2.7.1 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
BIB	Bioanalysis Immunogenicity and Biomarkers
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CV	変動係数
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
HLQ	定量上限
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LLQ	定量下限
PD	薬力学
PK	薬物動態
QC	Quality control
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
YBS	York Bioanalytical Solutions

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1. 背景及び概観

本項では、本承認申請におけるレルベアエリプタ［フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）配合剤］の製剤開発、生物薬剤学試験及び関連する分析法について概要を示す。本項において、VI の用量はビランテロールとしての用量を記載する。レルベアエリプタは、吸入ステロイド薬の FF と長時間作用型 β_2 刺激薬の VI との配合剤（FF/VI 配合剤）であり、成人における気管支喘息（以下、喘息）の治療を適応として 100/25 μg 又は 200/25 μg 吸入粉末剤 1 日 1 回の用法・用量で 2013 年 9 月に日本で初めて承認された。またレルベアエリプタは、成人における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療を適応として 100/25 μg 1 日 1 回の用法・用量で承認されている。FF/VI 配合剤は現在、喘息及び COPD の治療を適応として米国、欧州、日本をはじめ、70 ヵ国以上で承認されている。

小児喘息患者における FF 及び VI の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データは臨床試験／臨床薬理試験 7 試験から得られている（2.7.2.）。一方、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。本承認申請における臨床試験で使用した生物学的分析法及び分析性能は表 2.7.1.4-1 に要約した。絶対的バイオアベイラビリティ、吸収性、用量比例性、及びバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響については、1.13.1.3.1. レルベア初回申請時添付資料 2.7.1.で考察している。

3 種の含量（200/25 μg、100/25 μg 及び 50/25 μg）の FF/VI 配合剤の生物薬剤学試験に関するデータは、レルベアエリプタの初回申請（1.13.1.3.1.）時に既に提出している。

2.7.1.1.1. 製剤開発

小児喘息患者用の含量 50/25 μg を含むすべての含量の FF/VI 配合剤の製剤開発は、1.13.1.3.1.の 2.3.P.2 に提示済みである。

本承認申請における主要な試験に使用した製剤のロット分析結果については 2.3.P.5.4.に記載した。

2.7.1.1.2. In vitro 溶出試験データ

In vitro 溶出試験について、新たなデータは得られていない。人工肺液を溶解液とした FF/VI 配合剤 200/25 μg 及び 50/25 μg の in vitro 溶出試験は、1.13.1.3.1.の 2.3.P.2.2.3.2.及び 2.7.1.1.2.に記載した。

2.7.1.1.3. 分析法

FF/VI 配合剤の臨床開発プログラムにおいて、FF 及び VI の PK プロファイルを評価する目的で採取した血漿試料は、固相抽出後、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法にて分析した。バリデーションを実施した結果、FF 及び VI 共に、分析法の信頼性及び再現性が確認された。分析法は表 2.7.1.4-1 に要約した。

2.7.1.1.3.1. 分析法バリデーション

FF の定量法のバリデーションは、GlaxoSmithKline 社の Bioanalysis Immunogenicity and Biomarkers（BIB）部門（英国）及び[redacted]社（英国[redacted]）で実施した（詳細は表 2.7.1.4-1 参照）。分析法バリデーションでは、分析対象物質（FF）の選択性、直線性、感度、精度及び真度、並びに各種条件下におけるヒト血漿中安定性を検討した。また、FF の標準原液中での安定性及び定量上限（HLQ）を超える場合の希釈の妥当性も検討した。

VI の定量法のバリデーションは、GlaxoSmithKline 社の BIB 部門（英国）及び[redacted]社（英国[redacted]）で実施した（詳細は表 2.7.1.4-1 参照）。分析法バリデーションでは、分析対象物質（VI）の選択性、直線性、感度、精度及び真度、並びに各種条件下におけるヒト血漿中安定性を検討した。また、VI の標準原液中での安定性及び HLQ を超える場合の希釈の妥当性も検討した。

2.7.1.1.3.2. 同一試験内での Quality Control（QC）試料の分析結果のまとめ

PK を評価するいずれの試験についても、分析単位毎に各分析対象物質（FF、VI）を添加した 3 濃度の QC 試料を実試料とともに分析し、別途調製した検量線用標準試料を用いて定量した。QC 試料の定量値のうち、理論値との差が 15%を超えるものが全 QC 試料の 3 分の 1 以下、かつ、理論値の 15%以内の QC 試料が各濃度で 50%以上であることを分析単位の採用基準とした。その結果、各試験の報告データに用いられた分析単位は事前に規定した採用基準に適合した。臨床試験の HZA106853 試験、HZA112776 試験、HZA112777 試験、HZA102942 試験、HZA107118 試験及び HZA106855 試験用の QC 試料については、分析単位間で比較した真度及び精度を表 2.7.1.4-2 に要約した。

2.7.1.1.3.3. 分析法の結論

ヒト血漿中 FF 及び VI 濃度分析法は両分析対象物質に選択的であり、定量値の正確性及び再現性は良好であった。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

新規の生物薬剤学試験は実施しておらず、新たなデータはない。

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

FF/VI 配合剤 200/25 μg 及び 50/25 μg に含まれる FF 及び VI の溶出特性を検討した結果、FF の溶出特性はヒトにおける PK 特性と一致しており、また VI の溶出速度は 200/25 μg 及び 50/25 μg で同程度であることが示されている（1.13.1.3.1.の 2.7.1.1.2.）。

ヒト血漿中 FF 及び VI 濃度の測定に用いた生物学的分析法は、両分析対象物質に選択的であり、定量値の正確性及び再現性は良好であった。

結論

- FF/VI 配合剤 200/25 μg 及び 50/25 μg に含まれる FF 及び VI の溶出特性を検討した結果、FF の溶出特性はヒトにおける PK 特性と一致しており、VI の溶出速度は 200/25 μg 及び 50/25 μg で同程度であった。
- ヒト血漿中 FF 及び VI 濃度の測定に用いた生物学的分析法は、両分析対象物質に選択的であり、定量値の正確性及び再現性は良好であった。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 分析法の要約

Validation Report No.	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
Vilanterol (GW642444)			
WD2008/01238/00 WD2006/02197/00 [a] 2011N113073_00 [b]	HZA112776	GW642444 is extracted from 200 µL human plasma by solid phase extraction after the addition of an isotopically labelled internal standard ([$^2H_{12}$]-GW642444) in 50:50 acetonitrile:water. Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a Turbo IonSpray interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL
		Validated Range	10.0 to 10000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤14.4%
		Between-run Precision (%CV)	≤4.3%
		Within-run Accuracy (%Bias)	-13.8% ≤ bias ≤ -0.1%
		Stability in Human Plasma	3 freeze-thaw cycles at approximately -80°C [a] at least 375 days at -80°C [b] 16 days at -20°C [a] at least 24 hours at ambient temperature [a]
		Processed Extract Stability	at least 24 hours at 4°C
2010N107977_01 WD2006/02197/00 [a] 2011N113073_00 [b]	HZA112777	GW642444 is extracted from 200 µL human plasma by solid phase extraction after the addition of an isotopically labelled internal standard ([$^2H_{12}$]-GW642444) in 50:50 acetonitrile:water. Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a Turbo IonSpray interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL
		Validated Range	10.0 to 1000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤ 6.7%
		Between-run Precision (%CV)	Not applicable, single run performed
		Within-run Accuracy (%Bias)	-8.6% ≤ bias ≤ 3.8%
		Stability in Human Plasma	3 freeze-thaw cycles at approximately -20°C 4 freeze-thaw cycles at approximately -80°C at least 20 days at -20°C at least 24 hours at ambient temperature [a] at least 375 days at -80°C [b]
		Processed Extract Stability	at least 5 days at 4°C
2012N140642_01 2012N152398_00 [c]	HZA106853	GW642444 is extracted from 250 µL human plasma by solid phase extraction after the addition of an isotopically labelled internal standard ([$^2H_{12}$]-GW642444) in 50:50 acetonitrile:water. Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a Turbo IonSpray interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL
		Validated Range	10.0 to 1000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤ 10.1%

Validation Report No.	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
(continued)	(continued)	Between-run Precision (%CV)	≤10.3%
		Within-run Accuracy (%Bias)	-4.1% ≤ bias ≤15.0%
		Stability in Human Plasma	5 freeze-thaw cycles at approximately -80°C at least 392 days at -80°C and at least 26 days at -20°C [c] at least 24 hours at ambient temperature
		Processed Extract Stability	at least 92 hours at 4°C
Fluticasone Furoate (GW685698)			
WD2010/00145/00	HZA112777 HZA102942	GW685698 is extracted from 150 µL human plasma by solid phase extraction using [^{13}C $^{2}H_3$]-GW685698 as an internal standard. Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a Turbo IonSpray interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL
		Validated Range	10.0 to 1000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤13.1%
		Between-run Precision (%CV)	≤7.5%
		Within-run Accuracy (%Bias)	-11.0% ≤ bias ≤3.5%
		Stability in Human Plasma	5 freeze-thaw cycles at -20°C or -80°C at least 24 hours at ambient temperature at least 290 days at -20°C
		Processed Extract Stability	at least 72 hours at ambient temperature
		Stability in Human Blood	At least 4 hours at 37°C
2012N153939_00 WD2002/01057/00 [d] WD2006/01727/00 [e] 2013N159391_00 [f] 2012N152308_00 [g]	HZA107118 HZA106855	GW685698 is extracted from 150 µL human plasma by solid phase extraction using [^{13}C $^{2}H_3$]-GW685698 as an internal standard. Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a APCI interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL
		Validated Range	10.0 to 1000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤ 10.9%
		Between-run Precision (%CV)	≤9.8%
		Within-run Accuracy (%Bias)	-9.8% ≤ bias ≤8.0%
		Stability in Human Plasma	3 freeze-thaw cycles at -20°C [d] at least 24 hours at ambient temperature [d] at least 18 months at -20°C [e] at least 6 months at -80°C [f]
		Processed Extract Stability	At least 68 hours at 4°C at least 24 hours at ambient temperature [d]
		Stability in Human Blood	At least 4 hours at ambient temperature and 37°C [g]

a = WD2006/02197/00, b = 2011N113073_00, c = 2012N152398_00, d = WD2002/01057/00, e = WD2006/01727/00, f = 2013N159391_00, g = 2012N152308_00

表 2.7.1.4-2　　QC 試料の分析結果の要約

Clinical Study No. (Bioanalytical Report No.)	Total number of QC samples	Overall Mean precision (≤%CV)	Overall Mean Accuracy (%Bias range)
HZA112776 (2011N117845)	30	≤ 12.5	-6.3 ≤ bias ≤ 6.9
HZA106853 (2014N206413)	114	≤ 12.4	-0.7 ≤ bias ≤ 3.8
HZA112777 (2012N146540)	GW642444 (VI) : 24	≤ 42.1[a]	-3.9 ≤ bias ≤ 2.6
(2012N145011)	GW685698 (FF) : 24	≤ 15.2	-1.9 ≤ bias ≤ 4.3
HZA102942 (2011N113755)	58	≤ 15.1	-8.4 ≤ bias ≤ 3.9
HZA107118 (2015N241664)	24	≤ 7.1	-3.7 ≤ bias ≤ 1.0
HZA106855 (2014N219805)	66	≤ 11.6	-2.3 ≤ bias ≤ 1.0

a = CV calculated using n=8; when analytical outlier is excluded, CV is ≤7.1.

2.7.2 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ADME	吸収、分布、代謝、排泄
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)	0 時間（投与前）から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BD	1 日 2 回
BMI	ボディマス指数
BQL	定量下限未満
CI	信頼区間
CL/F	見かけの全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
DPI	ドライパウダー吸入器
ED50	50%有効量
Emax	最大効果
ETA	被験者間変動
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
HPA-axis	視床下部－下垂体－副腎皮質系
ICS	吸入ステロイド薬
IH	吸入
IV	静脈内
ITT	Intent-to-Treat
Ka	吸収速度定数
LABA	長時間作用型 β2 刺激薬
LLQ	定量下限
NA	該当なし
NC	算出せず
NQ	定量不能
OD	1 日 1 回
PEF	最大呼気流量
P-gp	P-糖タンパク
PIFR	最大吸気流量
PD	薬力学
PK	薬物動態
PopPK	母集団薬物動態
QT	QT 間隔
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 式による心拍数補正 QT 間隔
SD	標準偏差
t	最終定量可能時間
t1/2	終末相半減期
Tmax	Cmax 到達時間
V/F	見かけの分布容積
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
VPC	Visual predictive check

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

レルベアエリプタ［フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）］は、吸入ステロイド薬（ICS）FF と長時間作動型 β_2 刺激薬（LABA）VI の配合剤であり、日本では 2013 年 9 月に成人（15 歳以上）における気管支喘息（以下、喘息）の治療薬として FF/VI 100/25 μg 又は 200/25 μg の 1 日 1 回の用量で承認され、その後 2016 年 12 月に、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として FF/VI 100/25 μg の 1 日 1 回の用量で承認された。現在 FF/VI は喘息及び COPD の治療薬として、米国、欧州、日本をはじめ 70 ヵ国を超える国において承認されている。

FF 及び VI の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）、薬物動態（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、肝及び腎機能低下者への影響、薬物相互作用を含む］が行われた結果、喘息患者及び COPD 患者の治療における FF 及び VI の単剤又は併用投与が裏付けられた。

小児集団の FF 及び VI の薬物代謝に関しては、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。

現在の FF/VI の適応を小児喘息患者に拡大する本承認申請の裏付けとなる臨床開発プログラムには、臨床薬理試験 3 試験［HZA102942（FF）、HZA112776（VI）及び HZA112777 試験（FF/VI）］、用量設定試験 2 試験［HZA106855（FF）及び HZA106853 試験（VI）］、有効性・安全性を評価する第 III 相試験 1 試験［HZA107116 試験（FF/VI）］、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）機能、下肢伸長及び成長速度に及ぼす FF の影響を評価した各 1 試験［HZA107118（FF）、HZA107112（FF）及び HZA114971 試験（FF）］が含まれた。このうち、HZA102942 試験及び HZA112776 試験はレルベア初回申請時にて、HZA112777 試験はアニュイティ初回申請時に提出済みである。

本項では、5～11 歳の小児喘息患者における FF/VI の臨床薬理データの概要を示す。成人及び 12～17 歳の青年期喘息患者に FF/VI を投与したときの PK 及び PK/PD 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。本項で述べる臨床試験／臨床薬理試験の詳細を表 2.7.2.5.1 に、成人及び青年期における FF 及び VI の PK 特性のまとめを表 2.7.2.1.1 に示す。日本人とその他の部分集団比較による民族差の考察については、 2.7.2.3.4 に示す。

上記の臨床試験結果から、12～14 歳の喘息患者への推奨用量はレルベアエリプタ 100/25 μg を 1 日 1 回 1 吸入、5～11 歳の喘息患者への推奨用量はレルベアエリプタ 50/25 μg を 1 日 1 回 1 吸入と考えた。

なお、本項において、VI の用量はビランテロールとしての用量を記載する。

表 2.7.2.1.1　成人及び青年期における FF 及び VI の代謝及び PK 特性

		フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）	ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）
吸収	Tmax [a]	20～45 分	5～15 分
	絶対的バイオアベイラビリティ［吸入（IH）］[b,c]	15%	27%
	定常状態到達時間	約 6 日	約 6 日
	経口吸収率	約 1%	< 2%
分布	平均分布容積	661 L	165 L
	血漿タンパク結合率 [d]	> 99%	94%
代謝及び消失（排泄）	主要代謝経路	S-フルオロメチルカルボチオエート基の加水分解により不活性カルボン酸代謝物が生成	脱アルキル化により β_1-及び β_2-作動性活性がより低い代謝物が生成
	消失/排泄経路	ほぼすべての代謝物が糞中に排泄され、放射能の尿中回収率は 2%以下であることから、さらなる尿中排泄の検討は行われなかった。	代謝物は主に尿中及び糞中に排泄される（回収された放射能のそれぞれ 70%及び 30%）。
	血漿クリアランス［（静脈内）IV］推定値 [e]	65.4 L/h	108 L/h
	消失半減期（IH）推定値 [e]	約 24 時間	喘息患者 16 時間 COPD 患者 21 時間
薬物相互作用		FF は CYP3A4 及び P-糖タンパク（P-pg）トランスポーターの基質であり、健康被験者に 400 mg ケトコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-pg 阻害剤）と FF/VI 200/25 µg を併用反復投与したときの FF の AUC(0-24)及び Cmax はそれぞれ 36%及び 33%増加し、血清コルチゾール（0～24 時間、加重平均値）は、FF/VI 200/25 µg とプラセボの併用投与に比べ 27%低下した。 CYP3A4 の強力な阻害剤との併用時には注意を要する。	VI は CYP3A4 及び P-pg トランスポーターの基質であり、健康被験者に 400 mg ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤及び P-pg 阻害剤）と FF/VI 200/25 µg を併用反復投与したときの FF の AUC(0-24)及び Cmax はそれぞれ 65%及び 22%増加した。この増加は、心拍数、血中カリウムへの β アドレナリン作動性作用の増強と関連しなかった。健康成人へのベラパミル（中程度の CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤）との併用反復投与（240 mg、1 日 1 回）は、AUC 及び Cmax に影響を及ぼさなかった。 CYP3A4 の強力な阻害剤との併用時には注意を要する。
内因性要因	腎機能低下	腎機能低下者における FF の試験は実施していない。 重度腎機能低下は FF/VI 200/25 µg の反復投与後の FF の曝露量に影響しなかった。 重度腎機能低下者への用量調節の必要性は認められなかった。	重度腎機能低下者への FF/VI 200/25 µg 反復投与後に、VI の AUC(0-24)は健康被験者の 56%増加した。β アドレナリン作動性作用に関連した全身への影響が増加したエビデンスはなかった。 重度腎機能低下者への用量調節の必要性は認められなかった。

		フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）	ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）
	肝機能低下	FF 単剤（400 µg 単回投与）を中等度肝機能低下者に、FF/VI 200/25 µg（反復投与）を軽度及び中等度肝機能低下者に、FF/VI 100/12.5 µg（反復投与）を重度肝機能低下者に投与した。 FF/VI を反復投与後、FF の全身曝露量は肝機能低下者で健康被験者の最高 3 倍増加した。中等度肝機能低下者における FF の全身曝露量の増加は、血清コルチゾールの 34%低下と関連したが、FF/VI 100/12.5 µg（半量）を投与後、重度肝機能低下者におけるコルチゾールへの影響はなかった（血清コルチゾールは 14%上昇）。 肝機能低下者への FF 投与時には注意が必要である。	FF/VI 200/25 µg（反復投与）を軽度及び中等度肝機能低下者に、FF/VI 100/12.5 µg（反復投与）を重度肝機能低下者に投与した。これらの結果、平均血漿中 VI 濃度は健康成人と同程度であった。 これと一致して、種々の程度の肝機能低下者に FF/VI を投与したとき、健康被験者と比較して、β アドレナリン作動性の全身作用（心拍数、血清中カリウム）に対する臨床的意義のある影響は、認められなかった。
	年齢、性別、人種	喘息又は COPD 患者における FF の AUC(0-24)推定値は、他の人種と比べ、東アジア人、日本人、東南アジア人（被験者の 12～14%）が最大 53%高かった。しかし、この増加により、24 時間尿中コルチゾール排泄量への影響の増加は認められなかった。 年齢、性別、又は人種による臨床上重要な影響はなかった。 5 歳未満における FF/VI 投与時の PK は検討されていない。	COPD 患者における VI の PK 推定値に対する人種の影響はなかった。 喘息患者では、アジア系患者が非アジア系患者と比べ、VI の Cmax は約 2～3 倍高く AUC(0-24)は同程度と推測された。しかし、Cmax の高値は健康被験者の値と同様であり、この高値による心拍数への臨床的意義のある影響は認められなかった。 年齢、性別、又は人種による臨床上重要な影響はなかった。5 歳未満における FF/VI 投与時の PK は検討されていない。

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; Cmax = maximum observed concentration; FF = fluticasone furoate; IH = inhalation; IV = intravenous; P gp = P-glycoprotein; Tmax = time of occurrence of Cmax
a. Following single- and repeat dose
b. Single dose
c. Dose = FF/VI 800/100 µg (4 inhalations of FF/VI 200/25 µg)
d. Repeat dosing
e. Geometric mean

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. 薬物動態試験

2.7.2.2.1.1. 小児喘息患者における FF の薬物動態

5～11 歳の小児喘息患者にエリプタを用いて FF を吸入投与したときの FF の PK を、HZA102942、HZA112777、HZA106855 及び HZA107118 試験において評価した。

2.7.2.2.1.1.1. HZA102942 試験

外国人の小児（5～11 歳）喘息患者に FF 100 µg を反復吸入投与したときの FF の PK を評価した（1.13.1.3.1. レルベア初回申請時添付資料 2.7.2.2.1.11.1.）。本試験は、小児の持続型喘息患者を対象とした、プラセボ対照のランダム化、2 期クロスオーバー試験であった。各投与期間において、被験者には 1 日 1 回 14 日間吸入投与した。FF の PK 測定用の血漿検体は、反復投与 14 日目の投与後 12 時間まで経時的に採取した。

23 例の被験者から血漿中 FF 濃度データが得られ、ほとんどの被験者（～77%）で FF 100 µg 投与後 4 時間まで定量可能であり、23 例のうち 8 例（35%）では投与後 12 時間まで定量可能であった。平均血漿中 FF 濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.2.1 に示す。

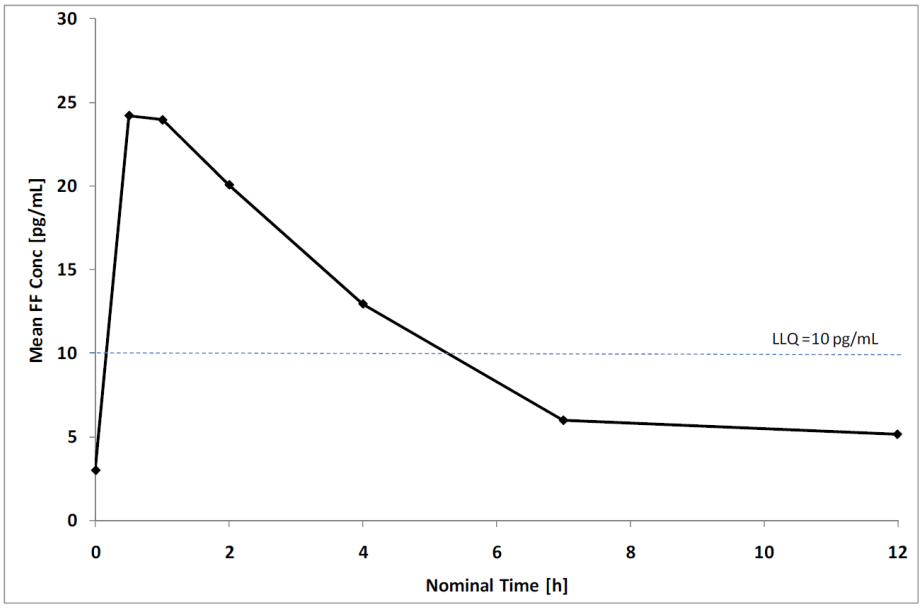


図 2.7.2.2.1 小児喘息患者に FF 100 µg を 14 日間反復吸入投与したときの平均血漿中 FF 濃度－時間プロファイル（HZA102942 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA102942 Figure 2

吸入後、FF は速やかに全身循環に吸収され、一次消失にて消失し投与後 12 時間までにほとんどの薬剤が消失した。FF の濃度－時間プロファイルは、対象とした 5～11 歳のすべての年齢で評価が可能であった。FF の PK パラメータを表 2.7.2.2.1 に示す。

表 2.7.2.2.1　小児喘息患者に FF 100 µg を 14 日間反復吸入投与したときの FF の PK パラメータ（HZA102942 試験）

Pharmacokinetic parameter	FF 100 µg
AUC(0-t) (pg.h/mL) [a]	91.29 (63.24, 131.78)
Cmax (pg/mL) [a]	24.68 (20.24, 30.10)
Tmax (h) [b]	0.52 (0.50, 4.00)
t (h) [b]	5.61 (2.00, 12.00)

Data source: 5.3.3.2. HZA102942 Table 11.2, Table 11.3
For subjects with Cmax reported as NC, the NC is imputed with half the LLQ (LLQ = 10 pg/mL).
For subjects with AUC reported as NC, the NC is imputed with half the lowest observed AUC.
a. Geometric mean (95% CI)
b. Median (range)
t = time of last quantifiable concentration

個別の Cmax 及び AUC の性別及び年齢別の散布図を図 2.7.2.2.2 に示す。Cmax 及び 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-t)］に年齢による明らかな傾向はみられず、男女間にも顕著な差はみられなかった。Cmax の年齢別の散布図において、5～11 歳の年齢範囲では同程度の値を示した。なお、AUC(0-t)は被験者間に大きなばらつきがみられ、定量下限未満（BQL）のため一部のプロファイルが得られなかったためと考えられたものの、AUC(0-t)の年齢別の散布図においても、年齢による明らかな傾向はみられなかった。

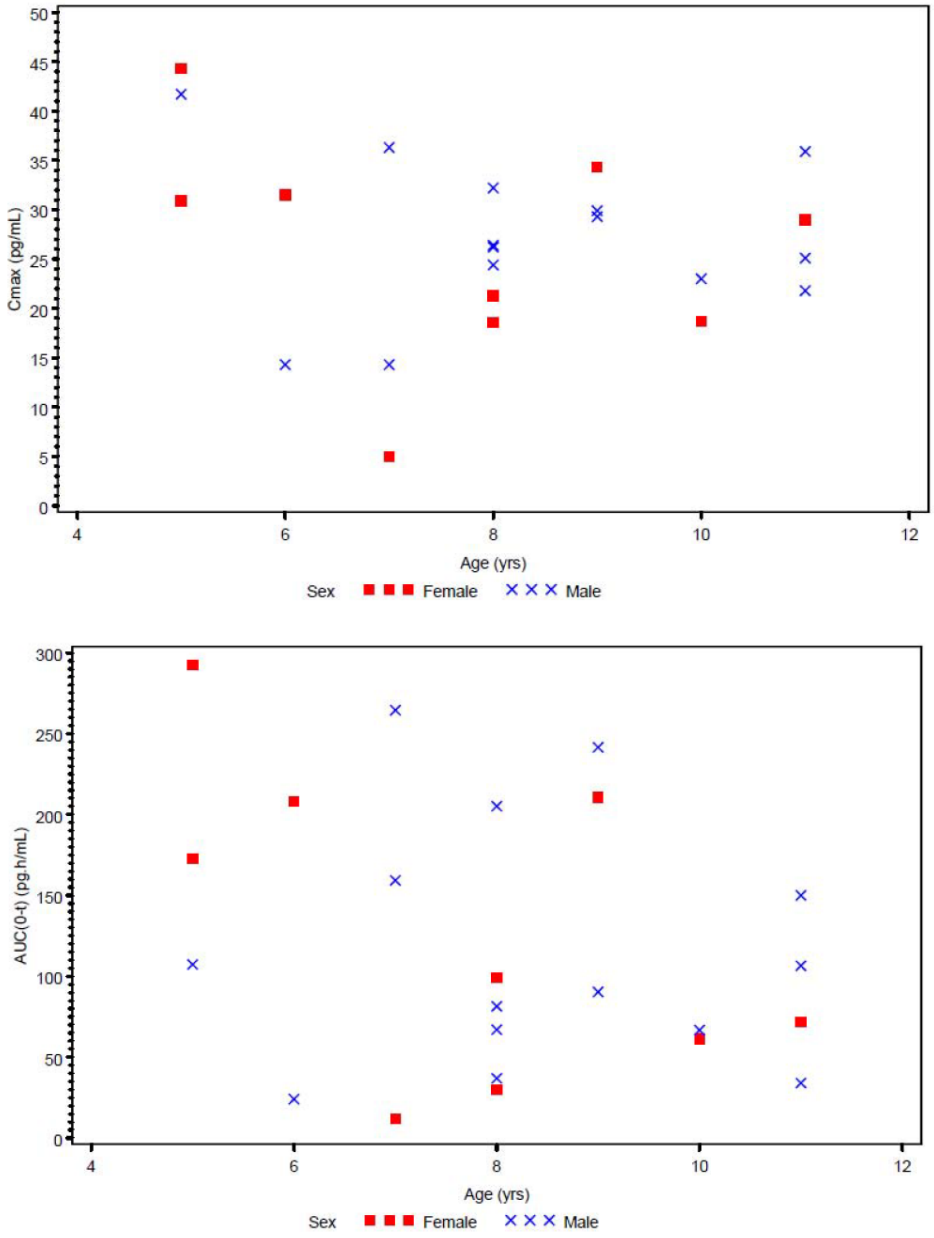


図 2.7.2.2.2　小児喘息患者に FF 100 µg を反復吸入投与 14 日目の FF の Cmax 及び AUC(0-t)の年齢別散布図（HZA102942 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA102942 Figure 3, Figure 4
For subjects with Cmax reported as NC, the NC is imputed with half the LLQ (LLQ = 10 pg/mL).
For subjects with AUC reported as NC, the NC is imputed with half the lowest observed AUC.

吸入プロファイルを評価した結果、小児喘息患者にプラセボ又は FF を吸入投与したときの投与 14 日目の最大吸気流量（PIFR）［平均値±標準偏差（SD）］は、それぞれ 55.7±16.59 L/min 又は 54.8±17.99 L/min であった。Electronic Lung[Burnell, 1998]を用いた in vitro の吸入プロファイルからの予測の結果、エリプタからの放出量は理論値の約 85%と推定された。

2.7.2.2.1.1.2. HZA112777 試験

外国人の小児（5～11 歳）喘息患者に FF/VI 100/25 µg 及び FF 100 µg を反復吸入投与したときの FF の PK を評価した（1.13.1.3.3. アニュイティ初回申請時添付資料 2.7.2.2.1.8.2.）。本試験は、小児の持続型喘息患者を対象に FF 単剤投与と FF/VI 配合剤投与を比較するためのランダム化、2 期クロスオーバー試験であった。各投与期間において、被験者には 1 日 1 回 14 日間吸入投与した。FF の PK 測定用の血漿検体を、反復投与 14 日目の投与後 4 時間まで経時的に採取した。

FF の PK 解析対象集団に 24 例が組み入れられた。FF の血漿中濃度は、FF 100 µg 及び FF/VI 100/25 µg 投与群の多くの被験者で投与後 4 時間まで定量可能であった（それぞれ 15 例及び 14 例）。FF 100 µg を投与した 5 例、FF/VI 100/25 µg を投与した 3 例の被験者では BQL であった。投与 14 日目の投与は医療機関で行い、すべての被験者が被験薬を吸入したことを確認し、被験者を投与後約 12 時間まで医療機関に留めて安全性、PD 及び PK を評価した。平均血漿中 FF 濃度－時間データを図 2.7.2.2.3 に示す。

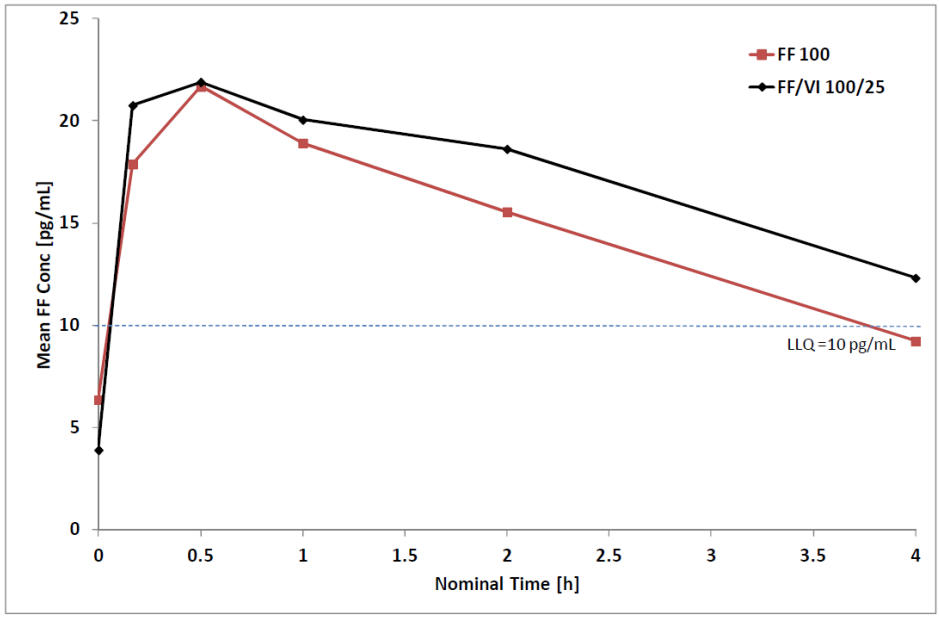


図 2.7.2.2.3 小児喘息患者に FF 100 µg 又は FF/VI 100/25 µg を 14 日間反復吸入投与したときの平均血漿中 FF 濃度－時間プロファイル（HZA112777 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Figure 2

FF の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2 に示す。吸入後、FF は速やかに全身循環に吸収され、一次消失にて消失し投与後 12 時間までにほとんどの薬剤が消失した。

表 2.7.2.2.2　小児喘息患者に FF 100 µg 又は FF/VI 100/25 µg を 14 日間反復吸入投与したときの FF の PK パラメータ（HZA112777 試験）

Pharmacokinetic parameter	FF 100 µg	FF/VI 100/25 µg
AUC(0–4) (pg.h/mL) [a]	83.83 (71.49, 98.30)	86.14 (70.03, 105.96)
Cmax (pg/mL) [a]	21.16 (14.91, 30.02)	20.73 (15.16, 28.36)
Tmax (h) [b]	0.50 (0.00, 3.95)	0.97 (0.00, 2.07)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 11.2, Table 11.3
For subjects with Cmax reported as NC, the NC is imputed with half the LLQ (LLQ = 10 pg/mL).
For subjects with AUC reported as NC, the NC is imputed with half the lowest observed AUC.
a. Geometric mean (95% CI)
b. Median (range)

FF の Cmax 及び AUC(0-4)の年齢別及び性別の散布図では、男女間及び 5～11 歳の範囲で同程度の値を示した（図 2.7.2.2.4）。

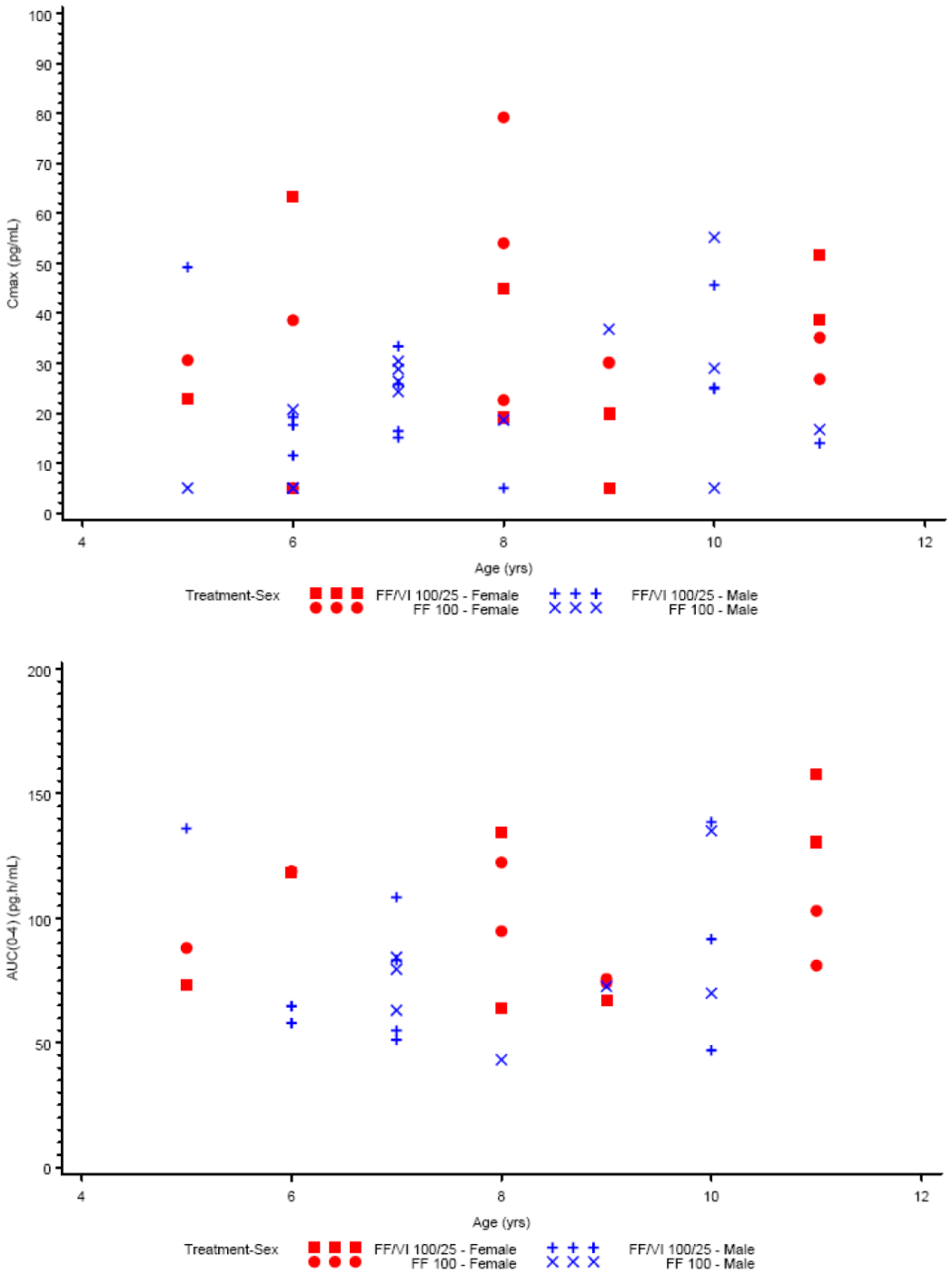


図 2.7.2.2.4　小児喘息患者に FF 100 µg 又は FF/VI 100/25 µg を反復吸入投与 14 日目の FF の Cmax 及び AUC(0-4)の年齢別散布図（HZA112777 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Figure 3
Where Cmax is not reported due to all concentrations being below the lower limit of quantifications (LLQ), Cmax has been imputed with 1/2 x LLQ.

FF 単剤と FF/VI 間で FF の全身曝露量を比較した統計解析の結果を表 2.7.2.2.3 に示す。Cmax 及び AUC(0-4)は、FF 単剤と FF/VI 間で概ね同程度の値を示した。

表 2.7.2.2.3　小児喘息患者における FF の PK パラメータの比較

Parameter	Comparison	Adjusted Geometric Means Test / Reference	Ratio of Adjusted Geometric Means	90% CI of the Ratio
AUC(0-4) (pg.h/mL)	FF/VI 100/25 µg / FF 100 µg	85.42 / 83.54	1.02	(0.86, 1.22)
Cmax (pg/mL)	FF/VI 100/25 µg / FF 100 µg	20.67 / 21.17	0.98	(0.65, 1.48)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 11.4

2.7.2.2.1.1.3.　HZA106855 試験

HZA106855 試験は、日本人を含む 5～11 歳の小児の持続型喘息患者を対象に FF の有効性及び安全性を評価した、後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ及び実薬対照、用量設定試験であった。被験者には、12 週間にわたり、プラセボ、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 µg を 1 日 2 回吸入投与、又は FF 25 µg、50 µg 及び 100 µg を 1 日 1 回吸入投与した。12 週目の PK 測定用の採血はスパースサンプリングとし、投与前（トラフ）で 1 回及び投与後 20～40 分で 1 回のみとした。多くの FF の血漿検体、とりわけ低用量の 25 µg 及び 50 µg の検体の多くが BQL であった（表 2.7.2.2.4）。

表 2.7.2.2.4　定量下限未満の検体の割合（HZA106855 試験、PK 解析対象集団）

Time	FF 25 µg (N=92)	FF 50 µg (N=85)	FF 100 µg (N=79)
Pre-dose	89 / 92 (97%)	73 / 84 (87%)	56 / 78 (72%)
Post-dose 20-40 min	51 / 91 (56%)	33 / 82 (40%)	19 / 76 (25%)
Overall	140 / 183 (77%)	106 / 166 (64%)	75 / 154 (49%)

Data source: 5.3.5.1. HZA106855 Table 8.03

本試験の FF（25～100 µg）の濃度－時間データを、小児喘息患者に FF 100 µg を 1 日 1 回投与した HZA102942 及び HZA112777 試験、又は VI と併用した HZA112777 試験のデータと併合した。これら 3 試験（HZA106855、HZA102942 及び HZA112777 試験）からの 306 例の小児喘息患者の母集団薬物動態（PopPK）解析結果を 2.7.2.3.1.2.項に示す。

2.7.2.2.1.1.4.　HZA107118 試験

本試験は、外国人の小児（5～11 歳）喘息患者に FF を 1 日 1 回 6 週間反復吸入投与したときの HPA-axis に及ぼす影響を検討する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。安全性評価項目の結果及び解析の詳細は 2.7.4.2.～2.7.4.4.に示す。本試験では、探索的評価項目として、Visit 5（6 週目）の投与前及び投与後 0.5 時間の血漿中 FF 濃度を評価した。

6 週目の血漿中 FF 濃度は、投与前の 52 例中 4 例（92%定量不能）、及び投与後 0.5 時間の 52 例中 35 例（33%定量不能）が定量可能であった。投与前及び投与後 0.5 時間の濃度の中央値を表 2.7.2.2.5 に示す。

表 2.7.2.2.5　小児喘息患者に FF 50 µg を反復吸入投与 6 週目の血漿中 FF 濃度（HZA107118 試験、PK 解析対象集団）

Time	Concentration (pg/mL) Median (Range)	NQ (%)
Pre-dose	0 (0-37.9)	92
Post-dose 30 min	12.05 (0-41.7)	33

Data source: 5.3.5.1. HZA107118 Table 4.1, Table 4.2
NQ = Not quantifiable

2.7.2.2.1.2.　小児喘息患者における VI の薬物動態

5～11 歳の小児喘息患者にエリプタを用いて VI を吸入投与したときの VI の PK を、HZA112776、HZA112777 及び HZA106853 試験において評価した。

2.7.2.2.1.2.1.　HZA112776 試験

外国人の小児（5～11 歳）喘息患者に VI 25 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの VI の PK を評価した（1.13.1.3.1.の 2.7.2.2.1.11.2.）。本試験は、5～11 歳の小児喘息患者を対象とした、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 2 期クロスオーバー比較試験であった。各被験者は 14 日間の投与期間 2 期に参加した。各投与期間において、VI 又はプラセボを単回投与した後に 7 日間の休薬期間を設け、その後 VI 又はプラセボを 7 日間反復投与した。投与 7 日目に VI の PK 測定用検体を、経時的に採取した。

VI の PK 解析対象集団は 25 例であり、25 例中 17 例（68%）では VI 25 µg 投与後 6 時間まで、また 25 例中 9 例（36%）では 8 時間まで血漿中 VI 濃度が定量可能であった。平均血漿中 VI 濃度－時間データを図 2.7.2.2.5 に示す。

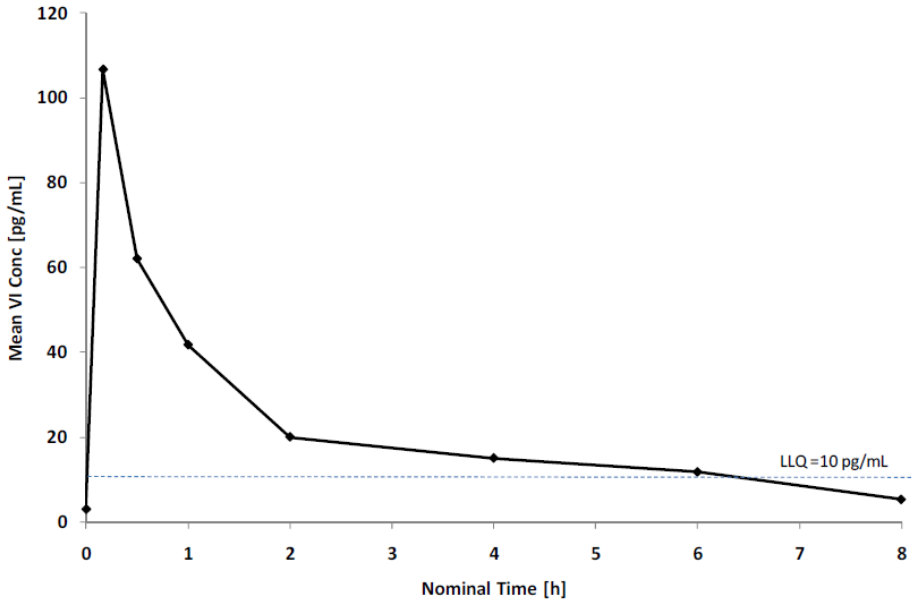


図 2.7.2.2.5　小児喘息患者に VI 25 µg を 7 日間反復吸入投与したときの平均血漿中 VI 濃度－時間プロファイル（HZA112776 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA112776 Figure 2

血漿中 VI 濃度－時間プロファイルは、対象とした 5～11 歳のすべての年齢で評価が可能であった。年齢別の Cmax 及び AUC(0-t)を比較した結果、5～11 歳の範囲で値はほぼ同様であり、年齢による明らかな傾向や男女間の差は認められなかった（図 2.7.2.2.6）。

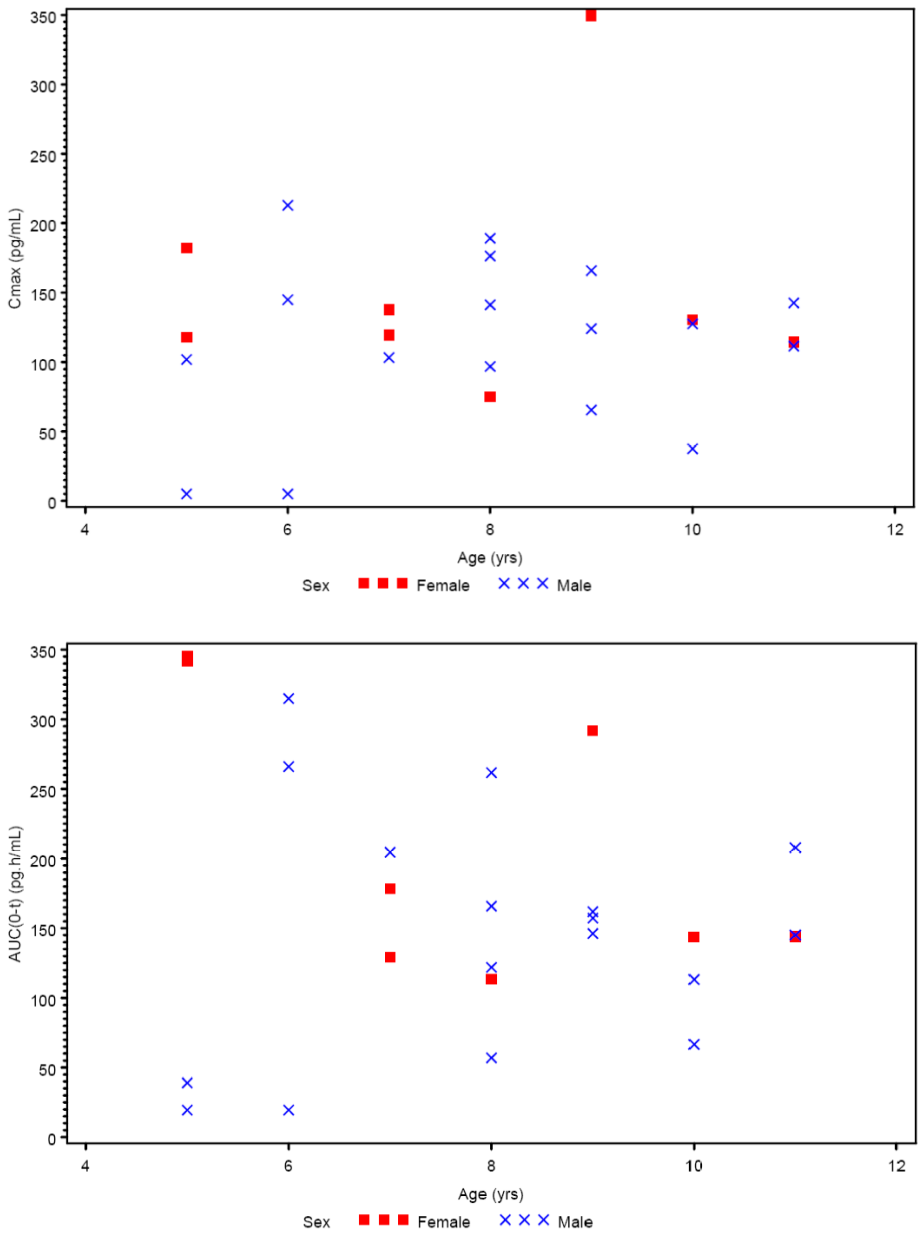


図 2.7.2.2.6　小児喘息患者に VI 25 µg を反復吸入投与 7 日目の VI の Cmax 及び AUC(0-t) の年齢別散布図（HZA112776 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA112776 Figure 3, Figure 4.
For participants with Cmax reported as NC, the NC value is imputed with 1/2 x LLQ (LLQ = 10 pg/mL).
For participants with AUC value reported as NC, the NC value is imputed with half the lowest observed AUC.

VI 25 µg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの VI の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.6 に示す。

表 2.7.2.2.6　小児喘息患者に VI 25 µg を 7 日間反復吸入投与したときの VI の PK パラメータ（HZA112776 試験）

Pharmacokinetic parameter	N	n	n*	VI 25 µg
AUC(0-t) (pg.h/mL) [a]	25	25	2	132.8 (96.0, 183.8)
AUC(0-8) (pg.h/mL) [a]	25	19	2	181.7 (145.0, 227.7)
Cmax (pg/mL) [a]	25	25	2	97.44 (64.83, 146.45)
Tmax (h) [b]	25	23	0	0.20 (0.00, 1.00)
t1/2 (h) [a]	25	14	0	2.98 (2.26, 3.93)
t (h) [b]	25	23	0	6.00 (1.00, 8.13)

Data source: 5.3.3.2. HZA112776 Table 11.2, Table 11.3
a. Geometric mean (95% CI)
b. Median (range)
n = Number of participants with non-missing observations (including imputed non-calculable values)
n*= Number of participants for whom parameter cannot be derived because of non-calculable concentrations: AUC non-calculable values imputed by 0.5 x lowest observed AUC and Cmax non-calculable imputed with 1/2 x LLQ
t = time of last quantifiable concentration

吸入プロファイルを評価した結果、投与 14 日目の PIFR（平均値±SD）はプラセボ投与期間では 60.93±14.90 L/min、VI 25 µg 投与期間では 61.79±15.35 L/min であった。投与 1 日目の代表的プロファイルの in vitro からの予測の結果、VI 25 µg 投与後の総放出量は理論値の約 80%と推定された。小児はエリプタを使用して有効な PIFR を達成することが可能であることが示された。

2.7.2.2.1.2.2.　HZA112777 試験

外国人の小児（5～11 歳）喘息患者に FF/VI 100/25 µg 及び FF 100 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの FF 及び VI の PK を評価した。FF/VI 100/25 µg 投与後の VI の PK 測定用血漿検体を、反復投与期の 14 日目に経時的に採取した。

VI の PK 解析対象集団には 23 例が含まれ、血漿中 VI 濃度は多くの被験者で投与後 4 時間まで定量可能であった。平均血漿中 VI 濃度－時間データを図 2.7.2.2.7 に示す。

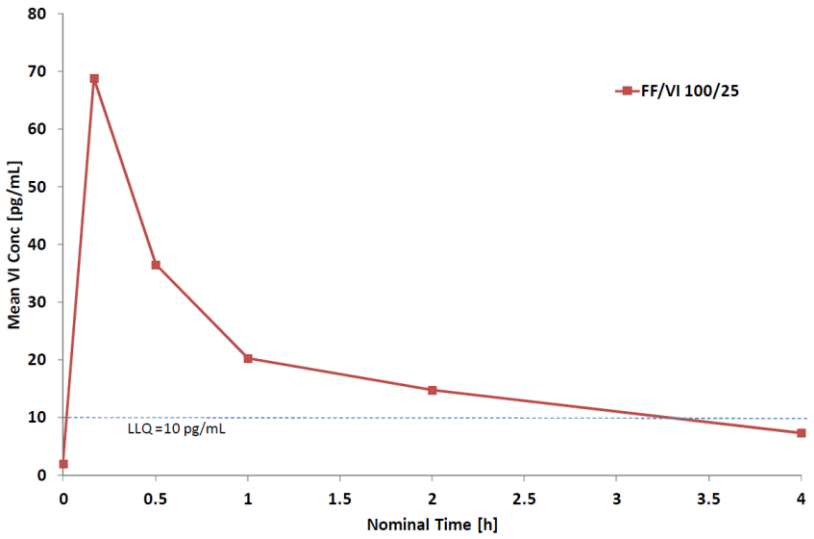


図 2.7.2.2.7　小児喘息患者に FF/VI 100/25 µg を 14 日間反復吸入投与したときの平均血漿中 VI 濃度－時間プロファイル（HZA112777 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Figure 4

年齢別の Cmax 及び AUC(0-4)を比較した結果、5～11 歳の年齢範囲において値はほぼ同様であった（図 2.7.2.2.8）。

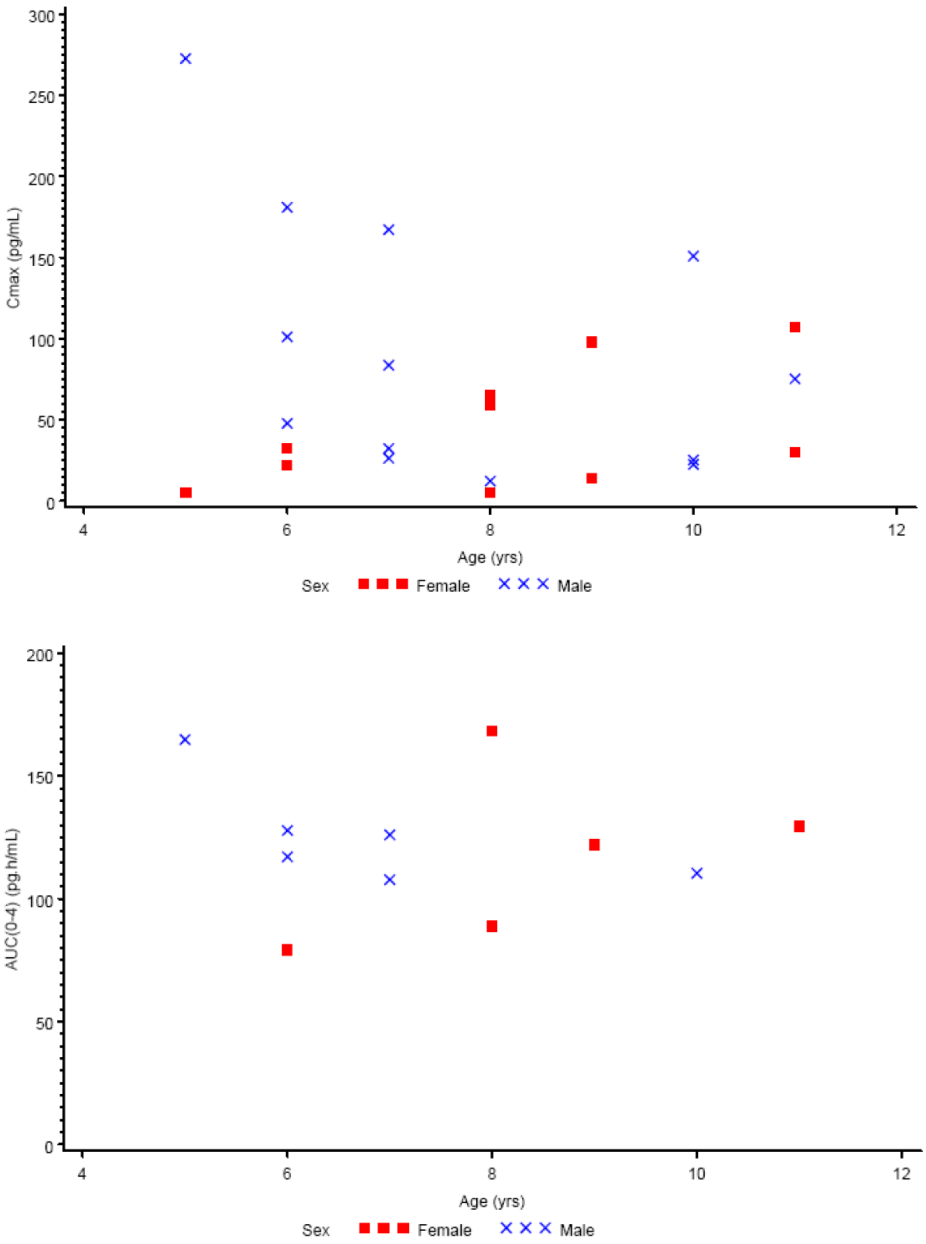


図 2.7.2.2.8　小児喘息患者に FF/VI 100/25 µg を反復吸入投与 14 日目の VI の Cmax 及び AUC(0-4)の年齢別散布図（HZA112777 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Figure 5
Where Cmax is not reported due to all concentrations being below the LLQ, Cmax has been imputed with 1/2 x LLQ (LLQ = 10 pg/mL).

VI の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.7 に示す。

表 2.7.2.2.7　小児喘息患者に FF/VI 100/25 µg を 14 日間吸入投与したときの VI の PK パラメータ（HZA112777 試験）

Pharmacokinetic parameter	FF/VI 100/25 µg
AUC(0-4) (pg.h/mL) [a]	119.2 (102.4, 138.7)
Cmax (pg/mL) [a]	44.2 (27.7, 70.7)
Tmax (h) [b]	0.17 (0.00, 2.08)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 11.6, Table 11.7
For subjects with Cmax reported as NC, the NC is imputed with half the LLQ (LLQ = 10 pg/mL).
For subjects with AUC reported as NC, the NC is imputed with half the lowest observed AUC.
a. Geometric mean (95% confidence interval)
b. Median (range)

吸入プロファイルを評価した結果、小児喘息患者にエリプタを用いて FF/VI 100/25 µg 又は FF 100 µg を吸入投与したときの投与 14 日目の PIFR（平均値±SD）は、それぞれ 67.36±16.43 L/min 及び 64.79±15.89 L/min であった。FF の平均総放出量は、それぞれ理論値の 88%（FF/VI）及び 86%（FF）と推定された。VI（FF/VI）の平均総放出量は、理論値の約 81%と推定された。

2.7.2.2.1.2.3.　HZA106853 試験

日本人を含む小児喘息患者（5～11 歳）を対象に、VI の用量設定及び反復吸入投与 PK の評価を行った。本試験は、多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間プラセボ対照比較試験であった。適格基準を満たす被験者を、4 週間の投与期間中の投与として、FP 100 µg の 1 日 2 回投与に加え、プラセボ、VI 6.25 µg、12.5 µg 又は 25 µg の 1 日 1 回投与のいずれかにランダムに割り付けた。Visit 5（4 週目）の投与前（トラフ）及び投与後 10～15 分に PK 測定用の検体を採取した。

血漿中 VI 濃度を測定した検体のうち BQL（LLQ：10 pg/mL）の割合（%）を、PK 測定用検体採取時期及び用量別に表 2.7.2.2.8 に示す。BQL データの割合は用量の増加に伴い減少した。低い 2 用量では大半の検体が BQL であった。VI 25 µg では約 50%の検体が BQL であり、その大半が投与前（トラフ）の時点であった。

表 2.7.2.2.8　定量下限未満の検体の割合（HZA106853 試験、PK 解析対象集団）

Time	VI 6.25 µg OD N=92	VI 12.5 µg OD N=95	VI 25 µg OD N=90
Pre-dose	82/90（91%）	88/94（94%）	67/90（74%）
10-15 min post-dose	42/88（48%）	27/90（30%）	17/85（20%）

Data source: 5.3.5.1. HZA106853 Table 8.03
LLQ = 10 pg/mL

VI 25 µg の血漿中濃度－時間データを HZA112776 試験及び HZA112777 試験と併合し PopPK 解析を実施した。その方法及び結果を本項の 2.7.2.3.1.3.に示す。

2.7.2.2.2. 臨床薬力学試験

2.7.2.2.2.1. 治療効果に関係する薬力学的特性

FF

HZA106855 試験は、小児喘息患者を対象に FF の 3 用量（25 µg、50 µg 及び 100 µg）を 1 日 1 回 12 週間投与し、有効性及び安全性を評価した用量設定試験であった。FF の用量反応曲線が比較的平坦である（喘息患者における ICS の既知の特性）ことから、HZA106855 試験のリスクベネフィット評価に基づき、FF 50 µg が 5～11 歳の小児における適切な用量であることを示した（2.7.2.3.3.）。

VI

HZA106853 試験は、ICS でコントロール不良な小児喘息患者を対象に、ICS 治療（FP 100 µg 1 日 2 回投与）下で VI の 3 用量（6.25 µg、12.5 µg 及び 25 µg）を 1 日 1 回 4 週間投与し、用量設定、有効性及び安全性の評価を行うことを目的とした試験であり、VI の各用量とプラセボとの比較を行った。VI の全身曝露量と有害事象（被験者の 3%以上にみられた有害事象及び注目すべき有害事象）との関係を評価する予定であったが、VI 6.25 µg 及び 12.5 µg 投与群では多くの検体で VI 濃度が BQL であり PopPK 解析に含めることが可能であったのは VI 25 µg 投与群のみであったことから、この解析を行うにはデータが不十分であった。標準的な PK パラメータは VI 25 µg 投与群のみ、PopPK 解析を用いて算出した（2.7.2.3.1.3.）。

全投与群において、4 週間の投与期間の夜の最大呼気流量（PEF）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に改善が認められ、VI 投与後ではプラセボの約 2 倍であった（VI 投与群 8.9～11.0 L/min、プラセボ群 4.5 L/min）。夜の PEF の最小二乗平均値の VI 投与群とプラセボ群との差は、4.4～6.4 L/min であった。VI 25 µg とプラセボとの間における調整後の差は統計学的に有意でなかった（$p = 0.227$）ことから、事前に設定した階層構造に従い、VI 6.25 µg 及び 12.5 µg とプラセボとの比較に関する統計学的推論は行わなかった。差に明らかな用量順はなく、統計学的モデルで用量反応性は認められなかった。種々の欠測データの補完の手法によって、夜の PEF のベースラインからの変化量の解析に対する欠測データの影響を評価した結果、主要評価項目の解析が裏付けられた（2.7.3.2.2.2.2.）。得られたデータ（肺機能及び症状）全体を考慮した結果、VI 25 µg の用量は、第 III 相の小児喘息患者を対象とする HZA107116 試験において FF と併用する用量として最も適切であると考えられた。

夜の PEF の投与期間終了時（4 週目）の解析において、また朝の PEF では 1～4 週目の平均及び投与期間終了時（4 週目）の解析において、VI のすべての用量においてプラセボに対しわずかな数値的改善がみられたが、主要評価項目としては、明らかな用量反応性はみられなかった。以前の FP とサルメテロールキシナホ塩の配合剤アドエアの開発時において、ICS 単剤に LABA を追加する検討を行った。試験デザインの違いから、小児におけるアドエアの試験はいずれも直接今回の試験と比較することができないが、今回の試験で観察されたプラセボに対する PEF 変化の比較結果は、アドエアにおける以前の結果に基づく推測と一致している[アドエア 100 ディスカス 28 吸入用,同 60 吸入用,アドエア 250 ディスカス 28 吸

入用,同 60 吸入用,アドエア 500 ディスカス 28 吸入用,同 60 吸入用公開資料概要 2.7.3.2. SAS30031（海外）, 2007]。なお、ICS/LABA 併用治療は、肺機能変化は軽度であるものの、小児喘息患者に臨床的有用性をもたらす治療として広く認められている[Gilchrist, 2012]。

FF/VI

第 III 相では、ICS でコントロール不良な 5～17 歳の喘息患者を対象に、FF の 1 日 1 回投与と比較して FF/VI の 1 日 1 回投与の治療における有効性及び安全性を評価するための、二重盲検、並行群間、多施設、層別化試験の HZA107116 試験を実施した。5～11 歳の患者を FF 50 µg 又は FF/VI 50/25 µg の 1 日 1 回投与、また 12～17 歳の患者を FF 100 µg 又は FF/VI 100/25 µg の 1 日 1 回投与を 24 週間受ける群にランダムに割り付けた。2.7.3.2.1.に臨床有効性の要約及び 2.7.4.1.1.6.に関連する安全性パラメータの要約を示す。

2.7.2.2.2.2. その他の薬力的特性

FF 等の ICS は、高用量においてクラスエフェクトの全身薬力学的作用として、血清コルチゾール低下等の HPA-axis への作用と関連している。HZA102942 試験では、5～11 歳の小児患者において、FF 100 µg はプラセボと比較して、血清コルチゾール（0～12 時間）の加重平均に対し、明らかな影響を及ぼさないことが示されている（5.3.3.2. HZA102942 試験 12.1）。HZA107112 試験では、5～11 歳の小児患者への FF 50 µg の 1 日 1 回 2 週間投与は、knemometry による測定では 2 週間の下肢伸長に影響を及ぼさないことが示された（2.7.4.4.1.1.）。HZA107118 試験では、5～11 歳の小児患者への FF 50 µg の 1 日 1 回 6 週間投与において、24 時間血清コルチゾールプロファイル測定の結果から副腎機能に対し臨床的意義のある変化は認められなかった（2.7.4.4.2.1.）。HZA114971 試験は、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照比較、多施設試験であり、6 ヵ月以上の喘息既往歴を有する思春期前の小児（5～8 歳）を対象に、1 年間の成長速度に対する FF 50 µg の 1 日 1 回投与の影響をプラセボとの比較により評価することを目的にデザインされた。成長に関する主要評価項目は、治療期間中の成長速度の差（cm/年）であった。プラセボに対する FF 投与患者の成長速度の最小二乗平均差は–0.160 cm/年［95%信頼区間（CI）：–0.462, 0.142］であり、全体としては、思春期前の成長に対する FF 50 µg の 1 日 1 回投与の臨床的影響は小さく（2.7.4.4.1.2.）、現在市販されている他のステロイド薬と同様に懸念とはならないと考えられた。

VI 等の LABA は、クラスエフェクトの用量依存的な全身薬力学的作用として、心拍数増加、Fridericia 式による心拍数補正 QT 間隔（QTcF）延長、血糖上昇及び血中カリウム減少と関連している。HZA112777 試験において、小児（5～11 歳）の持続型喘息患者に対する固定用量の FF/VI 配合剤 100/25 µg 及び FF 単剤 100 µg の投与を行った結果、単回投与（1 日目）及び 14 日間反復投与後のいずれにおいても、最大心拍数、QTcF（0～2 時間）及び血中カリウムの加重平均値（0～4 時間）に、2 つの投与群間における臨床的意義のある差は認められなかった。このことから、FF/VI 100/25 µg 投与は FF 100 µg 投与と比較して、小児患者の心拍数、QTcF、又は血中カリウムに臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

HZA112777 試験では、FF/VI 及び FF 投与群間に、血清コルチゾール（0～12 時間）の加重平均値の差は認められなかった。したがって予定される FF/VI 用量は、5～11 歳の小児患者において HPA-axis に対する臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。VI は血清コルチゾールに影響を及ぼさないことが知られているものの、HZA112777 試験では 5～11 歳の小児の持続型喘息患者を対象に、FF 単剤と比較して VI を FF と併用したときのコルチゾールに対する影響を評価した。その結果、小児喘息患者において、VI 25 µg は FF 100 µg との併用時、FF 単剤と比較して血清コルチゾール（0～12 時間）の加重平均値への明らかな影響は認められなかった。

以下の 2.7.2.2.2.2.1.～2.7.2.2.2.2.5.に、心拍数、QTcF、血清グルコース及び血中カリウムに対する FF 又は VI の影響を示す。

2.7.2.2.2.2.1. 最大心拍数（0～2 時間）

HZA112777 試験において、投与 1 日目及び 14 日目の投与後 0～2 時間の最大心拍数を、各投与群の各被験者について測定した。繰り返し測定値の統計学的解析結果を表 2.7.2.2.9 に示す。単回投与後（1 日目）及び 14 日間反復投与後のいずれにおいても、平均の最大心拍数（0～2 時間）は FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg 投与群間で同様であった。

表 2.7.2.2.9 最大心拍数（0～2 時間）（bpm）の繰り返し測定値の統計解析結果（HZA112777 試験）

Comparison	Day	Adjusted Means Test-Reference	Difference of Adjusted Means	95% CI of the Difference
FF/VI 100/25 µg – FF 100 µg	1	84.4 – 88.6	-4.2	(-8.8, 0.4)
	14	89.4 – 85.7	3.7	(-1.1, 8.5)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 12.2
CI = confidence interval

VI 25 µg の 7 日間反復投与後の投与後 0～8 時間においても同様の結果であった（5.3.3.2. HZA112776 試験 Table 10）。

2.7.2.2.2.2.2. 最大 QTcF（0～2 時間）

HZA112777 試験において、投与 1 日目及び 14 日目の投与後 0～2 時間の QTcF 値を、各投与群の各被験者について測定した。繰り返し測定値の統計学的解析結果を表 2.7.2.2.10 に示す。単回投与（1 日目）及び 14 日間反復投与後のいずれにおいても、平均の最大 QTcF 値（0～2 時間）は FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg 投与群間で同様であった。

表 2.7.2.2.10 最大 QTcF 値（0～2 時間）（msec）の繰り返し測定値の統計解析結果（HZA112777 試験）

Comparison	Day	Adjusted Means Test-Reference	Difference of Adjusted Means	95% CI of the Difference
FF/VI 100/25 µg – FF 100 µg	1	403.3 – 402.2	1.2	(-4.4, 6.7)
	14	404.0 – 404.2	-0.3	(-6.0, 5.5)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 12.4
CI = confidence interval

VI 25 µg を 7 日間反復投与後の投与後 0～8 時間においても同様の結果であった（5.3.3.2. HZA112776 試験 Table 13）。

2.7.2.2.2.2.3. 血中グルコースの加重平均値（0～4 時間）

HZA112777 試験において、投与 14 日目の投与後 0～4 時間の血中グルコースの加重平均値を、各投与群の各被験者について測定した。投与 14 日目の統計学的解析結果を表 2.7.2.2.11 に示す。

血中グルコースの加重平均値（0～4 時間）は FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg 投与群間でわずかに異なった。FF と比較して FF/VI では、血中グルコースの加重平均値（0～4 時間）は平均 0.50 mmol/L（差の範囲：0.19～0.82 mmol/L）高かった。投与後の検体はすべて非空腹時の採取であり、食事による血中グルコースへの影響を制御できなかったことから、結果に対する臨床的意義の判断は困難である。個別の血中グルコースの加重平均値（0～4 時間）を図 2.7.2.2.9 に示す。

表 2.7.2.2.11 投与 14 日目の血中グルコース（0～4 時間）（mmol/L）の加重平均値の統計解析結果（HZA112777 試験）

Comparison	Adjusted Means Test-Reference	Difference of Adjusted Means	95% CI of the Difference
FF/VI 100/25 µg – FF 100 µg	5.58 – 5.07	0.50	(0.19, 0.82)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 12.7
CI = confidence interval

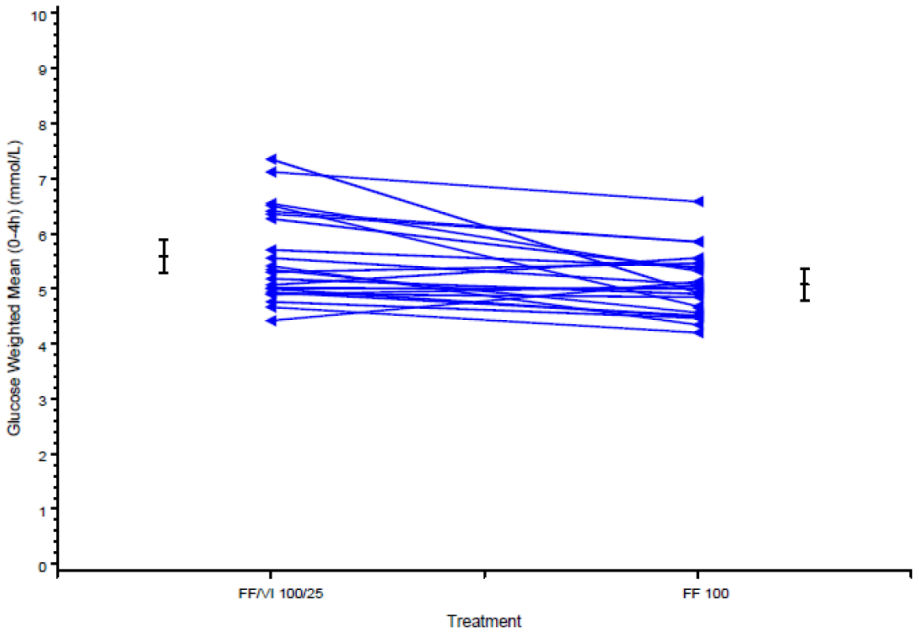


図 2.7.2.2.9　血中グルコース（0～4 時間）の個別の加重平均値及び調整後平均値（95% CI）（HZA112777 試験）

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Figure 6

HZA112776 試験において、空腹時検体から、VI 25 µg 投与後 0～2 時間及び 0～8 時間におけるプラセボに対する血中グルコースの加重平均値を評価した。血中グルコースの投与群間の差（最大値及び加重平均値；投与後 0～2 時間及び 0～8 時間）はすべて 0.2 mmol/L 以内（95% CI はすべて 0 を含む）であった（5.3.3.2. HZA112776 試験 Table 15）。血中グルコースへの VI 25 µg による影響のエビデンスはなく、統計学的に有意もしくは臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.2.2.2.2.4.　　血中カリウムの加重平均値（0～4 時間）

HZA112777 試験において、投与 14 日目の投与後 0～4 時間の血中カリウムの加重平均値を、各投与群の各被験者について測定した。投与 14 日目の統計学的解析結果を表 2.7.2.2.12 に示す。平均の血中カリウムの加重平均値（0～4 時間）は FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg 投与群間で同様であった。

表 2.7.2.2.12　投与 14 日目の血中カリウム（0～4 時間）（mmol/L）の加重平均値の統計解析結果（HZA112777 試験）

Comparison	Adjusted Means Test-Reference	Difference of Adjusted Means	95% CI of the Difference
FF/VI 100/25 µg – FF 100 µg	4.06 – 4.15	-0.09	(-0.21, 0.04)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 12.10
CI = confidence interval

HZA112776 試験において、プラセボに対する VI 25 µg 投与後の血中カリウムの加重平均値（投与後 0～2 時間及び 0～8 時間）を評価した。血中カリウムの治療群間の差（最小値及

び加重平均値；投与後 0～2 時間及び 0～8 時間）はすべて 0.1 mmol/L 以内（95% CI はすべて 0 を含む）であった（5.3.3.2. HZA112776 試験 Table 15）。統計学的に有意もしくは臨床的に意義のある差は認められず、血中カリウムへの VI 25 μg による影響のエビデンスはなかった。

2.7.2.2.2.2.5. 血清コルチゾールの加重平均値（0～12 時間）

HZA112777 試験において、投与 14 日目の投与後 0～12 時間の血清コルチゾールの加重平均値を、各投与群の各被験者について測定した。投与 14 日目の統計学的解析結果を表 2.7.2.2.13 に示す。平均の血清コルチゾールの加重平均値（0～12 時間）は FF/VI 100/25 μg と FF 100 μg 投与群間で同様であった。

表 2.7.2.2.13 投与 14 日目の血清コルチゾール（0～12 時間）（mmol/L）の加重平均値の統計解析結果（HZA112777 試験）

Comparison	Adjusted Geometric Means Test-Reference	Ratio of Geometric Adjusted Means	95% CI of the Difference
FF/VI 100/25 μg – FF 100 μg	193.77 / 192.50	1.01	(0.85, 1.19)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 12.13
CI = confidence interval

これらの結果は、5～11 歳の小児喘息患者における HPA-axis に対する FF 50 μg の影響を検討した HZA107118 試験と同様であった。HZA107118 試験では、血清コルチゾールの加重平均値（0～24 時間）はプラセボと比較して平均 7%減少していた。FF 50 μg の 1 日 1 回投与とプラセボを比較した調整後の幾何平均の比（95% CI）は、0.93（0.81, 1.06）であった（2.7.4.4.2.1.）。

小児喘息患者では、FF 25～100 μg の反復投与は、血清／尿中コルチゾールに対して臨床的意義のある影響を示さなかった（2.7.4.4.2.）。

2.7.2.2.3. 用量又は薬物濃度－反応関係

小児患者におけるステロイドによる尿中コルチゾールへの影響について薬物濃度－反応関係を検討するため、HZA106855 試験の FF のデータを用いて PK/PD 解析を行った。その結果を 2.7.2.3.2.項に示す。

5～11 歳の小児喘息患者を対象とした VI 6.25 μg、12.5 μg 及び 25 μg の 1 日 1 回投与による並行群間用量設定試験において、VI の全身曝露量の増加により、β アドレナリン作動性の全身作用（心拍数又は血清カリウム）に対して臨床的意義のある影響は認められなかった。（5.3.5.1. HZA106853 試験 Table 36、Table 41）。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 薬物動態

2.7.2.3.1.1. 成人及び青年期喘息患者における薬物動態

レルベア初回申請時添付資料（1.13.1.3.1.の 5.3.3.5. 2011N130480_00）において、成人（日本人を含む）及び 12～17 歳の青年期（日本人以外、79%が白人）喘息患者の PopPK 解析により、年齢及び体重は FF 及び VI の PK に影響を及ぼす共変量ではないとしている（1.13.1.3.1.の 2.7.2.3.1.2.）。

当該 PopPK 解析のデータセット中、FF の 121 例及び VI の 96 例は 12～17 歳の青年期患者であり、解析集団のそれぞれ 10%及び 11%に相当した。FF 及び VI のいずれに関しても、成人と青年期の患者との間で定常状態の AUC(0-24)及び Cmax に明らかな差は認められなかった（図 2.7.2.3.1 及び図 2.7.2.3.2）。

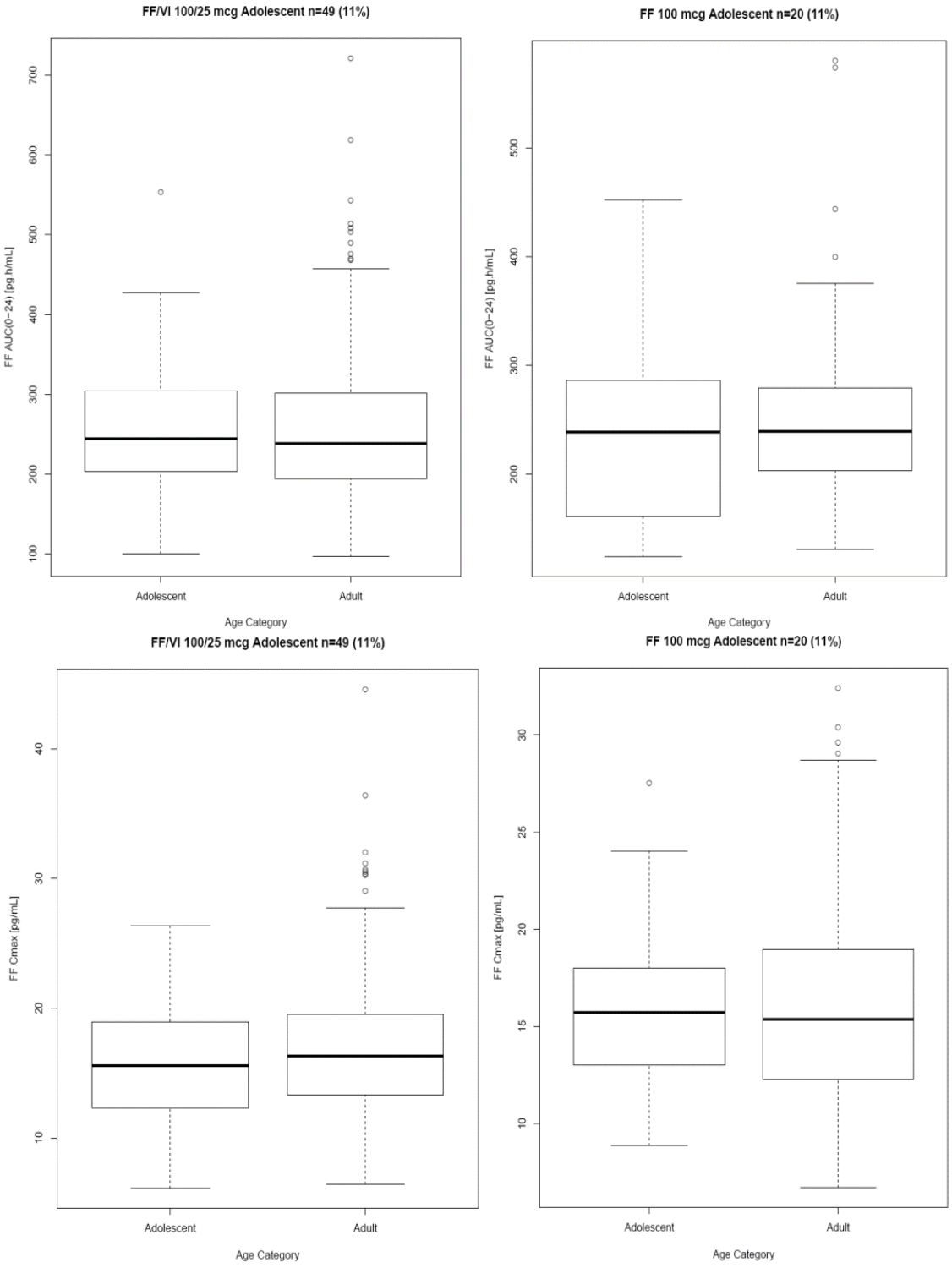


図 2.7.2.3.1　喘息患者に FF/VI（左）又は FF 単剤（右）投与時の FF の AUC(0-24)（上段）及び Cmax（下段）の Box and Whisker プロット
青年期患者（12～17 歳、各左）vs 成人患者（18 歳以上、各右）

Data source: 1.13.1.3.1. 5.3.3.5. 2011N130480_00 Figure 10.7
Median is the horizontal black line; lower and upper hinges are the 25th and 75th percentiles, respectively; the interquartile range (IQR) corresponds to the box; the upper whisker extends from the upper hinge to the largest value no further than 1.5*IQR from the hinge; the lower whisker extends from the lower hinge to the smallest value at most 1.5*IQR of the hinge; outliers (the black open-circles) are data beyond the end of the whiskers (error bars); n is the number of subjects for adolescents.

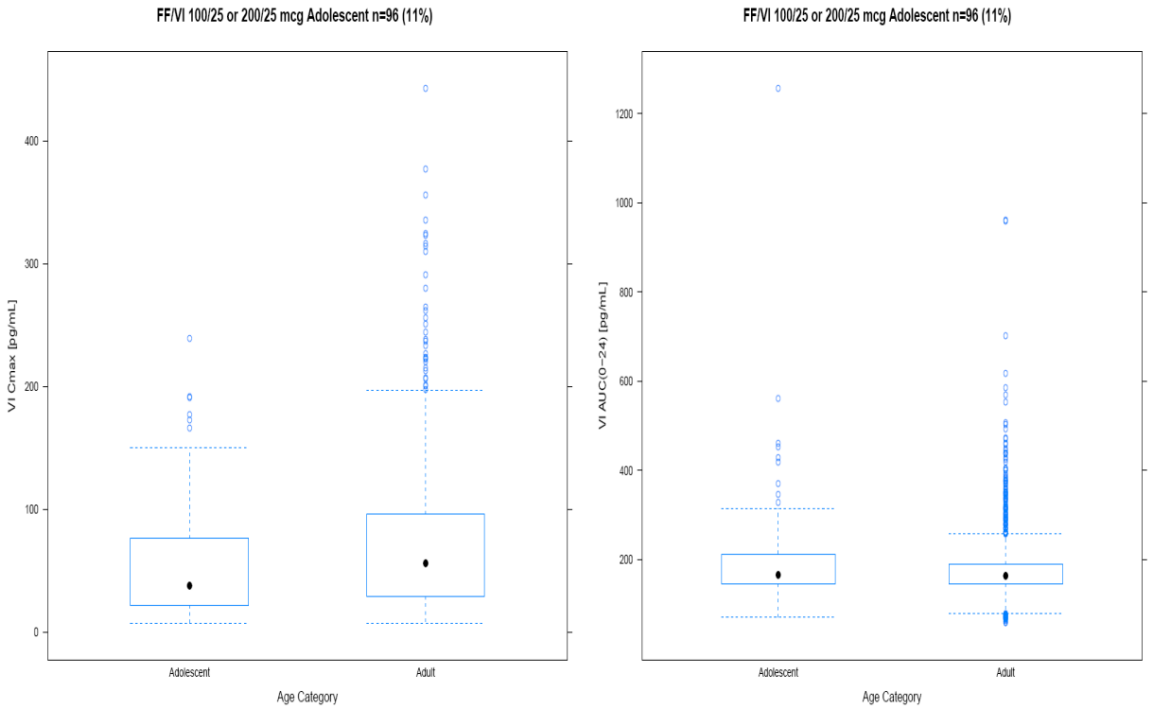


図 2.7.2.3.2　喘息患者に FF/VI 投与時の VI の AUC(0-24)（右）及び Cmax（左）の Box and Whisker プロット
青年期患者（12～17 歳、各左）vs 成人患者（18 歳以上、各右）

Data source: 1.13.1.3.1. 5.3.3.5. 2011N130480_00 Figure 11.9
Median is the black plot; lower and upper hinges are the 25th and 75th percentiles, respectively; the interquartile range (IQR) corresponds to the box; the upper whisker extends from the upper hinge to the largest value no further than 1.5*IQR from the hinge; the lower whisker extends from the lower hinge to the smallest value at most 1.5*IQR of the hinge; outliers (the blue open-circles) are data beyond the end of the whiskers (error bars); n (%) is the number of subjects for adolescents.

HZA112777 試験では、5～11 歳の小児喘息患者に FF 100 μg 又は FF/VI 100/25 μg を投与した。FF 又は VI の Cmax 及び AUC(0-4)は、年齢によって明らかな違いは認められなかった。また、FF 単剤又は FF/VI を投与したときの FF の全身曝露量は同様であった。したがって、小児喘息患者に治療用量の FF 及び VI を投与したときに薬物相互作用は認められないと考えられる。なお、成人に治療用量を超える用量を単回投与したとき、FF 及び VI の間にそれぞれの PK に対する薬物相互作用は認められなかった（1.13.1.3.1.の 2.7.2.2.1.12.3.）。

小児喘息患者における PopPK 解析は、以下の 2.7.2.3.1.2.及び 2.7.2.3.1.3.に示す。

2.7.2.3.1.2.　　小児喘息患者における FF の PopPK 解析

5～11 歳の小児喘息患者に FF を 1 日 1 回投与したときの FF の PK 特性を明らかにし、FF の PK に影響を及ぼす共変量を特定するために、PopPK 解析を実施した。

方法

HZA106855 試験、HZA102942 試験及び HZA112777 試験の血漿中 FF 濃度－時間データを併合し、PopPK 解析に使用した。モデル構築の基準及びモデル構築プロセスのロジスティク

スに関する方法の詳細は、PopPK 報告書（5.3.3.5. 2015N233663_00）に示す。最終の FF 濃度－時間データセットには、FF 25 µg、50 µg、100 µg 及び FF/VI 100/25 µg の投与データを含めた。定常状態は投与間隔を 24 時間として推定した。PopPK モデリングには NONMEM v7.2（ICON Development Solutions）を用い、パラメータの推定には Stochastic Approximation Expectation Maximization（SAEM）を使用した。

データセットには多数の BQL データが含まれていたことから、BQL データを打ち切りデータとして扱ったうえで、すべてのデータに対する尤度を最大化する方法を用いる必要があった（3 試験すべての血漿中 FF 濃度測定において、LLQ が 10 pg/mL である同じ分析法を用いた）。データの解析方法は M3 を使用し、NONMEM v7.2 で利用可能な F_FLAG オプション及び PHI 関数を使用した[Ahn, 2008]。

モデル構築は、FF の成人／青年期の PopPK モデル（1.13.1.3.1.の 5.3.3.5. 2011N130480_00）のベースモデルから開始した。1 次又は 0 次吸収を有する 1-又は 2-コンパートメントモデルを順次評価した。最適化したベースモデルを用いて共変量解析を行い、FF の PK における共変量を探索した。連続共変量の年齢、体重、身長、ボディマス指数（BMI）、及びカテゴリカル共変量の性別、民族、人種について、FF の PopPK への潜在的な影響の有無をプロスペクティブに評価した（任意順）。共変量に対する被験者間変動（ETA）のプロットによる視覚的な評価によって共変量を特定した。モデル評価における標準的な一連の基準（目的関数、goodness of fit プロット、最小化の収束）を用いて、モデル構築プロセスにおけるモデルの改善を評価した。最終モデルの適切性は、診断プロット及び visual predictive check（VPC）[Post, 2008]を用いて評価した。

個別の AUC(0-24)は、最終モデルを用いて事後推定した個別の見かけの全身クリアランス（CL/F）で用量を除して算出した。最終モデルから得られたパラメータ推定値を用いて濃度－時間プロファイルを予測し、各被験者の Cmax の推定値を求めた。

母集団

計 306 例の被験者のデータが PK データセットに含まれた。これらの被験者の人口統計学的特性を表 2.7.2.3.1 に要約した。

表 2.7.2.3.1　人口統計学的特性の要約（FF の PopPK データセット）

Demographics	
Age (years), mean [range]	8 [5 - 11]
Sex, n (%)	
Female:	124 (40.5)
Male:	182 (59.5)
Body mass index (kg/m^2), mean [range]	18.2 [10.3 - 35.3]
Height (cm), mean [range]	132.8 [103 - 164]
Weight (kg), mean [range]	33 [16 - 87.7]
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino:	128 (41.8)
Not Hispanic or Latino:	178 (58.2)
Race, n (%)	
White – White/Caucasian/European heritage	155 (50.7)
African American/African heritage	26 (8.5)
Asian – Japanese heritage	10 (3.3)

Demographics	
Asian – Central/South Asian heritage	1 (0.3)
American Indian/Native Alaskan	22 (7.2)
White – Arabic/North African	4 (1.3)
Multiple	88 (28.8)

Data source: 5.3.3.5. 2015N233663_00 Table MA 1

これら 306 例の被験者のうち、301 例の被験者から計 940 検体が得られ、その多くが FF 100 µg 投与後の検体であった。検体全体の約 51%が BQL（LLQ：10 pg/mL）であり、FF 25 µg、50 µg 及び 100 µg 投与後における BQL のデータの割合は、それぞれ 77%、64%及び 39%であった。

FF 100 µg 投与後の血漿中 FF 濃度（BQL の場合は 0 とした）の試験別の散布図を図 2.7.2.3.3 に示す。個々の試験の検体採取計画に基づき、多くのデータは投与直後及びトラフ、一部のデータは投与後 4 時間に得られている。

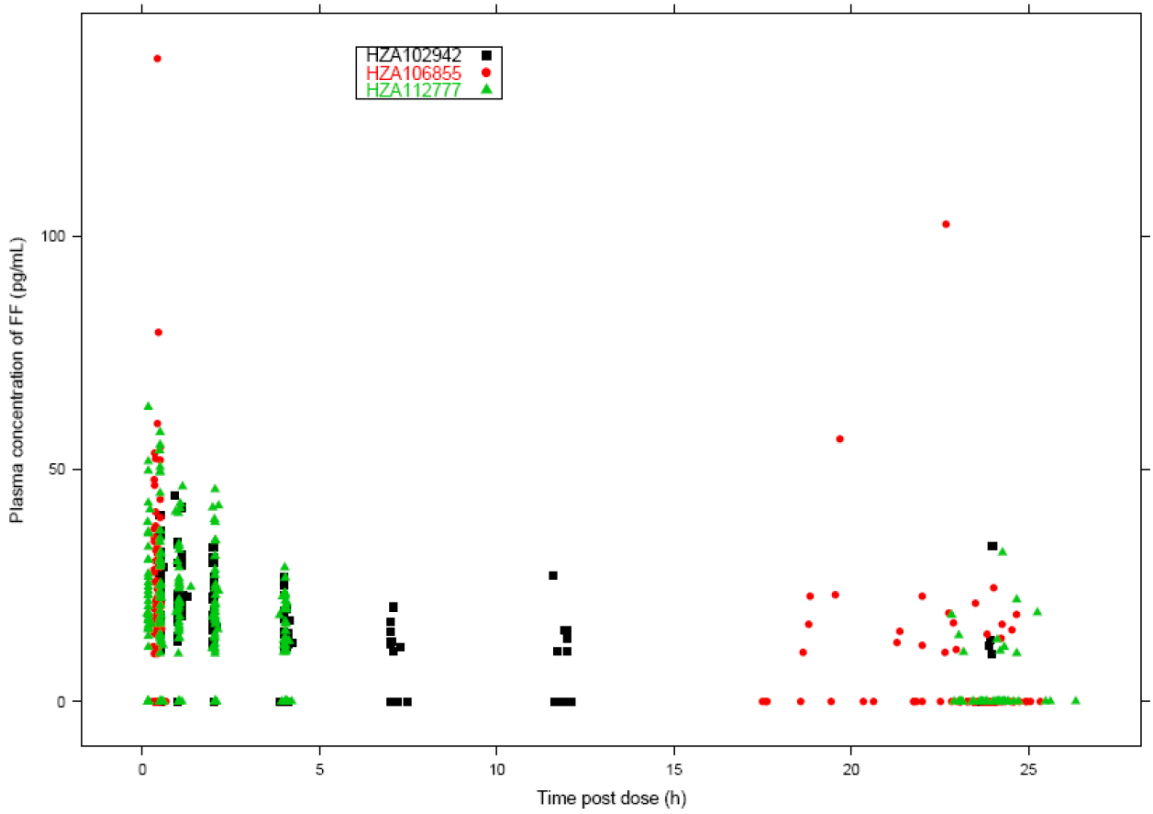


図 2.7.2.3.3　小児喘息患者における FF 100 µg 又は FF/VI 100/25 µg の最終投与後時間に対する血漿中 FF 濃度（HZA106855 試験）

Data source: 5.3.3.5. 2015N233663_00 Figure 1

PopPK モデル及び共変量の影響

最終モデルとして 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を選択し、それに続く共変量の選択にも本モデルを用いた。以下の共変量を、FF の PopPK に対する潜在的な影響の評価対象として予め設定した。

連続的共変量：

・年齢、体重、身長、BMI

カテゴリカル共変量

・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）、人種

評価した共変量は、いずれも FF の PK パラメータに影響を及ぼす可能性を示さなかった。したがって本集団における FF の最終モデルは、ベースモデルと同じとした。本モデルのパラメータの推定値の要約を表 2.7.2.3.2 に示す。

表 2.7.2.3.2　FF の PK 最終モデル（Run 7wetablock, DMP 19910-1.7）でのパラメータ推定値及び 95% CI の対数変換値及び未変換値

Parameter	Ln Estimate			Estimate		
	Estimate	95% CI Low	95% CI High	Estimate	95% CI Low	95% CI High
CL/F (L/h)	6.45	6.2	6.7	633	493	812
V/F (L)	0.287	-0.27	0.844	1.3	1	2
Ka (1/h)	-2.13	-2.45	-1.81	0.12	0.09	0.16

Data source: 5.3.3.5. 2015N233663_00 Table MA 3
CL/F = inhaled clearance; V/F = volume of central compartment; Ka = absorption rate constant, CI = Confidence Interval

最終モデルに対するモデル検証の一環として VPC を実施した結果、データのほとんどが本集団の予測値の 95%区間（2.5～97.5 パーセンタイルの範囲）内に分布したことから、本モデルはこの喘息患者のデータセットに対して妥当であると考えられた。本モデルは、このデータセットで検討したすべての投与量における BQL のデータの割合（%）も良好に予測し、その結果、1-コンパートメントモデルにおいて、LLQ を上回るデータ及び BQL のデータの割合を良好に予測可能であった。

AUC(0-24)及び Cmax の推定値を、試験別及び投与量別に表 2.7.2.3.3 に示す。

表 2.7.2.3.3　小児喘息患者に FF 25 µg、50 µg 及び 100 µg を吸入投与したときの試験別の FF の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル推定値（幾何平均［95% CI］）

Parameter (Units)	Study	Dose (µg)	N	Geometric Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Cmax (pg/mL)	HZA106855	25	92	5.7	5.1	6.4
		50	85	11.6	10.6	12.7
		100	77	22.4	19.9	25.3
	HZA102942	100	26	23.6	20.8	26.8
	HZA112777	100	26	20.3	17.1	24.2
AUC(0-24) (pg.h/mL)	HZA106855	25	92	47	41	54
		50	85	98	87	110
		100	77	196	167	230
	HZA102942	100	26	171	142	205
	HZA112777	100	26	158	127	196

Data source: 5.3.3.5. 2015N233663_00 Table MA 6

HZA106855 試験における小児喘息患者に FF 100 µg を投与したときの FF の平均 Cmax の推定値［22 pg/mL（95% CI 20～25 pg/mL）］は、前期第 II 相の HZA102942 試験及び

HZA112777 試験におけるノンコンパートメント解析による推定値の範囲内であった（表 2.7.2.2.1 及び表 2.7.2.2.2）。また、Cmax 及び AUC(0-24)に明らかな試験間差は認められなかった。これら小児の前期第 II 相試験では、採血回数が比較的少なかったことから、ノンコンパートメント解析による AUC(0-24)の算出ができなかった。PopPK 解析は、種々の試験のデータを併合することで、小児集団での FF の PK プロファイル及び全身曝露量を適切に評価する上で有効な手法であった。

小児患者における定常状態での FF の全身曝露量は、投与量に比例して増加し、FF 100 µg においては成人及び青年期患者における FF 100 µg 単剤投与後と同程度であった。小児患者に FF 100 µg を投与したときの平均 AUC(0-24)（196 pg.h/mL）は、成人及び青年期患者に FF 100 µg 及び FF/VI 100/25 µg を投与したときの値（AUC 幾何平均値：238.24 及び 244.25 pg.h/mL）と概ね類似していた（1.13.1.3.1.の 2.7.2.3.1.2.1. 表 2.7.2.3-6）。

2.7.2.3.1.3. 小児喘息患者における VI の PopPK 解析

この PopPK 解析の目的は、小児喘息患者に VI を 1 日 1 回投与したときの VI の PopPK 及び PopPK/PD プロファイルを明らかにすることであった。小児喘息患者における VI の PK プロファイルの評価には、PopPK 解析が最も頑健な方法であった。小児喘息患者で実施された試験において頻回の PK サンプリングを行った被験者は少数であり、後期第 II 相試験における PK サンプリングの回数は少なかった。VI の 6.25 µg 及び 12.5 µg 投与群では多くの検体で VI 濃度が BQL であったことから、PopPK 解析として VI 25 µg のみについて PK パラメータを報告した。HZA106853 試験、HZA112776 試験及び HZA112777 試験の血漿中 VI 濃度－時間データを併合し、PopPK 解析に使用した。HZA106853 試験では、PK サンプリングがピーク時とトラフ時のみと少なく、かつ VI 濃度が BQL（LLQ：10 pg/mL）となる検体の割合が大きかったことから、適切な構造モデルを構築するために、前期第 II 相試験（HZA112776 及び HZA112777 試験）における濃度－時間データを追加した。

母集団

PopPK 解析データセットは 142 例の小児喘息患者で構成され、得られた 508 検体の 39.4% が BQL（LLQ：10 pg/mL）であった。これらの被験者の人口統計学的特性を表 2.7.2.3.4 に示す。

表 2.7.2.3.4 人口統計学的特性の要約（VI の PopPK データセット）

Demographics	
Age in years, mean [range]	8 [5–11]
Sex, n (%)	
Female:	57 (40.1)
Male:	85 (59.9)
Body mass index in kg/m^2, mean [range]	18.5 [13.0-42.5]
Height in cm, mean [range]	130.7 [108-156]
Weight in kg, mean [range]	32.3 [17.3-72.7]
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino:	71 (50)
Not Hispanic or Latino:	71 (50)
Race, n (%)	

Demographics	
White – White/Caucasian/European heritage	93 (65.5)
African American/African heritage	10 (7.0)
Asian – Japanese heritage	5 (3.5)
Asian –South East Asian heritage	1 (<1)
American Indian/Native Alaskan	8 (5.6)
White – Arabic/North African	2 (1.4)
Other	23 (16.2)

Data source: 5.3.3.5. 2014N222711_00 Table MA1

PopPK モデル

以前の成人及び青年期喘息患者における VI の PopPK 解析では、構造モデルは 0 次吸収、絶対誤差の 3-コンパートメントモデルであった（1.13.1.3.1.の 5.3.3.5. 2011N130480_00）。モデル構築はその解析のベースモデルから開始したが、本解析では利用可能なデータの範囲がより限定的であったことから、3-コンパートメントモデルを適用することができなかった。したがって、モデル構築は、0 次吸収、1 次消失及び絶対誤差の 2-コンパートメントモデル（ADVAN3、TRANS4）にて実施した。データセット中の BQL のデータの割合が大きかったことから、BQL データを打ち切りデータとして扱ったうえで、すべてのデータに対する尤度を最大化する方法を用いる必要があった。データを M3 を用いて解析し、NONMEM v7 で利用可能な F_FLAG オプション及び PHI 関数を使用した。一部のパラメータにおいて ETA が非常に小さかったことから、モデリングは Q/F、V2/F 及び D1 の ETA を固定して進めた。Run 56 は構造ベースモデルであり、残差誤差モデルは絶対誤差であった。ベースモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3.5 に示す。

表 2.7.2.3.5　VI の PK ベースモデル（Run 56, dmp 19209-1.0）でのパラメータ推定値及び 95% CI の対数変換値及び未変換値

Parameter	Ln Estimate [95% CI]	Estimate [95% CI]
CL/F (L/h)	5.72 [5.67, 5.77]	305 [290, 321]
V1/F (L)	8.59 [8.40, 8.78]	5378 [4447, 7115]
Q/F (L/h)	8.74 [8.54, 8.94]	6248 [5115, 7631]
V2/F (L)	12.5 [11.6, 13.4]	268337 [109098, 660003]
D1 (h)	-3.44 [-4.63, -2.25]	0.0321 [0.0098, 0.1054]

Data source: 5.3.3.5. 2014N222711_00 Table MA4
CL/F = inhaled clearance; V1/F = volume of central compartment; Q/F = intercompartmental clearance; V2/F = volume of peripheral compartment; D1 = input duration; CI = Confidence Interval

V2/F の残差標準誤差は受け入れ可能であったが、V2/F の推定値は非常に高く生理学的に妥当ではなかった。しかし、これを成人で推定された値と同様の値に固定したところ、目的関数が顕著に増加し、goodness of fit プロットにバイアスが生じたため、Run 56 をベースモデルとして進めた。

共変量の影響

ベースモデル（Run 56）から個々の ETA を用いて、潜在的な共変量とパラメータの関係を視覚的に探索した。VI の PK の変動に影響し得る要因を探索するため解析を行った。共変量解析は、ステップワイズ法を用いた。以下の共変量を、VI の PopPK に対する潜在的な影響の評価対象として予め設定した。

連続的共変量：

・年齢、体重、身長、BMI

カテゴリカル共変量

・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）、人種

評価した共変量のうち CL/F、V1/F、Q/F、V2/F 又は D1 の ETA 推定値に影響を及ぼす可能性を示したものはなかった。更なる調査のため、年齢及び体重を CL/F、V1/F 及び V2/F に対する潜在的共変量として評価した。これらのうち、Run 56 と比較して目的関数値が顕著に減少したものはなく、goodness of fit プロットの改善を示したものもなかった。したがって、Run 56 を最終モデルとした。

PK データ（Cmax 及び AUC 含む）のモデル推定値と実測値を視覚的に比較するため VPC を実施した。多数（1000）のシミュレーションから得た 5、50 及び 95 パーセンタイル値を用いて VPC を実施した。濃度－時間データの実測値を推定値と共にプロットし、推定値と実測値の一致度を視覚的に評価した。更に、BQL データの割合についても実測値を推定値と共にプロットし、推定値と実測値の一致度を視覚的に評価した。

HZA106853 試験の被験者について、最終モデルからのパラメータ推定値を用いて得た AUC(0-24)及び Cmax の推定値を表 2.7.2.3.6 に示す。

表 2.7.2.3.6　小児喘息患者に VI 25 µg を吸入投与したときの VI の Cmax 及び AUC(0-24) のモデル推定値（幾何平均［95% CI］）（HZA106853 試験）

Parameter (Units)	N	Geometric Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Cmax (pg/mL)	90	100.6	30.2	363.1
AUC(0-24) (pg.h/mL)	90	83.0	74.8	92.7

Data source: 5.3.3.5. 2014N222711_00 Table MA5

HZA106853 試験における VI の全身曝露量の推定値は、前期第 II 相試験（HZA112776 試験及び HZA112777 試験）において VI 25 µg 及び FF/VI 100/25 µg を投与したときのノンコンパートメント解析による値（表 2.7.2.3.8）と同様であった。

VI の全身曝露量は、青年期（12～17 歳）喘息患者と成人（18 歳以上）喘息患者との間に差はなかった（2.7.2.3.1.1）。

成人及び青年期喘息患者に VI 25 µg 単剤又は FF と併用で投与したときの PopPK 結果と比較すると、5～11 歳の小児患者における VI の平均 AUC(0-24)は低く、平均 Cmax は高かったが、小児患者における Cmax は健康成人に FF/VI 200/25 µg を投与したときの値より低かった（表 2.7.2.3.7）。これらの差は、小児集団におけるサンプリングが少なかったことに関連してばらつきが大きかったこと、BQL データの割合（約 39%）が高かったこと、及び 5～11 歳の PopPK 解析データセットの被験者数が少なかったこと等に起因すると考えられる。小児患者におけるノンコンパートメント解析による PK パラメータ値（表 2.7.2.3.8）は、成人及び青年期喘息患者における推定値と同様であった（表 2.7.2.3.7）

表 2.7.2.3.7　健康被験者、COPD 患者及び喘息患者に VI 25 μg（VI 単剤又は FF/VI として）を吸入投与したときの VI の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル推定値［幾何平均（95% CI）］

Treatment	N	Cmax (pg/mL)	AUC(0-24) (pg.h/mL)
Healthy Participants (18-66 years) 2011N130718_00	110	130.5 (118.6, 143.5)	213.9 (197.0, 232.2)
COPD (41-84 years) 2011N122282_00	1091	43.2 (41.8, 44.6)	265.7 (259.5, 271.9)
Asthma (12-84 years) 2011N130480_00	856	49.5 (46.6, 52.5)	168.7 (164.0, 173.5)
Asthma (5-11 years) 2014N222711_00	90	100.6 (30.2, 363.1)	83.0 (74.8, 92.7)

Data source: 1.13.1.3.1. 2.7.2.3.1.3. Table 2.7.2.3-10, 1.13.1.3.2. 2.7.2.3.1.2.1.2. Table 2.7.2.3-3, and 5.3.3.5. 2014N222711_00 Table MA5

表 2.7.2.3.8　小児喘息患者に FF/VI 100/25 μg（HZA112777 試験）及び VI 25 μg（HZA112776 試験）を吸入投与したときの VI の PK パラメータ推定値［幾何平均（95% CI）］

Treatment	N	Cmax (pg/mL)	AUC(0-t) (pg.h/mL) [a]
Asthma (5-11 years) HZA112777	23	44.2 (27.7, 70.7)	119.2 (102.4, 138.7)
Asthma (5-11 years) HZA112776	25	97.44 (64.83, 146.45)	181.7 (145.0, 227.7)

Data source: 5.3.3.2. HZA112777 Table 11.7, and 5.3.3.2. HZA112776 Table 11.3
a. AUC(0-4) for HZA112777, AUC(0-8) for HZA112776

2.7.2.3.2.　薬力学

FF

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、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。

PK/PD 解析の対象は、Intent-to-Treat（ITT）集団における、ベースライン及び投与後の尿中コルチゾールの定量可能な測定値が得られた被験者すべてとした。尿中コルチゾールのベースラインからの%変化量を、HZA106855 試験の PopPK 最終モデルによる FF の AUC(0-24)の事後推定値（表 2.7.2.3.3）と併合した。計 301 例の被験者（プラセボ 61 例、FF 25、50 及び 100 μg がそれぞれ 86、81 及び 73 例）のデータをこの探索的解析に用いた。全被験者の尿中コルチゾールのベースラインからの%変化量に対する AUC(0-24)の散布図を図 2.7.2.3.4 に示し、また、分布を見やすくするため極端な値の被験者データを除外した散布図を図 2.7.2.3.5（投与群別に色分け）に示す。これらの図において明らかな関係又は傾向は認められず、FF の曝露による尿中コルチゾールへの影響は認められなかった。

FF 等の ICS は、高用量ではクラスエフェクトの血清コルチゾール低下等の HPA-axis への全身作用が知られているが、推奨用量の FF/VI は、5～11 歳の HPA-axis に対し臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低い。

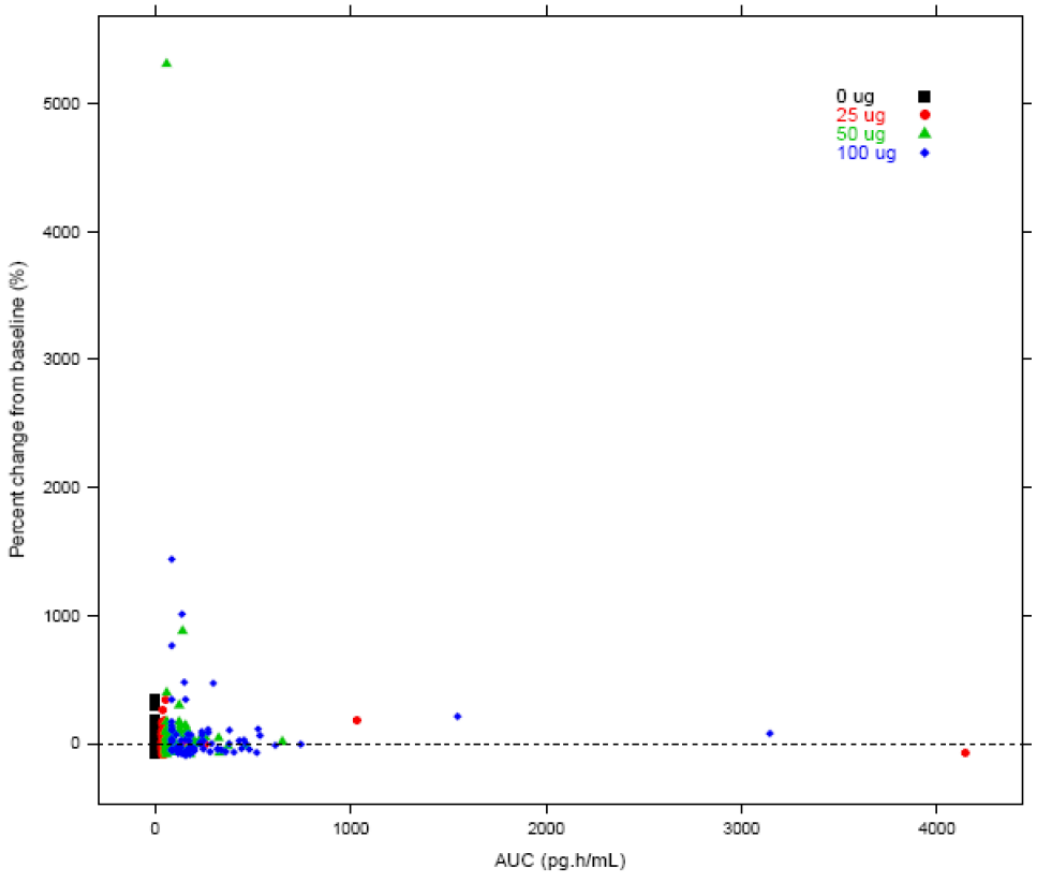


図 2.7.2.3.4　小児喘息患者における AUC(0-24)に対する尿中コルチゾールのベースラインからの%変化量の散布図（全被験者）

Data source: 5.3.3.5. 2015N233663_00 Figure MA 8

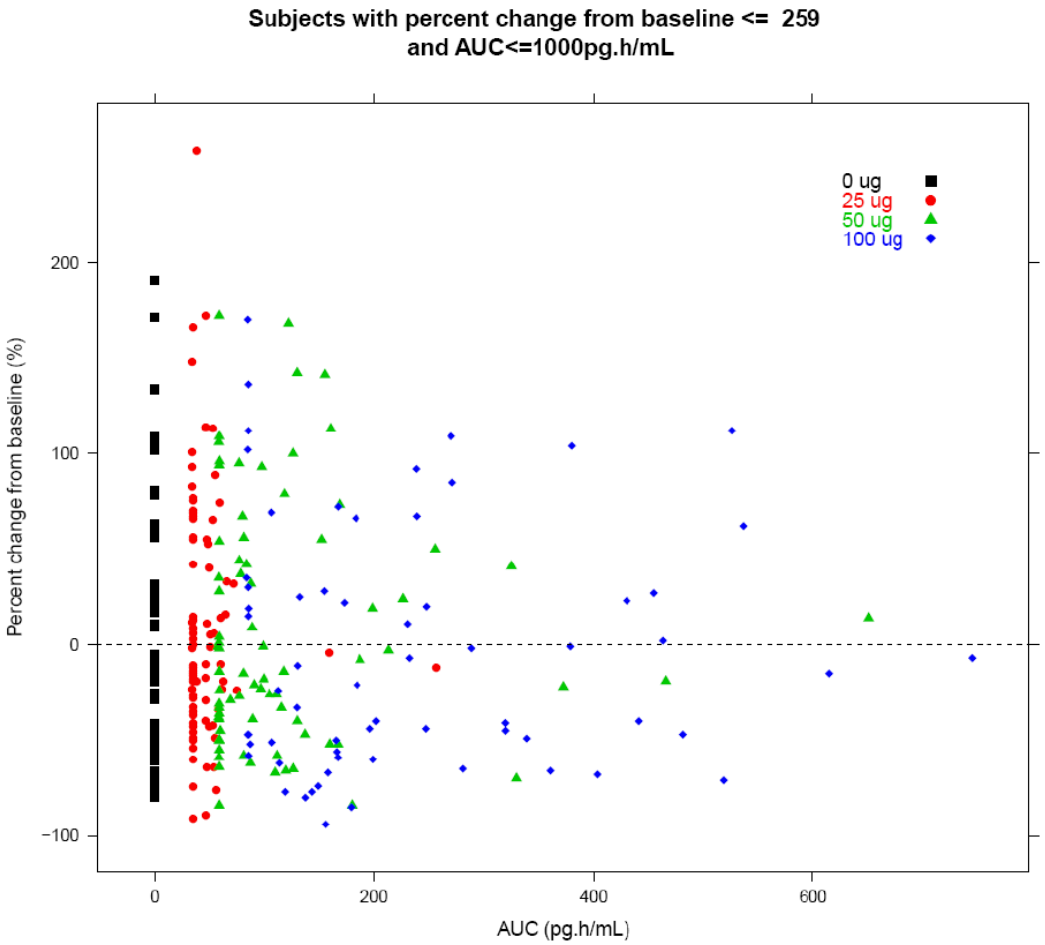


図 2.7.2.3.5　小児喘息患者における AUC(0-24)に対する尿中コルチゾールのベースラインからの%変化量の散布図（極端な値の被験者を除外）

Data source: 5.3.3.5. 2015N233663_00 Figure MA 9
% change from baseline urinary cortisol values in Japanese
FF 25 µg: -23 - 114, N = 4
FF 50 µg: -84 - 142, N = 4
FF 100 µg: 25 - 109, N = 2

VI

VI 等の LABA は、クラスエフェクトの全身作用として、心拍数増加、QTcF 延長、血糖上昇及び血中カリウム減少と関連しており、5～11 歳の小児喘息患者におけるこれらへの影響を、HZA112776 及び HZA112777 試験において検討した。その結果、小児喘息患者における VI の投与は、心拍数又は QTcF に臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。得られた心拍数パラメータの、7 日間反復投与後 0～2 時間及び 0～8 時間の心拍数の加重平均値及び最大値において、VI 25 µg とプラセボとの間の差を示す臨床的に意義のある影響は認められなかった。また、得られた QTcF パラメータの、7 日間反復投与後 2 時間及び 8 時間の QTcF の加重平均値及び最大値において、VI 25 µg の影響を示す臨床的に意義のある影響は認められなかった（HZA112776 試験）。5～11 歳の小児に FF/VI 及び FF を単回投与（1 日目）及び 14 日間投与したときの最大心拍数及び QTcF（投与後 0～2 時間）は、FF/VI と FF との間で同様であった（HZA112777 試験）。

VI 又は FF/VI として投与したときの空腹時血糖値又は血中カルシウム濃度に対し、臨床的に意義のある影響は認められなかった。VI の反復投与により、望ましくない全身作用の増加は認められなかった。

2.7.2.3.3. 用量設定の根拠

FF/VI

12～14 歳の喘息患者にはレルベアエリプタ 100/25 μg の 1 日 1 回吸入、5～11 歳の喘息患者には、レルベアエリプタ 50/25 μg の 1 日 1 回吸入を予定しており、FF/VI 併用投与における VI の用量はすべて 25 μg である。

有効な治療が存在するにもかかわらず、多くの小児喘息患者は管理が不十分である。治療アドヒアランスの低さが潜在的な要因と考えられており、1 日 1 回投与は患者のコンプライアンスを高め、全体的な疾患管理の向上が期待される。現在、本邦において小児に使用可能な ICS/LABA 配合剤は、FP／サルメテロールキシナホ酸塩、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物であり、いずれも 1 日 2 回投与を必要とする。ドライパウダー吸入器（DPI）を使用した成人及び 12 歳以上の青年期の喘息に対する試験[Price, 2010]及び成人の COPD に対する試験[Toy, 2011]の結果、1 日 1 回投与のコンプライアンスは 1 日 2 回投与より向上することが示された。1～17 歳の小児患者（平均 5.8 歳）におけるレトロスペクティブな観察研究では、小児喘息患者への ICS 単剤の 1 日 1 回投与は、1 日 2 回投与よりアドヒアランスが高いと結論付けられた[Drouin, 2022]。これらのデータから、FF/VI 100/25 μg の 1 日 1 回投与は患者のコンプライアンスを改善する可能性があり、それによって疾患管理が向上する結果、既存の 1 日 2 回投与の ICS/LABA 製剤と比較した場合の医療費全体が削減されるという仮説が考えられる。

第 III 相試験の HZA107116 試験における FF 及び VI それぞれの用法・用量の設定根拠を以下に示す。第 III 相試験の結果を踏まえた申請用法・用量の詳細は 2.7.3.4.に示す。

FF

FF 100 μg の 1 日 1 回投与は、FF 単剤及び FF/VI 配合剤（ICS/LABA）の成人患者（15 歳以上）に対する FF 吸入剤の市販の最低用量である。FF の Pop PK 解析において、年齢による FF の PK への影響は認められなかった（1.13.1.3.1.の 5.3.3.5. 2011N130480_00）。FF 100 μg の用量は、最も体格の小さい小児に対して最も保守的な仮定を立てた場合においても、コルチゾール濃度に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと推測されたため、5～11 歳の小児持続型喘息患者において安全であると予測された。したがって、HZA102942 試験及び HZA112777 試験において 5～11 歳の小児における FF 100 μg の安全性について検討した。また、最初の HZA102942 試験では、5～7 歳児への投与を行う前に 8～11 歳児のデータに対する盲検下レビューを行った。FF の AUC が 900 pg.h/mL を上回った場合、5～7 歳児への投与は行わないこととした。

HZA106855 試験における FF の用量として、25 μg、50 μg 及び 100 μg を設定した。成人及び青年期の被験者における後期第 II 相の用量設定試験である FFA109687 試験（1.13.1.3.1.の

2.7.6. FFA109687 試験）及び HZA102942 試験から得られたデータに基づいて設定した。試験の感度の確認のための実薬対照として、FP 100 μg の 1 日 2 回投与を設定した。

小児への FF の推奨用量である FF 50 μg の 1 日 1 回投与は、用量設定試験である HZA106855 試験の結果に基づいている。この試験では、FF 50 μg の 1 日 1 回投与によって、小児喘息患者の肺機能（PEF）及び救済薬を使用しなかった日数がプラセボと比較して有意に改善し、尿中コルチゾールにはプラセボと比較して有意な減少は認められなかった。

VI

VI の 4 週間までの用量設定試験が、成人 COPD 患者（1.13.1.3.2. レルベア COPD 申請時添付資料 2.7.6. B2C111045 試験）、成人及び 12 歳以上の青年期喘息患者（1.13.1.3.1.の 2.7.6. B2C109575 試験）において、VI 50 μg までの用量で実施された。

成人及び青年期喘息患者において、VI の 1 日 1 回投与（3、6.25、12.5、25 及び 50 μg）とトラフ 1 秒量（FEV_1）のベースライン（気管支拡張薬及び VI 投与前）からの平均変化量との間に、母集団用量－反応関係が確認された（1.13.1.3.1.の 2.7.2.2.3.2. B2C109575 試験）。

NONMEM を用いた非線形混合効果モデル解析により、定常状態（28 日目）のトラフ（気管支拡張薬及び VI 投与前）FEV_1 絶対値データに対して、切片（プラセボ）パラメータの ETA を考慮した最大効果（Emax）モデルを当てはめた（ITT データセット）。生理学的な母集団 Emax モデルにより、VI は強力な気管支拡張薬であることが裏付けられ［ED50 = 16.1 μg（95% CI：12.5, 19.7）］、トラフ FEV_1 に対する予測 Emax は 243 mL（95% CI：149, 337）であった。これらのデータから、VI 12.5 μg 投与によってトラフ FEV_1 に対する予測 Emax の 44%が得られるのに対し、VI 25 μg 投与では 61%の効果、VI 50 μg 投与では 76%の効果が得られると予測された。これにより、VI 50 μg 投与の場合もトラフ FEV_1 に対する最大効果には達しないことが示唆された。この併合モデルから、喘息患者への用量として、トラフ FEV_1 に対する Emax の半分に満たない（44%）効果と予測される VI 12.5 μg に対し、VI 25 μg を選択することは妥当と考えられる。

最終的な母集団用量－反応モデルを用いて、VI の 3～50 μg の用量範囲における FEV_1 の最小二乗平均値（ベースライン及びプラセボで調整）を予測するために、トラフ FEV_1 の結果を更に解析した。このモデルによる推定値は、主要解析で得られた実測の FEV_1 の最小二乗平均値（95%CI）と良く一致した（図 2.7.2.3.6）。

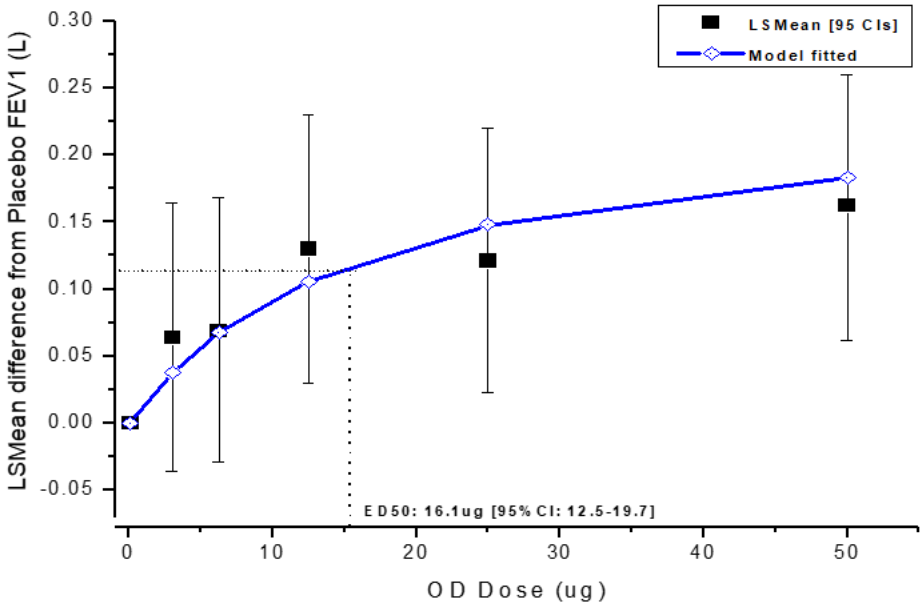


図 2.7.2.3.6　喘息患者における VI 吸入投与 28 日目のトラフ FEV1 の用量－反応関係（ITT 集団）：プラセボとの差の最小二乗平均値の実測値及びモデルによる推定値の推移（B2C109575 試験）

Data source: 1.13.1.3.1. 5.3.5.1. B2C109575 Figure 21

HZA106853 試験は、ICS 療法を受けており喘息症状がみられる 5～11 歳の小児患者を対象とした、ICS 治療下における VI の 3 用量の用量反応性、有効性及び安全性を評価する試験であった。また、PopPK によって、対象集団の代表的な被験者における PK の変動を特定及び測定し、薬剤の PK 挙動に影響を及ぼす可能性のある因子を特定することによってその変動を探索した。この試験により、FF/VI 配合剤の第 III 相試験における用量選択のためのデータが得られた。

2.7.2.3.4.　民族差の影響

2.7.2.3.4.1.　成人及び青年期

日本人、中国人、韓国人等の東アジア系の健康被験者は白人被験者と比較して、FF 200 µg を 1 日 1 回 7 日間したときの FF の全身曝露量が高いことが示された。東アジア人で FF の全身曝露量が高かったことは、HPA-axis に影響を及ぼさず、用量調節は不要と考えられた（1.13.1.3.1.の 2.7.2.2.1.10.2.及び 2.7.2.2.1.10.5.）。

2.7.2.3.4.2.　小児喘息患者における PopPK の比較

FF

HZA106855、HZA102942 及び HZA112777 試験の 3 試験における血漿中 FF 濃度データを用いた PopPK 解析（2.7.2.3.1.2.）により、5～11 歳の小児喘息患者における FF の PK を評価

した。HZA106855 試験では、FF 投与群に日本人小児患者 10 例を組み入れ、FF の 3 用量（25 µg：4 例、50 µg：4 例、100 µg：2 例）投与後の FF の PK を得た。

PopPK モデルから得られた全体集団、日本人、白人及びその他すべての人種の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.3.9 に示す。日本人、白人及びその他すべての人種における用量別の FF の Cmax 及び定常状態の AUC(0-24)のモデル推定値の Box and Whisker プロットを図 2.7.2.3.7 に示す。

HZA106855 試験では日本人小児患者が少数であったため、これらのデータは慎重に解釈する必要がある。全体として、検体数が少なくばらつきがあることを考慮すると、日本人小児における FF 吸入投与後の全身曝露量は、25、50 及び 100 µg の用量において白人及び全体集団とほぼ同じかわずかに高いことが示唆された。同様の傾向が、他の集団との比較（日本人 vs 日本人以外、日本人 vs 日本人/白人以外のすべての人種）においても認められた（5.3.3.5. TMF-15764359 Table 3 及び Figure 1）。日本人小児で FF の曝露量がわずかに高い傾向は、成人集団でみられた以前の結果と一致している（日本人 vs 白人、1.13.1.3.1.の 2.7.2.3.2.2.1.）。日本人成人喘息患者における AUC（FF/VI 200/25 µg の幾何平均：605.1 pg.h/mL）は白人成人患者（同用量の AUC の幾何平均：471.6 pg.h/mL）よりわずかに高かったが、日本人小児患者で得られた AUC は日本人成人の曝露量の上限内であった（表 2.7.2.3.9）。12～14 歳に対する推奨用量は 100 µg であり、成人の最大用量である 200 µg の半分である。

また、HZA106855 試験の小児患者（日本人含む）における探索的 PK/PD 解析の結果、成人（1.13.1.3.1.の 2.7.2.3.4.1.）と同様に AUC(0-24)と尿中コルチゾールのベースラインからの変化量（%）との間に明らかな傾向は認められなかった。

更に、第 III 相の HZA107116 試験では、5～17 歳の日本人喘息患者において、FF/VI の推奨用量（FF/VI 50/25 µg 及び FF/VI 100/25 µg）投与後の安全性に関する懸念は認められなかった（2.7.4.5.1.4.3.）。

表 2.7.2.3.9　小児喘息患者における FF の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル推定値の投与量及び人種部分集団別の要約統計量

Dose	FF 25 µg		FF 50 µg		FF 100 µg	
	Cmax (pg/mL)	AUC(0-24) (pg.h/mL)	Cmax (pg/mL)	AUC(0-24) (pg.h/mL)	Cmax (pg/mL)	AUC(0-24) (pg.h/mL)
Overall [a]	5.7 (5.1, 6.4) n = 92	46.9 (41, 53.7) n = 92	11.6 (10.6, 12.7) n = 85	98.2 (87.3, 110.3) n = 85	22.4 (19.9, 25.3) n = 77	196.2 (167, 230.4) n = 77
Japanese	6.5 (5.9, 7) n = 4	54.3 (48.9, 60.3) n = 4	15.8 (13.2, 18.9) n = 4	134.6 (110.3, 164.4) n = 4	17.4, 32.9 [b] n = 2	132.3, 270.4 [b] n = 2
White	5.5 (4.8, 6.3) n = 48	44.2 (38.3, 51.1) n = 48	11.5 (10.2, 13) n = 39	95 (81.7, 110.5) n = 39	21.7 (19.3, 24.4) n = 72	175.8 (150.6, 205.1) n = 72
All other race	5.9 (4.8, 7.2) n = 40	49.5 (38.2, 64.2) n = 40	11.4 (9.9, 13) n = 42	98.1 (81.2, 118.6) n = 42	22.9 (20.2, 25.9) n = 55	191.6 (161.9, 226.7) n = 55

Geometric mean (95% CI for geometric mean)
Data source: 5.3.3.5. TMF-15764359 Table 4
a. Overall study HZA106855
b. Individual values
White = White/Caucasian/European heritage and White Arabic/North African heritage
All other race = African American/African heritage, Central/South Asian heritage, American Indian/Native Alaskan and Multiple Race

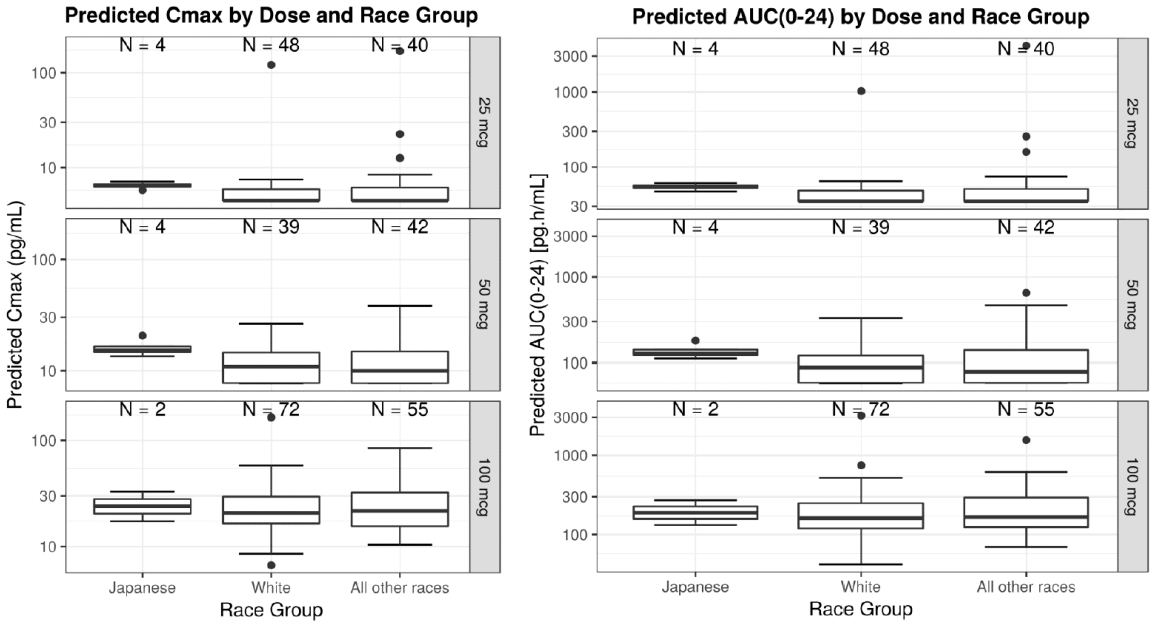


図 2.7.2.3.7　小児喘息患者における FF の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル推定値の投与量及び人種部分集団別の Box & Whisker プロット

Data source: 5.3.3.5. TMF-15764359 Figure 3, Figure 4
Median is the horizontal black line; lower and upper hinges are the 25th and 75th percentiles, respectively; the interquartile range (IQR) corresponds to the box; the upper whisker extends from the upper hinge to the largest value no further than 1.5*IQR from the hinge; the lower whisker extends from the lower hinge to the smallest value at most 1.5*IQR of the hinge; outliers (the black closed-circles) are data beyond the end of the whiskers (error bars); the y-axis is log10 transformed; N is the number of subject per Dose and Race subgroup.

VI

5～11 歳の小児患者における VI の PK を、3 つの試験（HZA106853、HZA112776 及び HZA112777 試験）の血漿中 VI 濃度データを用いた PopPK 解析によって評価した。HZA106853 試験では、VI 25 µg 投与群に日本人小児患者 5 例を組み入れ、吸入投与後の VI の PK を得た。

PopPK モデルから得られた全体集団、日本人、白人及びその他すべての人種の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.3.10 に示す。日本人、白人及びその他すべての人種の用量別の VI の Cmax 及び定常状態の AUC(0-24)のモデル推定値の Box and Whisker プロットを図 2.7.2.3.8 に示す。

HZA106853 試験では日本人小児患者が少数（n=5）であったため、これらのデータは慎重に解釈する必要がある。全体として、検体数が少なくばらつきがあることを考慮すると、小児における 25 µg 投与後の VI の全身曝露量は、日本人、白人及び全体集団でほぼ同様であった。同様の傾向が、他の集団との比較（日本人 vs 日本人以外、日本人 vs 日本人/白人以外のすべての人種）（5.3.3.5. TMF-15753682 Table 3 及び Figure 1）においても認められた。小児喘息患者におけるこれらの結果は成人集団と概ね一致し、かつ日本人成人喘息患者（AUC の幾何平均：146.1 pg.h/mL）又は他の人種の成人喘息患者における FF/VI 200/25 µg 投与後の VI の曝露量の上限内であった。

表 2.7.2.3.10 小児喘息患者における VI の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル推定値の投与量及び人種部分集団別の要約統計量

Dose	VI 25 µg	
	Cmax (pg/mL)	AUC(0-24) (pg.h/mL)
Overall (n = 142)	99.8 (86.3, 115.3)	81.7 (80.2, 83.2)
Japanese (n = 5)	72.8 (47.1, 112.5)	81.9 (79.8, 84.1)
White (n = 95)	100 (84, 119.1)	82 (80.2, 83.8)
All other race (n = 42)	102.9 (77.1, 137.5)	81.1 (78, 84.3)

Geometric mean (95% CI for geometric mean)
Data source: 5.3.3.5. TMF-15753682 Table 4
White = White/Caucasian/European heritage and White Arabic/North African heritage
All other race = African American/African heritage, South East Asian heritage, American Indian/Native Alaskan and Multiple Race

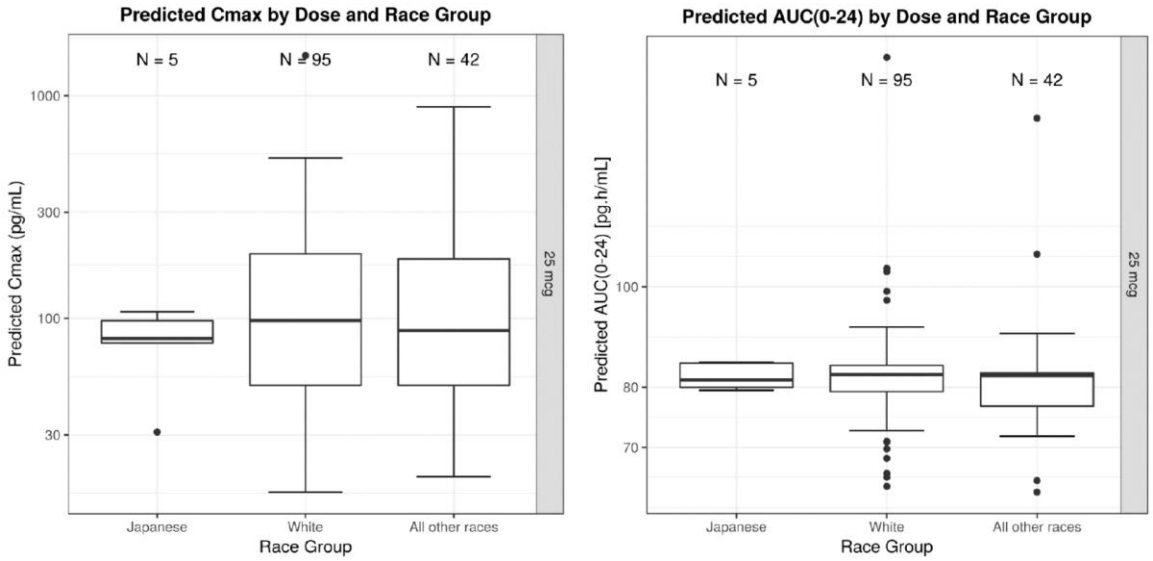


図 2.7.2.3.8　小児喘息患者における VI の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル推定値の投与量及び人種部分集団別の Box & Whisker プロット

Data source: 5.3.3.5. TMF-15753682 Figure 3, Figure 4
Median is the horizontal black line; lower and upper hinges are the 25th and 75th percentiles, respectively; the interquartile range (IQR) corresponds to the box; the upper whisker extends from the upper hinge to the largest value no further than 1.5*IQR from the hinge; the lower whisker extends from the lower hinge to the smallest value at most 1.5*IQR of the hinge; outliers (the black closed-circles) are data beyond the end of the whiskers (error bars); the y-axis is log10 transformed; N is the number of subject per Dose and Race subgroup.

2.7.2.3.5.　　吸入プロファイル

5～11 歳の小児患者における FF 単剤、VI 単剤及び FF/VI の吸入プロファイルを、HZA102942、HZA112776 及び HZA112777 試験において評価した。FF 又は VI とプラセボ、及び FF/VI と FF 単剤との間に、PIFR の臨床的に意義のある差は認められなかった。吸入プロファイルから、5～11 歳の小児患者はエリプタからの吸入が可能であり、in vitro から予測した結果、FF の 85～88%及び VI の約 80%が吸入器から放出されると推定され、十分な放出量と考えられた。

医療従事者によるエリプタの適切な使用方法の指導後、5～11 歳の小児患者の大半（93%）が、追加の指導を行うことなく 1 回の試行で適切かつ容易にエリプタを使用し、調査対象の小児の 98%がエリプタを使いやすいと評価した。これらの結果から、エリプタは使いやすく、ステップはほとんど必要なく一貫して使うことが可能であり、定量噴霧式吸入器で必要であった噴霧と吸気の同調操作を要しないことが示された[Halverson, 2021]。

2.7.2.4.　　特別な試験

該当なし。

考察

小児及び青年期患者における臨床プログラムでは、成人及び青年期患者を対象としたレルベア及びアニュイティの申請時資料を一部参照した。多くの部分において、FF/VI の PK 特性及び PD 特性は、成人で示された結果と異なると考えられる根拠は認められなかったことから、外因性及び内因性因子の影響、投与の時間及び投与回数（1 日 1 回、1 日 2 回投与）を検討する試験は、小児患者では行わなかった。

小児喘息患者を対象とした試験データを用いた PopPK 解析において、評価した人口統計学的特性の共変量（年齢、体重、身長、BMI、性別、民族及び人種）は、FF 及び VI の PK パラメータに対し、いずれも有意な影響を及ぼさなかった。

小児喘息患者における FF の平均 AUC(0-24)及び Cmax の推定値は、成人及び青年期喘息患者でみられた値と同様であった。小児喘息患者に FF 100 µg を投与したときの AUC(0-24)推定値は、血清又は尿中コルチゾール濃度の約 20%減少と関連する曝露量（1000 pg.h/mL、1.13.1.3.1.の 2.7.2.3.4.1.）[Allen, 2013]の約 5 分の 1 であったことから、FF の推奨用量の投与は血清又は尿中コルチゾールに対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

小児喘息患者における VI の平均 AUC(0-24)及び Cmax の PopPK による推定値は、前期第 II 相試験において小児患者に VI 単剤又は FF との併用投与後のノンコンパートメント解析による推定値と同様であった。小児と成人喘息患者の間で観察された曝露量の差は、小児集団におけるサンプリングが少なかったことに関連してばらつきが大きかったこと、BQL データの割合（39.4%）が高かったこと、及び PopPK 解析データセットの被験者数が少なかったことに関連する可能性がある。5～11 歳の小児患者における PK パラメータの個別値は、成人及び青年期喘息患者と同様であった。小児患者と成人患者との曝露量の範囲が重なっていること、小児患者において健康成人における FF/VI 200/25 µg 投与より曝露量が小さいこと、安全性プロファイルに差がないこと（2.5.5.9.）から、小児患者の PD パラメータに臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.2.）。

これらの PK/PD 特性を踏まえた小児集団における用量設定は 2.7.2.3.3.に示した。

結論

エリプタを用いて FF/VI 配合剤を投与したとき、FF 又は VI 単剤投与と比較して、FF 及び VI 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。

PK（FF/VI）

小児喘息患者（5～11 歳）に臨床推奨用量の FF 及び VI を投与したとき、FF 及び VI の全身曝露量（AUC 及び Cmax）は小さく、多くのデータが BQL であった。PopPK 解析の結果、全体として小児喘息患者における FF 及び VI の全身曝露量（AUC 及び Cmax）は用量に比例し、かつ成人及び青年期喘息患者と同様であった。小児喘息患者において評価した共変量（年齢、体重、身長、BMI、性別、民族及び人種）は、いずれも FF 又は VI の PK パラメータに影響を及ぼさず、このことから共変量による用量調節の必要性は示されなかった。

PD（FF）

- コルチゾール：小児喘息患者（5～11 歳）において、FF 25～100 µg を 1 日 1 回反復投与したとき、血清／尿中コルチゾール濃度に臨床的に意義のある影響は認められなかった。
- 成長：小児喘息患者において、FF 50 µg の 1 日 1 回投与は、成長速度に対して影響を及ぼさないことが示された。

PD（VI）

- HZA106853 試験で検討した VI の 3 用量（6.25、12.5 及び 25 µg）間に、夜の PEF のベースラインからの変化量における用量反応性はみられなかった。VI 投与後の PEF においてみられたわずかな改善は、プラセボと比較して統計学的に有意ではなかった。得られたデータ（肺機能、症状及び安全性）の全体を考慮し、VI 25 µg の用量は、第 III 相の小児喘息患者を対象とする HZA107116 試験における FF との配合剤の用量として最も適切であると考えられた。
- 小児喘息患者における VI の投与は、心拍数、QTcF 延長、血糖上昇及び血中カリウム減少を含むクラスエフェクトの全身性の薬力学的作用との関連は認められなかった。

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5.1 臨床薬理試験の一覧

Protocol No. Report No. Location of Study Report	Type of Study	Study Objective(s)	Study Design	No. of Subjects Sex M/F Mean Age (Range) Subject Type	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/Frequency/Duration)
HZA102942 YM2010/00094/01 5.3.3.2.	Pediatric safety, tolerability, PK and PD	Effect of FF on safety and tolerability, PK and serum cortisol	R, DB, PLC, two-way XO	27 14/13 8.2 (5-11) Children aged 5–11 years with persistent asthma	FF / 100 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD AM / x 14 days Placebo / dry powder (DPI) / Inhaled / OD AM / x 14 days
HZA112776 YM2010/00100/01 5.3.3.2.	Pediatric safety, tolerability, PK and PD	Effect of VI on safety and tolerability, PK and PD (serum glucose and blood potassium)	R, DB, PLC, two-way XO	28 18/10 8.0 (5-11) Children aged 5–11 years with persistent asthma	VI / 25 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD AM / x 7 days Placebo / dry powder (DPI) / Inhaled / OD AM / x 7 days
HZA112777 2011N127524_01 5.3.3.2.	Pediatric safety, tolerability, PK and PD	Effect of FF/VI on safety and tolerability, PK and PD	R, DB, two-period XO	26 15/11 8.1 (5-11) Children aged 5–11 years with persistent asthma	FF / 100 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD / x 14 days FF/VI / 100/25 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD / x 14 days
HZA106855 2013N185014_00 5.3.5.1.	FF Dose-ranging, efficacy and safety, PK and PD	Evaluate dose-response, efficacy and safety, PK and PD	R, DB, DD, PRL, PLC	593 370/223 8.0 (5-11) Children aged 5–11 years with persistent asthma	FF / 25 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD PM / FF / 50 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD PM / FF / 100 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD PM / FP / 100 µg / Accuhaler / Diskus / Inhaled / BD AM & PM / Placebo / dry powder (DPI) or Accuhaler/Diskus / Inhaled / OD PM or BD AM & PM / x 12 weeks
HZA106853 2013N184975_01 5.3.5.1.	VI Dose-ranging, efficacy and safety, PK and PD	Evaluate dose-response, efficacy and safety PK and PD	R, DB, PRL, PLC	456 (ITT) 276/180 7.9 (5-11) Children aged 5-11 years with asthma	Placebo / dry powder (DPI) / Inhaled / OD PM / VI / 6.25 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD PM / VI / 12.5 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD PM / VI / 25 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD PM / x 4 weeks
HZA107112 2016N270107_01	Pediatric	Effect of two weeks treatment with inhaled fluticasone furoate	R, DB, PLC, two-way XO	60 36/24	FF / 50 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD / x 14 days

Protocol No. Report No. Location of Study Report	Type of Study	Study Objective(s)	Study Design	No. of Subjects Sex M/F Mean Age (Range) Subject Type	Treatment Details (Drug/Dose/Form/Route/Frequency/Duration)
5.3.5.1.	short-term lower leg growth	versus placebo OD on short-term lower leg growth using a knemometer		8.7 (5-11) Children aged 5-11 years with asthma	Placebo / dry powder (DPI) / Inhaled / OD / x 14 days
HZA107118 2016N293062_00 5.3.5.1.	Pediatric HPA-axis, safety and tolerability, and PK	Effect of FF on HPA-axis, safety and tolerability and PK	R, DB, PLC, PRL	111 61/50 8.4 (5-11) Children aged 5-11 years with asthma	FF / 50 µg / dry powder (DPI) / Inhaled / OD / x 6 weeks Placebo / dry powder (DPI) / Inhaled / OD / x 6 weeks

DB = Double Blind, DD = Double Dummy, DPI = Dry Powder Inhaler: Ellipta, PLC = Placebo, R = Random, PRL = Parallel, XO = Crossover, M = Male, F = Female

表 2.7.2.5.2　臨床薬理試験の PK 結果の要約

Plasma FF PK Parameters							
Protocol No. Report No. Location of Study Report Study Status	Study Design & Objectives	No. of Subjects Sex M/F Mean Age (Range) Subject Type	Treatment Details [Drug/Dose/Form/ /Route/Frequency/Duration]	Statistic	PK Parameter		
					Cmax (pg/mL)	tmax[a] (h)	AUC(0-t) (pg.h/mL)
HZA102942 YM2010/00094/01 5.3.3.2. Complete	R, DB, PLC, two-way XO Effect of FF on safety and tolerability, PK and PD (serum cortisol) in pediatric patients.	27 14/13 8.2 (5-11) Children with persistent asthma	FF / 100 µg / dry powder (DPI) / inhaled / OD / x 14 days	N Geomean 95% CI	23 24.68 (20.24, 30.10)	23 0.52 (0.50, 4.00)	23 91.29 (63.24, 131.78)
HZA112777 2011N127524_01 5.3.3.2. Complete	R, DB, two-period XO Effect of FF/VI on safety and tolerability, PK and PD in pediatric patients.	26 15/11 8.1 (5-11) Children aged 5-11 years with persistent asthma	FF / 100 µg / dry powder (DPI) / inhaled / OD / x 14 days	N Geomean 95% CI	24 21.16 (14.91, 30.02)	24 0.500 (0.00, 3.95)	24 32.880 (18.268, 59.179)
			FF/VI / 100/25 µg / dry powder (DPI) / inhaled / OD / x 14 days	N Geomean 95% CI	24 20.73 (15.16, 28.36)	24 0.965 (0.00, 2.07)	24 38.895 (21.630, 69.941)

a. Median (min, max)

Plasma VI PK Parameters							
Protocol No. Report No. Location of Study Report Study Status	Study Design & Objectives	No. of Subjects Sex M/F Mean Age (Range) Subject Type	Treatment Details [Drug/Dose/Form /Route/Frequency/Duration]	Statistic	PK Parameter		
					Cmax (pg/mL)	tmax[a] (h)	AUC(0-t) (pg.h/mL)
HZA112776 YM2010/00100/01 5.3.3.2. Complete	R, DB, PLC, two-way XO Effect of VI on safety and tolerability, PK and PD (serum glucose and blood potassium) in pediatric patients.	28 18/10 8.0 (5-11) Children aged 5-11 years with persistent asthma	VI / 25 µg/ dry powder (DPI) / inhaled / OD / x 7 days	n Mean SD GeoMean (95% CI)	25 127.10 69.397 97.4 (64.8, 146.5)	25 0.294 0.2694 0.20 (0.00, 1.00)	25 166.238 94.6845 132.8 (96.0, 183.8) 181.7[b] (145.0, 227.7)
HZA112777 2011N127524_01 5.3.3.2. Complete	R, DB, two-period XO Effect of FF/VI on safety and tolerability, PK and PD in pediatric patients.	26 15/11 8.1 (5-11) Children aged 5-11 years with persistent asthma	FF/VI / 100/25 µg / dry powder (DPI) / inhaled / OD / x 14 days FF / 100 µg / dry powder (DPI) / inhaled / OD / x 14 days	n Mean SD GeoMean (95% CI)	23 71.19 67.771 44.2 (27.7, 70.7)	21 0.449 0.5814 0.17 (0.00, 2.08)	11 121.95 27.166 119.2 [c] (102.4, 138.7)

a. n, Mean, SD, Median and range for tmax
b. AUC(0-8) for HZA112776
c. AUC(0-4) for HZA112777

2.7.3 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	喘息コントロールテスト
ANCOVA	共分散分析
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
CSR	総括報告書
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
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
LOCF	Last Observation Carried Forward
LTRA	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MMRM	反復測定混合モデル解析
OD	1 日 1 回
PD	薬力学
PEF	最大呼気流量
PK	薬物動態
SABA	短時間作用型 β_2 刺激薬
SAMA	短時間作用型ムスカリン刺激薬
SD	標準偏差
SE	標準誤差
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

2.7.3.1.1. 小児患者に対する臨床開発プログラムの概要

フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/VI）の小児及び青年期患者に対する臨床開発プログラムの目的は、5～17 歳の小児及び青年期患者に対する喘息治療における FF/VI の有効性及び安全性を評価することであった。本臨床データパッケージには、臨床薬理試験 3 試験（HZA102942 試験、HZA112776 試験及び HZA112777 試験）、用量設定試験 2 試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）、有効性・安全性を評価する第 III 相試験 1 試験（HZA107116 試験）、また視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）機能、下肢伸長及び成長速度に及ぼす FF の影響を評価した各 1 試験（HZA107118 試験、HZA107112 試験及び HZA114971 試験）を含めた。

本 2.7.3.にはこれらの試験のうち FF/VI、FF 及び VI の有効性の根拠となる 3 試験（HZA107116 試験、HZA106855 試験及び HZA106853 試験）の結果を記載した。また、これら 3 試験（HZA107116 試験、HZA106855 試験及び HZA106853 試験）には日本からも参加し、FF/VI、FF 及び 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（2.7.3.3.3.）。

FF/VI 配合剤の主要な有効性評価試験：

HZA107116 試験は、既存の吸入ステロイド薬（ICS）でコントロール不良の 5～17 歳の喘息患者を対象として、1 日 1 回投与の FF/VI 吸入用散剤の有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の FF 吸入用散剤と比較評価する、第 III 相、層別ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験である。HZA107116 試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施された [redacted]（Reference ID：[redacted]）において米国食品医薬品局（FDA）と協議及び合意した試験計画である。本邦では、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。

FF 又は VI の有効性及び安全性評価試験：

HZA106855 試験：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評価する後期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験

HZA106853 試験：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評価する後期第 II 相、並行群間比較、用量設定試験

安全性評価試験（詳細は 2.7.4 に示す）：

HZA107112 試験：5～11 歳の小児喘息患者を対象として、FF が短期的な下肢成長に及ぼす影響を評価する第 III 相、2 期クロスオーバー試験

HZA107118 試験：5～11 歳の小児喘息患者を対象として、FF が HPA-axis に及ぼす影響を評価する第 III 相、並行群間比較試験

HZA114971 試験：5 歳以上 9 歳未満の男児及び 5～8 歳未満の女児の喘息患者を対象として、FF を 1 年間投与したときの小児患者の成長速度に及ぼす影響を評価する第 IV 相、安全性評価試験

薬物動態（PK）及び薬力学（PD）評価試験：

HZA102942 試験：5～11 歳の小児喘息患者を対象として、FF の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する前期第 II 相、2 期クロスオーバー試験

HZA112776 試験：5～11 歳の小児喘息患者を対象として、VI の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する前期第 II 相、2 期クロスオーバー試験

HZA112777 試験：5～11 歳の小児喘息患者を対象として、FF/VI の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する前期第 II 相、2 期クロスオーバー試験

PK 及び PD 評価試験の詳細は 2.7.1 及び 2.7.2 に記載した。

各試験の総括報告書（CSR）は 5.3.5.1.に、各薬物動態解析報告書は 5.3.3.5 に添付する。

2.7.3.1.2. 有効性評価試験の対象集団及びデザイン

2.7.3.1.2.1. HZA107116 試験（FF/VI 配合剤）

HZA107116 試験は、既存の ICS でコントロール不良の 5～17 歳の喘息患者を対象として、FF/VI 吸入用散剤 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を FF 吸入用散剤 1 日 1 回投与と比較評価する、層別ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験である。被験者のランダム化に際し、年齢（5～11 歳及び 12～17 歳）を因子として層別化した。

HZA107116 試験では、以下の患者を対象とした。

- 5～17 歳の男性又は女性で、Visit 1（スクリーニング時）の 6 ヵ月以上前から喘息の診断に一致する症状を有しており、Visit 1 における気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 50%超 100%以下である患者。
- 肺機能の可逆性が確認された患者。なお、アルブテロール／サルブタモールエアゾール剤を 2～4 回吸入（又はアルブテロール／サルブタモール液剤を 1 回噴霧）後、15～40 分以内に FEV_1 が 12%以上増加する場合を「可逆性あり」と定義した。
- 小児喘息コントロールテスト（cACT）スコア又は喘息コントロールテスト（ACT）スコアが 19 以下の患者。
- Visit 1 の 4 週間以上前から喘息治療薬［短時間作用型 β_2 刺激薬（SABA）又は短時間作用型ムスカリン刺激薬（SAMA）吸入剤と ICS（FP の 1 日総投与量が 250 μg 以下又はそれと同等量）の併用］による治療を一定の用法・用量で受けている患者、また、それまで受けていた SABA/SAMA 治療を Visit 1 の時点から治験期間中はサルブタモール／アルブテロールエアゾール吸入剤の頓用に切り替え可能な患者。また、主要な選択基準として、既存の喘息治療を受けているにもかかわらず症候性（すなわちコントロール不良）の喘息を有することとした。

- 治験参加前に、被験者の親／保護者から同意説明文書への署名を取得し、被験者が同意の意思を示すことが可能な場合は被験者本人からも同意を得ることとした。

HZA107116 試験では、以下の患者は対象から除外した。

- 生命を脅かす喘息（挿管を必要とした、若しくは高炭酸ガス血症、呼吸停止又は低酸素性痙攣発作を伴う喘息発作）の既往がある患者。
- Visit 1 の前 6 週間以内に経口ステロイド薬の使用を必要とした、Visit 1 の前 3 ヵ月以内に全身性ステロイド薬又は持続性（デポ剤）のステロイド薬の投与を必要とした、Visit 1 の前 3 ヵ月以内に救急外来を受診した、若しくは Visit 1 の前 6 ヵ月以内に入院を必要とした喘息増悪が認められた患者。
- Visit 1 の前 4 週間以内に上気道又は下気道、副鼻腔又は中耳の細菌感染又はウイルス感染が培養検査により確認された又は疑われ、回復せず、喘息管理の変更が必要となった患者、Visit 1 において視診にて口腔咽頭カンジダ症の所見が認められた患者、空腹時血糖値が 100 mg/dL を超える患者、ボディマス指数（BMI）が米国疾病対策センター（CDC）チャートの 99 パーセンタイル値を超える患者、若しくは Visit 1 において重大な異常又は医学的状態を有する患者。

Visit 1（又はスパイロメトリーの再検査の後）に適格基準を満たした被験者を、4 週間の非盲検の前観察期間に組み入れた。4 週間の前観察期間中は、すべての被験者が FP 100 µg 1 日 2 回投与を受けた。なお、本 2.7.3.では、治療群名を記載する際、すべての実薬投与群で用量の単位（µg）を省略して表記する（例：FF 25 µg 及び FP 100 µg をそれぞれ FF 25 及び FP 100 と表記）。

Visit 3（ランダム化時）において喘息がコントロール不良であり、前観察期間の最後の 7 日間のうち 3 日間以上で喘息症状が認められた及び／又は救済薬を使用した患者を適格とし、年齢（5～11 歳及び 12～17 歳）を因子として層別化し、以下のいずれかの治療群にランダムに割り付けた。二重盲検治療期間は 24 週間とし、治療期間終了後は 1 週間の後観察期間に移行した。

- 5～11 歳の被験者を、以下の 2 つの治療群のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。
  - FF 50 群：FF 50 µg を 1 日 1 回朝投与
  - FF/VI 50/25 群：FF/VI 50/25 µg を 1 日 1 回朝投与

- 12～17 歳の被験者を、以下の 2 つの治療群のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。
  - FF 100 群：FF 100 µg を 1 日 1 回朝投与
  - FF/VI 100/25 群：FF/VI 100/25 µg を 1 日 1 回朝投与

治験薬の投与には、いずれもエリプタドライパウダー吸入器［以前は新規ドライパウダー吸入器と呼称］を使用した。

更に、各被験者は治験期間を通じて必要に応じて、喘息症状の軽減の目的で救済薬としてSABA［すなわちアルブテロール／サルブタモール（吸入エアゾール又はネブライザー）］を頓用で使用することとした。

Visit 1、Visit 3 及び Visit 6（12 週時）は、被験者本人が実施医療機関に来院することとした。Visit 2 の評価はスパイロメトリーのみであり、在宅又は実施医療機関のいずれで実施してもよいこととした。Visit 5（8 週時）及び Visit 7（16 週時）は被験者の親／保護者のみの来院又はテレビ電話のいずれかでよいこととした。Visit 5 にスパイロメトリーを実施する場合は、在宅又は実施医療機関のいずれで実施してもよいこととした。Visit 4（4 週時）、Visit 9（24 週時）、治験薬投与中止時及び治験中止時の評価は在宅又は実施医療機関のいずれで実施してもよいこととした。Visit 8（20 週時）はテレビ電話、電話又は実施医療機関への来院のいずれで実施してもよいこととした。後観察期間の電話での評価は、電話又はテレビ電話のいずれで実施してもよいこととした。スパイロメトリーは、在宅又は実施医療機関のいずれで実施した場合でも、午前 6 時から午前 11 時までの間に開始することとした。

2.7.3.1.2.2. 用量設定試験

HZA107116 試験における FF 及び VI それぞれの至適用量を検討するため、後期第 II 相用量設定試験 2 試験［1 試験は FF 単剤、もう 1 試験は VI（FP と併用）］を実施した。

2.7.3.1.2.2.1. HZA106855 試験（FF の用量設定試験）

HZA106855 試験は、多施設共同、層別化、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、プラセボ及び実薬対照試験（救済薬の使用可）である。

HZA106855 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の患者。
- 喘息の罹病期間が 6 ヵ月以上の患者。
- 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 とロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）の併用又は SABA と低用量 ICS（FP の 1 日総投与量が 250 μg 以下又はそれと同等量）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最大呼気流量（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。

Visit 1（スクリーニング時）に適格基準を満たした被験者を、4 週間の前観察期間に組み入れ、前観察期間中はそれまで受けていた喘息治療を継続した。Visit 3（ランダム化時）において適格基準を満たし、かつ既存治療を受けているにもかかわらず喘息のコントロールが不良であった被験者を、スクリーニング前の ICS の使用状況（ICS 使用歴あり／ICS 使用歴なし）を因子として層別化し、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］のいずれかにランダムに割り付けた。治療期間は 12 週間とした。

被験者は、治療期間中に実施医療機関に 4 回［Visit 4、Visit 5、Visit 6 及び Visit 7（それぞれ 2、4、8 及び 12 週時）］来院することとした。治験薬投与終了 1 週間後に後観察を行った。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 17 週間であった。

2.7.3.1.2.2.2. HZA106853 試験（FP による基礎治療下における VI の用量設定試験）

HZA106853 試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験（救済薬使用可）である。

HZA106853 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の患者。
- 喘息の罹病期間が 6 ヵ月以上の患者。
- 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（FP の 1 日総投与量が 200～250 μg 又はそれと同等量）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。

Visit 1（スクリーニング時）に適格基準をすべて満たした被験者を、4 週間の前観察期間に組み入れた。前観察期間中はそれまで受けていた SABA 及び ICS による喘息治療を、非盲検の FP 100 μg 1 日 2 回投与に変更した。Visit 3（ランダム化時）において適格基準を満たし、喘息のコントロールが不良であった被験者を、プラセボ群、VI 6.25 OD 群、VI 12.5 OD 群及び VI 25 OD 群のいずれかの二重盲検下治療群（いずれも 1 日 1 回夜投与）にランダムに割り付け、4 週間の治療期間中は非盲検で FP 100 μg の 1 日 2 回投与を継続した。

被験者は、治療期間中に実施医療機関に 2 回［Visit 4 及び Visit 5（それぞれ 2 及び 4 週時）］来院することとした。治験薬投与終了 1 週間後に後観察を行った。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。

2.7.3.1.3. 有効性の評価項目

有効性の評価資料である 3 試験では、喘息症状スコア、PEF 及び救済薬（アルブテロール／サルブタモール）の使用状況を各被験者が朝及び夜に電子患者日記に記録した。

2.7.3.1.3.1. HZA107116 試験

2.7.3.1.3.1.1. 有効性の主要評価項目

HZA107116 試験では、[redacted]ため、[redacted]に対応した試験デザインとした。したがって、HZA107116 試験では[redacted]、2 つの年齢層を考慮した 2 つの主要評価項目を設定した。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評価項目は FDA と合意した評価項目と同じであった。本邦で合意した主要評価項目を以下に記載した。

主要評価項目

- 12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）

2.7.3.1.3.1.2. 有効性の副次評価項目及びその他の評価項目

5～17 歳の集団における有効性の副次評価項目は以下であった。

- 治療期間の 1～12 週時における電子患者日記に毎日記録された 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
- 治療期間の 1～12 週時における電子患者日記に毎日記録された 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量
- 測定可能な小児被験者で 12 週時に測定した朝の FEV_1 のベースラインからの変化量
- 治療期間の 1～12 週時における電子患者日記に毎日記録された朝の投与前（すなわちトラフ）PEF 平均値のベースラインからの変化量
- 24 週時の Asthma Control Questionnaire（ACQ）-5 スコアのベースラインからの変化量
- 24 週間の治療期間を通した喘息増悪の発現頻度

その他の有効性の評価項目として、治療期間の 1～12 週時における夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量を含めた。

2.7.3.1.3.2. 用量設定試験

2.7.3.1.3.2.1. HZA106855 試験

主要評価項目は、治療期間の 1～12 週を通して電子患者日記に毎日記録された朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの平均変化量とした。

副次評価項目は以下とした。

- 測定可能な小児被験者で 12 週間の治療期間終了時の夜の来院時に測定した FEV_1 トラフ値（気管支拡張薬投与前かつ治験薬投与前）のベースラインからの変化量
- 治療期間の 1～12 週時における 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
- 治療期間の 1～12 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
- 12 週時（治療期間最後の 7 日間の平均値と定義）における朝の投与前 PEF のベースラインからの変化量
- 12 週時における夜の投与前 PEF のベースラインからの変化量
- 治療期間の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量
- 治療期間の 1～12 週時における治療期間中の効果不十分による中止例数

2.7.3.1.3.2.2. HZA106853 試験

主要評価項目は、治療期間の 1～4 週を通して電子患者日記に毎日記録された夜の投与前（すなわちトラフ）PEF 平均値のベースラインからの平均変化量とした。

副次評価項目は以下とした。

- 測定可能な小児被験者で 4 週間の治療期間終了時の夜の来院時に測定した FEV_1 トラフ値（気管支拡張薬投与前かつ治験薬投与前）のベースラインからの変化量
- 治療期間の 1～4 週時における 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
- 治療期間の 1～4 週時における朝の PEF 平均値のベースラインからの変化量
- 4 週時（治療期間最後の 7 日間の平均値と定義）における夜の PEF のベースラインからの変化量
- 4 週時における朝の PEF のベースラインからの変化量
- 治療期間の 1～4 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量

2.7.3.1.4. 統計解析

本 2.7.3.では、小児の喘息患者を対象とした唯一の FF/VI のランダム化試験である第 III 相試験（HZA107116 試験）の結果を中心に記述する。本 2.7.3.には、有効性の裏付けとして、後期第 II 相試験 2 試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）のデータも含めた。第 III 相試験と後期第 II 相試験 2 試験は、試験デザイン、治療群（第 III 相試験では FF/VI に対し、第 II 相試験では FF 単剤又は FP による基礎治療下での VI 単剤）、治療期間、対象患者及び選択した評価項目の種類が異なるため、これらの試験のデータの併合は適切ではないと考えた。[redacted]方針については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の [redacted] 文書（Reference ID：[redacted]）において FDA と合意している。本邦では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の[redacted]相談において[redacted]（[redacted]）に関する相談を実施済みである。

解析手法は以下に示した。また各試験の解析計画書（RAP）及び CSR に記載した。

2.7.3.1.4.1. HZA107116 試験

2.7.3.1.4.1.1. 解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

集団	説明
すべての被験者集団	すべての被験者集団は、スクリーニングを受け、試験のデータベースに記録が存在するすべての被験者から構成された。この集団を、ランダム化割付け前の中止理由に関する集計及び一覧表に用いた。
Intent-to-Treat（ITT）集団（5～17 歳）	ITT 集団（5～17 歳）は、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で構成された。ランダム化された被験者は、投与を明確に否定できる事実関係が確認されない限り、治験薬を投与されたとみなした。結果はランダム化割付けに従っ

	て報告した。この集団を、5～17 歳の有効性及び安全性の評価項目に関するすべての解析の主要な解析対象集団とした。

本試験の総括報告書作成後及び本承認申請後に、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。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.）。以下に本解析対象集団を定義した。

集団	説明
Modified Total 集団	すべての被験者集団から施設番号 [redacted] 及び [redacted] の医療機関で組み入れられた被験者すべてを除外した被験者集団。
Modified ITT 集団（5～17 歳）	ITT 集団（5～17 歳）から施設番号 [redacted] 及び [redacted] の医療機関で組み入れられた被験者すべてを除外した被験者集団。

2.7.3.1.4.1.2. 治療群間の比較

主要な関心のある比較

5～17 歳の集団における主要な治療群間の比較は、有効性の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）について、FF/VI 群と FF 群を比較することであった。

その他の関心のある比較

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、主要な治療群間の比較として FF/VI 群と FF 群の比較を行った。

2.7.3.1.4.1.3. 多重比較及び多重性

5～17 歳の集団における有効性の主要評価項目は、12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）とした。当該評価項目に対して、FF/VI 群と FF 群で比較した。当該比較において有効性を検証するため、関心のある評価項目について、帰無仮説を「治療群間に差がない」、対立仮説を「治療群間に差がある」として、仮説検定を行った。

HZA107116 試験では、いずれかの帰無仮説を誤って棄却するリスク（有意水準）を両側 5%とすることが妥当と考えた。

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ける統計学的有意差が認められた場合に当該評価項目の検定を実施することとした。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 2.7.3.1.1 5～17 歳の集団における統計学的仮説検定の階層構造

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 1) Weighted mean FEV1 (0 to 4 hours):	FF/VI versus FF
Secondary Efficacy Endpoints 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 = morning; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; PEF = peak expiratory flow.

多重性を考慮した治療群間の比較は、表 2.7.3.1.1 に示した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。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、表 2.7.3.1.1 に示した副次評価項目の階層下の位置づけとし、多重性の調整は計画しなかった。

有効性の主要評価項目の FF/VI 群と FF 群の比較において有意差が認められた場合、副次評価項目についての検定を閉検定手順により階層に従って実施することとした。表 2.7.3.1.1 に示したすべての有効性の副次評価項目について治療群間で有意差が認められた場合、すべての有効性のその他の評価項目について、多重性の調整を行わずに FF/VI 群と FF 群の比較検定を実施することとした。

2.7.3.1.4.1.4. 有効性の主要評価項目の解析

5～17 歳の集団における有効性の主要評価項目の解析

主要な Effectiveness 型の Estimand に対応するため、主解析では、12 週時の連続 FEV_1 評価時点で治験薬の投与を継続していたかにかかわらず、すべての被験者のデータを解析に含めた。

副次的な Efficacy 型の Estimand に対応するため、治験薬投与中に得られたデータのみを使用して同様の解析を行った。

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）は、治験薬投与前の測定値を投与後 0 時間の値として、治験薬投与後（投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間）の測定値と測定が実施された実際の時間を用いて算出した。加重平均値は、台形法を用い、FEV_1 の曲線下面積を当該時間間隔（実際の投与時刻から最終の FEV_1 測定時刻までの時間）で除すことにより算出した。

加重平均値に対しては、ベースラインの投与前 FEV_1 値、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）モデルを用いて解析を行った。各治療群の調整済み平均値と治療群間差の推定値を、群間差の 95%信頼区間（CI）と治療群間比較の p 値とともに示した。ベースラインからの変化量に対しても、同様の解析を行った。また、欠測値の影響の大きさと主要評価項目の解析の頑健性を評価するため、多重補完法（Jump to

Reference 法及び Tipping Point 法）を用いた感度分析を行った。更に、データの質に懸念のある実施医療機関で得られたデータを除外した感度分析を行った。

補足的解析として、12 週時における連続 FEV_1 評価の各測定時点（治験薬投与前及び投与後 30 分から 4 時間）に得られたデータに基づき、ベースラインの FEV_1 値、地域、性別、年齢及び治療群による影響を考慮した ANCOVA 解析を行った。各時点における各治療群の調整済み平均値を、95%CI とともに示した。

2.7.3.1.4.1.5. 有効性の副次評価項目及びその他の評価項目の解析

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

治療期間の 1～12 週時における 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は、各被験者においてランダム化後最初の 84 暦日に得られたデータのみを用いて算出した。24 時間救済薬未使用期間の割合は、84 暦日のうち本評価項目を収集した日数に対する、24 時間救済薬を使用しなかった日数の割合とした。主解析は、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 モデルを用いて行った。また、1～12 週を 6 つの期間に区切り、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反復測定混合モデル解析（MMRM）解析による感度分析を行った。更に、欠測値の影響の大きさと解析の頑健性を評価するため、Jump to Reference 多重補完法を用いて感度分析を行った。

24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量

治療期間の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量は、各被験者においてランダム化後最初の 84 暦日に得られたデータのみを用いて算出した。24 時間無症状期間の割合は、84 暦日のうち本評価項目を収集した日数に対する、24 時間症状の無かった日数の割合とした。主解析は、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 モデルを用いて行った。また、1～12 週を 6 つの期間に区切り、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 MMRM 解析による感度分析を行った。更に、欠測値の影響の大きさと解析の頑健性を評価するため、Jump to Reference 多重補完法を用いて感度分析を行った。

朝の FEV_1 のベースラインからの変化量

12 週時の朝の FEV_1 のベースラインからの変化量は、12 週時の来院時に得られた治験薬投与前の FEV_1 測定値を用いて算出した。解析は、ベースラインの FEV_1 値、地域、性別、年齢、来院及び治療群による影響を考慮した MMRM 解析を行った。モデルには、来院とベースライン値の交互作用項及び来院と治療群の交互作用項も含めた。本解析では、規定した Visit 4、Visit 5 及び Visit 6（それぞれ 4、8 及び 12 週時）に得られた被験者のすべての非欠測の治験薬投与前データを 12 週時の治療効果の推定に用いた。

朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量

朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量は、各被験者においてランダム化後最初の 84 暦日に得られたデータのみを用いて算出した。主解析は、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 モデルを用いて行った。

追加解析として、12 週時のベースラインからの変化量について MMRM 解析を実施した。当該解析では、治療期間の 1～12 週を 6 つの期間に区切り、ベースラインの朝の PEF 値、地域、性別、年齢、週及び治療群による影響を考慮したモデルを用いて解析を行った。モデルには、週と治療群の交互作用項及び週とベースライン値の交互作用項も含めた。各期間の朝の PEF 値は、2 日未満である場合に欠測とした。また、欠測値の影響の大きさと解析の頑健性を評価するため、多重補完法（Jump to Reference 法）を用いて感度分析を行った。

更に、異なる欠測データの閾値を用いて追加解析を行った。週ごとの朝の PEF 値について、ある 1 週間のうち記録が 4 日未満である場合に欠測とし、ベースライン値、地域、性別、年齢および治療群を考慮した MMRM 解析を行った。モデルには更に週と治療の交互作用及び週とベースライン値の交互作用を含めた。

ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

24 週時の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量に対しては、ベースライン値、地域、性別、年齢、来院及び治療群による影響を考慮した MMRM 解析を行った。

モデルには、来院とベースライン値の交互作用項及び来院と治療群の交互作用項も含めた。本解析では、規定した Visit 6 及び Visit 9（それぞれ 12 及び 24 週時）に得られた被験者のすべての非欠測のデータを 24 週時の治療効果の推定に用いた。

24 週間の治療期間を通した喘息増悪の発現頻度

治療期間中（治験薬投与中及び投与中止後）に喘息増悪を報告した被験者数及び割合を治療群ごとに要約した。

夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量

治療期間の 1 週時から 12 週時における夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量は、各被験者においてランダム化後最初の 84 暦日に得られたデータのみを用いて算出した。

主解析は、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 モデルを用いて行った。更に、朝の投与前 PEF 平均値の解析と同様、MMRM 解析および Jump to Reference 多重補完法による感度分析を実施した。

2.7.3.1.4.1.6. サブグループ解析

以下の項目について、治療群ごとに、年齢、性別、人種、民族及び地域のサブグループ別に要約した。

- 人口統計学的特性
- 疾患特性
- スクリーニング時及びベースラインの肺機能検査結果

- 12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）
- 治療期間の 1～12 週時における朝の PEF 平均値のベースラインからの変化量
- 治療期間の 1～12 週時における 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
- 投与期間中の有害事象

これらの要約に際し、サブグループは以下のとおりとした。

Category	Subgroup
Age group	≤7 years old 8 to 11 years old ≥12 years old
Gender	Male Female
Race	African American/African Heritage American Indian or Alaska Native Asian Native Hawaiian or other Pacific Islander White Mixed race
Ethnicity	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino
Geographical region	United States Non-United States

2.7.3.1.4.2. HZA106855 試験

有効性の評価項目に関するすべての解析の主要な解析対象集団は ITT 集団であった。

関心のある主要な比較は、主要評価項目である治療期間の 1～12 週の朝の PEF 平均値のベースラインからの平均変化量について、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を比較することであった。

主要評価項目である 12 週間の治療期間を通じた朝の PEF 平均値のベースラインからの平均変化量は、治療期間中を通した利用可能なデータに基づいて解析した。PEF の欠測データは補完しなかった。ベースラインの朝の PEF 平均値、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。有効性の主要評価項目の投与群間比較における多重性を考慮するため、ステップダウン閉検定手順を適用し、最初の比較である 2 つの高用量の FF 群の平均値とプラセボ群との間で統計学的有意性がみられたとき、FF 100 OD 群とプラセボ群の比較、及び FF 50 OD 群とプラセボ群との比較に関する推論を行うこととした。同様に、FF 100 OD 群とプラセボ群との間、及び FF 50 OD 群とプラセボ群との間で統計学的有意性がみられたとき、FF 25 OD 群とプラセボ群との比較に関する推論を行うこととした。

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［Last Observation Carried Forward（LOCF）］、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

（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。効果不十分による中止例数については、Fisher の直接確率法を用いて解析した。

2.7.3.1.4.3. HZA106853 試験

有効性の評価項目に関するすべての解析の主要な解析対象集団は ITT 集団であった。

主要評価項目である 4 週間の治療期間を通じた夜の投与前 PEF 値のベースラインからの平均変化量は、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。有効性の主要評価項目の投与群間比較における多重性を考慮するため、ステップダウン型閉検定手順を適用し、最初の比較である VI 25 群とプラセボ群との間で統計学的有意性がみられたとき、VI 12.5 群とプラセボ群との比較に関する推論を行うこととした。同様に、VI 12.5 群とプラセボ群との間で統計的有意性がみられたとき、VI 6.25 群とプラセボ群との比較に関する推論を行うこととした。

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（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。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. HZA107116 試験

有効性の主要な評価試験である HZA107116 試験の結果を以下に要約する。HZA107116 試験の結果は、FF/VI 50/25 群と FF/VI 100/25 群を統合して FF/VI 群として記載した。同様に FF 50 群と FF 100 群を統合し、FF 群として記載した。詳細は、HZA107116 試験の CSR（5.3.5.1）に記載する。

なお、本試験の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（2.7.3.1.4.1.1）。Modified ITT 集団（評価資料）の有効性のいずれの評価項目においても ITT 集団（参考資料）と一貫した結果が示された。

2.7.3.2.1.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

Modified ITT 集団（評価資料）

HZA107116 試験では、906 例がランダム化され、ランダム化された被験者からメディファーマ社による支援を受けた 2 施設の全被験者を除外した集団には合計 898 例が含まれた。このうち 894 例（99%超）が Modified ITT 集団（5～17 歳）に含まれた［FF/VI 群 451 例（99%超）、FF 群 443 例（99%超）］。

被験者の多くは 8～11 歳（被験者の 52%）［年齢の平均値（標準偏差〔SD〕）：9.9（2.99）歳］であり、性別は男性（61%）で、民族はヒスパニック／ラテン民族以外（72%）であった。BMI の平均値（SD）は 18.54（3.400）kg/m^2 であった。表 2.7.3.2.1 に示したとおり、男性の割合が FF 群［255 例（58%）］と比較して FF/VI 群［288 例（64%）］で高かったものの、人口統計学的特性は治療群間で同様であった。

表 2.7.3.2.1 人口統計学的特性の要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=451)	FF (N=443)	Total (N=894)
Age (years)	n	451	443	894
	Mean	9.9	10.0	9.9
	SD	3.01	2.97	2.99
	Median	10.0	10.0	10.0
	Min.	5	5	5
	Max.	17	17	17
	≤4 years	0	0	0
	≥5 years to ≤7 years	102 (23%)	100 (23%)	202 (23%)
	≥8 years to ≤11 years	234 (52%)	233 (53%)	467 (52%)
	≥12 years to ≤17 years	115 (25%)	110 (25%)	225 (25%)
	≥18 years	0	0	0
Sex	n	451	443	894
	Female	163 (36%)	188 (42%)	351 (39%)
	Male	288 (64%)	255 (58%)	543 (61%)
Ethnicity	n	451	443	894
	Hispanic or Latino	120 (27%)	131 (30%)	251 (28%)
	Not Hispanic or Latino	331 (73%)	312 (70%)	643 (72%)
Height (cm)	n	451	443	894

		FF/VI (N=451)	FF (N=443)	Total (N=894)
	Mean	142.732	142.826	142.778
	SD	16.4877	16.1318	16.3033
	Median	141.000	142.000	142.000
	Min.	108.00	102.00	102.00
	Max.	187.00	186.00	187.00
Weight (kg)	n	451	443	894
	Mean	38.92	39.40	39.16
	SD	14.320	14.469	14.388
	Median	36.20	38.00	37.20
	Min.	16.0	16.0	16.0
	Max.	89.7	92.0	92.0
BMI (kg/m^2)	n	451	443	894
	Mean	18.43	18.66	18.54
	SD	3.337	3.462	3.400
	Median	18.00	18.10	18.10
	Min.	10.4	11.7	10.4
	Max.	29.5	31.9	31.9

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.14
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: Age is derived by calculating the years between the birth date of the participant and the date of screening. A complete birth date is imputed by using the recorded month and year and assigning a day value of '15'. Age is therefore only approximate.

人種の内訳は治療群間で同様であった（表 2.7.3.2.2）。

表 2.7.3.2.2 人種の要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)	Total (N=894)
n	451	443	894
African American/African Heritage	34 (8%)	40 (9%)	74 (8%)
American Indian or Alaska Native	22 (5%)	29 (7%)	51 (6%)
Asian	29 (6%)	21 (5%)	50 (6%)
Central/South Asian Heritage	8 (2%)	1 (<1%)	9 (1%)
Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	21 (5%)	20 (5%)	41 (5%)
Mixed Asian Heritage	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	335 (74%)	320 (72%)	655 (73%)
Multiple	31 (7%)	33 (7%)	64 (7%)
African American/African Heritage & White/Caucasian/European Heritage	15 (3%)	14 (3%)	29 (3%)
African American/African Heritage & American Indian or Alaska Native	1 (<1%)	0	1 (<1%)
American Indian or Alaska Native & White/Caucasian/European Heritage	13 (3%)	19 (4%)	32 (4%)
African American/African Heritage & Arabic/North African Heritage	2 (<1%)	0	2 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.15
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants

喘息の罹病期間の平均値（SD）は、FF/VI 群で 5.82（3.605）年、FF 群で 5.52（3.722）年であり、治療群間で同程度であった。被験者の大部分［679 例（76%）］で直近の 12 ヵ月間に喘息増悪は認められなかった。FF/VI 群の 1 例を除き、喫煙歴はなかった（表 2.7.3.2.3）。

表 2.7.3.2.3 喘息の罹病期間、喘息増悪の発現状況及び喫煙歴の要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)	Total (N=894)
Duration of Asthma (years)			
n	451	443	894
Mean	5.82	5.52	5.67
SD	3.605	3.722	3.665
Median	5.33	5.00	5.04
Min.	0.5	0.5	0.5
Max.	17.0	17.0	17.0
Range of Duration			
n	451	443	894
<6 months	0	0	0
≥6 months to <1 year	22 (5%)	29 (7%)	51 (6%)
≥1 to <5 years	177 (39%)	184 (42%)	361 (40%)
≥5 to <10 years	178 (39%)	169 (38%)	347 (39%)
≥10 years	74 (16%)	61 (14%)	135 (15%)
Number of Exacerbations in Last 12 Months [a]			
n	451	443	894
0	338 (75%)	341 (77%)	679 (76%)
1	79 (18%)	69 (16%)	148 (17%)
2	23 (5%)	24 (5%)	47 (5%)
3	5 (1%)	6 (1%)	11 (1%)
4	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)
>4	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
Number of Type 1 Exacerbations in Last 12 Months [b]			
n	451	443	894
0	346 (77%)	346 (78%)	692 (77%)
1	75 (17%)	67 (15%)	142 (16%)
2	19 (4%)	21 (5%)	40 (4%)
3	5 (1%)	6 (1%)	11 (1%)
4	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)
>4	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
Number of Type 2 Exacerbations in Last 12 Months [c]			
n	451	443	894
0	439 (97%)	436 (98%)	875 (98%)
1	12 (3%)	6 (1%)	18 (2%)
2	0	1 (<1%)	1 (<1%)
3	0	0	0
4	0	0	0
>4	0	0	0
Smoking History			
n	451	443	894
Never smoked	450 (>99%)	443 (100%)	893 (>99%)
Current smoker	0	0	0
Former smoker	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.17
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
a. Includes data for all exacerbations (Type 1 and Type 2).
b. Type 1: Required oral/systemic corticosteroids (not involving hospitalization).
c. Type 2: Required hospitalization.

スクリーニング時（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.20）及びベースライン（表 2.7.3.2.4）の肺機能検査結果について、治療群間で差は認められなかった。

表 2.7.3.2.4 ベースラインの肺機能検査結果の要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 2 (Run-in)				
		FF/VI (N=451)	**FF (N=443)**	**Total (N=894)**
Baseline FEV_1 (L)	n	446	441	887
	Mean	1.661	1.643	1.652
	SD	0.6057	0.5801	0.5928
	Median	1.561	1.566	1.565
	Min.	0.61	0.57	0.57
	Max.	4.24	4.03	4.24
Baseline FEV_1 percent predicted (%)	n	446	441	887
	Mean	76.57	75.80	76.19
	SD	11.287	11.464	11.375
	Median	77.55	76.80	77.30
	Min.	50.1	51.2	50.1
	Max.	99.9	109.1	109.1

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.20
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation

5～11 歳の被験者は cACT に、12～17 歳の被験者は ACT に回答した。

スクリーニング時の ACT スコアの平均値（SD）は、FF/VI 群で 15.8（2.58）、FF 群で 15.6（2.60）であり、治療群間で同程度であった。同様に、ランダム化時の ACT スコアも治療群間で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 15.3（2.44）、FF 群 15.3（2.15）］（表 2.7.3.2.5）。

スクリーニング時の cACT スコアの平均値（SD）は、FF/VI 群で 15.7（2.64）、FF 群で 15.5（2.58）であり、治療群間で同程度であった。同様に、ランダム化時の cACT スコアも治療群間で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 15.7（2.63）、FF 群 15.5（2.62）］（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.44）。ACT スコア及び cACT スコアは、12～17 歳と 5～11 歳で同程度であった。

表 2.7.3.2.5 スクリーニング時及びランダム化時の ACT スコアの要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=451)	**FF (N=443)**	**Total (N=894)**
Visit 1 (Screening)	n	114	111	225
	Mean	15.8	15.6	15.7
	SD	2.58	2.60	2.59
	Median	16.0	16.0	16.0
	Min.	0	10	0
	Max.	19	19	19
Visit 3 (Randomization)	n	114	111	225
	Mean	15.3	15.3	15.3
	SD	2.44	2.15	2.29
	Median	16.0	15.0	15.0
	Min.	9	11	9
	Max.	19	19	19

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.22
Abbreviations: ACT = Asthma Control Test; FF =fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: ACT is completed by participants who are 12 to 17 years old.

いずれの治療群でも服薬遵守率は高かった（表 2.7.3.2.6）。

表 2.7.3.2.6 治験薬の服薬遵守状況の要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

ELLIPTA (%)	FF/VI (N=451)	FF (N=443)	Total (N=894)
n	449	442	891
Mean (SD)	96.6 (9.54)	96.6 (8.36)	96.6 (8.97)
Median (min, max)	98.8 (9, 200)	98.8 (28, 130)	98.8 (9, 200)
Percentage			
<80%	14 (3%)	21 (5%)	35 (4%)
≥80% to <95%	107 (24%)	95 (21%)	202 (23%)
≥95% to ≤105%	312 (69%)	309 (70%)	621 (70%)
>105% to ≤120%	15 (3%)	16 (4%)	31 (3%)
>120%	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.29
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation

ITT 集団（参考資料）

HZA107116 試験では、906 例がランダム化され、このうち 902 例（99%超）が ITT 集団（5～17 歳）に含まれた［FF/VI 群 454 例（99%超）、FF 群 448 例（99%超）］。

被験者の多くは 8～11 歳（被験者の 52%）［年齢の平均値（SD）：10.0（2.99）歳］であり、性別は男性（61%）で、民族はヒスパニック／ラテン民族以外（72%）であった。BMI の平均値（SD）は 18.55（3.404）kg/m^2 であった。表 2.7.3.2.7 に示したとおり、男性の割合が FF 群［257 例（57%）］と比較して FF/VI 群［289 例（64%）］で高かったものの、人口統計学的特性は治療群間で同様であった。

表 2.7.3.2.7 人口統計学的特性の要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=454)	FF (N=448)	Total (N=902)
Age (years)	n	454	448	902
	Mean	9.9	10.0	10.0
	SD	3.02	2.97	2.99
	Median	10.0	10.0	10.0
	Min.	5	5	5
	Max.	17	17	17
	≤4 years	0	0	0
	≥5 years to ≤7 years	102 (22%)	100 (22%)	202 (22%)
	≥8 years to ≤11 years	235 (52%)	236 (53%)	471 (52%)
	≥12 years to ≤17 years	117 (26%)	112 (25%)	229 (25%)
	≥18 years	0	0	0
Sex	n	454	448	902
	Female	165 (36%)	191 (43%)	356 (39%)
	Male	289 (64%)	257 (57%)	546 (61%)
Ethnicity	n	454	448	902
	Hispanic or Latino	120 (26%)	131 (29%)	251 (28%)
	Not Hispanic or Latino	334 (74%)	317 (71%)	651 (72%)
Height (cm)	n	454	448	902
	Mean	142.800	142.870	142.835
	SD	16.4588	16.1150	16.2800
	Median	142.000	142.000	142.000
	Min.	108.00	102.00	102.00
	Max.	187.00	186.00	187.00
Weight (kg)	n	454	448	902
	Mean	38.93	39.49	39.20
	SD	14.275	14.502	14.383
	Median	36.50	38.00	37.45
	Min.	16.0	16.0	16.0
	Max.	89.7	92.0	92.0
BMI (kg/m^2)	n	454	448	902
	Mean	18.42	18.68	18.55
	SD	3.332	3.475	3.404
	Median	18.00	18.10	18.10
	Min.	10.4	11.7	10.4
	Max.	29.5	31.9	31.9

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.14
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: Age is derived by calculating the years between the birth date of the participant and the date of screening. A complete birth date is imputed by using the recorded month and year and assigning a day value of '15'. Age is therefore only approximate.

人種の内訳は治療群間で同様であった（表 2.7.3.2.8）。

表 2.7.3.2.8 人種の要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)	Total (N=902)
n	454	448	902
African American/African Heritage	34 (7%)	40 (9%)	74 (8%)
American Indian or Alaskan Native	22 (5%)	29 (6%)	51 (6%)
Asian	32 (7%)	26 (6%)	58 (6%)
Central/South Asian Heritage	8 (2%)	1 (<1%)	9 <1%)
Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	24 (5%)	25 (6%)	49 (5%)
Mixed Asian Heritage	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	335 (74%)	320 (71%)	655 (73%)
Multiple	31 (7%)	33 (7%)	64 (7%)
African American/African Heriage & White/Caucasian/European Heritage	15 (3%)	14 (3%)	29 (3%)
African American/African Heritage & American Indian or Alaska Native	1 (<1%)	0	1 (<1%)
American Indian or Alaska Natice & White/Caucasian/European Heritage	13 (3%)	19 (4%)	32 (4%)
African American/African Heritage & Arabic/North African Heritage	2 (<1%)	0	2 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.15
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants

喘息の罹病期間の平均値（SD）は、FF/VI 群で 5.84（3.623）年、FF 群で 5.52（3.721）年であり、治療群間で同程度であった。被験者の大部分［686 例（76%）］で直近の 12 ヵ月間に喘息増悪は認められなかった。FF/VI 群の 1 例を除き、喫煙歴はなかった（表 2.7.3.2.9）。

表 2.7.3.2.9 喘息の罹病期間、喘息増悪の発現状況及び喫煙歴の要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)	Total (N=902)
Duration of Asthma (years)			
n	454	448	902
Mean	5.84	5.52	5.68
SD	3.623	3.721	3.673
Median	5.33	5.00	5.04
Min.	0.5	0.5	0.5
Max.	17.0	17.0	17.0
Range of Duration			
n	454	448	902
<6 months	0	0	0
≥6 months to <1 year	22 (5%)	29 (6%)	51 (6%)
≥1 to <5 years	178 (39%)	187 (42%)	365 (40%)
≥5 to <10 years	179 (39%)	170 (38%)	349 (39%)
≥10 years	75 (17%)	62 (14%)	137 (15%)
Number of Exacerbations in Last 12 Months [a]			
n	454	448	902
0	341 (75%)	345 (77%)	686 (76%)
1	79 (17%)	69 (15%)	148 (16%)
2	23 (5%)	25 (6%)	48 (5%)
3	5 (1%)	6 (1%)	11 (1%)
4	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)
>4	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
Number of Type 1 Exacerbations in Last 12 Months [b]			
n	454	448	902
0	349 (77%)	350 (78%)	699 (77%)
1	75 (17%)	68 (15%)	143 (16%)
2	19 (4%)	21 (5%)	40 (4%)
3	5 (1%)	6 (1%)	11 (1%)
4	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)
>4	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
Number of Type 2 Exacerbations in Last 12 Months [c]			
n	454	448	902
0	442 (97%)	440 (98%)	882 (98%)
1	12 (3%)	7 (2%)	19 (2%)
2	0	1 (<1%)	1 (<1%)
3	0	0	0
4	0	0	0
>4	0	0	0
Smoking History			
n	454	448	902
Never smoked	453 (>99%)	448 (100%)	901 (>99%)
Current smoker	0	0	0
Former smoker	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.17
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
a. Includes data for all exacerbations (Type 1 and Type 2).
b. Type 1: Required oral/systemic corticosteroids (not involving hospitalization).

c. Type 2: Required hospitalization.

スクリーニング時（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 17）及びベースライン（表 2.7.3.2.10）の肺機能検査結果について、治療群間で差は認められなかった。

表 2.7.3.2.10 ベースラインの肺機能検査結果の要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 2 (Run-in)				
		FF/VI (N=454)	FF (N=448)	Total (N=902)
Baseline FEV1 (L)	n	449	446	895
	Mean	1.665	1.645	1.655
	SD	0.6061	0.5800	0.5930
	Median	1.565	1.566	1.565
	Min.	0.61	0.57	0.57
	Max.	4.24	4.03	4.24
Baseline FEV1 percent predicted (%)	n	449	446	895
	Mean	76.63	75.83	76.23
	SD	11.275	11.465	11.371
	Median	77.60	76.75	77.30
	Min.	50.1	51.2	50.1
	Max.	99.9	109.1	109.1

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.20
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation

5～11 歳の被験者は cACT に、12～17 歳の被験者は ACT に回答した。

スクリーニング時の ACT スコアの平均値（SD）は、FF/VI 群で 15.9（2.56）、FF 群で 15.6（2.58）であり、治療群間で同程度であった。同様に、ランダム化時の ACT スコアも治療群間で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 15.4（2.44）、FF 群 15.3（2.13）］（表 2.7.3.2.11）。

スクリーニング時の cACT スコアの平均値（SD）は、FF/VI 群で 15.7（2.64）、FF 群で 15.6（2.57）であり、治療群間で同程度であった。同様に、ランダム化時の cACT スコアも治療群間で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 15.7（2.63）、FF 群 15.5（2.61）］（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 32）。ACT スコア及び cACT スコアは、12～17 歳と 5～11 歳で同程度であった。

表 2.7.3.2.11 スクリーニング時及びランダム化時の ACT スコアの要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=454)	FF (N=448)	Total (N=902)
Visit 1 (Screening)	n	116	113	229
	Mean	15.9	15.6	15.7
	SD	2.56	2.58	2.57
	Median	16.0	16.0	16.0
	Min.	0	10	0
	Max.	19	19	19
Visit 3 (Randomization)	n	116	113	229
	Mean	15.4	15.3	15.4
	SD	2.44	2.13	2.29
	Median	16.0	15.0	16.0
	Min.	9	11	9
	Max.	19	19	19

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.22
Abbreviations: ACT = Asthma Control Test; FF =fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: ACT is completed by participants who are 12 to 17 years old.

いずれの治療群でも服薬遵守率は高かった（表 2.7.3.2.12）。

表 2.7.3.2.12 治験薬の服薬遵守状況の要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

ELLIPTA (%)	FF/VI (N=454)	FF (N=448)	Total (N=902)
n	452	447	899
Mean (SD)	96.6 (9.51)	96.6 (8.34)	96.6 (8.94)
Median (min, max)	98.8 (9, 200)	98.8 (28, 130)	98.8 (9, 200)
Percentage			
<80%	14 (3)	21 (5)	35 (4)
≥80% to <95%	108 (24)	97 (22)	205 (23)
≥95% to ≤105%	314 (69)	311 (70)	625 (70)
>105% to ≤120%	15 (3)	17 (4)	32 (4)
>120%	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.29
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation

2.7.3.2.1.2. 有効性の主要評価項目

評価資料（Modified ITT 集団）

有効性の主要評価項目は、12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）とした。すべての来院及び評価時点で得られたスパイロメトリーの結果は、中央機関によるオーバーリードの対象とした。

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）（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）の主解析をベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA を用いて実施した結果、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。この結果は、ITT 集団（参考資料、表 2.7.3.2.14）と一貫していた。

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変化量は、FF 群と比較して FF/VI 群で大きかった［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差：SE）：FF/VI 群 0.407（0.0164）L、FF 群 0.321（0.0164）L］（表 2.7.3.2.13）。

表 2.7.3.2.13 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（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; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age, and treatment.

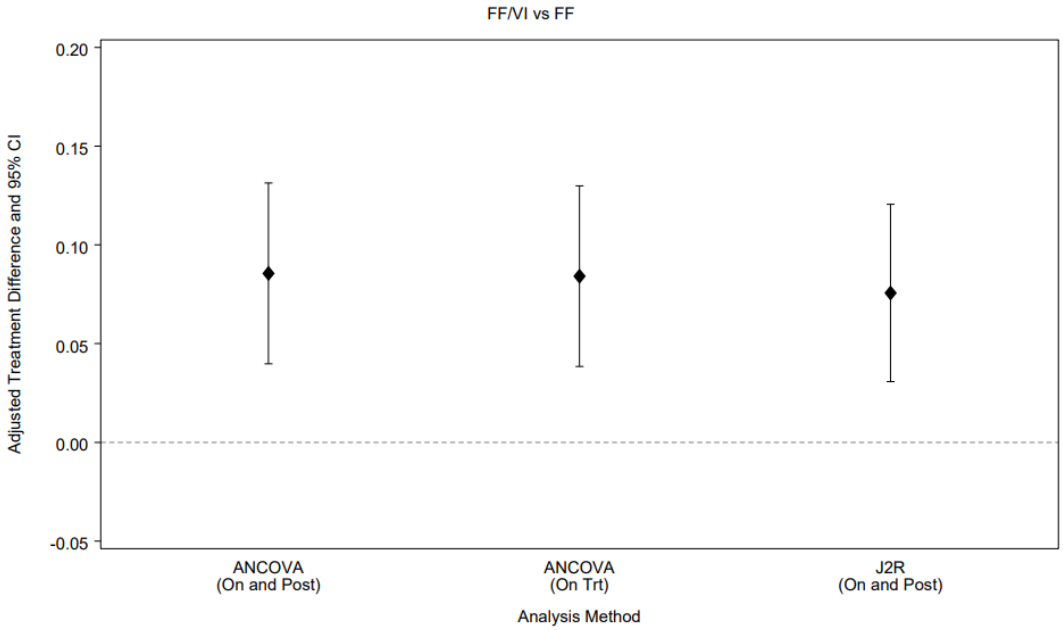


図 2.7.3.2.1 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）の調整済み治療群間差［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.1
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; J2R = Jump to Reference; ITT = intent-to-treat; Trt = treatment
Note: ANCOVA (On and Post) = Analysis of Covariance Including On- and Post-Treatment Data, On Trt = on-treatment data only.

12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）について、FF/VI 群と FF 群の群間差は、Jump to Reference 多重補完法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.3）では 0.076 L（95% CI：0.031, 0.121）、治験薬投与中のデータのみを用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.6）では 0.084 L（95% CI：0.038, 0.130）であり、いずれも主解析の結果と一貫していた。

12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）について、Tipping Point 多重補完法を用いて解析を行った結果、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）。

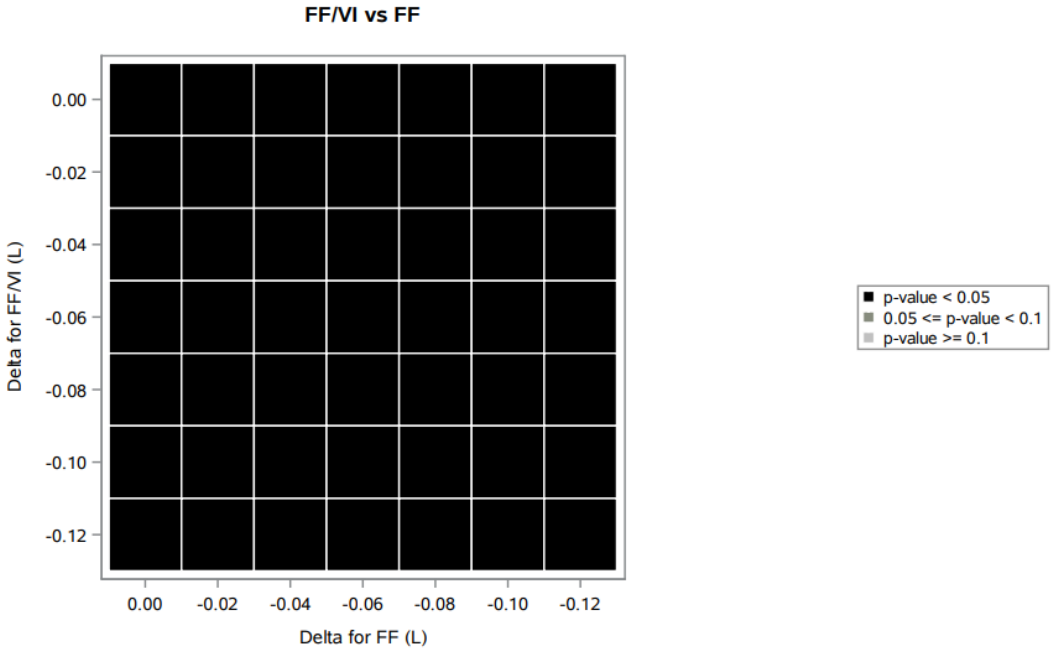


図 2.7.3.2.2 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）の Tipping Point 解析の p 値の要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.2
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat

データの質に懸念があり試験期間中にクローズした 3 つの実施医療機関で得られたデータを除外した補足的分析では、FF/VI 群と FF 群の群間差は 0.083 L（95% CI：0.036, 0.129）であり、主解析の結果と一貫していた（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.79）。

また、治療群ごとの治験薬投与後 4 時間の推移を視覚的に示すため、12 週時（Visit 6）における連続 FEV_1 評価の治験薬投与前及び投与後 30 分から 4 時間に得られたデータ（治験薬投与中のデータ）を計画した測定時点に基づき解析し、図 2.7.3.2.3 に示した。

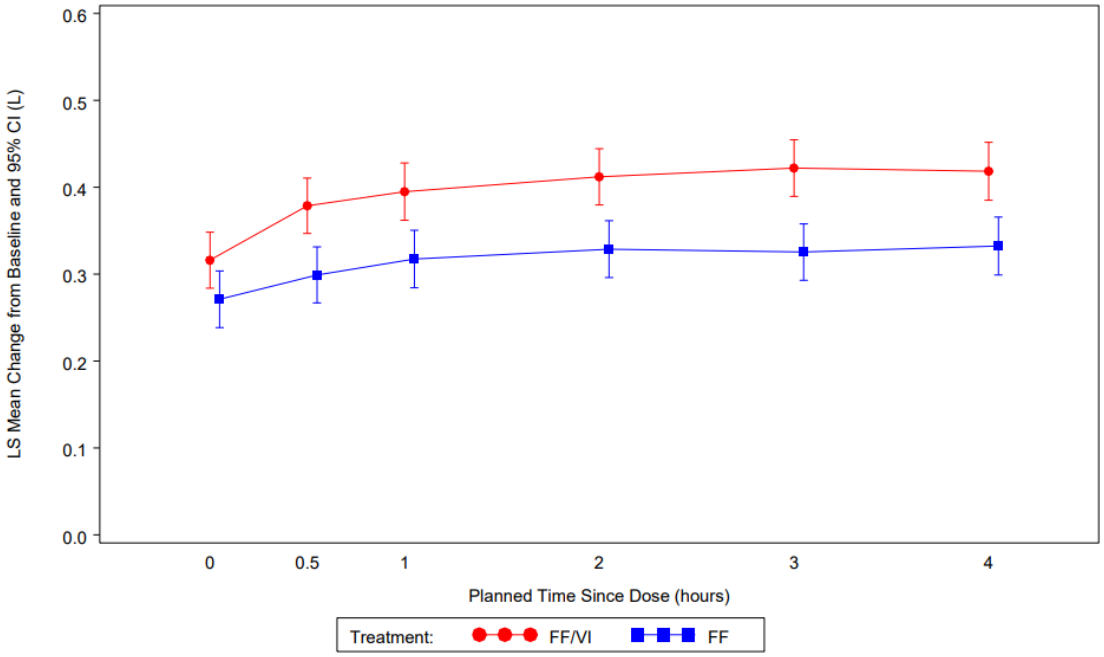


図 2.7.3.2.3 12 週時の連続 FEV1（L）評価における測定時点ごとのベースラインからの変化量の調整済み平均値（治験薬投与中のデータ）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.3
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square

ITT 集団（参考資料）

有効性の主要評価項目は、12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）とした。すべての来院及び評価時点で得られたスパイロメトリーの結果は、中央機関によるオーバーリードの対象とした。

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）（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）の主解析では、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA を用いて解析を行い、FF/VI 群と FF 群で治療群間に統計学的有意差が認められた［治療群間差：0.083 L（95% CI：0.037, 0.129）、$p < 0.001$］。

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変化量は、FF 群と比較して FF/VI 群で大きかった［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差：SE）：FF/VI 群 0.406（0.0165）L、FF 群 0.323（0.0164）L］（表 2.7.3.2.14）。

表 2.7.3.2.14 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（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、ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 6 (Week 12)	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	394	397
LS Mean	2.081	1.999
LS Mean Change (Std Err)	0.406 (0.0165)	0.323 (0.0164)
FF/VI versus FF		
Difference	0.083	
95% CI	(0.037, 0.129)	
p-value	<0.001	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.2
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age, and treatment.

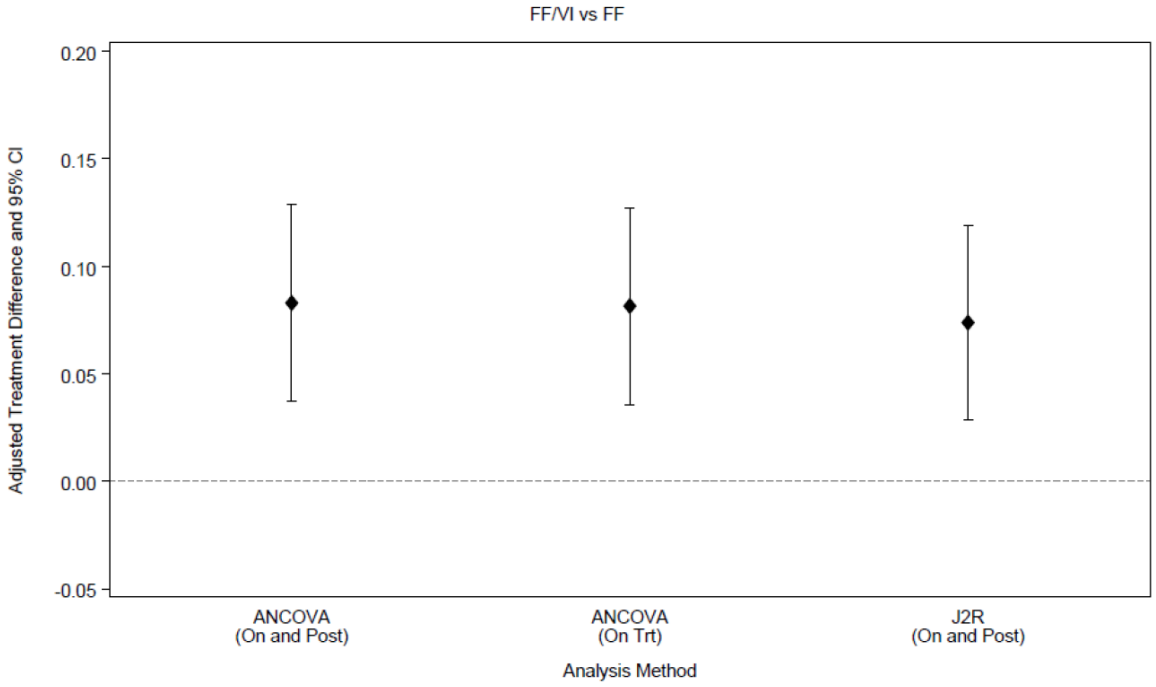


図 2.7.3.2.4 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）の調整済み治療群間差［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.1
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; J2R = Jump to Reference; ITT = intent-to-treat; Trt = treatment
Note: ANCOVA (On and Post) = Analysis of Covariance Including On- and Post-Treatment Data, On Trt = on-treatment data only.

12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）について、FF/VI 群と FF 群の群間差は、Jump to Reference 多重補完法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.3）では 0.074 L（95% CI：0.029, 0.119）、治験薬投与中のデータのみを用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.6）では 0.081 L（95% CI：0.036, 0.127）であり、いずれも主解析の結果と一貫していた。

12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）について、Tipping Point 多重補完法を用いて解析を行った結果、すべてのシナリオにおいて統計学的有意差が認められた（図 2.7.3.2.5）。

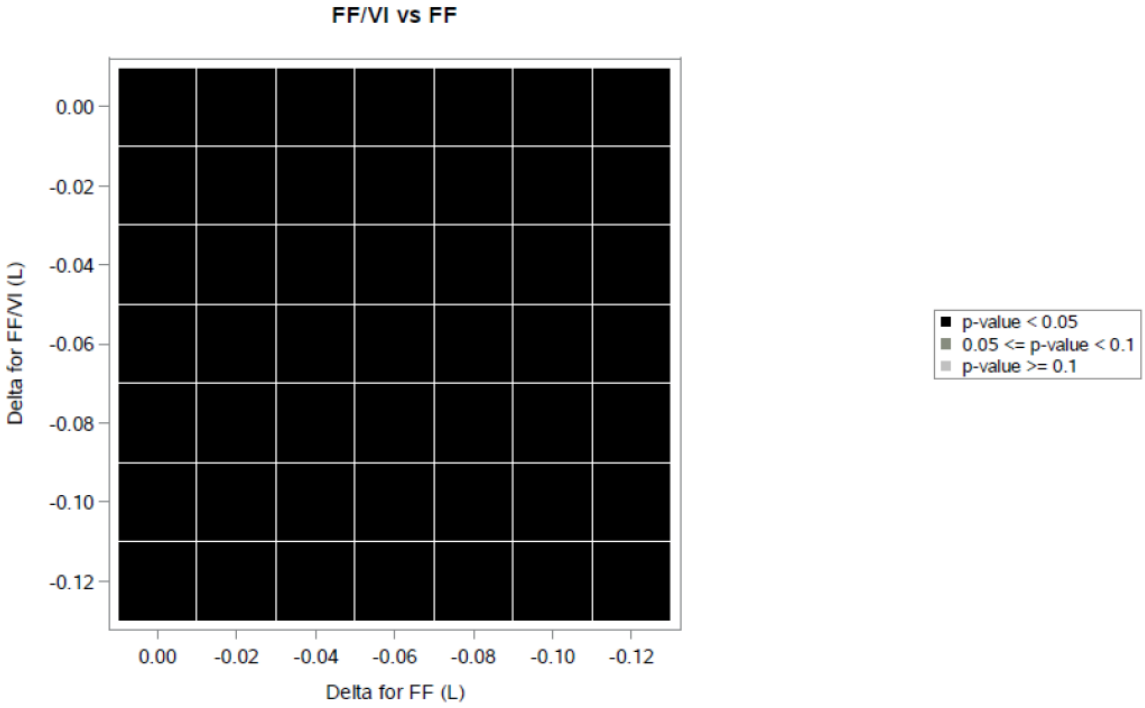


図 2.7.3.2.5 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）の Tipping Point 解析の p 値の要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.2
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat

データの質に懸念があり試験期間中にクローズした 3 つの実施医療機関で得られたデータを除外した補足的分析では、FF/VI 群と FF 群の群間差は 0.080 L（95% CI：0.034, 0.127）であり、主解析の結果と一貫していた（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.79）。

また、治療群ごとの治験薬投与後 4 時間の推移を視覚的に示すため、12 週時（Visit 6）における連続 FEV_1 評価の治験薬投与前及び投与後 30 分から 4 時間に得られたデータ（治験薬投与中のデータ）を計画した測定時点に基づき解析し、図 2.7.3.2.6 に示した。

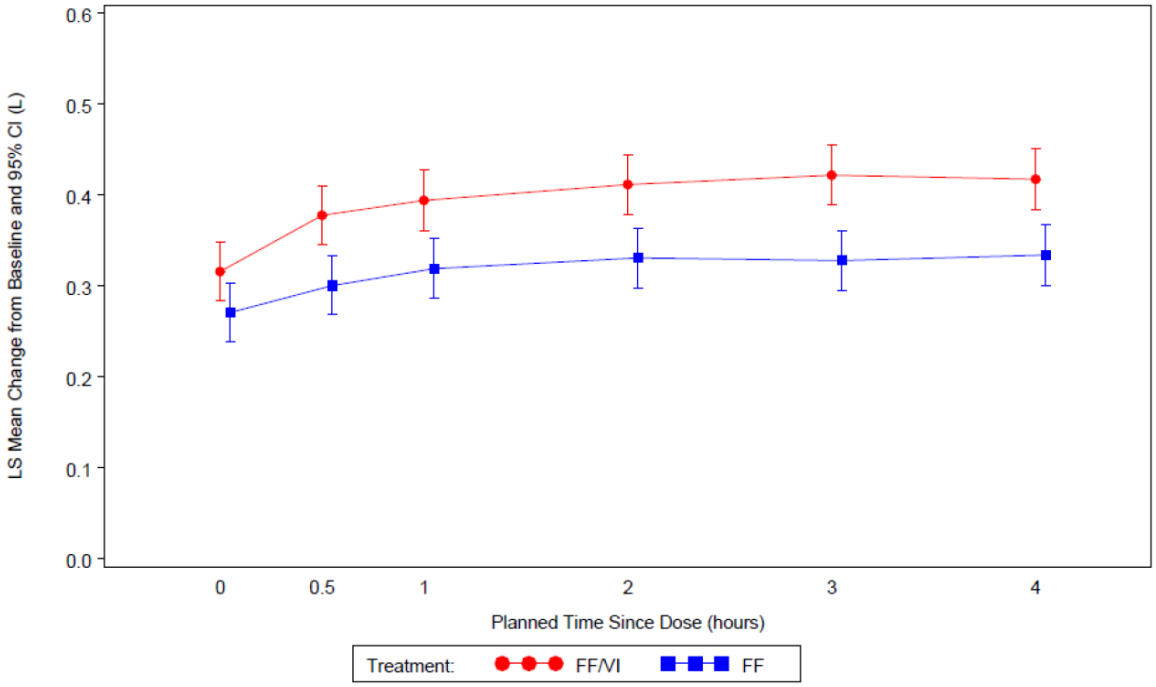


図 2.7.3.2.6 12 週時の連続 FEV1（L）評価における測定時点ごとのベースラインからの変化量の調整済み平均値（治験薬投与中のデータ）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.3
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square

2.7.3.2.1.3. 有効性の副次評価項目及びその他の評価項目

2.7.3.2.1.3.1. 24 時間救済薬未使用期間

Modified ITT 集団（評価資料）

治療期間の 1～12 週時における 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の平均値の推移は、両治療群で同様であった（ 図 2.7.3.2.7 ）。

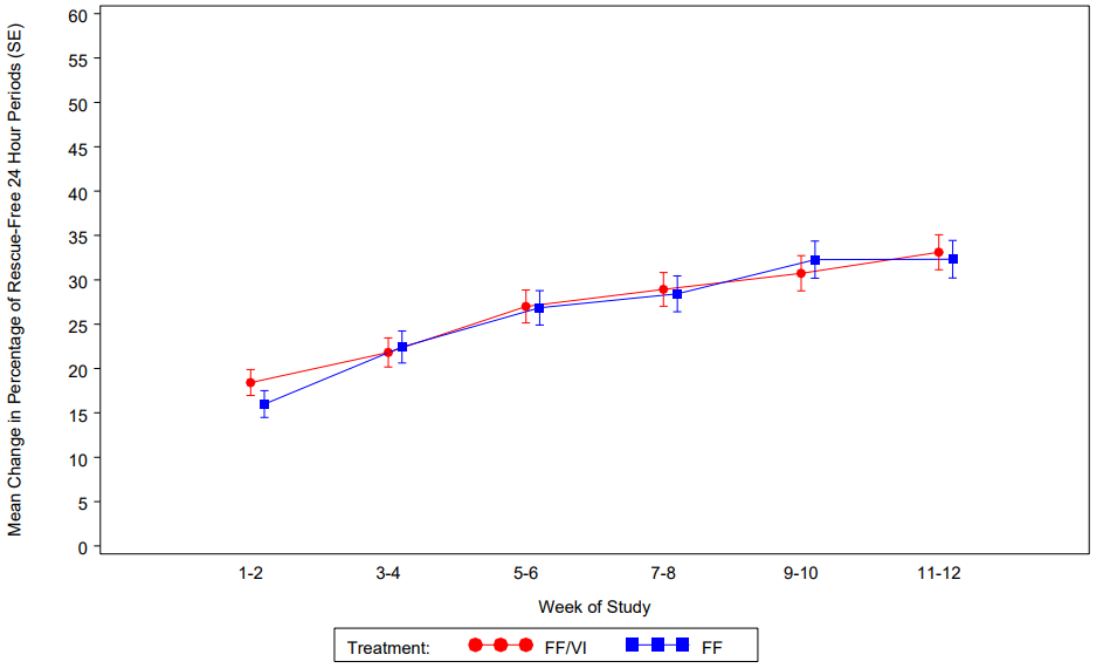


図 2.7.3.2.7 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の平均値の推移（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.5
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; SE = standard error

治療期間の 1～12 週時における 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、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づき解析を行った結果、FF/VI 群と FF 群の群間差は-0.6%（95% CI：-4.8, 3.5）であった（表 2.7.3.2.15）。

治療期間の 1～12 週時における 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の FF/VI 群と FF 群の群間差は、1 週時から 12 週時を 2 週間毎に区切って求めた割合に対する MMRM 解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.14）では-0.3%（95% CI：-4.4, 3.9）、Jump to Reference 法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.15）では-0.2%（95% CI：-4.4, 3.9）であり、ANCOVA による主解析の結果と同様であった。

表 2.7.3.2.15 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の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	**FF/VI (N=451)**	**FF (N=443)**
n	450	442
LS Mean Change (Std Err)	25.8 (1.48)	26.4 (1.50)
FF/VI versus FF		
Difference	-0.6	
95% CI	(-4.8, 3.5)	

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
p-value	0.768	
Equivalent Number of Additional		
Rescue-Free Days per Week:		
LS Mean Change from Baseline	1.8 / 7	1.8 / 7
LS Mean Difference	0.0 / 7	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.13
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.

ITT 集団（参考資料）

治療期間の 1～12 週時における 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の平均値の推移は、両治療群で同様であった（図 2.7.3.2.8）。

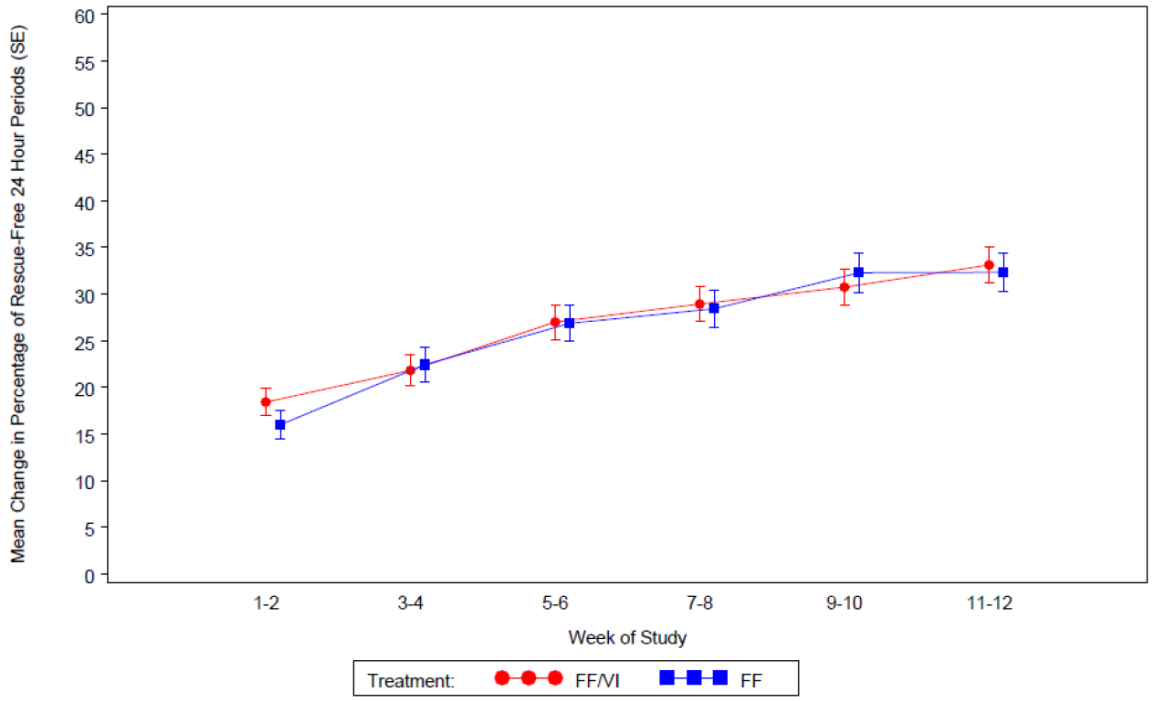


図 2.7.3.2.8 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の平均値の推移（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.5
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; SE = standard error

治療期間の 1～12 週時における 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、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づき解析を行った結果、FF/VI 群と FF 群の群間差は-0.3%（95% CI：-4.5, 3.8）であった（表 2.7.3.2.16）。

治療期間の 1～12 週時における 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の FF/VI 群と FF 群の群間差は、1 週時から 12 週時を 2 週間毎に区切って求めた割合に

対する MMRM 解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.14）では 0.0%（95% CI：-4.1, 4.2）、Jump to Reference 法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.15）では 0.0%（95% CI：-4.1, 4.2）であり、ANCOVA による主解析の結果と同様であった。

表 2.7.3.2.16 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の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	453	447
LS Mean Change (Std Err)	25.7 (1.48)	26.1 (1.49)
FF/VI versus FF		
Difference	-0.3	
95% CI	(-4.5, 3.8)	
p-value	0.870	
Equivalent Number of Additional		
Rescue-Free Days per Week:		
LS Mean Change from Baseline	1.8 / 7	1.8 / 7
LS Mean Difference	0.0 / 7	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.13
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.

2.7.3.2.1.3.2. 24 時間無症状期間

Modified ITT 集団（評価資料）

治療期間の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移も両治療群で同様であった（図 2.7.3.2.9）。

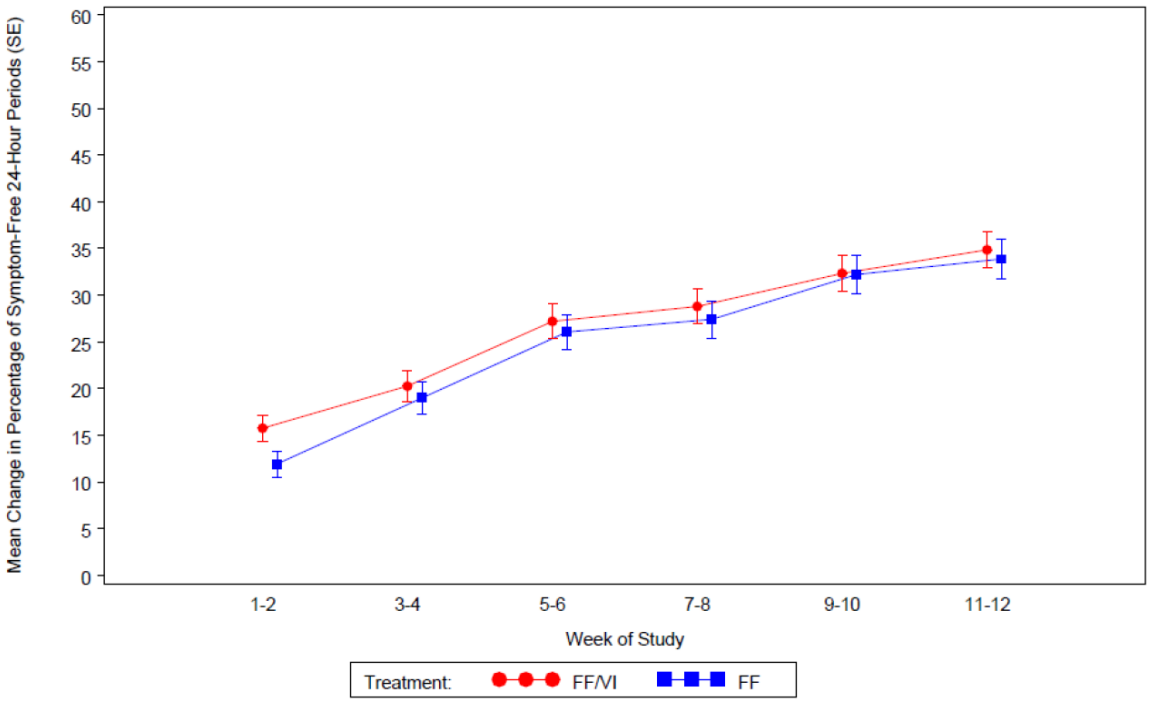


図 2.7.3.2.9 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の平均値の推移（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.6
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; SE = standard error

治療期間の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づき解析を行った結果、FF/VI 群と FF 群の治療群間差は-0.3%（95%信頼区間：-4.4, 3.9）であった（表 2.7.3.2.17）。追加解析では、FF/VI 群と FF 群の群間差は、1～12 週時を 2 週間毎に区切って求めた割合に対する MMRM 解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.18）及び Jump to Reference 法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.19）の結果はいずれも 0.1%（95% CI：-4.1, 4.3）であり、ANCOVA による主解析の結果と同様であった。

表 2.7.3.2.17 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	**FF/VI (N=451)**	**FF (N=443)**
n	450	442
LS Mean Change (Std Err)	25.1 (1.50)	25.4 (1.51)
FF/VI versus FF		
Difference	-0.3	
95% CI	(-4.4, 3.9)	
p-value	0.904	
Equivalent Number of Additional		
Symptom-Free Days per Week:		

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
LS Mean Change from Baseline	1.8 / 7	1.8 / 7
LS Mean Difference	0.0 / 7	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.17
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age, and treatment.

ITT 集団（参考資料）

治療期間の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移も両治療群で同様であった（図 2.7.3.2.10）。

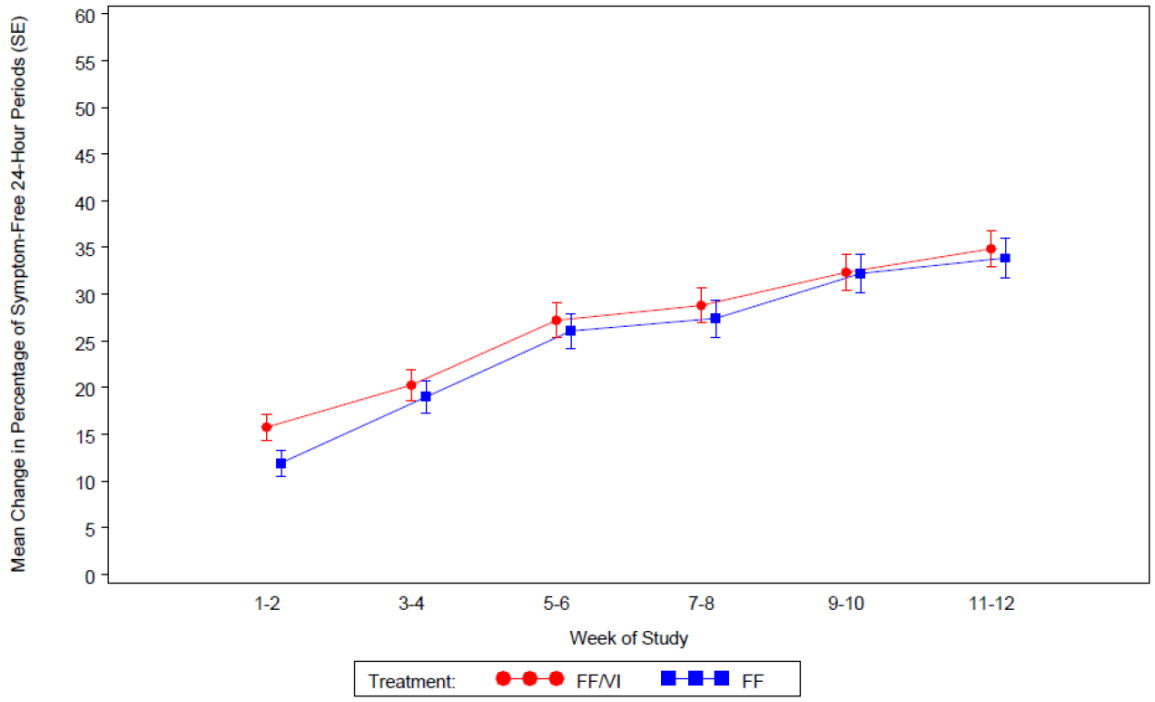


図 2.7.3.2.10 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の平均値の推移（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.6
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; SE = standard error

治療期間の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づき解析を行った結果、FF/VI 群と FF 群の治療群間で差は認められなかった［治療群間差：0.0%（95%信頼区間：-4.2, 4.1）］（表 2.7.3.2.18）。追加解析では、FF/VI 群と FF 群の群間差は、1～12 週時を 2 週間毎に区切って求めた割合に対する MMRM 解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.18）及び Jump to Reference 法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.19）の結果はいずれも 0.4%（95% CI：-3.8, 4.6）であり、ANCOVA による主解析の結果と同様であった。

表 2.7.3.2.18 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	453	447
LS Mean Change (Std Err)	25.1 (1.49)	25.1 (1.50)
FF/VI versus FF		
Difference	0.0	
95% CI	(-4.2, 4.1)	
p-value	0.988	
Equivalent Number of Additional		
Symptom-Free Days per Week:		
LS Mean Change from Baseline	1.8 / 7	1.8 / 7
LS Mean Difference	0.0 / 7	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.17
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age, and treatment.

2.7.3.2.1.3.3. 朝の FEV_1

Modified ITT 集団（評価資料）

12 週時（Visit 6）の朝の FEV_1 のベースラインからの変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢、治療群、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と治療群の交互作用で調整した MMRM 解析を行い、FF/VI 群と FF 群の群間差は 0.035 L（95% CI：-0.010, 0.081）であった（表 2.7.3.2.19）。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の治療群別の来院ごとの推移を図 2.7.3.2.11 に示した。

表 2.7.3.2.19 朝の FEV1（L）のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Visit 6 (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 versus FF		
Difference	0.035	
95% CI	(-0.010, 0.081)	
p-value	0.128	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.21
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline interaction and visit-by-treatment group interaction.
a. Number of participants with analysable data for one or more visits.

b. Number of participants with analysable data on the given visit.

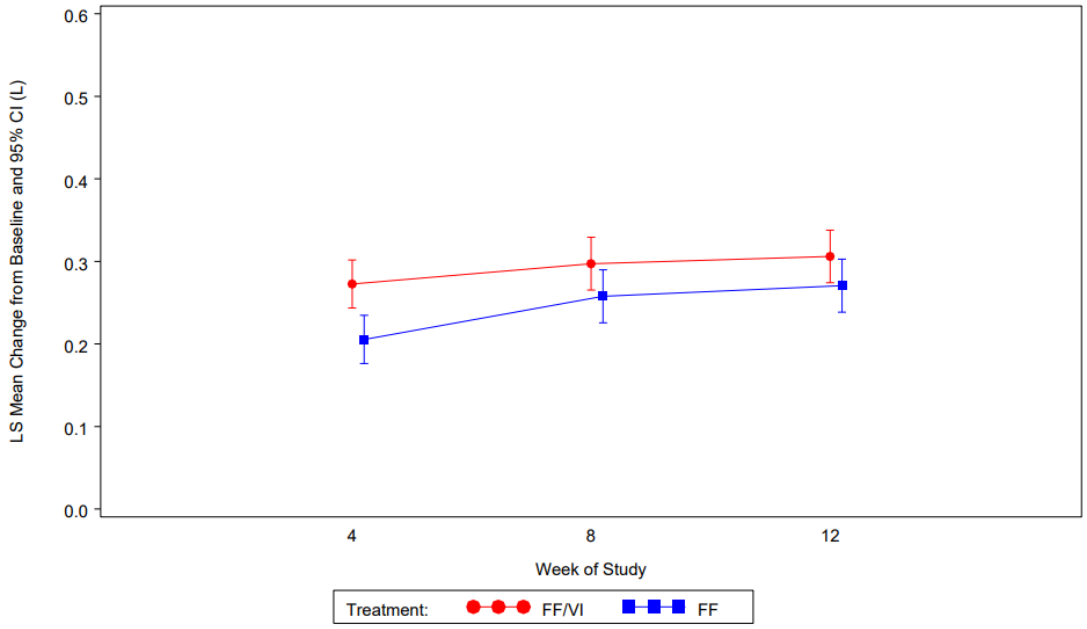


図 2.7.3.2.11 朝の FEV1（L）のベースラインからの変化量の反復測定解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.7
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline, interaction, and visit-by-treatment interaction.

ITT 集団（参考資料）

12 週時（Visit 6）の朝の FEV_1 のベースラインからの変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢、治療群、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と治療群の交互作用で調整した MMRM 解析を行い、FF/VI 群と FF 群の群間差は 0.035 L（95% CI：-0.010, 0.080）であった（表 2.7.3.2.20）。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の治療群別の来院ごとの推移を図 2.7.3.2.12 に示した。

表 2.7.3.2.20 朝の FEV1（L）のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Visit 6 (Week 12)		
n [a]	442	438
n [b]	417	413
LS Mean	1.962	1.926
LS Mean Change (Std Err)	0.306 (0.0161)	0.271 (0.0162)
FF/VI versus FF		
Difference	0.035	
95% CI	(-0.010, 0.080)	
p-value	0.124	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.21
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline interaction and visit-by-treatment group interaction.
a. Number of participants with analysable data for one or more visits.
b. Number of participants with analysable data on the given visit.

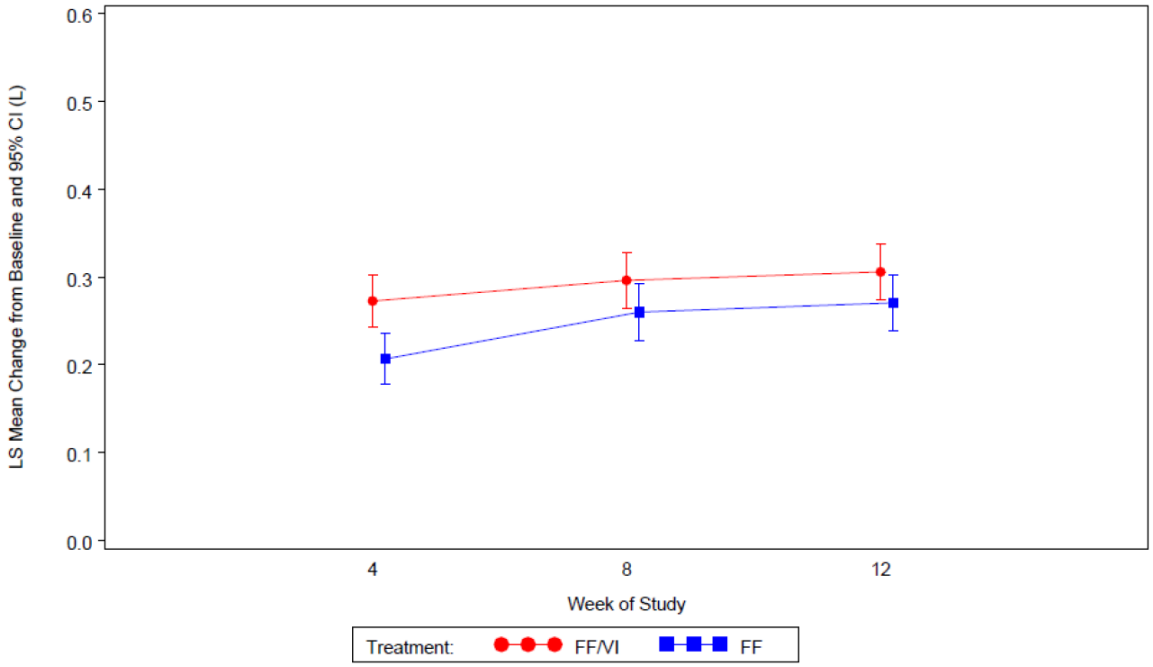


図 2.7.3.2.12 朝の FEV1（L）のベースラインからの変化量の反復測定解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.7
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline, interaction, and visit-by-treatment interaction.

2.7.3.2.1.3.4. 朝の投与前 PEF

Modified ITT 集団（評価資料）

12 週間の治療期間を通じて、朝の投与前（すなわちトラフ）PEF のベースラインからの平均変化量は FF 群と比較して FF/VI 群で大きかった（図 2.7.3.2.13）。

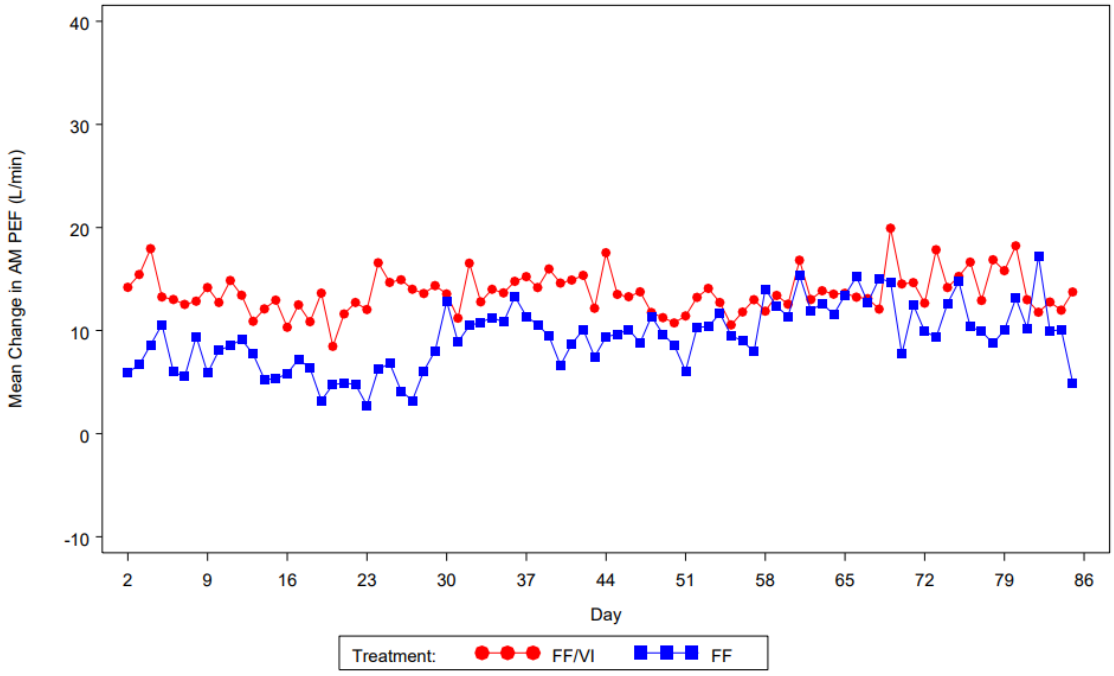


図 2.7.3.2.13 朝の投与前 PEF（L/min）のベースラインからの平均変化量の推移（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.4
Abbreviations: AM = morning; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; PEF = peak expiratory flow

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ついて、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づく解析を行った結果、FF/VI 群と FF 群で治療群間に差が認められた［治療群間差：6.3 L/min（95% CI：1.5, 11.0）］（表 2.7.3.2.21）。

追加解析である 1～12 週時の 2 週間毎の平均値に対する MMRM を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.10）及び Jump to Reference 法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.11）の結果は、ANCOVA による主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.3.2.21 治療期間の 1～12 週時における朝の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
n	450	442
LS Mean	240.6	234.3
LS Mean Change (Std Err)	15.1 (1.71)	8.8 (1.72)
FF/VI versus FF		
Difference	6.3	
95% CI	(1.5, 11.0)	
p-value	0.010	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.9
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.

更なる追加解析として、12 週時（Visit 6）での治療効果を推定するため、1 週間のうち記録が 4 日未満である場合に欠測とする方法による MMRM 解析を行った結果、12 週時（Visit 6）の FF/VI 群と FF 群の群間差は 4.6 L/min（95% CI：-2.1, 11.3）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.78）。

ITT 集団（参考資料）

12 週間の治療期間を通じて、朝の投与前（すなわちトラフ）PEF のベースラインからの平均変化量は FF 群と比較して FF/VI 群で大きかった（図 2.7.3.2.14）。

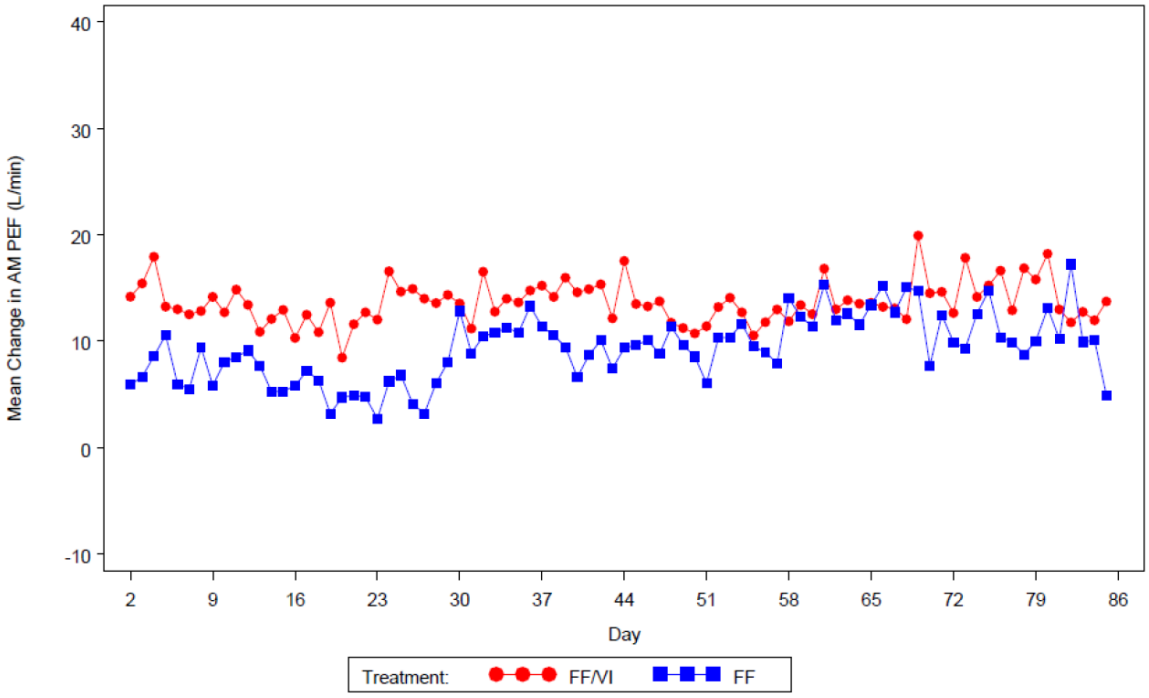


図 2.7.3.2.14 朝の投与前 PEF（L/min）のベースラインからの平均変化量の推移（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.4
Abbreviations: AM = morning; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; PEF = peak expiratory flow

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ついて、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づく解析を行った結果、FF/VI 群と FF 群で治療群間に差が認められた［治療群間差：6.2 L/min（95% CI：1.4, 10.9）］（表 2.7.3.2.22）。

追加解析である 1～12 週時の 2 週間毎の平均値に対する MMRM を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.10）及び Jump to Reference 法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.11）の結果は、ANCOVA による主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.3.2.22 治療期間の 1～12 週時における朝の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	453	447
LS Mean	240.7	234.5
LS Mean Change (Std Err)	15.2 (1.70)	9.0 (1.71)
FF/VI versus FF		
Difference	6.2	
95% CI	(1.4, 10.9)	
p-value	0.011[a]	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.9
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.
a. Nominal p-value. No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.

更なる追加解析として、12 週時（Visit 6）での治療効果を推定するため、1 週間のうち記録が 4 日未満である場合に欠測とする方法による MMRM 解析を行った結果、12 週時（Visit 6）の FF/VI 群と FF 群の群間差は 4.4 L/min（95% CI：-2.2, 11.1）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.78）。

2.7.3.2.1.3.5. ACQ-5 スコア

Modified ITT 集団（評価資料）

24 週時の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢、治療群、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と治療群の交互作用で調整した MMRM 解析を行い、FF/VI 群と FF 群の治療群間で差は認められなかった［治療群間差：0.00（95% CI：-0.09, 0.10）］（図 2.7.3.2.15 及び表 2.7.3.2.23）。

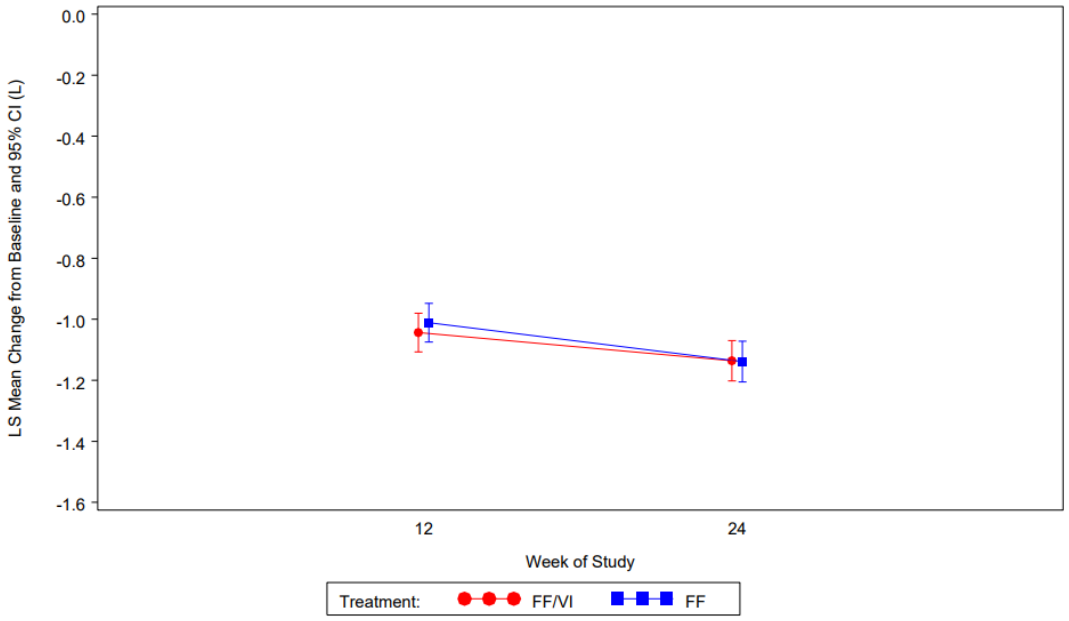


図 2.7.3.2.15 ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の反復測定解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Figure 20.8
Abbreviations: ACQ = Asthma Control Questionnaire; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline interaction and visit-by-treatment interaction.

表 2.7.3.2.23 ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Visit 9 (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 versus FF		
Difference	0.00	
95% CI	(-0.09, 0.10)	
p-value	0.957	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.24
Abbreviations: ACQ = Asthma Control Questionnaire; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline interaction and visit-by-treatment group interaction.
a. Number of participants with analysable date for one or more visits.
b. Number of participants with analysable data on the given visit.

ITT 集団（参考資料）

24 週時の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量について、ベースライン値、地域、性別、年齢、治療群、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と治療群の交互作用

で調整した MMRM 解析を行い、FF/VI 群と FF 群の群間差は-0.01（95% CI：-0.10, 0.09）であった（図 2.7.3.2.16 及び表 2.7.3.2.24）。

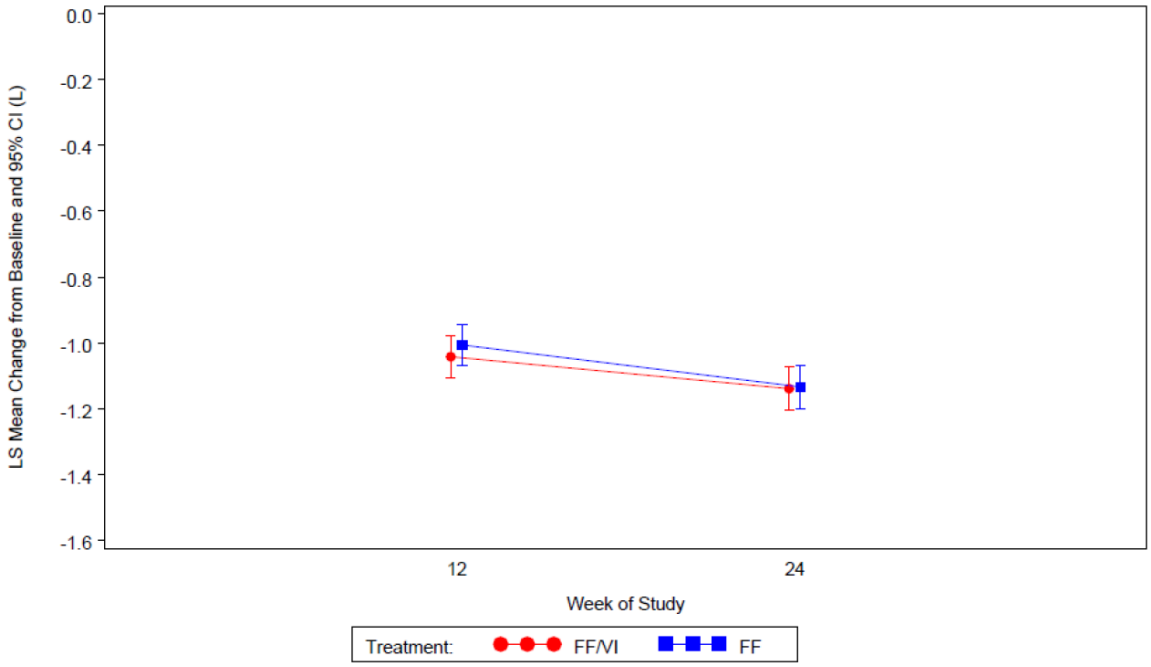


図 2.7.3.2.16 ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の反復測定解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Figure 2.8
Abbreviations: ACQ = Asthma Control Questionnaire; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least square
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline interaction and visit-by-treatment interaction.

表 2.7.3.2.24 ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Visit 9 (Week 24)		
n [a]	422	422
n [b]	385	378
LS Mean	0.71	0.72
LS Mean Change (Std Err)	-1.14 (0.034)	-1.13 (0.034)
FF/VI versus FF		
Difference	-0.01	
95% CI	(-0.10, 0.09)	
p-value	0.910	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.24
Abbreviations: ACQ = Asthma Control Questionnaire; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Repeated measures analysis adjusted for baseline, region, sex, age, treatment, visit, visit-by-baseline interaction and visit-by-treatment group interaction.
a. Number of participants with analysable date for one or more visits.
b. Number of participants with analysable data on the given visit.

2.7.3.2.1.3.6. 喘息増悪

Modified ITT 集団（評価資料）

24 週間の治療期間中（治験薬投与中及び投与中止後）に 1 回以上喘息増悪が認められた被験者は、FF/VI 群で 33 例（7%）、FF 群で 38 例（9%）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.26）。いずれの治療群でも、喘息増悪が認められた被験者の大部分でその発現は 1 回であり、2 回認められた被験者は FF/VI 群で 2 例（1%未満）、FF 群で 6 例（1%）であった。両治療群で治験薬投与中及び投与中止後に喘息増悪が 3 回以上認められた被験者はいなかった。

FF/VI 群及び FF 群の両治療群において、喘息増悪のために治験薬の投与を中止した被験者はそれぞれ 1 例であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.26）。喘息増悪が認められたすべての被験者でステロイド薬の全身投与又は経口投与による治療が行われた。入院を必要とした喘息増悪が認められた被験者は FF/VI 群及び FF 群ともに 2 例（1%未満）であった。いずれの治療群でも、治験薬投与中及び投与中止後に喘息増悪のため集中治療室に入室した被験者は確認されず、喘息増悪のため挿管が行われた被験者もいなかった。

喘息増悪による来院の種類［電話、在宅来院（日中／夜間）及び実施医療機関への来院］についての詳細は 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.26 に記載した。

ITT 集団（参考資料）

24 週間の治療期間中（治験薬投与中及び投与中止後）に 1 回以上喘息増悪が認められた被験者は、FF/VI 群で 33 例（7%）、FF 群で 38 例（8%）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.26）。いずれの治療群でも、喘息増悪が認められた被験者の大部分でその発現は 1 回であり、2 回認められた被験者は FF/VI 群で 2 例（1%未満）、FF 群で 6 例（1%）であった。両治療群で治験薬投与中及び投与中止後に喘息増悪が 3 回以上認められた被験者はいなかった。

FF/VI 群及び FF 群の両治療群において、喘息増悪のために治験薬の投与を中止した被験者はそれぞれ 1 例であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.26）。喘息増悪が認められたすべての被験者でステロイド薬の全身投与又は経口投与による治療が行われた。入院を必要とした喘息増悪が認められた被験者は FF/VI 群及び FF 群ともに 2 例（1%未満）であった。いずれの治療群でも、治験薬投与中及び投与中止後に喘息増悪のため集中治療室に入室した被験者は確認されず、喘息増悪のため挿管が行われた被験者もいなかった。

喘息増悪による来院の種類［電話、在宅来院（日中／夜間）及び実施医療機関への来院］についての詳細は 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.26 に記載した。

2.7.3.2.1.3.7. 夜の PEF

Modified ITT 集団（評価資料）

治療期間の 1～12 週時における夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、FF/VI 群で 16.7（1.69）L/min、FF 群で 8.4（1.71）L/min であった。ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づく解析を行った

結果、FF/VI 群と FF 群で治療群間に 8.2 L/min（95% CI：3.5, 12.9）の差が認められた（表 2.7.3.2.25）。

追加解析として、ベースライン値、地域、性別、年齢、治療群、週及び週とベースライン値の交互作用で調整した MMRM 解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.29）、並びに Jump to Reference 多重補完法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.30）を行った結果は、ANCOVA による主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.3.2.25 治療期間の 1～12 週時における夜の PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	**FF/VI (N=451)**	**FF (N=443)**
n	450	442
LS Mean	252.6	244.4
LS Mean Change (Std Err)	16.7 (1.69)	8.4 (1.71)
FF/VI versus FF		
Difference	8.2	
95% CI	(3.5, 12.9)	
p-value	<0.001	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.28
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.

ITT 集団（参考資料）

治療期間の 1～12 週時における夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、FF/VI 群で 16.8（1.69）L/min、FF 群で 8.6（1.70）L/min であった。ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療群を共変量とした ANCOVA に基づく解析を行った結果、FF/VI 群と FF 群で治療群間に 8.2 L/min（95% CI：3.5, 12.9）の差が認められた（表 2.7.3.2.26）。

追加解析として、ベースライン値、地域、性別、年齢、治療群、週及び週とベースライン値の交互作用で調整した MMRM 解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.29）、並びに Jump to Reference 多重補完法を用いた解析（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.30）を行った結果は、ANCOVA による主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.3.2.26 治療期間の 1～12 週時における夜の PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量の解析結果（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	453	447
LS Mean	252.7	244.5
LS Mean Change (Std Err)	16.8 (1.69)	8.6 (1.70)
FF/VI versus FF		
Difference	8.2	
95% CI	(3.5, 12.9)	
p-value	<0.001 [a]	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.28
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.
a. Nominal p-value. No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.

2.7.3.2.1.4. サブグループ解析

Modified ITT 集団（評価資料）

年齢、性別、人種、民族及び地域を因子として、サブグループ解析を実施した。12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）のサブグループ解析の結果はそれぞれ HZA107116 試験 CSR Amendment 2（5.3.5.1）の Table 20.62、Table 20.63、Table 20.64、Table 20.65 及び Table 20.66 に、治療期間の 1～12 週時における朝の投与前 PEF 平均値のサブグループ解析の結果はそれぞれ HZA107116 試験 CSR Amendment 2（5.3.5.1）の Table 20.67、Table 20.68、Table 20.69、Table 20.70 及び Table 20.71 に、治療期間の 1～12 週時における 24 時間救済薬未使用期間の割合のサブグループ解析の結果はそれぞれ HZA107116 試験 CSR Amendment 2（5.3.5.1）の Table 20.72、Table 20.73、Table 20.74、Table 20.75 及び Table 20.76 に示した。サブグループ別の人口統計学的特性は HZA107116 試験 CSR Amendment 2（5.3.5.1）の Table 10.52～Table 10.56 に示した。全体として、いずれの解析においてもサブグループ間で意味のある差は認められなかった。

特に年齢別の解析では、7 歳以下、8 歳以上 11 歳以下及び 12 歳以上 17 歳以下のサブグループ間で 12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）の群間差に意味のある違いは認められなかった（表 2.7.3.2.27）

表 2.7.3.2.27 年齢別の 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 6 (Week 12)	≤7 Years		8 to 11 Years		≥12 to 17 Years	
	FF/VI (N=451)	FF (N=443)	FF/VI (N=451)	FF (N=443)	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
n	81	81	207	206	107	106
Mean (SD)	1.306 (0.2765)	1.281 (0.2672)	1.939 (0.4502)	1.886 (0.4403)	2.939 (0.6748)	2.744 (0.6110)
Median (min, max)	1.291 (0.84, 2.09)	1.275 (0.69, 1.91)	1.907 (0.71, 3.23)	1.870 (0.87, 3.60)	2.876 (1.70, 5.33)	2.664 (1.38, 4.59)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.62
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation

地域別の解析では、12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）の結果は米国と米国以外の地域で一貫していた（表 2.7.3.2.28）。

表 2.7.3.2.28 地域別の 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 6 (Week 12)	US		Non-US	
	FF/VI (N=451)	FF (N=443)	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
n	39	50	356	345
Mean (SD)	2.220 (0.6387)	2.015 (0.7787)	2.065 (0.7718)	1.986 (0.6803)
Median (min, max)	2.270 (1.16, 3.73)	1.898 (0.69, 3.49)	1.918 (0.71, 5.33)	1.899 (0.76, 4.59)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.66
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation; US = United States

ITT 集団（参考資料）

年齢、性別、人種、民族及び地域を因子として、サブグループ解析を実施した。12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）のサブグループ解析の結果はそれぞれ HZA107116 試験 CSR（5.3.5.1）の Table 2.62、Table 2.63、Table 2.64、Table 2.65 及び Table 2.66 に、治療期間の 1～12 週時における朝の投与前 PEF 平均値のサブグループ解析の結果はそれぞれ HZA107116 試験 CSR（5.3.5.1）の Table 2.67、Table 2.68、Table 2.69、Table 2.70 及び Table 2.71 に、治療期間の 1～12 週時における 24 時間救済薬未使用期間の割合のサブグループ解析の結果はそれぞれ HZA107116 試験 CSR（5.3.5.1）の Table 2.72、Table 2.73、Table 2.74、Table 2.75 及び Table 2.76 に示した。サブグループ別の人口統計学的特性は HZA107116 試験 CSR（5.3.5.1）の Table 1.52～Table 1.56 に示した。全体として、いずれの解析においてもサブグループ間で意味のある差は認められなかった。

特に年齢別の解析では、7 歳以下、8 歳以上 11 歳以下及び 12 歳以上 17 歳以下のサブグループ間で 12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）の群間差に意味のある違いは認められなかった（表 2.7.3.2.29）

表 2.7.3.2.29 年齢別の 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 6 (Week 12)	≤7 Years		8 to 11 Years		≥12 to 17 Years	
	FF/VI (N=454)	FF (N=448)	FF/VI (N=454)	FF (N=448)	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	81	83	208	208	108	108
Mean (SD)	1.306 (0.2765)	1.281 (0.2672)	1.940 (0.4492)	1.883 (0.4395)	2.940 (0.6717)	2.758 (0.6218)
Median (min, max)	1.291 (0.84, 2.09)	1.275 (0.69, 1.91)	1.908 (0.71, 3.23)	1.866 (0.87, 3.60)	2.877 (1.70, 5.33)	2.676 (1.38, 4.59)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.62
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation

地域別の解析では、12 週時の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）の結果は米国と米国以外の地域で一貫していた（表 2.7.3.2.30）。

表 2.7.3.2.30 地域別の 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 6 (Week 12)	US		Non-US	
	FF/VI (N=454)	FF (N=448)	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	39	50	358	349
Mean (SD)	2.220 (0.6387)	2.015 (0.7787)	2.067 (0.7712)	1.992 (0.6890)
Median (min, max)	2.270 (1.16, 3.73)	1.898 (0.69, 3.49)	1.920 (0.71, 5.33)	1.899 (0.76, 4.59)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.66
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation; US = United States

2.7.3.2.2. 用量設定試験

FF/VI の各配合成分（FF 及び VI）の用量を設定した根拠となる試験を以下に記載した。詳細は、各試験の CSR（5.3.5.1, HZA106855 CSR 及び 5.3.5.1, HZA106853 CSR）に記載した。

2.7.3.2.2.1. HZA106855 試験（FF 単剤投与）

2.7.3.2.2.1.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

HZA106855 試験では、合計 1540 例がスクリーニングされ、596 例がランダム化され、593 例が ITT 集団に含まれた。

人口統計学的特性は治療群間で概ね同様であった（表 2.7.3.2.31）。全被験者における年齢の平均値は 8.0 歳であり、39%が 5～7 歳であった。被験者の多く（62%）が男性であり、治療群別にみると、男性の割合は、FF 25 OD 群（65%）及び実薬対照群である FP 100 BD 群

（67%）において、プラセボ群（59%）及びその他の FF 群（FF 50 OD 群 62%、FF 100 OD 群 59%）と比較してわずかに高かった。

表 2.7.3.2.31 人口統計学的特性の要約（HZA106855 試験、ITT 集団）

	Number (%) Subjects					
Demographic	Placebo N=119	FF 25 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD N=118	FP 100 BD N=118	Total N=593
Sex, n (%)						
Female	49 (41)	41 (35)	46 (38)	48 (41)	39 (33)	223 (38)
Male	70 (59)	77 (65)	74 (62)	70 (59)	79 (67)	370 (62)
Age, years						
Mean (SD)	8.0 (1.91)	7.9 (2.08)	8.4 (1.62)	7.8 (2.04)	7.9 (1.87)	8.0 (1.92)
Min, Max	5, 11	5, 11	5, 11	5, 11	5, 11	5, 11
5 years	17 (14)	19 (16)	6 (5)	26 (22)	15 (13)	83 (14)
6 years	10 (8)	21 (18)	13 (11)	8 (7)	19 (16)	71 (12)
7 years	22 (18)	8 (7)	12 (10)	21 (18)	17 (14)	80 (13)
8 years	21 (18)	24 (20)	24 (20)	21 (18)	20 (17)	110 (19)
9 years	19 (16)	10 (8)	31 (26)	7 (6)	22 (19)	89 (15)
10 years	15 (13)	18 (15)	24 (20)	23 (19)	13 (11)	93 (16)
11 years	15 (13)	18 (15)	10 (8)	12 (10)	12 (10)	67 (11)
Age Group, n (%)						
5 to 7 years	49 (41)	48 (41)	31 (26)	55 (47)	51 (43)	234 (39)
8 to 11 years	70 (59)	70 (59)	89 (74)	63 (53)	67 (57)	359 (61)
Race, n (%)						
White	48 (40)	57 (48)	51 (43)	52 (44)	43 (36)	251 (42)
White & American Indian or Alaskan Native	33 (28)	33 (28)	39 (33)	38 (32)	40 (34)	183 (31)
American Indian or Alaskan Native	24 (20)	17 (14)	16 (13)	17 (14)	21 (18)	95 (16)
African American/African Heritage	4 (3)	4 (3)	7 (6)	8 (7)	7 (6)	30 (5)
Asian	8 (7)	7 (6)	6 (5)	2 (2)	7 (6)	30 (5)
Japanese/East Asian Heritage/ South East Asian Heritage	7 (6)	7 (6)	5 (4)	2 (2)	7 (6)	28 (5)
White & African American/African Heritage	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
Central/South Asian Heritage	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
American Indian or Alaskan Native & Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic/Latino	64 (54)	55 (47)	57 (48)	60 (51)	65 (55)	301 (51)
Not Hispanic/Latino	55 (46)	63 (53)	63 (53)	58 (49)	53 (45)	292 (49)
Body Size, mean (SD)						
Height (cm)	131.2 (12.56)	132.3 (13.61)	134.2 (11.30)	130.1 (13.21)	130.6 (13.01)	131.7 (12.80)
Weight (kg)	32.0 (11.00)	33.2 (12.68)	33.2 (9.36)	30.7 (10.53)	31.0 (9.63)	32.0 (10.72)

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 5.10, Table 5.14
Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; OD = once-daily; SD = standard deviation

被験者の大部分（全被験者において 81%）で喘息の罹病期間が 2 年以上であった（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 5.16）。スクリーニング時の肺機能検査では、気管支拡張薬投与前の PEF の平均値は 187.69 L/min、気管支拡張薬投与後の PEF の平均値は 241.27 L/min であり、気管支拡張薬投与前の PEF の気管支拡張薬投与後の PEF に対する割合の平均値は 77.91%であった。スクリーニング時に FEV_1 が測定可能であった被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.402 L、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.767 L、気道可逆性評価における平均改善割合は 26.88%、気道可逆性評価における平均改善量は 358.3 mL、気管支拡張薬投与前の FEV_1 予測値に対する割合の平均値は 83.85%であった（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 5.19 及び Table 5.101）。

2.7.3.2.2.1.2. 有効性の主要評価項目

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主要な比較では、2 つの高用量の FF 群（FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群）の平均値（SE）［19.3（1.86）L/min］とプラセボ群［3.3（2.63）L/min］との間で統計学的に有意な差が認められた。用量ごとに FF 100 OD 群及び FF 50 OD 群とプラセボ群を比較した結果、FF 100 OD 群及び FF 50 OD 群のいずれでもプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。また、FF 25 OD 群とプラセボ群の比較においても統計学的に有意な差が認められたが、FF 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった。実薬対照群である FP 100 BD 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 平均値のベースラインからの平均変化量にプラセボ群との統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.3.2.32）。

表 2.7.3.2.32 有効性の主要評価項目（HZA106855 試験、ITT 集団）

	Placebo N=119	FF 50 once daily and FF 100 once daily N=238	FF 25 once daily N=118	FF 50 once daily N=120	FF 100 once daily N=118	FP 100 BD N=118
Change from Baseline in AM PEF (L/min), Weeks 1-12						
n	119	236	117	118	118	117
LS mean	198.9	214.9	217.5	218.4	211.3	212.9
LS mean change (SE)	3.3 (2.63)	19.3 (1.86)	21.9 (2.66)	22.8 (2.65)	15.8 (2.64)	17.3 (2.64)
Treatment versus Placebo						
Difference		16.0	18.6	19.5	12.5	14.0
95% CI		9.6, 22.4	11.3, 26.0	12.1, 26.9	5.1, 19.8	6.7, 21.4
p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 6.4, Table 6.5
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AM = morning; BD = twice daily; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ICS = inhaled corticosteroid(s); ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; SE = standard error.
ANCOVA analysis with covariates of baseline AM PEF, actual pre-screening ICS use, region, sex, age, and treatment.

2.7.3.2.2.1.3. 有効性の副次評価項目

副次評価項目に設定した 7 項目の内、2 項目［治療期間の 1～12 週時における夜の投与前 PEF 平均値及び 12 週時の朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量（LOCF）］について、すべての FF 群及び実薬対照群である FP 100 BD 群において、プラセボとの間で統計学的に有意な差が認められた。

一方、副次評価項目の内、12 週時の夜の投与前 PEF のベースラインからの変化量（LOCF）については、FF 25 OD 群及び FF 50 OD 群ではプラセボ群との間で統計学的に有意な群間差が認められたが、FF 100 OD 群及び FP 100 BD 群では認められなかった。また、FF 群間の明らかな用量反応性は主要評価項目と同様に副次評価項目である PEF の評価項目についても認められなかった。さらに、12 週時の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（LOCF）については、FF 25 OD 群ではプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められたが、FF 50 OD 群、FF 100 OD 群及び FP 100 BD 群では認められなかった。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 群及び FF 100 OD 群でプラセボ群との間に統計学的に有意な群間差が認められたが、FF 25 OD 群及び FP 100 BD 群では認められなかった。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、すべての FF 群及び FP 100 BD 群でプラセボ群との群間差が小さく、統計学的有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2.33）。

表 2.7.3.2.33 有効性の副次評価項目（HZA106855 試験、ITT 集団）

	Placebo N=119	FF 25 once daily N=118	FF 50 once daily N=120	FF 100 once daily N=118	FP 100 BD N=118
Change from Baseline in Trough FEV1 (L) (LOCF) at Week 12					
n	102	96	112	96	102
LS mean	1.524	1.650	1.545	1.557	1.587
LS mean change (SE)	0.128 (0.0264)	0.254 (0.0272)	0.150 (0.0252)	0.162 (0.0272)	0.192 (0.0262)
Treatment versus Placebo					
Difference		0.126	0.022	0.033	0.064
95% CI		0.051, 0.201	-0.050, 0.094	-0.041, 0.108	-0.010, 0.137
p-value		<0.001	0.551	0.379	0.089
Change from Baseline in Percentage of Rescue-Free 24-hour Periods, Weeks 1-12					
n	119	117	118	118	117
LS mean change (SE)	16.5 (3.01)	24.9 (3.03)	26.3 (3.03)	28.7 (3.02)	22.7 (3.01)
Treatment vs. Placebo					
Difference		8.4	9.8	12.2	6.2
95% CI		0.0, 16.9	1.3, 18.2	3.8, 20.5	-2.1, 14.6
p-value		0.050	0.023	0.004	0.143
Change from Baseline in PM PEF (L/min), Weeks 1-12					
n	119	117	119	118	117
LS mean	210.3	221.5	223.7	218.7	218.3
LS mean change (SE)	5.1 (2.76)	16.3 (2.81)	18.5 (2.77)	13.5 (2.78)	13.1 (2.77)
Treatment versus Placebo					
Difference		11.2	13.4	8.4	8.0
95% CI		3.4, 19.0	5.7, 21.1	0.7, 16.1	0.3, 15.7
p-value		0.005	<0.001	0.033	0.042
Change from Baseline in AM PEF (L/min), Endpoint - Week 12 (LOCF)					
n	119	117	118	118	117
LS mean	198.3	218.9	216.1	209.8	214.9
LS mean change (SE)	2.7 (3.81)	23.3 (3.85)	20.6 (3.83)	14.2 (3.82)	19.3 (3.82)
Treatment versus Placebo					
Difference		20.6	17.9	11.5	16.7
95% CI		10.0, 31.3	7.2, 28.6	0.9, 22.1	6.0, 27.3
p-value		<0.001	0.001	0.033	0.002

	Placebo N=119	FF 25 once daily N=118	FF 50 once daily N=120	FF 100 once daily N=118	FP 100 BD N=118
Change from Baseline in PM PEF (L/min), Endpoint - Week 12 (LOCF)					
n	119	117	118	118	117
LS mean	210.3	221.5	223.4	216.2	216.5
LS mean change (SE)	5.0 (3.75)	16.2 (3.80)	18.2 (3.77)	11.0 (3.76)	11.3 (3.75)
Treatment versus Placebo					
Difference		11.2	13.1	5.9	6.2
95% CI		0.7, 21.7	2.6, 23.6	-4.5, 16.3	-4.2, 16.6
p-value		0.037	0.014	0.266	0.242
Change from Baseline in Percentage of Symptom-Free 24-hour Periods, Weeks 1-12					
n	119	117	119	118	117
LS mean change (SE)	19.0 (2.90)	21.0 (2.92)	24.7 (2.90)	22.9 (2.91)	22.0 (2.91)
Treatment versus Placebo					
Difference		2.1	5.8	3.9	3.0
95% CI		-6.1, 10.2	-2.3, 13.9	-4.1, 12.0	-5.0, 11.1
p-value		0.619	0.161	0.340	0.459
Withdrawals Due to Lack of Efficacy					
Participants for whom the primary reason for withdrawal was due to lack of efficacy, n (%)	42 (35)	16 (14)	23 (19)	21 (18)	19 (16)
Treatment versus Placebo					
p-value		<0.001	0.006	0.003	<0.001

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 6.26, Table 6.34, Table 6.38, Table 6.39, Table 6.40, Table 6.43, Table 6.44
Abbreviations: AM = morning; ANCOVA = analysis of covariance; BD = twice daily; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ICS = inhaled corticosteroid(s); ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; PM = evening; SE = standard error.
ANCOVA analyses with covariates of baseline, actual pre-screening ICS use, region, sex, age, and treatment.

2.7.3.2.2.2. HZA106853 試験（FP による基礎治療下における VI 投与）

2.7.3.2.2.2.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

HZA106853 試験では、合計 1208 例がスクリーニングされ、463 例がランダム化され、456 例が ITT 集団に含まれた。

人口統計学的特性は治療群間で概ね同様であった（表 2.7.3.2.34）。全被験者における年齢の平均値は 7.9 歳で、41%が 5～7 歳であった。被験者の多く（61%）が男性であり、治療群別にみると、男性の割合はプラセボ群（57%）と比較して VI 12.5 群（63%）でわずかに高かった。

表 2.7.3.2.34 人口統計学的特性の要約（HZA106853 試験、ITT 集団）

Demographic	Number (%) Subjects				
	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114	Total N=456
Sex, n (%)					
Female	50 (43)	43 (38)	42 (37)	45 (39)	180 (39)
Male	65 (57)	71 (62)	71 (63)	69 (61)	276 (61)
Age, years					
Mean (SD)	8.0 (1.81)	8.0 (1.95)	7.9 (1.74)	7.9 (1.72)	7.9 (1.80)
Min, Max	5, 11	5, 11	5, 11	5, 11	5, 11
5 years	11 (10)	14 (12)	14 (12)	9 (8)	48 (11)
6 years	17 (15)	17 (15)	11 (10)	20 (18)	65 (14)
7 years	23 (20)	17 (15)	17 (15)	17 (15)	74 (16)
8 years	16 (14)	22 (19)	33 (29)	24 (21)	95 (21)
9 years	18 (16)	16 (14)	16 (14)	20 (18)	70 (15)
10 years	21 (18)	10 (9)	12 (11)	16 (14)	59 (13)
11 years	9 (8)	18 (16)	10 (9)	8 (7)	45 (10)
Age Group, n (%)					
5 to 7 years	51 (44)	48 (42)	42 (37)	46 (40)	187 (41)
8 to 11 years	64 (56)	66 (58)	71 (63)	68 (60)	269 (59)
Race, n (%)					
White	68 (59)	63 (55)	55 (49)	62 (54)	248 (54)
White & American Indian or Alaska Native	20 (17)	19 (17)	26 (23)	24 (21)	89 (20)
American Indian or Alaska Native	16 (14)	21 (18)	17 (15)	18 (16)	72 (16)
Asian	6 (5)	6 (5)	7 (6)	6 (5)	25 (5)
Japanese/East Asian Heritage/ South East Asian Heritage	6 (5)	6 (5)	7 (6)	6 (5)	25 (5)
African American/African Heritage	5 (4)	5 (4)	5 (4)	3 (3)	18 (4)
White & African American/African Heritage	0	0	2 (2)	0	2 (<1)
African American/African Heritage & American Indian or Alaska Native	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
African American/African Heritage & Asian	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic/Latino	81 (70)	82 (72)	82 (73)	82 (72)	327 (72)
Not Hispanic/Latino	34 (30)	32 (28)	31 (27)	32 (28)	129 (28)
Body Size, mean (SD)					
Height (cm)	129.5 (10.78)	130.7 (12.67)	129.1 (11.43)	129.6 (11.41)	129.7 (11.57)
Weight (kg)	31.6 (9.65)	32.9 (11.74)	31.1 (8.83)	31.6 (10.35)	31.8 (10.19)

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Tables 5.10, 5.13

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; SD = standard deviation; VI = vilanterol

被験者の大部分（全被験者において 82%）で喘息の罹患期間が 2 年以上であり、その割合は VI 群（範囲：80%～81%）と比較してプラセボ群（88%）で高かった（5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 5.15）。スクリーニング時の肺機能検査では、気管支拡張薬投与前の PEF の平均値は 179.94 L/min、気管支拡張薬投与後の PEF の平均値は 233.51 L/min であり、気管支拡張薬投与前の PEF の気管支拡張薬投与後の PEF に対する割合の平均値は 76.93%であった。スクリーニング時に FEV_1 の測定が可能であった被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値は 1.377 L、気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は 1.695 L、気道可逆性評価に

おける平均改善割合は 24.34%、気道可逆性評価における平均改善量は 310.6 mL であった（5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 5.18）。

2.7.3.2.2.2.2. 有効性の主要評価項目

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の最小二乗平均値は、プラセボ群で 4.5 L/min、VI 群で 8.9～11.0 L/min であり、すべての治療群においてベースラインと比較して夜の投与前 PEF 平均値の増加が認められた。VI 群では、いずれの用量群でもプラセボ群を上回る数値の増加が示されたものの、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められず、用量反応性もみられなかった（表 2.7.3.2.35）。

表 2.7.3.2.35 有効性の主要評価項目（HZA106853 試験、ITT 集団）

	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Change from Baseline in PM PEF (L/min), Weeks 1-4				
n	113	113	112	110
LS mean	215.9	221.4	222.4	220.3
LS mean change (SE)	4.5 (2.53)	10.0 (2.53)	11.0 (2.54)	8.9 (2.56)
Treatment versus Placebo				
Difference		5.5	6.4	4.4
95% CI		-1.6, 12.5	-0.6, 13.5	-2.7, 11.4
p-value		0.127	0.073 [a]	0.227

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 6.4
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BD = twice daily; CI = confidence interval; FP = fluticasone; ITT = intent-to-treat; LS = least square; PEF = peak expiratory flow; N = number of participants; n = subset of participants; PM = evening; SE = standard error; VI = vilanterol.
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 mcg BD.
Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.
a. Nominal p-value. No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.

主要評価項目の解析において、VI 25 群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかったことから、以降の有効性の解析では統計学的検定は行わなかった。

2.7.3.2.2.2.3. 有効性の副次評価項目

副次評価項目である PEF の各評価項目については、主要評価項目と同様に、プラセボ群との群間差に VI 群の間で明らかな用量反応性は認められなかったものの、プラセボ群を上回るわずかな数値上の増加が示された。4 週時の FEV_1 トラフ値のベースラインからの増加量は、プラセボ群とすべての VI 群で同程度であった。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については、VI 25 群でプラセボ群と比較して顕著な差が認められた。VI 12.5 群及び VI 25 群の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して顕著な差が認められ、24 時間救済薬未使用期間の割合にてみられた VI 25 群の有効性を裏付ける結果であった（表 2.7.3.2.36）。

表 2.7.3.2.36 有効性の副次評価項目（HZA106853 試験、ITT 集団）

	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Change from Baseline in Trough FEV1 (L) (LOCF) at Week 4				
n	85	83	86	86
LS mean	1.616	1.559	1.632	1.586
LS mean change (SE)	0.223 (0.0287)	0.166 (0.0292)	0.240 (0.0285)	0.193 (0.0288)
Treatment versus Placebo				
Difference		-0.057	0.017	-0.030
95% CI		-0.138, 0.024	-0.063, 0.096	-0.110, 0.051
p-value		0.167	0.682	0.467
Change from Baseline in Percentage of Rescue-Free 24-hour Periods, Weeks 1 to 4				
n	113	113	112	110
LS mean change (SE)	14.4 (2.97)	12.2 (2.97)	15.8 (2.98)	23.1 (3.01)
Treatment versus Placebo				
Difference		-2.3	1.3	8.7
95% CI		-10.5, 6.0	-6.9, 9.6	0.4, 17.0
p-value		0.588	0.750	0.040 [a]
Change from Baseline in AM PEF (L/min), Weeks 1 to 4				
n	114	113	112	110
LS mean	206.3	211.8	213.8	213.5
LS mean change (SE)	6.4 (2.42)	12.0 (2.43)	13.9 (2.44)	13.7 (2.46)
Treatment versus Placebo				
Difference		5.5	7.5	7.2
95% CI		-1.2, 12.3	0.7, 14.2	0.4, 14.0
p-value		0.108	0.030 [a]	0.037 [a]
Change from Baseline in PM PEF (L/min), Endpoint - Week 4 (LOCF)				
n	113	113	112	110
LS mean	217.3	220.8	225.1	222.5
LS mean change (SE)	5.9 (3.44)	9.4 (3.44)	13.7 (3.45)	11.1 (3.48)
Treatment versus Placebo				
Difference		3.5	7.8	5.2
95% CI		-6.1, 13.1	-1.8, 17.4	-4.4, 14.9
p-value		0.473	0.111	0.286
Change from Baseline in AM PEF (L/min), Endpoint - Week 4 (LOCF)				
n	114	113	112	110
LS mean	207.2	213.1	216.9	214.2
LS mean change (SE)	7.4 (3.45)	13.3 (3.47)	17.0 (3.48)	14.4 (3.51)
Treatment versus Placebo				
Difference		5.9	9.7	7.0
95% CI		-3.7, 15.6	0.0, 19.3	-2.7, 16.7
p-value		0.228	0.050 [a]	0.155
Change from Baseline in Percentage of Symptom-Free 24-hour Periods, Weeks 1 to 4				
n	113	113	112	110
LS mean change (SE)	9.9 (2.65)	10.1 (2.65)	18.3 (2.66)	19.7 (2.69)
Treatment versus Placebo				
Difference		0.2	8.3	9.8
95% CI		-7.2, 7.5	1.0, 15.7	2.3, 17.2
p-value		0.966	0.027 [a]	0.010 [a]

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 6.24, Table 6.31, Table 6.35, Table 6.36, Table 6.37, Table 6.40

Abbreviations: AM = morning; ANCOVA = analysis of covariance; BD = twice daily; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FP = fluticasone; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least square; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; PM = evening; SE = standard error; VI = vilanterol.
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 mcg BD.
Analyses performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age, and treatment.
a. Nominal p-value. No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

FF/VI の有効性を検討するために用いた 3 試験［第 III 相試験（HZA107116 試験）及び後期第 II 相有効性評価試験 2 試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）］で得られたデータは、試験デザイン、治療群（HZA107116 試験では FF/VI に対し、HZA106855 試験では FF 単剤、HZA106853 試験では FP による基礎治療下での VI 単剤）、治療期間、対象患者及び主要評価項目が異なるため結果の併合解析は実施しなかった。

試験デザインの差異においては、HZA106855 試験及び HZA106853 試験は FF と VI それぞれの用量を検討する目的の用量設定試験である一方で、HZA107116 試験は本申請の対象とした患者集団において実施した FF/VI 療法の臨床試験であった（表 2.7.3.3.1）。

その他の試験間で顕著な差異がある点は、重要な選択基準（HZA107116 試験では FEV_1 に対し、HZA106855 試験及び HZA106853 試験では PEF）、対象とした年齢の範囲（HZA107116 試験では 5～17 歳に対し、HZA106855 試験及び HZA106853 試験では 5～11 歳）、治療期間［HZA107116 試験では FF/VI を 12 週間（主要評価時点）に対し、HZA106853 試験では FP による基礎治療下で VI 単剤を 4 週間］、主要評価項目（HZA107116 試験では連続 FEV_1 に対し、HZA106855 試験では朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの平均変化量）及び選択された評価項目の階層構造（表 2.7.3.1.1）であった。

これらの違いがあることから、有効性について第 III 相 HZA107116 試験と後期第 II 相試験 2 試験を比較しても、臨床的意義があり、かつ信頼性の高い結果は得られないと考えた。なお、[redacted]方針については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの [redacted] 文書（Reference ID：[redacted]）において FDA と合意している。

本邦では、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。日本人集団の有効性の結果は 2.7.3.3.3.に記載した。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

重要な選択基準、試験治療の詳細及び評価項目について、3 試験の違いを表 2.7.3.3.1 に示す。

これらの 3 試験において、試験対象集団については、重要な選択基準（HZA107116 試験では FEV_1 に対し、HZA106855 試験及び HZA106853 試験では PEF）及び対象とした年齢の範囲（HZA107116 試験では 5～17 歳に対し、HZA106855 試験及び HZA106853 試験では 5～11 歳）に試験間で大きな違いがあった。

各試験の対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は 2.7.3.2 に記載した。

表 2.7.3.3.1 喘息に対する FF/VI の有効性を裏付ける臨床試験の重要な選択基準、対象集団のデータ及び主要評価項目

Study	Study Population	Treatments Details and Treatment Duration	Key Study Population/Demographic Results	Primary Endpoint
HZA107116	Uncontrolled asthmatic males or females (cACT/ACT score ≤19), 5 to 17 years old, FEV_1 >50% to ≤100%, reversibility ≥12% in FEV_1 within 15 to 40 minutes following 2 to 4 inhalations of albuterol/salbutamol inhalation aerosol, receiving stable asthma therapy	Treatments received (mcg): 5 to 11 years old: FF/VI 50/25 or FF 50 12 to 17 years old: FF/VI 100/25 or FF 100 Treatment duration (weeks): 24	Mean age: 9.9 years in Modified ITT, 10.0 in ITT population Mean duration of asthma: 5.67 years in modified ITT, 5.68 in ITT population.	Serial FEV_1 (12 weeks)
HZA106855	Uncontrolled asthmatic participants, 5 – 11 years old (inclusive) currently treated with SABA alone or SABA plus LTRA or SABA plus low-dose ICS. PEF ≥60% to ≤90%	Treatments received (mcg): FF 100 OD FF 50 OD FF 25 OD FP 100 BD Placebo Treatment duration (weeks): 12	Mean age: 8.0 years Duration of asthma: <1 year: 6% ≥1 year to <2 years: 13% ≥2 years to <5 years: 39% ≥5 years to <10 years: 40% ≥10 years: 2%	Mean change from baseline in daily pre-dose AM PEF from electronic patient diary averaged over the 12-week treatment period
HZA106853	Uncontrolled asthmatic males and females 5-11 years old receiving stable dose of SABA plus low-dose ICS. PEF ≥50% to ≤90%	Treatments received (mcg): Placebo VI 6.25, VI 12.5 or VI 25 Both in addition to open label FP 100 BD Treatment duration (weeks): 4	Mean age: 7.9 years Duration of asthma: <1 year: 5% ≥1 year to <2 years: 12% ≥2 years to <5 years: 40% ≥5 years to <10 years: 40% ≥10 years: 2%	Mean change from baseline in daily pre-dose (i.e., dosing trough) PM PEF from electronic patient diary averaged over the 4-week treatment period

Abbreviations: ACT = Asthma Control Test; AM = morning; BD = twice daily; cACT = Childhood Asthma Control Test; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone propionate; FP = fluticasone furoate; ICS = inhaled corticosteroid; ITT = intent-to-treat; LTRA = leukotriene receptor antagonist; OD = once daily; PEF = peak exploratory flow; PM = evening; SABA = short-acting beta-agonist; VI = vilanterol

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

第 III 相試験（HZA107116 試験）及び後期第 II 相試験 2 試験（HZA106855 試験及び HZA106853 試験）に対しては、2.7.3.3.1 に記述した試験対象集団、試験デザイン等が異なることから、これらの試験の有効性の結果を比較しても臨床的意義があり、かつ信頼性の高い結果は得られないと考え、比較を実施しなかった。

2.7.3.3.3. 日本人集団における有効性

FF/VI 配合剤（HZA107116 試験）、FF 単剤（HZA106855 試験）及び FP による基礎治療下における VI 投与（HZA106853 試験）の日本人集団における有効性を評価し、以下に記載した。

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。

2.7.3.3.3.1. HZA107116 試験（FF/VI 配合剤）

2.7.3.3.3.1.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

Modified ITT 集団（評価資料）

日本人集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.2 に示す。

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 FF/VI 群が 15 例、FF 群が 16 例であった（5.3.5.1. HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 10.1）。8～11 歳の被験者が最も多く（42%）、次いで 12～17 歳の被験者が多かった（32%）。性別は過半数が男性（68%）であった（表 2.7.3.3.2）。BMI の平均値（SD）は 18.01（3.085）kg/m^2 であった。日本人集団における人口統計学的特性は全体集団（表 2.7.3.2.1）と類似していた。

表 2.7.3.3.2 人口統計学的特性の要約
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=15)	FF (N=16)	Total (N=31)
Age (years)	n	15	16	31
	Mean	10.1	9.8	9.9
	SD	3.47	3.17	3.27
	Median	9.0	9.0	9.0
	Min.	5	6	5
	Max.	16	16	16
	≤ 4 years	0	0	0
	≥ 5 years to ≤7 years	3 (20%)	5 (31%)	8 (26%)
	≥ 8 years to ≤11 years	7 (47%)	6 (38%)	13 (42%)
	≥ 12 years to ≤17 years	5 (33%)	5 (31%)	10 (32%)
	≥ 18 years	0	0	0
Sex	n	15	16	31
	Female	3 (20%)	7 (44%)	10 (32%)
	Male	12 (80%)	9 (56%)	21 (68%)
Ethnicity	n	15	16	31
	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	15 (100%)	16 (100%)	31 (100%)
Height (cm)	n	15	16	31
	Mean	140.033	138.694	139.342
	SD	18.9779	15.8084	17.1316
	Median	134.700	137.050	137.000
	Min.	110.20	115.10	110.20
	Max	171.70	168.00	171.70
Weight (kg)	n	15	16	31
	Mean	37.33	35.21	36.24
	SD	13.181	13.771	13.306
	Median	35.00	33.00	34.00
	Min.	17.0	19.6	17.0
	Max	60.8	70.5	70.5
BMI (kg/m^2)	n	15	16	31
	Mean	18.43	17.63	18.01
	SD	3.134	3.088	3.085
	Median	17.80	17.45	17.60
	Min.	14.0	13.5	13.5
	Max	23.5	25.7	25.7

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 10.3
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.
Note: Age is derived by calculating the years between the birth date of the participant and the date of screening. A complete birth date is imputed by using the recorded month and year and assigning a day value of '15'. Age is therefore only approximate.

喘息の罹病期間の平均値（SD）は、合計 6.36（3.555）年であった。被験者の大部分［25 例（81%）］で直近の 12 ヵ月間に喘息増悪は認められなかった。喫煙歴のある被験者はいなかった（表 2.7.3.3.3）。

日本人集団の喘息の罹病期間、喘息増悪の発現状況及び喫煙歴は全体集団と類似していた。

表 2.7.3.3.3 喘息の罹病期間、喘息増悪の発現状況及び喫煙歴の要約
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=15)	FF (N=16)	Total (N=31)
Duration of Asthma (years)				
	n	15	16	31
	Mean	5.48	7.19	6.36
	SD	3.753	3.261	3.555
	Median	5.33	6.29	5.92
	Min.	0.5	1.2	0.5
	Max	14.0	13.6	14.0
Range of Duration				
	n (%)	15	16	31
	<6 months	0	0	0
	≥ 6 months to <1 year	2 (13%)	0	2 (6%)
	≥ 1 to <5 years	4 (27%)	3 (19%)	7 (23%)
	≥ 5 to <10 years	7 (47%)	9 (56%)	16 (52%)
	≥ 10 years	2 (13%)	4 (25%)	6 (19%)
Number of Exacerbations in Last 12 Months [a]				
	n (%)	15	16	31
	0	13 (87%)	12 (75%)	25 (81%)
	1	1 (7%)	1 (6%)	2 (6%)
	2	1 (7%)	0	1 (3%)
	3	0	2 (13%)	2 (6%)
	4	0	1 (6%)	1 (3%)
Number of Type 1 Exacerbations in Last 12 Months[b]				
	n (%)	15	16	31
	0	13 (87%)	12 (75%)	25 (81%)
	1	1 (7%)	1 (6%)	2 (6%)
	2	1 (7%)	0	1 (3%)
	3	0	2 (13%)	2 (6%)
	4	0	1 (6%)	1 (3%)
Number of Type 2 Exacerbations in Last 12 Months[c]				
	n (%)	15	16	31
	0	15 (100%)	16 (100%)	31 (100%)
	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	≥ 4	0	0	0
Smoking History				
	n (%)	15	16	31
	Never smoked	15 (100%)	16 (100%)	31 (100%)
	Current smoker	0	0	0
	Former smoker	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 10.4

Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

a. Includes data for all exacerbations (Type 1 and Type 2).

b. Type 1: Required oral/systemic corticosteroids (not involving hospitalization).

c. Type 2: Required hospitalization.

日本人集団のベースラインの肺機能検査の結果（表 2.7.3.3.4）では、FF/VI 群の FEV_1 平均値において、FF 群よりも高い値が示されたが（FF/VI 群 1.755 L、FF 群 1.617 L）、その他の結果は全体集団と大きな違いはなかった。各群に含まれる日本人被験者数が少ないことが影響した可能性が考えられた。

表 2.7.3.3.4 ベースラインの肺機能検査結果の要約
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Visit: Visit 2 (Run-in)		FF/VI (N=15)	FF (N=16)	Total (N=31)
Baseline FEV_1 (L)	n	15	16	31
	Mean	1.755	1.617	1.684
	SD	0.7997	0.5375	0.6692
	Median	1.397	1.581	1.577
	Min.	0.86	0.88	0.86
	Max.	3.39	2.79	3.39
Baseline FEV_1 percent predicted (%)	n	15	16	31
	Mean	82.39	80.76	81.55
	SD	10.679	10.874	10.631
	Median	85.70	79.95	83.40
	Min.	57.2	59.9	57.2
	Max.	96.8	99.0	99.0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 10.5
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

日本人集団の服薬遵守率は全体集団と同様にいずれの治療群でも高かった（表 2.7.3.3.5）。

表 2.7.3.3.5 治験薬の服薬遵守状況の要約
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

ELLIPTA (%)	FF/VI (N=15)	FF (N=16)	Total (N=31)
n	15	16	31
Mean	96.6	94.1	95.3
SD	5.32	6.75	6.13
Median	99.4	96.4	98.2
Min.	86	80	80
Max.	101	101	101
<80%	0	1 (6%)	1 (3%)
>=80% to <95%	3 (20%)	6 (38%)	9 (29%)
>=95% to <=105%	12 (80%)	9 (56%)	21 (68%)
>105% to <=120%	0	0	0
>120%	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 10.9
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

ITT 集団（参考資料）

日本人集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.6 に示す。

HZA107116 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 FF/VI 群が 18 例、FF 群が 21 例であった（5.3.5.1. HZA107116 Japanese subgroup analysis: study population, Table 1.1）。8～11 歳の被験者が最も多く（44%）、次いで 12～17 歳の被験者が多かった（36%）。性別は過半数が男性（62%）であった（表 2.7.3.3.6）。BMI の平均値（SD）は 18.38（3.295）kg/m^2 であった。日本人集団における人口統計学的特性は全体集団（表 2.7.3.2.7）と類似していた。

表 2.7.3.3.6 人口統計学的特性の要約
［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=18)	FF (N=21)	Total (N=39)
Age (years)	n	18	21	39
	Mean	10.6	10.2	10.4
	SD	3.47	3.14	3.26
	Median	10.0	9.0	10.0
	Min.	5	6	5
	Max.	16	16	16
	≤ 4 years	0	0	0
	≥ 5 years to ≤7 years	3 (17%)	5 (24%)	8 (21%)
	≥ 8 years to ≤11 years	8 (44%)	9 (43%)	17 (44%)
	≥ 12 years to ≤17 years	7 (39%)	7 (33%)	14 (36%)
	≥ 18 years	0	0	0
Sex	n	18	21	39
	Female	5 (28%)	10 (48%)	15 (38%)
	Male	13 (72%)	11 (52%)	24 (62%)
Ethnicity	n	18	21	39
	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	18 (100%)	21 (100%)	39 (100%)
Height (cm)	n	18	21	39
	Mean	142.189	140.624	141.346
	SD	18.0399	15.7793	16.6511
	Median	143.000	138.000	139.000
	Min.	110.20	115.10	110.20
	Max	171.70	168.00	171.70
Weight (kg)	n	18	21	39
	Mean	37.88	38.03	37.96
	SD	12.071	15.107	13.613
	Median	38.95	33.60	38.20
	Min.	17.0	19.6	17.0
	Max	60.8	70.5	70.5
BMI (kg/m^2)	n	18	21	39
	Mean	18.27	18.47	18.38
	SD	2.999	3.602	3.295
	Median	17.70	17.60	17.60
	Min.	14.0	13.5	13.5
	Max	23.5	25.7	25.7

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: study population, Table 1.3
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.
Note: Age is derived by calculating the years between the birth date of the participant and the date of screening. A complete birth date is imputed by using the recorded month and year and assigning a day value of '15'. Age is therefore only approximate.

喘息の罹病期間の平均値（SD）は、合計 6.43（3.756）年であった。被験者の大部分［32 例（82%）］で直近の 12 ヵ月間に喘息増悪は認められなかった。喫煙歴のある被験者はいなかった（表 2.7.3.3.7）。

日本人集団の喘息の罹病期間、喘息増悪の発現状況及び喫煙歴は全体集団と類似していた。

表 2.7.3.3.7 喘息の罹病期間、喘息増悪の発現状況及び喫煙歴の要約
［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=18)	FF (N=21)	Total (N=39)
Duration of Asthma (years)				
	n	18	21	39
	Mean	6.06	6.74	6.43
	SD	4.159	3.446	3.756
	Median	5.33	6.17	5.92
	Min.	0.5	1.2	0.5
	Max	14.3	13.6	14.3
Range of Duration				
	n (%)	18	21	39
	<6 months	0	0	0
	≥ 6 months to <1 year	2(11)	0	2 (5)
	≥ 1 to <5 years	5(28)	6 (29)	11 (28)
	≥ 5 to <10 years	8 (44)	10 (48)	18 (46)
	≥ 10 years	3 (17)	5 (24)	8 (21)
Number of Exacerbations in Last 12 Months [a]				
	n (%)	18	21	39
	0	16 (89)	16 (76)	32 (82)
	1	1 (6)	1 (5)	2 (5)
	2	1 (6)	1 (5)	2 (5)
	3	0	2 (10)	2 (5)
	4	0	1 (5)	1 (3)
Number of Type 1 Exacerbations in Last 12 Months[b]				
	n (%)	18	21	39
	0	16 (89)	16 (76)	32 (82)
	1	1 (6)	2 (10)	3 (8)
	2	1 (6)	0	1 (3)
	3	0	2 (10)	2 (5)
	4	0	1 (5)	1 (3)
Number of Type 2 Exacerbations in Last 12 Months[c]				
	n (%)	18	21	39
	0	18 (100)	20 (95)	38 (97)
	1	0	1 (5)	1 (3%)
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	≥ 4	0	0	0
Smoking History				
	n (%)	18	21	39
	Never smoked	18 (100)	21 (100)	39 (100)
	Current smoker	0	0	0
	Former smoker	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: study population, Table 1.4

Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

a. Includes data for all exacerbations (Type 1 and Type 2).

b. Type 1: Required oral/systemic corticosteroids (not involving hospitalization).

c. Type 2: Required hospitalization.

日本人集団のベースラインの肺機能検査の結果（表 2.7.3.3.8）では、FF/VI 群の FEV_1 平均値において、FF 群よりも高い値が示されたが（FF/VI 群 1.841 L、FF 群 1.674 L）、その他の結果は全体集団と大きな違いはなかった。各群に含まれる日本人被験者数が少ないことが影響した可能性が考えられた。

表 2.7.3.3.8 ベースラインの肺機能検査結果の要約
［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

Visit: Visit 2 (Run-in)		FF/VI (N=18)	FF (N=21)	Total (N=39)
Baseline FEV_1 (L)	n	18	21	39
	Mean	1.841	1.674	1.751
	SD	0.7604	0.5456	0.6499
	Median	1.795	1.577	1.585
	Min.	0.86	0.88	0.86
	Max.	3.39	2.79	3.39
Baseline FEV_1 percent predicted (%)	n	18	21	39
	Mean	82.94	80.16	81.44
	SD	9.823	11.033	10.450
	Median	85.85	77.20	82.70
	Min.	57.2	59.9	57.2
	Max.	96.8	99.0	99.0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: study population, Table 1.5
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

日本人集団の服薬遵守率は全体集団と同様にいずれの治療群でも高かった（表 2.7.3.3.9）。

表 2.7.3.3.9 治験薬の服薬遵守状況の要約
［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

ELLIPTA (%)	FF/VI (N=18)	FF (N=21)	Total (N=39)
n	18	21	39
Mean	96.5	94.7	95.5
SD	4.93	6.60	5.88
Median	98.6	96.4	97.0
Min.	86	80	80
Max.	101	105	105
<80%	0	1(5)	1 (3)
>=80% to <95%	4 (22)	8 (38)	12 (31)
>=95% to <=105%	14 (78)	11 (52)	25 (64)
>105% to <=120%	0	1 (5)	1 (3)
>120%	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: study population, Table 1.9
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

2.7.3.3.3.1.2. 有効性の主要評価項目

Modified ITT 集団（評価資料）

日本人集団の 12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）の平均値（SD）は、FF/VI 群で 1.978（0.7145）L、FF 群で 1.855（0.6074）L であり FF/VI 群の方が上回り、これは全体集団と同様の結果であった。

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変化量の平均値（SD）は、FF/VI 群で 0.223（0.4386）L、FF 群で 0.239（0.3099）L であり、両治療群ともにベースラインからの改善が見られたが、FF 群の方が FF/VI 群よりもわずかに高かった（表 2.7.3.3.10）。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 群よりもより大きな改善を示し、これは全体集団と同様の結果であった。

また、FEV_1 の加重平均値のベースラインからの変化量の分布を示したヒストグラムでは全体集団と日本人集団とで大きな差は認められなかった（図 2.7.3.3.1）。

FEV_1 の加重平均値のベースラインからの変化量の平均値と中央値で全体集団との傾向に差異が生じた主な要因として、日本人被験者数（FF/VI 群 15 例、FF 群 16 例）が少なく、また FEV_1 の加重平均値のベースラインからの変化量の分布を示したヒストグラム及び Box plot から、大きな悪化を示した被験者が FF/VI 群にみられ、このデータが平均値に影響した可能性が考えられた（図 2.7.3.3.2）。

以上のことから、結果の解釈には注意が必要なものの日本人集団の結果は全体集団と大きな違いがないと考えられた。

表 2.7.3.3.10 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）
（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 6 (Week 12)	FF/VI (N=15)	FF (N=16)
Weighted Mean FEV_1 (L)		
n	15	16
Mean	1.978	1.855
SD	0.7145	0.6074
Median	1.733	1.838
Min.	0.93	0.96
Max.	3.32	3.44
Change from Baseline in Weighted Mean FEV_1 (L)		
n	15	16
Mean	0.223	0.239
SD	0.4386	0.3099
Median	0.357	0.248
Min.	-0.88	-0.29
Max.	0.80	0.94

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: efficacy, Table 20.1
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

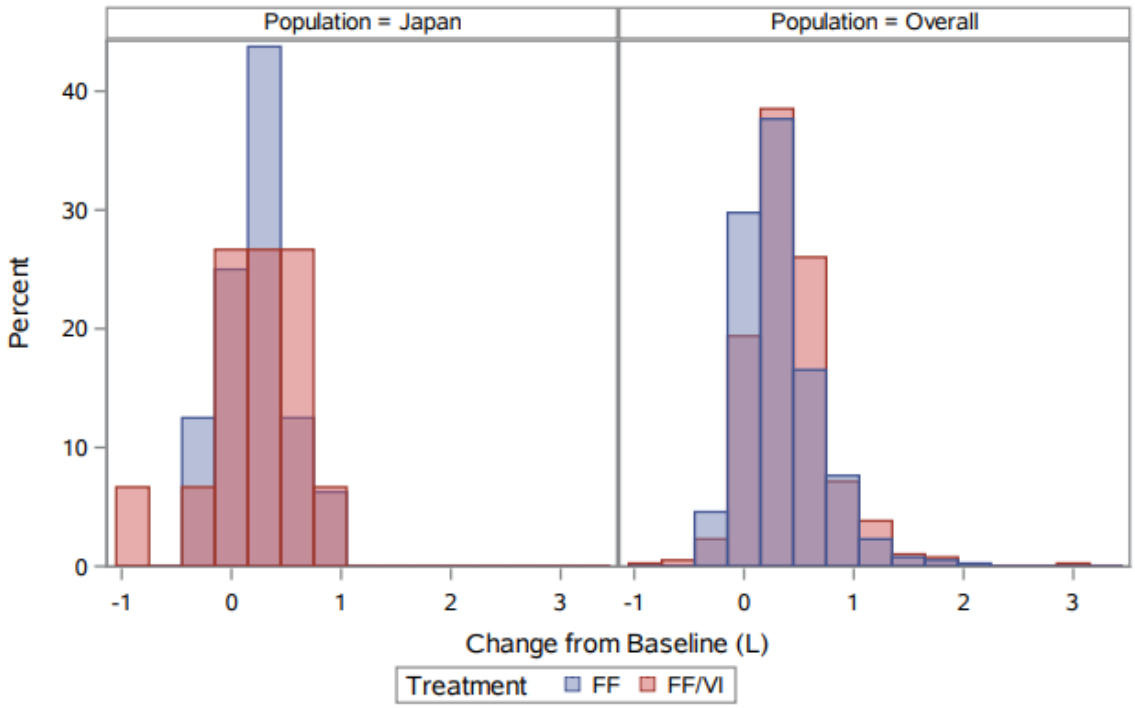


図 2.7.3.3.1 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量のヒストグラム

［HZA107116 試験、Modified ITT 集団、日本人集団 vs 全体集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: efficacy, Figure 40.1

Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat.

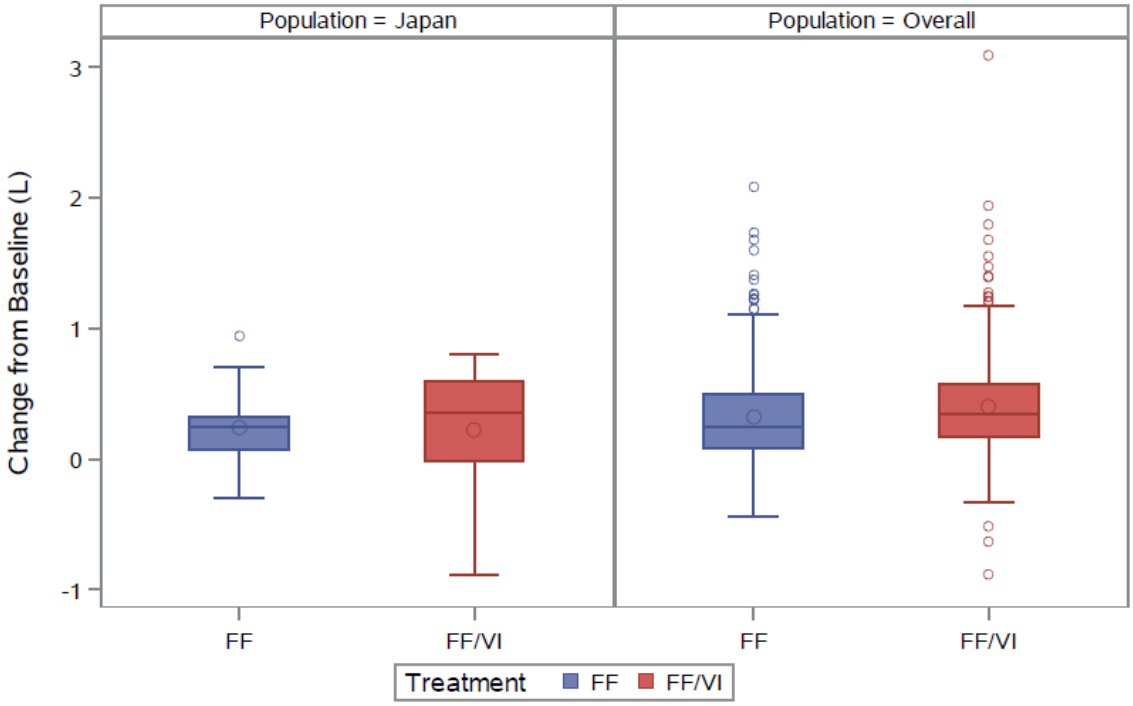


図 2.7.3.3.2 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量の Box plot

［HZA107116 試験、Modified ITT 集団、日本人集団 vs 全体集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: efficacy, Figure 40.2

Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat.

ITT 集団（参考資料）

日本人集団の 12 週時（Visit 6）の FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）の平均値（SD）は、FF/VI 群で 2.041（0.7101）L、FF 群で 1.987（0.7880）L であり FF/VI 群の方がわずかに上回り、これは全体集団と同様の結果であった。

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変化量の平均値（SD）は、FF/VI 群で 0.226（0.4132）L、FF 群で 0.293（0.4122）L であり、両治療群ともにベースラインからの改善が見られたが、FF 群の方が FF/VI 群よりもわずかに高かった（表 2.7.3.3.11）。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 群よりもより大きな改善を示し、これは全体集団と同様の結果であった。

表 2.7.3.3.11 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）
（治験薬投与中及び投与中止後のデータを含む）
［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 6 (Week 12)	FF/VI (N=18)	FF (N=21)
Weighted Mean FEV_1 (L)		
n	17	20
Mean	2.041	1.987
SD	0.7101	0.7880
Median	1.844	1.838
Min.	0.93	0.96
Max.	3.32	4.23
Change from Baseline in Weighted Mean FEV_1 (L)		
n	17	20
Mean	0.226	0.293
SD	0.4132	0.4122
Median	0.357	0.248
Min.	-0.88	-0.29
Max.	0.80	1.52

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: efficacy, Table2.1
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation.

FEV_1 の加重平均値のベースラインからの変化量の平均値と中央値で全体集団との傾向に差異が生じた主な要因として、日本人被験者数（FF/VI 群 18 例、FF 群 21 例）が少なく、また FEV_1 の加重平均値のベースラインからの変化量の分布を示した Box plot より、大きな悪化を示した被験者が FF/VI 群に 1 例、また大きな改善を示した被験者が FF 群に 1 例みられ、これら 2 例のデータが影響を与えた可能性が考えられた（図 2.7.3.3.3）。

また、FEV_1 の加重平均値のベースラインからの変化量の分布を示したヒストグラムでは全体集団と同様の傾向がみられ、全体集団と日本人集団とで大きな差は認められなかった（図 2.7.3.3.4）。

以上のことから、結果の解釈には注意が必要なものの日本人集団の結果は全体集団と大きな違いがないと考えられた。

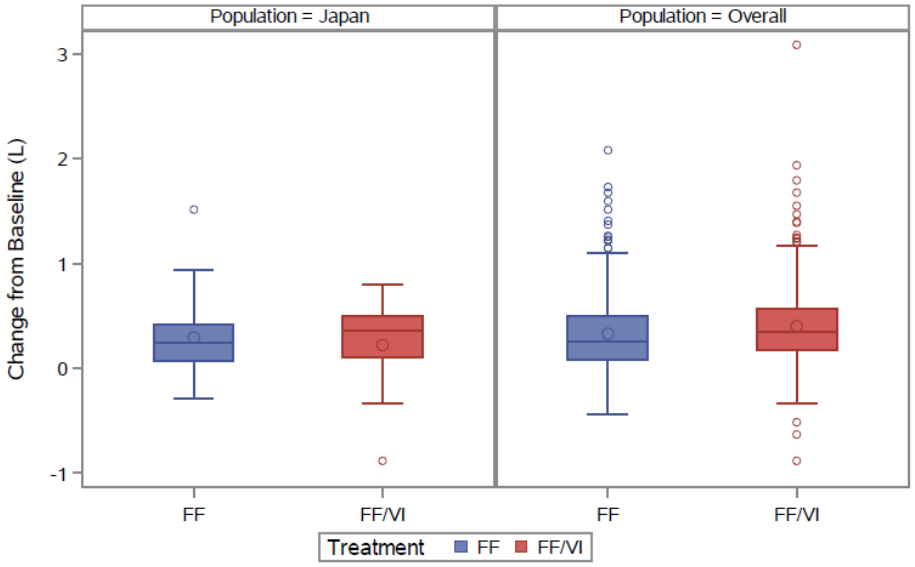


図 2.7.3.3.3 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量の Box plot

［HZA107116 試験、ITT 集団、日本人集団 vs 全体集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: efficacy, Figure 4.2

Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat.

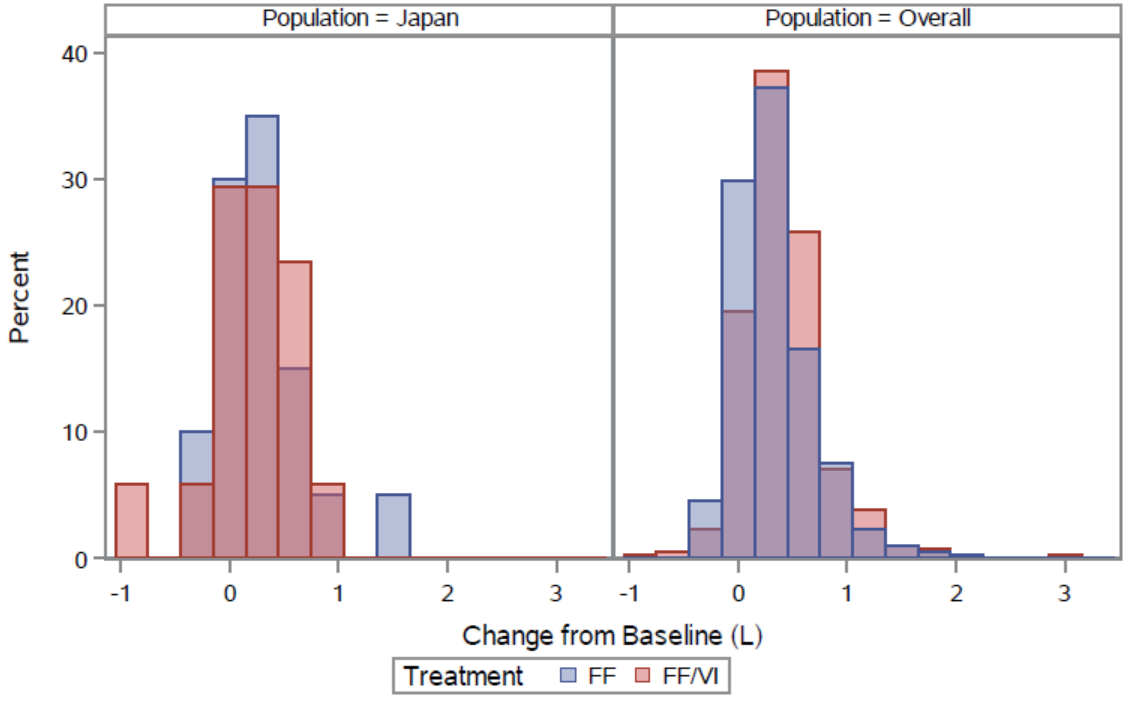


図 2.7.3.3.4 12 週時の FEV1（L）の加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量のヒストグラム

［HZA107116 試験、ITT 集団、日本人集団 vs 全体集団（5～17 歳）］

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: efficacy, Figure 4.1

Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat.

2.7.3.3.3.1.2.1. サブグループ解析（年齢別）

HZA107116 試験で評価した FF/VI の用量は、5～11 歳、12～17 歳で異なるためそれぞれのサブグループにおける日本人集団の結果を以下に記載する。

Modified ITT 集団（評価資料）

5～11 歳の日本人 Modified ITT 集団

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変化量の平均値及び中央値は、日本人集団及び全体集団（5～11 歳）は同様の傾向を示した。しかし、日本人被験者数（FF/VI 群 10 例、FF 群 11 例）が少ないためこれらの結果の解釈には注意が必要である（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.53, Japanese subgroup post hoc analysis: efficacy, Table 20.9）。

12～17 歳の日本人 Modified ITT 集団

HZA107116 試験は 12～17 歳の年齢層を評価するデザインではなかったが、主要評価項目である FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）を FF の用量別に評価するために要約統計量を提示した。しかし、日本人被験者数（FF/VI 群 5 例、FF 群 5 例）が少ないことから結果の解釈には注意が必要である（5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: efficacy, Table 20.17）。

ITT 集団（参考資料）

5～11 歳の日本人 ITT 集団

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変化量の平均値及び中央値は、日本人集団及び全体集団（5～11 歳）は同様の傾向を示した。しかし、日本人被験者数（FF/VI 群 11 例、FF 群 14 例）が少ないためこれらの結果の解釈には注意が必要である（2.7.3.2.1.2.及び 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: efficacy, Table 2.9）。

12～17 歳の日本人 ITT 集団

HZA107116 試験は 12～17 歳の年齢層を評価するデザインではなかったが、主要評価項目である FEV_1 の加重平均値（0～4 時間）を FF の用量別に評価するために要約統計量を提示した。しかし、日本人被験者数（FF/VI 群 7 例、FF 群 7 例）が少ないことから結果の解釈には注意が必要である（5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: efficacy, Table 2.17）。

2.7.3.3.3.2. 用量設定試験

2.7.3.3.3.2.1. HZA106855（FF 単剤投与）

2.7.3.3.3.2.1.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.12 に示す。

日本人集団では、合計 28 例が ITT 集団に含まれた。年齢の平均値は 8.0 歳であり、被験者の過半数は男性（15 例、54%）であった。

日本人集団と全体集団で人口統計学的特性に顕著な差は見られなかった。

表 2.7.3.3.12 人口統計学的特性の要約（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

Demographic	Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)	Total (N=28)
Analysis Age						
Mean	7.6	8.1	8.4	8.5	7.7	8.0
SD	2.37	2.67	1.82	2.12	2.21	2.17
Median	7.0	10.0	9.0	8.5	8.0	8.5
Min.	5	5	6	7	5	5
Max.	10	11	10	10	11	11
5 years	2 (29)	2 (29)	0	0	2 (29)	6 (21)
6 years	1 (14)	1 (14)	1 (20)	0	0	3 (11)
7 years	1 (14)	0	1 (20)	1 (50)	1 (14)	4 (14)
8 years	0	0	0	0	1 (14)	1 (4)
9 years	0	0	1 (20)	0	2 (29)	3 (11)
10 years	3 (43)	3 (43)	2 (40)	1 (50)	0	9 (32)
11 years	0	1 (14)	0	0	1 (14)	2 (7)
Sex						
Female	6 (86)	3 (43)	2 (40)	1 (50)	1 (14)	13 (46)
Male	1 (14)	4 (57)	3 (60)	1 (50)	6 (86)	15 (54)
Height (cm)						
Mean	129.1	123.7	132.2	128.0	124.3	127.0
SD	14.30	15.78	11.43	11.31	12.46	13.05
Median	133.0	132.0	137.0	128.0	123.0	129.5
Min.	114	103	118	120	110	103
Max.	148	142	143	136	145	148
Weight (kg)						
Mean	27.7	23.7	32.8	26.8	26.4	27.2
SD	8.31	5.73	11.45	4.60	6.84	7.90
Median	28.9	27.4	32.1	26.8	25.0	27.4
Min.	18	16	20	24	18	16
Max.	41	30	48	30	38	48

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 5.12

Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; SD = standard deviation.

日本人集団のスクリーニング時及びベースラインにおける肺機能検査の結果を表 2.7.3.3.13 に示す。

スクリーニング時の肺機能検査では、FEV_1 が測定可能であった被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.294 L、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均値は 1.655 L、気道可逆性評価における平均改善割合は 20.78%、気道可逆性評価における平均変化量は 257.1 mL であった。

気管支拡張薬投与前の PEF の平均値は 160.74 L/min、気管支拡張薬投与後の PEF の平均値は 206.66 L/min であり、気管支拡張薬投与前の PEF の気管支拡張薬投与後の PEF に対する割合の平均値は 77.69%であった。

日本人集団と全体集団の間で、気管支拡張薬投与前後の PEF 変化量に顕著な差は認められなかったが、FEV_1 の可逆性（%、変化量ともに）及び気管支拡張薬投与前の PEF が総じ

て日本人集団で低い等、一部の結果に若干の偏りが認められた。これらの偏りは日本人被験者が少ないことが影響している可能性が考えられる。

表 2.7.3.3.13 スクリーニング及びベースラインにおける肺機能検査の結果
（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

		Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)	Total (N=28)
Visit 1 (Screening)							
Pre-bronchodilator PEF (L/min)	n	7	7	5	2	7	28
	Mean	157.63	162.34	192.96	107.70	154.37	160.74
	SD	89.269	79.696	37.963	33.517	50.400	66.455
	Median	133.80	171.60	189.60	107.70	166.20	159.30
	Min.	47.4	48.6	156.0	84.0	63.0	47.4
	Max.	288.6	247.8	243.0	131.4	219.6	288.6
Post-bronchodilator PEF (L/min)	n	7	7	5	2	7	28
	Mean	189.51	226.29	232.68	127.50	208.20	206.66
	SD	100.589	98.953	46.540	36.911	72.826	82.101
	Median	182.40	257.40	216.00	127.50	213.60	198.60
	Min.	67.2	78.6	191.4	101.4	70.8	67.2
	Max.	329.4	331.2	291.0	153.6	312.6	331.2
Percentage of pre- to post-bronchodilator PEF (%)	n	7	7	5	2	7	28
	Mean	81.66	70.06	83.00	83.85	75.80	77.69
	SD	7.473	7.764	2.945	2.051	9.931	8.792
	Median	83.70	67.00	82.40	83.85	70.70	81.20
	Min.	70.5	62.1	80.0	82.4	65.7	62.1
	Max.	89.3	84.4	87.7	85.3	88.9	89.3
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)	n	3	3	3	0	5	14
	Mean	1.160	1.137	1.613	-	1.278	1.294
	SD	0.5021	0.5400	0.5950	-	0.2312	0.4337
	Median	1.310	0.840	1.610	-	1.190	1.250
	Min.	0.60	0.81	1.02	-	1.06	0.60
	Max.	1.57	1.76	2.21	-	1.61	2.21
Post-bronchodilator FEV_1 (L)	n	3	2	4	0	6	15
	Mean	1.510	1.575	1.893	-	1.595	1.655
	SD	0.8454	0.6576	0.5429	-	0.2386	0.4894
	Median	1.480	1.575	1.950	-	1.580	1.710
	Min.	0.68	1.11	1.18	-	1.35	0.68
	Max.	2.37	2.04	2.49	-	1.95	2.49
Percent Reversibility FEV_1 (%)	n	2	1	3	0	5	11
	Mean	13.20	32.80	18.03	-	23.06	20.78
	SD	0.566	-	7.259	-	7.038	7.822
	Median	13.20	32.80	15.10	-	21.70	20.30
	Min.	12.8	32.8	12.7	-	13.4	12.7
	Max.	13.6	32.8	26.3	-	30.4	32.8
Absolute Reversibility FEV_1 (L)	n	2	1	3	0	5	11
	Mean	0.1245	0.2740	0.2860	-	0.2894	0.2571
	SD	0.06152	-	0.13457	-	0.07661	0.10327
	Median	0.1245	0.2740	0.2810	-	0.3130	0.2810
	Min.	0.081	0.274	0.154	-	0.159	0.081
	Max.	0.168	0.274	0.423	-	0.349	0.423
Visit 3 (Day 0)							
Pre-bronchodilator PEF (L/min)	n	7	7	5	2	7	28
	Mean	154.03	183.86	182.52	110.10	166.63	166.59
	SD	84.096	81.262	48.964	30.123	66.919	69.459
	Median	141.00	168.60	177.00	110.10	171.60	159.30
	Min.	40.2	63.0	130.2	88.8	49.8	40.2

		Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)	Total (N=28)
	Max.	268.2	267.6	261.0	131.4	266.4	268.2
Percentage of pre- to post-bronchodilator PEF (%)	n	7	7	5	2	7	28
	Mean	79.76	81.73	78.08	86.20	78.71	80.15
	SD	10.296	8.247	9.522	1.273	9.920	8.874
	Median	82.60	83.20	81.80	86.20	82.90	82.75
	Min.	60.1	65.6	67.8	85.3	62.8	60.1
	Max.	89.9	89.7	89.8	87.1	89.3	89.9
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)	n	5	4	4	1	6	20
	Mean	1.424	1.300	1.553	0.930	1.143	1.316
	SD	0.5639	0.4504	0.5395	-	0.4687	0.4847
	Median	1.610	1.235	1.490	0.930	1.140	1.265
	Min.	0.56	0.89	0.98	0.93	0.44	0.44
	Max.	1.98	1.84	2.25	0.93	1.81	2.25

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 5.20
Abbreviations: BD = twice daily; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; SD = standard deviation.

2.7.3.3.3.2.1.2. 主要評価項目

日本人集団における、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結果を表 2.7.3.3.14、全体集団における結果を表 2.7.3.3.15 に示す。

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は、日本人集団において 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。なお、FF 25 OD 群及び FF 50 OD 群で改善の程度が小さかった要因として、両治療群において他の治療群と比較してベースラインの朝の投与前 PEF 平均値がやや高かった（表 2.7.3.3.13）ことが影響した可能性が考えられた。また、両治療群の%FEV_1 予測値は全体集団と比べて高く、可逆性が小さかったことから、これらの被験者では肺機能の改善する余地が小さかった可能性が考えられた（図 2.7.3.3.5 及び図 2.7.3.3.6）。

表 2.7.3.3.14 治療期間の 1～12 週時における朝の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

AM PEF (L/min), Weeks 1-12	Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)
n	7	7	5	2	7
Raw mean (L/min) (SD)	177.8 (76.76)	225.9 (96.80)	196.0 (62.49)	195.4 (1.56)	210.6 (65.67)
Median	162.3	200.1	226.0	195.4	172.8
Min.	105	127	119	194	156
Max.	287	403	254	196	324
Raw mean change (L/min) (SD)	10.0 (27.42)	6.7 (30.55)	0.6 (11.14)	16.7 (13.48)	43.0 (31.76)
Median	11.4	4.9	2.2	16.7	53.0
Min.	-32	-34	-15	7	1
Max.	51	55	16	26	81

Source: HZA106855 CSR Table 6.6, Table 6.7
Abbreviations: AM = morning; BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; SD = standard deviation.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing AM PEF data.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing AM PEF data in the baseline week prior to randomisation and at least 2 non-missing days after randomisation.

表 2.7.3.3.15 治療期間の 1～12 週時における朝の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量（HZA106855 試験、全体集団）

AM PEF (L/min), Weeks 1-12	Placebo (N=119)	FF 25 OD (N=118)	FF 50 OD (N=120)	FF 100 OD (N=118)	FP 100 BD (N=118)
n	119	117	118	118	117
Raw mean (L/min) (SD)	204.0 (62.28)	225.6 (65.13)	222.5 (58.19)	202.0 (63.40)	204.9 (55.63)
Median	188.9	206.3	222.0	196.7	199.6
Min.	90	106	77	79	104
Max.	354	403	432	383	353
Raw mean change (L/min) (SD)	2.6 (29.38)	18.9 (32.30)	23.2 (35.06)	17.2 (28.62)	19.2 (27.65)
Median	1.3	17.5	15.8	16.2	19.7
Min.	-53	-173	-42	-65	-36
Max.	178	112	167	106	93

Source: HZA106855 CSR Table 6.1, Table 6.2
Abbreviations: AM = morning; BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; SD = standard deviation.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing AM PEF data.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing AM PEF data in the baseline week prior to randomisation and at least 2 non-missing days after randomisation.

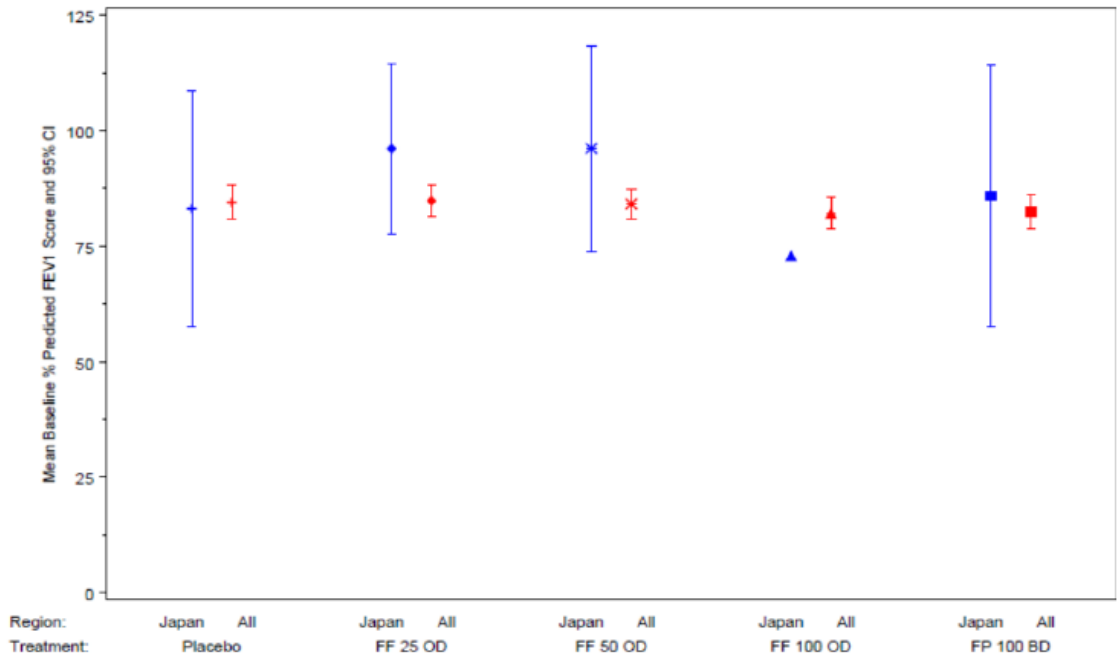


図 2.7.3.3.5 各治療群のベースラインの%FEV1 予測値の平均値
（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Figure 6.604

Abbreviations: BD = twice daily; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; OD = once-daily.

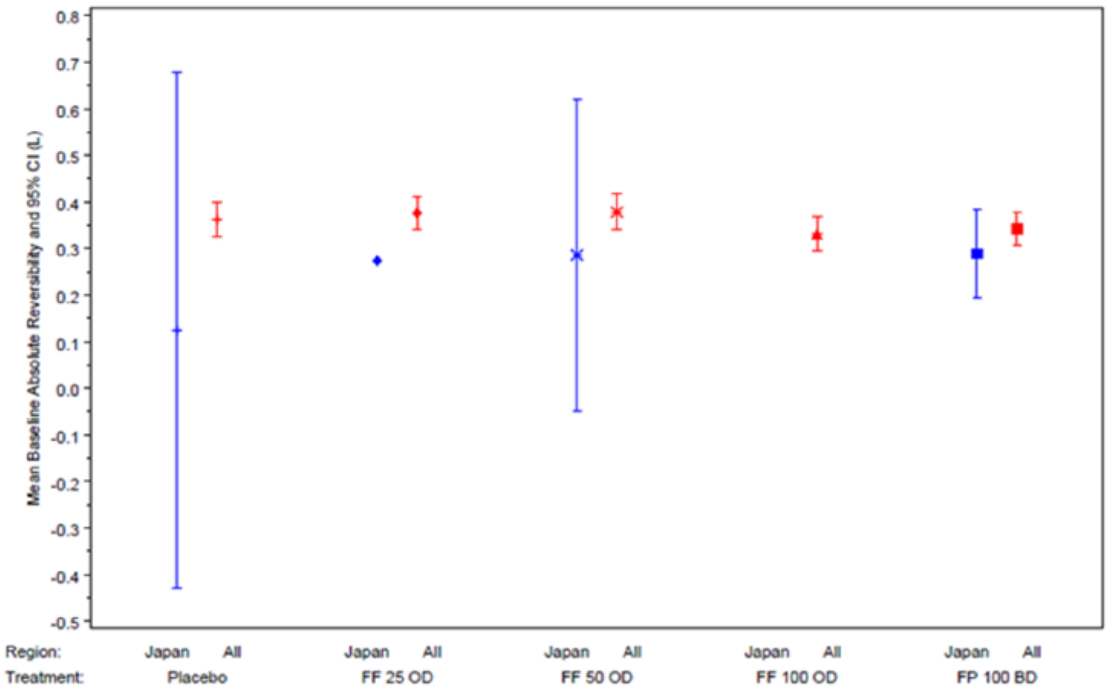


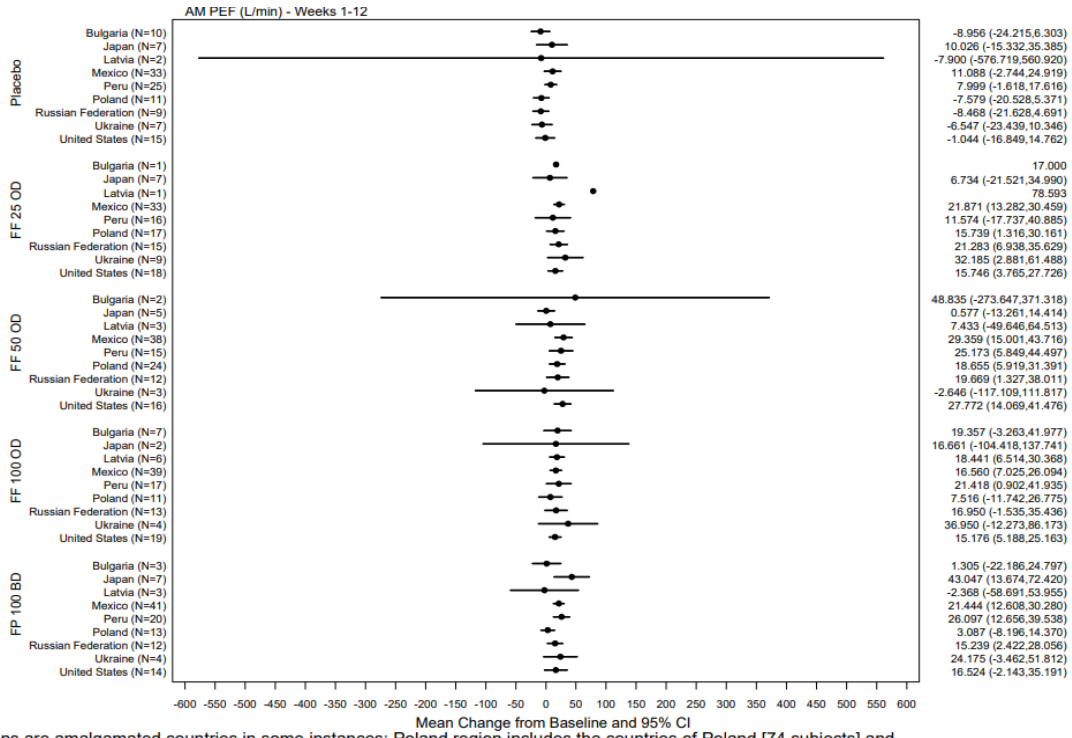
図 2.7.3.3.6 各治療群のベースラインの可逆性（%）
（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Figure 6.605

Abbreviations: BD = twice daily; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; OD = once-daily.

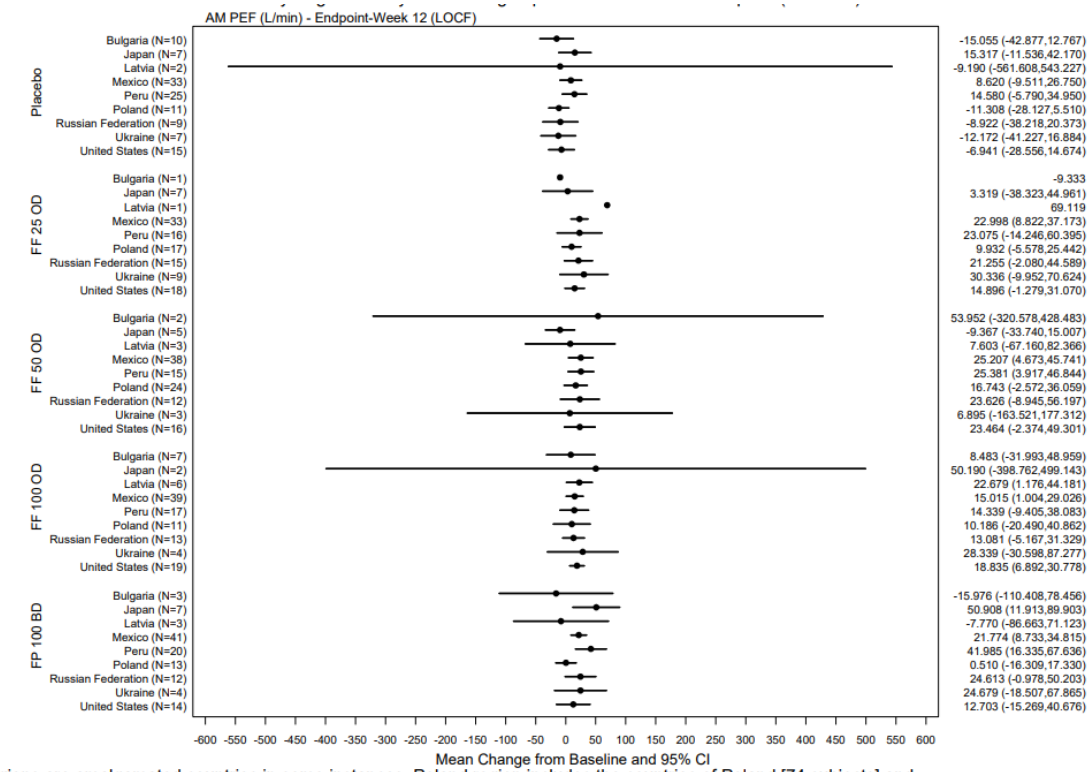
地域及び治療群別に示した朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量［治療期間の 1～12 週時の PEF の平均値及び 12 週時の PEF の平均値（治療期間最終 7 日間、LOCF）］について、全ての地域を通じて一貫した効果のあることが示されている（図 2.7.3.3.7）。夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量でも同様の傾向であった（図 2.7.3.3.8）。

AM PEF (L/min) Week 1-12



Regions are amalgamated countries in some instances: Poland region includes the countries of Poland [74 subjects] and Germany [2 subjects]. Ukraine region includes the countries of Ukraine [24 subjects] and Georgia [3 subjects].
United States region includes the countries of the United States [79 subjects] and Puerto Rico [3 subjects]

AM PEF (L/min) Endpoint Week 12 (LOCF)



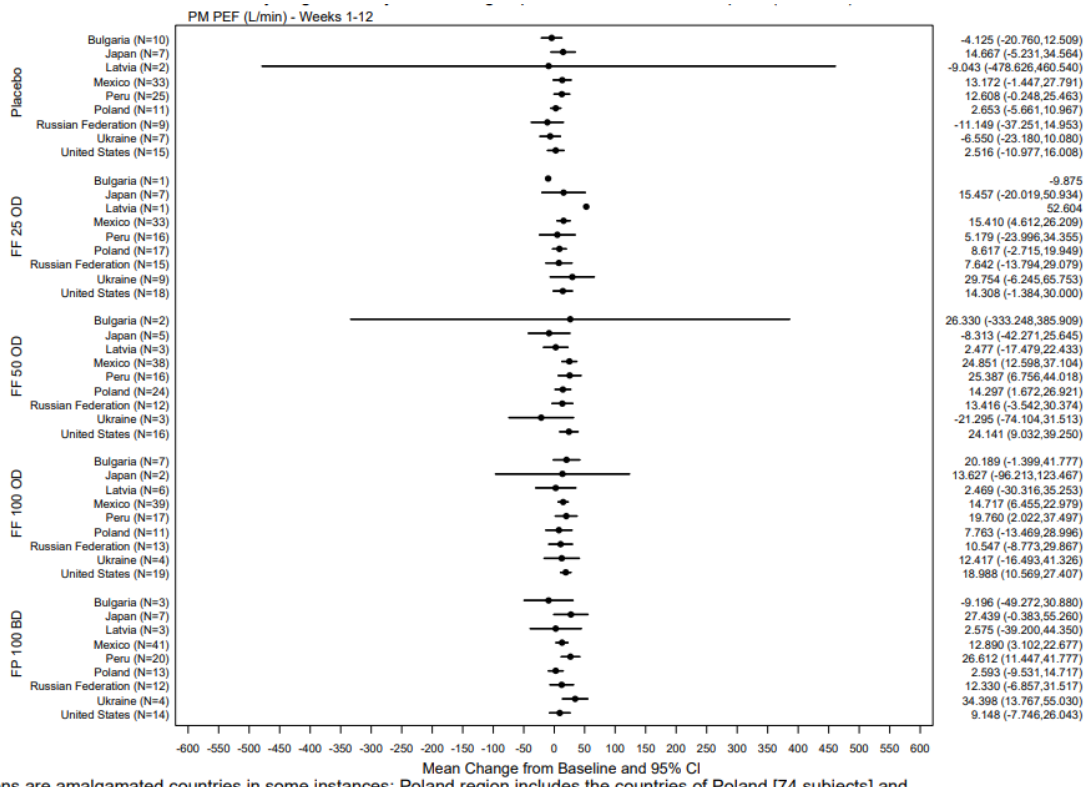
Regions are amalgamated countries in some instances: Poland region includes the countries of Poland [74 subjects] and Germany [2 subjects]. Ukraine region includes the countries of Ukraine [24 subjects] and Georgia [3 subjects].
United States region includes the countries of the United States [79 subjects] and Puerto Rico [3 subjects]

図 2.7.3.3.7 治療期間の 1～12 週時及び 12 週時の朝の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの平均変化量のフォレストプロット（HZA106855 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Figure 6.611

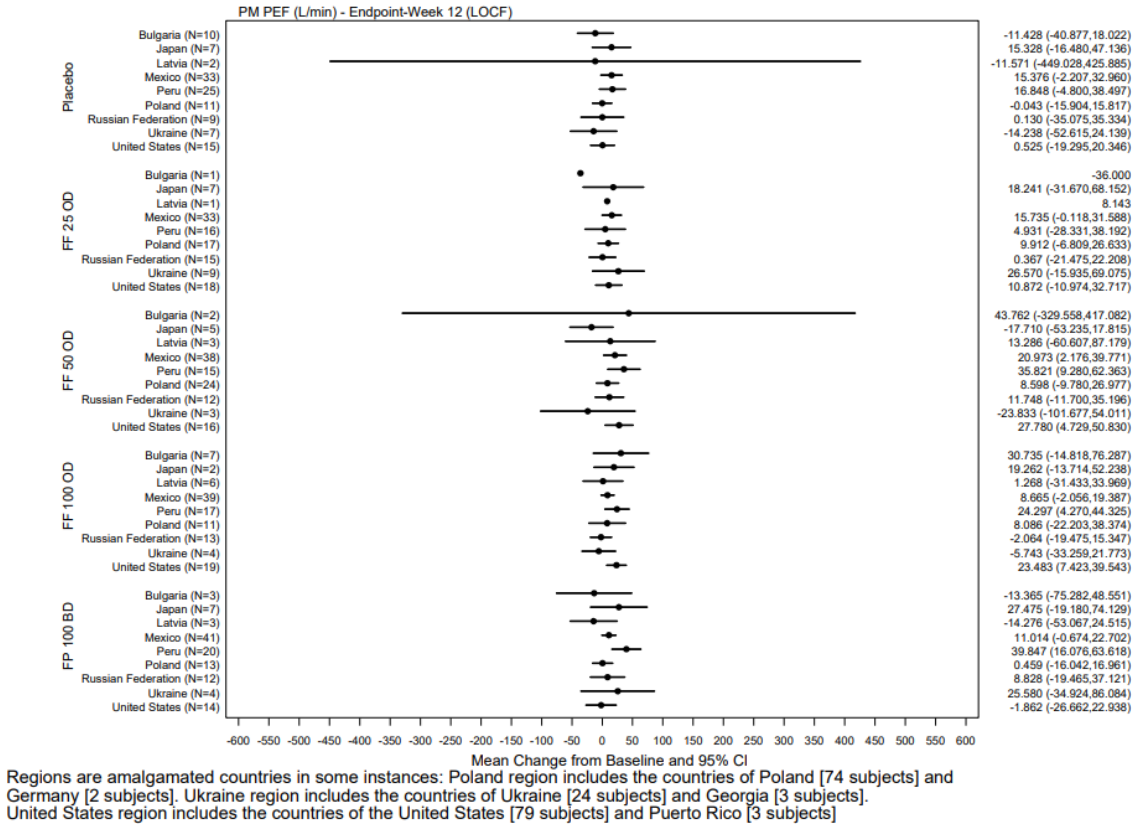
Abbreviations: AM = morning; BD = twice daily; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow.

PM PEF (L/min) Week 1-12



Regions are amalgamated countries in some instances: Poland region includes the countries of Poland [74 subjects] and Germany [2 subjects]. Ukraine region includes the countries of Ukraine [24 subjects] and Georgia [3 subjects].
United States region includes the countries of the United States [79 subjects] and Puerto Rico [3 subjects]

PM PEF (L/min) Endpoint Week 12 (LOCF)



Regions are amalgamated countries in some instances: Poland region includes the countries of Poland [74 subjects] and Germany [2 subjects]. Ukraine region includes the countries of Ukraine [24 subjects] and Georgia [3 subjects]. United States region includes the countries of the United States [79 subjects] and Puerto Rico [3 subjects]

図 2.7.3.3.8 治療期間の 1～12 週時及び 12 週時の夜の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの平均変化量のフォレストプロット（HZA106855 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Figure 6.611

Abbreviations: BD = twice daily; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; PM = evening.

2.7.3.3.3.2.1.3. 副次評価項目

治療期間の 1～12 週時の夜の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量

日本人集団における副次評価項目である治療期間の 1～12 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を表 2.7.3.3.16 に、全体集団における結果を表 2.7.3.3.17 に示す。

治療期間の 1～12 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、日本人集団において FF 50 OD 群で全体集団と比べて低い値を示したものの、日本人集団の各群の夜の投与前 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 2.7.3.3.16 治療期間の 1～12 週時の夜の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

PM PEF (L/min), Weeks 1-12	Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)
n	7	7	5	2	7
Raw mean change (L/min) (SD)	14.7 (21.51)	15.5 (38.36)	-8.3 (27.35)	13.6 (12.23)	27.4 (30.08)
Median	13.8	12.9	-14.6	13.6	27.4
Min.	-19	-14	-41	5	-13
Max.	49	97	29	22	69

Source: HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Table 6.618
Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; PM = evening; SD = standard deviation.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing PM PEF data in the baseline week prior to randomisation and at least 2 non-missing days after randomisation.

表 2.7.3.3.17 治療期間の 1～12 週時の夜の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量（HZA106855 試験、全体集団）

PM PEF (L/min), Weeks 1-12	Placebo (N=119)	FF 25 OD (N=118)	FF 50 OD (N=120)	FF 100 OD (N=118)	FP 100 BD (N=118)
n	119	117	119	118	117
Raw mean (L/min) (SD)	210.0 (62.48)	231.4 (66.50)	230.2 (56.45)	209.0 (63.56)	211.9 (55.10)
Median	200.9	215.8	228.0	202.2	204.5
Min.	103	111	77	94	103
Max.	371	433	442	402	356
Raw mean change (L/min) (SD)	6.0 (31.61)	13.1 (36.36)	18.4 (33.01)	14.6 (26.70)	14.4 (29.60)
Median	4.6	10.9	12.7	14.7	15.8
Min.	-91	-174	-47	-60	-80
Max.	186	116	137	78	125

Source: HZA106855 CSR Table 6.35, Table 6.36
Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; PM = evening; SD = standard deviation.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing PM PEF data.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing PM PEF data in the baseline week prior to randomisation and at least 2 non-missing days after randomisation.

治療期間の 1～12 週時と 12 週時（7 日間平均）の朝及び夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量の比較

治療期間の 1～12 週時及び 12 週時（LOCF）の朝の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.18 に示す。同様に夜の投与前 PEF 平均値については表 2.7.3.3.19 に示す。

表 2.7.3.3.18 治療期間の 1～12 週時及び 12 週時（LOCF）の朝の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

	Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)
AM PEF (L/min), Weeks 1-12					
n	7	7	5	2	7
Raw mean (L/min) (SD)	10.0 (27.42)	6.7 (30.55)	0.6 (11.14)	16.7 (13.48)	43.0 (31.76)
AM PEF (L/min), Endpoint-Week 12 (LOCF)					
n	7	7	5	2	7
Raw mean change (L/min) (SD)	15.3 (29.04)	3.3 (45.03)	-9.4 (19.63)	50.2 (49.97)	50.9 (42.16)

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 6.7

Abbreviations: AM = morning; BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; SD = standard deviation.

表 2.7.3.3.19 治療期間の 1～12 週時及び 12 週時（LOCF）の夜の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

	Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)
PM PEF (L/min), Weeks 1-12					
n	7	7	5	2	7
Raw mean (L/min) (SD)	14.7 (21.51)	15.5 (38.36)	-8.3 (27.35)	13.6 (12.23)	27.4 (30.08)
PM PEF (L/min), Endpoint-Week 12 (LOCF)					
n	7	7	5	2	7
Raw mean change (L/min) (SD)	15.3 (34.39)	18.2 (53.97)	-17.7 (28.61)	19.3 (3.67)	27.5 (50.45)

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Table 6.618

Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; PEF = peak expiratory flow; PM = evening; SD = standard deviation.

日本人集団における上記の副次評価項目の結果は、プラセボを上回る FF の改善が一部の評価項目や治療群で見られなかったものの、全体的には日本人集団における主要評価項目の結果と同様であった。

治療期間の 1～12 週時の 24 時間救済薬未使用期間及び 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量

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 群及び FP 100 BD 群において改善が示された（HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Table 6.620）。

24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量は、FF 25 OD 群、FF 50 OD 群及び FP 群において改善傾向が示され、FF 50 OD 群では最も大きな改善が認められた（HZA106855 Japanese subgroup analysis: efficacy, Table 6.621）。

24 時間救済薬未使用期間及び 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量に改善が認められたことは、喘息患者にとって主要な治療目標の一つである症状のコントロールが達成されていることの重要な指標であると言える。

12 週間の治療期間中の効果不十分による中止例数

効果不十分による中止例数は日本人集団で各群 1～2 例であった。これは全体集団と比較しても大きな違いはみられなかった。

2.7.3.3.3.2.2. HZA106853（FP による基礎治療下における VI の用量設定試験）

2.7.3.3.3.2.2.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.20 に示す。

日本人集団では、合計 20 例が ITT 集団に含まれた。全被験者の年齢の平均値は 8.6 歳で、5～11 歳までの年齢層で大きな偏りはみられなかった。被験者の半数以上が男性（70%）であった。

表 2.7.3.3.20 人口統計学的特性の要約（HZA106853 試験、日本人 ITT 集団）

Demographic	Placebo N=5	VI 6.25 N=5	VI 12.5 N=5	VI 25 N=5	Total N=20
Analysis Age					
Mean	8.6	9.0	8.2	8.6	8.6
SD	2.30	1.58	2.17	1.82	1.85
Median	8.0	9.0	7.0	8.0	8.0
Min.	6	7	6	7	6
Max.	11	11	11	11	11
5 years	0	0	0	0	0
6 years	1 (20)	0	1 (20)	0	2 (10)
7 years	1 (20)	1 (20)	2 (40)	2 (40)	6 (30)
8 years	1 (20)	1 (20)	0	1 (20)	3 (15)
9 years	0	1 (20)	0	0	1 (5)
10 years	0	1 (20)	1 (20)	1 (20)	3 (15)
11 years	2 (40)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	5 (25)
Sex					
Female	2 (40)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	6 (30)
Male	3 (60)	4 (80)	4 (80)	3 (60)	14 (70)
Height (cm)					
Mean	128.0	130.8	130.0	132.2	130.3
SD	13.17	11.76	12.10	14.72	12.02
Median	124.0	129.0	137.0	137.0	129.0
Min.	113	122	114	114	113
Max.	145	151	140	151	151
Weight (kg)					
Mean	26.7	27.8	28.6	30.9	28.5
SD	8.42	6.00	7.50	11.15	7.94
Median	23.0	25.1	32.0	29.0	27.1
Min.	17	23	19	18	17
Max.	38	38	35	48	48

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR Table 5.12
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; SD = standard deviation; VI = vilanterol.

日本人集団でのベースラインにおける肺機能検査の結果を表 2.7.3.3.21 に示す。

スクリーニング時の肺機能検査では、気管支拡張薬投与前の PEF の平均値は日本人集団の合計で 171.51 L/min、気管支拡張薬投与後の PEF の平均値は 224.40 L/min であり、気管支

拡張薬投与前の PEF の気管支拡張薬投与後の PEF に対する割合の平均値は 75.75%であった。スクリーニング時に FEV_1 を測定可能であった被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 平均値は合計で 1.404 L、気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は 1.629 L、気道可逆性評価における平均改善割合は 19.11%、気道可逆性評価における平均改善量は 255.1 mL であった。いずれも全体集団の結果と大きな差はみられなかった。

表 2.7.3.3.21 ベースラインにおける肺機能検査の結果
（HZA106853 試験、日本人 ITT 集団）

		Placebo N=5	VI 6.25 N=5	VI 12.5 N=5	VI 25 N=5	Total N=20
Visit 1 Pre-bronchodilator PEF (L/min)						
Japan	n	5	5	5	5	20
	Mean (SD)	128.04 (59.956)	184.44 (35.919)	168.72 (50.461)	204.84 (65.375)	171.51 (57.445)
Visit 1 Post-bronchodilator PEF (L/min)						
Japan	n	5	5	5	5	20
	Mean (SD)	187.80 (57.797)	219.48 (47.033)	229.08 (39.462)	261.24 (69.019)	224.40 (56.758)
Visit 1 Percentage of pre- to post-bronchodilator PEF (%)						
Japan	n	5	5	5	5	20
	Mean (SD)	67.14 (16.257)	84.48 (5.693)	73.44 (16.316)	77.94 (8.621)	75.75 (13.281)
Visit 1 Pre-bronchodilator FEV_1 (L)						
Japan	n	2	2	3	3	10
	Mean (SD)	1.115 (0.2333)	1.410 (0.1556)	1.397 (0.2421)	1.600 (0.6669)	1.404 (0.3898)
Visit 1 Post-bronchodilator FEV_1 (L)						
Japan	n	2	4	4	5	15
	Mean (SD)	1.390 (0.0707)	1.493 (0.1803)	1.605 (0.3064)	1.852 (0.6730)	1.629 (0.4339)
Visit 1 Percent Reversibility FEV_1 (%)						
Japan	n	2	2	2	3	9
	Mean (SD)	27.30 (20.930)	10.35 (11.384)	3.95 (3.182)	29.60 (15.322)	19.11 (16.297)
Visit 1 Absolute Reversibility FEV_1 (L)						
Japan	n	2	2	2	3	9
	Mean (SD)	0.2790 (0.16829)	0.1370 (0.14425)	0.0600 (0.04667)	0.4480 (0.19168)	0.2551 (0.20664)
Visit 3 Pre-bronchodilator PEF (L/min)						
Japan	n	5	5	5	5	20
	Mean (SD)	116.52 (38.737)	169.92 (57.911)	186.48 (37.106)	188.52 (54.731)	165.36 (53.237)
Visit 3 Percentage of pre- to post-bronchodilator PEF (%)						
Japan	n	5	5	5	5	20
	Mean (SD)	61.68 (5.699)	75.82 (14.117)	81.32 (6.624)	72.72 (11.836)	72.89 (11.898)
Visit 3 Pre-bronchodilator FEV_1 (L)						
Japan	n	1	1	2	5	9
	Mean (SD)	0.920 (-)	1.420 (-)	1.215 (0.1061)	1.438 (0.3942)	1.329 (0.3342)

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR Table 5.19
Abbreviations: FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; SD = standard deviation; VI = vilanterol.

2.7.3.3.3.2.2.2. 主要評価項目

日本人集団での治療期間の 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を表 2.7.3.3.22 に示す。

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。

表 2.7.3.3.22 治療期間の 1～4 週時の夜の投与前 PEF 平均値（L/min）のベースラインからの変化量（HZA106853 試験、日本人 ITT 集団）

	Placebo N=5	VI 6.25 N=5	VI 12.5 N=5	VI 25 N=5
PM PEF (L/min), Weeks 1-4				
n	5	5	5	5
Mean	251.7	265.4	232.9	250.1
SD	40.65	48.00	60.95	69.47
Median	233.4	274.0	243.2	236.2
Min.	204	198	142	174
Max.	301	318	300	361
Change from Baseline in PM PEF (L/min), Weeks 1-4				
n	5	5	5	5
Mean	3.2	28.0	-19.1	13.2
SD	12.87	42.17	19.88	14.66
Median	-0.8	7.4	-23.4	20.8
Min.	-12	-12	-39	-6
Max.	22	79	7	26

Source: 5.3.5.1, HZA106853 Japan subgroup analysis: efficacy, Table 6.1, Table 6. 2
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; PEF = peak expiratory flow; PM = evening; SD = standard deviation; VI = vilanterol.
Note: The timepoint derivations require at least 2 days of non-missing PM PEF data in the baseline week prior to randomisation and at least 2 non-missing days after randomisation.

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 2.7.3.4.1.及び 2.7.3.4.2.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 2.7.3.4.3.に、日本人患者における用法・用量の設定根拠を 2.7.3.4.4.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。

2.7.3.4.1. 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、FF 50 μg の有効性については、FFA115283 試験及び FFA115285 試験で再現性が認められなかった。一方で、12 歳以上の喘息患者が組み入れられた FFA112059 試験及び HZA106827 試験では、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）。したがって、FF 100 μg が最小有効用量であると判断された。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

FF は、現時点では成人喘息患者に対する単独療法及び FF/VI の併用療法のいずれにおいても 100 μg が最小の承認用量である。また、海外（米国）においては、青年期喘息患者に対する単独療法においても 100 μg が最小の承認用量である。一般的に、小児に対して承認されている ICS の開始用量は成人及び青年期患者より低いため、5～11 歳の小児に対する臨床開発プログラムでは、評価を行う FF の最高用量を 100 μg とした。

5～11 歳の小児喘息患者を対象に、100 μg 及びより低用量の 50 並びに 25 μg の 3 つの用量の有効性及び安全性を評価した HZA106855 試験において、FF の 3 用量群（FF 25 OD 群、FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群）のいずれにおいても、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のベースラインからの変化量では、FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群ではプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められたが、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は、プラセボ群（29%）と比較してすべての 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（2.7.4.2.1.1.2.1.）。加えて、尿中コルチゾール排泄量について、FF 投与に関連した明らかな変化又は用量反応性はみられなかった（2.7.4.4.2.2.）。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。

2.7.3.4.2. VI 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 VI の用量設定試験（B2C109575 試験）の結果から VI 25 μg が第 III 相試験のための至適用量として選択された。主要評価項目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に

おいて、VI の高用量 3 群（12.5、25 及び 50 μg）でプラセボに対し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, レルベア初回申請時添付資料 2.5.4.1.1）。B2C109575 試験においては、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も検討され、VI 25 μg は FEV_1 トラフ値への予測最大効果の 61%が得られるのに対して、12.5 μg は予測最大効果の 44%に留まることが予測された（1.13.1.3.1 の 2.7.2.2.3.2.1.）。この結果は、成人及び青年期喘息患者に対する VI 25 μg の妥当性を裏付けるものであった。

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、安全性の観点からも、FF/VI 100/25 μg の安全性プロファイルは ICS／長時間作用型 β_2 刺激薬（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 のベースラインからの変化量で、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のベースラインからの変化量において、VI 25 群（23.1%）でプラセボ群（14.4%）、VI 6.25 群（12.2%）及び VI 12.5 群（15.8%）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のベースラインからの変化量において、VI 25 群（19.7%）及び VI 12.5 群（18.3%）でプラセボ群（9.9%）及び VI 6.25 群（10.1%）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［救済薬未使用期間：8.4%～15.6%、無症状期間：7.7%～14.7%（ベースラインからの変化量）］の下限値を上回る結果であった。

HZA106853 試験では、いずれの肺機能検査の評価項目においても VI 群（6.25、12.5 及び 25 μg）の間で明らかな用量反応性は認められなかったものの、成人及び青年期喘息患者においては、前述の通り、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が確立されている（1.13.1.3.1 の 2.7.2.2.3.2）。

また、安全性の観点では、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（22%）と比較してすべての 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（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。

2.7.3.4.3. 海外における FF/VI の推奨用法・用量

FF 及び VI それぞれの用量の検討を基に、12～17 歳の小児喘息患者における FF/VI の用量として 100/25 μg を、また 5～11 歳の小児喘息患者における FF/VI の用量として 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、有効性については、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、安全性については、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.）の結果からは、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。

2.7.3.4.4. 日本人の小児喘息患者における FF/VI の推奨用法・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。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

FF/VI の小児患者に対する臨床開発プログラムでは、効果の持続性及び耐薬性については検討しなかった。効果の持続性については、成人及び青年期患者に対する臨床開発プログラムにおいて評価されており、HZA106837 試験では FEV_1 を測定項目として FF/VI 100/25 μg

及び FF 100 µg が最長 76 週間投与され、タキフィラキシーの発現は認められなかった。また、HZA106827 試験では、PEF を含む電子患者日記に記録する項目を継続して治験薬投与終了 2 週間後まで評価したが、FF/VI 100/25 µg 投与終了後に反跳現象（肺機能の悪化）は認められなかった（1.13.1.3.3 の 2.7.3.5.）。

2.7.3.6. 付録

表 2.7.3.6.1 臨床的有効性及び安全性評価試験の要約

Protocol No.	No. Study Centers Location(s)	Study Start; Enrollments Status and Date; Total Enrollment /Target Enrollment	Study Objectives	Study Design	Diagnosis; