど認められなかった。

事前の統計解析計画に基づいた OUFCC の解析結果は、得られた夜間尿全サンプルの大部分が尿量不足であったため、正しく解釈できるものではなかった。夜間の尿サンプルが完全に回収された被験者集団を対象とした事後解析の結果、いずれの投与でも OUFCC の平均値は基準範囲内であり、Flutiform によるコルチゾール低下に対する過剰なリスクはないことが示唆された。

Flutiform により 4 例の被験者に有害事象が認められたものの、いずれも非重篤であり、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。

本試験により、5 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する Flutiform 100/10 µg、1 日 2 回投与による安全性が裏付けられた。

2.7.6.2.2　国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験、評価資料)

(5.3.5.1-1)

2.7.6.2.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1　試験方法の概略(A301 試験)

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	2017 年 7 月～2018 年 7 月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	主要目的： 日本人小児気管支喘息患者を対象として、治療期の mPEF 値(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)からの変化量について、KRP-108 100/10 μg 群(200/20 μg/日)のフルチカゾン/サルメテロール配合剤 100/50 μg 群 (以下 SFC 100/50 μg 群、200/100 μg/日)に対する非劣性を検討する。 副次的目的： 日本人小児気管支喘息患者を対象として、KRP-108 100/10 μg 群の有効性及び安全性を SFC 100/50 μg 群と比較する。
試験方法	日本人小児気管支喘息患者を対象として、多施設共同無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー比較試験を実施した。 本治験では、治験期間を「観察期」「治療期 1」「Wash-out 期」「治療期 2」の 4 つに区分し、「観察期」「治療期 1」「Wash-out 期」「治療期 2」の順に実施した。治験期間は観察期開始日(−14 日 ＝Visit 1)から治療期 2 終了日(Visit 5)までとし、Visit 5 のすべての検査が終了した時点で治験終了とした。中止の場合は中止時検査が終了した時点で治験終了とした。 投与順 1(KRP-108 100/10 μg→SFC 100/50 μg)及び投与順 2(SFC 100/50 μg →KRP-108 100/10 μg)の被害者背景を可能な限り均一とするため、年齢を割付因子とした動的割付けを行い、被験者に投与順を割り当てた。
被験者数(計画時)	治療期 1 の治験薬投与被験者として計 70 例
組み入れ基準	Visit 1(−14 日)において、以下の条件をすべて満たす外来患者を対象とした。 (1) 同意取得時の年齢が 5 歳以上 16 歳未満の患者で性別は問わない (2) 気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過している (3) Visit 1(−14 日)の 4 週間以上前から定量吸入器を用いた ICS(パルミコートは 400 μg/日以下、その他の薬剤は 200 μg/日以下)の用法・用量を変更せず、使用を継続している (4) PEF 測定を適切に行うことができる (5) Visit 1(−14 日)前 4 週間以内のサルタノール吸入前後の PEF 測定において、サルタノール吸入後の PEF 値に対してサルタノール吸入前の PEF 値が 90%以下である

<table>
<tr><td></td><td>(6) Visit 1(−14 日)の PEF 測定において、サルタノール吸入前の PEF 値が予測値の 60%以上である
(7) pMDI 及びスペーサーを適切に使用できる
(8) 自分自身であるいは必要に応じて代諾者等のサポートにより、患者日誌の入力が可能である
(9) 治験責任医師等により本治験への参加が適切と判断される</td></tr>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td><table><tr><th>治験薬、用量及び投与方法</th><th>製造番号</th></tr><tr><td>フルチカゾン/ホルモテロール配合剤 pMDI 50/5 μg 製剤を 1 回 2 吸入、1 日 2 回(KRP-108 200/20 μg/日)</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>フルチカゾン/サルメテロール配合剤 pMDI 50/25 μg 製剤を 1 回 2 吸入、1 日 2 回(SFC 200/100 μg/日)</td><td>[redacted]</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>評価項目：
(1) 有効性評価項目
1) 主要評価項目
治療期の mPEF 値(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
2) 副次的評価項目
治療期の ePEF 値(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
3) その他の評価項目
- 症状スコア
- 無症状日数
- 日中の喘息症状がなかった日数
- 喘息症状による夜間覚醒がなかった日数
- サルタノールの未使用日数
- サルタノールの吸入回数
(2) 安全性評価項目
有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン(血圧、脈拍数)、12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>有効性：
FAS 及び PPS を対象として、以下の解析を行った。
(1) 主要評価項目の統計解析
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を用いて、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)からの変化量の群間差(KRP-108 100/10 μg 群 − SFC 100/50 μg 群)の両側 95%CI を求め、非劣性を検討した。群間差の両側 95%CI の下限が−15 L/min を下回らないことが示されたとき、KRP-108 100/10 μg 群に対する SFC 100/50 μg 群の非劣性が示されたと判断することとした。また、治療期の mPEF のベースラインの要約統計量を算出した。
(2) 副次的評価項目の統計解析
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を用いて、治療期の ePEF のベースラインからの変化量の</td></tr>
</table>

	群間差(KRP-108 100/10 μg 群 － SFC 100/50 μg 群)の両側 95%CI を求めた。また、治療期の ePEF のベースラインの要約統計量を算出した。 (3) その他の有効性評価項目の統計解析 以下の項目をその他の有効性評価項目とした。 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を用いて、その他の有効性評価項目のベースラインからの変化量の群間差(KRP-108 100/10 μg 群 － SFC 100/50 μg 群)の両側 95%CI を求めた。また、その他の有効性評価項目の要約統計量を算出した。 - 症状スコアのベースラインからの変化量 - 無症状日数の割合のベースラインからの変化量 - 日中の喘息症状がなかった日数の割合のベースラインからの変化量 - 喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合のベースラインからの変化量 - サルタノールの未使用日数の割合のベースラインからの変化量 - サルタノールの 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 (4) その他の統計解析 背景因子別に mPEF のベースラインの要約統計量を算出した。また、背景因子別、群別に来院前 7 日間の算出値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 被験者の内訳

本治験は 2 群 2 期クロスオーバー比較試験であり、治療期 1 移行基準を満たした被験者 88 例全例に投与順 1(KPR-108→SFC)又は投与順 2(SFC→KRP-108)が割り付けられ、このうち 87 例に KRP-108 及び SFC、若しくはそのいずれかが投与された。1 例の被験者は、投与順 1 が割り付けられた後、観察期に併用薬・併用療法の基準を遵守できていないことが発覚したため、治験薬投与前に治験が中止となった。また、治療期 1 では SFC、治療期 2 では KRP-108 が投与されることになっていたが、治療期 1、治療期 2 共に SFC が投与された被験者が 1 例認められた。当該被験者について、被験者の内訳及び治験中止に至った理由の集計では割り付けられた投与群(治療期 1：SFC、治療期 2：KRP-108)で実施した。

KRP-108 の投与が計画された被験者 82 例のうち、KRP-108 の投与を完了した被験者は 79 例であった。KRP-108 による治療期間中に治験が中止となった被験者は 3 例であり、治験の中止理由の内訳は治験対象として不適が 2 例、その他が 1 例であった。

SFC の投与が計画された被験者 86 例のうち、SFC の投与を完了した被験者は 84 例であった。SFC による治療期間中に治験が中止となった被験者は 2 例(中止理由：その他)であった。

また、Wash out 期に治験が中止となった被験者は 4 例であり、治験の中止理由の内訳は治験対象として不適が 1 例、その他が 3 例であった。

2.7.6.2.2.2.2 解析したデータセット

以下、2.7.6.2.2 項では KRP-108 100/10 μg 群を KRP-108 群、SFC 100/50 μg 群を SFC 群と表記した。

解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

表 2.7.6.2.2-2 解析対象集団の内訳

			KRP-108 群	SFC 群
解析時	有効性	FAS*	82 例	86 例
		PPS	76 例	79 例
	安全性**		81 例	86 例

* 治療期 1、治療期 2 共に SFC が投与された被験者のデータは治療期 1：SFC、治療期 2：KRP-108 で集計した
** 治療期 1、治療期 2 共に SFC が投与された被験者のデータは治療期 1：SFC、治療期 2：SFC で集計し、治療期 1 と治療期 2 を合わせて SFC 群で 1 例として集計した

2.7.6.2.2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS)を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

PPS 採用被験者の男性の割合は 65.4%(53/81 例)であった。年齢の平均値は 8.0 歳であり、カテゴリー別の割合は 5 歳以上 9 歳未満が 61.7%(50/81 例)、9 歳以上 12 歳未満が 27.2%(22/81 例)、12 歳以上 16 歳未満が 11.1%(9/81 例)であった。気管支喘息の重症度のカテゴリー別の割合は、軽症持続型が 35.8%(29/81 例)、中等症持続型が 61.7%(50/81 例)、重症持続型が 2.5%(2/81 例)であった。気管支喘息の罹病期間の平均値は 59.30 箇月、治療期 1 開始前直前 7 日間の mPEF の平均値は 215.41 L/min であった。

表 2.7.6.2.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS)(1/2)

Item		PPS N= 81 n (%)
Sex	Male	53 (65.4)
	Female	28 (34.6)
Age (years)[*1]	5 <=, <9	50 (61.7)
	9 <=, <12	22 (27.2)
	12 <=, <16	9 (11.1)
	Mean	8.0
	SD	2.5
	Min	5
	Median	7.0
	Max	15
Height (cm)	Mean	128.41
	SD	16.83
	Min	103.7
	Median	126.20
	Max	171.0
Weight (kg)	Mean	29.20
	SD	11.18
	Min	15.4
	Median	26.10
	Max	66.8
BMI (kg/m^2)[*2]	Mean	17.07
	SD	2.45
	Min	13.7
	Median	16.39
	Max	25.1
Severity of Asthma	Mild Persistent	29 (35.8)
	Moderate Persistent	50 (61.7)
	Severe Persistent	2 (2.5)

表 2.7.6.2.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS)(2/2)

Item		PPS N= 81 n (%)
Duration of Asthma*3	Mean	59.30
	SD	37.45
	Min	3.6
	Median	48.96
	Max	159.5
Flutide dose of Run-in period and Wash-out period (μg per day)	100 μg	57 (70.4)
	200 μg	24 (29.6)
The mPEF for 7 days before the start of Treatment 1 (L/min)	Mean	215.41
	SD	71.35
	Min	105.7
	Median	202.14
	Max	417.1
The personal best value of PEF (L/min)	Mean	262.8
	SD	85.7
	Min	130
	Median	240.0
	Max	525

(%) = (n ÷ N) × 100
*1：同意取得時
*2：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)^2
*3：診断日から PEF 自己最良値の測定日までの期間
(5.3.5.1-1 表 11.2-1 を一部改変)

2.7.6.2.2.2.4 有効性の結果

本項では、有効性評価の主たる解析対象集団である PPS の解析結果を示した。

2.7.6.2.2.2.4.1 治療期の mPEF 値のベースラインからの変化量及び群間比較(主要評価項目)

治療期の mPEF 値(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)からの変化量及び群間比較を表 2.7.6.2.2-4 に示した。

治療期の mPEF 値のベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で 20.06 L/min、SFC 群で 19.13 L/min であった。KRP-108 群の SFC 群に対する変化量の LSmean の群間差は、0.93 L/min(95%CI：−4.57～6.43 L/min)であった。群間差の両側 95%CI の下限が−15 L/min を上回っていたことから、SFC に対する KRP-108 の非劣性が示された。

表 2.7.6.2.2-4 治療期の mPEF 値(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)からの変化量及び群間比較(PPS)

(Unit：L/min)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	81	---	---
Mean	215.41	---	---
SD	71.35	---	---
SE	7.93	---	---
Min	105.7	---	---
Q1	163.43	---	---
Median	202.14	---	---
Q3	265.71	---	---
Max	417.1	---	---
Change from Baseline			
n	---	76	79
LS Mean	---	20.06	19.13
SE	---	3.15	3.10
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	0.93
(95% CI of Difference)	---	---	(-4.57, 6.43)

ベースライン：治療期 1 開始日直前 7 日間の平均値
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
(5.3.5.1-1 表 11.4-1 を引用)

2.7.6.2.2.2.4.2 治療期の ePEF 値のベースラインからの変化量及び群間比較(副次的評価項目)

治療期の ePEF 値(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)からの変化量及び群間比較を表 2.7.6.2.2-5 に示した。

治療期の ePEF 値のベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で 20.91 L/min、SFC 群で 18.74 L/min であり、LSmean の群間差は、2.18 L/min(95%CI：−2.97～7.32 L/min)であった。KRP-108 群は SFC 群と同程度の改善を示した。

表 2.7.6.2.2-5 治療期の ePEF 値(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)からの変化量及び群間比較(PPS)

(Unit：L/min)

Summary Statistics	Baseline	KRP-108	SFC
n	81	---	---
Mean	222.55	---	---
SD	72.27	---	---
SE	8.03	---	---
Min	107.1	---	---
Q1	172.86	---	---
Median	202.86	---	---
Q3	264.29	---	---
Max	415.7	---	---
Change from Baseline			
n	---	76	79
LS Mean	---	20.91	18.74
SE	---	3.05	3.01
KRP-108 vs. SFC			
LS Mean Difference	---	---	2.18
(95% CI of Difference)	---	---	(-2.97, 7.32)

ベースライン：治療期 1 開始日直前 7 日間の平均値
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
(5.3.5.1-1 表 11.4-2 を引用)

2.7.6.2.2.2.4.3 その他の有効性評価項目

2.7.6.2.2.2.4.3.1 症状スコアのベースラインからの変化量及び群間比較

症状スコアのベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で−0.41、SFC 群で−0.44 であり、LSmean の群間差は、0.04(95%CI：−0.17～0.25)であった。

2.7.6.2.2.2.4.3.2 無症状日数の割合のベースラインからの変化量及び群間比較

無症状日数の割合のベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で 17.06%、SFC 群で 17.45%であり、LSmean の群間差は、−0.39% (95%CI：−7.90%～7.12%)であった。

2.7.6.2.2.2.4.3.3 日中の喘息症状がなかった日数の割合のベースラインからの変化量及び群間比較

日中の喘息症状がなかった日数の割合のベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で 17.85%、SFC 群で 17.32%であり、LSmean の群間差は、0.53%(95%CI：−6.91%～7.97%)であった。

2.7.6.2.2.2.4.3.4 喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合のベースラインからの変化量及び群間比較

喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合のベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で 6.82%、SFC 群で 9.78%であり、LSmean の群間差は、−2.96%(95%CI：−7.68%～1.77%)であった。

2.7.6.2.2.2.4.3.5 サルタノールの未使用日数の割合のベースラインからの変化量及び群間比較

サルタノールの未使用日数の割合のベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で 6.61%、SFC 群で 8.07%であり、LSmean の群間差は、−1.46%(95%CI：−6.74%～3.81%)であった。

2.7.6.2.2.2.4.3.6 サルタノールの 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及び群間比較

サルタノールの 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の LSmean は、KRP-108 群で−0.09 回/日、SFC 群で−0.11 回/日であり、LSmean の群間差は、0.02 回/日(95%CI：−0.09 回/日～0.13 回/日)であった。

2.7.6.2.2.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.2.2.5.1 治験薬曝露状況

治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.6.2.2-6 に示した。

治験薬投与期間の平均値は、KRP-108 群が 14.8 日、SFC 群が 15.1 日であった。また、SFC 群の治験薬投与期間の最大値の 32 日は、治療期 1、治療期 2 共に SFC が投与された被験者のデータである。

表 2.7.6.2.2-6 治験薬投与期間の集計結果(安全性解析対象集団)

Duration of Exposure(Day)	KRP-108 N= 81	SFC N= 86
	n (%)	n (%)
1 <=, <= 7	0 (0.0)	0 (0.0)
8 <=, <= 14	29 (35.8)	23 (26.7)
15 <=	52 (64.2)	63 (73.3)
Mean	14.8	15.1
SD	1.4	2.3
Min	9	11
Q1	14.0	14.0
Median	15.0	15.0
Q3	15.0	15.0
Max	18	32

n：該当被験者数
(%) = (n ÷ N) × 100
治療期 1、治療期 2 共に SFC が投与された被験者 1 例は SFC 群で 1 例として集計した
(5.3.5.1-1 表 12.1-1 を一部改変)

2.7.6.2.2.2.5.2　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.2-7 に示した。

本治験での有害事象の発現割合は KRP-108 群が 25.9%(21/81 例)、SFC 群が 29.1%(25/86 例)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は KRP-108 群で 2.5%(2/81 例)に発現し、SFC 群では治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-7　有害事象の概要

Treatment Group	KRP-108 N= 81	SFC N= 86
Reported Number of Adverse Events	26 ---	33 ---
Reported Number of Drug-related[*1] AE	2 ---	0 ---
Subjects with Any AE	21 (25.9)	25 (29.1)
Subjects with Any Drug-related[*1] AE	2 (2.5)	0 (0.0)
Subjects with Any Serious AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with Any Drug-related[*1] Serious AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to an AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related[*1] AE	0 (0.0)	0 (0.0)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(%) = (n ÷ N) × 100
治療期 1、治療期 2 共に SFC が投与された被験者 1 例は SFC 群で 1 例として集計した
(5.3.5.1-1 表 12.2-1 を一部改変)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.2-8 に示した。

2%(2 例)以上の被験者に発現した有害事象は KRP-108 群ではインフルエンザ、咽頭炎が 3.7%(3/81 例)、アレルギー性結膜炎、鼻出血、皮膚炎が 2.5%(2/81 例)、SFC 群では胃腸炎、ウイルス性上気道感染が 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、上気道の炎症、蕁麻疹が 2.3%(2/86 例)であった。

2%(2 例)以上の被験者に発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はなしと治験責任医師等に判断された。

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(A301 試験)(1/2)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	KRP-108 N= 81			SFC N= 86			KRP-108 N= 81			SFC N= 86		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	21	26	25.9	25	33	29.1	2	2	2.5	0	0	0.0
眼障害	2	2	2.5	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	2	2	2.5	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	2.5	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉痛	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(A301 試験) (2/2)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related*1 Adverse Events					
	KRP-108 N= 81			SFC N= 86			KRP-108 N= 81			SFC N= 86		
System Organ Class Preferred Term	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3
口唇のひび割れ	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	7	10	8.6	12	14	14.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	3	3	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性中耳炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	3	3	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	1.2	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	1	1.2	3	3	3.5	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	2	2.5	5	5	5.8	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
足骨折	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
裂傷	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱中症	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	2.5	1	1	1.2	2	2	2.5	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0
振戦	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0
起立不耐性	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	3.7	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	2	3	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	1.2	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	4	4.9	4	4	4.7	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚炎	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触皮膚炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
汗疹	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
治療期 1、治療期 2 ともに SFC が投与された被験者 1 例は SFC 群で 1 例として集計した
(5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を一部改変)

重症度が高度の有害事象は、KRP-108 群及び SFC 群共に認められなかった。中等度の有害事象の発現割合は KRP-108 群で 8.6%(7/81 例)、SFC 群で 4.7%(4/86 例)であり、軽度の有害事象の発現割合は KRP-108 群で 18.5%(15/81 例)、SFC 群で 26.7%(23/86 例)であった。

中等度の有害事象の内訳は、KRP-108 群ではインフルエンザが 3.7%(3/81 例)、歯肉痛、急性中耳炎、レンサ球菌感染、頭痛、接触皮膚炎が 1.2%(1/81 例)、SFC 群ではレンサ球菌感染が 2.3%(2/86 例)、胃腸炎、ウイルス性上気道感染、足骨折、裂傷が 1.2%(1/86 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は KRP-108 群で発現した頭痛であり、因果関係はあるかもしれないと判断された。

2.7.6.2.2.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。他の重要な有害事象の定義は、治験薬投与後に出現した有害事象の中で、「重篤」を除く、治験薬投与の「中止」、「休薬」、及び重症度が「高度」の有害事象とした。

2.7.6.2.2.2.5.4 臨床検査値

両群共に治験期間を通して、臨床検査値(定量)の平均値及び尿検査値(定性)の変動は小さく、臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。

両群共に治験期間を通して、臨床検査項目に関する臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.2.2.5.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

両群共に治験期間を通してバイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数)の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。両群共に治験期間を通して 12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

日本人小児気管支喘息患者を対象として、主要評価項目である治療期の mPEF 値のベースラインからの変化量の LSmean は、KRP-108 群で 20.06 L/min、SFC 群で 19.13 L/min であった。KRP-108 群の SFC 群に対する変化量の LSmean の群間差の 95%CI(−4.57～6.43 L/min)の下限が−15 L/min を上回っていたことから、SFC に対する KRP-108 の非劣性が示された。副次的評価項目である治療期の ePEF 値のベースラインからの変化量及びその他の評価項目に関して、KRP-108 群は SFC 群と同程度の改善を示した。

本治験では KRP-108 群の安全性に臨床上大きな問題は認められず、SFC 群と比較し安全性に特筆すべき差異は認められなかった。

2.7.6.2.3　海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験、評価資料)

(5.3.5.1-2)

