## 2.5.の略語等一覧

| 略号（略称） | 内　容 |
|---|---|
| ADME | 吸収・分布・代謝・排泄 |
| ANCOVA | 共分散分析 |
| ACQ | Asthma Control Questionnaire |
| ACT | 喘息コントロールテスト |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BD | 1 日 2 回 |
| BMI | ボディマス指数 |
| cACT | 小児喘息コントロールテスト |
| CI | 信頼区間 |
| Cmax | 最高血漿中濃度 |
| COPD | 慢性閉塞性肺疾患 |
| COVID-19 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CSR | 総括報告書 |
| EMA | 欧州医薬品庁 |
| FDA | 米国食品医薬品局 |
| $FEV_1$ | 1 秒量 |
| FF | フルチカゾンフランカルボン酸エステル |
| FP | フルチカゾンプロピオン酸エステル |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GINA | Global Initiative for Asthma |
| HPA-axis | 視床下部－下垂体－副腎皮質系 |
| ICS | 吸入ステロイド薬 |
| ITT | Intent-to-Treat |
| JPGL | 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン |
| LABA | 長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬 |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| LTRA | ロイコトリエン受容体拮抗薬 |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| OD | 1 日 1 回 |
| PD | 薬力学 |
| PEF | 最大呼気流量 |
| PK | 薬物動態 |
| PMDA | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| PopPK | 母集団薬物動態 |
| PREA | Pediatric Research Equity Act |
| QOL | 生活の質 |
| QTc | 補正 QT 間隔 |
| SABA | 短時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬 |
| SC | 血清コルチゾール |
| SD | 標準偏差 |
| SMO | 治験実施支援機関 |
| sNDA | supplemental New Drug Application |
| UC | 尿中コルチゾール |
| VI | ビランテロールトリフェニル酢酸塩 |

## 2.5. 臨床に関する概括評価

### 2.5.1. 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1. 緒言

本剤は、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）と長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の配合剤（以下、FF/VI）であり、ドライパウダー吸入器を用いて 1 日 1 回吸入投与する。FF/VI は、本邦ではレルベアエリプタとして、成人（15 歳以上）を対象とした気管支喘息（以下、喘息）の治療薬として 2013 年 9 月に 100/25 μg 及び 200/25 μg が承認されている。また成人を対象にした慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として 2016 年 12 月に 100/25 μg が承認されている。今般、小児の喘息を対象に、12 歳以上 15 歳未満の患者に対し FF/VI 100/25 μg を、また 5 歳以上 12 歳未満の患者に対し 50/25 μg の承認申請を行う。

なお、米国においては BREO エリプタとして、成人（18 歳以上）における喘息治療薬として 2015 年 4 月に 100/25 μg 及び 200/25 μg が承認されており、COPD の治療薬として 2013 年 5 月に 100/25 μg が承認されている。小児の喘息については、2022 年 11 月に 12 歳以上 18 歳未満の患者に対し 100/25 μg、5 歳以上 12 歳未満の患者に対し 50/25 μg の承認申請がされている。

#### 2.5.1.2. 喘息

喘息は、気道の炎症、気管支の収縮及び気道過敏性の亢進を特徴とする慢性疾患である。喘息患者は通常、咳嗽、発作性の息切れ及び喘鳴を呈し、これらの臨床的特徴は小児、青年及び成人に共通してみられる。喘息治療の目標は、喘息症状のコントロールを達成・維持し、増悪のリスクを低減することである[GINA, 2022]。

本邦においても、喘息は小児と成人で概ね共通して、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って、咳嗽、呼気性喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患と定義されている。また、小児喘息の治療目標は、喘息症状のコントロール、呼吸機能の正常化、生活の質（QOL）の改善を図りながら、最終的な寛解・治癒を目指すこととされている[JPGL, 2020]。したがって、小児喘息の疾患定義や喘息治療の目標は、欧米において広く使用されている Global Initiative for Asthma（GINA）と国内で用いられる小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2020 で概ね一致している。

有病率に関しては、全世界において約 3 億人の小児、青年及び成人が喘息の影響を受けていると推定され[GINA, 2022]、米国における 5～14 歳の小児の集団における喘息有病率は 2017 年において 9.7%と報告されている[CDC, 2019]。本邦における小児喘息の有病率は、2021 年度に実施した学校保健統計調査によると、5 歳で 1.48%、6～11 歳で 3.27%、12～14 歳で 2.31%であった[文部科学省, 2022]。

#### 2.5.1.3. 小児喘息に対する現在の治療選択肢

本邦における小児喘息の管理治療指針では JPGL が用いられており、6～15 歳の小児喘息の長期管理には、表 2.5.1.1 に示す治療ステップに従った薬物治療が推奨されている[JPGL,

2020]。治療ステップは 4 段階設定されており、治療目標を達成するために喘息症状のコントロールの状況に応じて、ステップアップ又はステップダウンすることとされている[JPGL, 2020]。また、この段階的薬物療法を推奨する治療指針については成人患者においても同様である[JGL, 2021]。なお、GINA では 5 段階の治療ステップが設定されており[GINA, 2022]、数は異なるものの喘息の重症度に応じて段階的薬物療法を実施する治療指針は JPGL と概ね同様である。

小児喘息の長期管理に用いられる薬剤は、気道炎症に対する抗炎症治療薬が中心であり、ICS が基本治療薬とされている[JPGL, 2020]。JPGL において、ICS は、軽症持続型に対する治療に相当する治療ステップ 2 以上への使用が推奨されている[JPGL, 2020]。ICS には、喘息症状のコントロール、肺機能の改善、気道過敏症の低減等の治療効果があり、気道壁のリモデリングを予防し、喘息の増悪を予防する可能性が示唆されている[Pedersen, 1997; Fanta, 2009; Jackson, 2021]。ICS の用量は喘息の重症度に基づいて調節されるが、その際ステロイド薬の副作用リスクを低減するため、最少必要量の用量とすることが望まれる。

ICS が基本治療である一方で、低用量 ICS の治療ではコントロール不良な患者がいることが報告されており[Lemanske, 2010; GINA, 2022]、喘息症状のコントロール状況を改善するためには、多くの場合、他の薬剤を追加する必要がある。そのような薬剤の一つである LABA は、$\beta_2$ アドレナリン受容体に作用して気管支平滑筋を弛緩させる気管支拡張薬である。ICS と LABA の併用は、海外においてコントロール不良な 5 歳以上の小児及び青年期患者に対する治療法としてガイドラインで推奨されており[GINA, 2022]、低用量～中用量の ICS による治療でコントロール不十分な患者に対しては、LABA の追加が効果的であることが明らかにされている[Lemanske, 2010]。また、LABA の追加により、症状スコアの改善、夜間喘息症状の軽減、肺機能の改善及び喘息増悪回数の減少が報告されている[Ducharme, 2010]。

本邦においても LABA は、抗炎症治療のみで良好なコントロールが得られない場合に ICS と併用することで長期管理薬として用いられる[JPGL, 2020]。ICS/LABA の治療ステップでの位置づけは用量に従って設定されており、低用量及び中用量 ICS/LABA はそれぞれ治療ステップ 3 及び 4 における治療として推奨されている（表 2.5.1.1）。また、治療ステップ 4 において、基本治療でコントロール良好とならない場合は追加治療として高用量 ICS/LABA が検討されることがある（表 2.5.1.1）。

今般 5 歳以上 15 歳未満への適応拡大を申請するレルベアエリプタは、2.5.1.1.で述べた通り、既に成人を対象に喘息の治療薬として承認されている ICS/LABA 配合剤である。本邦において喘息の管理治療指針として用いられる喘息予防・管理ガイドライン 2021 では、レルベア 100（FF/VI 100/25 μg）は低用量又は中用量 ICS/LABA として、またレルベア 200（FF/VI 200/25 μg）は中用量又は高用量 ICS/LABA とされている[JGL, 2021]。

**表 2.5.1.1　小児喘息の長期管理プラン（6～15 歳）**

| 治療ステップ | 治療ステップ 1 | 治療ステップ 2 | 治療ステップ 3[3] | 治療ステップ 4[3] |
|---|---|---|---|---|
| 基本治療 | 長期管理薬なし | 下記のいずれかを使用<br>・低用量 ICS<br>・LTRA[1] | 下記のいずれかを使用<br>・中用量 ICS<br>・低用量 ICS/LABA[2] | 下記のいずれかを使用<br>・高用量 ICS<br>・中用量 ICS/LABA[2]<br><br>以下の併用も可<br>・LTRA<br>・テオフィリン徐放製剤 |
| 追加治療 | ・LTRA[1] | ・上記治療薬を併用 | 以下のいずれかを併用<br>・LTRA<br>・テオフィリン徐放製剤 | 以下を考慮<br>・生物学的製剤[4]<br>・高用量 ICS/LABA[2]<br>・ICS の更なる増量<br>・経口ステロイド薬 |
| 短期追加治療 | 貼付もしくは経口の長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬　数日から 2 週間以内 | | | |
| | 増悪因子への対応、患者教育・パートナーシップ | | | |

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、ICS：吸入ステロイド薬、ICS/LABA：吸入ステロイド薬/長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬配合剤

1. クロモグリク酸ナトリウム（DSCG）吸入や小児喘息に適応のあるその他の経口抗アレルギー薬（Th2 サイトカイン阻害薬等）を含む。
2. ICS/LABA は 5 歳以上から保険適用がある。ICS/LABA の使用に際しては原則として他の長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬は中止する。
3. 治療ステップ 3 以降の治療でコントロール困難な場合は小児の喘息治療に精通した医師の下での治療が望ましい。
4. 生物学的製剤（抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-4/IL-13 受容体抗体）は各薬剤の適用の条件があるので注意する。

ICS の用量の目安（μg/日）

| | 低用量 | 中用量 | 高用量 |
|---|---|---|---|
| FP、BDP、CIC | 100 | 200 | 400* |
| BUD | 200 | 400 | 800 |
| BIS | 250 | 500 | 1,000 |

*小児への保険適用範囲を超える。

FP：フルチカゾン、BDP：ベクロメタゾン、CIC：シクレソニド、BUD：ブデソニド、BIS：ブデソニド吸入懸濁液

ICS/LABA 配合剤の用量の目安（μg/日）

| 用量 | 低用量 | 中用量 | 高用量 |
|---|---|---|---|
| FP/SLM | 100/50 | 200/100 | 400～500/100 |
| 使用例 | SFC 50 エアゾール<br>1 回 1 吸入、1 日 2 回 | SFC 100 DPI<br>1 回 1 吸入、1 日 2 回 | 中用量 SFC＋中用量 ICS<br>あるいは SFC 250 DPI[2]<br>1 回 1 吸入、1 日 2 回 |
| FP/FM | 100/10[1] | 200/20 | 400～500/20 |
| 使用例 | FFC 50 エアゾール<br>1 回 1 吸入、1 日 2 回 | FFC 50 エアゾール<br>1 回 2 吸入、1 日 2 回 | 中用量 FFC＋中用量 ICS<br>あるいは FFC 125 エアゾール[2]<br>1 回 2 吸入、1 日 2 回 |

FP：フルチカゾン、SLM：サルメテロール、SFC：サルメテロール/フルチカゾン配合剤、FM：ホルモテロール、FFC：ホルモテロール/フルチカゾン配合剤

SFC 50 μg エアゾール製剤：1 噴霧中 FP 50 μg/SLM 25 μg、100 μg DPI 製剤：1 吸入中 FP 100 μg/SLM 50 μg、250 μg DPI 製剤：1 吸入中 FP 250 μg/SLM 50 μg

FFC 50 μg エアゾール製剤：1 噴霧中 FP 50 μg/FM 5 μg、125 μg エアゾール製剤：1 噴霧中 FP 125 μg/ FM 5 μg

1. エビデンスなし
2. 小児適応なし

### 2.5.1.4. 小児の喘息におけるアンメットメディカルニーズ

小児喘息の長期管理においては、アドヒアランスの重要性が指摘されている。喘息治療薬のアドヒアランス不良は QOL の低下や合併症、入院更に死亡を引き起こす重要なリスク因子であり、アドヒアランスが良好である場合は喘息増悪率や死亡率は低下することが報告されている[Stern, 2006]。JPGL でも同様に、服薬・吸入アドヒアランスの不良が喘息の増悪因子の一つであることが指摘されている[JPGL, 2020]。

現在、本邦において小児に使用可能な ICS/LABA 配合剤は、サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）及び FP／ホルモテロールフマル酸塩水和物であり、いずれも 1 日に 2 回の投与が必要である。1 日 1 回投与の薬剤は 24 時間効果が持続することで、1 日 2 回投与の薬剤と比較して患者のアドヒアランスを改善し、喘息症状のコントロールを向上させると考えられ、小児患者において 1 日 1 回投与の ICS/LABA 配合剤に対する重要なメディカルニーズが存在している[Drouin, 2022]。

また、2.5.1.3.で述べた通り、JPGL では治療ステップ 4 の追加治療として高用量 ICS/LABA の検討が提案されており、高用量に相当する用量の目安も示されている（表 2.5.1.1）。しかし、現時点で小児適応を取得した高用量に該当する ICS/LABA 配合剤は存在しないため、治療ステップ 4 の追加治療を必要とするような小児の患者において治療選択肢が限られており、高用量の ICS/LABA 配合剤に対してメディカルニーズが存在すると考えられる。

### 2.5.1.5. 小児患者を対象とした臨床開発計画

FF/VI は、ICS に加えて LABA による治療を必要とする小児の喘息患者において、良好な有効性と安全性のプロファイルを示すことが期待されたため、ICS（総 1 日量が FP 250 µg 以下又はそれに相当する ICS）でコントロール不良な幅広い喘息患者を対象に開発を行った（表 2.5.1.1 において、FP 250 µg は高用量に該当する）。

海外での小児患者を対象とした臨床開発計画を踏まえ、本邦において、5 歳以上 12 歳未満の患者を対象に FF/VI 50/25 µg の開発を、12 歳以上 15 歳未満の患者を対象に FF/VI 100/25 µg の開発を計画した。本邦における臨床開発計画においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言において得た助言を踏まえ（2.5.1.6.2.）、表 2.5.1.2 に示す臨床データパッケージを構築した。

