

審議結果報告書

令和 6 年 5 月 14 日
医薬局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 小児用レルベア50エリプタ14吸入用、同50エリプタ30吸入用、レルベア100エリプタ14吸入用、同100エリプタ30吸入用
〔一 般 名〕 ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
〔申 請 者 名〕 グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕 令和5年5月18日

〔審 議 結 果〕

令和6年5月9日に開催された医薬品第二部会において、小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用及び同 50 エリプタ 30 吸入用の承認申請並びにレルベア 100 エリプタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用及び同 50 エリプタ 30 吸入用は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用、同 50 エリプタ 30 吸入用、レルベア 100 エリプタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用の再審査期間は4年とされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 6 年 4 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用、同 50 エリプタ 30 吸入用
②レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
- [一 般 名] ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 5 月 18 日
- [剤形・含量] ①1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg（ビランテロールとして 25 µg）及びフルチゾンフランカルボン酸エステルを 50 µg 含有する定量式吸入用散剤
②1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg（ビランテロールとして 25 µg）及びフルチゾンフランカルボン酸エステルを 100 µg 含有する定量式吸入用散剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品（2）新医療用配合剤
②医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 5 歳以上の小児における気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

- [効能又は効果] ① 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）
- ② 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）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（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）

（下線部追加）

[用法及び用量] ①

通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。

②

気管支喘息：

成人

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。

なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。

小児

通常、12 歳以上の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 4 月 1 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用、同 50 エリプタ 30 吸入用
②レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
- [一 般 名] ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 5 月 18 日
- [剤形・含量] ①1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 50 µg 含有する定量式吸入用散剤
②1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 µg 含有する定量式吸入用散剤
- [申請時の効能・効果] ① 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)
② 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)
慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (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)
(下線部追加)
- [申請時の用法・用量] ①
小児
通常、12 歳以上 15 歳未満の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。
通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。

②

気管支喘息：

成人

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

小児

通常、12 歳以上 15 歳未満の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34
10. その他	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用、同 50 エリプタ 30 吸入用」（レルベア 50）、「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用」（レルベア 100）及び「レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、同 200 エリプタ 30 吸入用」（レルベア 200）は、英国 GlaxoSmithKline 社で開発された、吸入ステロイド薬(ICS)であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル(FF)及び長時間作動型 β_2 刺激薬(LABA)であるビランテロールトリフェニル酢酸塩(VI)を有効成分とする定量式吸入用散剤である。本邦において、レルベア 100 (FF 100 μ g、VI 25 μ g) 及びレルベア 200 (FF 200 μ g、VI 25 μ g) が 2013 年 9 月に成人の気管支喘息、レルベア 100 が 2016 年 12 月に成人の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に係る効能・効果で承認されており、レルベア 50 (FF 50 μ g、VI 25 μ g) は今般新たに開発された小児用製剤である。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を特徴とし、発作性に起こる気道狭窄により、咳嗽、呼気性喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患である (JPGL2023)。小児気管支喘息に対する薬物治療は、成人気管支喘息に対する治療と同様に、ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)、テオフィリン等を併用することが推奨されている。ICS/LABA 配合剤は、ICS 又は ICS と LTRA の併用によってもコントロールが不十分な治療ステップ 3 又は 4 の基本的治療の一つと位置付けられている (JPGL2023)。本邦では、小児気管支喘息に使用可能な ICS/LABA 配合剤としてフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 及びサルメテロールキシナホ酸塩の配合剤と FP 及びホルモテロールフマル酸塩水和物の配合剤が承認されているが、いずれも 1 日 2 回 (BID) の吸入投与が必要である。レルベア 50 及びレルベア 100 (本剤) は、喘息治療の利便性の改善による患者のアドヒアランス及び喘息症状のコントロールの向上を期待し、小児気管支喘息に対して 1 日 1 回 (QD) の吸入投与で期待する有効性が発揮できる ICS/LABA 配合剤の一つとして開発が行われた。

本邦において、本剤の小児気管支喘息に対する臨床開発は 2017 年 10 月に開始され、今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、レルベア 100 について小児気管支喘息に対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請及び新医療用配合剤としてレルベア 50 の製造販売承認申請が行われた。

なお、海外において、レルベア 100 は、2024 年 3 月現在、欧米を含む 70 以上の国又は地域で成人の気管支喘息に対して承認されており、そのうち欧州を含む 60 以上の国又は地域では 12 歳以上の小児気管支喘息に対する用法・用量が承認されている。また、米国において、レルベア 50 は、5 歳以上の小児気管支喘息に対する用法・用量で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は気管支喘息に対する小児用量の追加に係るものであるが、5 歳以上 12 歳未満の小児患者に使用されるレルベア 50 については、新医療用配合剤として申請されており、品質に関する資料が提出されている。

2.1 原薬

レルベア 50 の原薬である FF 及び VI は、いずれも既承認のレルベア 100 で使用されているものと同一であり、過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬である FF 及び VI を配合した吸入粉末剤である。製剤に用いるマルチドーズタイプ定量式粉末吸入器（図 1）は、既承認のレルベア 100 に用いられている吸入器と同一である。製剤は、吸入器に 14 個又は 30 個のブリスターを有する 2 本の両面アルミニウム製のブリスターストリップが組み込まれており、一方のブリスターストリップ（FF ストリップ）には 1 ブリスター当たり FF 50 μ g を含む混合粉末が、もう一方のブリスターストリップ（VI ストリップ）には 1 ブリスター当たり VI 40 μ g（ビランテロールとして 25 μ g）を含む混合粉末がそれぞれ充てんされている。また、FF ストリップの混合粉末には乳糖水和物が、VI ストリップの混合粉末には乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

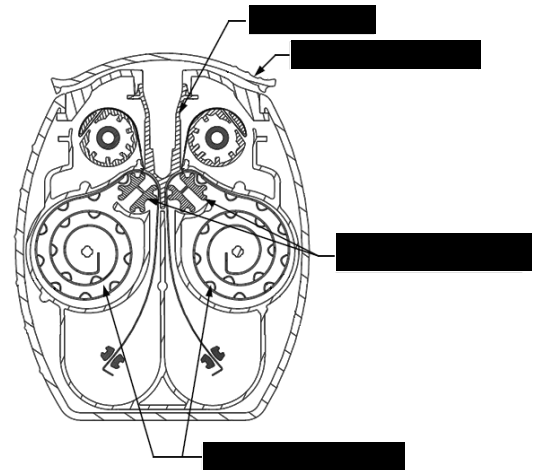


図 1 吸入器の内部図

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、表示、包装及び保管・試験からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]・[REDACTED]を除く[REDACTED]が重要工程とされ、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程にはそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、レルベア 100 と同様に、管理戦略の構築がなされるとともに（平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照）、FF、VI 及びブメクリジニウム臭化物を含有する 3 剤吸入配合剤である既承認品目「テリルジー100 エリプタ 14 吸入用他」と同様に、工程パラメータにデザインスペースが設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（FF 及び VI）、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法〔FF〕、HPLC／紫外可視吸光度測定法〔VI〕、HPLC／紫外可視吸光度測定法〔FF〕／蛍光光度法〔VI〕）、純度試験〔類縁物質（HPLC〔FF 及び VI〕）〕、送達量の均一性（HPLC〔FF 及び VI〕）、微粒子量（ネクストジェネレーションインパクター〔FF 及び VI〕）、微生物限度及び定量法（HPLC〔FF 及び VI〕）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。なお、14 吸入用製剤は 30 吸入用製剤とブリスター数のみが異なるため、製剤の安定性の評価は主に 30 吸入用製剤で行われた。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	30 吸入用	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム製トレイ及び アルミニウム製の蓋並びに 乾燥剤	36 カ月
加速試験	30 吸入用	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	14 吸入用	実生産 1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、吸入器を乾燥剤とともにアルミニウム製トレイ及びアルミニウム製の蓋で包装し、室温保存するとき、24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は気管支喘息に対する小児用量の追加に係る申請及びレルベア 50 の新医療用配合剤としての申請であるが、FF 及び VI の「非臨床薬理試験に関する資料」は、FF を有効成分とする「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」及び「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は気管支喘息に対する小児用量の追加に係る申請及びレルベア 50 の新医療用配合剤としての申請であるが、FF 及び VI の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」及び「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は気管支喘息に対する小児用量の追加に係る申請及びレルベア 50 の新医療用配合剤としての申請であり、FF 及び VI の「毒性試験に関する資料」は、「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」及び「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」の承認時に評価済みであるとされ、本申請においては幼若イヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、VI の投与量はビランテロールの投与量として記載する。

5.1 幼若動物を用いた試験

幼若イヌを用いた FF 又は VI 単独投与及び FF/VI 併用投与による反復吸入投与毒性試験が実施された（表 2）。幼若イヌへの FF 単独投与及び FF/VI 併用投与において、成熟イヌでは認められなかった新たな毒性所見として、糸球体腎症、腎尿細管空胞化、脂漏を伴う眼球突出、骨成長抑制、肺の炎症性細胞浸潤及び気管支上皮の空胞化が認められた。FF 又は VI 単独投与と比較して、FF/VI 併用投与時に、新たな毒性及び全身毒性の悪化を示唆する所見は認められなかった。気管支上皮の空胞化は、FF が気管支上皮細胞における脂肪酸合成を促進（Biochim Biophys Acta 2001; 1534: 56-63）することに起因した脂肪蓄積による変化であり、気管支上皮細胞の変性、壊死等の組織傷害性を示唆する所見は認められていないことから、毒性学的意義は低いと判断された。

表 2 幼若動物を用いた反復吸入投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (µg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若 イヌ (ビーグル)	吸入	13 週間 (1 回/日)	0 ^{b)} /0 ^{b)} 7.07/8.32 18.6/19.1 57.8/62.0 59.9/0 ^{b)} 0 ^{b)} /51.6 57.5/5.38	【死亡・早期剖検例】 57.8/62.0、59.9/0、57.5/5.38：副腎皮質束状帯／網状体萎縮、胸骨／大腿骨の骨端軟骨萎縮・海綿骨減少、肝臓細胞質希薄化・胆道上皮空胞化、胆嚢上皮肥大・空胞化・拡張・嚢胞形成、骨髓細胞数減少、皮膚表皮／付属器萎縮、リンパ組織のリンパ球減少、耳下腺唾液腺脂肪細胞浸潤、鼻腔／副鼻腔杯細胞肥大	—	4.2.3.5.4-3

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				57.8/62.0：後肢腫脹、脱水、横臥、衰弱、皮膚／歯茎蒼白、腹部膨満、白血球数・好中球数低値、心膜／大動脈外膜出血・壊死、細気管支／肺胞鉍質沈着、肺出血性壊死・化膿性気管支肺炎・気管支上皮空胞化^{o)} 57.5/5.38：腹側頸部皮下腫脹、腹側皮下組織炎症・浮腫・敗血症性血栓、頭部骨格筋炎症、心臓左乳頭筋基部出血・亜急性心内膜炎、盲腸内細菌コロニー増加、食道びらん、象牙芽細胞層破壊・萎縮、腎盂腎炎、膀胱炎症、気管支／肺胞炎症・マクロファージ集簇、気管支上皮空胞化^{o)} 【計画剖検例】 ≧7.07/8.32：摂餌量高値^{o)}、体高低値、心拍数高値、好酸球数低値、赤血球系パラメータ高値、血小板数高値、血中リン低値、血中トロポニンI高値、シナクテン刺激コルチゾール応答低下、副腎・肺・胸腺重量低値、肝臓重量高値、副腎小型化、副腎皮質萎縮、骨髓造血細胞密度低下、鼻腔／副鼻腔杯細胞肥大、肝臓細胞質淡明化、肺炎症・マクロファージ集簇・泡沫状マクロファージを伴う気管支空胞化^{o)}・血管周囲単核細胞浸潤、腸間膜リンパ節赤血球増加・赤血球貪食、脾臓リンパ球枯渇、皮膚表皮／付属器萎縮（雌雄）、胆嚢暗色部^{o)}、胆嚢上皮空胞化・拡張^{o)}・嚢胞形成^{o)}、気管気管支リンパ節／胸腺リンパ球枯渇（雄）、体重増加量低値、体長低値、血中リンパ球数低値、肝臓胆管上皮空胞化、肺出血^{o)}・耳下腺脂肪細胞浸潤（雌） ≧18.6/19.1：眼球突出、血中アルブミン・総タンパク・トリグリセリド高値、尿量高値、尿比重低値、全身性脂肪組織増加、胆嚢隆起部^{o)}、腸間膜リンパ節暗色部、胸腺小型化、大腿骨／胸骨萎縮・海綿骨減少、胆嚢上皮肥大^{o)}、下顎／腸間膜／膝窩リンパ節／GALT／扁桃リンパ球枯渇、腎臓好塩基性尿細管、肺血管周囲単核細胞浸潤（雌雄）、体重増加量低値、体長低値、漿液性眼漏、血中リンパ球数低値、血中ALT・コレステロール高値、肝臓胆管上皮空胞化、肺出血、耳下腺脂肪細胞浸潤（雄）、体重低値、血中カリウム高値、肺暗色部、胆嚢上皮空胞化・拡張・嚢胞形成、腎臓糸球体腎症・尿細管出血・尿細管空胞化、気管支／肺胞上皮肥厚、気管気管支リンパ節／胸腺リンパ球枯渇（雌） 57.8/62.0：摂餌量低値、白血球・単球・好中球数高値、血中クレアチニン・尿素低値、胆嚢暗色物質、肝臓肥大、切歯・小白歯象牙芽細胞層破壊・萎縮、脾臓脂肪細胞浸潤（雌雄）、体重低値、血中カリウム高値、胆嚢壁肥厚、肺暗色部、腎臓糸球体腎症・尿細管出血・尿細管空胞化、気管支／肺胞上皮肥厚（雄）、肺凹凸部、漿液性眼漏、血中ALT高値、胆嚢暗色部、気管支／肺胞鉍質沈着（雌） 【計画剖検例】 59.9/0：摂餌量・体重増加量低値、体長・体高低値、漿液性眼漏、眼球突出、赤色液状便・軟便、骨端軟骨肥大層萎縮、白血球・単球・好中球・血小板数高値、赤血球系パラメータ高値、リンパ球数低値、血中ALT・アルブミン・総タンパク・トリグリセリド高値、血中クレアチニン・リン・尿素低値、尿量・尿中タンパク質高値、尿比重低値、シナクテン刺激コルチゾール応答低下、副腎・肺・胸腺重量低値、肝臓重量高値、副腎小型化、全身性脂肪組織増加、胆嚢隆起部、肝臓肥大、腸間膜リンパ節暗色部、胸腺小型化、副腎皮質萎縮、大腿骨／胸骨萎縮・海綿骨減少、骨髓造血細胞密度低下、鼻腔／副鼻腔の杯細胞肥大、切歯・小白歯象牙芽細胞層破壊・萎縮、胆嚢上皮空胞化・拡張・嚢胞腺、腎臓糸球体腎症・好塩基性尿細管・尿細管出血・尿細管空胞化、肝臓細胞質淡明化・胆管上皮空胞化、肺出血・炎症・マクロファージ集簇・泡沫状マクロファージを伴う気管支空胞化^{o)}・気管支／肺胞鉍質沈着・気管支／肺胞上皮肥厚、下顎／腸間膜／膝窩／気管気管支リンパ節／GALT／脾臓／胸腺／扁桃リンパ球枯渇、腸間膜リンパ節赤血球増加・赤血球貪食、脾臓／耳下腺脂肪細胞浸潤、皮膚表皮／付属器萎縮（雌雄）、体重低値、好酸球数低値、血中コレステロール高値、眼混濁・陥没、胆嚢暗色部、腎臓両側性肥大、肺暗色部・凹凸部、眼潰瘍・穿孔、肝臓白色部位、肺血管周囲単核細胞浸潤（雄）、血中ALP・カリウム高値、角膜／結膜混合性炎症細胞浸潤、胆嚢上皮肥大（雌） 【計画剖検例】 0/51.6：摂餌量高値、心拍数高値、血中クレアチニン高値、尿クレアチニン高値、血中トロポニンI高値、鼻腔／副鼻腔杯細胞肥大、肝臓細胞質淡明化（雌雄）、体重・体重増加量高値、胸腺リンパ球枯渇（雄）、肺出血（雌） 【計画剖検例】 57.5/5.38：摂餌量・体重・体重増加量低値、体長・体高低値、漿液性眼漏、眼球突出、心拍数高値、白血球・単球・好中球・血小板数高値、赤血球系パラメータ高値、好酸球・リンパ球数低値、血中アルブミン・カリウム・総タンパク・トリグリセリド高値、血中クレアチニン・尿素低値、尿量高値、尿比重低値、血中トロポニンI高値、シナクテン刺激コルチゾール応答低下、副腎／肺／胸腺重量低値、肝臓重量高値、副腎小型化、全身性脂肪組織増加、胆嚢暗色物質、肝臓肥大、腸間膜リンパ節暗色部、胸腺小型化、副腎皮質萎縮、大腿骨		

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				／胸骨萎縮・海綿骨減少、骨髓造血細胞密度低下、鼻腔／副鼻腔杯細胞肥大、切歯・小臼歯の象牙芽細胞層破壊・萎縮、胆嚢の上皮空胞化、腎臓糸球体腎症・好塩基性尿細管・尿細管出血・尿細管空胞化、肝臓細胞質淡明化・胆管上皮空胞化、肺炎症・マクロファージ集簇・泡沫状マクロファージを伴う気管支空胞化・気管支／肺動脈沈着、下顎／腸間膜／膝窩／気管支リンパ節／GALT／脾臓／胸腺／扁桃リンパ球枯渇、腸間膜リンパ節赤血球増多・赤血球貪食、膵臓／耳下腺脂肪細胞浸潤、皮膚表皮／付属器萎縮（雌雄）、血中ALT 高値、眼混濁・陥没、肝臓白色部位、肺凹凸部、肺血管周囲単核細胞浸潤・気管支／肺動脈上皮肥厚、角膜／結膜混合性炎症細胞浸潤（雄）、胆嚢隆起部、胆嚢拡張・嚢胞形成（雌）		

a) FF/VI の用量を示す

b) 溶媒（1%ステアリン酸マグネシウム含有ラクトース）

c) 電子顕微鏡検査及び免疫組織化学的検査の結果から脂肪蓄積と判断された

d) 18.6/19.1 の雌を除く

e) 18.6/19.1 を除く

f) 57.8/62.0 を除く

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 腎臓、眼及び骨への影響について

申請者は、以下のように説明している。

幼若イヌを用いた反復吸入投与毒性試験の FF 単独投与及び FF/VI 併用投与において、成熟イヌでは認められなかった新たな毒性所見として、糸球体腎症及び腎尿細管空胞化、脂漏を伴う眼球突出、並びに骨組織の骨端軟骨肥大層の萎縮及び骨成長板の菲薄化に伴う骨成長抑制が認められた。これらの所見は、以下の点を踏まえると、いずれも FF 曝露に関連した変化と考えられる。