2.7.6.2.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.2.3-1　試験方法の概略(3502 Core 試験)

項目	内容
試験の標題	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.
試験期間	2007 年 4 月～2007 年 12 月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	主要目的： 平均 FEV_1 値を指標として、Flutiform 100/10 µg 投与の Seretide 100/50 µg 投与に対する非劣性を示す。 副次的目的： 有効性の欠如による中止、作用発現時間、ピークフロー(PEF)値及び他の呼吸機能パラメータ、発作治療薬の使用回数、喘息症状スコア、喘息による夜間覚醒、経口又は非経口コルチコステロイドの 1 日投与量、喘息増悪(経口若しくは非経口ステロイドの使用、又は医学的介入を有する)の有無、被験者による治験薬の評価、並びに有害事象の発現状況について、Flutiform 投与群と Seretide 投与群とを比較する。
試験方法	本試験は、軽症から中等症持続型で可逆性の喘息症状を有する小児患者を対象として、Flutiform の Seretide に対する非劣性を検証する、非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験であった。本試験は有効性の検証的試験(Core 試験)とその後の長期安全性試験(Extension 試験)で構成される。このうち Core 試験は 4～10 日間のスクリーニング期及び 12 週間の治療期で構成された。 スクリーニング期間終了後、組入れ基準を満たす被験者を 1:1 の比で Flutiform 投与群と Seretide 投与群に無作為割付けした。治療期間を通して、被験者は PEF (朝、夕)、治験薬の使用状況、発作治療薬の使用状況、喘息症状スコア及び喘息による夜間覚醒の有無を電子日誌に記録した。 被験者は治療期 2 週、6 週及び 12 週時に治験実施施設に来院し、呼吸機能検査、患者日誌の確認及び安全性の確認を受けた。治療期間中、被験者はサルブタモール(100 µg、1 回 1 吸入)を発作治療薬として 1 日 4 回までの使用を許容された。本試験では、治験薬(被験薬及び対照薬)並びに発作治療薬を使用する際にスペーサーを使用した。
被験者数(計画時)	200 例
主な 組み入れ基準	- スクリーニング Visit の 6 箇月以上前から可逆性で持続的な軽症から中等症の喘息症状を有する、4～12 歳の男児又は女児(初経前)患者 スクリーニング期間中に、喘息治療薬(該当する場合)を休止した時の%FEV_1 が 60%以上 100%以下である患者 スクリーニング検査当日の喘息治療薬による治療の取り決めは以下のと

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">おりとする。
- β_2 作動薬の使用は不可とする。
- 喘息治療吸入配合剤の使用は不可とする。
- 吸入ステロイドの使用は許容する。
- スクリーニング期間中の FEV_1 に関して、15%以上の可逆性が認められる患者
- pMDI 及びスペーサーの使用に関して十分な技術がある患者
- 電子日誌の取扱いが可能である患者(親の補助も含む)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>被験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤 pMDI 50/5 μg 製剤) 1 回 2 吸入を 1 日 2 回、朝夕 12 時間おきに投与。投与時にスペーサー(AeroChamber Plus)を使用</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>Seretide (フルチカゾン/サルメテロール配合剤 pMDI 50/25 μg 製剤) 1 回 2 吸入を 1 日 2 回、朝夕 12 時間おきに投与。投与時にスペーサー(AeroChamber Plus)を使用</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">有効性：
主要評価項目：
治療期 12 週時の FEV_1 投与前値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差
副次的評価項目：
FEV_1 投与後 120 分値、有効性の欠如による中止、治験薬投与による作用発現時間、発作治療薬の使用回数、PEF、他の呼吸機能パラメータ(FVC、MEF_{25}、MEF_{50}、MEF_{75})、喘息症状スコア、夜間覚醒スコア、喘息増悪の有無、被験者(又は代諾者)による治験薬の評価
安全性：
有害事象(自覚症状・他覚所見)、臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン[血圧、心拍数、呼吸数、体温(口腔)、体重]、12 誘導心電図検査</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">有効性の主たる解析対象集団は PPS とし、投与群及び年齢区分を要因、FEV_1 のベースライン(治療期 0 週時の投与前値)を共変量、施設を変量効果とした ANCOVA を用い、Flutiform の Seretide に対する非劣性を検討した。主要評価項目(治療期 12 週時の FEV_1 投与前値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差)、並びに副次的評価項目のうち FEV_1 投与後 120 分値、有効性の欠如による中止及び治験薬投与による作用発現時間について、ゲートキーピング法を用いて多重性を調整し検証的に解析した。すべての仮説検定は両側とし、主要評価項目については α エラーを 4.65%、他の評価項目については 5%に設定した。
FEV_1 投与後値、PEF 及び他の呼吸機能パラメータ(FVC、MEF_{25}、MEF_{50}、MEF_{75})については ANCOVA を用いて解析した。治験薬投与による作用発現時間については Wei、Lin 及び Weissfold の multiple failures time model を用いて解析した。発作治療薬の使用状況については Wilcoxon の順位和検定、喘息症状スコア及び夜間覚醒スコアについては線形モデル、被験者による治験薬の評価については比例オッズモデルを用いて解析した。有効性欠如に</td></tr>
</table>

	よる投与中止について、割合の差と 95%CI を算出した。すべての有効性評価項目について記述統計量を用いて要約した。 安全性評価項目については、記述統計量を用いて要約した。 ＜症例数の設定＞ FEV_1 値の調整によりばらつきが減少するとの仮定に基づき、標準偏差を 0.2 と推定した。Flutiform は Seretide に対して非劣性であるとの仮説を検証する際に、調整した FEV_1 値の差における非劣性マージンを−0.1 L とし、有意水準両側 5%、検出力 90% (β = 10%)を有するには、1 群 86 例の被験者を必要とした。無作為割付けされた被験者の約 10%が PPS から除外されると仮定すると、本試験の無作為化のために必要な症例数は 200 例であった。 ＜中間解析＞ 症例数設定の際の仮定を満たすことを確実にするため、無作為割付けされた最初の 40 例の被験者を用いて中間解析を実施した。中間解析の結果、当初の症例数設定の仮定を満たすことが示された。また、中間解析を実施したことに伴い、最終解析の有効性主要評価項目の仮説検定を α = 0.0465 で実施することとした。

2.7.6.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.3.2.1　被験者の内訳

本試験では 235 例の被験者が組み入れられ、うち 211 例が無作為化された。内訳は Flutiform 投与群が 106 例、Seretide 投与群が 105 例であった。そのうち、試験を完了した被験者は Flutiform 投与群が 106 例全例、Seretide 投与群が 104 例であった。治療期に中止した Seretide 投与群 1 例の中止理由は被験者の申し出であった。

2.7.6.2.3.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

無作為化された被験者 211 例全例を安全性解析対象被験者とした。

本試験では、Flutiform の Seretide に対する非劣性を検証する場合での有効性の主たる解析対象集団を PPS、有効性の主要評価項目に対する補助的解析及びその他の有効性評価における主たる解析対象集団を FAS とした。FAS 被験者数は無作為割付被験者のうちの 211 例(100.0%)、PPS 被験者数は 201 例(95.3%)であった。

表 2.7.6.2.3-2　解析対象集団の構成(3502 Core 試験)

	Flutiform n (%)		Seretide n (%)		Total n (%)	
Randomised	106		105		211	
Safety set	106	(100.0)	105	(100.0)	211	(100.0)
Full analysis set	106	(100.0)	105	(100.0)	211	(100.0)
Per protocol set	102	(96.2)	99	(94.3)	201	(95.3)

(5.3.5.1-2　Table 2 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-3 に示した。

両群ともに年齢(中央値)は 9 歳、年齢幅は 4～12 歳であった。年齢層 7～12 歳の被験者は全体

の約 83%であった。両群ともに男女比は約 2 : 1 であった。両群間で身長、体重及び BMI に顕著な差は認められなかった。

スクリーニング期のサルブタモール吸入前 FEV_1、サルブタモール吸入後 FEV_1 及び FEV_1 予測値は両群間で同程度であった。%FEV_1 は Seretide 投与群の 1 例(104%)を除き、FEV_1 予測値の 60%以上 100%以下であった。平均 FEV_1 可逆性は両群共に 15%以上(15%～79%)であった。

スクリーニング期の ICS 使用割合は Flutiform 投与群が 86.8%、Seretide 投与群が 83.8%であった。ICS の 1 日投与量(中央値)は両群ともに 200 μg であった。また、スクリーニング時の LABA 使用割合は Flutiform 投与群が 64.2%、Seretide 投与群が 52.4%であった。なお、本試験では、LABA 単剤のみの使用症例はいなかった。

表 2.7.6.2.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(3502 Core 試験)

		Flutiform (N = 106)	Seretide (N = 105)
Demographic characteristics			
Age [years]	mean ± SD	8.8 ± 2.1	8.5 ± 2.2
	median (range)	9.0 (4 - 12)	9.0 (4 - 12)
Age groups			
4 - 6 years	n (%)	16 (15.1)	20 (19.0)
7 - 12 years	n (%)	90 (84.9)	85 (81.0)
Gender			
Male	n (%)	72 (67.9)	73 (69.5)
Female	n (%)	34 (32.1)	32 (30.5)
Race			
Caucasian	n (%)	106 (100.0)	105 (100.0)
Weight [kg]	mean ± SD	33.9 ± 9.7	35.6 ± 13.0
Height [cm]	mean ± SD	137.1 ± 12.5	136.4 ± 14.0
BMI [kg/m^2]	mean ± SD	17.7 ± 3.1	18.6 ± 3.7
Predicted FEV_1 and FEV_1 reversibility			
FEV_1 pre-salbutamol [L]	mean ± SD	1.53 ± 0.34	1.54 ± 0.44
FEV_1 post-salbutamol [L]	mean ± SD	1.89 ± 0.42	1.92 ± 0.53
Predicted FEV_1 [L]	mean ± SD	1.90 ± 0.49	1.88 ± 0.54
FEV_1 % predicted [%]	mean ± SD	82.0 ± 9.5	82.5 ± 9.5
FEV_1 reversibility [%]	mean ± SD	23.7 ± 9.4	25.5 ± 9.9
Prior and current medical condition			
Subjects with at least one condition	n (%)	67 (63.2)	68 (64.8)
Concomitant ICS and LABA use			
Daily ICS dose [μg]	mean ± SD	223.6 ± 165.1	198.0 ± 98.1
	median (range)	200.0 (100 - 1200)	200.0 (100 - 650)
ICS use			
Yes	n (%)	92 (86.8)	88 (83.8)
No	n (%)	14 (13.2)	17 (16.2)
LABA use			
Yes	n (%)	68 (64.2)	55 (52.4)
No	n (%)	38 (35.8)	50 (47.6)
Concomitant therapy			
Subjects with at least one therapy			
Non-rescue therapy	n (%)	55 (51.9)	55 (52.4)
Rescue therapy	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

(5.3.5.1-2 Table3, Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, Appendix B-1_Table 5.2 を基に作成)

2.7.6.2.3.2.4 有効性の結果

2.7.6.2.3.2.4.1 主要評価項目：FEV_1 投与前値

本試験の主要評価項目である、治療期 12 週時の FEV_1 投与前値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差に関する解析結果を表 2.7.6.2.3-4 に示した。

PPS において、FEV_1 投与前値は、治療期 0 週時から治療期 12 週時までに Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに増加した(Flutiform 投与群：0.182 L、Seretide 投与群：0.212 L)。群間差の 95.35% CI 下限値は−0.093 L であり、非劣性マージンの−0.1 L を上回ったことから、Flutiform の Seretide に対する非劣性が示された。また、FAS の結果も PPS と同様であった(表 2.7.6.2.3-5)。

表 2.7.6.2.3-4 治療期 12 週時の FEV_1 投与前値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差(PPS)

Treatment		Change		Difference Flutiform - Seretide		
	N	LSmean[a]	95% CI	LSmean	95.35% CI[b]	p-value[c]
Flutiform	102	0.182	0.127, 0.236	- 0.031	- 0.093, 0.031	0.026
Seretide	99	0.212	0.160, 0.265			

単位: L
a: 投与群及び年齢区分を要因、施設を変量効果、治療期 0 週時の FEV_1 投与前値を共変量とした ANCOVA による解析
b: ANCOVA による解析で 95.35%信頼区間の下限が−0.1 L を上回った場合に、Flutiform は Seretide に対し非劣性であるとした。
c: 両側有意水準 4.65%
(5.3.5.1-2 Table 8 を一部改変)

表 2.7.6.2.3-5 治療期 12 週時の FEV_1 投与前値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差(FAS)

Treatment		Change		Difference Flutiform - Seretide		
	N	LSmean[a]	95% CI	LSmean	95.35% CI[b]	p-value[c]
Flutiform	106	0.178	0.124, 0.231	- 0.038	- 0.099, 0.022	0.043
Seretide	105	0.216	0.164, 0.268			

単位: L
a: 投与群及び年齢区分を要因、施設を変量効果、治療期 0 週時の FEV_1 投与前値を共変量とした ANCOVA による解析
b: ANCOVA による解析で 95.35%信頼区間の下限が−0.1 L を上回った場合に、Flutiform は Seretide に対し非劣性であるとした。
c: 両側有意水準 4.65%
(5.3.5.1-2 Table 9 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.4.2 副次的評価項目

2.7.6.2.3.2.4.2.1 FEV_1 投与後 120 分値

治療期 12 週時の FEV_1 投与後 120 分値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差に関する解析結果を表 2.7.6.2.3-6 に示した。

PPS において、治療期 12 週時の FEV_1 投与後 120 分値は、治療期 0 週時の FEV_1 投与前値と比べて、両群ともに高かった(Flutiform 投与群：0.308 L、Seretide 投与群：0.325 L)。群間差の 95% CI の下限値は−0.089 L と非劣性マージンの−0.1 L を上回った。FAS の結果も PPS と同様であった。

表 2.7.6.2.3-6　治療期 12 週時の FEV_1 投与後 120 分値と治療期 0 週時の FEV_1 投与前値との差 (PPS、FAS)

Analysis set		Change		Difference Flutiform - Seretide		
Treatment	N	LSmean[a]	95% CI	LSmean	95% CI[b]	p-value[c]
PPS						
Flutiform	102	0.308	0.243, 0.373	- 0.017	- 0.089, 0.055	0.025
Seretide	99	0.325	0.263, 0.387			
FAS						
Flutiform	106	0.301	0.238, 0.364	- 0.023	- 0.093, 0.047	0.032
Seretide	105	0.324	0.263, 0.385			

単位: L
a: 投与群及び年齢区分を要因、施設を変量効果、治療期 0 週時の FEV_1 投与前値を共変量とした ANCOVA による解析
b: ANCOVA による解析で 95%信頼区間の下限が−0.1 L を上回った場合に、Flutiform は Seretide に対し非劣性であるとした。
c: 両側有意水準 5%
(5.3.5.1-2　Table 10 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.4.2.2　有効性の欠如による中止

Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、治療期間を通して、有効性の欠如により中止した被験者は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.4.2.3　治験薬投与による作用発現時間

各 Visit での治験薬投与による作用発現時間(投与後の FEV_1 値が投与前値と比べて 12%以上上昇した最初の時間)の解析結果を表 2.7.6.2.3-7 に示した。

Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、治験薬投与による作用発現は治療期 0 週時に最も強く認められた。Wei、Lin 及び Weissfold の multiple failures time model による解析の結果、Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対するハザード比(95% CI)は 1.10 (0.81～1.49)、p 値は 0.532 であり、治験薬投与による作用発現時間に関して、Flutiform の Seretide に対する優越性は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-7 治験薬投与による作用発現時間(FAS)

Treatment	Visit	Minutes Post-Dose	Number at Risk n (%)	Number with Events n (%)	Number Censored n (%)	Survival Estimate	Flutiform vs Seretide Hazard Ratio [a] (95% CI)	P-Value [a]
Flutiform	Day 0		N = 106	N = 72	N = 34		1.10 (0.81, 1.49)	0.532
		5	106 (100)	40 (56)	0 (0)	0.623		
		10	66 (62)	14 (19)	0 (0)	0.491		
		60	52 (49)	8 (11)	0 (0)	0.415		
		120	44 (42)	10 (14)	34 (100)	0.321		
	Day 14		N = 106	N = 28	N = 78			
		5	106 (100)	8 (29)	0 (0)	0.925		
		10	98 (92)	7 (25)	0 (0)	0.858		
		60	91 (86)	10 (36)	0 (0)	0.764		
		120	81 (76)	3 (11)	78 (100)	0.736		
	Day 42		N = 106	N = 36	N = 70			
		5	106 (100)	6 (17)	0 (0)	0.943		
		10	100 (94)	11 (31)	0 (0)	0.840		
		60	89 (84)	15 (42)	0 (0)	0.698		
		120	74 (70)	4 (11)	70 (100)	0.660		
	Day 84		N = 105	N = 29	N = 76			
		5	105 (100)	8 (28)	0 (0)	0.924		
		10	97 (92)	2 (7)	0 (0)	0.905		
		60	95 (90)	11 (38)	0 (0)	0.800		
		120	84 (80)	8 (28)	76 (100)	0.724		
Seretide	Day 0		N = 105	N = 71	N = 34			
		5	105 (100)	31 (44)	0 (0)	0.705		
		10	74 (70)	11 (15)	0 (0)	0.600		
		60	63 (60)	21 (30)	0 (0)	0.400		
		120	42 (40)	8 (11)	34 (100)	0.324		
	Day 14		N = 104	N = 33	N = 71			
		5	104 (100)	12 (36)	0 (0)	0.885		
		10	92 (88)	6 (18)	0 (0)	0.827		
		60	86 (83)	11 (33)	0 (0)	0.721		
		120	75 (72)	4 (12)	71 ((100)	0.683		
	Day 42		N = 104	N = 24	N = 80			
		5	104 (100)	5 (21)	0 (0)	0.952		
		10	99 (95)	6 (25)	0 (0)	0.894		
		60	93 (89)	12 (50)	0 (0)	0.779		
		120	81 (78)	1 (4)	80 (100)	0.769		
	Day 84		N = 104	N = 26	N = 78			
		5	104 (100)	6 (23)	0 (0)	0.942		
		10	98 (94)	5 (19)	0 (0)	0.894		
		60	93 (89)	7 (27)	0 (0)	0.827		
		120	86 (83)	8 (31)	78 ((100)	0.750		

Number at Risk: その時点で作用発現を認める可能性がある被験者数(実際に作用発現を開始した被験者は除く)
Number with Events: その時点で作用発現を開始した被験者数
Number Censored: 作用発現が認められなかったため、投与 120 分後で打ち切りとした被験者数
Survival Estimate: 作用発現が認められない被験者の割合(Kaplan-Meier 推定値)
a: Wei, Lin 及び Weissfeld による multiple failures time model を用いた解析
(5.3.5.1-2 Appendix B-1_Table 10 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.4.2.4 発作治療薬の使用

本試験で発作治療薬として用いているサルブタモールの治療期間中での使用状況を表 2.7.6.2.3-8 に示した。

Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、治療期間中にサルブタモールによる治療を実施した日数の割合及び被験者数はともに低く、両群間で有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-8 発作治療薬(サルブタモール)の使用状況(FAS)

Parameter			Difference Flutiform - Seretide		
Treatment	N	Median	HL estimate[a]	95% CI[a]	p-value[b]
% of study days[c]					
Flutiform	106	0.00	0.00	- 1.18, 0.00	0.203
Seretide	105	1.19			
Number of uses[d]					
Flutiform	106	0.0	0.00	- 0.01, 0.00	0.188
Seretide	105	0.0			

Note: FAS (Flutiform: 106 例、Seretide: 105 例)のうち、各 1 例は症状日誌データ欠測のため本解析から除外し、Flutiform 105 例、Seretide 104 例にて解析を行った。
a: Wilcoxon の順位和検定に基づく、中央値の群間差及びノンパラメトリック手法による 95%信頼区間の Hodges Lehmann 推定値
b: 両側有意水準 5%
c: 無作為割付した日から最終投与日までの間に発作治療薬が使用された日数の割合
d: 無作為割付した日から最終投与日までの間に発作治療薬によるレスキュー治療が実施された 1 日当たりの回数
(5.3.5.1-2 Table 12 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.4.2.5 ピークフロー(PEF)

FAS における、各 Visit で呼吸機能検査を実施した際の Flutiform 投与群及び Seretide 投与群の 1 日平均 PEF 値(投与前値と投与 120 分後値の平均)はそれぞれ、治療期 0 週時(Day 0)が 221.1 ± 58.4 L/min 及び 214.8 ± 63.2 L/min、治療期 2 週時(Day 14)が 239.4 ± 60.1 L/min 及び 239.9 ± 66.7 L/min、治療期 6 週時(Day 42)が 247.1 ± 63.6 L/min 及び 245.9 ± 69.4 L/min、治療期 12 週時(Day 84)が 250.6 ± 62.6 L/min 及び 252.4 ± 72.8 L/min (いずれも平均値 ± 標準偏差)であり、両群とも同様に、治療期 0 週時から治療期 12 週時にかけて平均 PEF 値は増加した。また、治療期 0、2、6 及び 12 週時にて投与 120 分後に呼吸機能検査を実施した際の平均 PEF 値は、Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、治療期 0 週時の PEF 投与前値と比べていずれも高かった。