本臨床データパッケージには、臨床薬理試験 3 試験、用量設定試験 2 試験、有効性・安全性を評価する第 III 相試験 1 試験、また FF の視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）、下肢伸長及び成長速度に及ぼす影響を評価した各 1 試験を含めた（表 2.5.1.2）。これらの臨床試験のうち、日本が参加した 3 試験（HZA106855 試験、HZA106853 試験及び HZA107116 試験）に加え、HZA107118 試験及び HZA107112 試験を評価資料とした。また、FF 及び VI の母集団薬物動態（PopPK）解析も評価資料に含めた。なお、HZA107116 試験では、データの信頼性が保証できない施設における全被験者のデータを除外した集団（Modified ITT 集団）の試験成績を評価資料、また ITT 集団の試験成績を参考資料とした（2.5.1.7）。

FF 及び VI の用量設定試験である第 II 相国際共同試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）に日本から参加し、FF 及び VI の有効性、安全性及び薬物動態（PK）における外因的又は内因的な民族的要因による影響の有無を評価した。その結果、臨床的に意義のある差は認められなかったことから、海外の臨床開発プログラムと同様の臨床試験を用いた臨床データパッケージを構築することが妥当であると判断した。したがって、第 III 相国際共同試験（HZA107116 試験）に日本からも参加し、日本人における FF/VI の有効性及び安全性を評価した。

**表 2.5.1.2　本邦における臨床データパッケージ**

| 試験番号 | 治療群<br>（単位：μg） | 試験デザイン | 主な目的 | 被験者数<br>（投薬例） | 治療期間 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5～11 歳の小児喘息患者を対象とした前期第 II 相、臨床薬理試験（日本人被験者を含まない） | | | | | | |
| HZA102942 | FF 100 OD<br>プラセボ | ランダム化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | 安全性/忍容性 | 27 | 2 週<br>(1 期当たり) | 参考 |
| HZA112776 | VI 25 OD<br>プラセボ | ランダム化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | 安全性/忍容性 | 28 | 7 日間<br>(1 期当たり) | 参考 |
| HZA112777 | FF/VI 100/25 OD<br>FF 100 OD | ランダム化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー | 安全性/忍容性 | 26 | 2 週<br>(1 期当たり) | 参考 |
| 5～11 歳の小児喘息患者を対象とした後期第 II 相、用量設定試験（日本人被験者を含む） | | | | | | |
| HZA106855 | FF 100 OD<br>FF 50 OD<br>FF 25 OD<br>FP 100 BD<br>プラセボ | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>ダブルダミー<br>並行群間<br>プラセボ対照 | 用量設定<br>有効性<br>安全性/忍容性 | 593 | 12 週 | 評価 |
| HZA106853 | VI 6.25 OD<br>VI 12.5 OD<br>VI 25 OD<br>プラセボ<br>（FP 100 BD 併用投与） | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間<br>プラセボ対照 | 用量設定<br>有効性<br>安全性/忍容性 | 456 | 4 週 | 評価 |
| 5～17 歳の小児喘息患者を対象とした第 III 相試験（日本人被験者を含む） | | | | | | |
| HZA107116 | FF/VI 50/25 OD<br>FF 50 OD<br>FF/VI 100/25 OD<br>FF100 OD | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間 | 有効性<br>安全性/忍容性 | 894<br>（解析対象被験者数、Modified ITT 集団） | 24 週 | 評価 |
| | | | | 902<br>（解析対象被験者数、ITT 集団） | | 参考 |
| 5～11 歳の小児喘息患者を対象とした第 III 相試験（日本人被験者を含まない） | | | | | | |
| HZA107118 | FF 50 OD<br>プラセボ | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間<br>プラセボ対照 | 安全性（FF の HPA-axis への影響） | 111 | 6 週 | 評価 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5～11 歳の小児喘息患者を対象とした第 III 相試験（日本人被験者を含まない） | | | | | | |
| HZA107112 | FF 50 OD<br>プラセボ | ランダム化<br>二重盲検<br>2 期クロスオーバー<br>プラセボ対照 | 安全性（FF の下肢伸長への影響） | 60 | 2 週<br>(1 期当たり) | 評価 |
| 思春期前の被験者を対象とした第 IV 相試験（日本人被験者を含まない） | | | | | | |
| HZA114971 | FF 50 OD<br>プラセボ<br>（モンテルカスト併用） | ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間<br>プラセボ対照 | 安全性（FF の成長速度への影響） | 477 | 52 週 | 参考 |
| PopPK 解析（日本人被験者を含む） | | | | | | |
| HZA106855、HZA102942、HZA112777 試験の PopPK 解析 | — | — | FF の母集団の薬物動態、共変量の評価 | 306<br>(解析対象被験者数) | — | 評価 |
| HZA106853、HZA112776、HZA112777 試験の PopPK 解析 | — | — | VI の母集団の薬物動態、共変量の評価 | 142<br>(解析対象被験者数) | — | 評価 |

OD：1 日 1 回、BD：1 日 2 回

### 2.5.1.6. 規制当局による助言の概略

喘息を対象とした FF/VI の小児の用法・用量の追加のための承認申請を行っている米国及び本邦の規制当局から得た助言について、主に開発計画に関する助言の概略を以下に示す。なお、欧州での承認申請は現時点で予定していない。

#### 2.5.1.6.1. FDA との相談

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った [redacted] に対し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に米国食品医薬品局（FDA）より [redacted] との見解が示され、[redacted] するよう求められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した [redacted] において、FDA より [redacted] するよう要請された。また、[redacted]、FDA は [redacted] を示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した [redacted] において、[redacted] について相談し、FDA より [redacted] が示された。また、[redacted] するように要請された。これに対して、FDA より要請のあ

った[redacted]を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に提出した（[redacted]）。FDA は、提案された試験は妥当であると判断し、それ以上の見解は示さなかった。

上記の議論を踏まえて、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した[redacted]において、[redacted]について FDA と合意するとともに、[redacted]を確認した。

以上の見解を踏まえ、米国において 2022 年 11 月に FF/VI の 5～17 歳の小児喘息の適応追加のための sNDA を行った。

#### 2.5.1.6.2. PMDA との相談

PMDA との相談について以下に示す。なお、本相談の議事録は 1.13.2.に添付した。

**20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施　医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）**

[redacted]について助言を得ることを目的として実施した。PMDA からの助言の主な内容は以下の通りであった。

- [redacted]と考える。
- [redacted]考える。[redacted]と考える。
- [redacted]と考える。

上記の助言を踏まえて、[redacted]こととした。

**20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施　医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）**

[redacted]助言を得ることを目的として実施した。PMDA からの助言の主な内容は以下の通りであった。

- [redacted]と考える。[redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。

上記のような面談を実施したが、その後の FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）との相談の結果、[redacted]が決定されたことに伴い、[redacted]

[redacted]。

**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施　医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）**

[redacted]について助言を得ることを目的として実施した。PMDA からの助言の主な内容は以下の通りであった。

- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]を勧める。

上記の助言を踏まえて、[redacted]した。

**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施　医薬品[redacted]相談（[redacted]）**

[redacted]について助言を得ることを目的として実施した。本相談において合意した内容に基づき、[redacted]を行った。

### 2.5.1.7. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の準拠

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施された。いずれの試験も倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。すべての被験者及び／又は代諾者から同意書を取得し、実施時期に該当する版のヘルシンキ宣言の基本理念を遵守して試験を実施した。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

治験実施支援機関（SMO）である株式会社メディファーマ（以下、「メディファーマ社」）が医療機関から受託した治験業務において、厚生労働省により GCP 違反が確認された[厚生労働省, 2023]。メディファーマ社による支援を受けた施設は、HZA107116 試験において 2 施設（施設番号：[redacted] 及び [redacted]）であり、両施設で合計 12 例（全スクリーニング症例 2402 例のうち 0.50%）がスクリーニングを受け、うち 8 例（全ランダム化症例 906 例のうち 0.88%）がランダム化された。HZA107116 試験の総括報告書の作成後及び本承認申請後に情報が確認され、データの信頼性が保証できない両施設における全被験者のデータを除外した集団（Modified ITT 集団）を対象に解析を実施した。Modified ITT 集団での試験成

績を本承認申請における評価資料とし、ITT 集団での試験成績は参考資料とした（2.5.1.5）。なお、Modified ITT 集団における有効性及び安全性の解析結果と ITT 集団における解析結果は一貫していた。

## 2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

3 種の含量（200/25 µg、100/25 µg 及び 50/25 µg）の FF/VI の生物薬剤学試験に関するデータは、以前のレルベアエリプタの承認申請時に既に提出している（1.13.1.3.1. レルベア初回申請時添付資料 2.7.1.）。本剤の製剤及び溶出試験に関する新規のデータ取得、並びに新規の生物薬剤学試験は実施していない。

製剤の開発及び分析法の概要は 2.7.1.に示す。

## 2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

喘息又はCOPD患者の治療を適応とするFF及びVIの単剤投与又は併用投与後のFF及びVIの吸収、分布、代謝、排泄（ADME）、PK及び薬力学（PD）の特性を評価する広範な臨床薬理試験［QT/補正QT間隔（QTc）への影響、薬物相互作用、肝及び腎機能低下者への影響を含む］が実施された。小児集団におけるFF及びVIの薬物代謝に関しては、薬物代謝酵素の発現は2歳に達するまでに成熟する[Alcorn, 2002]ことから、成人と同様であると予測される。したがって、成人を対象とした試験で得られた、Thorough QT/QTc、肝及び腎機能低下、薬物相互作用等の外因性及び内因性因子の影響に対する評価の結果は、小児集団への外挿が可能であると考えられる。

成人及び12～17歳の青年期患者におけるFF/VIの使用を裏付けるPK、PK/PD及びPopPKデータは、レルベア初回申請時及びアニュイティ初回申請時に提出済みである。成人及び青年期におけるFF及びVIのPK特性の要約を表2.7.2.1.1に示す。FF及びVIのいずれにおいても、全身曝露量［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）］の推定値は、成人と青年期の喘息患者との間で明らかな差は認められなかった。

5～11歳の小児喘息患者におけるFF及びVIの臨床薬理データを中心に2.7.2.に示す。小児喘息患者におけるFFのPK特性を、第II相試験であるHZA106855試験、HZA102942試験及びHZA112777試験のデータを併合したPopPK解析で評価した。また、小児喘息患者におけるVIのPK特性を、第II相試験であるHZA106853試験、HZA112776試験及びHZA112777試験データを併合したVIのPopPK解析で評価した。

PopPK解析の結論の概要：

- 5～11歳の小児喘息患者（日本人を含む）におけるFF及びVIの全身曝露量（AUC及びCmax）は、成人及び12歳以上の青年期喘息患者と同程度であった（2.7.2.3.1.2.及び2.7.2.3.1.3.）。
- 5～11歳の小児喘息患者（日本人を含む）における共変量［年齢、体重、身長、ボディマス指数（BMI）、性別、民族及び人種］の影響を検討した結果、いずれの共変量も、FF及びVIのPKパラメータに影響を及ぼさないことが明らかとなり、これにより、共変量による用量調節の必要性は示されなかった（2.7.2.3.1.2.及び2.7.2.3.1.3.）。
- 5～14歳の日本人喘息患者において、推奨用量を投与したときのFF及びVIの全身曝露量は、健康成人又は成人喘息患者における曝露量の上限値以下になると考えられた（2.7.2.3.4.2.）。
- エリプタを用いてFF/VIを投与したとき、FF単剤又はVI単剤投与時と比較して、FF及びVIの各々のPK及びPDに、臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.2.3.1.1.及び2.7.2.3.2.）。

## 2.5.4. 有効性の概括評価

本 2.5.4.では、5～17 歳の喘息患者における FF/VI の有効性を第 III 相試験である HZA107116 試験を用いて評価した。

また、HZA107116 試験で 5～11 歳の小児被験者に FF/VI 配合剤を投与するときの至適用量は、2 つの後期第 II 相用量設定試験（FF 単剤の HZA106855 試験及び VI 単剤の HZA106853 試験）の結果に基づき設定した。

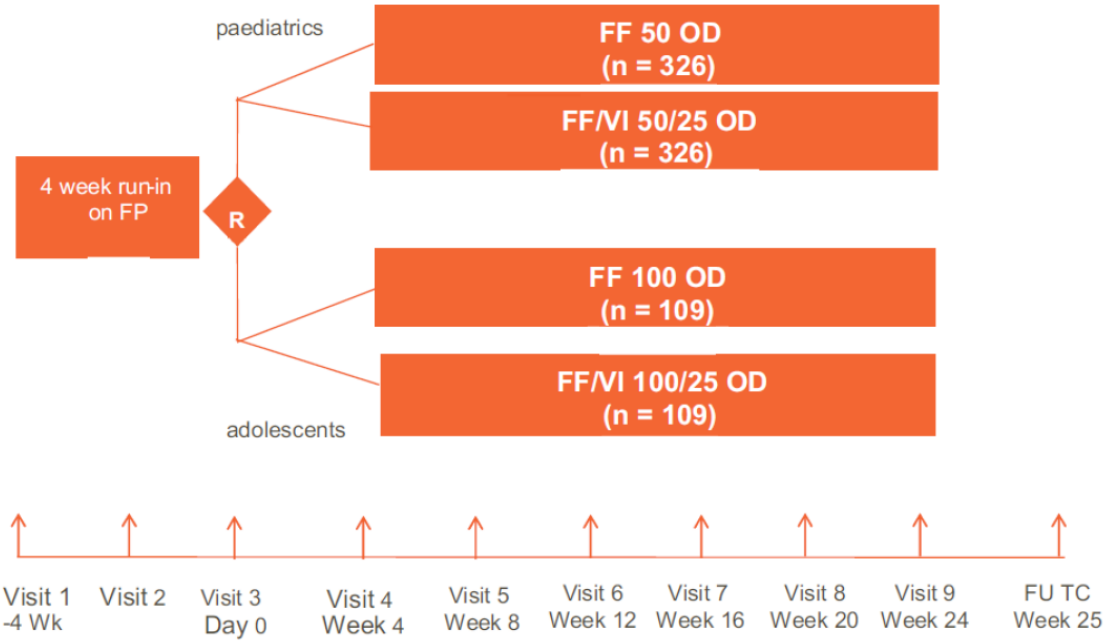
これら 3 試験に日本から参加し、FF、VI 及び FF/VI の有効性に対する民族的要因による影響について評価した。なお、HZA106855 試験及び HZA106853 試験の有効性データは HZA107116 試験と比較するようにデザインされておらず、本申請の対象となる患者集団で FF/VI 投与を実施した試験は第 III 相試験の HZA107116 試験のみであった。