- ・ イヌへの副腎皮質ステロイド投与により腎糸球体傷害及び蛋白尿が生じることが報告されていること（J Vet Intern Med 1997; 11:172-7）、幼若動物では腎機能が発達段階にあり（Res Vet Sci 2005; 79: 161-7、Am J Physiol 1986; 251: F528-31）、幼若動物の腎糸球体及び尿細管では FF 等の副腎皮質ステロイドの毒性に対する感受性が高い可能性があることから、幼若イヌを用いた毒性試験で認められた糸球体腎症及び腎尿細管空胞化は、FF 曝露に関連した変化と考えられる。
- ・ 脂漏を伴う眼球突出について、副腎皮質ステロイド分泌亢進がみられる患者（Br Med J 1958; 2: 481-3）やヒト（Doc Ophthalmol 1989; 72: 273-7）及びラット（Br Med J 1958; 2:975）に対する副腎皮質ステロイド投与後に認められることから、当該所見は FF 曝露に関連した変化と考えられる。
- ・ 骨組織への影響について、副腎皮質ステロイドの反復投与により、ラット骨成長板の菲薄化（Pathology of the Fischer Rat – Reference and Atlas. Academic Press; 1990: p222、J Toxicol Sci 1992; 17: 1-48）、並びに動物及びヒトの血中成長ホルモン減少に伴う骨成長抑制が生じることが報告（Pediatr Nephrol 2000; 14: 612-5）されていることから、当該所見は FF 曝露に関連した変化と考えられる。

以上の FF 曝露に関連した変化に係る報告はあるものの、以下の点を踏まえると、小児気管支喘息患者に対する本剤投与において、これらの毒性所見に係る安全性上の懸念は低いと考えられる。

- ・ 本剤の 5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）において、腎毒性関連の有害事象及び小児の成長遅延（10 項参照）は認められていない（7.R.3 項参照）。また、5 歳以上 9 歳未満（女性の場合は 5 歳以上 8 歳未満）の小児気管支喘息患者を対象に FF 50 μg/日を 52 週間投与した海外第Ⅳ相試験（HZA114971 試験）でもそれらの事象は認められていない。

- ・ 眼障害（10 項参照）については、国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）では認められておらず（7.R.3 項参照）、海外第Ⅳ相試験（HZA114971 試験）で 2 例（眼充血、視力低下各 1 例）に認められたが、いずれも FF 投与との因果関係は否定されている。
- ・ 幼若イヌにおける腎毒性、眼毒性及び骨毒性に対する無毒性量投与時の FF の曝露量（ $AUC_{0-t}: 0.72 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}^{1)}$ ）と、日本人小児気管支喘息患者における FF の臨床曝露量（ $AUC_{0-t}: 0.20 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}^{2)}$ ）との間に一定の曝露量比を有する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 免疫系への影響について

機構は、幼若イヌを用いた反復吸入投与毒性試験の FF 単独投与時並びに FF/VI 併用投与時に認められた肺の炎症性細胞浸潤について、リンパ組織におけるリンパ球減少が認められていることから、FF の免疫抑制作用に伴う易感染性に関連した変化の可能性が高いと考える。小児気管支喘息患者に対する本剤投与時の免疫抑制に起因する易感染性に関する安全性については、臨床試験成績を踏まえて検討したい（7.R.3 項参照）。

5.R.3 卵巣への影響について

申請者は、以下のように説明している。

成熟ラットに対する VI 反復吸入投与において、 β_2 受容体刺激作用に関連した血清エストラジオールレベルの上昇に伴う卵巣の卵胞拡張又は卵胞嚢胞及び黄体数減少が認められている（平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照）。しかしながら、成熟ラットにおける卵巣毒性に対する無影響量投与時の VI の曝露量（ $AUC_{0-t}: 5.20 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}^{3)}$ ）と、日本人小児気管支喘息患者における VI の臨床曝露量（ $AUC_{0-t}: 81.9 \text{ pg}\cdot\text{h/mL}^{4)}$ ）との間には一定の曝露量比がある。また、5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者に VI 単剤、FP/VI 又は FF/VI を併用投与した臨床試験⁵⁾ 及び本剤の 5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）において卵巣毒性関連の有害事象は認められていないことから、小児気管支喘息患者に対する本剤投与において、卵巣毒性に係る安全性上の懸念は低いと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.4 心臓への影響について

申請者は、以下のように説明している。

¹⁾ 幼若イヌを用いた反復吸入投与毒性試験の腎毒性、眼毒性及び骨毒性に対する無毒性量である FF 7.07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与時の 1 日目、並びに 4、8 及び 13 週目における FF の曝露量（ AUC_{0-t} ）の平均値

²⁾ 5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験（HZA106855 試験、HZA102942 試験及び HZA112777 試験）の血漿中 FF 濃度データを用いた母集団薬物動態解析（6.2.2 項参照）に基づき推定された、日本人小児患者（2 例）における FF 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 投与時の曝露量（ AUC_{0-t} ）の平均値

³⁾ レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他 初回申請資料（CTD 2.6.6.9.8）。

⁴⁾ 5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験（HZA106853 試験、HZA112776 試験及び HZA112777 試験）の血漿中 VI 濃度データを用いた母集団薬物動態解析（6.2.2 項参照）に基づき推定された、日本人小児患者（5 例）における VI 25 $\mu\text{g}/\text{日}$ 投与時の曝露量（ AUC_{0-t} ）の平均値

⁵⁾ HZA112776 試験：VI 25 μg 又はプラセボを 7 日間 QD 投与、HZA112777 試験：FF 100 μg 又は FF/VI 100/25 μg を 14 日間 QD 投与、HZA106853 試験：7.1.2 項参照

成熟イヌに対する VI 単回又は反復投与では、心拍数の増加及び血中トロポニン I 濃度の上昇が認められており（平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照）、幼若イヌを用いた反復吸入投与毒性試験の VI 単独投与及び FF/VI 併用投与でもそれらの所見が認められた。しかしながら、以下の点を踏まえると、小児気管支喘息患者に対する本剤投与において心臓毒性に係る安全性上の懸念は低いと考えられる。

- ・ 本剤の 5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）において、心血管系事象（10 項参照）が 4 例（本剤群 1 例〔心電図 QT 延長〕、FF 群 3 例〔心電図 QT 延長、心電図 PR 延長、期外収縮⁶⁾ 各 1 例〕）に認められ、本剤群及び FF 群各 1 例（いずれも心電図 QT 延長）については、治験薬との因果関係が否定されなかったものの、いずれも軽度であり、治験終了時に回復傾向を示した。
- ・ 5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者に VI 単剤、FP/VI 又は FF/VI を併用投与した臨床試験⁵⁾において、心血管系事象（10 項参照）は報告されていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

FF 及び VI の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により測定された（定量下限：いずれも 10 pg/mL）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として母集団薬物動態解析等の成績が提出された。また、参考資料として、「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」及び FF を有効成分とする「アニュイティ 100 µg エリプタ 14 吸入用他」の初回承認時に提出された、5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、VI の投与量はビランテロールの投与量として記載する。

6.2.1 気管支喘息患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2 : HZA102942 試験〔2010 年 5 月～2011 年 1 月〕）

5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者（27 例）に FF 100 µg 又はプラセボを 14 日間 QD 反復吸入投与したときの FF の薬物動態パラメータ（幾何平均値〔95%CI〕）⁷⁾は、 C_{max} が 24.7 [20.2, 30.1] pg/mL、 AUC_{0-1} が 91.3 [63.2, 131.8] pg·h/mL であった。また、薬力学について、投与 14 日目におけるプラセボ群に対する FF 群の血清中コルチゾールの加重平均値（0～12 時間）の調整済み幾何平均値の比（FF 群/プラセボ群）と 95%CI は 0.84 [0.70, 1.01] であり、FF 投与時に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

6.2.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2 : HZA112776 試験〔2010 年 8 月～2011 年 4 月〕）

5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者（28 例）に VI 25 µg 又はプラセボを 7 日間 QD 反復吸入投

⁶⁾ 治験薬投与期間終了後に認められた有害事象

⁷⁾ 薬物動態パラメータの算出にあたって、 C_{max} が未算出であった場合は定量下限（10 pg/mL）の 1/2 に、 AUC_{0-1} が未算出であった場合は、観察された最も小さい AUC_{0-1} の 1/2 に置き換えて算出した。

与したときの VI の薬物動態パラメータ（幾何平均値 [95%CI] ）は、 $C_{\max}$ が 97.4 [64.8, 146.5] pg/mL、 AUC_{0-t} が 132.8 [96.0, 183.8] pg·h/mL であった。また、薬力学について、VI 単回投与後及び 7 日間反復投与後の心拍数、QTcF 間隔、血中グルコース（空腹時血糖）及び血中カリウムに臨床的に意義のある変化は認められなかった⁸⁾。

6.2.1.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2 : HZA112777 試験 [2011 年 10 月～2012 年 6 月]）

5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者（26 例）に FF 100 µg 又は FF/VI 100/25 µg を 14 日間 QD 反復吸入投与したときの FF 及び VI の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。また、薬力学について、FF 又は FF/VI の単回投与後及び 14 日間反復投与後の心拍数、QTcF 間隔及び血中カリウムに臨床的に意義のある変化は認められなかった⁹⁾。投与 14 日目の血中グルコース（随時血糖値）の加重平均値（投与後 0～4 時間）の群間差（FF/VI 群－FF 群）と 95%CI は 0.50 [0.19, 0.82] であり、FF/VI 群で血中グルコースがわずかに高い傾向が認められたが、随時血糖値であり、臨床的意義の判断は困難であった。

表 3 FF 又は FF/VI 反復吸入投与時の FF 又は VI の薬物動態パラメータ

	FF 100 µg	FF/VI 100/25 µg
FF の薬物動態パラメータ		
$C_{\max}$ (pg/mL)	21.2 [14.9, 30.0] (24)	20.7 [15.2, 28.4] (23)
AUC_{0-4h} (pg·h/mL)	83.8 [71.5, 98.3] (15)	86.1 [70.0, 106.0] (17)
VI の薬物動態パラメータ		
$C_{\max}$ (pg/mL)	—	44.2 [27.7, 70.7] (23)
AUC_{0-4h} (pg·h/mL)	—	119.2 [102.4, 138.7] (11)

幾何平均値 [95%CI] (例数)

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5）

FF の薬物動態について、5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅱ相試験¹⁰⁾から得られた、FF 25、50 及び 100 µg 並びに FF/VI 100/25 µg 投与時の血漿中 FF 濃度値（301 例 [940 測定点]）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.2）が実施された。1 次吸収及び 1 次消失を有する 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索¹¹⁾にて新たな共変量は組み込まれず、基本モデルが最終モデルとされた。

VI の薬物動態については、5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅱ相試験¹²⁾から得られた、VI 25 µg 投与時の血漿中 VI 濃度値（142 例 [508 測定点]）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.2）が実施された。0 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索¹¹⁾にて新たな共変量は組み込まれず、基本モデルが最終モデルとされた。

⁸⁾ VI 単回投与後及び 7 日間反復投与後の最大心拍数（投与後 0～2 時間）の群間差（VI 群－プラセボ群。以下同様） [95%CI] はそれぞれ 2.5 [－0.8, 5.7] 及び 0.6 [－2.4, 3.7] bpm、心拍数の加重平均値（投与後 0～2 時間）の群間差 [95%CI] はそれぞれ 2.81 [0.13, 5.50] 及び 1.55 [－1.03, 4.14] bpm、QTcF 間隔の最大値（投与後 0～2 時間）の群間差 [95%CI] はそれぞれ 1.0 [－4.5, 6.6] 及び 1.6 [－3.2, 6.3] ms、QTcF 間隔の加重平均値（投与後 0～2 時間）の群間差 [95%CI] はそれぞれ 2.01 [－2.59, 6.61] 及び 2.94 [－1.93, 7.81] ms であった。7 日間反復投与後の血中グルコース（空腹時血糖）の加重平均値（投与後 0～8 時間）の群間差 [95%CI] は－0.04 [－0.26, 0.17] mmol/L、血中カリウムの加重平均値（投与後 0～8 時間）の群間差 [95%CI] は 0.06 [－0.04, 0.16] mmol/L であった。

⁹⁾ FF 及び FF/VI 単回投与後及び 14 日間反復投与後の最大心拍数（投与後 0～2 時間）の群間差（FF/VI 群－FF 群。以下同様） [95%CI] はそれぞれ－4.2 [－8.8, 0.4] 及び 3.7 [－1.1, 8.5] bpm、QTcF 間隔の最大値（投与後 0～2 時間）の群間差 [95%CI] は 1.2 [－4.4, 6.7] 及び－0.3 [－6.0, 5.5] ms であった。14 日間反復投与後の血中カリウムの加重平均値（投与後 0～4 時間）の群間差 [95%CI] は－0.09 [－0.21, 0.04] mmol/L であった。

¹⁰⁾ HZA102942 試験、HZA112777 試験及び HZA106855 試験

¹¹⁾ 共変量として、年齢、体重、身長、BMI、性別、民族（ヒスパニック又はラテン系／ヒスパニック又はラテン系以外）及び人種が検討された。

¹²⁾ HZA112776 試験、HZA112777 試験及び HZA106853 試験

それぞれの最終モデルから推定された 5 歳以上 12 歳未満の日本人及び外国人小児気管支喘息患者に FF 及び VI を投与したときの薬物動態パラメータは表 4 及び表 5 のとおりであった。

また、小児患者における尿中コルチゾールに対するステロイドの影響については、FF の母集団薬物動態解析の最終モデルから推定された国際共同第 II 相試験（HZA106855 試験）の被験者における曝露量（AUC_{0-24h}）及び尿中コルチゾールのベースラインからの変化量を用いて薬物動態／薬力学解析を行った結果、FF の曝露量と尿中コルチゾールの変化量に関連性は認められなかった（図 2）。

表 4 FF の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

試験	集団	FF 25 µg			FF 50 µg			FF 100 µg		
		例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)
HZA106855 試験	全体	92	5.7 [5.1, 6.4]	46.9 [41, 53.7]	85	11.6 [10.6, 12.7]	98.2 [87.3, 110.3]	77	22.4 [19.9, 25.3]	196.2 [167.0, 230.4]
	日本人	4	6.5 [5.9, 7.0]	54.3 [48.9, 60.3]	4	15.8 [13.2, 18.9]	134.6 [110.3, 164.4]	2	17.4, 32.9	132.3, 270.4
	外国人	88	5.7 [5.1, 6.4]	46.6 [40.5, 53.6]	81	11.4 [10.5, 12.5]	96.6 [85.6, 109.1]	127 ^{a)}	22.2 [20.4, 24.2]	182.4 [162.8, 204.4]
HZA102942 試験	外国人							26	23.6 [20.8, 26.8]	170.8 [142.0, 205.4]
HZA112777 試験	外国人							26	20.3 [17.1, 24.2]	157.7 [127.0, 195.8]

幾何平均値 [95%CI]、2 例の場合は個別値

a) HZA106855 試験、HZA102942 試験及び HZA112777 試験の合計

表 5 VI の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

集団	VI 25 µg		
	例数 ^{a)}	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)
全体	142	99.8 [86.3, 115.3]	81.7 [80.2, 83.2]
日本人	5	72.8 [47.1, 112.5]	81.9 [79.8, 84.1]
外国人	137	100.9 [86.9, 117.2]	81.7 [80.1, 83.3]

幾何平均値 [95%CI]

a) HZA106853 試験、HZA112776 試験及び HZA112777 試験の合計

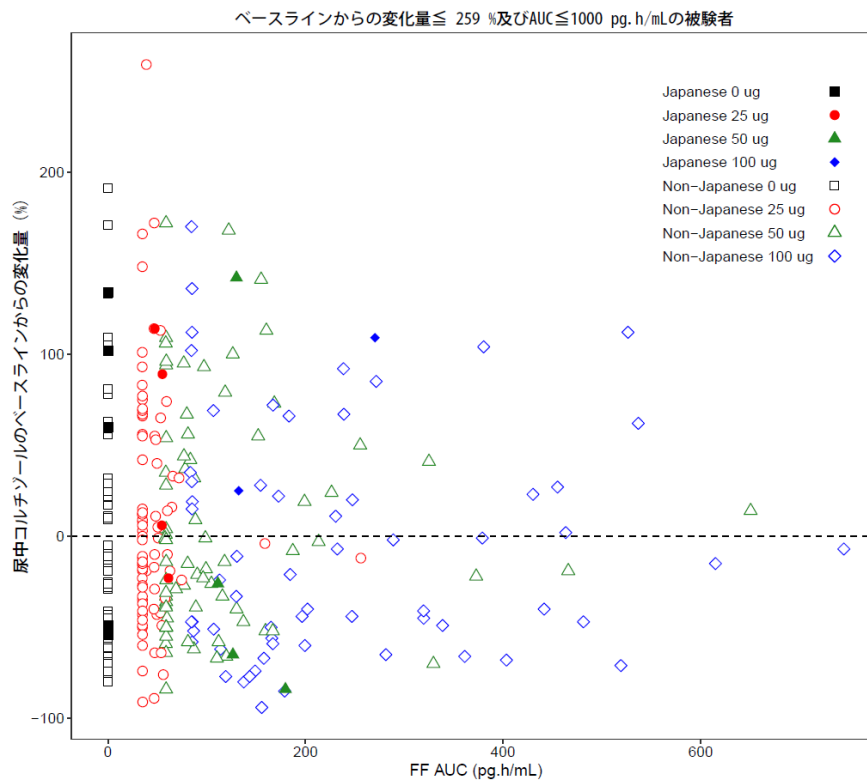


図 2 FF の曝露量と尿中コルチゾールのベースラインからの変化量との関係

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児気管支喘息患者における FF 及び VI の薬物動態及び薬力学について

申請者は、以下の検討から、5 歳以上の小児気管支喘息患者における FF 及び VI の薬物動態に臨床的に意義のある民族差は認められず、また臨床薬理学的観点から、5 歳以上の小児気管支喘息患者に本剤を適用するに当たり、新たな懸念は認められていないと説明している。

<5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者>

5 歳以上 12 歳未満の小児患者における FF の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) (表 4) は、成人患者と同様に外国人と比較して日本人で高くなる傾向が認められたものの、小児患者に対する臨床用量 (FF 50 μ g) 投与時の曝露量は成人患者への臨床用量 (FF 100 μ g) 投与時の曝露量の範囲内であった¹³⁾。また、当該曝露量は、血清中又は尿中コルチゾール濃度を約 20%減少させると推定される曝露量 (AUC : 1000 $pg \cdot h/mL$ [Clin Pharmacokinet 2013; 52: 885–96]) より低値であり、5 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する FF 100 μ g までの投与において、血清中コルチゾール (6.2.1.1 参照) 及び尿中コルチゾール (6.2.2 参照) への影響も認められなかった。

VI について、日本人被験者数は限られているものの、日本人と外国人の 5 歳以上 12 歳未満の小児患者における VI 25 μ g 投与時の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) (表 5) に明らかな差は認められなかった。5 歳以上 12 歳未満の小児患者における AUC_{0-24h} は成人患者に対する臨床用量 (VI 25 μ g) 投与時の範囲内である一方、 C_{max} は成人 (外国人) と比較して小児で高い傾向が認められたが¹⁴⁾、被験者数及びサンプリング数が少なく、測定値が定量下限未満である割合が高かったことが要因と考えられた。また、5 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する VI 25 μ g 投与において、心拍数、QTcF 間隔、血中カリウム及び血中グルコースに対する明らかな影響は認められなかった (6.2.1.2 及び 6.2.1.3 参照)。