各 Visit (治療期 2、6 及び 12 週時)の来院前 14 日間の症状日誌から得られた平均 mPEF 値及び ePEF 値の集計結果を表 2.7.6.2.3-9 及び表 2.7.6.2.3-10 に示した。

Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、平均 mPEF 値及び ePEF 値の推移は同様であった。

表 2.7.6.2.3-9 平均 mPEF の集計結果(FAS)

Visit		Flutiform (N = 106)	Seretide (N = 105)
Day 14	n	105	104
	mean ± SD	220.2 ± 62.93	214.4 ± 66.27
	95% CI	208.0, 232.4	201.5, 227.3
	median (range)	225.7 (82 - 352)	213.0 (87 - 375)
Day 42	n	106	102
	mean ± SD	222.9 ± 64.74	219.0 ± 65.35
	95% CI	210.4, 235.3	206.2, 231.9
	median (range)	218.1 (81 - 380)	209.6 (94 - 422)
Day 84	n	106	101
	mean ± SD	222.6 ± 68.61	218.2 ± 65.29
	95% CI	209.3, 235.8	205.3, 231.1
	median (range)	219.4 (76 - 411)	212.0 (77 - 451)

単位: L/min
(5.3.5.1-2 Appendix B-1_Table 12.2 を一部改変)

表 2.7.6.2.3-10 平均 ePEF の集計結果(FAS)

Visit		Flutiform (N = 106)	Seretide (N = 105)
Day 14	n	105	104
	mean ± SD	227.9 ± 62.56	222.4± 63.77
	95% CI	215.8, 240.0	210.0, 234.8
	median (range)	230.6 (91 - 355)	225.7 (108 - 389)
Day 42	n	106	102
	mean ± SD	229.1 ± 66.17	227.0 ± 64.25
	95% CI	216.4, 241.9	214.4, 239.7
	median (range)	233.4 (95 - 383)	222.0 (102 - 405)
Day 84	n	106	102
	mean ± SD	227.4 ± 69.01	225.1 ± 66.20
	95% CI	214.1, 240.7	212.1, 238.1
	median (range)	222.6 (82 - 419)	216.0 (85 - 455)

単位: L/min
(5.3.5.1-2 Appendix B-1_Table 12.3 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.4.2.6 他の呼吸機能パラメータ(FVC、MEF_{25}、MEF_{50}、MEF_{75})

FAS において、Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、治療期 12 週時の各呼吸機能パラメータ(FVC、MEF_{25}、MEF_{50} 及び MEF_{75})の投与 120 分後の平均値は、治療期 0 週時のそれぞれ対応する呼吸機能パラメータの投与前値の平均値と比べて高値であった。いずれの呼吸機能パラメータも両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.4.2.7 喘息症状スコア及び夜間覚醒スコア

FAS において、全体的な喘息症状スコアは Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに低く、両群間で同程度であった。全体的な夜間覚醒スコアは Seretide 投与群で Flutiform 投与群と比べてわずかに高かったものの、統計学的に有意な差ではなかった。

2.7.6.2.3.2.4.2.8 喘息増悪

FAS において、治療期間中に一度でも喘息増悪を発現した被験者は Flutiform 投与群が 3.8% (4/106 例)、Seretide 投与群が 2.9% (3/105 例)とわずかであった。いずれの被験者も喘息増悪の程度は軽度又は中等度であった。高度の喘息増悪を発現した被験者はいなかった。

2.7.6.2.3.2.4.2.9 被験者(又は代諾者)による治験薬の評価

被験者(又は代諾者)による治験薬の治療効果に関する評価結果を表 2.7.6.2.3-11 に示した。

Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、95%以上の被験者(又は代諾者)が治験薬投与による治療効果は「とても良い」又は「良い」と評価した。治験薬の治療効果に関する Flutiform の Seretide に対するオッズ比(95% CI)は 1.113 (0.651～1.903)であった。

表 2.7.6.2.3-11 被験者(又は代諾者)による治験薬の治療効果に関する評価(FAS)

	Flutiform	Seretide	Odds Ratio[a]	
	n (%)	n (%)	Estimate	95% CI
N	106	105	1.113	(0.651, 1.903)
Very good	60 (56.6)	56 (53.3)		
Good	42 (39.6)	46 (43.8)		
Fair	3 (2.8)	3 (2.9)		
Poor	1 (0.9)	0 (0.0)		
Very poor	0 (0.0)	0 (0.0)		

a: Seretide 投与群に対する Flutiform 投与群のオッズ比を示す。
比例オッズモデルにて推定。
(5.3.5.1-2 Appendix B-1 Table 20 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.3.2.5.1 有害事象

Core 試験期間中に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.2.3-12、有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.3-13 に示した。

有害事象の発現割合は Flutiform 投与群が 29.2% (31/106 例)、Seretide 投与群が 26.7% (28/105 例)、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はそれぞれ 2.8% (3/106 例)及び 1.9% (2/105 例)であり、両群間の有害事象(因果関係を問わない、因果関係が否定できない)の発現割合は同程度であった。

Core 試験期間中に比較的よくみられた有害事象は Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに「感染症および寄生虫症」に関する有害事象であり、このうち、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象(基本語)は気管支炎[Flutiform 投与群：3.8% (4/106 例)、Seretide 投与群：2.9% (3/105 例)]、鼻咽頭炎[Flutiform 投与群：2.8% (3/106 例)、Seretide 投与群：4.8% (5/105 例)]、咽頭炎[Flutiform 投与群：3.8% (4/106 例)、Seretide 投与群：3.8% (4/105 例)]、咳嗽[Flutiform 投与群：2.8% (3/106 例)、Seretide 投与群：1.0% (1/105 例)]であった。本試験で認められた有害事象の重症度は両群ともにすべて軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-12 有害事象の概要(3502 Core 試験)

	Flutiform N = 106 n (%)	Seretide N = 105 n (%)
Subjects with at least one AE	31 (29.2)	28 (26.7)
Subjects with at least one mild AE	21 (19.8)	18 (17.1)
Subjects with at least one moderate AE	11 (10.4)	11 (10.5)
Subjects with at least one severe AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one treatment-related[a] AE	3 (2.8)	2 (1.9)
Subjects withdrawn from study due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one SAE	2 (1.9)	1 (1.0)
Subjects who died	0 (0.0)	0 (0.0)

a: 治験責任医師による治験薬の因果関係を"unlikely"、"possibly"、"probably" 及び "definitely"の 4 段階で評価した。
(5.3.5.1-2 Table 17 を一部改変)

表 2.7.6.2.3-13 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3502 Core 試験)(1/2)

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[a]					
	Flutiform (N= 106)			Seretide (N= 105)			Flutiform (N= 106)			Seretide (N= 105)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	31	44	29.2	28	40	26.7	3	3	2.8	2	2	1.9
眼障害	1	1	0.9	3	3	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	0.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	0.9	2	2	1.9	0	0	0.0	1	1	1.0
口内炎	1	1	0.9	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	0	0	0.0	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食物アレルギー	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	24	32	22.6	22	29	21.0	2	2	1.9	1	1	1.0
急性扁桃炎	1	1	0.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
虫垂炎	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	4	6	3.8	3	5	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
急性気管支炎	2	3	1.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
単純ヘルペス	2	2	1.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
インフルエンザ	1	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性喉頭炎	2	2	1.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	3	3	2.8	5	5	4.8	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	4	4	3.8	4	4	3.8	0	0	0.0	1	1	1.0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	1	1	0.9	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	0.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚感染	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.3-13　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3502 Core 試験)(2/2)

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[a]					
	Flutiform (N= 106)			Seretide (N= 105)			Flutiform (N= 106)			Seretide (N= 105)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
扁桃炎	1	1	0.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
レンサ球菌性扁桃炎	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管炎	1	1	0.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管気管支炎	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	2	2	1.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性鼻炎	0	0	0.0	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	1.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
頭痛	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	4.7	3	3	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	3	3	2.8	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	2	1.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性鼻炎	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver. 9.1
% = (n ÷ N) × 100
a: 治験責任医師による治験薬の因果関係を"unlikely"、"possibly"、"probably" 及び"definitely"の 4 段階で評価した。
(5.3.5.1-2　Appendix B-1 Table 22.2 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

Core 試験期間中に死亡例は認められなかった。

治験薬投与期間中に報告された重篤な有害事象は Flutiform 投与群で 2 件(いずれも虫垂炎)、Seretide 投与群で 1 件(肺炎)であり、それぞれ 2 例及び 1 例の被験者に認められた。いずれの事象も治験責任医師等及び治験依頼者により治験薬との因果関係はなしと判断された。これらの事象はすべて回復した。

Core 試験期間中に有害事象の発現による中止例は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.5.3 臨床検査値

Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、Core 試験期間を通して臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)について臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、LABA の全身的作用と考えられる血清グルコース上昇及び血清カリウム低下は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.5.4 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

Flutiform 投与群及び Seretide 投与群ともに、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.2.3.3 結論

治験薬投与前及び投与 120 分後の FEV_1 並びに有効性の欠如による投与中止に関して、Flutiform の Seretide に対する非劣性が検証された。また、その他の有効性評価項目[治験薬投与による作用発現時間、その他の呼吸機能パラメータ(mPEF、ePEF、FVC、MEF_{25}、MEF_{50}、MEF_{75})、発作治療薬の使用、喘息増悪、被験者(又は代諾者)による治験薬の評価、等]の解析により、Flutiform 投与群及び Seretide 投与群で同様の結果が示された。

本試験において、Flutiform 投与による忍容性は良好であり、安全性に関する懸念事項は認められなかった。

2.7.6.2.4　海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験、評価資料)

(5.3.5.1-3)

2.7.6.2.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.2.4-1　試験方法の概略(3506 試験)

項目	内容
試験の標題	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.
試験期間	2012 年 3 月～2013 年 9 月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	主要目的： Flutiform 100/10 µg 1 日 2 回投与の Fluticasone 100 µg 1 日 2 回投与に対する優越性を示す。 重要な副次的目的： Flutiform 100/10 µg 1 日 2 回投与の Seretide (SFC) 100/50 µg 1 日 2 回に対する非劣性を示す。 その他の副次的目的： - Flutiform の安全性を Fluticasone と比較する。 - Flutiform の安全性を Seretide と比較する。
試験方法	本試験は可逆的で持続的な中等症から重症の喘息症状を有する小児患者を対象とした、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。 スクリーニング期終了後、組入れ基準を満たす被験者は前観察期に移行した。前観察期間(2 週間)中、被験者は Fluticasone 100 µg 1 日 2 回の治療を受けた。また、被験者はピークフロー値、喘息症状スコア、夜間覚醒スコア、観察期薬剤及び発作治療薬の使用状況を記録した。前観察期終了時に治療期移行基準を満たす被験者を 1 : 1 : 1 の比で Flutiform 投与群、Seretide 投与群及び Fluticasone 投与群に無作為割付けした。各治療群への割当ては各年齢(5～8 歳、8～12 歳)で各群均等となるようにした。また、5～8 歳の被験者が全体の約 30%となるようにした。 治療期間(12 週間)中、被験者は治療期 1 週、4 週、8 週及び 12 週時に治験実施施設に来院し、呼吸機能検査及び有害事象の有無の確認を受けた。また、治療期開始時及び 12 週時には、来院前 12 時間に回収した蓄尿サンプルから尿中コルチゾールを測定するとともに、「小児喘息生活の質に関する質問票」(PAQLQ-IA)及び「小児喘息コントロールに関する質問票」[Paediatric ACQ-IA (以下、ACQ-IA)]の調査を行った。さらに、治療期を通して、被験者は朝及び夕の投与前ピークフロー値、喘息症状スコア、夜間覚醒スコア、観察期薬剤及び発作治療薬の使用状況を記録した。 前観察期及び治療期を通して、被験者はサルブタモール(100 µg、1 回 1～2 吸入)を発作治療薬として 4～6 時間ごとの使用を許容された。 治療期終了後又は中止後に 2 週間の後観察期を設け、電話による有害事

<table>
<tr><td></td><td>象の調査を行った。治験薬(被験薬及び対照薬)並びに発作治療薬を使用する際にスペーサーを使用した。</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td>498 例(1 群 166 例)</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td>前観察期組入れ時：
- スクリーニング期開始 6 箇月以上前より可逆的で持続的な中等症から重症の喘息症状を有する、5～12 歳の男児又は女児患者
- スクリーニング期開始 4 週間は固定用量の ICS 投与が可能である患者
- スクリーニング期間中に、%FEV_1 が 60%以上 90%以下である患者(検査前に必要に応じて喘息治療薬の休薬を行う)
- スクリーニング期間中の FEV_1 に関して、15%以上の可逆性が認められる患者
- ICS 単剤としてフルチカゾン換算 500 μg 未満、又は ICS/LABA 配合剤としてフルチカゾン換算 200 μg 未満の用量で喘息コントロールが不十分である患者
無作為割付け時：
- 無作為割付け時に、観察期薬剤(Fulticasone)の投与を休止した時の%FEV_1 が 90%以下である患者
- 観察期最終 7 日間のうち、少なくとも 3 日間は発作治療薬の使用があった患者
- 観察期最終 7 日間のうち、少なくとも 1 回は喘息による夜間覚醒(夜間覚醒スコアが 1 以上)、又は少なくとも 3 日間は喘息症状(喘息症状スコアが 1 以上)を呈した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、
製造番号</td><td>観察期：
<table>
<tr><td>観察期薬剤、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>Flixotide Evohaler (フルチカゾン) pMDI 50 μg 製剤 1 回 2 吸入を 1 日 2 回、朝夕 12 時間おきに投与。投与時にスペーサー(AeroChamber Plus 又は Volumatic)を使用</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
治療期：
<table>
<tr><td>被験薬剤、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>(1) Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤) pMDI 50/5 μg 製剤 1 回 2 吸入
(2) Flixotide Evohaler pMDI placebo 1 回 2 吸入
の順に 1 日 2 回、朝夕 12 時間おきに投与。投与時にスペーサー(AeroChamber Plus 又は Volumatic)を使用</td><td>(1) [redacted],
(2) [redacted],</td></tr>
<tr><td>対照薬剤、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>(1) Seretide Evohaler (フルチカゾン/サルメテロール配合剤) pMDI 50/25 μg 製剤 1 回 2 吸入
(2) Flixotide Evohaler pMDI placebo 1 回 2 吸入
の順に 1 日 2 回、朝夕 12 時間おきに投与。投与時にスペーサー(AeroChamber Plus 又は Volumatic)を使用</td><td>(1) [redacted],
(2) [redacted],</td></tr>
<tr><td>(1-1) Flutiform pMDI placebo 1 回 2 吸入、又は</td><td>(1-1) [redacted],</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	(1-2) Seretide Evohaler pMDI placebo 1 回 2 吸入(Flutiform placebo 又は Seretide placebo は 1 : 1 の比で無作為割付けし、盲検下にて投与) (2) Flixotide Evohaler (フルチカゾン) pMDI 50 μg 製剤 1 回 2 吸入 の順に 1 日 2 回、朝夕 12 時間おきに投与。投与時にスペーサー(AeroChamber Plus 又は Volumatic)を使用	[redacted] (1-2) [redacted], [redacted] (2) [redacted], [redacted]
評価項目	有効性： 主要評価項目： - 治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値のベースライン(治療期 0 週時の FEV_1 投与前値)からの変化量 重要な副次的評価項目： - 治療期 12 週時の FEV_1AUC_{0-4} - 治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量 その他の副次的評価項目： - 呼吸機能パラメータ(FEV_1、FVC、FEF_{25}、FEF_{50}、FEF_{75}、FEF_{25-75}) - 有効性の欠如による中止の割合 - PEF (朝、夕) - 喘息症状スコア、喘息症状がなかった日数の割合、夜間覚醒スコア、夜間覚醒がなかった日数の割合、発作治療薬の使用、発作治療薬の使用がなかった日数の割合、喘息コントロール日数、喘息増悪 - PAQLQ-IA スコア、ACQ-IA スコア 安全性： - 有害事象(自覚症状・他覚所見)、臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン、尿中コルチゾール	
統計手法	主要評価項目(FEV_1 投与後 2 時間値)に対してはゲートキーピング法により階層的に解析した。先ず、Flutiform の Fluticasone に対する優越性を検討し、有意水準両側 5%で有意であった場合のみ、続けて Flutiform の Seretide に対する非劣性を検討した。また、これら 2 つの比較がともに有意水準両側 5%で有意であった場合のみ、重要な副次的評価項目(投与 12 週時の FEV_1AUC_{0-4} 及び FEV_1 投与前値)に対して Hochberg 法により多重性を調整した解析を行った。その他の副次的評価項目は探索的に検討した。 主要評価項目の解析は、投与群、年齢区分、FEV_1 のベースライン並びに評価時期及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果、施設を変量効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA を用いた。また、重要な副次的評価項目のうち、FEV_1AUC_{0-4} については ANCOVA にて、FEV_1 投与前値については上記の repeated measures ANCOVA にて同様に解析を行った。 安全性評価項目については、記述統計量を用いて要約した。OUFCC については、12 時間夜間尿が回収できた被験者集団にて要約統計量を算出した。 被験者数の設定： 本試験の主要目的は、12 週間の治療期終了後の FEV_1 投与 2 時間値のベースライン(治療期 0 週時の FEV_1 投与前値)からの変化量に基づき、Flutiform	

	の Fluticasone に対する優越性を示すことであった。FAS において、標準偏差 274 mL、検出力 90%、有意水準両側 5%と仮定すると、群間差 100 mL を検出するために十分な被験者数は、repeated measures ANCOVA にて解析したところ、1 群あたり 159 例であった。全割付被験者のうち約 5%は FAS 不採用となるものとして、割付被験者数を仮定した。

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳表 2.7.6.2.4-2 に示した。

本試験では 713 例の被験者が組み入れられ、うち 150 例がスクリーニング期脱落、51 例が前観察期脱落し、治療期に移行して無作為化された被験者は 512 例(Flutiform 投与群：169 例、Fluticasone 投与群：173 例、Seretide 投与群：170 例)であった。そのうち、試験を完了した被験者は 481 例、治療期間中に中止した被験者は 31 例であった。中止理由の内訳は、管理上の理由が 16 例、有効性の欠如が 12 例、被験者の申し出が 2 例、有害事象が 1 例であった。

表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳(3506 試験)

	Flutiform n (%)		Fluticasone n (%)		Seretide n (%)		Total n (%)	
Randomised	169		173		170		512	
Subjects completed	161	(95.3)	161	(93.1)	159	(93.5)	481	(93.9)
Subjects discontinued	8	(4.7)	12	(6.9)	11	(6.5)	31	(6.1)
Primary reason for discontinuation								
Adverse Event(s)	-		1	(0.6)	-		1	(0.2)
Subjects Choice	1	(0.6)	1	(0.6)	-		2	(0.4)
Administrative	4	(2.4)	7	(4.0)	5	(2.9)	16	(3.1)
Lack of Therapeutic Effect	3	(1.8)	3	(1.7)	6	(3.5)	12	(2.3)

(5.3.5.1-3　Table 10 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.4-3 に示した。

無作為化された被験者 512 例のうち、治験薬が一度も投与されなかった 3 例(各投与群 1 例)を除く 509 例(99.4%)を安全性解析対象被験者とした。

本試験では、Flutiform の Fluticasone に対する優越性を検討する場合での有効性の主たる解析対象集団を FAS、Flutiform の Seretide に対する非劣性を検討する場合の有効性の主たる解析対象集団を PPS とした。FAS 被験者数は 506 例(98.8%)、PPS 被験者数は 490 例(95.7%)であった。

表 2.7.6.2.4-3　解析対象集団の構成(3506 試験)

	Flutiform n (%)		Fluticasone n (%)		Seretide n (%)		Total n (%)	
Randomised set	169	(100.0)	173	(100.0)	170	(100.0)	512	(100.0)
Safety set	168	(99.4)	172	(99.4)	169	(99.4)	509	(99.4)
Full analysis set	167	(98.8)	171	(98.8)	168	(98.8)	506	(98.8)
Per protocol set	164	(97.0)	164	(94.8)	162	(95.3)	490	(95.7)

(5.3.5.1-3　Table 5 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性表 2.7.6.2.4-4 に示した。

FAS 全体での年齢(平均値)は 8.5 歳、年齢幅は 5～11 歳であった。年齢層 5 歳以上 8 歳未満の被験者の割合は 32.0%、男児の割合は 66.8%であった。投与群間で年齢、性別、人種、身長、体重及び BMI に顕著な差は認められなかった。

喘息罹病期間(平均値)は FAS 全体で 3.59 年であった。投与群間で喘息罹病期間に顕著な差は認められなかった。

スクリーニング時のサルブタモール吸入前 FEV_1 値、サルブタモール吸入後 FEV_1 値及び FEV_1 予測値は投与群間で顕著な差は認められなかった。FAS 全例にて、%FEV_1 は FEV_1 予測値の 60%以上 90%以下、FEV_1 可逆性は 15%以上であった。