HZA107116 試験及び後期第 II 相試験 2 試験では試験のデザイン、治療群（FF/VI 群に対して、FF 単剤群又は既存治療薬の FP と VI 併用治療群）、投与期間、対象患者集団、並びに主要評価項目及び評価項目の階層構造が異なるため、後期第 II 相試験と第 III 相試験である HZA107116 試験を比較しても、有効性について臨床的に意義があり、かつ信頼性の高い結果は得られないと考え、併合解析は実施しなかった。[redacted]という戦略は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の [redacted] において FDA の合意を得ている。また、日本では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の[redacted]相談において[redacted]に関する相談を実施済みである。

### 2.5.4.1. HZA107116 試験の試験デザイン、対象集団、及び評価項目

#### 2.5.4.1.1. 試験デザイン

HZA107116 試験は、ICS（FP の 1 日総投与量が 250 μg 以下又はそれと同等量）でコントロール不良の喘息を有する小児及び青年期の患者を対象として FF/VI を 1 日 1 回投与したときの有効性を FF の 1 日 1 回投与と比較するようにデザインされた試験であった（図 2.5.4.1）。




Abbreviations: ETD = early treatment discontinuation; EW = early withdrawal; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; FP = fluticasone propionate; FU = follow-up visit; OD = once daily; n= number of participants; R = randomization; Wk = week

**図 2.5.4.1　HZA107116 試験の概略図**

適格基準を満たした被験者（2.5.4.1.2.）に、4 週間の前観察期間中に非盲検下で FP 100 μg を 1 日 2 回投与した。この目的は、FP 単剤投与にて症状が安定するかどうかを検討し、追加治療の必要性を確認することにあった。前観察期間終了後、ランダム化時の基準を満たした被験者を年齢（5～11 歳と 12～17 歳）で層別ランダム化し、24 週間の二重盲検治療期間及び 1 週間の後観察期間に組み入れた。[redacted]、本試験の対象被験者の 25%を青年期の患者（12～17 歳）とした（[redacted]）。

5～11 歳の被験者は、以下の 2 つの治療群に 1:1 の比でランダムに割り付けた。

- FF 50 μg を 1 日 1 回、朝に投与する群
- FF/VI 50/25 μg を 1 日 1 回、朝に投与する群

12～17 歳の被験者については、以下の 2 つの治療群に 1:1 の比でランダムに割り付けた。

- FF 100 μg を 1 日 1 回、朝に投与する群
- FF/VI 100/25 μg を 1 日 1 回、朝に投与する群

更に、試験期間を通して、喘息症状を緩和するために必要に応じて救済薬として使用する短時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬［SABA：アルブテロール／サルブタモール（吸入エアーゾル剤又はネブライザー）］も各被験者に提供した。

#### 2.5.4.1.1.1. FF 単剤の用量設定の根拠

FF 100 μg は 12 歳以上の喘息患者が組み入れられた FFA112059 試験及び HZA106827 試験で得られたデータに基づき、HZA107116 試験で 12～17 歳の被験者に投与する至適用量として選択した。FF 50 μg は 5～11 歳の小児喘息患者を対象に、3 用量（25、50 及び 100 μg）の FF を評価した後期第 II 相用量設定試験（HZA106855 試験）で得られたデータに基づき選択した。FF の用量の検討の詳細は 2.5.4.6.1 に記載した。

#### 2.5.4.1.1.2. 12～17 歳における FF/VI 配合剤の用量設定の根拠

FF/VI 100/25 μg は、12 歳以上の被験者を対象とした FF 及び VI の後期第 II 相試験並びに FF/VI の第 III 相試験で得られたデータに基づき、HZA107116 試験で当該年齢の被験者に投与する至適用量として選択した（2.5.4.6.1.及び 2.5.4.6.2.）。

#### 2.5.4.1.1.3. 5～11 歳における FF/VI 配合剤の用量設定の根拠

5～11 歳の被験者については、FF/VI の各配合成分の用量を、2 つの後期第 II 相用量設定試験（FF については HZA106855 試験、VI については HZA106853 試験）の結果に基づいて選択した（2.5.4.6.1.及び 2.5.4.6.2）。

### 2.5.4.1.2. 被験者集団

今後実臨床で FF/VI の投与を受けることが想定される 5～17 歳の被験者を確実に選択するように選択／除外基準を設定した。選択基準は、FP を含む ICS による治療にも関わらず喘息のコントロール不良［小児喘息コントロールテスト（cACT）又は喘息コントロールテスト（ACT）スコア 19 以下］であり、コントロール不良が持続している喘息を有する 5～17 歳の男性及び女性被験者で、気道可逆性が確認され、$FEV_1$ が予測値の 50～100%以下である被験者とした。喘息の経過に重大な影響を及ぼす治療薬又は治験薬と相互作用を示す治療薬は、スクリーニング時（Visit 1）の 4 週間前から試験期間中、使用を禁止した。選択／除外基準の詳細については、5.3.5.1. HZA107116 試験　総括報告書（CSR）Amendment 2 Section 4.4.1.に示す。

### 2.5.4.1.3. 評価項目

HZA107116 試験で選択した評価項目は、喘息患者集団を対象とした長期管理薬を評価するための標準的な評価項目として認められている。これらの評価項目を評価することで、喘息治療の包括的な目標である喘息コントロールの達成・維持、及び増悪リスクの軽減に関するデータを本試験から得ることができると考えられた。

#### 2.5.4.1.3.1. 主要評価項目

5～17 歳の被験者集団に対する有効性の主要評価項目は、12 週時の 1 秒量（$FEV_1$）の加重平均値（0～4 時間）とした。スパイロメトリーは成人及び小児の喘息の重症度を評価できる頑強な客観的検査法であり[Gaillard, 2021]、$FEV_1$ は喘息の重症度を評価するためのゴールドスタンダードと考えられている[GINA, 2022]。

これらは [redacted] であるが、留意すべきこととして、[redacted] からは [redacted] が示されたため、本試験はこれらの要件も満たすように「対象集団及び主要評価項目」をデザインした。[redacted]、[redacted]。すなわち、[redacted] が [redacted] であり、[redacted] であった。なお、本邦において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の [redacted] 相談にて合意された [redacted] は、[redacted] と合意した内容と同じであった。

本 2.5.4.では、5～17 歳の集団を対象とした [redacted] のみを記載した。

#### 2.5.4.1.3.2. 副次評価項目及びその他の評価項目

本試験において 5～17 歳の被験者集団を対象とした副次評価項目は以下の通りであった。

- 1～12 週時までの治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量（電子患者日誌にて毎日収集したデータに基づく）
- 1～12 週時までの治療期間中の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量（電子患者日誌にて毎日収集したデータに基づく）
- 測定可能な被験者について得られた 12 週時の朝の $FEV_1$ のベースラインからの変化量
- 1～12 週時までの治療期間中の治験薬投与前（トラフ時点）の朝の PEF のベースラインからの変化量
- 24 週時に評価した Asthma Control Questionnaire（ACQ）-5 スコアのベースラインからの変化量
- 24 週間の治療期間中の喘息増悪の発現割合

その他の評価項目として、1～12 週時までの治療期間中の夜の PEF（電子患者日誌にて毎日収集）のベースラインからの変化量も評価した。

### 2.5.4.2. HZA107116 試験における統計解析

HZA107116 試験は、FF/VI と FF との治療群間に統計学的な有意差があることを示し、それにより FF に VI を上乗せした効果を検証するためにデザインされた試験であった。

5～17 歳の被験者数は、有効性の主要評価項目である $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）に基づいて算出することとした。最大で 20%の被験者が主要評価項目の評価対象にはならないと仮定し、1 群あたり最低 348 例の評価可能症例を得るため、ランダム化する予定被験者数を 870 例とした。$FEV_1$ の真の治療群間差を 90 mL、標準偏差を 348 mL と仮定した場合、870 例をランダム化すると両側有意水準 5%で 93%の検出力を確保できる。

主要な estimand では、投与中止の中間事象について治療方針ストラテジーを用い、評価時点で割り付けられた治療を中止していたかどうかにかかわらず、すべての被験者から得られたデータを主解析に含めることとした。主要評価項目については、ベースラインの投与前 $FEV_1$、地域、性別、年齢及び治療群による影響を考慮した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて主解析を実施した。

複数の重要な評価項目の群間比較を行うことによる多重性を考慮するため、FF/VI 群と FF 群の比較に際し、ステップダウン閉検定手順を適用した。ここで、主要評価項目の群間比較

における有意水準を 0.05 とし、副次評価項目の推定においては、事前に規定した階層に従って検定を行い、当該評価項目より上位の評価項目の群間比較において統計学的有意差が認められた場合、当該評価項目の検定を実施することとした（表 2.5.4.1）。上位の評価項目において統計学的検定において有意水準を 0.05 として「治療群間の差がない」とした帰無仮説が棄却されなかった場合、当該評価項目より下位の階層の評価項目の検定結果は、記述的に解釈することとした。

**表 2.5.4.1　5～17 歳の集団における統計学的仮説検定の階層構造（HZA107116 試験）**

| Testing of each endpoint was dependent on significance at the 0.05 level having been achieved on the previous endpoint in the hierarchy. | |
|---|---|
| **Primary Efficacy Endpoint**<br>1) Weighted mean FEV1 (0 to 4 hours): | FF/VI versus FF |
| **Secondary Efficacy Endpoints**<br>2) Rescue-free 24-hour periods: | FF/VI versus FF |
| 3) Symptom-free 24-hour periods: | FF/VI versus FF |
| 4) AM FEV1: | FF/VI versus FF |
| 5) AM PEF: | FF/VI versus FF |
| 6) ACQ-5: | FF/VI versus FF |

Abbreviations: ACQ = asthma control questionnaire; AM = ante meridiem (before noon); FF = fluticasone furoate; VI = vilanterol; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; PEF = peak expiratory flow.

多重性を考慮した治療群間の比較は事前に規定した重要な評価項目についての比較に限定することとした（表 2.5.4.1）。その他の有効性の評価項目についても FF/VI 群と FF 群の比較を行ったものの、副次評価項目の階層の下の位置づけとし、多重性の調整は計画しなかった。詳細は統計解析計画書に記載している（5.3.5.1, HZA107116 試験 CSR）。

HZA107116 試験では、総括報告書作成後及び本承認申請後に、メディファーマ社が医療機関から受託した治験業務において、厚生労働省により GCP 違反が確認された。メディファーマ社による支援を受けたデータの信頼性が保証できない 2 施設における全被験者のデータを除外した集団（Modified ITT 集団）を対象に解析を行った（2.5.1.7.）。

### 2.5.4.3.　HZA107116 試験の結果

本 2.5.4.では、評価資料である Modified ITT 集団の結果を中心に記載する。参考資料である ITT 集団の結果の詳細は 2.7.3 に記載する。

#### 2.5.4.3.1.　被験者

両治療群ともにほとんどの被験者が本試験を完了した［FF/VI 群 431 例（96%）、FF 群 426 例（96%）、5.3.5.1. HZA107116 試験 CSR Amendment 2, Table 10.9］。更に、服薬遵守率の平均値も両治療群ともに高かった（各群 96.6%、表 2.7.3.2.6）。

Modified ITT 集団において重大な治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上認められた被験者数の割合は両治療群で同程度であった［FF/VI 群 48 例（11%）、FF 群 42 例（9%）、5.3.5.1. HZA107116 試験 CSR Amendment 2, Table 10.13］。逸脱の件数及び種類は本試験の全

体的な実施及びデータの品質について懸念を生じさせるものではなく、試験の結果とその解釈に潜在的な影響を与えるような治療群間の不均衡を示唆するものでもなかった。

本試験に組み入れられた被験者は、実臨床においてFF/VIの1日1回投与の対象となる5～17歳の喘息患者集団と同様であると考えられ、ベースライン特性には治療群間で大きな違いはなかった。

- すべての被験者は治療群にランダム化される以前は、ICSでコントロール不良であった（2.5.4.1.1）。
- 合計で5～11歳が669例で、12～17歳が225例であった（表2.7.3.2.1）。被験者の大半は男性（61%）で、白人（73%）であった。少数の民族／人種の割合は、全体でヒスパニック系又はラテン系が28%で、アフリカ系アメリカ人／アフリカ人8%、アメリカインディアン／アラスカ人6%、アジア人6%であった（表2.7.3.2.2）。
- 両治療群の被験者は全例が喘息を有していた。両治療群を通じ、喘息以外で最も多く認められた現病歴は鼻部障害［FF/VI群251例（56%）、FF群242例（55%）］であり、次いで湿疹［FF/VI群73例（16%）、FF群63例（14%）］であった（5.3.5.1. HZA107116試験CSR Amendment 2, Table 10.18）。この他に報告された現病歴の割合は両治療群ともすべて1%以下であった。
- 最も多く報告された既往歴は湿疹（FF/VI群10%、FF群10%）及び肺炎（FF/VI群10%、FF群9%）であった（5.3.5.1. HZA107116試験CSR Amendment 2, Table 10.19）。試験開始前に最も多く服用されていた薬剤はFP（FF/VI群96%、FF群95%）で、次いでサルブタモール（FF/VI群91%、FF群89%）であった（5.3.5.1. HZA107116試験CSR Amendment 2, Table 10.23）。
- $FEV_1$予測値に対する割合の平均値は、スクリーニング時（FF/VI群73.47%、FF群73.83%）及びベースライン時（FF/VI群76.57%、FF群75.80%）とも、治療群間で同程度であった（5.3.5.1. HZA107116試験CSR Amendment 2, Table 10.20, 表2.7.3.2.4）。スクリーニング来院時に評価した可逆性の割合の平均値も同程度であった（FF/VI群27.79%、FF群27.65%）（5.3.5.1. HZA107116試験CSR Amendment 2, Table 10.20）。

スクリーニングの進捗状況が緩やかであったことから、治験実施計画書を改訂した。治験実施計画書の変更点の1つとして、スクリーニング時の$FEV_1$の許容可能な最大値を90%から100%に修正したが、ランダム化時の許容可能な可逆性のレベルは変更しなかった。この変更によって、データ全体及びそれに基づく結論に影響が生じる可能性は低いと考えられた。

#### 2.5.4.3.2. 有効性の結果

Modified ITT集団において有効性の主要評価項目である$FEV_1$の加重平均値（0～4時間）に、FF/VI群でFF群を上回る改善が認められ（$p < 0.001$）、FF/VIによる肺機能の改善効果が示唆された。なお、Modified ITT集団の結果とITT集団（参考資料）の結果は一貫していた。

#### 2.5.4.3.2.1. 主要有効性解析

有効性の主要評価項目である 12 週時（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）の $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）について、ベースラインの治験薬投与前 $FEV_1$、地域、性別、年齢及び治療群を共変量として ANCOVA を用いて主解析を実施したところ、治療群間差は 0.086 L（95% CI：0.040, 0.131）であり、p 値は 0.001 を下回った（表 2.5.4.2）。この結果は、ITT 集団（参考資料、表 2.7.3.2.13）と一貫していた。$FEV_1$ は頑健な評価項目であり、ここでみられた改善は、ICS のみでコントロール不良であった成人喘息患者を対象とした過去の試験[O'Byrne, 2014, Bernstein, 2015, Bleecker, 2014]で認められた結果と同様であった。

**表 2.5.4.2 12 週時の FEV1（L）加重平均値（0～4 時間）（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）の解析結果［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］**

| Visit 6 (Week 12) | FF/VI (N=451) | FF (N=443) |
|---|---|---|
| n | 392 | 393 |
| LS Mean | 2.079 | 1.994 |
| LS Mean Change (Std Err) | 0.407 (0.0164) | 0.321 (0.0164) |
| FF/VI versus FF | | |
| Difference | 0.086 | |
| 95% CI | (0.040, 0.131) | |
| p-value | <0.001 | |

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.2
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age, and treatment.