<12 歳以上の小児気管支喘息患者>

日本人及び外国人の成人、並びに 12 歳以上の外国人小児の気管支喘息患者データから構築された FF 及び VI それぞれの母集団薬物動態モデル (平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照) において、年齢及び体重は共変量とされていない。また、成人患者と 12 歳以上の小児患者に FF/VI 100/25 μ g を投与したときの FF 及び VI の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) に明らかな違いは認められなかったことから¹⁵⁾、日本人の 12 歳以上の小児患者における曝露量も日本人成人と同程度と想定している。さらに、日本人及び外国人の成人、並びに 12 歳以上の外国人小児の気管支喘息患者において、FF 100 μ g 投与による血清中及び尿中コルチゾールへの影響は認められず (平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照)、5 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (HZA107116 試験) において、心拍数、QTcF 間隔及び血中グルコースへの影

¹³⁾ 成人 (12 歳以上の外国人小児を含む) 気管支喘息患者のデータから構築された FF の母集団薬物動態モデルより推定された、成人気管支喘息患者に対する臨床用量 (FF として 100 μ g) 投与時の FF の C_{max} (幾何平均値 [95%CI]) は日本人 18.0 [11.8, 26.1] pg/mL 、外国人 15.2 [14.9, 15.6] pg/mL 、 AUC_{0-24h} (幾何平均値 [95%CI]) は日本人 348.6 [214.7, 510.8] $pg \cdot h/mL$ 、外国人 232.2 [226.0, 238.5] $pg \cdot h/mL$ であった (レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他 初回申請資料 (CTD 2.7.2.3.2.2.1))。

¹⁴⁾ 成人 (12 歳以上の外国人小児を含む) 気管支喘息患者のデータから構築された VI の母集団薬物動態モデルより推定された、成人気管支喘息患者に対する臨床用量 (ピランテロールとして 25 μ g) 投与時の VI の C_{max} (幾何平均値 [95%CI]) は日本人 113.3 [38.7, 243.7] pg/mL 、外国人 42.2 [39.7, 44.9] pg/mL 、 AUC_{0-24h} (幾何平均値 [95%CI]) は日本人 139.1 [117.2, 159.0] $pg \cdot h/mL$ 、外国人 165.7 [160.2, 171.4] $pg \cdot h/mL$ であった (レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他 初回申請資料 (CTD 2.7.2.3.2.2.2))。

¹⁵⁾ FF/VI 100/25 μ g 投与時の FF の C_{max} (幾何平均値 [95%CI]) は成人 16.2 [15.7, 16.6] pg/mL 、12 歳以上の小児 15.0 [13.7, 16.3] pg/mL 、 AUC_{0-24h} (幾何平均値 [95%CI]) は成人 244.1 [236.4, 252.0] $pg \cdot h/mL$ 、12 歳以上の小児 245.8 [224.2, 269.4] $pg \cdot h/mL$ 、FF/VI 100/25 μ g 又は FF/VI 200/25 μ g 投与時の VI の C_{max} (幾何平均値 [95%CI]) は成人 50.9 [47.8, 54.3] pg/mL 、12 歳以上の小児 39.3 [33.0, 46.9] pg/mL 、 AUC_{0-24h} (幾何平均値 [95%CI]) は成人 167.7 [162.8, 172.8] $pg \cdot h/mL$ 、12 歳以上の小児 176.4 [160.4, 194.0] $pg \cdot h/mL$ であった。

響も認められなかった¹⁶⁾。

機構は、薬物動態及び薬力学に係る検討を踏まえた申請者の説明について理解可能と考えるが、5 歳以上の小児気管支喘息患者に対する本剤の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて判断したい。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す試験成績が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	割付例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
II	HZA106855 試験	国際共同	5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者	①120 ②120 ③118 ④118 ⑤120	①FF 25 µg QD 吸入投与 ②FF 50 µg QD 吸入投与 ③FF 100 µg QD 吸入投与 ④FP 100 µg BID 吸入投与 ⑤プラセボ QD 吸入投与	有効性・安全性 【治療期（1～12 週）における朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量】
	HZA106853 試験	国際共同	5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者	①116 ②116 ③116 ④115	FP 100 µg BID 吸入投与下で ①VI 6.25 µg QD 吸入投与 ②VI 12.5 µg QD 吸入投与 ③VI 25 µg QD 吸入投与 ④プラセボ QD 吸入投与	有効性・安全性 【治療期（1～4 週）における夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量】
III	HZA107116 試験	国際共同	5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者	①452 ②446	①本剤 ^{a)} QD 吸入投与 ②FF ^{b)} QD 吸入投与	有効性・安全性 【投与 12 週時における FEV ₁ の加重平均値（0～4 時間）】

a) 5 歳以上 12 歳未満の患者はレルベア 50 を 1 回 1 吸入、12 歳以上 18 歳未満の患者はレルベア 100 を 1 回 1 吸入

b) 5 歳以上 12 歳未満の患者は 1 回 FF 50 µg、12 歳以上 18 歳未満の患者は 1 回 FF 100 µg

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国際共同試験（CTD 5.3.5.1：HZA106855 試験〔2012 年 3 月～2014 年 9 月〕）

5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者（表 7）（目標例数 575 例¹⁷⁾〔各群 115 例〕）を対象に、FF の用量反応性、有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、メキシコ、ペルー、米国等の 12 の国又は地域で実施された。

¹⁶⁾ 5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）において、投与 24 週時における心拍数のベースラインからの変化量の群間差（本剤群－FF 群。以下同様）〔95%CI〕は 0.0 [－1.6, 1.7] bpm、投与 24 週時における QTcF 間隔のベースラインからの変化量の群間差〔95%CI〕は－1.4 [－3.5, 0.7] ms、投与 24 週時における血中グルコース（空腹時血糖）のベースラインからの変化量の群間差〔95%CI〕は 0.0 [－0.06, 0.07] mmol/L であった。

¹⁷⁾ FF 50 µg QD 群及び 100 µg QD 群の併合群とプラセボ群との比較において、主要評価項目である治療期（1～12 週）における朝の投与前 PEF（平均値）のベースラインからの変化量の期待群間差を 12 L/min、各投与群の標準偏差 28 L/min と仮定した場合、各群 115 例としたとき、有意水準両側 5%の下で検出力は 90%となる。

表 7 主な選択・除外基準 (HZA106855 試験)

選択基準	<スクリーニング時> 1. 5 歳以上 12 歳未満 2. スクリーニング時に 6 カ月以上の気管支喘息の病歴がある 3. スクリーニングの 4 週以上前から、一定用量の気管支喘息治療薬（〔SABA 及び LTRA、SABA 及び ICS〔FP の 1 日総投与量が 250 μg 以下又は同等量〕又は SABA のみのいずれか〕を投与されている 4. スパイロメトリーで測定した気管支拡張剤投与前の PEF が、気管支拡張剤投与後の最良値の 60～90%である 5. 測定可能な被験者では、サルブタモール吸入エアゾール剤を 2～4 回吸入後 10～40 分の間に、FEV₁ で 12%以上の改善（呼吸機能の可逆性）が認められる <無作為化時> 1. スクリーニング時の選択基準 4 を満たす 2. 前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 3 日以上で、喘息症状（日中又は夜間の喘息症状スコアが 1 以上）又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用が患者日記に記録されている 3. 前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上で、喘息長期管理薬の使用が患者日記に記録されている（前治療が SABA のみの患者は本基準は非該当）
除外基準	<スクリーニング時> 1. 生命を脅かす気管支喘息の既往歴がある 2. スクリーニング前 6 カ月以内に気管支喘息により入院を要した、又は 3 カ月以内に全身性ステロイド薬の 3 日以上の使用若しくは持続性（デポ型）の全身性ステロイド薬注射の使用を要する喘息増悪があった 3. スクリーニング前 12 週以内の全身性ステロイド薬、抗 IgE 抗体若しくは免疫抑制剤（スクリーニングの 4 週以前に開始され、安定した用量で投与されたアレルギー治療目的の免疫抑制剤は除く）の使用、又は 4 週以内のテオフィリン、LABA、LABA を含む配合剤、経口 β_2 刺激薬等の使用があった 4. 上気道、下気道、副鼻腔又は中耳に、培養検査による陽性反応若しくはその疑いのある細菌感染又はウイルス感染が認められ、スクリーニング前 4 週以内に治癒せず、気管支喘息の管理に変更が生じた、又はその感染症が気管支喘息の状態や治験参加に影響するおそれがあると治験責任（分担）医師により判断された <無作為化時> 1. スクリーニング時以降に気管支喘息治療薬が変更された 2. 前観察期間中に、スクリーニング時の除外基準 4 に示す感染症により、気管支喘息の管理に変更が生じた、又はその感染症が気管支喘息の状態や治験参加に影響するおそれがあると治験責任（分担）医師により判断された 3. 前観察期間中に全身性ステロイド薬の 3 日以上の使用、又は全身性ステロイド薬を要する喘息増悪により入院若しくは救急受診を要した

本試験は、前観察期間（4 週間）、二重盲検治療期（12 週間）及び後観察期間（1 週間）で構成され、前観察期間では、現在の喘息治療を継続することとされた（ただし、SABA はサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることとされた）。

二重盲検治療期における用法・用量は、FF 25、50、100 μ g 若しくはプラセボをエリプタ吸入器で 1 回 1 吸入 QD（夜）、又は FP 100 μ g を ACCUHALER／ディスカスで 1 回 1 吸入 BID（朝夜）、12 週間吸入投与することとされた¹⁸⁾。試験期間中、必要な場合は、救済薬としてサルブタモール吸入エアゾール剤の使用が可能とされた。

無作為化¹⁹⁾された 596 例（FF 25 μ g QD 群 120 例、FF 50 μ g QD 群 120 例、FF 100 μ g QD 群 118 例、FP 100 μ g BID 群 118 例、プラセボ群 120 例）のうち、治験薬が投与された 593 例（FF 25 μ g QD 群 118 例、FF 50 μ g QD 群 120 例、FF 100 μ g QD 群 118 例、FP 100 μ g BID 群 118 例、プラセボ群 119 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は、FF 25 μ g QD 群 20.3%（24/118 例）、FF 50 μ g QD 群 27.5%（33/120 例）、FF 100 μ g QD 群 28.0%（33/118 例）、FP 100 μ g BID 群 24.6%（29/118 例）、プラセボ群 44.5%（53/119 例）に認められ、主な中止理由は、有効性の欠如（FF 25 μ g QD 群 13.6%〔16/118 例〕、FF 50 μ g QD 群 19.2%〔23/120 例〕、FF 100 μ g QD 群 17.8%〔21/118 例〕、FP 100 μ g BID 群 16.1%〔19/118 例〕、プラセボ群 35.3%〔42/119 例〕、以下同順）、治験責任医師の判断（4.2%〔5/118 例〕、1.7%〔2/120 例〕、3.4%〔4/118 例〕、1.7%〔2/118 例〕、2.5%〔3/119 例〕）、同意の撤回（0.8%〔1/118 例〕、2.5%〔3/120 例〕、3.4%〔4/118 例〕、2.5%〔3/118 例〕、3.4%〔4/119 例〕）等であった。

¹⁸⁾ FF 25、50、100 μ g QD 群及びプラセボ群では、ACCUHALER／ディスカスによりプラセボを 1 回 1 吸入 BID（朝夜）投与、FP 100 μ g BID 群では、エリプタ吸入器によりプラセボを 1 回 1 吸入 QD（夜）投与することとされた。

¹⁹⁾ スクリーニング前の ICS の使用状況（ICS 使用歴あり／ICS 未使用）が層別因子とされた。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 28 例（FF 25 µg QD 群 7 例、FF 50 µg QD 群 5 例、FF 100 µg QD 群 2 例、FP 100 µg BID 群 7 例、プラセボ群 7 例）であった。試験中止例は 7 例（FF 25 µg QD 群 3 例、FF 50 µg QD 群 1 例、FP 100 µg BID 群 1 例、プラセボ群 2 例）に認められ、主な中止理由は有効性の欠如（FF 25 µg QD 群 2 例、FF 50 µg QD 群 1 例、FP 100 µg BID 群 1 例、プラセボ群 2 例）等であった。

主要評価項目である治療期（1～12 週）における朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、FF 50 µg QD 群及び 100 µg QD 群の併合群（FF 50+100 µg QD 群）とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 8 のとおりであった。

表 8 有効性の主要評価項目（HZA106855 試験、ITT 集団、OC）

			FF 50+100 µg QD 群	FF 25 µg QD 群	FF 50 µg QD 群	FF 100 µg QD 群	FP 100 µg BID 群	プラセボ群
治療期（1～12 週）における朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量（L/min）								
全体集団	朝の投与前 PEF 値（L/min）	ベースライン	192.5±64.2 (238)	206.6±64.9 (118)	200.1±65.2 (120)	184.8±62.5 (118)	186.3±62.6 (118)	201.4±64.0 (119)
		治療期（1～12 週）	212.3±61.6 (236)	225.6±65.1 (117)	222.5±58.2 (118)	202.0±63.4 (118)	204.9±55.6 (117)	204.0±62.3 (119)
	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{a), b)}		16.0 [9.6, 22.4] <0.001	18.6 [11.3, 26.0]	19.5 [12.1, 26.9]	12.5 [5.1, 19.8]	14.0 [6.7, 21.4]	
日本人部分集団	朝の投与前 PEF 値（L/min）	ベースライン	190.7±59.5 (7)	219.2±92.0 (7)	195.4±71.9 (5)	178.7±11.9 (2)	167.6±65.6 (7)	167.7±95.7 (7)
		治療期（1～12 週）	195.8±51.0 (7)	225.9±96.8 (7)	196.0±62.5 (5)	195.4±1.6 (2)	210.6±65.7 (7)	177.8±76.8 (7)
	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}		-4.9 [-29.9, 20.2]	-3.3 [-37.1, 30.5]	-9.4 [-38.6, 19.7]	6.6 [-42.5, 55.7]	33.0 [-1.5, 67.6]	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、ベースラインの朝の投与前 PEF 値、スクリーニング時の ICS の使用、地域、性別及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

c) 平均値 [95%CI]

有害事象は、FF 25 µg QD 群 36.4%（43/118 例）、FF 50 µg QD 群 31.7%（38/120 例）、FF 100 µg QD 群 33.1%（39/118 例）、FP 100 µg BID 群 30.5%（36/118 例）、プラセボ群 29.4%（35/119 例）に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、FF 50 µg QD 群 0.8%（1/120 例〔失神〕）、FF 100 µg QD 群 0.8%（1/118 例〔A 型肝炎〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、FF 50 µg QD 群 0.8%（1/120 例）、FF 100 µg QD 群 2.5%（3/118 例）、FP 100 µg BID 群 0.8%（1/118 例）、プラセボ群 1.7%（2/119 例）に認められた。

副作用は、FF 25 µg QD 群 0.8%（1/118 例）、FF 100 µg QD 群 0.8%（1/118 例）、プラセボ群 1.7%（2/119 例）に認められた。

表 9 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (HZA106855 試験、安全性解析対象集団)

事象名	FF 25 µg QD 群 (118 例)	FF 50 µg QD 群 (120 例)	FF 100 µg QD 群 (118 例)	FP 100 µg BID 群 (118 例)	プラセボ群 (119 例)
上咽頭炎	9 (7.6)	4 (3.3)	3 (2.5)	4 (3.4)	4 (3.4)
咳嗽	7 (5.9)	1 (0.8)	10 (8.5)	5 (4.2)	6 (5.0)
口腔咽頭痛	6 (5.1)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.8)
鼻漏	6 (5.1)	1 (0.8)	6 (5.1)	5 (4.2)	2 (1.7)
発熱	4 (3.4)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	0
体温上昇	3 (2.5)	0	0	4 (3.4)	0
気道感染	3 (2.5)	0	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	2 (1.7)	7 (5.8)	5 (4.2)	1 (0.8)	4 (3.4)
気管支炎	2 (1.7)	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)
頭痛	2 (1.7)	2 (1.7)	7 (5.9)	4 (3.4)	2 (1.7)
扁桃炎	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	0	3 (2.5)
鼻炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.7)	3 (2.5)
上気道感染	1 (0.8)	0	4 (3.4)	3 (2.5)	3 (2.5)
ウイルス感染	0	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
呼吸困難	0	0	1 (0.8)	0	3 (2.5)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、FF 25 µg QD 群 28.6% (2/7 例)、FF 50 µg QD 群 100% (5/5 例)、FF 100 µg QD 群 100% (2/2 例)、FP 100 µg BID 群 42.9% (3/7 例)、プラセボ群 42.9% (3/7 例) に認められ、認められた有害事象は表 10 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表 10 いずれかの群で 1 例以上に認められた有害事象 (HZA106855 試験、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	FF 25 µg QD 群 (7 例)	FF 50 µg QD 群 (5 例)	FF 100 µg QD 群 (2 例)	FP 100 µg BID 群 (7 例)	プラセボ群 (7 例)
上咽頭炎	1 (14.3)	1 (20.0)	0	1 (14.3)	0
発熱	1 (14.3)	1 (20.0)	0	0	0
インフルエンザ	1 (14.3)	0	0	0	0
β 溶血性レンサ球菌感染	0	2 (40.0)	0	0	0
気管支炎	0	2 (40.0)	0	0	0
腹痛	0	1 (20.0)	0	0	1 (14.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (20.0)	0	0	1 (14.3)
鼻閉	0	1 (20.0)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (20.0)	0	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (50.0)	2 (28.6)	0
咽頭炎	0	0	1 (50.0)	1 (14.3)	0
上気道感染	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)
下痢	0	0	1 (50.0)	0	0
悪心	0	0	1 (50.0)	0	0
頭痛	0	0	1 (50.0)	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (14.3)	0
気道の炎症	0	0	0	1 (14.3)	0
鼻漏	0	0	0	1 (14.3)	0
口内炎	0	0	0	1 (14.3)	0
靱帯捻挫	0	0	0	1 (14.3)	0
水痘	0	0	0	0	1 (14.3)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (14.3)

例数 (%)

7.1.2 国際共同試験 (CTD 5.3.5.1 : HZA106853 試験 [2012 年 4 月～2014 年 4 月])

5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者 (表 11) (目標例数 460 例²⁰⁾ [各群 115 例]) を対象に、VI

²⁰⁾ VI 群とプラセボ群との比較において、主要評価項目である治療期 (1～4 週) における夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量の期待群間差を 12 L/min、各投与群の標準偏差 28 L/min と仮定した場合、各群 115 例としたとき、有意水準両側 5% の下で検出力は 90% となる。

の用量反応性、有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、メキシコ、アルゼンチン等の 14 の国又は地域で実施された。