スクリーニング時に ICS 単剤を使用していた被験者の割合は Flutiform 投与群が 70.7%、Fluticasone 投与群が 77.2%、Seretide 投与群が 76.8%であった。ICS の 1 日投与量(中央値)は各投与群ともに 200 µg であった。また、スクリーニング時に ICS + LABA を併用使用していた被験者の割合は Flutiform 投与群が 29.3%、Fluticasone 投与群が 22.8%、Seretide 投与群が 23.2%であった。

表 2.7.6.2.4-4 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(3506 試験)(1/2)

		Flutiform (N = 167)	Fluticasone (N = 171)	Seretide (N = 168)	Total (N = 506)
Demographic characteristics					
Age [years]	mean ± SD	8.4 ± 1.8	8.4 ± 1.9	8.6 ± 1.8	8 5 ± 1.8
	median (range)	8.0 (5 - 11)	8.0 (5 - 11)	9.0 (5 - 11)	8.5 (5 - 11)
Age group					
5 - < 8 years	n (%)	51 (30.5)	57 (33 3)	54 (32.1)	162 (32.0)
8 - < 12 years	n (%)	116 (69.5)	114 (66.7)	114 (67.9)	344 (68.0)
Gender					
Male	n (%)	109 (65.3)	116 (67.8)	113 (67.3)	338 (66.8)
Female	n (%)	58 (34.7)	55 (32 2)	55 (32.7)	168 (33.2)
Race					
Caucasian	n (%)	164 (98.2)	167 (97.7)	165 (98.2)	496 (98.0)
Black	n (%)	-	-	-	-
Asian	n (%)	3 (1.8)	4 (2.3)	3 (1.8)	10 (2.0)
Other	n (%)	-	-	-	-
Weight [kg]	mean ± SD	33.7 ± 10.4	32.8 ± 10.0	34.0 ± 11.7	33.5 ± 10.7
Height [cm]	mean ± SD	136.3 ± 12.2	135.7 ± 12.4	136.8 ± 11.5	136 3 ± 12.0
BMI [kg/m^2]	mean ± SD	17.7 ± 3.2	17.4 ± 3.1	17.8 ± 3.7	17.6 ± 3.3
Duration of asthma					
Duration of asthma [years]	mean ± SD	3.48 ± 2.36	3.75 ± 2.50	3.54 ± 2.43	3.59 ± 2.43

表 2.7.6.2.4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(3506 試験)(2/2)

		Flutiform (N = 167)	Fluticasone (N = 171)	Seretide (N = 168)	Total (N = 506)
Predicted FEV_1 and FEV_1 reversibility	n	166	167	166	499
FEV_1 pre salbutamol [L]	mean ± SD	1.482 ± 0.361	1.440 ± 0.354	1.498 ± 0.360	1.473 ± 0.358
FEV_1 post salbutamol [L]	mean ± SD	1.832 ± 0.445	1.807 ± 0.436	1.864 ± 0.436	1.834 ± 0.439
Predicted FEV_1 [L]	mean ± SD	2.018 ± 0.490	2.008 ± 0.497	2.046 ± 0.473	2.024 ± 0.486
% Predicted FEV_1 pre salbutamol [%]	mean ± SD	73.77 ± 6.76	72 13 ± 7.17	73.46 ± 7.63	73.12 ± 7.22
	(range)	(60.34 - 87.15)	(60.00 - 89 92)	(60.24 - 88.83)	(60.00-89.92)
FEV_1 reversibility [%]	mean ± SD	24.06 ± 10.49	26.13 ± 11.49	24.91 ± 9.75	25.03 ± 10.62
	(range)	(15.00 - 80.16)	(15.09 - 87.82)	(15.00 - 89.38)	(15.00-89.38)
Current medical conditions					
At least one medical condition	n (%)	109 (65.3)	107 (62.6)	104 (61.9)	320 (63.2)
Concomitant ICS and LABA use					
Daily ICS dose [µg]	mean ± SD	213.3 ± 92.9	205.3 ± 88.2	225.1 ± 93.9	214.5 ± 91.8
	median (range)	200 (37.5 - 500)	200 (50 - 500)	200 (50 - 500)	200 (37.5 - 500)
Using ICS alone					
Yes	n (%)	118 (70.7)	132 (77.2)	129 (76.8)	379 (74.9)
No	n (%)	49 (29.3)	39 (22.8)	39 (23.2)	127 (25.1)
Using ICS and LABA					
Yes	n (%)	49 (29.3)	39 (22.8)	39 (23.2)	127 (25.1)
No	n (%)	118 (70.7)	132 (77.2)	129 (76.8)	379 (74.9)
Concomitant medications					
At least one concomitant medication	n (%)	56 (33.5)	69 (40.4)	54 (32.1)	179 (35.4)

(5.3.5.1-3　Table 7, Table 8, Table 9, Table 11, Table 14.1.7, Table 14.1.8.2 を基に作成)

2.7.6.2.4.2.4　有効性の結果

2.7.6.2.4.2.4.1　主要評価項目：治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値のベースライン(治療期 0 週時の FEV_1 投与前値)からの変化量の LSmean の群間差は 0.07 L [95% CI：0.03～0.11 L、$p < 0.001$]であり、Flutiform 投与の Fluticasone 投与に対する優越性が示された(表 2.7.6.2.4-5)。

表 2.7.6.2.4-5　治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量(FAS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d,e]
Flutiform	167	165	0.22	0.18, 0.26			
Fluticasone	171	165	0.15	0.11, 0.19	0.07	0.03, 0.11	< 0.001
Seretide	168	165	0.22	0.18, 0.26	0.00	-0.04, 0.04	< 0.001

単位: L
a: FAS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、FEV_1 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、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
e: Flutiform と Seretide の比較(帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は−0.1 L であると仮定)
(5.3.5.1-3　Table 12 を一部改変)

PPS での Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 0.00 L (95% CI : −0.04～0.04 L、$p < 0.001$)であり、両側 95% CI の下限値は非劣性マージン−0.1 L より大きいことから、Flutiform 投与の Seretide 投与に対する非劣性が示された(表 2.7.6.2.4-6)。

表 2.7.6.2.4-6　治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量(PPS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d,e]
Flutiform	164	162	0.23	0.19, 0.27			
Fluticasone	164	159	0.16	0.12, 0.20	0.07	0.03, 0.11	< 0.001
Seretide	162	159	0.23	0.19, 0.27	0.00	-0.04, 0.04	< 0.001

単位: L
a: PPS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、FEV_1 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、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
e: Flutiform と Seretide の比較(帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は−0.1 L であると仮定)
(5.3.5.1-3　Table 13 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.4.2　重要な副次的評価項目

2.7.6.2.4.2.4.2.1　治療期 12 週時の標準化 FEV_1AUC_{0-4}

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 12 週時の標準化 FEV_1AUC_{0-4} の LSmean の群間差は 0.09 L (95% CI：0.04～0.13 L、$p < 0.001$)であり、Flutiform 投与の Fluticasone 投与に対する優越性が示された(表 2.7.6.2.4-7)。

表 2.7.6.2.4-7　治療期 12 週時の標準化 FEV_1AUC_{0-4}(FAS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d,e]
Flutiform	167	149	1.80	1.75, 1.84			
Fluticasone	171	147	1.71	1.66, 1.76	0.09	0.04, 0.13	< 0.001
Seretide	168	152	1.79	1.74, 1.83	0.01	-0.04, 0.05	< 0.001

Note: 標準化 FEV_1AUC_{0-4} は FEV_1AUC_{0-4} (L･h)を 1 時間あたりに換算した値、単位: L
a: FAS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、FEV_1 のベースラインを固定効果、施設を変量効果とした ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
e: Flutiform と Seretide の比較(帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は−0.1 L であると仮定)
(5.3.5.1-3　Table 14 を一部改変)

PPS での Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 12 週時の標準化 FEV_1AUC_{0-4} の LSmean の群間差は 0.01 L (95% CI：−0.03～0.06 L、$p < 0.001$)であり、両側 95% CI の下限値は非劣性マージン−0.1 L より大きいことから、Flutiform 投与の Seretide 投与に対する非劣性が示された(表 2.7.6.2.4-8)。

表 2.7.6.2.4-8　治療期 12 週時の標準化 FEV_1AUC_{0-4}(PPS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d,e]
Flutiform	164	146	1.81	1.76, 1.85			
Fluticasone	164	144	1.72	1.67, 1.76	0.09	0.04, 0.14	< 0.001
Seretide	162	148	1.79	1.75, 1.84	0.01	-0.03, 0.06	< 0.001

Note: 標準化 FEV_1AUC_{0-4} は FEV_1AUC_{0-4} (L･h)を 1 時間あたりに換算した値、単位: L
a: PPS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、FEV_1 のベースラインを固定効果、施設を変量効果とした ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
e: Flutiform と Seretide の比較(帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は−0.1 L であると仮定)
(5.3.5.1-3　Table 15 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.4.2.2　治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 0.03 L (95% CI : −0.01～0.07 L、p = 0.091)であり、Flutiform 投与の Fluticasone 投与に対する優越性は示されなかった(表 2.7.6.2.4-9)。

表 2.7.6.2.4-9　治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量(FAS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d,e]
Flutiform	167	166	0.13	0.09, 0.17			
Fluticasone	171	167	0.10	0.06, 0.14	0.03	-0.01, 0.07	0.091
Seretide	168	165	0.16	0.12, 0.20	-0.02	-0.06, 0.01	< 0.001

単位: L
a: FAS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、FEV_1 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、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
e: Flutiform と Seretide の比較(帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は−0.1 L であると仮定)
(5.3.5.1-3　Table 16 を一部改変)

一方、PPS での Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は−0.02 L であった。Flutiform 投与の Fluticasone 投与に対する優越性が示されなかったため、Hochberg の多重性調整法に従い有意水準両側 2.5%で判定したところ、群間差の p 値は p < 0.001 であったことから、Flutiform 投与の Seretide 投与に対する非劣性が示された(表 2.7.6.2.4-10)。

表 2.7.6.2.4-10　治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量(PPS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d,e]
Flutiform	164	163	0.14	0.10, 0.18			
Fluticasone	164	161	0.11	0.07, 0.15	0.03	-0.01, 0.07	0.101
Seretide	162	160	0.16	0.12, 0.20	-0.02	-0.06, 0.02	< 0.001

単位: L
a: PPS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、FEV_1 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、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
e: Flutiform と Seretide の比較(帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は−0.1 L であると仮定)
(5.3.5.1-3　Table 17 を一部改変)

事後的解析にて、治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量を指標として、FAS での Seretide 投与群の Fluticasone 投与群に対する差を検討したところ、LSmean の群間差は 0.06 L (95% CI : 0.02～0.09 L、p = 0.004)であり、統計学的に有意に大きかった。

2.7.6.2.4.2.4.3　その他の副次的評価項目

以下、探索的に検討した結果を示した。

2.7.6.2.4.2.4.3.1　治療期 0 週時の FEV_1 投与後 2 時間値

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 0 週時の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 0.05 L (95% CI : 0.02～0.09 L、p = 0.003)であり、

Flutiform 投与群は Fluticasone 投与群と比べて有意に大きかった。

PPS での Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 0 週時の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は−0.02 L (95% CI : −0.05～0.02 L、$p < 0.001$)であり、Flutiform 投与群は Seretide 投与群と比べて非劣性であった。

2.7.6.2.4.2.4.3.2 治療期 12 週時の FEV_1 投与後 2 時間値

FAS 及び PPS ともに、治療期 12 週時の FEV_1 投与後 2 時間値(LOCF にて欠測値を補完)の結果は主要評価項目(治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与後 2 時間値)の結果と同様であった。

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 12 週時の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 0.08 L (95% CI：0.04～0.13 L、$p < 0.001$)であり、Flutiform 投与群は Fluticasone 投与群と比べて有意に大きかった。

PPS での Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 12 週時の FEV_1 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量の群間差は−0.01 L (95% CI：−0.06～0.03 L、$p < 0.001$)であり、Flutiform 投与群は Seretide 投与群と比べて非劣性であった。

2.7.6.2.4.2.4.3.3 治療期 0 週時の標準化 $FEV_1AUC_{0\text{-}4}$

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 0 週時の標準化 $FEV_1AUC_{0\text{-}4}$ の LSmean の群間差は 0.05 L (95% CI : 0.02～0.08 L、$p = 0.002$)であり、Flutiform 投与群は Fluticasone 投与群と比べて有意に大きかった。

PPS での Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 0 週時の標準化 $FEV_1AUC_{0\text{-}4}$ の LSmean の群間差は−0.01 L(95% CI：−0.04～0.02 L、$p < 0.001$)であり、Flutiform 投与群は Seretide 投与群と比べて非劣性であった。

2.7.6.2.4.2.4.3.4 治療期 12 週時の FEV_1 投与前値

FAS 及び PPS ともに、治療期 12 週時の FEV_1 投与前値(LOCF にて欠測値を補完)の結果は重要な副次評価項目(治療期 12 週間(Overall)の FEV_1 投与前値)の結果と同様であった。

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 12 週時の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 0.03 L(95% CI：−0.02～0.08 L、$p = 0.249$)であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった。

PPS での Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 12 週時の FEV_1 投与前値のベースラインからの変化量の群間差は−0.04 L(95% CI：−0.09～0.01 L、$p = 0.015$)であり、Flutiform 投与群は Seretide 投与群と比べて非劣性であった。

2.7.6.2.4.2.4.3.5 院内ピークフロー(PEF)

院内で測定した PEF のベースライン(平均値)はそれぞれ Flutiform 投与群が 201 L/min、Fluticasone 投与群が 203 L/min、Seretide 投与群が 210 L/min であった。

事後的解析にて、治療期 12 週間(Overall)の院内 PEF 投与後 2 時間値及び PEF 投与前値のベースラインからの変化量を指標として、Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群又は Seretide 投与群に対する群間比較を行った結果を表 2.7.6.2.4-11 に示した。

FAS での Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群に対する治療期 12 週間(Overall)の PEF 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 13.83 L/min (95% CI : 7.06～20.59 L/min、$p < 0.001$)、治療期 12 週間(Overall)の PEF 投与前値ベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 7.56 L/min (95% CI：1.07～14.04 L/min、$p = 0.022$)であり、Flutiform 投与群は Fluticasone 投与群

と比べて、ともに有意に大きかった。

また、Flutiform 投与群の Seretide 投与群に対する治療期 12 週間(Overall)の PEF 投与後 2 時間値のベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 2.26 L/min (95% CI：−4.53～9.05 L/min、p = 0.513)、治療期 12 週間(Overall)の PEF 投与前値ベースラインからの変化量の LSmean の群間差は 0.65 L/min (95% CI：−5.87～7.17 L/min、p = 0.845)であり、PEF に対する効果は Flutiform 投与群と Seretide 投与群で同程度であった。

表 2.7.6.2.4-11 治療期 12 週間(Overall)の院内 PEF 投与後 2 時間値及び PEF 投与前値のベースラインからの変化量(FAS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d]
Change in 2-hour post-dose PEF							
Flutiform	167	165	43.59	36.35, 50.83			
Fluticasone	171	165	29.77	22.54, 36.99	13.83	7.06, 20.59	< 0.001
Seretide	168	165	41.33	34.05, 48.61	2.26	-4.53, 9.05	0.513
Change in pre-dose PEF							
Flutiform	167	166	27.94	21.20, 34.69			
Fluticasone	171	167	20.39	13.66, 27.12	7.56	1.07, 14.04	0.022
Seretide	168	165	27.30	20.51, 34.09	0.65	-5.87, 7.17	0.845

単位: L/min
a: FAS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、院内 PEF 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、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone 又は Seretide との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
(5.3.5.1-3 Table 26 及び Table 27 を基に作成)

2.7.6.2.4.2.4.3.6 朝及びタのピークフロー(mPEF、ePEF)

症状日誌から得られた mPEF のベースライン(平均値)はそれぞれ Flutiform 投与群が 215 L/min、Fluticasone 投与群が 211 L/min、Seretide 投与群が 225 L/min、ePEF のベースライン(平均値)はそれぞれ Flutiform 投与群が 226 L/min、Fluticasone 投与群が 219 L/min、Seretide 投与群が 232 L/min であった。

治療期 12 週時までの各評価時期(治療期 2、4、8 及び 12 週)の来院前 7 日間の症状日誌から得られた、治療期 12 週間(Overall)の平均 mPEF 及び ePEF の集計結果表 2.7.6.2.4-12 に示した。

Flutiform 投与群では Fluticasone 投与群と比べて、治療期 12 週間(Overall)の平均 mPEF 及び ePEF のベースラインからの変化量がともに有意に増加した(mPEF : p = 0.019、ePEF : p = 0.038)。一方、Flutiform 投与群と Seretide 投与群の間では、mPEF 及び ePEF ともに有意な差は認められず、同程度であった(mPEF：p = 0.234、ePEF：p = 0.466)。

表 2.7.6.2.4-12　治療期 12 週間(Overall)の平均 mPEF 及び ePEF のベースラインからの変化量(FAS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d]
Change in mPEF							
Flutiform	167	167	16.49	11.50, 21.48			
Fluticasone	171	169	9.00	4.03, 13.97	7.49	1.24, 13.75	0.019
Seretide	168	166	12.67	7.68, 17.67	3.82	-2.48, 10.12	0.234
Change in ePEF							
Flutiform	167	167	14.22	9.53, 18.91			
Fluticasone	171	170	7.68	3.03, 12.34	6.54	0.37, 12.71	0.038
Seretide	168	166	11.92	7.19, 16.64	2.31	-3.91, 8.52	0.466

単位: L/min
a: FAS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、院内 PEF 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、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone 又は Seretide との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
(5.3.5.1-3　Table 28 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.4.3.7　朝及び夕の投与前 FEV1(mFEV1、eFEV1)

事後的解析にて、治療期間中の各 Visit(治療期 2、4、8 及び 12 週)の来院前 7 日間の症状日誌から得られた、治療期 12 週間(Overall)の平均投与前 $mFEV_1$ 及び $eFEV_1$ のベースラインからの変化量を指標として、Flutiform 投与群の Fluticasone 投与群又は Seretide 投与群に対する群間比較を行った結果を表 2.7.6.2.4-13 に示した。

Flutiform 投与群では Fluticasone 投与群と比べて、治療期 12 週間(Overall)の平均 $mFEV_1$ のベースラインからの変化量は有意に増加したものの($p = 0.036$)、平均 $eFEV_1$ のベースラインからの変化量では有意ではなかった($p = 0.203$)。また、Flutiform 投与群では Seretide 投与群と比べて、治療期 12 週間(Overall)の平均 $mFEV_1$ 及び $eFEV_1$ のベースラインからの変化量がともに統計学的には有意でないものの($mFEV_1$：$p = 0.086$、$eFEV_1$：$p = 0.060$)、増加する傾向が示唆された。

表 2.7.6.2.4-13　治療期 12 週間(Overall)の平均投与前 $mFEV_1$ 及び $eFEV_1$ のベースラインからの変化量(FAS)

Treatment			Change		Differences		
	N[a]	n[b]	LSmean[c]	95% CI	LSmean	95% CI	p-value[d]
Change in $mFEV_1$							
Flutiform	167	163	0.06	0.02, 0.10			
Fluticasone	171	165	0.01	-0.03, 0.05	0.06	0.00, 0.11	0.036
Seretide	168	162	0.02	-0.02, 0.06	0.05	-0.01, 0.10	0.086
Change in $eFEV_1$							
Flutiform	167	163	0.05	0.01, 0.08			
Fluticasone	171	169	0.01	-0.02, 0.05	0.03	-0.02, 0.08	0.203
Seretide	168	164	0.00	-0.04, 0.03	0.05	-0.00, 0.10	0.060

単位: L
a: FAS 被験者数、b: 解析に用いた被験者数
c: 投与群、年齢区分、FEV_1 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、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA による解析
d: Flutiform と Fluticasone 又は Seretide との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)
(5.3.5.1-3　Table 29 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.4.3.8　他の呼吸機能パラメータ(FVC、FEF_{25}、FEF_{50}、FEF_{75}、FEF_{25-75})

いずれの治療群も、治療期 12 週時までの各評価時期の呼吸機能パラメータ(FVC、FEF_{25}、FEF_{50}、

FEF_{75}、FEF_{25-75})はベースラインと比べて改善した。治療期 12 週時の各呼吸機能パラメータ投与前値及び投与後 2 時間値のベースラインからの変化量はいずれも Flutiform 投与群と Seretide 投与群で同程度であり、両投与群ともに Fluticasone 投与群と比べて高値であった。

2.7.6.2.4.2.4.3.9 有効性の欠如による中止

有効性の欠如により中止した被験者の割合は Flutiform 投与群が 1.8% (3/167 例)、Fluticasone 投与群が 1.8% (3/171 例)、Seretide 投与群が 3.6% (6/168 例)であり、いずれの治療群も低かった。Seretide 投与群では、Flutiform 投与群及び Fluticasone 投与群と比べて有効性の欠如により中止した被験者の割合がわずかに高かったものの、Flutiform 投与群と Seretide 投与群との間で有意な差は認められなかった[オッズ比(95% CI)：0.46 (0.11～2.01)]。

2.7.6.2.4.2.4.3.10 喘息症状スコア及び夜間覚醒スコア

いずれの治療群も、ベースラインと比べて、治療期 12 週間までの評価時期を通して喘息症状スコアは減少し、喘息症状がなかった日数の割合は増加した。それらのベースラインからの変化の程度は投与群間で同程度であった(喘息症状スコア：−0.55～−0.56、喘息症状がなかった日数の割合：37.2%～38.7%)。

また、いずれの治療群も、ベースラインと比べて、治療期 12 週までの評価時期を通して夜間覚醒スコアは減少し、喘息による夜間覚醒がなかった日数の割合は増加しており、それらのベースラインからの変化の程度は治療群間で同程度であった(夜間覚醒スコア：−0.45～−0.48、喘息による夜間覚醒がなかった日数の割合：32.2%～35.3%)。

2.7.6.2.4.2.4.3.11 発作治療薬の使用

いずれの治療群も、治療期 12 週間までの評価時期を通してベースラインと比べて発作治療薬(サルブタモール)の使用回数が約 1.25 回/日程度減少した(ベースライン時：約 1.6 回/日)。治療期開始前から終了時での発作治療薬の使用回数の変化量について、治療群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、いずれの治療群も、治療期 12 週間までの評価時期を通してベースラインと比べて発作治療薬未使用日数の割合が約 40%～50%程度増加した(ベースライン時：約 20%)。治療期開始前から終了時での発作治療薬未使用の割合の変化量について、Flutiform 投与群と Fluticasone 投与群間及び Flutiform 投与群と Seretide 投与群間で有意な差は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.4.3.12 喘息コントロール日数

いずれの治療群も、治療期 12 週間(Overall)ではベースラインと比べて喘息コントロール日数(喘息症状スコア及び睡眠障害スコアが 0 であり、かつ発作治療薬の使用がなかった日数)の割合が増加した。そのベースラインからの変化の程度に治療群間で差は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.4.3.13 喘息増悪

本試験では、喘息増悪の程度を「軽度又は中等度」及び「高度」の 2 種類に分類し、それぞれ定義を決定した。そのうち、軽度又は中等度の喘息増悪については、PEF 値、喘息による夜間覚醒が認められた日数及び発作治療薬の使用回数を指標として、その発現頻度を評価する計画であった。しかしながら、喘息日誌を用いて情報を収集する際に、喘息以外の別の要因で夜間覚醒が認められた場合にも喘息日誌に記録されたことにより、観察期及び治療期の全投与群での軽度又は中等度の喘息増悪を発現した割合が異常に高く算出された可能性が考えられたため、あらかじめ計画された定義に基づいて解析した結果から、喘息増悪を正しく評価することは困難であった。

このため、軽度又は中等度の喘息増悪を PEF 値及び発作治療薬の使用回数のみを指標として定義することとし、喘息増悪に関する事後解析を行った。その結果、観察期に一度でも軽度又は中等度の喘息増悪が認められた被験者の割合は、それぞれ Flutiform 投与群が 31.1% (52/167 例)、Fluticasone 投与群が 27.5% (47/171 例)、Seretide 投与群が 34.5% (58/168 例)であったのに対し、治療期ではそれぞれ Flutiform 投与群が 33.5% (56/167 例)、Fluticasone 投与群が 28.1% (48/171 例)、Seretide 投与群が 30.4% (51/168 例)であり、いずれの投与群も観察期と治療期との間で軽度又は中等度の喘息増悪の発現割合に顕著な差異は認められず、また、治療期での軽度又は中等度の喘息増悪の発現割合はいずれの投与群も同程度であった。

一方、治療期において高度の喘息増悪を一度でも発現した被験者の割合は、それぞれ Fluticasone 投与群が 1.2% (2/171 例)、Seretide 投与群も 1.2% (2/168 例)であったのに対し、Flutiform 投与群では高度の喘息増悪を一度でも発現した被験者はいなかった。

2.7.6.2.4.2.4.3.14　小児喘息 QOL スコア(PAQLQ-IA)

治療終了時(治療期完了時/中止時)の PAQLQ 全体スコアのベースラインからの変化量(平均値)はそれぞれ Flutiform 投与群が 0.73、Fluticasone 投与群が 0.72、Seretide 投与群が 0.78 であった。いずれの治療群も、PAQLQ 全体スコアはベースラインと比べて臨床的に意味のある(0.5 以上)増加を示した(表 2.7.6.2.4-14)。

表 2.7.6.2.4-14　PAQLQ 全体スコアの要約(FAS)

		Baseline		End of study		Change from baseline	
		n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Overall							
Flutiform	(N=167)	167	5.55 ± 0.808	165	6.28 ± 0.693	165	0.73 ± 0.841
Fluticasone	(N=171)	169	5.50 ± 0.739	168	6.20 ± 0.685	166	0.72 ± 0.750
Seretide	(N=168)	168	5.51 ± 0.712	166	6.29 ± 0.593	166	0.78 ± 0.770

(5.3.5.1-3　Table 46 に基づき作成)

治療期 12 週時の PAQLQ 全体スコアがベースラインと比べて、臨床的に意味のある差(0.5 以上増加)を示した被験者は Flutiform 投与群が 59.9%、Fluticasone 投与群が 60.8%、Seretide 投与群が 61.9%であり、各治療群で同程度であった(表 2.7.6.2.4-15)。

表 2.7.6.2.4-15　治療期 12 週時の PAQLQ 全体スコアがベースラインから 0.5 以上増加した被験者の割合(FAS)

	Flutiform n (%)	Fluticasone n (%)	Seretide n (%)
Overall			
N	167	171	168
Yes[a]	100 (59.9)	104 (60.8)	104 (61.9)
No	58 (34.7)	51 (29.8)	53 (31.5)
Missing	9 (5.4)	16 (9.4)	11 (6.5)
Odds ratio[b]		1.02	0.96
(95% CI)		(0.57, 1.84)	(0.54, 1.71)

a: 治療期 12 週時の PAQLQ 全体スコアがベースラインと比べて 0.5 以上増加した被験者
b: 治療群、年齢(歳)及び PAQLQ 全体スコアのベースラインを固定効果、施設を変量効果としたロジスティック回帰モデルより算出
(5.3.5.1-3　Table 48 に基づき作成)

2.7.6.2.4.2.4.3.15 喘息コントロール質問票(ACQ-IA)

治療終了時(治療期完了時/中止時)のACQ全体スコアのベースラインからの変化量(平均値)はそれぞれFlutiform投与群が−1.02、Fluticasone投与群が−1.00、Seretide投与群が−1.05であった。いずれの治療群も、ACQ 全体スコアはベースラインと比べて臨床的に意味のある(0.5 以上)減少を示した(表 2.7.6.2.4-16)。

表 2.7.6.2.4-16 ACQ全体スコアの要約(FAS)

		Baseline		End of study		Change from baseline	
		n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Overall							
Flutiform	(N=167)	166	1.87 ± 0.711	164	0.86 ± 0.683	164	-1.02 ± 0.781
Fluticasone	(N=171)	169	1.94 ± 0.580	167	0.96 ± 0.609	166	-1.00 ± 0.714
Seretide	(N=168)	166	1.88 ± 0.610	165	0.83 ± 0.598	164	-1.05 ± 0.754

(5.3.5.1-3 Table 51 に基づき作成)

治療期12週時のACQ全体スコアがベースラインと比べて、臨床的に意味のある差(0.5以上減少)を示した被験者はFlutiform投与群が73.1%、Fluticasone投与群が76.0%、Seretide投与群が75.6%であり、各治療群で同程度であった(表 2.7.6.2.4-17)。

表 2.7.6.2.4-17 治療期12週時のACQ全体スコアがベースラインから0.5以上減少した被験者の割合(FAS)

	Flutiform n (%)	Fluticasone n (%)	Seretide n (%)
Overall			
N	167	171	168
Yes[a]	122 (73.1)	130 (76.0)	127 (75.6)
No	35 (21.0)	26 (15.2)	28 (16.7)
Missing	10 (6.0)	15 (8.8)	13 (7.7)
Odds ratio[b]		0.79	0.81
(95% CI)		(0.42, 1.48)	(0.44, 1.50)

a: 治療期12週時のACQ全体スコアがベースラインと比べて0.5以上減少した被験者
b: 治療群、年齢(歳)及びACQ全体スコアのベースラインを固定効果、施設を変量効果としたロジスティック回帰モデルより算出
(5.3.5.1-3 Table 53 に基づき作成)

2.7.6.2.4.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.4.2.5.1 有害事象

治験薬投与開始後に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.2.4-18、有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.4-19 に示した。

治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現割合は全体で24.6% (125/509例)であり、治療群別の内訳は、Flutiform投与群が22.6% (38/168例)、Fluticasone投与群が30.2% (52/172例)、Seretide投与群が20.7% (35/169例)であった。

本試験で比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎、鼻炎、咽頭炎、咳嗽及びウイルス性鼻炎であり、いずれも喘息患者で予測可能な事象であった。このうち、処置が必要であった最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎[3.7% (19/509 例)]、次いで咽頭炎であった。本試験で認められた有害

事象の多くは軽度であり[15.7% (80/509 例)]、高度の有害事象は 3 例[Flutiform 投与群：1 例(気管支炎)、Fluticasone 投与群：2 例(喉頭炎、上肢骨折)]のみであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は4例の被験者に計6件{Fluticasone投与群:3例4件[口腔内痛、頭痛(3件)]、Seretide投与群：1 例 2 件(睡眠障害、発疹)}認められた。Flutiform 投与群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.4-18 有害事象の概要(3506 試験)

	Flutiform N = 168 n (%)	Fluticasone N = 172 n (%)	Seretide N = 169 n (%)	Total N = 509 n (%)
Subjects with at least one AE	38 (22.6)	52 (30.2)	35 (20.7)	125 (24.6)
Subjects with at least one related[a] AE	-	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (0.8)
Subjects with at least one severe AE	1 (0.6)	2 (1.2)	-	3 (0.6)
Subjects with at least one related[a] severe AE	-	-	-	-
Subjects with at least one SAE	1 (0.6)	1 (0.6)	-	2 (0.4)
Subjects with at least one related[a] SAE	-	-	-	-
Subjects who died	-	-	-	-

a: 治験責任医師は治験薬の因果関係を"Unlikely"、"Possibly"、"Probably" 及び"Definitely"の 4 段階で評価した。
(5.3.5.1-3 Table 57 を一部改変)

表 2.7.6.2.4-19　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3506 試験)(1/6)

	因果関係を問わない											
	Flutiform (N= 168)			Fluticasone (N= 172)			Seretide (N= 169)			Total (N= 509)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	38	60	22.6	52	78	30.2	35	65	20.7	125	203	24.6
眼障害	0	0	0.0	2	2	1.2	1	1	0.6	3	3	0.6
眼瞼炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
結膜炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
胃腸障害	7	8	4.2	2	2	1.2	4	4	2.4	13	14	2.6
アフタ性口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
下痢	3	3	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.6
消化不良	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
小腸炎	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	0.6	3	3	0.6
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
鼠径ヘルニア	1	2	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.2
口腔内痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
嘔吐	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	1.2	4	4	0.8
無力症	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2
発熱	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	1.2	3	3	0.6
感染症および寄生虫症	32	41	19.0	44	59	25.6	32	47	18.9	108	147	21.2
急性扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2	2	2	0.4
気管支炎	3	3	1.8	2	2	1.2	4	5	2.4	9	10	1.8
胃腸炎	2	2	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6	4	4	0.8
インフルエンザ	1	1	0.6	3	3	1.7	1	1	0.6	5	5	1.0
喉頭炎	0	0	0.0	3	4	1.7	1	1	0.6	4	5	0.8
鼻咽頭炎	4	4	2.4	15	20	8.7	13	14	7.7	32	38	6.3
外耳炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2

表 2.7.6.2.4-19　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3506 試験)(2/6)

	因果関係を問わない											
	Flutiform (N= 168)			Fluticasone (N= 172)			Seretide (N= 169)			Total (N= 509)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
急性中耳炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2
咽頭炎	4	6	2.4	7	8	4.1	4	4	2.4	15	18	2.9
肺炎	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.4
鼻炎	8	11	4.8	4	4	2.3	4	6	2.4	16	21	3.1
副鼻腔炎	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	0.4
気管気管支炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
上気道感染	3	4	1.8	1	1	0.6	2	2	1.2	6	7	1.2
水痘	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2
ウイルス感染	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	1.2	4	4	0.8
ウイルス性咽頭炎	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	0.4
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
歯感染	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2
副鼻腔気管支炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
咽頭扁桃炎	2	2	1.2	1	1	0.6	0	0	0.0	3	3	0.6
ウイルス性気道感染	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	3	3	0.6
気道感染	1	1	0.6	3	3	1.7	1	1	0.6	5	5	1.0
ウイルス性鼻炎	1	1	0.6	2	2	1.2	4	6	2.4	7	9	1.4
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	1.2	4	4	0.8
靭帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
橈骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
四肢損傷	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2
上肢骨折	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
臨床検査	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.4
体温上昇	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.4
神経系障害	1	1	0.6	3	4	1.7	0	0	0.0	4	5	0.8
頭痛	1	1	0.6	2	3	1.2	0	0	0.0	3	4	0.6

表 2.7.6.2.4-19 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3506 試験)(3/6)

	因果関係を問わない											
	Flutiform (N= 168)			Fluticasone (N= 172)			Seretide (N= 169)			Total (N= 509)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
失神	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	7	3.0	6	8	3.5	4	5	2.4	15	20	2.9
咳嗽	2	3	1.2	4	4	2.3	2	2	1.2	8	9	1.6
鼻出血	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
鼻閉	1	1	0.6	2	2	1.2	1	1	0.6	4	4	0.8
湿性咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
アレルギー性鼻炎	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	0.6	3	3	0.6
鼻漏	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.2
咽頭の炎症	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	0.6	1	2	0.6	2	3	0.4
発汗障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2

表 2.7.6.2.4-19　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3506 試験)(4/6)

	因果関係が否定できない[a]											
	Flutiform (N= 168)			Fluticasone (N= 172)			Seretide (N= 169)			Total (N= 509)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	0	0	0.0	3	4	1.7	1	2	0.6	4	6	0.8
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
アフタ性口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
小腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼠径ヘルニア	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.2
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
無力症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.4-19　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3506 試験)(5/6)

	因果関係が否定できない[a]											
	Flutiform (N= 168)			Fluticasone (N= 172)			Seretide (N= 169)			Total (N= 509)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
急性中耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
水痘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
靭帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
橈骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上肢骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体温上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	2	3	1.2	0	0	0.0	2	3	0.4
頭痛	0	0	0.0	2	3	1.2	0	0	0.0	2	3	0.4

表 2.7.6.2.4-19　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3506 試験)(6/6)

	因果関係が否定できない[a]											
	Flutiform (N= 168)			Fluticasone (N= 172)			Seretide (N= 169)			Total (N= 509)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
失神	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
睡眠障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
発汗障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.2
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver. 14.1
% = (n ÷ N) × 100
a: 治験責任医師は治験薬の因果関係を"Unlikely"、"Possibly"、"Probably" 及び"Definitely"の 4 段階で評価した。
(5.3.5.1-3　Table 14.3.1.4.1 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は 2 件[気管支炎(Flutiform 投与群 1 例)、上肢骨折(Fluticasone 投与群 1 例)]報告された。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。これらの事象はすべて回復した。

本試験では、有害事象の発現による中止例が Fluticasone 投与群で 1 例(喉頭炎：高度)認められた。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。本事象は回復した。

2.7.6.2.4.2.5.3 臨床検査値

いずれの治療群も臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査)について臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、血中カリウム及び血中グルコースについてもいずれの治療群で臨床的に問題となる変動は認められなかった。

FLT2504 試験(5.3.4.2-1)の結果を受けて、事後的解析にて夜間尿が完全に回収された被験者を対象として、12 時間蓄尿中のクレアチニン補正尿中コルチゾール(OUFCC)を検討した。その結果、いずれの治療群も試験終了時の OUFCC はベースラインと比べて若干の上昇が認められたものの、いずれも基準範囲内の変動であった。

2.7.6.2.4.2.5.4 バイタルサイン

いずれの治療群もバイタルサインに関して臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 結論

呼吸機能に関して、Flutiform の Fluticasone に対する優越性及び Seretide に対する非劣性が示された。また、Flutiform 投与による忍容性は、Fluticasone 投与及び Seretide 投与と同様に良好であり、安全性プロファイルは治療群間で類似していた。以上の結果から、5 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における Flutiform のリスクベネフィットバランスは良好であることが示唆された。

2.7.6.2.5　国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験、評価資料)

(5.3.5.2-1)

2.7.6.2.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.5-1 に示した。

表 2.7.6.2.5-1　試験方法の概略(A302 試験)

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	2017 年 7 月～2018 年 5 月	
開発のフェーズ	第 III 相	
目的	日本人小児気管支喘息患者を対象として、KRP-108 100/10 μg/回を 1 日 2 回、24 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。	
試験方法	日本人小児気管支喘息患者を対象として、非盲検、非対照、長期投与試験を実施した。 ICS を 4 週間以上使用した患者について、観察期として観察期開始前と同じ ICS を同用量･用法･剤形で 2 週間継続使用した。治療期移行基準を満たした被験者に対し、治療期として KRP-108 100/10 μg/回を 1 日 2 回、朝・夜使用した。治療期移行基準を満たさない被験者は 2 週間の観察期延長を可能とした。治療期実施期間は 24 週間とした。	
被験者数(計画時)	40 例	
組み入れ基準	Visit 1(−2 週)において、以下の条件をすべて満たす外来患者を対象とした。 (1) 同意取得時の年齢が 5 歳以上 16 歳未満の患者で性別は問わない (2) 気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過している (3) Visit 1(−2 週)の 4 週間以上前から定量吸入器を用いた ICS(パルミコートは 400 μg/日以下、その他の薬剤は 200 μg/日以下)の用法・用量を変更せず、使用を継続している (4) PEF 測定を適切に行うことができる (5) Visit 1(−2 週)の PEF 値が予測値の 60%以上である (6) pMDI を適切に使用できる (7) 治験責任医師等により被験者にスペーサーが必要と判断された場合、スペーサーを使用することに同意が得られる (8) 自分自身であるいは必要に応じて代諾者等のサポートにより、患者日誌の入力が可能である (9) 治験責任医師等により本治験への参加が適切と判断される	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	治療期：フルチカゾン/ホルモテロール配合剤 pMDI 50/5 μg 製剤を 1 回 2 吸入、1 日 2 回(KRP-108 200/20 μg/日)	[redacted]
評価項目	有効性評価項目 mPEF 値、ePEF 値、症状スコア、無症状日数の割合、日中の喘息症状がなかった日数の割合、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合、サルタノールの未使用日数の割合、サルタノールの 1 日あたりの平均吸入回	

	数、ACQ-5 スコア 安全性評価項目 有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン(血圧、脈拍数)、12 誘導心電図検査
統計手法	有効性： FAS を対象として、以下の解析を行った。 ACQ-5 スコアを除く有効性評価項目は、治療期開始後 4 週(28 日)ごとの平均値とベースライン(治療期開始直前 7 日間の平均値)との差(変化量)を評価した。ACQ-5 スコアは各評価時期のスコアとベースライン(治療期開始時のスコア)との差(変化量)を評価した。 有効性評価項目について評価時期別に算出値及びベースラインからの変化量の要約統計を算出した。更に、ベースラインからの変化量を目的変数、評価時期及び当該解析項目のベースラインを固定効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮した反復測定混合効果モデル(MMRM)を用い、ベースラインからの変化量の統計量(LSmean、SE、95%CI)を算出した。各有効性評価項目のベースラインからの変化量(LSmean ± SE)の推移図を作成した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見を集計した。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳

本治験では、治療期移行基準を満たした被験者 53 例全例に KRP-108 が投与され、52 例が治験を完了した。1 例が、治療期移行後に治療期移行基準(観察期に用法・用量を遵守して ICS を 10 日以上使用した)を満たしていないことが判明し、4 週規定来院の前に中止とした。

2.7.6.2.5.2.2 解析したデータセット

治療期に移行した 53 例中、有効性解析対象集団(FAS)は 52 例、安全性解析対象集団は 53 例であった。FAS 不採用の 1 例は 4 週規定来院前に治験を中止し、有効性データが全くなかったことから有効性解析対象集団から除外された。

2.7.6.2.5.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)を表 2.7.6.2.5-2 に示した。FAS 採用被験者のうち、男性の割合は 67.3%(35/52 例)であった。年齢の平均値は 8.8 歳であり、カテゴリー別の割合は 5 歳以上 9 歳未満が 44.2%(23/52 例)、9 歳以上 12 歳未満が 44.2%(23/52 例)、12 歳以上 16 歳未満が 11.5%(6/52 例)であった。気管支喘息の重症度のカテゴリー別の割合は軽症持続型が 30.8%(16/52 例)、中等症持続型が 67.3%(35/52 例)、重症持続型が 1.9%(1/52 例)であった。気管支喘息罹病期間の平均値は 66.45 箇月、治療期開始前 7 日間の mPEF のベースライン値の平均は 252.10 L/min、治療期開始時から治療期 4 週までのスペーサー非使用の割合は 53.8%(28/52 例)、スペーサー使用の割合は 46.2%(24/52 例)であった。

安全性解析対象集団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。

表 2.7.6.2.5-2 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)

Item		FAS N= 52
		n (%)
Sex	Male	35 (67.3)
	Female	17 (32.7)
Age (years)[*1]	5 <=, <9	23 (44.2)
	9 <=, <12	23 (44.2)
	12 <=, <16	6 (11.5)
	Mean	8.8
	SD	2.5
	Min	5
	Median	9.0
	Max	15
Height (cm)	Mean	132.21
	SD	14.83
	Min	104.5
	Median	132.40
	Max	169.0
Weight (kg)	Mean	31.64
	SD	11.00
	Min	16.0
	Median	30.55
	Max	65.4
BMI (kg/m^2)[*2]	Mean	17.50
	SD	2.67
	Min	13.0
	Median	16.89
	Max	24.3
Severity of Asthma	Mild Persistent	16 (30.8)
	Moderate Persistent	35 (67.3)
	Severe Persistent	1 (1.9)
Duration of Asthma (months)[*3]	Mean	66.45
	SD	42.37
	Min	3.6
	Median	59.96
	Max	177.0
The mPEF for 7 days before the Start of Treatment (L/min)	Mean	252.10
	SD	69.18
	Min	112.9
	Median	254.29
	Max	440.0
Use of Spacer	Without Spacer[*4]	28 (53.8)
	With Spacer[*5]	24 (46.2)

(%) = (n ÷ N) × 100
*1：同意取得時
*2：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
*3：診断日から治療期開始日までの期間
*4：Week 1 - 4 のスペーサー使用率が 75%未満
*5：Week 1 - 4 のスペーサー使用率が 75%以上
(5.3.5.2-1 表 14.1-2 を引用)

2.7.6.2.5.2.4 有効性の結果

本治験では、FAS 採用被験者 52 例を対象として有効性解析を行った。

2.7.6.2.5.2.4.1 mPEF のベースラインからの変化量

治療期の mPEF のベースラインからの変化量(FAS)を表 2.7.6.2.5-3 に示した。mPEF のベースライン(252.10 L/min)からの変化量の平均値は最終 24 週(投与 141 日以降)評価時まで治療期を通して経時的に増加した。最終評価時の mPEF の平均値は 273.50 L/min、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は 21.39(13.50～29.29) L/min であった。

表 2.7.6.2.5-3 mPEF 値のベースラインからの変化量(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	252.10	69.18	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	263.26	69.95	52	11.16	17.75	11.16	2.48	(6.18, 16.13)
Day 29 - 56	52	264.70	71.33	52	12.60	20.99	12.60	2.93	(6.72, 18.48)
Day 57 - 84	52	269.82	72.31	52	17.71	24.59	17.71	3.42	(10.84, 24.59)
Day 85- 112	52	269.90	72.07	52	17.80	26.72	17.80	3.71	(10.36, 25.25)
Day 113 - 140	52	273.20	72.38	52	21.09	31.12	21.09	4.31	(12.45, 29.74)
Day 141 -	52	273.50	74.12	52	21.39	28.25	21.39	3.93	(13.50, 29.29)

*1：時期及び Baseline 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
(5.3.5.2-1 表 14.2-3 を引用)

2.7.6.2.5.2.4.2 ePEF のベースラインからの変化量

治療期の ePEF のベースラインからの変化量(FAS)を表 2.7.6.2.5-4 に示した。ePEF のベースライン(259.01 L/min)からの変化量の平均値は最終 24 週評価時まで治療期を通して経時的に増加した。最終評価時の ePEF の平均値は 277.25 L/min、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は 18.25(11.20～25.29) L/min であった。

表 2.7.6.2.5-4 ePEF 値のベースラインからの変化量(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	259.01	69.70	---	---	---	---	---	---
Day 1 - 28	52	269.07	70.35	52	10.07	17.00	10.07	2.37	(5.31, 14.83)
Day 29 - 56	52	269.81	71.54	52	10.80	18.32	10.80	2.56	(5.66, 15.94)
Day 57 - 84	52	274.89	72.03	52	15.89	21.88	15.89	3.05	(9.77, 22.00)
Day 85- 112	52	273.91	72.71	52	14.91	24.80	14.91	3.45	(7.98, 21.83)
Day 113 - 140	52	277.12	72.69	52	18.12	29.31	18.12	4.06	(9.96, 26.27)
Day 141 -	52	277.25	73.45	52	18.25	25.20	18.25	3.51	(11.20, 25.29)

*1：時期及び Baseline 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
(5.3.5.2-1 表 14.2-4 を引用)

2.7.6.2.5.2.4.3 その他の有効性評価項目の結果

2.7.6.2.5.2.4.3.1 症状スコアのベースラインからの変化量

症状スコアのベースライン(0.72)からの変化量の平均値は 12 週(投与 57-84 日)評価時まで経時的に減少した後、最終 24 週評価時まで減少を維持した。最終評価時の症状スコアの平均値は 0.23、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は−0.49(−0.62～−0.37)であった。

2.7.6.2.5.2.4.3.2 無症状日数の割合のベースラインからの変化量

無症状日数の割合のベースライン(51.47%)からの変化量の平均値は 12 週評価時まで経時的に増加した後、最終 24 週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は 88.32%、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は 36.85%(31.24%～42.46%)であった。

2.7.6.2.5.2.4.3.3 日中の喘息症状がなかった日数の割合のベースラインからの変化量

日中の喘息症状がなかった日数の割合のベースライン(63.46%)からの変化量の平均値は 12 週評価時まで経時的に増加した後、最終 24 週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は 88.96%、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は 25.50%(20.17%～30.84%)であった。

2.7.6.2.5.2.4.3.4 喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合のベースラインからの変化量

喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合のベースライン(74.18%)からの変化量の平均値は 12 週評価時まで経時的に増加した後、最終 24 週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は 94.92%、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は 20.74%(16.51%～24.97%)であった。

2.7.6.2.5.2.4.3.5 サルタノールの未使用日数の割合のベースラインからの変化量

サルタノールの未使用日数の割合のベースライン(88.92%)からの変化量の平均値は 4 週(投与 1-28 日)評価時に 4.55%を示した後、最終 24 週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は 94.87%、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は 5.95%(2.10%～9.81%)であった。

2.7.6.2.5.2.4.3.6 サルタノールの 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

サルタノールの 1 日あたりの平均吸入回数のベースライン(0.17 回)からの変化量は 4 週評価時に−0.06 回を示した後、最終 24 週評価時まで減少を維持した。最終評価時の平均吸入回数は 0.09 回、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は−0.09(−0.15～−0.02)回であった。

2.7.6.2.5.2.4.3.7 ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

治療期開始後の ACQ-5 スコアのベースライン(0.96)からの変化量は最終 24 週評価時まで治療期を通して経時的に減少した。最終評価時の ACQ-5 スコアの平均値は 0.24、ベースラインからの変化量の LSmean(95%CI)は−0.72(−0.82～−0.62)であった。

2.7.6.2.5.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.5.2.5.1 治験薬曝露状況

治験薬投与期間の集計結果を表 2.7.6.2.5-5 に示した。安全性解析対象集団での治療期治験薬投与期間の平均値は 163.1 日であった。

表 2.7.6.2.5-5 治験薬投与期間の集計結果(安全性解析対象集団)

Duration of Exposure (days)	KRP-108 N= 53
	n (%)
1 <=, <= 84	1 (1.9)
85 <=, <= 168	41 (77.4)
169 <=	11 (20.8)
Whole Period	53 (100.0)
Mean	163.1
SD	23.0
Min	1
Q1	163.0
Median	168.0
Q3	168.0
Max	175

n：該当被験者数
(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.2-1 表 14.3-1 を引用)

2.7.6.2.5.2.5.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.5-6 に示した。

本治験での有害事象の発現割合は 73.6%(39/53 例)、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と判断された有害事象の発現割合は 9.4%(5/53 例)であった。

表 2.7.6.2.5-6 有害事象の概要(A302 試験)

Item	KRP-108 N= 53
Reported Number of Adverse Events	125 ---
Reported Number of Drug-related*1 AE	5 ---
Subjects with Any AE	39 (73.6)
Subjects with Any Drug-related*1 AE	5 (9.4)
Subjects with Any Serious AE	0 (0.0)
Subjects with Any Drug-related*1 Serious AE	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to an AE	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related*1 AE	0 (0.0)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.2-1 表 14.3.1-2 を引用)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.5-7 に示した。

比較的頻度の高かった(2 例以上の被験者に発現した)有害事象とその発現割合は、ウイルス性上気道感染が 47.2%(25/53 例)、インフルエンザが 24.5%(13/53 例)、喘息が 13.2%(7/53 例)、口内炎、胃腸炎及び咽頭炎がそれぞれ 7.5%(4/53 例)、結膜炎及び上気道の炎症がそれぞれ 5.7%(3/53 例)、マイコプラズマ性肺炎、扁桃炎、擦過傷及びコルチゾール減少がそれぞれ 3.8%(2/53 例)であった。このうち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と判断された有害事象はコルチゾール減少 3.8%(2/53 例)及び口内炎 1.9%(1/53 例)であった。

表 2.7.6.2.5-7 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(A302 試験)(1/2)

	Adverse Events			Drug-related[*1] Adverse Events		
	KRP-108 N = 53			KRP-108 N = 53		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	39	125	73.6	5	5	9.4
胃腸障害	6	7	11.3	1	1	1.9
便秘	1	1	1.9	0	0	0.0
下痢	1	1	1.9	0	0	0.0
口内炎	4	5	7.5	1	1	1.9
感染症および寄生虫症	35	83	66.0	0	0	0.0
急性副鼻腔炎	1	1	1.9	0	0	0.0
蜂巣炎	1	1	1.9	0	0	0.0
結膜炎	3	3	5.7	0	0	0.0
膀胱炎	1	2	1.9	0	0	0.0
胃腸炎	4	5	7.5	0	0	0.0
単純ヘルペス	1	1	1.9	0	0	0.0
インフルエンザ	13	14	24.5	0	0	0.0
爪囲炎	1	1	1.9	0	0	0.0
咽頭炎	4	7	7.5	0	0	0.0
マイコプラズマ性肺炎	2	2	3.8	0	0	0.0
扁桃炎	2	2	3.8	0	0	0.0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1	1	1.9	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	25	41	47.2	0	0	0.0
β溶血性レンサ球菌感染	1	1	1.9	0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	1	1.9	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	6	6	11.3	0	0	0.0
手骨折	1	1	1.9	0	0	0.0
頭部損傷	1	1	1.9	0	0	0.0
手首関節骨折	1	1	1.9	0	0	0.0
擦過傷	2	2	3.8	0	0	0.0
挫傷	1	1	1.9	0	0	0.0
臨床検査	3	3	5.7	3	3	5.7
コルチゾール減少	2	2	3.8	2	2	3.8
尿中蛋白陽性	1	1	1.9	1	1	1.9
神経系障害	1	1	1.9	0	0	0.0
失神	1	1	1.9	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	1.9	0	0	0.0
亀頭包皮炎	1	1	1.9	0	0	0.0

表 2.7.6.2.5-7 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(A302 試験)(2/2)

	Adverse Events			Drug-related[*1] Adverse Events		
	KRP-108 N = 53			KRP-108 N = 53		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	20	22.6	1	1	1.9
喘息	7	13	13.2	0	0	0.0
運動誘発喘息	1	1	1.9	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	1.9	0	0	0.0
上気道の炎症	3	4	5.7	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	1	1.9	1	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	4	4	7.5	0	0	0.0
円形脱毛症	1	1	1.9	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	1	1.9	0	0	0.0
湿疹	1	1	1.9	0	0	0.0
皮脂欠乏症	1	1	1.9	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.2-1 表 14.3.1-3 を一部改変)

有害事象の重症度別の発現割合は、高度の有害事象は認められず、中等度が 43.4%(23/53 例)、軽度が 58.5%(31/53 例)であった。重症度が中等度で発現例数が 2 例以上の有害事象の発現割合はインフルエンザ及びウイルス性上気道感染がそれぞれ 22.6%(12/53 例)、喘息が 7.5%(4/53 例)、胃腸炎及びマイコプラズマ性肺炎がそれぞれ 3.8%(2/53 例)であった。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と判断された中等度の有害事象は認められなかった。

重症度が軽度で発現例数が 2 例以上の有害事象の発現割合はウイルス性上気道感染が 32.1%(17/53 例)、喘息が 9.4%(5/53 例)、口内炎、咽頭炎及び上気道の炎症がそれぞれ 5.7%(3/53 例)、結膜炎、胃腸炎、擦過傷及びコルチゾール減少がそれぞれ 3.8%(2/53 例)であった。このうち、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と判断された有害事象はコルチゾール減少の 3.8%(2/53 例)、口内炎 1.9%(1/53 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%(34/53 例)、169 日以降の発現は認められなかった。長期投与により特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。他の重要な有害事象の定義は、治験薬投与後に出現した有害事象の中で、「重篤」を除く、治験薬投与の「中止」、「休薬」、及び重症度が「高度」の有害事象とした。

2.7.6.2.5.2.5.4 臨床検査値

治験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値及び尿検査値(定性)の変動は小さく、臨床的に特筆

すべき変化は認められなかった。治験期間を通して、臨床検査項目に関する臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.5.2.5.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

治験期間を通してバイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数)の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。治験期間を通して 12 誘導心電図検査に関して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.5.3 結論

日本人小児気管支喘息患者に KRP-108 100/10 μg/回を 1 日 2 回 24 週間投与したときの有効性が確認された。また、安全性について臨床上大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.6　海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験、評価資料)

(5.3.5.2-2)

2.7.6.2.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.6-1 に示した。

表 2.7.6.2.6-1　試験方法の概略(3502 Extension 試験)

項目	内容
試験の標題	An open-label, multicentre extension study to collect safety data on FlutiForm pMDI long-term treatment in paediatric subjects with mild to moderate persistent, reversible asthma.
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	主要目的： 小児気管支喘息患者に Flutiform を長期間投与した際の安全性データを収集する。 副次的目的： Flutiform 24 週間投与による FEV_1 投与前値、ピークフロー(PEF 値)及び他の呼吸機能パラメータ並びに治験薬の投与遵守状況を検討する。
試験方法	本試験は、軽症から中等症持続型の可逆的な喘息症状を有する小児患者を対象として、Flutiform による長期間治療を実施した際の安全性データを収集する、非盲検、多施設共同、第 III 相試験であった。本試験は有効性の検証的試験(Core 試験)の後に実施する、24 週間の Extension 試験として構成された。 Core 試験を終了した被験者は引き続き 24 週間の Extension 試験に組み入れられた。Extension 試験の治験薬投与開始 8 週、16 週及び 24 週間後に来院し、呼吸機能検査及び安全性の確認を受けた。治療期間中、被験者はサルブタモール(100 μg、1 回 1 吸入)を発作治療薬として 1 日 4 回までの使用が許容された。本試験では、治験薬及び発作治療薬を使用する際にスペーサーを使用した。
被験者数(計画時)	200 例(Core 試験として)
主な 組み入れ基準	- スクリーニング Visit の 6 箇月以上前に軽症から中等症持続型の喘息と診断された、4～12 歳の男児又は女児(初経前)患者 - スクリーニング期間中に、喘息治療薬(該当する場合)を休止した時の%FEV_1 が 60%以上 100%以下である患者 スクリーニング検査当日の喘息治療薬による治療の取り決めは以下のとおりとする。 - β_2 作動薬の使用は不可とする。 - 喘息治療吸入配合剤の使用は不可とする。 - 吸入ステロイドの使用は許容する。 - スクリーニング期間中の FEV_1 に関して、15%以上の可逆性が認められる患者 - pMDI 及びスペーサーの使用に関して十分な技術がある患者 - 電子日誌の取扱いが可能である患者(親の補助も含む)

治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤 pMDI 50/5 μg 製剤) 1 回 2 吸入を 1 日 2 回、朝夕 12 時間おきに投与。投与時にスペーサー(AeroChamber Plus)を使用	[redacted]
評価項目	有効性(副次的評価項目) : FEV_1 投与前値、PEF、他の呼吸機能パラメータ(FVC、MEF_{25}、MEF_{50}、MEF_{75})、治験薬の使用コンプライアンス 安全性(主要評価項目) : 有害事象(自覚症状・他覚所見)、臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査、血漿コルチゾール)、身長、体重、治験薬曝露状況	
統計手法	本 Extension 試験の目的は長期安全性データの収集であった。Flutiform 投与による安全性データは Core 試験の Flutiform 投与群データ及び Extension 試験で Flutiform が投与された被験者の全データを用いて Visit ごとに要約した。定量値は記述統計量を用いて要約した。定性値は該当被験者数及び割合にて要約した。 すべての有効性解析は FAS を対象として探索的に行った。Extension 試験では仮説検定は実施せず、記述的に要約した。	

2.7.6.2.6.2　試験成績

2.7.6.2.6.2.1　被験者の内訳

本 Extension 試験では Core 試験完了被験者 210 例のうち、Core 試験で Flutiform 投与群であった 2 例を除く 208 例(Flutiform 投与群 104 例、Seretide 投与群 104 例)の被験者が組み入れられ、全例に Flutiform が投与された。そのうち、試験を完了した被験者は 205 例であった。治療期間中に中止した被験者 3 例の中止理由の内訳は、被験者の申し出が 2 例、管理上の理由が 1 例であった。

2.7.6.2.6.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.6-2 に示した。

Extension 試験にて Flutiform が投与された被験者 208 例全例を安全性解析対象集団とした。また、Extension 試験にて 1 度でも FEV_1 投与前値が測定された 208 例のうち FAS 採用被験者は 207 例であった。

表 2.7.6.2.6-2　解析対象集団の構成(3502 Extension 試験)

	Core phase treatment[a]				Open-label	
	Flutiform		Seretide		Flutiform	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Randomised	104		104		208	
Safety set	104	(100.0)	104	(100.0)	208	(100.0)
Full analysis set	104	(100.0)	103	(99.0)	207	(99.5)

a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2　Table 2 を一部改変)

2.7.6.2.6.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.6-3 に示した。

年齢(中央値)は 9 歳、年齢幅は 4～12 歳であった。年齢層 7～12 歳の被験者が全体の約 83%であった。男女比は約 2 : 1 であった。Extension 試験での人口統計学的特性は Core 試験での各投与群と同様であった。

Extension 試験期間を通して、少なくとも 1 種類以上の併用療法を実施している被験者の割合は全体の約 62%であった。Extension 試験期間中に喘息増悪に対してレスキュー治療を行った被験者は 2 例であった。Flutiform を投与した被験者 207 例のうち 205 例は喘息治療薬による治療が行われたが、大部分は Extension 試験終了後の Follow-up 期間中に実施されたものであった。

安全性解析対象集団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。

表 2.7.6.2.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(3502 Extension 試験)

		Core phase treatment[a]		Open-label
		Flutiform (N = 104)	Seretide (N = 103)	Flutiform (N = 207)
Demographic characteristics				
Age [years]	mean ± SD	8.8 ± 2.0	8.5 ± 2.2	8.7 ± 2.1
	median (range)	9.0 (4 - 12)	9.0 (4 - 12)	9.0 (4 - 12)
Age groups				
4 - 6 years	n (%)	15 (14.4)	20 (19.4)	35 (16.9)
7 - 12 years	n (%)	89 (85.6)	83 (80.6)	172 (83.1)
Gender				
Male	n (%)	70 (67.3)	71 (68.9)	141 (68.1)
Female	n (%)	34 (32.7)	32 (31.1)	66 (31.9)
Race				
Caucasian	n (%)	104 (100.0)	103 (100.0)	207 (100.0)
Weight [kg]	mean ± SD	34.1 ± 9.6	35.7 ± 13.1	34.9 ± 11.5
Height [cm]	mean ± SD	137.4 ± 12.4	136.3 ± 14.1	136.9 ± 13.2
BMI [kg/m^2]	mean ± SD	17.8 ± 3.1	18.6 ± 3.8	18.2 ± 3.5
Concomitant therapy				
Subjects with at least one therapy				
Non-rescue therapy	n (%)	67 (64.4)	62 (60.2)	129 (62.3)
Rescue therapy	n (%)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
Asthma medications	n (%)	103 (99.0)	102 (99.0)	205 (99.0)

a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2 Table3, Table 4, Appendix B-1_Table 3.2, Appendix B-1_Table 3.3 を基に作成)

2.7.6.2.6.2.4 投与遵守状況

Extension 試験期間中の投与コンプライアンスが 75%以上であった被験者の割合は全被験者の 88.4%であり、投与遵守状況は良好であった。

2.7.6.2.6.2.5 有効性の結果

2.7.6.2.6.2.5.1 FEV_1 投与前値

Extension 試験開始時(投与 84 日目)及び終了時(投与 252 日目)の FEV_1 投与前値の要約を表 2.7.6.2.6-4、同期間での Flutiform 投与被験者の FEV_1 投与前値(平均値)の推移を図 2.7.6.2.6-1 に示した。

Extension 試験開始時の FEV_1 投与前値は Core 試験での投与群間で同程度であった[Flutiform 投与群：1.858 L、Seretide 投与群：1.860 L(共に平均値)]。Flutiform 投与により、Extension 試験終了時の全被験者の FEV_1 投与前値の平均値は試験開始時と比べて 0.105 L 増加した。また、FEV_1 投

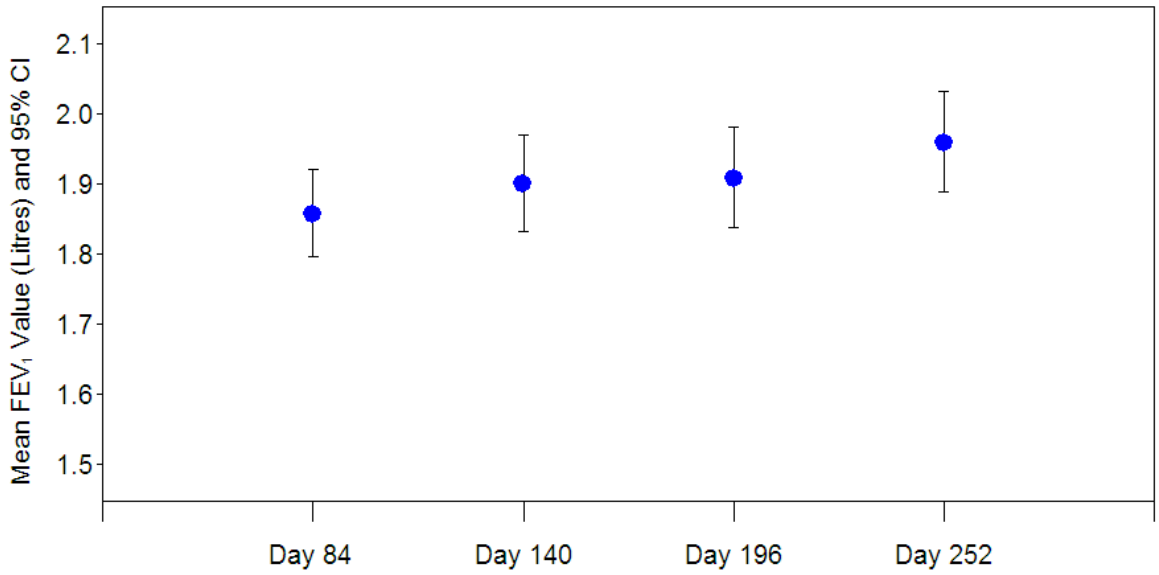
与前値の平均値は Extension 試験期間を通して改善した。

表 2.7.6.2.6-4 Extension 試験開始時及び終了時の FEV_1 投与前値の要約(FAS)

Treatment group		Day 84	Day 252	Change from Day 84
Flutiform core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	1.858 ± 0.398	1.953 ± 0.469	0.101 ± 0.244
Seretide core phase[a]	n	103	103	103
(N = 103)	mean ± SD	1.860 ± 0.508	1.968 ± 0.565	0.109 ± 0.221
Open-label Flutiform	n	207	206	206
(N = 207)	mean ± SD	1.859 ± 0.455	1.961 ± 0.518	0.105 ± 0.232

単位: L
a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2 Table 5 を一部改変)

図 2.7.6.2.6-1 Flutiform 投与被験者の FEV_1 投与前値(平均値)の推移(FAS)



(5.3.5.2-2 Figure 3 より)

2.7.6.2.6.2.5.2 朝の投与前ピークフロー(mPEF 値)

Extension 試験開始時(投与 84 日目)及び終了時(投与 252 日目)の mPEF 値の要約を表 2.7.6.2.6-5、同期間での Flutiform 投与被験者の mPEF (平均値)の推移を図 2.7.6.2.6-2 に示した。

Extension 試験開始時の mPEF 値は Core 試験での投与群間で同程度であった[Flutiform 投与群：242.0 L/min、Seretide 投与群：243.1 L/min (共に平均値)]。

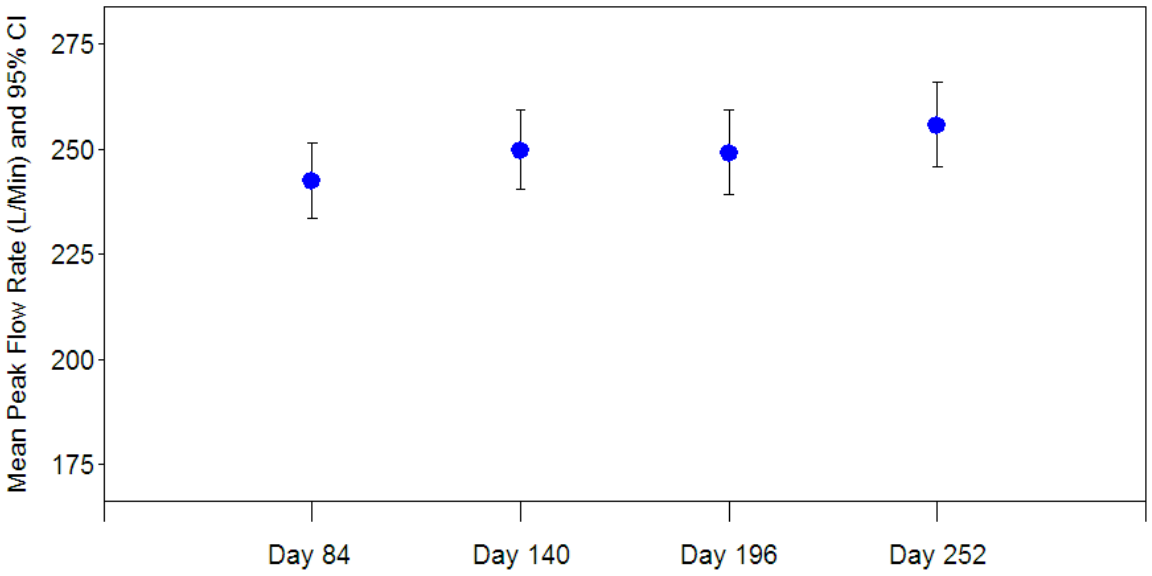
Flutiform 投与により、Extension 試験終了時の全被験者の mPEF の平均値は試験開始時と比べて 13.7 L/min 増加した。また、mPEF の平均値は Extension 試験期間を通して改善した。

表 2.7.6.2.6-5　Extension 試験開始時及び終了時の mPEF 値の要約(FAS)

Treatment group		Day 84	Day 252	Change from Day 84
Flutiform core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	242.0 ± 61.5	255.6 ± 74.8	14.1 ± 59.0
Seretide core phase[a]	n	103	103	103
(N = 103)	mean ± SD	243.1 ± 70.7	256.3 ± 72.7	13.2 ± 40.7
Open-label Flutiform	n	207	206	206
(N = 207)	mean ± SD	242.6 ± 66.1	256.0 ± 73.6	13.7 ± 50.6

単位: L/min
a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2　Table 6 を一部改変)

図 2.7.6.2.6-2　Flutiform 投与被験者の mPEF(平均値)の推移(FAS)



(5.3.5.2-2　Figure 4 より)

2.7.6.2.6.2.5.3　他の呼吸機能パラメータ(FVC、MEF_{25}、MEF_{50} 及び MEF_{75})

Extension 試験開始時(投与 84 日目)及び終了時(投与 252 日目)の他の呼吸機能パラメータ(FVC、MEF_{25}、MEF_{50} 及び MEF_{75})の要約を表 2.7.6.2.6-6 に示した。

Extension 試験終了時の MEF_{25} の平均値は試験開始時と比べてわずかに減少したものの、FVC、MEF_{50} 及び MEF_{75} については Extension 試験期間を通して増加していた。

表 2.7.6.2.6-6　Extension 試験開始時及び終了時の FVC、MEF_{25}、MEF_{50} 及び MEF_{75} の要約(FAS)

Parameter		Day 84	Day 252	Change from Day 84
FVC [L]				
Flutiform core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	2.181 ± 0.515	2.326 ± 0.582	0.150 ± 0.284
Seretide core phase[a]	n	103	103	103
(N = 103)	mean ± SD	2.210 ± 0.741	2.339 ± 0.706	0.130 ± 0.332
Open-label Flutiform	n	207	206	206
(N = 207)	mean ± SD	2.195 ± 0.636	2.333 ± 0.646	0.140 ± 0.308
MEF_{25} [%]				
Flutiform core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	71.4 ± 29.2	69.9 ± 27.4	-1.0 ± 20.6
Seretide core phase[a]	n	103	103	103
(N = 103)	mean ± SD	72.9 ± 28.8	70.8 ± 29.8	-2.1 ± 23.1
Open-label Flutiform	n	207	206	206
(N = 207)	mean ± SD	72.1 ± 28.9	70.3 ± 28.6	-1.6 ± 21.8
MEF_{50} [%]				
Flutiform core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	138.9 ± 43.3	145.0 ± 53.8	6.8 ± 33.7
Seretide core phase[a]	n	103	103	103
(N = 103)	mean ± SD	139.8 ± 42.5	141.8 ± 51.2	2.0 ± 32.5
Open-label Flutiform	n	207	206	206
(N = 207)	mean ± SD	139.3 ± 42.8	143.4 ± 52.4	4.4 ± 33.1
MEF_{75} [%]				
Flutiform core phase[a]	n	100	99	99
(N = 104)	mean ± SD	207.1 ± 61.3	220.1 ± 79.5	13.8 ± 59.8
Seretide core phase[a]	n	103	103	103
(N = 103)	mean ± SD	202.8 ± 64.0	210.5 ± 70.7	7.7 ± 41.2
Open-label Flutiform	n	203	202	202
(N = 207)	mean ± SD	204.9 ± 62.6	215.2 ± 75.1	10.7 ± 51.1

a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2　Table 7 を一部改変)

2.7.6.2.6.2.6　安全性の結果

2.7.6.2.6.2.6.1　有害事象

Extension 試験期間中に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.2.6-7、有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.6-8 に示した。

有害事象の発現割合は 43.8% (91/208 例)であり、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 2.4% (5/208 例)であった。

Extension 試験期間中に比較的よくみられた有害事象は「感染症および寄生虫症」に関する有害事象であり、このうち、5%以上の被験者に認められた有害事象(基本語)は咽頭炎 8.2% (17/208 例)、鼻咽頭炎 7.2% (15/208 例)及び気管支炎 5.3% (11/208 例)であった。Extension 試験で発現した有害事象は 3502 Core 試験の Flutiform 投与群及び Seretide 投与群で認められた有害事象と類似していた。安全性解析対象被験者のうち、高度の有害事象を発現した被験者は 2.4% (5/208 例)、中等度の有害事象を発現した被験者は 13.5% (28/208 例)、軽度の有害事象を発現した被験者は 33.7% (70/208 例)であった。

表 2.7.6.2.6-7 有害事象の概要(3502 Extension 試験)

	Core phase treatment[b]		Open-label
	Flutiform	Seretide	Flutiform
	N = 104	N = 104	N = 208
	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least one AE	46 (44.2)	45 (43.3)	91 (43.8)
Subjects with at least one mild AE	36 (34.6)	34 (32.7)	70 (33.7)
Subjects with at least one moderate AE	14 (13.5)	14 (13.5)	28 (13.5)
Subjects with at least one severe AE	2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)
Subjects with at least one treatment-related[a] AE	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.4)
Subjects withdrawn from treatment due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one SAE	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.4)
Subjects who died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a: 治験責任医師による治験薬の因果関係を"unlikely"、"possibly"、"probably" 及び"definitely"の 4 段階で評価した。
b: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2 Table 8 を一部改変)

表 2.7.6.2.6-8 有害事象の概要(器官別大分類/基本語)(3502 Extension 試験)(1/3)

	因果関係を問わない									因果関係が否定できない[a]								
	Core phase treatment[b]						Open-label			Core phase treatment[b]						Open-label		
	Flutiform (N= 104)			Seretide (N= 104)			FlutiForm (N= 208)			Flutiform (N= 104)			Seretide (N= 104)			FlutiForm (N= 208)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	46	73	44.2	45	74	43.3	91	147	43.8	4	6	3.8	1	1	1.0	5	7	2.4
血液およびリンパ系障害	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	1	1	1.0	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	1.9	1	1	1.0	3	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腸炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	3	3	2.9	2	3	1.9	5	6	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	3	3	2.9	2	3	1.9	5	6	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	0	0	0.0	2	2	1.9	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性アレルギー	0	0	0.0	2	2	1.9	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	37	53	35.6	42	63	40.4	79	116	38.0	4	6	3.8	1	1	1.0	5	7	2.4
急性副鼻腔炎	1	1	1.0	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性扁桃炎	1	1	1.0	4	4	3.8	5	5	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
虫垂炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
細気管支炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	5	6	4.8	6	11	5.8	11	17	5.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性気管支炎	2	2	1.9	3	3	2.9	5	5	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳感染	1	1	1.0	2	2	1.9	3	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
単純ヘルペス	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5

表 2.7.6.2.6-8 有害事象の概要(器官別大分類/基本語)(3502 Extension 試験)(2/3)

	因果関係を問わない									因果関係が否定できない[a]								
	Core phase treatment[b]						Open-label			Core phase treatment[b]						Open-label		
	Flutiform (N= 104)			Seretide (N= 104)			FlutiForm (N= 208)			Flutiform (N= 104)			Seretide (N= 104)			FlutiForm (N= 208)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
インフルエンザ	2	2	1.9	6	6	5.8	8	8	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	6	7	5.8	9	9	8.7	15	16	7.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	2	1.0	0	0	0.0	1	2	0.5	1	2	1.0	0	0	0.0	1	2	0.5
咽頭炎	10	12	9.6	7	8	6.7	17	20	8.2	1	1	1.0	1	1	1.0	2	2	1.0
肺炎球菌性肺炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5
鼻炎	2	2	1.9	3	3	2.9	5	5	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	2	2	1.9	2	2	1.9	4	4	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	4	4	3.8	2	2	1.9	6	6	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管炎	0	0	0.0	1	3	1.0	1	3	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	2	2	1.9	0	0	0.0	2	2	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5
ウイルス感染	2	2	1.9	5	5	4.8	7	7	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	2	2	1.9	0	0	0.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	1	1	1.0	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	1.0	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	2	1.0	0	0	0.0	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
てんかん	1	2	1.0	0	0	0.0	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.6-8　有害事象の概要(器官別大分類/基本語)(3502 Extension 試験)(3/3)

	因果関係を問わない									因果関係が否定できない[a]								
	Core phase treatment[b]						Open-label			Core phase treatment[b]						Open-label		
	Flutiform (N= 104)			Seretide (N= 104)			FlutiForm (N= 208)			Flutiform (N= 104)			Seretide (N= 104)			FlutiForm (N= 208)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	6.7	2	2	1.9	9	9	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	3	3	2.9	1	1	1.0	4	4	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	3	3	2.9	0	0	0.0	3	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	1.0	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	1.9	1	1	1.0	3	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	2	2	1.9	0	0	0.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver. 9.1
% = (n ÷ N) × 100
a: 治験責任医師による治験薬の因果関係を"unlikely"、"possibly"、"probably" 及び"definitely"の 4 段階で評価した。
b: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2　Appendix B-1 Table 9.2 を一部改変)

2.7.6.2.6.2.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

3502 試験では、Extension 試験期間を通して死亡例は認められなかった。

Extension 試験の Flutiform 投与開始後に報告された重篤な有害事象は 3 件(肺炎球菌性肺炎、てんかん、虫垂炎)であり、いずれも Core 試験期間中に Flutiform 投与を受けていた 3 例の被験者に認められた。このうち、肺炎球菌性肺炎は治験責任医師等及び治験依頼者ともに治験薬との因果関係は否定できない(Unlikely Related)、てんかん及び虫垂炎は治験薬との因果関係はなしと判断された。これらの事象はすべて回復した。

Core 試験及び Extension 試験期間を通して有害事象の発現による中止例は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.6.3 臨床検査値

Extension 試験期間を通して臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)について臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Extension 試験開始時(投与 84 日目)及び終了時(投与 252 日目)の血漿コルチゾール値の要約を表 2.7.6.2.6-9、Extension 試験開始時に基準範囲内であり終了時に基準範囲を超えた被験者の割合を表 2.7.6.2.6-10 に示した。血漿コルチゾール値の平均値及び中央値は Extension 試験開始時及び終了時ともに基準範囲内にあり、Extension 試験期間中に基準範囲内から基準範囲下限未満に移行した被験者の割合は 3% (7/208 例)、基準範囲内から基準範囲上限を超えた被験者の割合は 1% (2/208 例)とわずかであった。

表 2.7.6.2.6-9 Extension 試験開始時及び終了時の血漿コルチゾール値の要約
(安全性解析対象集団)

Treatment group	Study Day	n	Mean ± SD	Median	Range
Flutiform core phase[a]	Day 84	103	314.1 ± 156.6	295.2	49.7 - 791.8
(N = 104)	Day 252	99	278.5 ± 137.8	259.3	38.6 - 651.1
Seretide core phase[a]	Day 84	100	277.7 ± 132.3	264.9	49.7 - 620.8
(N = 103)	Day 252	94	302.4 ± 133.1	284.2	46.9 - 626.3
Open-label Flutiform	Day 84	203	296.2 ± 145.9	278.7	49.7 - 791.8
(N = 207)	Day 252	193	290.2 ± 135.7	270.4	38.6 - 651.1

単位: nmol/L
a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2 Table 13 を一部改変)

表 2.7.6.2.6-10 血漿コルチゾール値が 84 日目に基準範囲内にあり 252 日目に基準範囲を超えた被験者の割合(安全性解析対象集団)

	Core phase treatment[a]		Open-label
	Flutiform	Seretide	Flutiform
	N = 104	N = 104	N = 208
	n (%)	n (%)	n (%)
Plasma cortisol			
Normal to below LLNR	4 (4)	3 (3)	7 (3)
Normal to above ULNR	1 (1)	1 (1)	2 (1)

LLNR: 基準範囲下限、 ULNR: 基準範囲上限
a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2 Table 14 を一部改変)

2.7.6.2.6.2.6.4 身長及び体重

Extension 試験開始時(投与 84 日目)及び終了時(投与 252 日目)の身長及び体重の要約を表 2.7.6.2.6-11 に示した。

Extension 試験期間中に体重の平均値が 2.1 kg、身長の平均値が 2.8 cm それぞれ増加した。

表 2.7.6.2.6-11 Extension 試験開始時及び終了時の身長及び体重の要約(安全性解析対象集団)

Parameter		Day 84	Day 252	Change from Day 84
Weight [kg]				
Flutiform core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	35.0 ± 9.8	37.2 ± 10.4	2.1 ± 2.0
Seretide core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	36.6 ± 13.8	38.7 ± 14.3	2.1 ± 1.9
Open-label Flutiform	n	208	206	206
(N = 208)	mean ± SD	35.8 ± 11.9	37.9 ± 12.5	2.1 ± 1.9
Height [cm]				
Flutiform core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	138.7 ± 12.3	141.2 ± 12.6	2.6 ± 1.6
Seretide core phase[a]	n	104	103	103
(N = 104)	mean ± SD	137.5 ± 13.9	140.3 ± 14.2	2.9 ± 1.8
Open-label Flutiform	n	208	206	206
(N = 208)	mean ± SD	138.1 ± 13.1	140.7 ± 13.4	2.8 ± 1.7

a: 3502 Core 試験期間中に被験者が受けた治療ごとの結果を示した。Extension 試験期間中はすべての被験者が非盲検下で Flutiform の治療を受けた。
(5.3.5.2-2 Table 15 を一部改変)

2.7.6.2.6.3 結論

Flutiform 長期間投与による忍容性は良好であり、安全性に対する懸念は認められなかった。小児において、Flutiform 投与による血漿コルチゾール値並びに身長及び体重に対する影響は認められなかった。

Flutiform 投与により、24 週間の Extension 試験期間を通して、FEV_1 及び mPEF 等、ほとんどの呼吸機能パラメータが改善した。

2.7.6.2.6.4　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

Extension 試験期間中に発現した重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない(Unlikely Related)と判断された、肺炎球菌性肺炎を発現した症例について、以下に叙述した。

8 歳の女児の被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から Flutiform 100/10 μg、1 日 2 回投与を開始した。投与158日目* 、当該被験者は高熱(40°C)、悪寒及び戦慄、呼吸困難並びに左肩に放散する胸部激痛のため、小児科婦人科病院の救急科に入院した。入院時に高度の症状[錯乱、顔面蒼白、頻脈(157回/分)、嘔吐及び痛みを伴う咳嗽]を有していたが、喘息増悪の症状は軽度であった。医師による臨床所見は、軽度の喘鳴、呼吸数 40～45 回/分、胸部陥没、肺下部領域への空気流入なし及び肺底部打診時の濁音であった。室内空気中でのパルスオキシメトリの表示は 94%であった。咳嗽中に当該小児は喀血様のピンク色の痰を排出した。1 時間に 2 回嘔吐し、腹痛を訴えたため、経口による食物摂取は不可能であった。胸部 X 線検査及び超音波検査の結果、左側横隔膜上部にごく少量の胸水を有する両側性肺底部肺炎が確認された。補液、抗生剤(cefotaxim)及び解熱剤(paracetamol)の点滴投与、制吐剤(metoclopramide)投与並びに酸素処置により、24 時間後に女児の症状は改善した。喀痰培養により *Streptococcus pneumonia* が検出された。

入院後 6 日目、女児は解熱剤なしで平熱となり、経口による食物摂取も可能となった。放射線検査の結果から、両側肺底の浸潤影の顕著な改善が示された。入院後最初の 4 日間は喀血がみられたものの、それ以降は認められなかった。喘息増悪の症状はごく軽度であったため、治験薬投与に関する変更はなかった。投与163日目* 、当該被験者は退院し、発作治療薬のみ継続した。自宅では、抗生剤(cefuroxime)を 5 日間服用し、その間に発熱、呼吸困難及び循環虚脱は認められなかった。 投与168日目* 、女児は完全に回復したと判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.6.2.7　海外第 I 相試験(FLT1502 試験、参考資料)

(5.3.5.4-1)

2.7.6.2.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.7-1 に示した。

表 2.7.6.2.7-1　試験方法の概略(FLT1502 試験)

項目	内容	
試験の標題	An open-label, single dose study to assess the lung deposition of Flutiform pMDI 250/10 µg (500/20 µg total dose) in healthy and asthmatic subjects.	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	- 二次元ガンマシンチグラフィーにより、Flutiform (KRP-108) 500/20 µg 単回投与時の健康被験者及び気管支喘息被験者への肺沈着を評価する。 - 肺沈着に対する流量の作用を評価する。	
試験方法	デザイン：単施設非盲検非対照試験 対象：健康成人、成人気管支喘息患者 投与期間：単回投与 用法・用量： Flutiform 250/10 µg を 1 回 2 吸入(1 回投与量：500/20 µg) スクリーニングは、治験薬投与(Day 1)前 28 日以内に実施した。 組入れ基準を満たす被験者は、コホート 1、コホート 2 に割り当てられた。コホート 1 の被験者は、30～60 L/min 程度の予定流量で治験薬を Day 1 に吸入した。コホート 2 の被験者は、吸入プロファイル記録計の使用により流量を正確に測定し、30～60 L/min 流量群又は 80～120 L/min 流量群に割り当てられた後、定められた流量で治験薬を Day 1 に吸入した。 被験者は、治験薬投与 7 日後に追跡調査された。治験期間は最長 35 日であった。	
被験者数(計画時)	48 例	
主な 組み入れ基準	- 男性又は女性の、18 歳から 65 歳までの健康被験者及び気管支喘息患者 - スクリーニング時の FEV_1 が予測正常値の 90%を超えた健康被験者、又は喘息治療薬を適切に休薬(スクリーニング来院前 12 時間以内は LABA を使用しない若しくはスクリーニング来院前 6 時間以内は SABA を使用しない)した時のスクリーニング時の FEV_1 が予測正常値の 60%以上 90%以下である気管支喘息患者	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤) pMDI 250/10 µg 製剤を 2 吸入	[redacted] [redacted]
評価項目	シンチグラフィー評価項目： Day 1 の治験薬投与約 2 分後のシンチグラフィー画像による肺全体の沈着量、中咽頭(食道及び胃を含む)等の沈着量など 呼吸機能評価項目：	

	Day 1 の治験薬投与前、投与 30(±15)分後の FEV_1 及び FVC 安全性評価項目： 有害事象、臨床検査値(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、身体検査(身長、体重)
統計手法	解析対象集団： FAS、PPS 及び安全性解析対象集団の健康被験者のデータを要約した。なお、コホート 1 で組み入れられた気管支喘息患者は 1 例のみであったため、本試験では、健康被験者のみのデータを用いて要約し、気管支喘息患者の 1 例については叙述にて説明することとした。 シンチグラフィー解析： 各領域[肺全体、中咽頭(食道及び胃を含む)等]での放出量の割合及び量りとられた量の割合を、健康被験者の流量群別に記述統計を用いて要約した。主要解析は放出量の割合に基づき実施した。放出量及び量りとられた量の割合による投与中の各領域の沈着パターンは、健康被験者の流量群別に連続データとして要約した。主要解析は放出量に基づき実施した。沈着パターンは、FAS 及び PPS の健康被験者を対象に要約した。PPS は主要な解析対象集団であった。 呼吸機能解析： 全ての吸入操作のパラメータを、PPS の健康被験者を対象に要約した。吸入操作のパラメータ(吸気流量、吸入と作動との間のラグ、吸気時間、吸入量)及び呼吸停止時間を、各流量群の評価時点(Day −1 及び投与前)ごとに記述統計を用いて要約した。 安全性解析： 特に記載がない限り、安全性データを安全性解析対象集団の健康被験者の流量群別及び全体に要約した。

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳

割付被験者 27 例(健康被験者 26 例、気管支喘息被験者 1 例)全例に治験薬が投与され、27 例全例が試験を完了した。27 例全例を FAS、26 例を PPS、27 例全例を安全性解析対象被験者とした。

シンチグラフィー解析及び呼吸機能解析の主要な解析対象集団である PPS の内訳は、予定流量が 30～60 L/min であるコホート 1 では健康被験者 9 例、気管支喘息被験者 1 例であり、コホート 2 の 30～60 L/min 流量群では 7 例、80～120 L/min 流量群では 9 例であった。

2.7.6.2.7.2.2 シンチグラフィー解析の結果

予定流量が 30～60 L/min であるコホート 1 の健康被験者に対する Flutiform pMDI 250/10 µg の肺全体の沈着(放出量)は、22.62 ± 9.51%であった。コホート 1 の気管支喘息被験者では、肺全体の沈着(放出量の割合)は 32.6%であった。

Flutiform 500/20 µg 単回投与による肺全体への沈着は、コホート 2 の 30～60 L/min 流量群及び 80～120 L/min 流量群の各群間の放出量の割合から同等であると判断した。コホート 2 の健康被験者に対する放出量の割合は、30～60 L/min 流量群で 26.13 ± 10.15% (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、80～120 L/min 流量群で 28.18 ± 9.22%であった。

2.7.6.2.7.2.3 呼吸機能解析の結果

各群での平均吸気流量は流量限界値の範囲内であった。吸気時間は、実測定値 30～60 L/min 流量群では 3.759 ± 1.6823 秒、実測定値の 80～120 L/min 流量群では 2.230 ± 0.6525 秒であった。

2.7.6.2.7.2.4 安全性の結果

本試験期間中に、死亡、その他の重篤な有害事象又は有害事象による投与中止の報告はなかった。有害事象は健康被験者 26 例中 5 例に発現した。有害事象の大半は器官別大分類の神経系障害に分類される有害事象であった。頭痛が健康志願者 3 例 4 件に発現した。報告されたその他の有害事象は、口腔内潰瘍形成及び鼻閉が各 1 例に発現した。全ての有害事象の重症度は軽度とみなされ、1 件の頭痛以外は全て治験薬に関連しないと考えられた。バイタルサイン、12 誘導心電図検査又は身体検査では、臨床的に顕著な変化はなかった。血液学的検査又は血液生化学的検査でスクリーニング時には基準値内であったが試験終了時に顕著な異常値を示した被験者が 3 例[グルコース高値：2 例(7.7%)、カリウム低値：1 例(3.8%)]認められたものの、いずれも治験責任医師等により有害事象とは判断されなかった。

2.7.6.2.7.3 結論

予定流量が 30～60 L/min であるコホート 1 の健康被験者に対する、Flutiform pMDI 250/10 µg の肺沈着量(放出量の割合の平均値(SD))は 22.62(9.51)%であった。

コホート 2 の健康被験者に対する Flutiform pMDI 250/10 µg の肺沈着量(放出量の割合の平均値(SD))は、30～60 L/min 流量群で 26.13(10.15)%、80～120 L/min 流量群で 28.18(9.22)%であった。

コホート 1 の喘息被験者 1 例に対する Flutiform pMDI 250/10 µg の肺沈着量(放出量の割合の平均値)は 32.6%であった。

吸気流量を 30～60 L/min から 80～120 L/min に増加しても、Flutiform pMDI 250/10 µg の総肺沈着量には影響しないと考えられた。

本試験期間中に死亡又はその他の重篤な有害事象の発現はなかった。

割付被験者 27 例中 5 例 6 件の有害事象が報告され、いずれも軽度であった。そのうちの 1 件(頭痛)は、治験責任医師により Flutiform 投与と因果関係があり(related)と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図検査及び身体検査において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.8 海外第 II 相試験(FLT2503 試験、参考資料)

(5.3.5.4-2)

2.7.6.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.8-1 に示した。

表 2.7.6.2.8-1 試験方法の概略(FLT2503 試験)

項目	内容
試験の標題	A double-blind, randomised, incomplete block, crossover, placebo-controlled, dose-response study to assess bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation effects of FlutiForm pMDI low and high dose in adult subjects with mild to moderate asthma.
試験期間	2009 年 10 月～2010 年 7 月
開発のフェーズ	第 II 相
目的	主要目的： - アデノシン 5'-一リン酸(AMP)負荷による気道過敏反応に対する、高用量(500/20 µg)及び低用量(100/10 µg)の Flutiform (KRP-108)の作用を比較し、用量反応関係を示す。 主な副次的目的： - 気道炎症に関するその他の測定項目[呼気一酸化窒素濃度(FeNO)及び誘発喀痰中の好酸球の割合]のベースラインからの変化に対する、高用量及び低用量 Flutiform の作用を比較する。 - AMP 誘発気道過敏反応に対する各用量の Flutiform の作用をプラセボと比較する。
試験方法	デザイン：多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 3 剤 2 期不完全ブロッククロスオーバー用量反応試験 対象：軽症及び中等症の成人気管支喘息患者 投与期間：各期 4 週間、合計 8 週間 用法・用量： 以下の 3 種類の治験薬のうち 2 種類を 12 時間ごとに投与した。 - Flutiform 500/20 µg (高用量) - Flutiform 100/10 µg (低用量) - プラセボ スクリーニング来院及び最初のウォッシュアウト期間(14 日間～21 日間)の後、全ての組入れ基準を満たした被験者を 6 種の順序のいずれかに無作為割付けした。その後、28 日間の治験薬投与期間(Period 1)、ウォッシュアウト期間、28 日間の治験薬投与期間(Period 2)の順に試験を行った。
被験者数(計画時)	60 例
主な 組み入れ基準	- 18 歳以上の男性又は女性の被験者 - 各期の治験薬投与開始前の妊娠検査結果が陰性である(閉経後 1 年未満の女性も含む)、授乳中でない及び本試験期間を通して十分及び高度に効果的な避妊法を用いる意思がある - スクリーニング来院前 6 箇月以上の喘息歴がある、軽症から中等症の喘息患者

<table>
<tr><td></td><td>- スクリーニング来院前 12 週間、全身性(注射又は経口)ステロイド投与を受けてない
- スクリーニング来院前に LABA の使用を 12 時間、SABA 及び抗コリン薬の使用を 6 時間それぞれ休薬したときの%FEV_1 (正常予測値に対する割合)が 60%以上である
- Visit2 の AMP 負荷試験前に SABA の使用を少なくとも 6 時間休薬したときの AMP PD_{20} FEV_1 (FEV_1 を 20%低下させる AMP の誘発投与量)が 60 mg 未満である
- スクリーニング来院前に少なくとも 12 箇月以上禁煙している。また、喫煙歴がある者は 10 pack year 未満相当を満たす</td></tr>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td><table><tr><th>治験薬、用量及び投与方法</th><th>製造番号</th></tr><tr><td>Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤) pMDI 250/10 μg 製剤を 1 回 2 吸入、12 時間ごとに投与</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤) pMDI 50/5 μg 製剤を 1 回 2 吸入、12 時間ごとに投与</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>Flutiform (フルチカゾン/ホルモテロール配合剤) pMDI プラセボを 1 回 2 吸入、12 時間ごとに投与</td><td>[redacted]</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
主要評価項目：
- ベースライン(Day 1)から投与終了(Day 28)までの AMP PD_{20} FEV_1 の変化量
副次的評価項目：
- ベースラインから投与終了までの誘発喀痰中の好酸球の割合の変化
- ベースラインから投与終了までの FeNO 濃度の変化量、等
安全性：
有害事象、臨床検査値(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン、12 誘導心電図検査</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>有効性：
有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。
主要解析は FAS のうち、投与終了時の AMP PD_{20} FEV_1 がある被験者を対象に行った。解析前にデータ分布を正規化するため、各時点(ベースライン及び投与終了時)で記録した AMP PD_{20} FEV_1 のデータ並びにベースラインから投与終了までの変化量を自然対数に変換した。
帰無仮説は Flutiform 高用量と Flutiform 低用量との間にベースラインから投与終了までの AMP PD_{20} FEV_1 の平均変化量の差がないとし、対立仮説は Flutiform 高用量と Flutiform 低用量との間にベースラインから投与終了までの AMP PD_{20} FEV_1 の平均変化量の差があるとした。投与群、AMP PD_{20} FEV_1 値のベースライン並びに投与時期を固定効果、施設を変量効果とした ANCOVA により解析した。仮説検定は有意水準両側 5%として行った。統計解析の実施後、各投与群の LSmean 及びその 95% CI の自然対数値並びに LSmean の投与群間差及びその 95% CI の自然対数値を逆変換し直して要約した。逆変換した LSmean の投与群間差及びその 95% CI は、用量間での AMP PD_{20} FEV_1 の絶対倍率差を示している。各用量の対比較(ANCOVA から F 検</td></tr>
</table>

	定)における p 値も示した。 AMP の用量-反応曲線の遷移は、AMP PD_{20} FEV_1 の用量間の絶対倍率差及びその 95% CI を底が 2 の対数(log_2)に変換する(AMP PD_{20} FEV_1 の倍加用量に相応)ことにより得た。 各時点の AMP PD_{20} FEV_1 値及びベースラインから投与終了までの AMP PD_{20} FEV_1 (絶対値及び倍加用量)の変化量は投与群ごとに記述的に要約した。 副次変数である誘発喀痰中の好酸球の割合及び FeNO 濃度は、主要評価項目と同様に、投与群、各ベースライン及び投与時期を固定効果、施設を変量効果とした ANCOVA によるモデル解析並びに記述統計を行った。 安全性： 安全性解析対象集団を対象に有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図のデータを、記述統計を用いて解析した。

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳

組入れ基準を満たした被験者 62 例を 6 種の順序のいずれかに無作為割付けし、うち 46 例が試験を完了した。

Flutiform 500/20 µg (高用量)、Flutiform 100/10 µg (低用量)及びプラセボがそれぞれ 44 例、40 例及び 40 例に投与され、これら全例を安全性解析対象集団とした。

FAS 採用被験者の内訳は、それぞれ Flutiform 高用量が 39 例、Flutiform 低用量が 37 例及びプラセボが 34 例であり、PPS 採用被験者の内訳は、それぞれ Flutiform 高用量が 25 例、Flutiform 低用量が 26 例及びプラセボが 23 例であった。

2.7.6.2.8.2.2 有効性の結果

2.7.6.2.8.2.2.1 主要評価項目：AMP PD_{20} FEV_1 のベースラインから投与終了までの変化量

治験薬投与終了時(投与 28 日後)の AMP $PD_{20}FEV_1$ 幾何平均(LSmean)はベースライン時と比べて、Flutiform 高用量で 4.9 倍、Flutiform 低用量で 3.9 倍ぞれぞれ増加した。一方、プラセボでは 1.1 倍と変化はみられなかった。

治験薬投与終了時の AMP $PD_{20}FEV_1$ 幾何平均のベースラインからの変化量における Flutiform とプラセボとの群間比[絶対倍率の LSmean (95% CI、p 値)]は、それぞれ Flutiform 高用量が 4.4 倍(2.2～8.5 倍、$p < 0.0001$)及び Flutiform 低用量が 3.5 倍(1.7～7.0 倍、$p = 0.0006$)、また、Flutiform とプラセボとの倍加用量における群間比[LSmean (95% CI)]は、それぞれ Flutiform 高用量が 2.1 倍(1.2～3.1 倍)及び Flutiform 低用量が 1.8 倍(0.8～2.8 倍)であり、両用量ともにプラセボと比べて有意に増加した。一方、Flutifoum の用量間比(高用量/低用量)では絶対倍率において統計学的な有意差は認められず[1.3 倍(95% CI：0.7～2.4 倍)、$p = 0.4891$]、用量反応関係は示されなかった。

2.7.6.2.8.2.2.2 副次的評価項目：ベースラインから投与終了までの喀痰中好酸球の割合の変化及び呼気中一酸化窒素の変化量

誘発喀痰中の好酸球の割合の治験薬投与 28 日目とベースラインとの差(LSmean)は、それぞれ Flutiform 高用量が−0.9%、Flutiform 低用量が−0.5%、プラセボが−0.2%といずれも減少し、用量依存的なパターンが認められたものの、いずれの投与群間も統計学的な有意差は示されなかった。

Flutiform 高用量及び低用量での FeNO 濃度は同程度に(約 20 ppb)減少し、明らかな用量依存性

は認められなかった。プラセボでも FeNO 濃度は−5.5 ppb とわずかに減少した。また、Flutiform 高用量とプラセボとの LS mean の差は−12.6 ppb (95% CI : −21.6～−3.6 ppb、p = 0.0067)、Flutiform 低用量とプラセボとの LS mean の差は−15.9 ppb (95% CI : −25.2～−6.6 ppb、p = 0.0010)であり、ともに統計学的に有意な差が認められた。

2.7.6.2.8.2.3 安全性の結果

安全性解析対象集団での有害事象の発現割合は、Flutiform 高用量で 23.1% (9/39 例)、Flutiform 低用量で 37.5% (12/32 例)、プラセボで 32.4% (12/37 例)であった。

本試験では、器官別大分類「呼吸器、胸部及び縦隔障害」に分類された有害事象がすべての投与量群で共通して最も多く認められた。いずれかの投与量群で 2 例以上に発現した有害事象は発声障害(Flutiform 低用量で 2 例)、喘息(Flutiform 低用量及びプラセボで各 2 例)及び鼻咽頭炎(プラセボで 2 例)のみであり、他の有害事象はいずれも 1 例での発現であった。

本試験で認められた有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、高度の有害事象は Flutiform 低用量で喘息及び蕁麻疹が各 1 例、プラセボで喘息が 1 例のみであり、Flutiform 高用量では高度の有害事象は認められなかった。

本試験期間中に死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の発現により治験薬の投与中止に至った被験者は Flutiform 低用量及びプラセボで各 1 例であり、Flutiform 高用量では認められなかった。最初の治験薬投与期間(Period 1)に Flutiform 低用量が投与された当該被験者は Period 1 中に蕁麻疹(高度、Unlikely related)及び喘息増悪(高度、Not related)を発現し試験中止となった。また、Period 1 にプラセボが投与された当該被験者は Period 1 中に喘息増悪(中等度、Not related)を発現し試験中止となった。

Flutiform のクラスエフェクトに関わる有害事象として、Flutiform 高用量時に不整脈(軽度、Probably related)及び頻脈(軽度、Definitely related)を各 1 例ずつ発現したものの、両被験者とも処置なく回復した。

Period 1 で Flutiform 低用量及び Period 2 で Flutiform 高用量が投与された 1 例の被験者は、両 Period の Day 28 に血清カリウムが「顕著な異常の下限値」(3.5 mmol/L)を超える値(Period 1 及び 2 ともに 3.4 mmol/L)を認めた。一方、当該被験者のスクリーニング時の血清カリウム値は 3.5 mmol/L と基準範囲内であった。このことから、低カリウム血症(軽度、Possibly related)2 件が有害事象として挙げられた。

その他、臨床検査パラメータの解析結果に注目すべき点はなかった。

いずれの投与量群もバイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で特筆すべき事項はなかった。

2.7.6.2.8.3 結論

Flutiform 500/20 µg (高用量)及び 100/10 µg (低用量)投与ではプラセボ投与と比べて、本試験の主要評価項目(AMP PD_{20} FEV_1 のベースラインから投与終了までの変化量)に対して統計学的に有意な効果を示した。

軽症から中等症の持続型喘息を有する成人被験者に対して、高用量及び低用量の Flutiform 反復投与による忍容性が確認された。また、高用量及び低用量の Flutiform を投与した時の安全性の懸念事項(薬剤の用量依存性によるものも含む)は認められなかった。