欠測データの影響を評価する解析の結果は主解析の結果と同様であった。12 週時（Visit 6）の $FEV_1$ 加重平均値（0～4 時間）について、Jump to Reference 多重補完法を用いた解析及び治験薬投与中のデータのみを用いた解析を実施したところ、それぞれの治療群間差は 0.076 L（95% CI：0.031, 0.121）及び 0.084 L（95% CI：0.038, 0.130）であった（5.3.5.1. HZA107116 試験 CSR Amendment 2, Table 20.3、Table 20.6）。Tipping Point 多重補完法を用いた 12 週時（Visit 6）の $FEV_1$ 加重平均値（0～4 時間）の解析結果でも、すべてのシナリオにおいて FF/VI 群で FF 群を上回る改善が認められた（図 2.7.3.2.2）。

$FEV_1$ 加重平均値に及ぼす FF/VI の治療効果を事前に規定したサブグループ別に検討した。その結果、年齢、性別、人種、民族、及び地域を通じ、全体的に一貫した FF/VI の効果が認められた（5.3.5.1. HZA107116 試験 CSR Amendment 2, Table 20.62, Table 20.63, Table 20.64, Table 20.65, Table 20.66）。

#### 2.5.4.3.2.2. 副次評価項目及びその他の評価項目

24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量、24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量、朝の $FEV_1$ のベースラインからの変化量、朝の PEF のベース

ラインからの変化量、ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量、及び夜の PEF のベースラインからの変化量に関する結果を表 2.5.4.3 に示す。

有効性の副次評価項目として階層構造の最初に位置する 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量において、FF/VI 群で FF 群を上回る改善は認められなかった（p=0.768）。しかし、1～12 週時までの朝及び夜の PEF では、数値的に FF/VI に優位な傾向が認められた（表 2.5.4.3）。なお、いずれの評価項目においても Modified ITT 集団の結果と ITT 集団（参考資料）の結果は一貫していた。

**表 2.5.4.3　有効性の副次評価項目及びその他の評価項目（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）の解析結果［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］**

| | FF/VI (N=451) | FF (N=443) |
|---|---|---|
| **Change from Baseline in Percentage of Rescue-Free 24-Hour Periods Over Weeks 1 to 12** | | |
| n | 450 | 442 |
| LS Mean Change (Std Err) | 25.8 (1.48) | 26.4 (1.50) |
| FF/VI vs FF | | |
| Difference | -0.6 | |
| 95% CI | (-4.8, 3.5) | |
| p-value | 0.768 | |
| **Change from Baseline in Percentage of Symptom-Free 24-Hour Periods Over Weeks 1 to 12** | | |
| n | 450 | 442 |
| LS Mean Change (Std Err) | 25.1 (1.50) | 25.4 (1.51) |
| FF/VI vs FF | | |
| Difference | -0.3 | |
| 95% CI | (-4.4, 3.9) | |
| p-value | 0.904 | |
| **Change from Baseline in Morning FEV1 (L) at Week 12** | | |
| n[a] | 439 | 433 |
| n[b] | 415 | 408 |
| LS Mean | 1.959 | 1.923 |
| LS Mean Change (Std Err) | 0.306 (0.0162) | 0.271 (0.0164) |
| FF/VI vs FF | | |
| Difference | 0.035 | |
| 95% CI | (-0.010, 0.081) | |
| p-value | 0.128 | |
| **Change from Baseline in Morning PEF (L/min) Over Weeks 1 to 12** | | |
| n | 450 | 442 |
| LS Mean | 240.6 | 234.3 |
| LS Mean Change (Std Err) | 15.1 (1.71) | 8.8 (1.72) |
| FF/VI vs FF | | |
| Difference | 6.3 | |
| 95% CI | (1.5, 11.0) | |
| p-value | 0.010 | |
| **Change from Baseline in ACQ-5 Score at Week 24** | | |
| n[a] | 420 | 417 |
| n[b] | 383 | 373 |
| LS Mean | 0.71 | 0.71 |
| LS Mean Change (Std Err) | -1.14 (0.034) | -1.14 (0.034) |
| FF/VI vs FF | | |
| Difference | 0.00 | |
| 95% CI | (-0.09, 0.10) | |

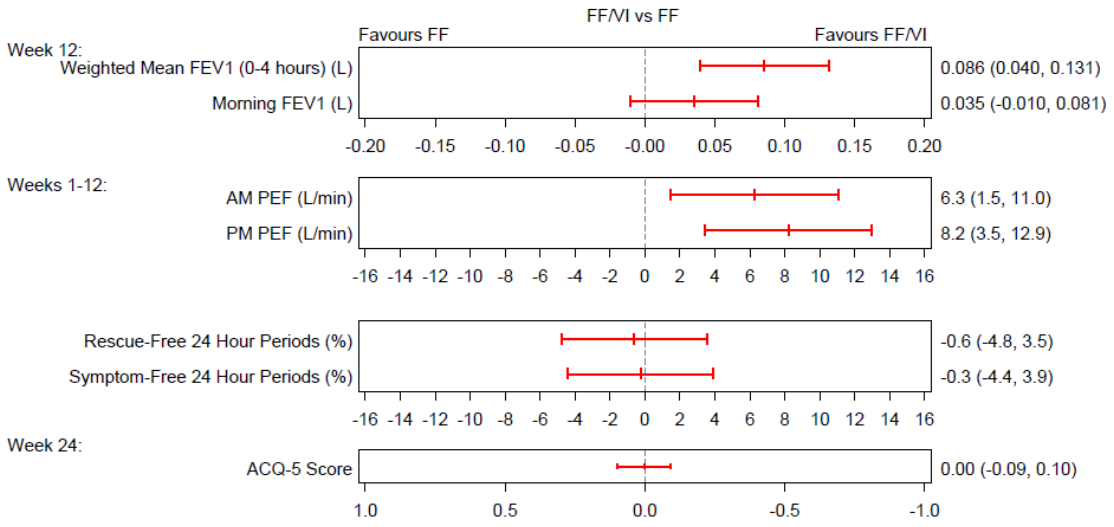
| | FF/VI (N=451) | FF (N=443) |
|---|---|---|
| p-value | 0.957 | |
| **Change from Baseline in Evening PEF (L/min) Over Weeks 1 to 12** | | |
| n | 450 | 442 |
| LS Mean | 252.6 | 244.4 |
| LS Mean Change (Std Err) | 16.7 (1.69) | 8.4 (1.71) |
| FF/VI vs FF | | |
| Difference | 8.2 | |
| 95% CI | (3.5, 12.9) | |
| p-value | <0.001 | |

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.9, Table 20.13, Table 20.17, Table 20.21, Table 20.24, Table 20.28
Abbreviations: ACQ = asthma control questionnaire; CI = confidence interval; $FEV_1$ = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; L = Liter; LS = least square; Min = minute; N = number of participants; n= subset of participants; PEF = peak expiratory flow; Std Err = standard error; VI = vilanterol; vs = versus
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline interaction, and visit-by-treatment group interaction for change from baseline in morning $FEV_1$ (L) at Week 12 and change from baseline in ACQ-5 score at Week 24. For other than these, analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment. The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. Number of subjects with analyzable data for one or more visits.
b. Number of subjects with analyzable data on the given visit.

治療期間中（治験薬投与中及び投与中止後）に喘息増悪が報告された被験者は FF/VI 群で 33 例（7%）及び FF 群 38 例（9%）であった（表 2.7.4.4.9）。両群ともに喘息増悪が発現した被験者の多くについて、喘息増悪の回数は 1 回であり、喘息増悪が 2 回発現した被験者は FF/VI 群では 2 例（1%未満）で、FF 群では 6 例（1%）であった。いずれの群においても、治験薬投与期間中及び投与中止後に喘息増悪が 3 回以上発現した被験者はいなかった。

### 2.5.4.3.2.3. 試験結果のまとめ

HZA107116 試験で得られた有効性の結果の概要を図 2.5.4.2 に示す。




Source: m5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.10
Abbreviations: ACQ = Asthma control questionnaire; AM PEF = morning peak expiratory flow; $FEV_1$ = forced expiratory volume in 1 minute; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; L = Liter; PEF = peak expiratory flow; PM = post meridiem (after noon); vs = versus

**図 2.5.4.2　有効性の主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目にみられた調整済み治療群間差：治験薬投与中及び投与中止後のデータ**
**［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］**

- HZA107116 試験の Modified ITT 集団における結果から、ICS でコントロール不良の小児及び青年期の喘息患者に FF/VI 50/25 μg（5～11 歳）及び FF/VI 100/25 μg（12～17 歳）の用量で 1 日 1 回投与することにより、治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む 12 週時の $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）に、FF/VI 群で FF 群を上回る改善が認められ（p <0.001）、FF/VI による肺機能の改善効果が示唆された。なお、この結果は ITT 集団（参考資料）の結果と一貫していた。このことは、ICS でコントロール不良の 18 歳以上の喘息患者で FF/VI の投与により FF 単剤と比較して有意な $FEV_1$ の改善が得られた結果と一致する［1.13.1.3.1.レルベア初回申請時添付資料 2.7.3.2.1.1.3.］。
- HZA107116 試験の有効性の副次評価項目及びその他の評価項目についても有効性の副次評価項目として階層構造の最初に位置する 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量において FF/VI 群で FF 群を上回る改善は認められなかったが（p=0.768）、1～12 週時までの朝及び夜の PEF では、数値的に FF/VI に優位な傾向が認められた。なお、これらの結果は ITT 集団（参考資料）の結果と一貫していた。

### 2.5.4.4.　FF 及び VI の評価試験

2 つの後期第 II 相用量設定試験から得られた有効性の結果の要約を以下に示す。前述の通り、これらの試験の目的は、HZA107116 試験で投与する最適な用量を設定することであった。両試験からは FF 及び VI 各成分の有効性に関するエビデンスも得られている。

#### 2.5.4.4.1.　HZA106855 試験：FF の用量設定試験（FF 単剤の第 II 相試験）

HZA106855 試験は、5～11 歳の小児喘息患者を対象として FF の有効性及び安全性を検討する後期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験であった（2.7.3.1.1.）。本試験の主要目的は、コントロール不良の持続型喘息を有する 5～11 歳の小児患者に 12 週間の治療期間を通して 3 用量（25 μg、50 μg 及び 100 μg）の FF 吸入粉末剤を夜に 1 日 1 回投与したときの用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった（2.7.3.1.2.2.1.）。

本試験では、実臨床と同様に、持続性のコントロール不良の特徴を有した多様な小児喘息患者集団となるように組入れ基準を設定し、以下の患者を対象とした。

- コントロール不良の喘息を有する 5～11 歳の男性又は初経前の女性。
- 喘息の罹病期間が 6 ヵ月以上であり、Visit 1（スクリーニング時）の 4 週間以上前から喘息療法［SABA 単独、SABA+ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）又は SABA+ICS の併用のいずれか］を一定の用法・用量で受けている患者。
- 気管支拡張薬投与前の PEF が気管支拡張薬投与後の最良値の 60%以上 90%以下である患者。
- 測定可能な場合、アルブテロール／サルブタモール吸入エアゾール剤を 2～4 回吸入後、約 10～40 分以内の $FEV_1$ に 12%以上の可逆性が認められた患者。

本試験は 4 週間の前観察期間［既存の喘息治療薬の継続（SABA 単独、SABA+LTRA 又は SABA+ICS のいずれか）］、12 週間の治療期間、及び 1 週間の後観察期間の 3 つの期間で構成された。前観察期間終了時に適格基準を満たした被験者は、試験開始前 4 週間の ICS の使用状況（ICS 使用歴あり／ICS 使用歴なし）に基づいて層別化された。

治療期間中は、被験者は 5 つの治療群［FF 25 OD 群（FF 25 μg を 1 日 1 回夜投与）、FF 50 OD 群（FF 50 μg を 1 日 1 回夜投与）、FF 100 OD 群（FF 100 μg を 1 日 1 回夜投与）、FP 100 BD 群（FP 100 μg を 1 日 2 回投与）、又はプラセボ群］にランダム化された。

有効性の主要な解析対象集団は Intent-to-Treat（ITT）集団であり、各治療群に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成された。