表 11 主な選択・除外基準（HZA106853 試験）

選択基準	<スクリーニング時> 1. 5 歳以上 12 歳未満 2. スクリーニング時に 6 カ月以上の気管支喘息の病歴がある 3. スクリーニングの 4 週以上前から、一定用量の気管支喘息治療薬（SABA 及び ICS [FP の 1 日総投与量が 200～250 µg 又は同等量]）を投与されている 4. スパイロメトリーで測定した気管支拡張剤投与前の PEF が気管支拡張剤投与後の最良値の 50～90%である <無作為化時> 1. スクリーニング時の選択基準 4 を満たす 2. 前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 3 日以上で、喘息症状（日中または夜間の喘息症状スコアが 1 以上）又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用が患者日記に記録されている 3. 前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上で、喘息長期管理薬の使用が患者日記に記録されている
除外基準	<スクリーニング時> 1. 生命を脅かす気管支喘息の既往歴がある 2. スクリーニング前 6 カ月以内に気管支喘息により入院を要した、又は 3 カ月以内に全身性ステロイド薬の 3 日以上の使用若しくは持続性（デポ型）の全身性ステロイド薬注射の使用を要する喘息増悪があった 3. スクリーニング前 12 週以内の全身性ステロイド薬、抗 IgE 抗体若しくは免疫抑制剤（スクリーニングの 4 週以前に開始され、安定した用量で投与されたアレルギー治療目的の免疫抑制剤は除く）の使用、又は 4 週以内のテオフィリン、LABA、LABA を含む配合剤、経口 β_2 刺激薬等の使用があった 4. 上気道、下気道、副鼻腔又は中耳に、培養検査による陽性反応若しくはその疑いのある細菌感染又はウイルス感染が認められ、スクリーニング前 4 週以内に治癒せず、気管支喘息の管理に変更が生じた、又はその感染症が気管支喘息の状態や治験参加に影響するおそれがあると治験責任（分担）医師により判断された <無作為化時> 1. スクリーニング時以降に気管支喘息治療薬が変更された（プロトコルで規定された変更を除く） 2. 前観察期間中に、スクリーニング時の除外基準 4 に示す感染症により、気管支喘息の管理に変更が生じた、又はその感染症が気管支喘息の状態や治験参加に影響するおそれがあると治験責任（分担）医師により判断された 3. 前観察期間中に全身性ステロイド薬の 3 日以上の使用、又は全身性ステロイド薬を要する喘息増悪により入院若しくは救急受診を要した

本試験は、前観察期間（4 週間）、二重盲検治療期（4 週間）及び後観察期間（1 週間）で構成され、前観察期間開始時より、非盲検下で FP 100 µg を ACCUHALER/ディスカスで 1 回 1 吸入 BID 吸入投与することとされた。

二重盲検治療期における用法・用量は、FP 100 µg BID（朝夕）治療下で VI 6.25、12.5 若しくは 25 µg 又はプラセボをエリプタ吸入器で 1 回 1 吸入 QD（夜）4 週間吸入投与することとされた。試験期間中、必要の場合は、救済薬としてサルブタモール吸入エアゾール剤の使用が可能とされた。

無作為化された 463 例（VI 6.25 µg 群 116 例、VI 12.5 µg 群 116 例、VI 25 µg 群 116 例、プラセボ群 115 例）のうち、治験薬が投与された 456 例（VI 6.25 µg 群 114 例、VI 12.5 µg 群 113 例、VI 25 µg 群 114 例、プラセボ群 115 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は、VI 6.25 µg 群 18.4%（21/114 例）、VI 12.5 µg 群 12.4%（14/113 例）、VI 25 µg 群 21.1%（24/114 例）、プラセボ群 19.1%（22/115 例）に認められ、主な中止理由は、有効性の欠如（VI 6.25 µg 群 13.2% [15/114 例]、VI 12.5 µg 群 10.6% [12/113 例]、VI 25 µg 群 14.9% [17/114 例]、プラセボ群 15.7% [18/115 例]、以下同順）、治験実施計画書からの逸脱（0.9% [1/114 例]、0.9% [1/113 例]、2.6% [3/114 例]、2.6% [3/115 例]）、治験責任医師の判断（1.8% [2/114 例]、0 例、1.8% [2/114 例]、0.9% [1/115 例]）等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 20 例（各群 5 例）であり、試験中止例は認められなかった。

主要評価項目である治療期（1～4 週）における夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量は表 12 のとおりであり、VI 25 µg 群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差は認められず、仮

説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が計画されていたが、以降の仮説検定は実施されなかった。
また、日本人部分集団の成績は表 12 のとおりであった。

表 12 有効性の主要評価項目（HZA106853 試験、ITT 集団、OC）

		VI 6.25 µg 群	VI 12.5 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群	
治療期（1～4 週）における夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量（L/min）						
全体 集団	夜の投与前 PEF 値 （L/min）	ベースライン	207.0±68.3 (113)	214.0±68.1 (112)	208.9±60.9 (110)	215.6±64.9 (113)
		治療期（1～4 週）	218.5±59.6 (113)	224.5±66.4 (112)	218.0±59.1 (110)	219.0±63.3 (113)
	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a)}		5.5 [−1.6, 12.5]	6.4 [−0.6, 13.5]	4.4 [−2.7, 11.4]	
	p 値 ^{a), b)}		—	—	0.227	
日本人 部分集団	夜の投与前 PEF 値 （L/min）	ベースライン	237.3±76.3 (5)	252.1±77.5 (5)	236.8±62.6 (5)	248.5±39.1 (5)
		治療期（1～4 週）	265.4±48.0 (5)	232.9±61.0 (5)	250.1±69.5 (5)	251.7±40.7 (5)
	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}		24.8 [−20.6, 70.3]	−22.4 [−46.8, 2.1]	10.0 [−10.1, 30.1]	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、ベースラインの夜の投与前 PEF 値、地域、性別及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた

c) 平均値 [95%CI]

有害事象は、VI 6.25 µg 群 28.9%（33/114 例）、VI 12.5 µg 群 32.7%（37/113 例）、VI 25 µg 群 28.1%（32/114 例）、プラセボ群 21.7%（25/115 例）に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、VI 25 µg 群 0.9%（1/114 例〔虫垂炎〕）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、VI 6.25 µg 群 0.9%（1/114 例）、VI 25 µg 群 0.9%（1/114 例）に認められた。

副作用は、VI 6.25 µg 群 2.6%（3/114 例）、VI 12.5 µg 群 1.8%（2/113 例）に認められた。

表 13 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（HZA106853 試験、安全性解析対象集団）

事象名	VI 6.25 µg 群（114 例）	VI 12.5 µg 群（113 例）	VI 25 µg 群（114 例）	プラセボ群（115 例）
上咽頭炎	8 (7.0)	10 (8.8)	9 (7.9)	8 (7.0)
頭痛	6 (5.3)	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (3.5)
インフルエンザ	4 (3.5)	0	0	0
ウイルス性気道感染	3 (2.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
気管支炎	3 (2.6)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
咽頭炎	3 (2.6)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
アレルギー性鼻炎	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	0
鼻炎	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.6)
腹痛	0	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)
耳痛	0	3 (2.7)	0	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、VI 6.25 µg 群 20.0%（1/5 例）、VI 12.5 µg 群 60.0%（3/5 例）、VI 25 µg 群 40.0%（2/5 例）に認められ、認められた有害事象は表 14 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表 14 いずれかの群で 1 例以上に認められた有害事象 (HZA106853 試験、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	VI 6.25 µg 群 (5 例)	VI 12.5 µg 群 (5 例)	VI 25 µg 群 (5 例)	プラセボ群 (5 例)
インフルエンザ	1 (20.0)	0	0	0
咳嗽	1 (20.0)	0	0	0
発熱	1 (20.0)	0	0	0
頭痛	1 (20.0)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (20.0)	0	0
気管支炎	0	1 (20.0)	0	0
胃腸炎	0	1 (20.0)	0	0
ムンプス	0	0	1 (20.0)	0
水痘	0	0	1 (20.0)	0
鼻閉	0	0	1 (20.0)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (20.0)	0

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同試験 (CTD 5.3.5.1 : HZA107116 試験 [2017 年 10 月～2022 年 3 月])

5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者 (表 15) (目標例数 870 例²¹⁾ [各群 435 例]) を対象に、FF に対する本剤の優越性の検証及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、ロシア等の 15 の国又は地域で実施された。

表 15 主な選択・除外基準 (HZA107116 試験)

選択基準	<スクリーニング時> 5 歳以上 18 歳未満 - スクリーニング時に 6 カ月以上の気管支喘息の病歴がある - スクリーニングの 4 週以上前から、一定量の気管支喘息治療薬 (SABA 又は SAMA、及び ICS [FP の 1 日総投与量が 250 µg 以下又は同等量]) を投与されている - 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 50%超 100%以下である - サルブタモール吸入エアゾール剤を 2～4 回吸入後、15～40 分の間に FEV₁ で 12%以上の改善 (呼吸機能の可逆性) が認められる - cACT/ACT スコアが 19 点以下 <無作為化時> - スクリーニング時の選択基準 4 及び 6 を満たす - 前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 3 日以上で喘息症状 (日中又は夜間の喘息症状スコアが 1 以上) 又はサルブタモール吸入エアゾール剤の使用が患者日記に記録されている - 前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上で、前観察期間用の治療薬の使用が患者日記に記録されている
除外基準	<スクリーニング時> - 生命を脅かす気管支喘息の既往歴がある - スクリーニング前 6 週以内の経口ステロイド薬の使用、12 週以内の全身性若しくは持続性 (デポ型) のステロイド薬の使用、3 カ月以内の救急外来受診、又は 6 カ月以内の入院を要する喘息増悪があった - 上気道、下気道、副鼻腔又は中耳に、培養検査による陽性反応若しくはその疑いのある細菌感染又はウイルス感染が認められ、スクリーニング前 4 週以内に治癒せず、気管支喘息の管理に変更が生じた、又はその感染症が気管支喘息の状態や治療参加に影響するおそれがあると治療責任 (分担) 医師により判断された - スクリーニング前 12 週以内の全身性若しくは持続性 (デポ型) ステロイド薬、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体若しくは免疫抑制剤 (スクリーニングの 4 週以前に開始され、安定した用量で投与されたアレルギー治療目的の免疫抑制剤は除く) の使用、6 週以内の経口ステロイド薬の使用、又は 4 週以内のテオフィリン、LABA、LABA を含む配合剤、経口 β₂ 刺激薬、LAMA 等の使用があった <無作為化時> - スクリーニング時以降に気管支喘息治療薬が変更された - 前観察期間中に、スクリーニング時の除外基準 3 に示す感染症により、気管支喘息の管理に変更が生じた、又はその感染症が気管支喘息の状態や治療参加に影響するおそれがあると治療責任 (分担) 医師により判断された - 前観察期間中に経口ステロイド薬の 3 日以上の使用、持続性 (デポ型) ステロイド薬の使用、又は全身性ステロイド薬を要する喘息増悪により入院した

本試験は、前観察期間 (4 週間)、二重盲検治療期 (24 週間) 及び後観察期間 (1 週間) で構成され、

²¹⁾ 本剤群と FF 群との比較において、主要評価項目である投与 12 週時における FEV₁ の加重平均値 (0～4 時間) の期待群間差を 90 mL、各投与群の標準偏差 348 mL と仮定した場合、各群 348 例としたとき、有意水準両側 5% の下で検出力は 93% となり、脱落率 20% を考慮して各群 435 例とされた。

前観察期間では、非盲検下で FP 100 µg を 1 回 1 吸入 BID 吸入投与することとされた。

二重盲検治療期における用法・用量は、表 16 のとおり、年齢に応じて本剤又は FF をエリプタ吸入器で 1 回 1 吸入 QD（朝）吸入投与することとされた。試験期間中、必要な場合は、救済薬としてサルブタモール吸入エアゾール剤の使用が可能とされた。

表 16 年齢別の本剤の投与量（HZA107116 試験）

年齢	本剤群	FF 群
5 歳以上 12 歳未満	FF/VI 50/25 µg	FF 50 µg
12 歳以上 18 歳未満	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg

無作為化²²⁾された 906 例（本剤群 455 例、FF 群 451 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 902 例（本剤群 454 例、FF 群 448 例）が ITT 集団とされたが、承認申請後に医薬品 GCP に不適合な事項を認めた治験実施医療機関が特定されたこと（8 項参照）を受け、当該医療機関等の被験者を除外した 894 例（本剤群 451 例、FF 群 443 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は、本剤群 4.4%（20/451 例）、FF 群 3.8%（17/443 例）に認められ、主な中止理由は、同意の撤回（本剤群 3.3%〔15/451 例〕、FF 群 3.2%〔14/443 例〕）等であった。

mITT 集団のうち、日本人部分集団は 31 例（本剤群 15 例、FF 群 16 例）であり、日本人部分集団では試験中止例は認められなかった。

主要評価項目である投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値（0～4 時間）（定義は 10 項参照）は表 17 のとおりであり、本剤群と FF 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、FF に対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 17 のとおりであった。

表 17 有効性の主要評価項目（HZA107116 試験、mITT 集団、OC）

		本剤群	FF 群
全体 集団	ベースラインの FEV ₁ (L)	1.661±0.606 (446)	1.643±0.580 (441)
	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値（0～4 時間）(L)	2.080±0.760 (395)	1.989±0.693 (395)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{a)}	0.086 [0.040, 0.131]	
	p 値 ^{b)}	<0.001	
日本人 部分 集団	ベースラインの FEV ₁ (L)	1.755±0.800 (15)	1.617±0.538 (16)
	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値（0～4 時間）(L)	1.978±0.715 (15)	1.855±0.607 (16)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{a)}	-0.004 [-0.294, 0.286]	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、ベースラインの FEV₁、地域、性別及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 39.9%（180/451 例）、FF 群 36.8%（163/443 例）に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.1%（5/451 例〔喘息 2 例、腸閉塞、虫垂炎、ロタウイルス胃腸炎各 1 例〕）、FF 群 1.1%（5/443 例〔喘息 3 例、ヘリコバクター性胃炎、副鼻腔炎各 1 例〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 0.7%（3/451 例）、FF 群 0.2%（1/443 例）に認められた。

副作用は、本剤群 1.3%（6/451 例）、FF 群 0.9%（4/443 例）に認められた。

²²⁾ スクリーニング時の年齢（5 歳以上 12 歳未満／12 歳以上 18 歳未満）が層別因子とされた。

表 18 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（HZA107116 試験、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（451 例）	FF 群（443 例）
上咽頭炎	46 (10.2)	34 (7.7)
上気道感染	32 (7.1)	25 (5.6)
アレルギー性鼻炎	19 (4.2)	6 (1.4)
鼻炎	15 (3.3)	6 (1.4)
頭痛	14 (3.1)	9 (2.0)
ウイルス性上気道感染	13 (2.9)	2 (0.5)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 60.0%（9/15 例）、FF 群 56.3%（9/16 例）に認められ、いずれかの群で認められた有害事象は表 19 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表 19 いずれかの群で認められた有害事象（HZA107116 試験、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤群（15 例）	FF 群（16 例）
上咽頭炎	8 (53.3)	3 (18.8)
鼻出血	1 (6.7)	1 (6.3)
口腔咽頭痛	1 (6.7)	1 (6.3)
頭痛	1 (6.7)	1 (6.3)
腹痛	1 (6.7)	0
靱帯捻挫	1 (6.7)	0
結膜炎	0	1 (6.3)
インフルエンザ	0	1 (6.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (6.3)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (6.3)
上気道感染	0	1 (6.3)
喘息	0	1 (6.3)
消化不良	0	1 (6.3)
口唇出血	0	1 (6.3)
悪心	0	1 (6.3)
起立不耐性	0	1 (6.3)
皮脂欠乏症	0	1 (6.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (6.3)
蕁麻疹	0	1 (6.3)
発熱	0	1 (6.3)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

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

小児気管支喘息について、本邦では欧米の診療ガイドラインと同様の診断基準や治療アルゴリズム等に基づいて診断や治療が行われていた（JPGL2012、GINA2016）。また、小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）において、外因性及び内因性の民族的要因が有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、成人と同様に、臨床的に意義のある影響は認められなかったことから、第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）等を本邦を含む国際共同試験として実施して臨床データパッケージを構築し、日本人小児気管支喘息患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えられた。

また、申請者は、小児気管支喘息患者を対象とした HZA107116 試験における「対象患者」、「有効性評価項目」及び「用法・用量」について、以下のように説明している。

・対象患者

気管支喘息に対する薬物治療は、成人と小児で同様であり、ICS による治療を基本に、ICS でコントロールが不十分な患者には、重症度に応じて LABA、LTRA、テオフィリン等を併用することが推奨されており（JPGL2012、GINA2016）、HZA107116 試験の対象患者は、表 15 に示す主な選択・除外基準を満たす 5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者とされた。

・有効性評価項目

気管支喘息の重症度の評価において、スパイロメトリーは成人及び小児において呼吸機能を客観的に評価可能な検査法であり（Eur Respir J 2021; 58: 2004173）、特に FEV₁ は標準的な評価項目と考えられていた（GINA2016）ことから、HZA107116 試験の主要評価項目は投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値（0～4 時間）とされた。

・用法・用量

＜12 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者における本剤の用法・用量について＞

以下の検討から、12 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者における用法・用量は FF 100 µg 及び VI 25 µg QD 投与とされた。

- ・成人及び 12 歳以上の外国人小児の気管支喘息患者を対象とした FF の国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験）及び海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）において、プラセボ群に対する FF 100 µg QD 群の優越性が検証され（平成 29 年 2 月 21 日付け審査報告書「アニューイティ 100 µg エリプタ 14 吸入用他」参照）、両試験の併合解析において、FF 100 µg QD 投与により、年齢によらずプラセボを上回る改善傾向が認められた²³⁾。また、安全性について、FF 100 µg QD 投与時の安全性プロファイルは、ICS の既知のクラスエフェクトと概ね一致し、特段の懸念は認められなかったことから、FF の用法・用量は 100 µg QD 投与とされた。
- ・HZA106827 試験の用法・用量の設定根拠となった、外国人の成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息患者を対象とした VI の用量設定試験（B2C109575 試験）の成績（平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」）に加え、VI の用量として 25 µg が設定された国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験）を含む併合解析において、VI 25 µg QD 投与により、年齢区分によらず、プラセボ及び FF 群を上回る改善傾向が認められ²⁴⁾、安全性も許容可能であった（平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」）。以上を踏まえ、12 歳以上の小児気管支喘息患者における FF と併用する VI の用量は、成人同様の 25 µg QD 投与が選択された。

²³⁾ HZA106827 試験及び FFA112059 試験の併合解析における年齢別の部分集団解析結果は以下のとおりである。

	投与 2 週時		投与 12 週時	
	FF 100 µg 群	プラセボ群	FF 100 µg 群	プラセボ群
12 歳以上 18 歳未満	0.405±0.523 (45)	0.308±0.437 (51)	0.468±0.509 (45)	0.324±0.462 (51)
18 歳以上 65 歳未満	0.219±0.421 (247)	0.136±0.426 (239)	0.246±0.434 (249)	0.149±0.473 (241)
65 歳以上	0.080±0.253 (20)	-0.030±0.134 (14)	0.063±0.269 (20)	0.054±0.296 (14)

FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (L) : 平均値±標準偏差 (例数)

²⁴⁾ 国際共同第Ⅲ相試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験）を含む併合解析における年齢別の部分集団解析結果は以下のとおりである。

	FF/VI 100/25 群	FF/VI 200/25 群	FF 100 群	FF 200 群	プラセボ群
12 歳以上 18 歳未満	0.671±0.573 (149)	1.043±0.453 (6)	0.603±0.563 (147)	0.720±0.618 (5)	0.281±0.382 (18)
18 歳以上 65 歳未満	0.254±0.371 (784)	0.380±0.482 (159)	0.158±0.367 (889)	0.211±0.494 (169)	-0.021±0.479 (90)
65 歳以上	0.165±0.286 (68)	0.263±0.222 (22)	0.019±0.240 (75)	0.110±0.360 (12)	-0.130±0.141 (5)

投与 24 週時の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (L) : 平均値±標準偏差 (例数)

<5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者における本剤の用法・用量について>

以下の点を踏まえ、5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者における用法・用量は FF 50 µg 及び VI 25 µg QD 投与とされた。

- FF の用量設定試験（HZA106855 試験）において、主要評価項目である治療期（1～12 週）における朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量について、検討されたいずれの用量の FF 群（25、50 及び 100 µg QD 群）においてもプラセボを上回る改善傾向が認められたが、FF 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった（表 8）。ただし、副次評価項目である治療期（1～12 週）における 24 時間救済薬未使用日数の割合のベースラインの変化量では、FF 50 µg OD 群及び FF 100 µg OD 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた（表 20）。また、安全性について、いずれの FF 群においても忍容性は良好であり、有害事象の発現割合（7.1.1 項参照）及び尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量²⁵⁾について、用量依存的な明確な傾向は認められなかったことから、FF の用法・用量は 50 µg QD 投与とされた。

表 20 有効性の副次評価項目（HZA106855 試験、ITT 集団、OC）

	FF 25 µg QD 群	FF 50 µg QD 群	FF 100 µg QD 群	FP 100 µg BID 群	プラセボ群
治療期（1～12 週）における 24 時間救済薬未使用日数の割合 のベースラインからの変化量	24.9±3.0 (117)	26.3±3.0 (118)	28.7±3.0 (118)	22.7±3.0 (117)	16.5±3.0 (119)
プラセボ群との群間差 [95%CI]	8.4 [0.0, 16.9]	9.8 [1.3, 18.2]	12.2 [3.8, 20.5]	6.2 [−2.1, 14.6]	

最小二乗平均±標準誤差（例数）

投与群、ベースライン値、スクリーニング前の ICS 使用、地域、性別及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

- VI の用量設定試験（HZA106853 試験）において、主要評価項目である治療期（1～4 週）における夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量について、検討されたいずれの用量の VI 群（6.25、12.5 及び 25 µg QD 群）においてもプラセボ群を上回る改善傾向は認められたものの、プラセボ群との群間差は大きくなく、用量反応性も認められなかった（7.1.2 項参照）。ただし、副次評価項目である治療期（1～4 週）における 24 時間救済薬未使用日数の割合のベースラインからの変化量では、VI 25 µg QD 群で他の群を上回る改善傾向が認められた（表 21）。また、24 時間無症状日数の割合のベースラインからの変化量も、VI 25 µg QD 群及び VI 12.5 µg QD 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ（表 21）、当該群間差は、報告されている成人及び青年期気管支喘息患者における臨床的に意義のある最小の差（救済薬未使用日数の割合：8.4～15.6%、無症状日数の割合：7.7～14.7% [ベースラインからの変化量]）の下限值（J Asthma 2015; 52: 88-97）を上回る結果であった。また、安全性について、いずれの VI 群においても忍容性は良好であり、有害事象の発現割合が用量依存的に高まる傾向は認められなかった（7.1.2 項参照）ことから、12 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者に対する VI の用法・用量と同様に、25 µg QD 投与が選択された。

²⁵⁾ 投与 12 週時における各群の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量（nmol/24h）の幾何平均値（変動係数%）
[例数]：FF 25 µg QD 群：0.99 (75.4) [75]、FF 50 µg QD 群：1.01 (108) [73]、FF 100 µg QD 群：0.97 (130) [73]、FP 100 µg BID 群：1.02 (86.5) [73]、プラセボ群：0.96 (83.6) [54]

表 21 有効性の副次評価項目 (HZA106853 試験、ITT 集団、OC)

	VI 6.25 µg QD 群	VI 12.5 µg QD 群	VI 25 µg QD 群	プラセボ群
治療期 (1~4 週) における 24 時間救済薬未使用日数の割合の ベースラインからの変化量	12.2±3.0 (113)	15.8±3.0 (112)	23.1±3.0 (110)	14.4±3.0 (113)
プラセボ群との群間差 [95%CI]	-2.3 [-10.5, 6.0]	1.3 [-6.9, 9.6]	8.7 [0.4, 17.0]	
治療期 (1~4 週) における 24 時間無症状日数の割合の ベースラインからの変化量	10.1±2.7 (113)	18.3±2.7 (112)	19.7±2.7 (114)	9.9±2.7 (113)
プラセボ群との群間差 [95%CI]	0.2 [-7.2, 7.5]	8.3 [1.0, 15.7]	9.8 [2.3, 17.2]	

最小二乗平均±標準誤差 (例数)
投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

機構は、申請者の説明を了承し、国際共同第Ⅲ相試験 (HZA107116 試験) の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

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

5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (HZA107116 試験) において、主要評価項目である投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) について、本剤群と FF 群との対比較で統計学的に有意な差が認められ、各年齢層 (5 歳以上 12 歳未満/12 歳以上) においてプラセボを上回る有効性が確認された FF (7.R.1 項参照) に対する本剤の優越性が検証された (表 17)。感度分析として、欠測値の補完方法として多重補完法を用いた場合の解析の結果は表 22 のとおりであり、主解析と同様の傾向が認められた。

表 22 主要評価項目の補足的解析の結果 (HZA107116 試験、mITT 集団、多重補完法)

	本剤群	FF 群
投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) ^{a)}	2.041 (446)	1.966 (441)
FF 群との群間差 [95%CI] ^{a)}	0.076 [0.031, 0.121]	

最小二乗平均 (例数)

a) 投与群、ベースラインの FEV₁、地域、性別及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

日本人部分集団では、主要評価項目である投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) について、共分散分析モデルの結果、本剤群では FF 群を上回る改善結果は認められなかった (表 17)。ベースラインの FEV₁ の投与群間の差異を考慮し、投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) のベースラインからの変化量を算出した結果、平均値では本剤群で FF 群よりも小さい結果であったものの、中央値では本剤群で FF 群よりも大きく、ベースラインからの変化量の分布は全体集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった (表 23 及び図 3)。この原因として、日本人被験者数の少なさに加えて、大きな悪化を示した本剤群 1 例の結果の影響を受けたことが要因の一つと考えられた。以上を踏まえ、日本人部分集団における有効性の傾向に、全体集団と大きな違いは認められていないと考えられた。

表 23 投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) のベースラインからの変化量 (HZA107116 試験、mITT 集団、OC)

		本剤群	FF 群
全体 集団	ベースラインの FEV ₁ (L)	1.661±0.606 (446)	1.643±0.580 (441)
	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.080±0.760 (395)	1.989±0.693 (395)
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	0.403±0.382 (392) 0.345 [-0.88, 3.09]	0.325±0.351 (393) 0.251 [-0.44, 2.08]
日本人 部分 集団	ベースラインの FEV ₁ (L)	1.755±0.800 (15)	1.617±0.538 (16)
	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	1.978±0.715 (15)	1.855±0.607 (16)
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	0.223±0.439 (15) 0.357 [-0.88, 0.80]	0.239±0.310 (16) 0.248 [-0.29, 0.94]

平均値±標準偏差 (例数)

a) 上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [最小値、最大値]

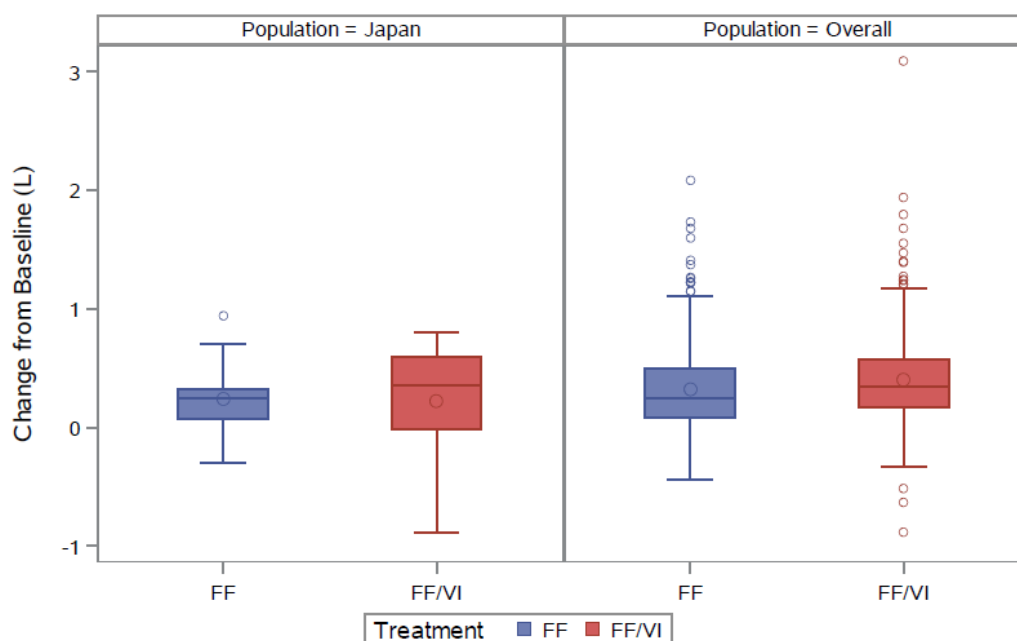


図 3 投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) のベースラインからの変化量の分布 (HZA107116 試験、mITT 集団)

箱：25~75%ile 値、箱内の線：中央値、箱内の丸：平均値、ひげ線部：最小値は 25%ile 値から四分位範囲 (75%ile 値-25%ile 値) の 1.5 倍を引いた値の範囲内にある最小値。最大値は 75%ile 値から四分位範囲 (75%ile 値-25%ile 値) の 1.5 倍を足した値の範囲内にある最大値、箱外の丸：外れ値

HZA107116 試験の患者背景別の主要評価項目の成績は表 24 のとおりであり、前治療として高用量 ICS の投与を受けていた患者及びベースライン時の FEV₁ の予測値に対する割合が 60%未満の患者を除き、一貫して本剤群で FF 群を上回る改善傾向が認められた。前治療として高用量 ICS の投与を受けていた患者集団の投与 12 週時の FEV₁ 加重平均値 (0~4 時間) のベースラインからの変化量 (中央値) は、本剤群で FF 群を上回る改善傾向が認められていることを踏まえると、当該集団に対する本剤の有効性が否定されるものではないと考えている。また、ベースライン時の FEV₁ の予測値に対する割合が 60%未満の患者において、本剤群で FF 群を上回る改善傾向が認められなかった要因として、被験者数が限られていたことによる偶発的な結果である可能性が考えられた。小児気管支喘息患者での呼吸機能を FEV₁ よりも正確に反映するとされる FEV₁/FVC の割合 (JPGL2023) 別の成績では一貫して本剤群で FF 群を上回る改善傾向が認められていることから (表 24)、ベースライン時の呼吸機能の程度にかかわらず、本剤の有効性は期待できると考えられる。

表 24 患者背景別の主要評価項目の成績 (HZA107116 試験、mITT 集団、OC)

患者背景		評価項目	本剤群	FF 群
年齢	5 歳以上 12 歳未満	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	1.761±0.498 (288)	1.712±0.483 (289)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.341±0.297 (285) 0.298 [-0.26, 1.80] (285)	0.288±0.309 (287) 0.238 [-0.44, 1.73] (287)
	12 歳以上 18 歳未満	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.939±0.675 (107)	2.744±0.611 (106)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.569±0.514 (107) 0.506 [-0.88, 3.09] (107)	0.426±0.429 (106) 0.383 [-0.32, 2.08] (106)
前治療	低用量 ICS	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	1.940±0.754 (115)	1.822±0.559 (105)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.389±0.389 (114) 0.307 [-0.12, 3.09] (114)	0.327±0.338 (105) 0.276 [-0.32, 1.73] (105)
	中用量 ICS	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.097±0.711 (164)	1.924±0.696 (173)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.431±0.381 (164) 0.389 [-0.88, 1.80] (164)	0.274±0.311 (173) 0.223 [-0.44, 1.26] (173)
	高用量 ICS	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.187±0.846 (102)	2.268±0.735 (98)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.395±0.393 (100) 0.338 [-0.63, 1.94] (100)	0.410±0.411 (96) 0.321 [-0.24, 2.08] (96)
ベースライン時の FEV ₁ の予測 値に対する割合	80%以上	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.111±0.753 (168)	1.953±0.580 (160)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.282±0.295 (168) 0.274 [-0.88, 1.47] (168)	0.152±0.207 (160) 0.144 [-0.44, 0.91] (160)
	60%以上 80%未満	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.086±0.739 (189)	2.014±0.764 (189)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.468±0.377 (189) 0.415 [-0.26, 1.94] (189)	0.381±0.328 (189) 0.351 [-0.29, 1.73] (189)
	60%未満	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	1.915±0.908 (35)	2.033±0.760 (44)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.628±0.562 (35) 0.490 [-0.04, 3.09] (35)	0.716±0.458 (44) 0.674 [0.00, 2.08] (44)
ベースライン時の FEV ₁ /FVC の 割合	80%以上	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.020±0.713 (162)	1.968±0.709 (157)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.370±0.386 (162) 0.314 [-0.88, 1.68] (162)	0.349±0.367 (157) 0.265 [-0.32, 2.08] (157)
	75%以上 80%未満	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.143±0.720 (74)	1.937±0.655 (98)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.364±0.332 (74) 0.298 [-0.51, 1.20] (74)	0.283±0.362 (98) 0.183 [-0.23, 1.68] (98)
	75%未満	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.115±0.827 (156)	2.056±0.702 (138)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.455±0.395 (156) 0.399 [-0.26, 3.09] (156)	0.328±0.321 (138) 0.301 [-0.44, 1.41] (138)
スクリーニング 前 12 カ月の 喘息増悪回数	0 回	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.094±0.789 (303)	1.976±0.700 (309)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.420±0.396 (301) 0.367 [-0.88, 3.09] (301)	0.338±0.353 (308) 0.269 [-0.32, 2.08] (308)
	1 回以上	投与 12 週時の FEV ₁ 加重平均値 (0~4 時間) (L)	2.034±0.661 (92)	2.035±0.669 (86)
		ベースラインからの変化量 (L)	0.346±0.327 (91) 0.294 [-0.51, 1.47] (91)	0.278±0.340 (85) 0.187 [-0.44, 1.23] (85)

FEV₁ 加重平均値：平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：上段（平均値±標準偏差）、下段（中央値 [範囲]）

低用量 ICS：総 1 日用量 FP 100 µg 以下相当、中用量 ICS：総 1 日用量 FP 100 µg 超 200 µg 以下相当、高用量 ICS：総 1 日用量 FP 200 µg 超 250 µg 以下相当 (228 例中、総 1 日用量 FP 換算で 250 µg 超は本剤群 5 例、FF 群 4 例のみ)

また、HZA107116 試験における各有効性評価項目の結果は表 25 のとおりであり、呼吸機能に関連する評価項目では一貫して本剤投与により FF を上回る改善傾向が認められ、一部の臨床症状に関連する評価項目は本剤群と FF 群で同程度の成績であったものの、明らかな要因は特定できなかった。小児及び青年期の気管支喘息患者を対象とした臨床試験のメタ解析では、ICS 単独使用とそれと同等量の ICS を含む ICS/LABA 配合剤との比較において、LABA の上乗せにより呼吸機能は改善した一方、喘息症状スコアの変化量等の評価項目では統計的に有意な群間差は認められなかったとの報告 (Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; 11: CD007949) があることから、小児気管支喘息患者では臨床症状の改善において ICS に対する VI の上乗せ効果を示すことが難しかった可能性が考えられる。

しかしながら、成人と小児で気管支喘息の疾患特性は類似しており、成人及び 12 歳以上の外国人小児の気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (HZA106827 試験) において、臨床症状に関連する評価項目で FF に対する VI の上乗せ効果が認められていること (平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照) を踏まえると、小児気管支喘息患者においても本剤投与に

より FF を上回る臨床症状の改善効果が期待できると考えられる。

表 25 有効性の副次評価項目の成績 (HZA107116 試験、mITT 集団、OC)

		FF/VI 群	FF 群
治療期 (1~12 週) における 24 時間救済薬未使用日数の割合 (%)	ベースライン	28.3±37.7 (450)	27.7±36.7 (443)
	治療期 (1~12 週)	54.2±40.0 (451)	53.8±39.4 (442)
	ベースラインからの変化量	26.1±33.8 (450)	26.1±36.6 (442)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{a)}	-0.6 [-4.8, 3.5]	
治療期 (1~12 週) における 24 時間無症状日数の割合 (%)	ベースライン	13.0±23.5 (450)	14.7±26.6 (443)
	治療期間 (1~12 週)	38.6±37.0 (451)	39.5±35.9 (442)
	ベースラインからの変化量	25.7±32.7 (450)	24.9±34.7 (442)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{a)}	-0.3 [-4.4, 3.9]	
朝の FEV ₁ (L)	ベースライン	1.661±0.606 (446)	1.643±0.580 (441)
	投与 12 週時	1.975±0.735 (418)	1.930±0.677 (410)
	ベースラインからの変化量	0.312±0.387 (415)	0.275±0.353 (408)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{b)}	0.035 [-0.010, 0.081]	
治療期 (1~12 週) における 朝の PEF (L/min)	ベースライン	226.6±88.2 (450)	224.2±88.5 (443)
	治療期間 (1~12 週)	241.3±90.8 (451)	233.5±86.6 (442)
	ベースラインからの変化量	14.8±39.8 (450)	9.1±39.0 (442)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{a)}	6.3 [1.5, 11.0]	
治療期 (1~12 週) における 夜の PEF (L/min)	ベースライン	236.3±90.1 (450)	235.4±89.1 (443)
	治療期間 (1~12 週)	253.0±92.3 (451)	244.0±87.7 (442)
	ベースラインからの変化量	16.7±39.5 (450)	8.4±39.0 (442)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{a)}	8.2 [3.5, 12.9]	
ACQ-5 スコア	ベースライン	1.90±0.82 (435)	1.80±0.78 (432)
	投与 24 週時	0.69±0.69 (395)	0.69±0.72 (379)
	ベースラインからの変化量	-1.21±0.94 (383)	-1.09±0.98 (373)
	FF 群との群間差 [95%CI] ^{b)}	0.00 [-0.09, 0.10]	

平均値±標準偏差

a) ベースライン、地域、年齢、性別及び投与群を共変量とした共分散分析モデル

b) ベースライン、地域、年齢、性別、投与群、来院、来院とベースラインの交互作用及び来院と治療群の交互作用を共変量として、時点間の共分散構造として無構造を仮定した MMRM

機構は、以下のように考える。

HZA107116 試験では、主要評価項目である投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) において FF に対する本剤の優越性が検証され、患者背景別の部分集団解析においても、本剤の有効性が明らかに期待できない患者集団は見出されていない。また、副次評価項目に関して、呼吸機能に関する評価項目では一貫して本剤群で FF 群を上回る改善傾向が認められている。一部の臨床症状に関連する評価項目では本剤群と FF 群で同程度の成績が得られているものの、HZA106827 試験成績等から臨床症状に対する改善効果も期待できるとの申請者の説明は理解可能である。以上より、本剤の小児気管支喘息患者に対する有効性は期待できると判断した。

また、HZA107116 試験の日本人部分集団では、主要評価項目である投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) について、共分散分析モデルの結果、本剤群で FF 群を上回る改善結果は認められなかったものの、当該結果は、日本人被験者数の少なさに加えて、大きな悪化を示した本剤群 1 例の結果の影響を受けたことによるものであるとの申請者の説明は一定程度、理解可能である。その上で、投与 12 週時の FEV₁ の加重平均値 (0~4 時間) のベースラインからの変化量の分布は全体集団と日本人部分集団で同様の傾向が認められていることも踏まえると、本剤の日本人小児気管支喘息患者に対する有効性も期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、小児気管支喘息患者における本剤の安全性について、国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）及び成人気管支喘息患者を対象とした国内外の臨床試験の併合データ（成人併合集団）の成績等に基づき、以下のように説明している。

5 歳以上 18 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした HZA107116 試験及び成人併合集団における本剤の安全性の概要は表 26 のとおりであった。HZA107116 試験では、本剤群と FF 群における有害事象の発現割合に明らかな違いは認められず、また、レルベア 50 が投与された 5 歳以上 12 歳未満の集団と、レルベア 100 が投与された 12 歳以上 18 歳未満の集団における有害事象の発現割合にも大きな差異はみられなかった。加えて、試験規模が異なることから結果解釈には注意が必要ではあるが、5 歳以上の小児気管支喘息患者と成人気管支喘息患者に本剤を投与したときの有害事象の発現割合にも明らかな違いは認められなかった。

注目すべき有害事象の発現状況は表 27 及び表 28 のとおりであり、小児気管支喘息患者では、肺炎を含む ICS に関連する有害事象が本剤群と FF 群の双方で認められた。また、過敏症及び血糖値関連事象の発現割合が FF 群と比較して本剤群で高い傾向が認められたものの、過敏症の多くはアレルギー性鼻炎²⁶⁾であり、アレルギー性鼻炎はいずれも治験薬との因果関係が否定されており、血糖値関連事象については、成人気管支喘息患者における発現状況と大きな違いは認められなかった。過敏症及び血糖値関連事象以外の事象については、本剤群と FF 群で発現傾向に大きな違いは認められておらず、副腎抑制関連事象、眼障害、小児の成長遅延、低カリウム血症関連事象及び振戦はいずれの投与群でも認められなかった。

全体として、小児気管支喘息患者と成人気管支喘息患者の安全性プロファイルは概ね類似しており、小児気管支喘息患者において新たな安全性上の懸念は認められなかった。

また、HZA107116 試験に組み入れられた日本人被験者数は限られているものの、全体集団と日本人部分集団における本剤投与時の安全性プロファイルに明らかな違いは示唆されなかった。

²⁶⁾ HZA107116 試験におけるアレルギー性鼻炎の発現例数は以下のとおりである。なお、日本人部分集団ではアレルギー性鼻炎の発現は認められなかった。

レルベア 50 投与例：14 例、FF 50 µg 投与例：4 例、レルベア 100 投与例：5 例、FF 100 µg 投与例：2 例

表 26 安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象患者	小児集団（HZA107116 試験）				成人併合集団 ^{a)}	
投与例	レルベア 50	FF 50 µg	レルベア 100	FF 100 µg	レルベア 100	レルベア 200
全体集団						
例数	337	332	114	111	1,210	197
総曝露期間（人・年）	153	149	51	50	1,065	84
有害事象	130 (38.6) 113	121 (36.4) 104	50 (43.9) 139	42 (37.8) 103	695 (57.4) 127	92 (46.7) 159
重篤な有害事象	4 (1.2) 3	4 (1.2) 3	1 (0.9) 2	1 (0.9) 2	41 (3.4) 4	6 (3.0) 7
投与中止に至った有害事象	2 (0.6) 1	1 (0.3) 1	1 (0.9) 2	0	18 (1.5) 2	7 (3.6) 8
副作用	4 (1.2) 3	4 (1.2) 3	2 (1.8) 4	0	83 (6.9) 8	17 (8.6) 21
死亡	0	0	0	0	1 (0.1) 0	0
日本人部分集団						
例数	10	11	5	5	47	14
総曝露期間（人・年）	5	5	2	2	35	6
有害事象	8 (80.0) 291	7 (63.6) 289	1 (20.0) 44	2 (40.0) 137	37 (78.7) 293	9 (64.3) 273
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (2.1) 3	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	3 (6.4) 9	1 (7.1) 18
副作用	0	0	0	0	4 (8.5) 12	3 (21.4) 66
死亡	0	0	0	0	0	0

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

a) 日本人及び韓国人を含む成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験 3 試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験及び HZA106837 試験）併合データ

b) 初回イベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

表 27 注目すべき有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

対象患者	小児集団（HZA107116 試験）				成人併合集団 ^{a)}	
投与例	レルベア 50	FF 50 µg	レルベア 100	FF 100 µg	レルベア 100	レルベア 200
例数	337	332	114	111	1,210	197
総曝露期間（人・年）	153	149	51	50	1,065	84
ICS 関連						
感染症および寄生虫症（SOC）	106 (31.5) 86	94 (28.3) 76	37 (32.5) 92	27 (24.3) 61	497 (41.1) 68	59 (29.9) 87
うち重篤な事象	2 (0.6) 1	1 (0.3) 1	0	1 (0.9) 2	13 (1.1) 1	1 (0.5) 1
感染性肺炎	0 ^{b)}	3 (0.9) 2	0	1 (0.9) 2	11 (0.9) 1	1 (0.5) 1
うち肺炎（PT）	0 ^{b)}	2 (0.6) 1	0	1 (0.9) 2	11 (0.9) 1	1 (0.5) 1
感染性肺炎を除く下気道感染	5 (1.5) 3	5 (1.5) 3	3 (2.6) 6	3 (2.7) 6	69 (5.7) 7	7 (3.6) 8
副腎抑制関連事象	0	0	0	0	0	1 (0.5) 1
骨密度の減少及び関連した骨折	2 (0.6) 1	0	2 (1.8) 4	1 (0.9) 2	13 (1.1) 1	2 (1.0) 2
眼障害	0	0	0	0	6 (0.5) 1	1 (0.5) 1
局所性ステロイド作用	2 (0.6) 1	3 (0.9) 2	1 (0.9) 2	1 (0.9) 2	96 (7.9) 10	19 (9.6) 24
うち口腔カンジダ症（PT）	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1	0	0	12 (1.0) 1	4 (2.0) 5
うち発声障害（PT）	0	2 (0.6) 1	1 (0.9) 2	0	29 (2.4) 3	6 (3.0) 7
小児の成長遅延	0	0	0	0	0	0
LABA 関連						
心血管系事象	1 (0.3) 1	2 (0.6) 1	0	0	63 (5.2) 6	4 (2.0) 5
血糖値関連事象	2 (0.6) 1	0	1 (0.9) 2	0	11 (0.9) 1	2 (1.0) 2
低カリウム血症関連事象	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (0.1) 0	0
その他						
過敏症	18 (5.3) 12	9 (2.7) 6	5 (4.4) 10	4 (3.6) 8	74 (6.1) 7	5 (2.5) 6
うち重篤な事象	0	0	0	0	1 (0.1) 0	0
喘息／気管支痙攣	3 (0.9) 2	5 (1.5) 3	1 (0.9) 2	0	11 (0.9) 1	0

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

a) 日本人及び韓国人を含む成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験 3 試験（HZA106827 試験、HZA106829 及び HZA106837 試験）併合データ

b) 投与期間終了後に本剤群（レルベア 50 投与例）で肺炎 1 例が認められた。

c) 初回イベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

表 28 注目すべき有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

対象患者	小児集団（HZA107116 試験）				成人併合集団 ^{a)}	
投与例	レルベア 50	FF 50 µg	レルベア 100	FF 100 µg	レルベア 100	レルベア 200
例数	10	11	5	5	47	14
総曝露期間（人・年）	5	5	2	2	35	6
ICS 関連						
感染症および寄生虫症（SOC）	7 (70.0) 210	5 (45.5) 154	1 (20.0) 44	2 (40.0) 137	29 (61.7) 170	9 (64.3) 241
うち重篤な事象	0	0	0	0	0	0
感染性肺炎	0	1 (9.1) 21	0	0	2 (4.3) 6	0
うち肺炎（PT）	0	0	0	0	2 (4.3) 6	0
感染性肺炎を除く下気道感染	0	0	0	0	4 (8.5) 12	0
副腎抑制関連事象	0	0	0	0	0	1 (7.1) 18
骨密度の減少及び関連した骨折	0	0	0	0	1 (2.1) 3	0
眼障害	0	0	0	0	0	0
局所性ステロイド作用	1 (10.0) 23	1 (9.1) 21	0	0	8 (17.0) 25	3 (21.4) 66
うち口腔カンジダ症（PT）	0	0	0	0	1 (2.1) 3	1 (7.1) 19
うち発声障害（PT）	0	0	0	0	2 (4.3) 6	1 (7.1) 19
小児の成長遅延	0	0	0	0	0	0
LABA 関連						
心血管系事象	0	0	0	0	2 (4.3) 6	0
血糖値関連事象	0	0	0	0	1 (2.1) 3	0
低カリウム血症関連事象	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0
その他						
過敏症	0	2 (18.2) 43	0	0	6 (12.8) 18	0
うち重篤な事象	0	0	0	0	0	0
喘息／気管支痙攣	0	1 (9.1) 22	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 日本人及び韓国人を含む成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験 3 試験（HZA106827 試験、HZA106829 及び HZA106837 試験）併合データ

b) 初回イベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

さらに、FF による小児の成長や副腎皮質機能への影響に関して以下の検討を行った結果、臨床上問題となるような影響は示唆されなかった。しかしながら、これらのリスクは否定できないことから、既承認の成人と同様に FF による全身性の作用の発現には注意が必要であり、小児及び青年期の気管支喘息患者に本剤を投与する際には発育や成長を定期的にモニタリングするとともに、治療期間中及び治療中止後に副腎皮質ステロイドに関連する全身性の作用が認められた場合には、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）抑制の徴候もモニタリングすることが重要と考えている。

- ・ 5 歳以上 9 歳未満（女性の場合は 5 歳以上 8 歳未満）の小児気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（HZA114971 試験）において、FF 50 µg 又はプラセボを 1 年間 QD 吸入投与したときの成長速度（身長）への影響が検討された。主要評価項目とされた治療期間中の成長速度について、モデルで調整した成長速度の最小二乗平均値の群間差（FF 群－プラセボ群）[95%CI] は、 $-0.160 [-0.462, 0.142]$ cm/年であり、思春期前の小児の成長速度に対する FF の明らかな影響は認められなかった。
- ・ 5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（HZA107118 試験）において、FF 50 µg 又はプラセボを 6 週間 QD 吸入投与したときの HPA-axis に対する影響が検討された。

主要評価項目とされた治療期間終了時の 24 時間血清中コルチゾールの加重平均値（ベースラインとの比）のプラセボ群に対する本剤群の比（本剤群/プラセボ群） [95%CI] は 0.93 [0.81, 1.06] であり、FF による副腎皮質機能抑制を示唆するコルチゾールの変化は認められなかった。

以上より、5 歳以上の小児気管支喘息における本剤の安全性について、既承認の成人気管支喘息患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな懸念は示唆されていないと考えている。

機構は、以下のように考える。

5歳以上の小児気管支喘息患者における本剤の安全性について、既承認の成人気管支喘息患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな安全性の懸念は示唆されておらず、5歳以上の小児気管支喘息患者における本剤の安全性は許容可能である。したがって、小児気管支喘息患者においても、成人気管支喘息患者と同様の安全対策を引き続き実施し、成人気管支喘息患者で報告されている既知の副作用の発現に留意が必要である。また、小児適応の追加に当たり、全身性ステロイド剤より可能性は低いと考えられるものの、ICSを特に長期間、大量に投与する場合の成長遅延に関して、他のICS等と同様、添付文書にて身長等の観察に係る注意喚起を行う必要があると判断した。

また、日本人小児気管支喘息患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後の調査等において、日本人小児気管支喘息患者に対する本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが適切である（7.R.6参照）。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、小児気管支喘息患者における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

小児気管支喘息治療の目標達成に向けた長期管理は、治療ステップに従った薬物治療が推奨され、ICS を基本としてコントロールが不十分な場合に LABA 等をはじめとした他の薬剤を追加する。低用量、中用量及び高用量 ICS はそれぞれ治療ステップ 2、3 及び 4 における基本治療とされる（JPGL2023）。

国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）では、ICS（1 日総投与量が FP 250 µg 以下又は同等量）でコントロール不良な小児気管支喘息患者が対象とされ、治療ステップ 2、3 及び 4 に相当する患者が組み入れられたと考えられる。HZA107116 試験成績（7.R.2 参照、表 24）から、本剤は、低用量から高用量の ICS でコントロール不良な小児気管支喘息患者で ICS/LABA 配合剤による治療が必要な患者に対して使用する長期管理薬、すなわちステップ 3 又は 4 の基本治療（低用量 ICS/LABA 又は中用量 ICS/LABA）に加えて、ステップ 4 の追加治療（高用量 ICS/LABA）に用いることができる薬剤と考えている。

本剤導入後も、JPGL2023 の治療指針に従って、本剤が導入された治療ステップに応じてステップアップ/ステップダウンが行われることが適切と考えており、治療ステップ 3 及び 4 の基本治療又はステップ 4 の追加治療として本剤の使用を開始し、喘息症状のコントロールが良好と判断された場合、それぞれ治療ステップ 2（低用量 ICS 又は LTRA）、ステップ 3（中用量 ICS 又は低用量 ICS/LABA）又はステップ 4 の基本治療（高用量 ICS 又は中用量 ICS/LABA）へのステップダウンが想定される。本剤と同一の ICS かつ同一の吸入器である FF 単剤の小児気管支喘息患者に対する吸入製剤は本邦では開発していないものの、JPGL2023 に従って、他の ICS 製剤や本剤の使用開始前に用いていた ICS 製剤等の抗炎症薬への切替えを行い、吸入器の変更が生じる場合にも、適切な吸入指導や吸入補助具を使用することで、

治療薬の切替えに関して臨床使用上の問題は生じないと考えている。

機構は、以下のように考える。

HZA107116 試験の対象患者は、ICS（1 日総投与量が FP 250 µg 以下又は同等量）でコントロール不良な小児気管支喘息患者とされ、当該対象集団は低用量から中用量の ICS（すなわちステップ 2 又は 3）でコントロール不良な小児気管支喘息患者を反映しているものと考えられる。したがって、HZA107116 試験成績から、本剤は、低用量から中用量の ICS でコントロール不良な小児気管支喘息患者で ICS/LABA 配合剤による治療が必要な患者に対して使用する長期管理薬、すなわちステップ 3 又は 4 の基本治療（低用量 ICS/LABA 又は中用量 ICS/LABA）における選択肢の 1 つとなり得ると考える。当該試験成績から、本剤がステップ 4 の追加治療（高用量 ICS/LABA）に位置付けられるか否かは専門協議の議論も踏まえて判断したい。

また、本邦では、小児気管支喘息患者に対する FF 単剤の既承認吸入製剤が存在しない点については、本剤からのステップダウン時の ICS 変更に伴う新規の副作用発現に注意を要することや、吸入器変更に伴う服薬アドヒアランスの低下が懸念されることを踏まえると、本来は同一吸入器の FF 単剤の吸入製剤が開発されることが望ましい。しかしながら、本剤導入後も JPGL2023 の治療指針に基づいて行うことで、小児における気管支喘息の長期管理に大きな支障を生じないとする申請者の説明は一定程度理解できるが、医療現場への適切な情報提供の必要性等については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討から、国際共同第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）で設定された用法・用量で 5 歳以上の小児気管支喘息患者に対する本剤の有効性が確認され、安全性は許容可能であることを踏まえ、本剤の 5 歳以上の小児気管支喘息患者における用法・用量を以下のように設定することは可能と判断した。

<用法・用量>

通常、12 歳以上の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

なお、レルベア 100 及びレルベア 50 では同一の申請用法・用量が設定されているが、レルベア 100 は 12 歳以上の小児に対してのみ、レルベア 50 は 5 歳以上 12 歳未満の小児に対してのみ使用される剤形となることから、それぞれ使用される年齢の小児に係る用法・用法のみを設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

小児気管支喘息患者における安全性について、既承認の成人気管支喘息患者の安全性プロファイルと

比較して、現時点で新たな懸念は認められていないと考えるものの、臨床試験における日本人被験者数が限られていることから、小児気管支喘息患者に本剤又は FF を投与したときの臨床試験における有害事象の発現状況等を考慮し、本剤投与により発現が認められた肺炎に着目し、本剤以外の ICS/LABA（配合剤又は併用投与）を対照に肺炎の発現状況を比較する本剤の製造販売後データベース調査を実施することとした。

機構は、日本人小児気管支喘息患者における本剤の投与経験は限られており、本剤使用実態下における安全性等を製造販売後の調査等において検討するとの申請者の対応は適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、申請者は一部の治験実施医療機関から得られたデータを含む承認申請資料（CTD 5.3.5.1 [HZA107116]）について、申請資料の信頼性の基準を満たさない可能性がある旨を説明した。当該施設の症例のデータについては、信頼性の担保が困難であることから、提出された承認申請資料から該当するデータを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1 [HZA107116]）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外する等の措置を講じた上で、審査を行うことが適切であると機構は判断した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

治験実施医療機関

治験責任医師は、実施医療機関が治験の実施に係る業務の一部を委託していた治験施設支援機関に所属する治験協力者に、呼吸機能検査、症例報告書の作成等及び治験参加・継続に関する文書による説明と同意の取得を不適切に行わせていた。また、治験責任医師は、自らが治験参加・継続に関する文書による説明を実施していなかったにもかかわらず、同意文書に日付の記載及び署名を行っていた。治験責任医師は GCP で定める基準を熟知し、これを遵守しているとは言い難く、治験分担医師及び治験協力者の業務を適切に指導及び監督できているとは言い難い状況であった。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 5 歳以上の小児気管支喘息に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 5 歳以上の小児気管支喘息患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、製造販売後の調

査等において、使用実態下での日本人小児気管支喘息患者における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法及び評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
ACQ-5 スコア	喘息コントロール状態の評価尺度であり、喘息症状（5 項目）に関する質問に対する患者による評価（各項目 0～6 点）の平均値（スコアは範囲 0～6：低値ほどコントロール良好）
FEV ₁	努力肺活量測定のための最初の 1 秒間の呼出肺気量（1 秒量）
FEV ₁ 加重平均値（0～4 時間）	治験薬投与前並びに投与後 30、60、120、180 及び 240 分の FEV ₁ の加重平均値
喘息増悪	全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁剤又は注射剤）の 3 日間以上の使用、持続性（デポ型）のステロイド薬の単回注射、又は全身性ステロイド薬による治療のための入院若しくは救急受診を必要とする気管支喘息の悪化

また、7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
過敏症	PT：後天性 C1 インヒビター欠損、急性汎発性発疹性膿疱症、投与に伴う反応、投与部位皮膚炎、投与部位湿疹、投与部位過敏反応、投与部位発疹、投与部位リコール反応、投与部位蕁麻疹、投与部位血管炎、アレルギー性気管支炎、アレルギー性大腸炎、アレルギー性咳嗽、アレルギー性膀胱炎、アレルギー性好酸球増加症、アレルギー性胃腸炎、アレルギー性肝炎、アレルギー性角膜炎、アレルギー性リンパ管炎、アレルギー性浮腫、アレルギー性外耳炎、アレルギー性中耳炎、アレルギー性咽頭炎、賦形剤アレルギー反応、アレルギー性呼吸器疾患、アレルギー性呼吸器症状、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性口内炎、アレルギー性輸血反応、アレルギー警告皮膚テスト陽性、アレルギー検査陽性、免疫グロブリン療法アレルギー、縫合糸アレルギー、ワクチンアレルギー、肛門湿疹、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー治療、血管浮腫、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、抗アレルギー療法、抗筋内抗体陽性、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位過敏反応、適用部位発疹、適用部位リコール反応、適用部位蕁麻疹、適用部位血管炎、アレルギー性関節炎、アスピリン増悪呼吸器疾患、アトピー咳嗽、アトピー、アレルギー性眼瞼炎、血中免疫グロブリン E 異常、血中免疫グロブリン E 増加、臭素疹、気管支痙攣、水疱性出血性皮膚症、カテーテル留置部位皮膚炎、カテーテル留置部位湿疹、カテーテル留置部位過敏反応、カテーテル留置部位発疹、カテーテル留置部位蕁麻疹、カテーテル留置部位血管炎、慢性好酸球性副鼻腔炎、慢性肥厚性好酸球性副鼻腔炎、循環虚脱、口周囲浮腫、口周囲腫脹、結膜浮腫、アレルギー性結膜炎、接触性口内炎、造影剤アレルギー、造影剤反応、角膜浮腫、交差感受性反応、皮膚血管炎、デニール・モルガン皰瘻、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、接触皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、感染性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、医療機器アレルギー、透析膜反応、血液分布異常性ショック、使用製品に対する記録された過敏症、薬疹、薬物過敏症、薬剤誘発試験、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、湿疹、乳児湿疹、貨幣状湿疹、種痘性湿疹、小水疱性湿疹、湿潤性湿疹、アレルギー性脳炎、アレルギー性脳症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、表皮壊死、表皮融解、表皮水疱症、喉頭蓋浮腫、多形紅斑、結節性紅斑、剥脱性発疹、眼のアレルギー、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、固定疹、汎発性水疱性固定薬疹、巨大乳頭結膜炎、歯肉浮腫、歯肉腫脹、グライヒ症候群、出血性蕁麻疹、手皮膚炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、ヘパリン起因性血小板減少症、遺伝性血管浮腫、C1 エステラーゼインヒビター欠損を伴う遺伝性血管浮腫、正常 C1 エステラーゼインヒビターを伴う遺伝性血管浮腫、過敏症、過敏性心筋症、過敏性肺臓炎、過敏性血管炎、特発性血管浮腫、特発性蕁麻疹、注射直後反応、免疫性血小板減少症、免疫寛容誘導、埋込み部位皮膚炎、埋込み部位過敏反応、埋込み部位発疹、埋込み部位蕁麻疹、切開部位皮膚炎、切開部位発疹、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応、注入部位皮膚炎、注入部位湿疹、注入部位過敏反応、注入部位発疹、注入部位リコール反応、注入部位蕁麻疹、注入部位血管炎、注射に伴う反応、注射部位皮膚炎、注射部位湿疹、注射部位過敏反応、注射部位発疹、注射部位リコール反応、注射部位蕁麻疹、注射部位血管炎、滴下投与部位過敏反応、滴下投与部位発疹、滴下投与部位蕁麻疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、腸管血管浮腫、ヨウ素アレルギー、コーニス症候群、喉頭浮腫、アレルギー性喉頭炎、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、輪部腫脹、口唇浮腫、口唇腫脹、肥満細胞活性化症候群、肥満細胞脱顆粒陽性、医療機器使用部位皮膚炎、医療機器使用部位湿疹、医療機器使用部位過敏反応、医療機器使用部位発疹、医療機器使用部位リコール反応、医療機器使用部位蕁麻疹、口腔腫脹、皮膚粘膜発疹、複合アレルギー、アレルギー性鼻炎、ニコルスキー現象、結節性発疹、栄養補助製品アレルギー、皮膚粘膜眼症候群、眼呼吸器症候群、口腔浮腫、口腔アレルギー症候群、口腔咽頭水疱形成、口腔咽頭浮腫、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、口蓋浮腫、口蓋腫脹、好中球性柵状肉芽腫性皮膚炎、触知可能紫斑病、パテルギー反応、口囲皮膚炎、眼窩周囲浮腫、眼窩周囲腫脹、咽頭浮腫、咽頭腫脹、ポリマーアレルギー、処置によるショック、アレルギー性そう痒症、放射性アレルギー吸着検査陽性、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、新生児発疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、小水疱性皮疹、アゾ染料に対する反応、色素に対する反応、賦形剤に対する反応、食品添加物に対する反応、保存剤に対する反応、レッドマン症候群、アレルギー性鼻炎、SJS-TEN オーバーラップ、強膜浮腫、アレルギー性強膜炎、陰囊皮膚炎、陰囊浮腫、血清病、血清病様反応、ショック、ショック症状、皮膚壊死、皮膚反応、皮膚テスト陽性、日光蕁麻疹、溶剤過敏症、ステイヴンス・ジョンソン症候群、ストーマ部過敏反応、ストーマ部発疹、顔面腫脹、眼瞼腫脹、舌腫脹、対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹、舌浮腫、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、気管浮腫、1 型過敏症、2 型過敏症、3 型免疫複合体型反応、4 型過敏症、蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、慢性蕁麻疹、接触蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、物理的蕁麻疹、色素性蕁麻疹、小水疱性蕁麻疹、蕁麻疹性皮膚炎、蕁麻疹様血管炎、ワクチン接種部位皮膚炎、ワクチン接種部位湿疹、ワク

項目	定義
	チン接種部位皮膚剥脱、ワクチン接種部位過敏反応、ワクチン接種部位発疹、ワクチン接種部位リコール反応、ワクチン接種部位蕁麻疹、ワクチン接種部位血管炎、ワクチン接種部位小水疱、腔潰瘍、血管確保部位皮膚炎、血管確保部位湿疹、血管炎性皮疹、春季カタル、血管穿刺部位発疹、血管穿刺部位小水疱、外陰部湿疹、女性外陰部潰瘍、外陰腔発疹、外陰腔潰瘍、アレルギー性外陰腔炎
眼障害	PT：急性近視、黒内障、一過性黒内障、閉塞隅角緑内障、前眼部血管新生、無水晶体緑内障、濾過胞再建、濾過胞炎、失明、昼盲、一過性失明、片側失明、境界域緑内障、白内障、毛様体手術、結膜濾過胞漏出、瞳孔形成、深前眼房、暗順応遅延、発達緑内障、糖尿病性緑内障、眼電図異常、上強膜静脈圧上昇、落屑緑内障、落屑症候群、眼の変色、眼レーザー手術、眼痛、顔面痛、眼底検査異常、グレア、緑内障、緑内障ドレーナージ装置留置、緑内障薬物療法、緑内障手術、外傷性緑内障、緑内障性毛様体炎発症、緑内障性視神経乳頭萎縮、隅角鏡検査異常、隅角切開、光輪視、眼の知覚過敏、眼圧変動、眼圧上昇、眼圧検査異常、虹彩形成術、虹彩分離、虹彩切開、虹彩萎縮、虹彩変色、虹彩手術、視覚コントラスト感度低下、低輝度条件での最高矯正視力低下、悪性緑内障、前房狭隅角、夜盲、正常眼圧緑内障、眼充血、高眼圧症、開放隅角緑内障、眼動脈閉塞、眼動脈血栓症、眼部液ドレーナージ、眼静脈血栓症、眼底血圧検査異常、視神経乳頭障害、視神経乳頭辺縁不鮮明、視神経乳頭陥凹/乳頭比増加、視神経乳頭陥凹、楕円瞳孔、眼窩周囲痛、視神経乳頭周囲色素沈着、水晶体融解性緑内障、水晶体線維柱帯切除、羞明、色素性緑内障、偽水晶体緑内障、瞳孔ブロック、瞳孔対光反射試験異常、網膜図異常、強膜切開、ザイデル試験陽性、細隙灯試験異常、テノン嚢胞、線維柱帯吸引、線維柱帯切除、線維柱帯形成、ぶどう膜炎性緑内障、ぶどう膜炎-緑内障-前房出血症候群、ビスコカナロストミー、霧視、視力低下、一過性視力低下、視覚誘発電位異常、視野検査異常、視力障害、後天性円錐水晶体、前囊破裂、前囊収縮、無水晶体眼、アトピー性白内障、バイオペティクス眼手術、嚢ブロック症候群、皮質白内障、糖尿病性白内障、核性白内障、白内障手術、白内障手術合併症、嚢下白内障、色視症、後天性色覚異常、眼沈着物、びまん性ぶどう膜メラノサイト増殖症、異常3色覚、異常光視症、眼混濁、術後水晶体のフィブリン沈着、虹彩緊張低下症候群、肝レンズ核変性症、水晶体嚢切開、水晶体密度増加、水晶体変色、水晶体脱臼、水晶体障害、水晶体摘出、水晶体混濁、水晶体手術、水晶体色素沈着、眼幹細胞移植、水晶体嚢切開、後囊血管新生、後囊部混濁、後囊破裂、水晶体後嚢切開、偽水晶体性水疱性角膜症、放射線性白内障、赤色反射異常、眼内レンズ縫着、中毒性前眼部症候群、中毒性白内障
感染性肺炎	PT：放線菌性肺炎感染、急性肺ヒストプラズマ症、非定型マイコバクテリア肺炎、異型肺炎、プラストミセス症、気管支肺炎アスペルギルス症、バークホルデリア・セパシア菌群感染、類鼻疽菌感染、COVID-19肺炎、カンジダ性肺炎、クラミジア感染、慢性肺ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、コロナウイルス性肺炎、塞栓性肺炎、エンテロバクター性肺炎、ヘモフィルス感染、出血性肺炎、ハンタウイルス性肺炎感染、単純ヘルペス性肺炎、ヒストプラズマ症、感染性胸水、肺膿瘍、メタニューモウイルス肺炎、粟粒肺炎、随伴性肺炎、寄生虫性肺炎、胸膜感染、細菌性胸膜感染、細菌性胸膜炎、ウイルス性胸膜炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、肺炎、アシネトバクター性肺炎、アデノウイルス性肺炎、炭疽性肺炎、細菌性肺炎、プラストミセス菌性肺炎、百日咳肺炎、クラミジア性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、大腸菌性肺炎、真菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、蠕虫性肺炎、ヘルペスウイルス肺炎、インフルエンザ性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、レジオネラ菌性肺炎、麻疹性肺炎、モラクセラ菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、壊死性肺炎、パラインフルエンザウイルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、プロテウス性肺炎、シュードモナス性肺炎、RSウイルス肺炎、サルモネラ菌性肺炎、セラチア性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、トキソプラズマ性肺炎、野兔病性肺炎、ウイルス性肺炎、肺ペスト、処置後肺炎、肺エキノコッカス症、肺ムコール症、肺ノカルジア症、肺パラコクシジオイデス症、肺敗血症、肺スポロトリコーシス、肺梅毒、肺トリコスボロン症、肺結核、膿気胸、敗血症性肺塞栓症、結核、結核性胸膜炎、水痘帯状疱疹性肺炎
感染性肺炎を除く下気道感染	PT：アメルバ性肺膿瘍、アスペルギローマ、非定型マイコバクテリア下気道感染、細菌性気管炎、細気管支炎、気管支炎、細菌性気管支炎、真菌性気管支炎、ヘモフィルス性気管支炎、モラクセラ性気管支炎、マイコプラズマ性気管支炎、肺炎球菌性気管支炎、ウイルス性気管支炎、アレルギー性気管支肺炎アスペルギルス症、気管カンジダ症、コクサッキー気管支炎、エンテロバクター性気管支炎、線維素性気管支炎、真菌性気管支炎、単純ヘルペス気管支炎、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、レジオネラ感染、ヘルペス性下気道感染、下気道感染、真菌性下気道感染、ウイルス性下気道感染、細菌性下気道感染、メタニューモウイルス細気管支炎、壊死性細気管支炎、有機塵中毒症候群、パラインフルエンザウイルス気管支炎、シュードモナス性気管支炎、呼吸器モニリア症、RSウイルス気管支炎、RSウイルス細気管支炎、クラミジア性気道感染、細菌性気道感染、鼻気管炎、副鼻腔気管支炎、レンサ球菌性気管支炎、気管炎、閉塞性気管炎、気管気管支炎、マイコプラズマ性気管気管支炎、ウイルス性気管気管支炎、ウイルス性気管支炎
局所ステロイド作 用	PT：カンジダ感染、カンジダ検査陽性、気管カンジダ症、義歯性口内炎、咽喉乾燥、発声障害、真菌性咽頭炎、喉頭不快感、粘膜皮膚カンジダ症、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、口腔粘膜萎縮、口腔粘膜びらん、口腔粘膜変色、中咽頭カンジダ症、口腔咽頭変色、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、真菌性口腔咽頭炎、口内炎、咽喉刺激感、舌苔、真菌性扁桃炎
血糖値関連事象	PT：異常体重減少、異常体重増加、アシドーシス、後天性脂肪萎縮性糖尿病、意識変容状態、抗GAD抗体陽性、抗IA2抗体陽性、抗インスリン抗体増加、抗インスリン抗体陽性、抗インスリン受容体抗体増加、抗インスリン受容体抗体陽性、抗膵島細胞抗体陽性、抗亜鉛輸送体8抗体陽性、血中1,5-アンヒドログルシトール減少、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖変動、血中ブドウ糖増加、血中インスリン異常、血中インスリン減少、血中乳酸増加、血液浸透圧上昇、血中トリグリセリド増加、ボディ・マス・インデックス減少、ボディ・マス・インデックス増加、二酸化炭素結合能異常、二酸化炭素結合能減少、中心性肥満、昏睡、持続血糖モニタリング、脱水、意識レベルの低下、糖尿病を合併する妊娠、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧をとまう糖尿病、糖尿病性動脈炎、糖尿病性昏睡、糖尿病性冠微小血管症、糖尿病性肝障害、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトosis、糖尿病性代謝代償不全、糖尿病創傷、糖尿病性過食症、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、フルクトサミン増加、劇症1型糖尿病、妊娠糖尿病、耐糖能低下、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、ブドウ糖負荷試験異常、尿中ブドウ糖陽性、グリコアルブミン増加、糖尿、妊娠糖尿、グリコヘモグロビン増加、肝性糖尿病、空腹、高コレステロール血症、高血糖、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、高血糖性痙攣、高血糖性意識消失、高乳酸血症、高脂血症、高浸透圧状態、過食、高トリグリセリド血症、低血糖、低インスリン血症、低インスリン症、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン分泌障害、食欲亢進、インスリン必要量の増加、耐糖能境界型、インスリン自己免疫症候群、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性糖尿病、インスリン療法、インスリン耐性試験異常、インスリン必要2型糖尿病、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトosis、ケトosis傾向糖尿病、乳酸アシドーシス、成人潜在性自己免疫性糖尿病、脂質増加、意識消失、難聴を伴う母系遺伝糖尿病、代謝性アシドーシス、代謝症候群、単一遺伝子性糖尿病、新生児糖尿病、新生児高血糖、移植後発症糖尿病、肥満、過体重、臍性糖尿病、多飲症、多尿、刺激反応遅滞、ステロイド糖尿病、口渇、1型糖尿病、2型糖尿病、3

項目	定義
	型糖尿病、過少体重、刺激無反応、尿中ブドウ糖/クレアチニン比異常、尿中ブドウ糖/クレアチニン比減少、尿中ブドウ糖/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、体重減少、体重増加、ウォルフラム症候群
骨密度の減少及び関連した骨折	PT：寛骨臼骨折、足関節部骨折、非定型大腿骨骨折、非定型骨折、剥離骨折、身長異常、正常値を下回る身長、身長減少、骨脱灰、骨ミネラル喪失、骨密度異常、骨密度減少、骨障害、骨形成低下、骨形成試験異常、骨の分断化、骨喪失、骨髄浮腫症候群、生化学的骨代謝マーカー上昇、骨代謝障害、骨吸収試験異常、C-テロペプチド増加、手根骨切除、頸椎骨折、チャンス骨折、鎖骨骨折、閉鎖骨折徒手整復、粉碎骨折、複雑骨折、圧迫骨折、頭蓋顔面骨折、変性骨疾患、尿中デオキシピリジノリン増加、骨端骨折、骨折外固定、顔面骨骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、足骨折、前腕骨折、骨折、骨折の遷延治癒、転位骨折、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、骨折整復、骨折治療、尾骨骨折、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節形成、股関節部骨折、股関節手術、上腕骨骨折、腸骨肋骨摩擦症候群、腸骨骨折、嵌入骨折、骨折内固定、脊椎内固定、顎の骨折、後側弯症、脊柱後弯症、四肢骨折、下肢骨折、腰椎骨折、メゾヌーブ骨折、多発骨折、尿中 N-テロペプチド増加、神経原性骨折、開放骨折、骨折観血的整復、脊椎骨折観血的整復、骨-髄膜瘻孔、オステオカルシン減少、オステオカルシン増加、骨軟骨骨折、骨壊死、顎骨壊死、骨減少症、骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、骨粗鬆症予防、骨粗鬆症性骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、病的骨折予防、骨盤骨折、人工関節周囲骨折、外傷後骨粗鬆症、尿中ピリジノリン増加、橈骨骨折、骨吸収亢進、肋骨骨折、仙腸関節骨折、仙腸骨固定、肩甲骨骨折、老人性骨粗鬆症、血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド減少、低身長、骨格損傷、頭蓋骨骨折、頭蓋底骨折、脊椎圧迫骨折、脊柱変形、脊柱平坦化、脊椎骨折、脊椎癒合部骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、軟骨下機能不全骨折、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ減少、胸椎骨折、脛骨骨折、隆起骨折、外傷性骨折、尺骨骨折、上肢骨折、椎体置換、楔状椎、椎体形成術、手首関節骨折、手首手術
小児の成長遅延	PT：身長異常、正常値を下回る身長、身長減少、成長障害、成長不全、成長遅延
心血管系事象	PT：促進型心室固有調律、心臓副伝導路、アダムス・ストークス症候群、死戦調律、房室興奮の異常、不整脈、上室性不整脈、不整脈ストーム、心房内伝導時間遅延、心房補充調律、心房細動、心房粗動、心房副収縮、心房頻脈、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、房室伝導時間短縮、房室解離、房室結節機能不全、BRASH 症候群、ベツォルト・ヤーリッシュ反射、二束ブロック、徐脈性不整脈、徐脈、ブルガダ症候群、脚ブロック、両側性脚ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、心停止、心臓死、心細動、心粗動、心電図テレメトリー異常、心肺停止、中枢性徐脈、脳心臓症候群、変時性応答不全、伝導障害、先天性上室頻拍、心室内伝導障害、心電図 P 波逆転、早期再分極症候群、心電図異常 P 波、心電図 PR 延長、心電図 PR 短縮、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 延長、心電図 RR 間隔延長、心電図 U 波逆転、心電図 U 波陽性、心電図 U 波異常、心電図異常、外来心電図異常、心電図変化、心電図 δ 波異常、心電図再分極異常、期外収縮、フレデリック症候群、交互脈、心拍数異常、心拍数減少、心拍数増加、心拍数不整、ホリデーハート症候群、接合部異所性頻脈、ルネーグル病、QT 延長症候群、意識消失、結節性不整脈、結節性調律、ペースメーカー原性不整脈、ペースメーカー症候群、動悸、副収縮、発作性不整脈、発作性房室ブロック、無脈性電気活動、リバウンド頻脈、再灌流性不整脈、呼吸性洞性不整脈振幅異常、呼吸性洞性不整脈振幅減少、呼吸性洞性不整脈振幅増加、逆行性 P 波、心室固有調律、洞房ブロック、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、洞結節機能不全、洞性頻脈、心突然死、突然死、上室性期外収縮、上室性頻脈性不整脈、上室性頻脈、失神、頻脈性不整脈、頻脈、発作性頻脈、トルサード ド ボアント、三束ブロック、心室性不整脈、心室無収縮、心室同期不全、心室性期外収縮、心室細動、心室粗動、心室性副収縮、心室早期興奮、心室性頻脈性不整脈、心室性頻脈、移動性ペースメーカー、離脱性不整脈、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、急性左室不全、急性肺水腫、急性右室不全、人工心臓植込み、心房性ナトリウム利尿ペプチド異常、心房性ナトリウム利尿ペプチド増加、前屈呼吸困難、脳性ナトリウム利尿ペプチド異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、心臓性喘息、心臓性肝硬変、心筋収縮調整療法、心臓機器リプログラミング、心機能障害、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、高拍出性心不全、心指数減少、心拍出量低下、心臓再同調療法、心室造影異常、左室造影異常、右室造影異常、心肺機能窮迫、心原性ショック、心肝症候群、心拡大、心肺不全、心腎症候群、心胸郭比増加、中心静脈圧上昇、慢性左室不全、慢性右室不全、うっ血性肝障害、肺性心、急性肺性心、慢性肺性心、冠状静脈洞拡大、拡張機能障害、心室拡張、発作性夜間呼吸困難、駆出率減少、心臓移植、肝静脈拡張、肝頸静脈逆流、植込み型心臓モニタ交換、心内圧上昇、頸静脈拡張、左室拡張期虚脱、左室拡張、左室機能不全、左室拡大、左室不全、低心拍出量症候群、下気道うっ血、心筋抑制、心筋ストレインイメーjing異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加、新生児心不全、新生児呼吸困難、夜間呼吸困難、閉塞性ショック、浮腫、水疱性浮腫、心疾患による浮腫、新生児浮腫、末梢性浮腫、起坐呼吸、新生児末梢性浮腫、末梢腫脹、心停止後症候群、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体増加、肺うっ血、肺水腫、新生児肺水腫、放射線関連心不全、右室拡張期虚脱、右室拡張、右室機能不全、右室駆出率低下、右室拡大、右室不全、心筋血流スキャン異常、一回拍出量減少、外科的心室再建、収縮機能障害、一時的機械的循環補助、静脈圧上昇、頸静脈圧異常、頸静脈圧上昇、心室補助人工心臓挿入、心室コンプライアンス低下、心室機能不全、心室不全、壁運動スコア指数異常、急性心イベント、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、狭心症相当症状、動脈血行再建、冠血管造影異常、冠動脈硬化症、冠動脈攣縮、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ 異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心筋血流欠損、心臓負荷試験異常、心室瘻痕、心肺運動試験異常、心血管障害予防、慢性冠症候群、冠動脈コンピュータ断層撮影異常、冠動脈形成、冠動脈ステント挿入、冠動脈バイパス、冠動脈圧迫、冠動脈疾患、冠動脈解離、冠動脈塞栓症、冠動脈不全、冠動脈閉塞、冠動脈再開塞、冠動脈再狭窄、冠動脈狭窄、冠動脈手術、冠動脈血栓症、冠血管近距離照射療法、冠動脈バイパス狭窄、冠動脈バイパス血栓症、冠動脈内膜剥離術、冠動脈ノーリフロー現象、冠動脈入口部狭窄、冠動脈血行再建、冠動脈スチール症候群、冠血管グラフト閉塞、冠血管グラフト狭窄、糖尿病性冠微小血管症、心電図の電氣的無活動領域、心筋梗塞の心電図所見、心筋虚血の心電図所見、血管弾性反跳合併症、心電図 PR 部分下降、心電図異常 Q 波、心電図 ST 部分異常、心電図 ST 部分下降、心電図 ST 部分上昇、心電図 ST-T 部分異常、心電図 ST-T 部分上昇、心電図 ST-T 部分下降、心電図異常 T 波、心電図 T 波逆転、運動負荷心電図異常、運動試験異常、体外カウターパルセーション、冠動脈出血、梗塞、虚血性心筋症、虚血性僧帽弁逆流、コーニス症候群、微小血管性冠動脈疾患、心筋低灌流、心筋低酸素症、心筋梗塞、心筋虚血、心筋壊死、心筋壊死マーカー上昇、心筋再灌流障害、気絶心筋、乳頭筋梗塞、経皮的冠インターベンション、周術期心筋梗塞、血管形成後再狭窄、処置後心筋梗塞、梗塞後狭心症、プリンツメタル狭心症、再狭窄、無症候性心筋梗塞、ストレス心筋症、負荷心エコー像異常、鎖骨下冠動脈スチール症候群、心内膜下虚血、トロポニン I 増加、トロポニン T 増加、トロポニン増加、移植血管閉塞、血管ステント閉塞、血管ステント狭窄、血管ステント血栓症、ウェレンス症候群、進行性高血圧、尿中アルドステロン異常、尿中アルドステロン増加、アンジオテンシン 1 増加、アンジオテンシン 2 増加、アンジオテンシン 2 タイプ 1 受容体抗体陽性、アンジオテンシン変換酵素増加、血中アルドステロン異常、

項目	定義
	血中アルドステロン増加、血中カテコールアミン異常、血中カテコールアミン増加、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧上昇、拡張期血圧異常、拡張期血圧上昇、血圧変動、コントロール不良の血圧、血圧上昇、血圧管理、起立血圧異常、起立血圧上昇、収縮期血圧異常、収縮期血圧上昇、カテコールアミンクリーゼ、尿中カテコールアミン異常、尿中カテコールアミン増加、透析による高血圧、拡張期高血圧、利尿療法、子癇、異所性アルドステロン分泌、異所性レニン分泌、内分泌性高血圧、エピネフリン異常、エピネフリン増加、本態性高血圧症、妊娠高血圧、HELLP 症候群、高アルドステロン症、高血圧、新生児高血圧、高血圧性血管障害、高血圧性心拡大、高血圧性心筋症、高血圧性脳血管疾患、高血圧クリーゼ、高血圧緊急症、高血圧性脳症、高血圧性終末器官損傷、高血圧性心疾患、高血圧性腎症、高血圧切迫症、不安定血圧、不安定高血圧、悪性高血圧、悪性高血圧性心疾患、悪性腎性高血圧、胎児に影響する母体の高血圧症、平均動脈圧上昇、代謝症候群、尿中メタネフリン異常、尿中メタネフリン増加、神経性高血圧、ノンディッピング、ノルエピネフリン異常、ノルエピネフリン増加、尿中ノルメタネフリン増加、起立性高血圧、ページ腎、術後高血圧、子癇前症、高血圧前症、処置による高血圧、偽アルドステロン症、腎性高血圧、腎交感神経アブレーション、腎血管抵抗増加、レニン異常、レニン増加、レニン・アンジオテンシン系阻害、腎血管性高血圧、高血圧性網膜症、続発性アルドステロン症、二次性高血圧、混合型子癇前症、仰臥位高血圧、収縮期高血圧、チラミン反応、断薬性高血圧、失認症、一過性黒内障、脳血管造影異常、失語症、バリント症候群、大脳基底核血腫、大脳基底核出血、大脳基底核梗塞、大脳基底核卒中、脳底動脈瘤、脳底動脈閉塞、脳底動脈穿孔、脳底動脈狭窄、脳底動脈血栓症、ベネディクト症候群、腕頭動脈硬化症、腕頭動脈閉塞、腕頭動脈狭窄、脳低酸素症、脳損傷、脳幹塞栓症、脳幹血腫、脳幹出血、脳幹梗塞、脳幹部虚血、脳幹微小出血、脳幹卒中、脳幹血栓症、脳ステント挿入、CADASIL、CARASIL 症候群、CSF ビリルビン陽性、CSF 赤血球陽性、内包性前兆症候群、頸動脈瘤破裂、頸動脈形成、頸動脈塞栓、頸動脈硬化症、頸動脈瘤、頸動脈パイパス、頸動脈疾患、頸動脈解離、頸動脈不全、頸動脈閉塞、頸動脈穿孔、頸動脈再狭窄、頸動脈狭窄、頸動脈ステント挿入、頸動脈ステント除去、頸動脈血栓症、頸動脈内膜剥離術、頸動脈血行再建、中枢神経系出血、中枢痛症候群、小脳動脈閉塞、小脳動脈血栓症、小脳アテローム性動脈硬化、小脳塞栓症、小脳血腫、小脳出血、小脳梗塞、小脳虚血、小脳微小出血、小脳卒中、脳動脈瘤穿孔、梅毒性脳動脈瘤破裂、脳動脈硬化症、出血性脳動脈静脈奇形、大脳動脈塞栓症、大脳動脈閉塞、大脳動脈穿孔、大脳動脈再狭窄、大脳動脈狭窄、大脳動脈ステント挿入、大脳動脈血栓症、脳海綿状血管奇形、脳嚢胞出血、脳血管内動脈瘤修復、脳ガス塞栓症、脳血腫、脳出血、胎児脳出血、新生児脳出血、脳ヘモジデリン沈着、脳梗塞、胎児脳梗塞、脳虚血、脳微小塞栓症、脳微小出血、微小脳梗塞、脳再灌流障害、脳血行再建、敗血症性脳梗塞、虚血性脳小血管疾患、脳血栓症、脳血管閉塞、脳血管収縮、大脳静脈血栓症、脳室穿破、脳血管発作、脳血管発作予防、脳血管障害、脳血管不全、脳血管偽動脈瘤、脳血管狭窄、シャルコ・ブシャール微小動脈瘤、クロード症候群、先天性不全片麻痺、遅発性虚血性神経脱落症状、両麻痺、構語障害、塞栓性小脳梗塞、塞栓性脳梗塞、塞栓性脳卒中、硬膜外出血、脳実質外出血、硬膜外血腫、硬膜外血腫除去、異所性脳出血、フォヴィル症候群、頭蓋内出血、出血性小脳梗塞、出血性脳梗塞、出血性卒中、卒中の出血性変化、片側感覚消失、片側身体失認、片側運動失調、片側知覚不全、片側知覚過敏、片側錯感覚、不全片麻痺、片麻痺、ハント・ヘス尺度、低酸素性虚血性脳症、内耳梗塞、内包梗塞、内頸動脈変形、脳内動脈瘤手術、脳内血腫除去術、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内動脈解離、頭蓋内血腫、頭蓋内腫瘍出血、脳室内出血、新生児脳室内出血、虚血性脳梗塞、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、ラクナ脳卒中、外側髄症候群、側方突進、髄膜出血、片頭痛性梗塞、ミラール・ギュブレ症候群、修正ランキンスコア減少、修正ランキンスコア増加、不全単麻痺、単麻痺、もやもや病、NIH 脳卒中スケール異常、NIH 脳卒中スケールスコア減少、NIH 脳卒中スケールスコア増加、麻痺、不全対麻痺、対麻痺、不全麻痺、周産期脳卒中、新生児脳室周囲出血、下垂体卒中、下垂体出血、処置後脳卒中、脳卒中後うつ病、出血後水頭症、脳実質外動脈硬化症、脳実質外動脈瘤、脳実質外動脈解離、脳実質外動脈塞栓症、脳実質外動脈閉塞、脳実質外動脈血栓症、内頸動脈偽閉塞、被殻出血、四肢不全麻痺、四肢麻痺、可逆性脳血管収縮症候群、回復性虚血性神経脱落症候、右半球症候群、破裂性脳動脈瘤、敗血症性脳塞栓症、脊髄動脈塞栓症、脊髄動脈血栓症、脊髄血腫、脊髄出血、脊髄梗塞、脊髄虚血、脊髄硬膜外血腫、脊髄硬膜外出血、脊髄卒中、脊髄くも膜下出血、脊髄硬膜下血腫、脊髄硬膜下出血、進行性脳卒中、くも膜下血腫、くも膜下出血、新生児くも膜下出血、鎖骨下動脈スチール症候群、硬膜下血腫、硬膜下血腫除去、硬膜下出血、新生児硬膜下出血、脳表ヘモジデリン沈着症、視床梗塞、視床出血、血栓性脳梗塞、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、血管性脳症、ガレン大静脈瘤、椎骨動脈瘤、椎骨動脈の動脈硬化症、椎骨動脈解離、椎骨動脈閉塞、椎骨動脈穿孔、椎骨動脈狭窄、椎骨動脈血栓症、椎骨脳底動脈不全、椎骨脳底動脈卒中、視覚性失認、視覚正中線偏位症候群、ウェーバー症候群
振戦	PT：安静時振戦、振戦
喘息／気管支痙攣	PT：気道リモデリング、アレルギー性気管支炎、アレルギー性咳嗽、アレルギー性好酸球増加症、アレルギー性呼吸器疾患、アレルギー性呼吸器症状、アスピリン増悪呼吸器疾患、喘息、運動誘発喘息、遅発性喘息、喘息/慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群、喘息クリーゼ、気管支反応性亢進、気管支粘膜充血、気管支閉塞、気管支痙攣、奇異性気管支痙攣、シャルコー・ライデン結晶、小児喘息、咳喘息、FEV1/FVC 比異常、FEV1/FVC 比減少、努力呼吸流量減少、努力呼吸量異常、努力呼吸量減少、努力肺活量異常、努力肺活量減少、呼吸中一酸化窒素濃度異常、呼吸中一酸化窒素濃度増加、機能的残気量増加、過敏性肺臓炎、過換気、低炭酸症、低酸素症、肺過膨脹、肺膨張不全、単球走化性蛋白-2 増加、閉塞性気道障害、職業性喘息、炭酸ガス分圧低下、PO2 低下、最大呼吸流量異常、最大呼吸流量減少、呼吸延長、肺感作、反応性気道機能不全症候群、呼吸性アルカローシス、可逆性気道閉塞、真菌感作による重症喘息、静的肺活量異常、静的肺活量減少、末梢気道病変、喘息発作重積、心内膜下出血、頻呼吸、喘鳴
低カリウム血症関連事象	PT：血中カリウム異常、血中カリウム減少、低カリウム血症、低カリウム血症候群
副腎抑制関連事象	PT：ACTH 刺激試験異常、アジソン病、副腎アンドロゲン欠乏、副腎萎縮、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、副腎皮質刺激ホルモン欠損症、血中コルチコステロン異常、血中コルチコステロン減少、血中コルチコトロピン異常、血中コルチコトロピン減少、コルチゾール異常、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール異常、尿中遊離コルチゾール減少、クッシング症候群、クッシング様症状、デキサメタゾン抑制試験陰性、デキサメタゾン抑制試験陽性、グルココルチコイド欠乏症、グルココルチコイド減少、尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常、尿中ヒドロキシコルチコステロイド減少、副腎機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、視床下部-下垂体-副腎系抑制、視床下部-下垂体障害、ミネラルコルチコイド欠乏症、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 4 月 22 日

申請品目

- [販 売 名] ①小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用、同 50 エリプタ 30 吸入用
②レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
- [一 般 名] ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 5 月 18 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項並びに医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ HZA107116 試験の対象患者及び得られた成績から、本剤は、低用量から中用量の ICS でコントロール不良で ICS/LABA 配合剤による治療が必要な小児気管支喘息患者に対して使用するステップ 3 又はステップ 4 の基本治療(低用量 ICS/LABA 又は中用量 ICS/LABA)に用いる薬剤であると判断できる。一方、JPGL2023 に基づく「高用量 ICS でコントロール不良な小児気管支喘息患者」に対する本剤の有効性を、HZA107116 試験成績から評価することは困難であり、現時点では本剤をステップ 4 の追加治療(高用量 ICS/LABA)の位置付けにもなり得る薬剤との判断は困難である。
- ・ 本剤導入後の治療ステップアップ/ステップダウンを JPGL2023 に従って行い、適宜吸入手技の確認と吸入指導を行うことで、小児における気管支喘息の長期管理に大きな支障は生じないと考えられることから、本剤を使用可能とすることは許容できる。ただし、本剤からのステップダウン時には、ICS 変更に伴う新たな副作用発現に注意が必要であり、吸入器変更に伴う服薬アドヒアランスの低下に対する懸念も踏まえると、本来であれば本剤と同一吸入器の小児に適用可能な FF 単剤の吸入製剤が開発されることが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤は低用量から中用量の ICS でコントロール不良で ICS/LABA 配合剤による治療が必要な小児気管支喘息患者に対して使用するステップ 3 又は 4 の基本治療(低用

量 ICS/LABA 又は中用量 ICS/LABA) の選択肢の一つとなり得ると判断し、本剤の投与対象患者について臨床現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

また、機構は、小児気管支喘息患者に適用可能な本剤と同一吸入器の FF 単剤の吸入製剤の国内開発について、臨床現場の要望等を踏まえ、引き続き検討するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

さらに、機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 29 に示す安全性検討事項を設定し、表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに製造販売後の調査等として本剤以外の ICS/LABA (配合剤又は併用投与) を対照に肺炎の発現状況を比較する本剤の製造販売後データベース調査を実施することは適切と判断した。製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施するとともに、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

表 29 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・肺炎 ・アナフィラキシー反応	・重篤な心血管系事象 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等)	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 30 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 (小児) ・製造販売後データベース調査 (小児)	該当なし	・市販直後調査における情報提供 (小児)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本申請は新医療用配合剤又は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は 4 年、レルベア 50 は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果]
- ① 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)
 - ② 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)
慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (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)
(申請時から変更なし)

[用法・用量] ①

小児

~~通常、12 歳以上 15 歳未満の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。~~

通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

②

気管支喘息：

成人

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

小児

通常、12 歳以上 ~~15 歳未満~~の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

~~通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。~~

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

（申請時より取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACT	Asthma control test	喘息コントロールテスト
ACQ	Asthma control questionnaire	—
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-Xh}	Area under the concentration-time curve from time zero to Xh	投与開始から投与開始後 X 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t =the final time of detection)	投与開始から最終測定時間 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Twice a day	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
cACT	Childhood asthma control test	小児喘息コントロールテスト
CI	Confidence interval	信頼区間
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FF	Fluticasone furoate	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FF/VI X/Y µg	—	フルチカゾンフランカルボン酸エステル X µg 及びビランテロールトリフェニル酢酸塩をビランテロールとして Y µg
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GINA2016	Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. updated 2016	—
HPA-axis	Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis	視床下部－下垂体－副腎皮質系
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-treat	—
LABA	Long-acting β ₂ -agonist	長時間作動型 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent-to-treat	—
MMRM	Mixed model repeated measures	—
OC	Observed cases	—
PEF	Peak expiratory flow rate	最大呼気流量／ピークフロー
PT	Preferred term	基本語
JPGL2023 (又は 2012)	—	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023 (又は 2012) 一般社団法人日本小児アレルギー学会 作成
QD	Once a day	1 日 1 回
RH	Relative humidity	相対湿度

略語	英語	日本語
SABA	Short-acting β_2 -agonist	短時間作動型 β_2 刺激薬
VI	Vilanterol trifenate	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用及び同 50 エリプタ 30 吸入用並びにレルベア 100 エリ プタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用
レルベア 50	—	小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用及び同 50 エリプタ 30 吸入用
レルベア 100	—	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用及び同 100 エ リプタ 30 吸入用
レルベア 200	—	レルベア 200 エリプタ 14 吸入用及び同 200 エ リプタ 30 吸入用