本試験の主要評価項目は、治療期間の 1～12 週時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であり、12 週間の治療期間を通して利用可能なデータを用い、PEF の欠測データは補完しなかった。また、主要有効性評価項目は、ベースラインの朝の PEF、地域、性別、スクリーニング前の ICS 使用、年齢及び治療群による影響を考慮した ANCOVA モデルを用いて、ITT 集団の 2 つの高用量の FF 群（FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群）の平均値とプラセボ群、及び各 FF 群又は FP 群とプラセボ群との間で解析した。各治療群の調整後の平均値及び群間差の推定値を、群間差の 95%信頼区間（CI）及び p 値とともに示した。

有効性の副次評価項目である 12 週時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量、12 週間の治療期間を通した夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量、12 週時における朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量、24 時間無症状期間の割合及び 24 時間救済薬未使用期間の割合については、ベースライン値、地域、性別、スクリーニング前の ICS 使用、年齢及び治療群による影響を考慮した ANCOVA モデルを用いて解析した。

#### 2.5.4.4.1.1. 有効性の結果

FF 群（FF 25 OD 群、FF 50 OD 群、FF 100 OD 群）において、プラセボ群と比較して主要評価項目である治療期間の 1～12 週時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臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2.17）。しかし、本試験で検討した 3 用量の FF 群では、朝の PEF のベースラインからの変化量に用量反応性は認められなかった。また、夜の PEF についても、プラセボ群と比較して 3 用量すべての FF 群で統計学的に有意な改善が認められた。$FEV_1$ についてもプラセボ群と比較してわずかな改善が FF 群全体で認められたが、プラセボ群との差が統計学的に有意であったのは、FF 25 OD 群のみであった。

副次評価項目である 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量については、プラセボ群と比較して FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群で統計学的に有意な改善が認められたが、24 時間無症状期間の割合では治療群間でほとんど差は認められなかった（2.7.3.2.2.1.3.）。

#### 2.5.4.4.2. HZA106853 試験：VI の用量設定試験（VI 単剤を FP 1 日 2 回と併用投与、第 II 相）

HZA106853 試験は、5～11 歳の小児喘息患者を対象として VI の有効性及び安全性を検討する後期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験であった（2.7.3.1.1.）。本試験の主要目的は、コントロール不良の持続型喘息を有する 5～11 歳の小児患者に 4 週間の治療期間にわたり 3 用量（VI 6.25、VI 12.5、及び VI 25 μg）の VI 吸入粉末剤を夜に 1 日 1 回投与したときの用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった（2.7.3.1.2.2.2.）。

本試験では、以下の患者を対象とした。

- コントロール不良の喘息を有する 5～11 歳の男性又は初経前の女性。
- 喘息の罹病期間が 6 ヵ月以上であり、Visit 1（スクリーニング時）の 4 週間以上前から喘息治療薬（SABA と低用量 ICS の併用）による治療を一定の用法・用量で受けている患者。
- 気管支拡張薬投与前の PEF が気管支拡張薬投与後の最良値の 50%以上 90%以下である患者。

各被験者の治験参加期間は、スクリーニング／前観察期間、治療期間及び後観察期間を含め最長 9 週間であった。

有効性の主要な解析対象集団は ITT 集団であり、各治療群に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成された。

主要評価項目は、治療期間の 1～4 週時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であり、ベースラインの夜の PEF 平均値、地域、性別、年齢及び治療群による影響を考慮した ANCOVA モデルを用いて解析した。

有効性の副次評価項目である 4 週時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量［Last Observation Carried Forward（LOCF）］、1～4 週時の朝の PEF 平均値のベースラインからの変化量、4 週時における夜及び朝の PEF のベースラインからの変化量（LOCF）、24 時間無症状期間の割合、及び 24 時間救済薬未使用期間の割合は、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群による影響を考慮した ANCOVA モデルを用いて解析した。

##### 2.5.4.4.2.1. 有効性の結果

本試験で検討した 3 用量（VI 6.25、VI 12.5、及び VI 25 μg）において、夜の投与前 PEF のベースラインからの変化量に数値的にわずかな改善が認められたが、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善ではなく、用量反応性は認められなかった（表 2.7.3.2.35）。

VI 25 群では、24 時間救済薬未使用期間の割合及び 24 時間無症状期間の割合にプラセボ群と比較して著明な改善が認められた（表 2.7.3.2.36）。

### 2.5.4.5. 日本人の喘息患者における FF/VI の有効性

日本人の喘息患者における FF/VI の有効性は HZA107116 試験、FF の有効性は HZA106855 試験、VI の有効性は HZA106853 試験に参加した日本人集団のデータに基づき評価し、全体集団の結果と比較を行い、民族差の影響について検討した。各試験の「日本人」は、日本の実施医療機関で組み入れられた被験者と定義した。

**FF/VI の有効性**

HZA107116 試験において、Modified ITT 集団に含まれた日本人被験者（日本人 Modified ITT 集団）は合計 31 例（FF/VI 群 15 例、FF 群 16 例）であった。日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団（5～17 歳の Modified ITT 集団）と大きな違いはなかった（表 2.7.3.3.2）。

有効性の主要評価項目である 12 週時（Visit 6）の $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）の平均値［標準偏差（SD）］は、日本人集団の FF/VI 群で 1.978（0.7145）L、FF 群で 1.855（0.6074）L であり FF/VI 群の方が高く、これは全体集団（5～17 歳の Modified ITT 集団）と同様の結果であった（2.7.3.3.3.1.2.）。一方、12 週時（Visit 6）の $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの平均変化量（SD）は、FF/VI 群で 0.223（0.4386）L、FF 群で 0.239（0.3099）L であり、FF 群の方が FF/VI 群よりもわずかに高かった。しかし、ベースラインからの変化量の中央値は、FF/VI 群で 0.357 L、FF 群で 0.248 L であり、FF/VI 群の方が FF 群よりも大きな改善を示し、全体集団と同様の結果を示した。12 週時の $FEV_1$ の加重平均値のベースラインからの変化量を示したヒストグラムでも日本人集団及び全体集団の間で同様の傾向がみられ、全体集団と日本人集団とで明らかな差がないことが示唆された（図 2.7.3.3.1）。

**FF の有効性**

HZA106855 試験において、ITT 集団に含まれた日本人被験者（日本人 ITT 集団）は合計 28 例（プラセボ群 7 例、FF 25 OD 群 7 例、FF 50 OD 群 5 例、FF 100 OD 群 2 例、FP 100 BD 群 7 例）であった。日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団と大きな違いはなかった（表 2.7.3.3.12）。

日本人集団において有効性の主要評価項目である治療期間の 1～12 週時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平均値は、FF 25 OD 群及び FF 50 OD 群で全体集団と比べて低い値を示したものの、各群の朝の投与前 PEF の平均値の分布はそれぞれ全体集団と同様であった（表 2.7.3.3.14 及び表 2.7.3.3.15）。また、24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量では FF 50 OD 群で、24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量では FF 25 OD 群及び FF 50 OD 群で改善が示され、全体集団と日本人集団とで明らかな差がないことが示唆された。

**VI の有効性**

HZA106853 試験において ITT 集団に含まれた日本人被験者数（日本人 ITT 集団）は合計 20 例（プラセボ群 5 例、VI 6.25 群 5 例、VI 12.5 群 5 例、VI 25 群 5 例）であった。日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団と大きな違いはなかった（2.7.3.3.3.2.2.1.）。

主要評価項目である治療期間の 1～4 週時の夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量の平均値は、VI 6.25 群（28.0 L/min）及び VI 25 群（13.2 L/min）でプラセボを上回っており全体集団（2.7.3.2.2.2.2.）と同様に改善が認められた。

少数例からなる日本人集団におけるこれらの結果の解釈には注意が必要である。

### 2.5.4.6. FF/VI の推奨用法・用量

第 III 相試験（HZA107116 試験）で評価する FF/VI の用量は、FF 及び VI それぞれの用量の検討結果を基に選択した。FF 及び VI それぞれの検討結果を 2.5.4.6.1.及び 2.5.4.6.2.に記載した。本検討には、FF/VI の成人及び青年期患者に対する臨床開発プログラムに含まれる VI の後期第 II 相試験並びに FF 及び FF/VI の第 III 相試験で得られたデータ、また小児に対する臨床開発プログラムに含まれる後期第 II 相試験 2 試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）のデータを用いた。HZA107116 試験の結果を踏まえた海外の喘息患者における FF/VI の用法・用量の設定根拠を 2.5.4.6.3.に、日本人患者における用法・用量の設定根拠を 2.5.4.6.4.に記載した。また、PK 及び PD に関する用量選択の根拠は 2.7.2.に記載した。

なお、FF/VI の投与頻度は、成人及び青年期患者に対する臨床開発プログラムと同様に、1 日 1 回投与で検討した。

#### 2.5.4.6.1. FF の用量の検討

**12～17 歳の喘息患者における検討**

成人及び青年期患者に対する FF の臨床開発プログラムでは、12 歳以上の喘息患者が組み入れられた FFA112059 試験及び HZA106827 試験で、$FEV_1$ トラフ値においてプラセボと比較して FF 100 µg で統計学的に有意な改善が認められた。また、HZA106827 試験では肺機能に対し 24 時間効果が持続することが示され、FF 100 µg 1 日 1 回投与の妥当性が示された（1.13.1.3.3, アニュイティ初回申請時添付資料 2.5.4.3）。安全性の観点からも、FF 100 µg 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ており（1.13.1.3.3 の 2.5.5.）、成人及び青年期患者において FF 100 µg が適切な用量であることが示された。

**5～11 歳の喘息患者における検討**

5～11 歳の小児喘息患者を対象に、3 用量（25、50 及び 100 µg）の FF を評価した HZA106855 試験において、いずれの FF 群においても、治療期間の 1～12 週時における朝の投与前 PEF でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある、統計学的に有意な改善が認められた。しかし、FF 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった（2.7.3.2.2.1.2.）。24 時間救済薬未使用期間の割合では、FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたが、FF 25 OD 群では認められなかった（2.7.3.2.2.1.3.）。また、安全性の観点では、HZA106855 試験において投与期間中の有害事象の発現割合（2.7.4.2.1.1.2.1.）及び尿中コルチゾール排泄量（2.7.4.4.2.2.）について、FF 群の間で明らかな用量反応性や FF 投与に関連した明らかな変化はみられなかった。いずれの FF 群においても忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

以上より、肺機能及び 24 時間救済薬未使用期間の割合で認められた有効性、並びに安全性の結果を踏まえ、VI と併用する FF の用量として 50 µg が適切と考えた。

### 2.5.4.6.2. VI の用量の検討

#### 12～17 歳の喘息患者における検討

12 歳以上の喘息患者が組み入れられた VI の用量設定試験（B2C109575 試験）では、$FEV_1$ トラフ値において、VI の高用量 3 群（12.5、25 及び 50 μg）でプラセボに対する統計学的に有意な改善が認められた。また、これら 3 用量では、24 時間救済薬未使用期間の割合及び 24 時間無症状期間の割合においてもプラセボに対し統計学的有意な改善が認められ、VI 25 μg で認められた改善は VI 12.5 μg よりも大きく、かつ VI 50 μg と同程度であった（1.13.1.3.1 の 2.5.4.1.1）。VI 投与（3、6.25、12.5、25 及び 50 μg）と $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの平均変化量の母集団用量反応関係を検討した結果からも、成人及び青年期喘息患者に対する VI 25 μg の妥当性が裏付けられた（1.13.1.3.1 の 2.7.2.2.3.2.1）。更に、VI 25 μg を選択した第 III 相試験（HZA106827、HZA106829 及び HZA106837 試験）では、FF/VI と FF の比較により、肺機能及び臨床症状の改善効果に対する VI の寄与が示された（1.13.1.3.1 の 2.5.4.3.3.1）。また、FF/VI 100/25 μg の安全性プロファイルは ICS/LABA 配合剤の既知のクラスエフェクトと概ね一致しており（1.13.1.3.1 の 2.5.5.）、成人及び青年期患者において FF と併用する VI として VI 25 μg が適切な用量であることが示された。

#### 5～11 歳の喘息患者における検討

5～11 歳の小児喘息患者を対象に、3 用量（6.25、12.5 及び 25 μg）の VI を評価した HZA106853 試験では、治療期間の 1～4 週時における夜の投与前 PEF で、すべての VI 群においてプラセボ群と比較して数値上改善が認められたものの、その差は統計学的に有意でなく、用量反応性も認められなかった（2.7.3.2.2.2.2.）。一方で、24 時間救済薬未使用期間の割合において、VI 25 群でプラセボ群、VI 6.25 群及び VI 12.5 群を上回る改善が認められた。更に、24 時間無症状期間の割合において、VI 25 群及び VI 12.5 群でプラセボ群及び VI 6.25 群を上回る改善が認められた（2.7.3.2.2.2.3.）。これらの救済薬未使用期間の割合及び無症状期間の割合のプラセボ群との治療群間差は、文献[Clark, 2015]で報告されている成人及び青年期喘息患者における臨床的に意義のある最小の差の下限値を上回る結果であった。

また、HZA106853 試験において投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してすべての VI 群で高かったが、VI 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2.2.）。いずれの VI 群においても忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

以上より、肺機能検査における結果、及び 24 時間救済薬未使用期間の割合並びに 24 時間無症状期間の割合で認められた有効性、更に安全性の結果を踏まえ、FF と併用する VI の用量として 25 μg が適切と考えた。

### 2.5.4.6.3. 海外の喘息患者における推奨用法・用量

FF 及び VI それぞれの用量の検討を基に、FF/VI の用量は、12～17 歳に対して 100/25 μg を、また 5～11 歳に対して 50/25 μg を選択し、第 III 相試験（HZA107116 試験）において有効性・安全性の検討を行った。その結果、総 1 日量が FP 250 μg 以下又はそれに相当する ICS を使用しているにも関わらずコントロール不良な小児及び青年期の喘息患者に FF/VI を

1 日 1 回投与することにより、12 週時の $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）において FF 単剤と比較して臨床的に重要な肺機能の改善が認められた［治療群間差：0.086 L（95% CI：0.040, 0.131）、p <0.001］（2.7.3.2.1.2.）。また、有害事象の発現割合は FF/VI 群と FF 群の治療群間で同程度であり、5～17 歳の集団における FF/VI の忍容性は良好であった（2.7.4.1.1.6.及び 2.7.4.2.）。

更に、FF の HPA-axis や成長への影響をそれぞれ評価した HZA107118 試験（2.7.4.1.1.8.1.）及び HZA107112 試験（2.7.4.1.1.8.2.）において新たな安全性上の懸念は確認されず、今回申請する FF/VI は、臨床使用するうえで許容可能な安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。

以上より、海外（米国）における小児の喘息患者に対する FF/VI の推奨用法・用量は、12 歳以上 18 歳未満の小児の患者に対しては 100/25 µg 1 日 1 回投与、また 5 歳以上 12 歳未満の小児の患者に対しては 50/25 µg 1 日 1 回投与と設定することとした。

#### 2.5.4.6.4. 日本人の小児喘息患者における推奨用法・用量

日本人の小児喘息患者における FF/VI の推奨用法・用量は、日本から参加した臨床試験における PK、有効性及び安全性の結果に基づき検討した。HZA107116 試験、HZA106855 試験及び HZA106853 試験に参加した日本人被験者数は限られていたが、これらの試験において日本人集団と全体集団の間に、PK（2.7.2.3.4.）、有効性（2.7.3.3.3.）及び安全性（2.7.4.5.1.4.）において臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上より、日本人の小児の喘息患者における FF/VI の用法・用量を、海外と同一の用法・用量とすることは妥当と判断した。したがって、日本人の小児の喘息患者における FF/VI の推奨用法・用量は、本邦における小児の年齢区分を考慮し、12 歳以上の患者に対しては 100/25 µg 1 日 1 回投与、また 5 歳以上 12 歳未満の患者に対しては 50/25 µg 1 日 1 回投与と設定した。

### 2.5.4.7. 有効性の結論

- HZA106855 試験では、既存の喘息治療薬（SABA 単独、SABA+LTRA 又は SABA+ICS のいずれか）でコントロール不良の 5～11 歳の小児喘息患者を対象に FF 50 µg を投与したときの有効性が確認された。
- HZA106853 試験では、主要評価項目においてプラセボと比較してすべての VI 群で統計学的な有意差はみられなかったが、副次評価項目（24 時間救済薬未使用期間の割合及び 24 時間無症状期間の割合）においてプラセボと比較して VI 25 µg 群で改善がみられた。
- HZA107116 試験では、2 つの推奨用量による FF/VI の投与により、広範囲の症候性患者（すなわち、FP≤250 µg/日と同等の ICS を使用しているにもかかわらずコントロール不良）において、12 週時の $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）に、FF を上回る臨床的に重要な改善［治療群間差：0.086 L（95% CI：0.040, 0.131）、p <0.001］が認められた。

#### 2.5.4.7.1. 日本人小児喘息患者での FF/VI の有効性

HZA107116 試験、HZA106855 試験及び HZA106853 試験に参加した日本人被験者数は限られていたが、これらの試験において日本人集団と全体集団の間に、有効性において臨床的に意義のある差は認められなかった。

## 2.5.5. 安全性の概括評価

5～17 歳の喘息患者における FF/VI の安全性は、HZA107116 試験に基づき評価された。本試験に含めた安全性の評価項目には、有害事象の発現割合、スクリーニング時及び治療期間終了時の心電図所見、並びに治験薬投与前及び投与後の空腹時血糖を含めた。

HZA107116 試験に加え、FF/VI の安全性評価を裏付けるデータは 2.5.1.5.で提示した以下の試験から得られている。

- 2 つの用量設定試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）
- HPA-axis 機能に及ぼす影響を評価した試験（HZA107118 試験）
- 成長に及ぼす影響を評価した 2 つの試験（HZA107112 試験及び HZA114971 試験）
- 3 つの臨床薬理試験（HZA102942 試験、HZA112777 試験及び HZA112776 試験）

これらの臨床試験のうち、日本からは HZA107116 試験、HZA106855 試験及び HZA106853 試験の 3 試験に参加し、FF/VI、FF 及び VI の安全性に対する民族的要因による影響の有無を評価した。

HZA107116 試験とその他の試験は、試験デザイン、検討した治療群（FF/VI 併用群に対し、FF 単剤群又は既存治療薬である FP と VI の併用群）、治療期間、対象患者、及び収集した評価項目の種類等が異なるため、これらの試験データの併合解析は実施しなかった。[redacted]という方針は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の[redacted] において FDA の合意を得ている（Reference ID: [redacted]）。本邦では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の医薬品[redacted][redacted][redacted]相談において[redacted]に関する相談を実施済みである。

### 2.5.5.1. HZA107116 試験

本 2.5.5.では、評価資料である Modified ITT 集団の結果を記載する。ITT 集団の結果は 2.7.4.に記載する。

#### 2.5.5.1.1. 曝露状況

FF/VI 群の 5～17 歳の被験者 451 例において、治験薬の曝露期間の平均値は 164.9 日であり、大半の被験者で曝露期間が 141 日以上であった（表 2.7.4.1.4）。曝露状況は FF/VI 群及び FF 群で同様であった。

#### 2.5.5.1.2. 有害事象の概要

全体として、FF/VI 群の 180 例（40%）及び FF 群の 163 例（37%）の被験者で、1 件以上の有害事象が認められた（表 2.5.5.1）。投与期間中に発現した治験薬と関連がある有害事象、治験薬投与の中止又は治験中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合は、両群ともに低かった。

**表 2.5.5.1　有害事象の概要［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］**

| On-Treatment | FF/VI (N=451) | FF (N=443) |
|---|---|---|
| Any Adverse Event | 180 (40%) | 163 (37%) |
| Drug-Related Adverse Events | 6 (1%) | 4 (<1%) |
| Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug or Withdrawal from the Study | 3 (<1%) | 1 (<1%) |
| Any Serious Adverse Event | 5 (1%) | 5 (1%) |
| Drug-Related Serious Adverse Events | 0 | 0 |
| Fatal Adverse Events | 0 | 0 |
| Drug-Related Fatal Adverse Events | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.1
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

#### 2.5.5.1.3.　比較的よくみられる有害事象

FF/VI 群で最も多く報告された有害事象は、上咽頭炎（発現例：46 例、発現割合：10%、以下同順）であり、次いで上気道感染（32 例、7%）、アレルギー性鼻炎（19 例、4%）、頭痛（14 例、3%）、鼻炎（15 例、3%）、ウイルス性上気道感染（13 例、3%）であった（表 2.7.4.2.3）。FF 群で最も多く報告された有害事象も上咽頭炎（34 例、8%）であり、次いで上気道感染（25 例、6%）、頭痛（9 例、2%）、アレルギー性鼻炎（6 例、1%）、鼻炎（6 例、1%）、ウイルス性上気道感染（2 例、1%未満）であった。

#### 2.5.5.1.4.　死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では死亡は認められなかった。いずれの群においても 5 例（1%）の被験者に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた（表 2.7.4.2.12）。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。

#### 2.5.5.1.5.　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象

FF/VI 群の 3 例（1%未満）及び FF 群の 1 例の被験者において、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象が 1 件以上認められた（表 2.7.4.2.14）。FF/VI 群の 3 例（1%未満）は、腸閉塞、嗜眠及び不眠症の有害事象により治験薬投与の中止に至った。また、FF 群の 1 例は発声障害の有害事象により治験薬投与の中止に至った。

#### 2.5.5.1.6.　注目すべき有害事象

本試験の対象集団において FF 及び／又は VI の安全性上の懸念となる可能性がある下記の注目すべき有害事象を事前に規定した。これらの注目すべき有害事象には、ICS 及び LABA の既知のクラスエフェクト及び安全性上の懸念となる事象を含めた。注目すべき有害事象の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）用語の一覧は本試験の盲検解除前に合意し、文書化された。

- 副腎抑制
- 喘息／気管支痙攣
- 心血管系への作用

- 骨密度の減少及び関連した骨折
- グルコースへの作用
- カリウムへの作用
- 小児の成長遅延
- 過敏症
- 感染性肺炎
- 感染性肺炎を除く下気道感染
- 局所性ステロイド作用
- 眼への作用
- 振戦

FF/VI 群では、44 例（10%）の被験者に 1 件以上の注目すべき有害事象が認められ、FF 群［37 例（8%）］と比較してわずかに多かった（表 2.7.4.2.18）。副腎抑制、カリウムへの作用、小児の成長遅延、眼への作用及び振戦については、いずれの治療群においても事象の報告はなかった。その他の注目すべき有害事象については、種類及び発現割合は両群で概ね同様であった。ただし、過敏症事象は例外であり、FF/VI 群ではアレルギー反応に関連した事象がより多くの被験者で報告された。そのうち、アレルギー性鼻炎が最も多く FF/VI 群で 19 例（4%）、FF 群で 6 例（1%）に報告され、いずれも治験薬と関連がないと判断された。

上記の注目すべき有害事象に加えて、Pediatric Written Request（2020 年 4 月 6 日付の改訂第 2 版）において、FDA から下記の ICS/LABA の潜在的なクラスエフェクトも HZA107116 試験で考慮するように指摘された。

- 免疫抑制
- アドレナリン受容体刺激の徴候及び症状
- 合併症（心血管障害や中枢神経系障害等）への影響

HZA107116 試験では、認められた有害事象又は実施した安全性の解析において、治験薬投与による予測されない免疫抑制作用は認められなかった（2.7.4.4.5.）。

治験薬と関連がある有害事象では、FF 群と比較して FF/VI 群の被験者でアドレナリン受容体刺激の徴候及び症状が発現することを示唆する傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1.）。

重大な心疾患又はその他の進行性の疾患を有する小児又は青年期患者は本試験の対象から除外された。心障害を有する被験者は限られており、不整脈が 4 例、先天性の心臓欠陥が 5 例であった。これらの被験者において、試験期間中に一定の傾向又は安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.2.3.）。

#### 2.5.5.1.7. 臨床検査値の評価及び心電図

本試験では、臨床検査値の評価（空腹時血糖の評価を含む）（2.7.4.3.）及び心電図の評価（2.7.4.4.4.）の結果、安全性上の懸念は認められなかった。

#### 2.5.5.1.8. 喘息増悪

米国で 2014 年 6 月 30 日に行った 12 歳以上の患者に対する FF/VI 1 日 1 回投与の適応追加申請後に FDA より Complete Response letter が発出され、FF/VI を投与した 12～17 歳の患者では FF を投与した同年齢層の患者と比較して、重篤な喘息関連有害事象（入院）の発現件数が多いことが指摘された。

その後、FDA によって 4 つの大規模な臨床安全性試験のレビューが実施され、LABA を ICS と併用しても喘息関連の入院リスクはほとんど増加しないことが示された[FDA, 2017]。HZA107116 試験の結果は、上記の結果と一貫していた。HZA107116 試験において重篤な有害事象として報告された喘息の発現割合は低く、両群で同程度であった［FF/VI 群 2 例（1%未満）及び FF 群 3 例（1%未満）］（表 2.7.4.2.12）。更に、喘息増悪が報告された被験者の割合も両群で同程度であり［FF/VI 群 33 例（7%）及び FF 群 38 例（9%）］、このうち入院した被験者数はわずかで、各治療群で同様［両群とも 2 例（1%未満）］であった（表 2.7.4.4.9）。

#### 2.5.5.1.9. 部分集団における安全性

FF/VI の安全性を、内因性要因（年齢、性別、人種及び民族）別の部分集団ごと及び外因性要因［地域及び新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック前／下］別の部分集団ごとに検討した（2.7.4.5.）。その結果、安全性についてはいずれの部分集団においても治療群間で差は認められなかった。

### 2.5.5.2. その他の試験

その他の試験（HZA107116 試験を除く試験）からは、小児の喘息患者集団における FF/VI の安全性に関する重要な追加情報が得られており、これには Pediatric Written Request（2020 年 4 月 6 日付の改訂第 2 版）において FDA より指摘された FF 及び VI の潜在的なクラスエフェクトに関する情報も含まれる。各試験のデザインの詳細、並びに各試験がクラスエフェクトの評価にどのように関与するかについては、表 2.7.4.1.1 及び表 2.7.4.1.3 に示した。

以下に、その他の試験の安全性の概要を記載した。

#### 2.5.5.2.1. 有害事象

FF の用量設定試験である HZA106855 試験では、投与期間中の有害事象の発現割合はプラセボ群（29%）と比較して FF 群（範囲：32～36%）でわずかに高かったが、FF 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった（表 2.7.4.2.7）。

投与期間中に多く報告された有害事象は、表 2.7.4.2.8 に示した。最も多く報告された有害事象は咳嗽であり、その発現割合は FF 50 OD 群（1%未満）で、プラセボ群（5%）、FF 25 OD 群（6%）及び FF 100 OD 群（8%）、FP 100 BD 群（4%）と比較して低かった（表 2.7.4.2.8）。

投与期間中に死亡を除く重篤な有害事象が 2 例認められ、その内訳は FF 50 OD 群で失神が 1 例、FF 100 OD 群で A 型肝炎が 1 例であった（2.7.4.2.1.3.2.1.）。いずれの事象も治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は 7 例（FF 100 OD 群 3 例、プラセボ群 2 例、FF 50 OD 群 1 例、実薬対照群である FP 100 BD 群 1 例）に認められた（表 2.7.4.2.16）。治験中止に至った有害事象のうち、プラセボ群で認められた咳嗽及び FF 100 OD 群で認められた口内炎は、治験薬と関連があると判断された。

注目すべき有害事象は、過敏症、グルコースへの作用、肺炎、肺炎を除く下気道感染、骨密度の減少及び関連した骨折、副腎抑制、ステロイドに関連する眼障害、局所性ステロイド作用、並びに小児の成長遅延と定義した（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Section 8.2.4）。試験期間中に認められた注目すべき有害事象の発現割合は、各カテゴリーでプラセボ群及び実薬対照群（FP 100 BD 群）を含め、治療群間で概ね同程度であった（表 2.7.4.2.20）。

VI の用量設定試験である HZA106853 試験では、投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群（22%）と比較して VI 群（範囲：28～33%）で高かったが、VI 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった（表 2.7.4.2.9）。

投与期間中に多く報告された有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、アレルギー性鼻炎、鼻炎及びウイルス性気道感染であった（表 2.7.4.2.10）。

重篤な有害事象として VI 25 群の 1 例で虫垂炎が認められたが、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。本被験者は当該事象のため治験を中止した（2.7.4.2.1.3.2.2.）。

治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は 2 例で報告された（表 2.7.4.2.17）。重篤な有害事象によって治験を中止した VI 25 群の 1 例（虫垂炎）の他に、VI 6.25 群の 1 例でウイルス性気道感染が認められた。これらの事象は、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

注目すべき有害事象は、心血管系への作用、グルコース及びカリウムへの作用、振戦、喘息に関連した挿管及び死亡、並びに過敏症に関連する有害事象と定義した（5.3.5.1, HZA106853 CSR, Section 8.2.4）。試験期間中に報告された注目すべき有害事象は、喘息／気管支痙攣と過敏症に含まれる事象のみであり、喘息／気管支痙攣に含まれる事象（アレルギー性気管支炎）の発現割合は治療群間で差がなかった（表 2.7.4.2.21）。過敏症に含まれる有害事象は、プラセボ群（1%未満）と比較して VI 群（VI 6.25 群 4%、VI 12.5 群 2%及び VI 25 群 4%）で多く報告されたが、このうち治験責任医師により治験薬と関連があると判断されたのは、VI 12.5 群の 1 例で認められた軽度の口唇浮腫のみであった。

HPA-axis 機能に及ぼす影響を評価した試験（HZA107118 試験）、成長に及ぼす影響を評価した試験（HZA107112 試験及び HZA114971 試験）、並びに臨床薬理試験（HZA102942 試験、HZA112777 試験及び HZA112776 試験）では、有害事象の発現状況から新たな安全性上の懸念は認められなかった。

#### 2.5.5.2.2.　臨床検査値の評価及び心電図

臨床検査値の評価では、血糖値も含め、いずれの試験においても安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.3.）。

また、心電図を評価したいずれの試験においても、心電図パラメータに対する臨床的に重要な影響は認められなかった（2.7.4.4.4.）。

#### 2.5.5.2.3. 喘息増悪

その他の試験では、プラセボ群の被験者を除き、重篤な有害事象として喘息が報告された被験者はいなかった（2.7.4.4.3.2.）。その他の試験における喘息増悪の発現割合は、HZA107116 試験での発現割合（FF/VI 群で 7%、FF 群で 9%、表 2.7.4.4.9）よりも概ね低く、全体として FF 群又は VI 群でプラセボ群よりも高い傾向は認められなかった（2.7.4.4.3.2.）。

#### 2.5.5.2.4. HPA-axis 機能への影響

ステロイド薬の投与に伴いコルチゾール値が変動することが報告されており、承認されているレルベアエリプタの電子化された添付文書（以下、電子添文）の「重要な基本的注意」の項には、HPA-axis 抑制等の全身性ステロイド作用が発現する可能性に関して注意喚起を記述した。本開発プログラムの臨床試験においても、試験中は FF 投与例において HPA-axis 機能を重要な指標として評価した。コルチゾール値は朝が最も高く、就寝前後がトラフ値になる概日リズムが存在するため、内因性コルチゾール値の評価は複雑であることが知られている。喘息を対象とした本臨床開発プログラムでは、24 時間血清コルチゾール（SC）及び尿中コルチゾール（UC）排泄量を評価した。24 時間血清コルチゾールのプロファイルは、24 時間尿中ホルモン排泄プロファイルと比べて代謝の影響による測定値の変動が少なく、不適切な検体収集の可能性も少ないため、より信頼性の高い副腎ホルモン分泌抑制の測定法として受け入れられている[Bernstein, 2007; Ahmet, 2011; Charmandari, 2014]。

HZA107118 試験は、小児患者を対象として HPA-axis 機能へ及ぼす影響を評価した試験であり、そのデータは本申請における FF の安全性を裏付けるものである。この HPA-axis 評価試験では、主要評価項目である SC 集団における 6 週時の 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインに対する比の幾何平均値において、FF 50 群のプラセボ群に対する比は 0.93（95% CI: 0.8096, 1.0620）であった。95% CI の下限値があらかじめ設定した非劣性マージンである 0.80 を上回ったことから、FF 50 μg 1 日 1 回投与のプラセボに対する非劣性が示された（表 2.7.4.4.6）。同様に、ITT 集団における結果でも非劣性が示され（95% CI: 0.8040,1.0505）、SC 集団の結果が再現された。したがって、6 週間の投与後に 24 時間血清コルチゾール加重平均値に減少は認められず、FF による副腎機能不全を示唆するコルチゾールの変化は認められなかった。

成人及び青年期の臨床開発プログラム（1.13.1.3.3, アニュイティ初回申請時添付資料）を裏付ける HPA-axis 評価試験とは異なり、12 歳未満の小児に HPA-axis 抑制を引き起こすほど高用量のステロイド薬を投与することへの倫理的懸念から、本試験では経口ステロイド（プレドニゾロン等）の陽性対照は設定しなかった。これは、小児における ICS 及び鼻噴霧用ステロイド薬の他の類似試験と同様である。

また、血清コルチゾールに対する FF の影響については、2 つの臨床薬理試験（HZA102942 試験及び HZA112777 試験）においても評価されており、FF 100 μg の反復投

与は血清コルチゾール値に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと結論付けられている（2.7.2.2.2.2.）。

また、畜尿による 24 時間尿中コルチゾール排泄量の測定も、その時点のコルチゾール産生量をある程度反映している。この方法は、副腎機能不全を検出するのに血清コルチゾールほどの信頼性はないと考えられており、主にコルチゾールの過剰分泌（すなわちクッシング症候群）の診断に適用されるが、侵襲性がないため、喘息患者において HPA-axis 抑制を評価するために広く使用されている。FF の用量設定試験である HZA106855 試験では、FF を最大 100 µg まで投与した後、12 週時に臨床的に重要な尿中コルチゾール排泄量の低下は認められなかった（2.7.4.4.2.2.）。更に、小児患者におけるステロイドを介した尿中コルチゾールへ及ぼす影響について薬物濃度 - 反応関係を検討するため、HZA106855 試験データの PK/PD 解析を行った。その結果、明らかな相関や傾向は認められず、FF 曝露による尿中コルチゾール排泄への影響はないことが示された（2.7.2.3.2.）。

#### 2.5.5.2.5. 成長への影響

成長抑制は、小児における ICS の使用に関連する重要な潜在的リスクであるため、新規の ICS の開発で小児を対象にする際には、成長に及ぼす影響を評価する安全性試験を実施することが規制上の要件となっている[FDA, 2007]。HZA107112 試験では、小児の成長抑制を評価するために knemometry を用いた。これは短期的な下肢の成長を測定する方法であり、有効かつ高感度で、再現性が高い上、非侵襲的である[Wolthers,1997]。一方、HZA114971 試験では、身長計を用いて立位身長を測定した。

HZA107112 試験は、5～11 歳の持続型喘息患者を対象に 2 週間の下肢伸長率に対する FF 50 µg の影響を評価するために実施されたクロスオーバー試験であった。本試験では、knemometry を用いて測定した 2 週間にわたる下肢伸長率に対する影響に関して、FF 50 µg がプラセボに対して非劣性であることが実証された（2.7.4.4.1.1.）。特定のカットオフ値はないものの、過去の試験の結果から、小児の短期的な下肢伸長率の抑制が約 25%未満であれば、中期的な成長を抑制する可能性は低いとされている[Wolthers,2010]。HZA107112 試験では、モデルで調整した下肢伸長率の最小二乗平均値の群間差が-0.052 mm/週であったことから、プラセボの下肢伸長率に対する割合として FF 50 µg は 14.3%の抑制に相当した。

HZA114971 試験は、思春期前（男性は 5～8 歳、女性は 5～7 歳）の小児喘息患者を対象として、FF 又はプラセボを 1 年間投与した際の成長速度を評価する第 IV 相、ランダム化、二重盲検（治療期間）、並行群間、プラセボ対照試験であった。1 年間の治療期間を通して、成長速度の最小二乗平均値の FF 50 群とプラセボ群の差は-0.160 cm/年（95% CI: -0.462, 0.142）であり、FF 50 µg が思春期前の成長速度に及ぼす影響は小さかった（2.7.4.4.1.2.1.）。成長速度の副次評価項目でも、52 週時における身長の SD スコアのベースラインからの変化量の平均値は FF 50 群とプラセボ群で同程度であり、いずれも予測された範囲に含まれていた（2.7.4.4.1.2.2.）。

#### 2.5.5.2.6. 安全性のまとめ

その他の試験から得られた安全性データは、HZA107116 試験で認められた安全性データと概ね同様であり、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。注目すべきこととして、ICS は HPA-axis 機能及び小児の成長に対する抑制効果を示す可能性があり、LABA は高血糖等の代謝異常を引き起こす可能性がある。しかしながら、その他の試験の結果から、6 週間の FF 投与後に測定した 24 時間血清コルチゾール排泄量及び空腹時血糖値に臨床的に意味のある影響は確認されず、下肢伸長率及び 1 年間の成長速度に対する影響も小さかった。心電図パラメータに対しても、臨床的に重要な影響は認められなかった。

### 2.5.5.3. 妊娠及び授乳時の使用

本臨床開発プログラムに含まれる臨床試験において妊娠の報告はなかった。妊娠中の FF/VI 使用に関する情報は、承認されているレルベアエリプタの電子添文に記載されている。

### 2.5.5.4. 長期投与の影響

HZA107116 試験では、5～17 歳における FF/VI の安全性を 24 週間の治療期間にわたって評価した。青年期及び成人患者を対象としたプログラムでは、52 週間の長期安全性試験（HZA106839 試験）や最長 76 週間の治療期間による喘息増悪試験（HZA106837 試験）を含め、より長期間にわたって FF/VI の安全性を評価した（1.13.1.3.1, レルベア初回申請時添付資料）。更に、成長に及ぼす影響を評価した試験では、5～9 歳の思春期前の患者を対象に FF/VI のステロイド成分である FF を単剤療法として 52 週間にわたり投与したときの安全性も評価した（5.3.5.1. HZA114971 CSR）。これらの長期試験において FF/VI 又は FF を長期間投与後に、このクラスの薬剤に対する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

### 2.5.5.5. 薬物相互作用

小児又は青年期患者を対象とした、FF/VI の薬物相互作用試験は実施していない。しかし、代謝酵素の発現は 2 歳に達するまでに成熟する[Alcorn, 2002]ことから、成人と同様であると予測される。したがって、成人を対象とした薬物相互作用試験の結果は、小児集団への外挿が可能である（2.7.2.1.）。

既知の薬物相互作用の詳細は、承認されているレルベアエリプタの電子添文に記載されている。

### 2.5.5.6. 離脱症状、薬物乱用及び過量投与

FF/VI の離脱症状及び反跳現象は、本臨床開発プログラムに含まれるいずれの試験においても評価していない。ただし、臨床試験において FF 投与後に HPA-axis の抑制は認められなかったものの、特に治療を急に中止した一部の患者においてクラスエフェクトとして副腎機能不全が生じるリスクを排除することはできない。

患者による FF/VI の乱用のエビデンスはなく、乱用は想定されていない。

有害事象としての治験薬（FF 又は VI）の過量投与はいずれの試験においても報告されていない。過量投与に関する情報は、承認されているレルベアエリプタの電子添文に記載されている。いずれの適応症に対する臨床試験おいても、FF/VI の過量投与に関するデータは得られていない。FF/VI の過量投与に対する特定の治療薬はない。過量投与が発生した場合には、適切にモニタリングを行い、必要に応じて治療を行うこととする。

### 2.5.5.7. 市販後の使用経験

FF/VI は、定期的にレビュー・更新されるガイドラインに従って、小児喘息患者に頻用される、十分に確立された薬剤クラス（ICS/LABA 配合剤）に分類される [GINA, 2022]。

FF/VI の市販後調査のデータは、3 ヵ月ごとに実施する定期安全性レビューにより GSK が継続的に評価を行っている。FF/VI の直近の自発報告及び市販後調査データ（5～17 歳の小児を含む）の評価は、2022 年 12 月に実施した。評価の結果は FF/VI の既知の安全性プロファイルに一致しており、新たな安全性のシグナルは特定されなかった。詳細については、5.3.6.に示した。

### 2.5.5.8. 日本人における安全性

日本人被験者を含む国際共同治験（HZA107116 試験、HZA106855 試験、HZA106853 試験）では、小児喘息患者における FF/VI、FF 及び VI の安全性について日本人集団と全体集団の結果の比較を行い、民族的要因による影響の有無を評価した（2.7.4.5.1.4.）。

その結果、各試験の有害事象の発現状況に日本人集団と全体集団で大きな差はみられず、日本人集団における新たな安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.1.4.1.3、2.7.4.5.1.4.2.1.3.及び 2.7.4.5.1.4.2.2.3.）。

HZA106855 試験の尿中コルチゾールの結果は、日本人被験者数が限られていたために結果の解釈には注意を要するものの、全体集団と同様に、日本人集団でも FF の 100 μg までの用量の全身曝露がコルチゾールへ及ぼす影響は低いものと考えられる（2.7.4.5.1.4.2.1.4.）。

以上より、日本人においても 5～14 歳における FF 及び／又は VI の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められないと考えられる。

### 2.5.5.9. 安全性の結論

小児喘息患者における FF/VI の安全性プロファイルは、成人喘息患者で認められた安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- ICS（総 1 日量が FP 250 μg 以下又はそれに相当する）を使用しているにも関わらずコントロール不良な 5～17 歳の患者を対象とした HZA107116 試験では、FF/VI 療法の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。
- 5～11 歳を対象とした HZA106855 試験及び HZA106853 試験では、それぞれ FF 及び VI の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。
- 5～11 歳を対象とした HZA107112 試験では、knemometry で測定した 2 週間の下肢伸長率に対する影響を評価した結果、FF 50 μg のプラセボに対する非劣性が示された。

- 思春期前（男性は 5～8 歳、女性は 5～7 歳）の小児を対象とした HZA114971 試験では、1 年間の成長速度を評価した結果、FF 50 μg が思春期前の成長速度に及ぼす影響は小さかった。
- 5～11 歳を対象とした HZA107118 試験では、HPA-axis 機能に及ぼす影響を 24 時間血清コルチゾール加重平均値に基づいて評価した結果、6 週間の治療期間終了時に FF 50 μg のプラセボに対する非劣性が示された。
- 5～11 歳を対象とした臨床薬理試験（HZA112777 試験、HZA102942 試験、HZA112776 試験）の結果は、当該患者集団における FF/VI、FF 及び VI の安全性及び忍容性を裏付けるものであった。

## 2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1. 治療の背景

#### 2.5.6.1.1. 疾患又は症状

喘息は、気道の炎症、気管支の収縮及び気道過敏性の亢進を特徴とする慢性疾患である。喘息患者は通常、咳嗽、発作性の息切れ及び喘鳴を呈し、これらの臨床的特徴は小児、青年及び成人に共通してみられる。喘息治療の目標は、喘息症状のコントロールを達成・維持し、増悪のリスクを低減することである[GINA, 2022]。

本邦においても、喘息は小児と成人で概ね共通して、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って、咳嗽、呼気性喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患と定義されている。また、小児喘息の治療目標は、喘息症状のコントロール、呼吸機能の正常化、生活の質（QOL）の改善を図りながら、最終的な寛解・治癒を目指すこととされている[JPGL, 2020]。したがって、小児喘息の疾患定義や喘息治療の目標は、欧米において広く使用されている Global Initiative for Asthma（GINA）と国内で用いられる小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2020 で概ね一致している。

有病率に関しては、全世界において約 3 億人の小児、青年及び成人が喘息の影響を受けていると推定され[GINA, 2022]、米国における 5～14 歳の小児の集団における喘息有病率は 2017 年において 9.7%と報告されている[CDC, 2019]。本邦における小児喘息の有病率は、2021 年度に実施した学校保健統計調査によると、5 歳で 1.48%、6～11 歳で 3.27%、12～14 歳で 2.31%であった[文部科学省, 2022]。

#### 2.5.6.1.2. 現行の治療とメディカルニーズ

ICS は、国内外問わず喘息管理において非常に重要な役割を果たしており、気道炎症に対する抗炎症作用により効果的に喘息を管理できる長期管理薬である。ICS でコントロール不良が持続する患者には、LABA が段階的に ICS に追加併用される[GINA, 2022; JPGL, 2020]。本邦においても、LABA は、抗炎症治療のみで良好なコントロールが得られない場合に ICS と併用することで長期管理薬として用いられる[JPGL, 2020]。

一方で、このような有効な治療薬が使用可能であるにも関わらず、小児の喘息管理ではアドヒアランス不良が多く見られ、喘息症状のコントロール不良のリスク因子となっている[GINA, 2022]。喘息治療薬のアドヒアランス不良は死亡や合併症、入院及び QOL の低下を引き起こす重要なリスク因子であり、アドヒアランスが良好である場合は喘息増悪率や死亡率は低下することが報告されている[Stern, 2006]。JPGL でも同様に、服薬・吸入アドヒアランスの不良が喘息の増悪因子の一つであることが指摘されている[JPGL, 2020]。

現在、本邦において小児に使用可能な ICS/LABA 配合剤は、サルメテロールキシナホ酸塩／FP 及び FP／ホルモテロールフマル酸塩水和物であり、いずれも 1 日に 2 回の投与が必要である。1 日 1 回投与の薬剤は 24 時間効果が持続することで、1 日 2 回投与の薬剤と比較して患者のアドヒアランスを改善し、喘息症状のコントロールを向上させると考えられ、小児患者において 1 日 1 回投与の ICS/LABA 配合剤に対する重要なメディカルニーズが存在している[Drouin, 2022]。

また、JPGL では治療ステップ 4 の追加治療として高用量 ICS/LABA の検討が提案されており、高用量に相当する用量の目安も示されている一方で、現時点で小児適応を取得した高用量に該当する ICS/LABA 配合剤は存在しない。そのため、治療ステップ 4 の追加治療を必要とするような小児の患者において治療選択肢が限られており、高用量の ICS/LABA 配合剤に対してメディカルニーズが存在すると考えられる。

### 2.5.6.2. ベネフィット

5～17 歳の小児喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（HZA107116 試験）の結果より、ICS/LABA 配合剤である FF/VI（5～11 歳では 50/25 µg、12～17 歳では 100/25 µg の用量）の 1 日 1 回投与は、FF 単剤の 1 日 1 回投与と比較して臨床的に重要な肺機能の改善をもたらすことが示された（2.5.4.3.2.3.）。

HZA107116 試験では、総 1 日量が FP 250 µg 以下又はそれに相当する ICS を使用しているにも関わらずコントロール不良の 5～17 歳の喘息患者を対象に、主要評価項目である 12 週時の $FEV_1$ の加重平均値（0～4 時間）において、Modified ITT 集団で FF/VI は FF を上回る有効性を示した［治療群間差：0.086 L（95% CI：0.040, 0.131）、p <0.001］。この結果は、ICS でコントロール不良の 18 歳以上の喘息患者で、FF/VI 配合剤により FF 単剤と比較して有意な $FEV_1$ の改善が得られた結果と一致していた（2.5.4.3.2.3.）。また、有効性の副次評価項目として階層構造の最初に位置する 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量において、FF/VI 群で FF 群を上回る改善は認められなかった（p=0.768）。しかし、1～12 週時までの朝及び夜の PEF では、数値的に FF/VI に優位な傾向が認められた（2.5.4.3.2.2.）。

### 2.5.6.3. リスク

総 1 日量が FP 250 µg 以下又はそれに相当する ICS を使用しているにも関わらずコントロール不良な 5～17 歳の喘息患者を対象とした HZA107116 試験では、FF/VI 療法の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

HZA107116 試験で認められた有害事象の種類は、ICS 及び LABA の既知のクラスエフェクトと一致していた。有害事象の大半は非重篤な事象で、治験薬との関連はないと考えられ、治験薬投与中止に至るものではなかった。注目すべき有害事象の種類及び発現割合は、FF/VI 群と FF 群で概ね同様であった。臨床検査値の評価及び心電図パラメータについては、治療群間で臨床的に問題となる差は認められなかった（2.5.5.1.）。

また、5～11 歳を対象とした HZA106855 試験及び HZA106853 試験では、それぞれ FF 及び VI の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった（2.5.5.2.1.～2.5.5.2.3.）。

更に、HZA107112 試験の結果より、knemometry で測定した 2 週間の下肢伸長率に対する影響において FF 50 µg のプラセボに対する非劣性が示された（2.5.5.2.5.）。同様に、HZA114971 試験において、1 年間の治療期間を通じて FF 50 µg が思春期前の成長速度に及ぼす影響は小さいことが示された（2.5.5.2.5.）。また、HZA107118 試験では、6 週間の治療期間終了時の 24 時間血清コルチゾール加重平均値において、FF 50 µg のプラセボに対する

非劣性が示され、FF による副腎機能不全を示唆するコルチゾールの変化は認められなかった（2.5.5.2.4.）。ただし、これらの試験結果は良好であったものの、関連するリスクを排除することはできない。そのため、小児及び青年期患者においては発育・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、特に長期間の治療の中止後や全身性の副腎皮質ステロイドホルモン作用が認められた際には、HPA-axis 抑制の徴候もモニタリングすることとする。

全般的に、臨床データパッケージの試験から得られた結果より、FF/VI は良好な忍容性を示し、臨床使用する上で許容可能な安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。

#### 2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価

小児では、ICS が長期管理の基本治療とされている一方で、低用量 ICS の治療ではコントロール不良な患者がいることが報告されている[Lemanske, 2010]。ICS と LABA の併用は、海外においてコントロール不良な 5 歳以上の小児及び青年期患者に対する治療法としてガイドラインで推奨されており[GINA, 2022]、低用量～中用量の ICS による治療でコントロール不十分な患者に対しては、LABA の追加が効果的であることが明らかにされている[Lemanske, 2010]。本邦においても LABA は、抗炎症治療のみで良好なコントロールが得られない場合に ICS と併用することで長期管理薬として用いられる[JPGL, 2020]。LABA 併用による治療法は、ICS の投与量を最小限に抑えることで、成長抑制や HPA-axis 抑制といったステロイド薬に関連するリスクを低減することが可能である。

更に、FF/VI は 1 日 1 回投与の ICS/LABA 配合剤であることから、ICS でコントロール不良である 5～17 歳の小児の喘息患者に存在する重要なアンメットメディカルニーズ（2.5.6.1.2.）を満たす治療薬と考えられる。

HZA107116 試験において、Modified ITT 集団で FF/VI（5～11 歳では 50/25 µg、12～17 歳では 100/25 µg の用量）の 1 日 1 回投与は、FF 単剤の 1 日 1 回投与と比較して臨床的に重要な肺機能の改善をもたらすことが示された［治療群間差：0.086 L（95% CI：0.040, 0.131）、p <0.001］。また、FF/VI の忍容性は良好であり、新たなリスクは確認されず、5～17 歳の喘息患者における FF/VI の安全性プロファイルは、現在、小児及び青年期患者への使用が承認されているその他の ICS/LABA 配合剤と同様であった。更に、HZA106855 試験及び HZA106853 試験、並びに FF の成長及び HPA-axis への影響を評価した試験では、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。全般的に、5 歳以上の小児の喘息患者における FF/VI の安全性プロファイルは、成人喘息患者で確立されている FF/VI の既知の安全性プロファイルと同様であった。

以上より、小児及び青年期の患者を対象とした臨床試験から得られたデータより、ICS でコントロール不良の 5～17 歳の喘息患者集団における FF/VI の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。これは、健康被験者、喘息患者及び COPD 患者を対象にこれまでに実施された FF/VI、FF 及び VI の臨床試験の結果からも裏付けられるものであった。

FF/VI の 1 日 1 回投与は、5 歳以上の喘息患者における治療薬として、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に有用であると考えられ、ベネフィットはリスクを上回ると判断した。

更に、HZA107116 試験の対象患者が、総 1 日量が FP 250 µg 以下又はそれに相当する ICS を使用しているにも関わらずコントロール不良な患者であったことを踏まえると、FF/VI は ICS でコントロール不良な幅広い小児の喘息患者に適した喘息治療薬であると考えられる。

#### 2.5.6.4.1. 日本人の喘息患者におけるベネフィット・リスク評価

小児喘息に関して、日本と欧米の間で疾患の定義や治療目標、治療管理のアプローチは概ね一致しており、薬物治療についても、本邦では欧米同様、基本的な治療として ICS 及び LABA の使用が推奨されている。一方、アドヒアランス不良が喘息症状のコントロール不良のリスク因子となっており、また現在小児に使用可能な ICS/LABA 配合剤は 1 日に 2 回の投与が必要であることから、欧米同様、本邦においても 1 日 1 回投与の ICS/LABA 配合剤が望まれている。更に、現時点で高用量に該当する用量で小児適応を取得した ICS/LABA 配合剤は存在しないため、治療ステップ 4 の治療を必要とするような小児の患者において治療選択肢が限られており、高用量の ICS/LABA 配合剤に対してメディカルニーズが存在している。

国際共同第 II 相試験である HZA106855 試験及び HZA106853 試験に日本からも参加し、日本人患者における FF 及び VI の PK、有効性及び安全性を評価した結果、日本人集団と全体集団の間に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、FF/VI の有効性・安全性を評価した国際共同第 III 相試験である HZA107116 試験では、日本人集団は全体集団における有効性及び安全性の結果と同様の傾向を示し、臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上より、小児喘息患者を対象とした FF/VI の臨床開発全体から得られた PK、有効性及び安全性の結果は、日本人集団にも適用可能であると考えられ、全体集団で認められた FF/VI の良好なベネフィット・リスクバランスは、日本人の小児の喘息患者にも適用することが妥当であると判断した。したがって、本邦における、5 歳以上 15 歳未満の小児の喘息患者に対しても FF/VI は、そのベネフィットがリスクを上回ると判断した。

## 2.5.7. 参考文献

Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7:13

Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants Part I. Clin Pharmacokinet. 2002;41(12):959-98.

Bernstein DI, Allen DB. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98(2): 118-127

Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol(100/25mcg or 200/25mcg) or FF (100mcg) in persistent asthma, Journal of Asthma. http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2015.1056.

Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, et al. Fluticasone Furoate–Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. Sep-Oct 2014;2(5):553-61.

Centers for Disease Control and Prevention. Asthma Prevalence. Available at URL (2023.3.8): https://www.cdc.gov/asthma/data-visualizations/prevalence.htm. 2019 Oct 17:.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014;383(9935):2152-2167

Clark M, Martin S, Svedsater H, Dale P, Jacques L. Measurement properties of an asthma symptom and rescue medication use diary. J Asthma. 2015;52(1):88-97.

Drouin O, Smyrnova A, Betinjan N, et al. Adherence to inhaled corticosteroids prescribed once vs twice daily in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;128:423-31.

Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010;14(4):CD005533.

FDA Drug Safety Communication: FDA review finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids (ICS). 20 December 2017.

Fanta CH. Asthma. New Engl J Med. 2009;360(1):1002-14.

Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. Eur Respir J. 2021 Nov 4;58(5):2004173.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Accessed 15 August 2022. https://www.ginasthma.org.

Guidance for Industry Orally Inhaled and Intranasal Corticosteroids: Evaluation of the Effects on Growth in Children. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): March 2007. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071968.pdf

JGL. 「喘息予防・管理ガイドライン 2021」作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2021. 東京:協和企画; 2021.

JPGL. 日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020. 東京:協和企画; 2020.

Jackson DJ, Bacharier LB. Inhaled corticosteroids for the prevention of asthma exacerbations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127:524-9.

Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med. 2010;362(11):975-85.

O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J. 2014 Mar;43(3):773-82.

Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy. 1997;52(39):1-34.

Stern L, Berman J, Lumry W, et al. Medication compliance and disease exacerbation in patients with asthma: a retrospective study of managed care data. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:402-8.

Wolthers OD. Methodological aspects of short-term knemometry in the assessment of exogenous glucocorticosteroid-induced growth suppression in children. Ann Hum Biol. 1997;24(6):539-546

Wolthers OD. Methodology and implication of knemometry in growth assessment of inhaled glucocorticoids. Pediatric Allergy and Immunology. 2010; 21 (1 Pt 2): e190-198

文部科学省. 学校保健統計調査－令和 3 年度（確報値）の結果の概要. Available at URL (2023.3.8): https://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/kekka/k_detail/1411711_00006.htm. 2022 Nov 30:.

厚生労働省. 報道発表資料（株式会社メディファーマによる GCP 違反について）. Available at URL (2024.3.18): https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_35815.html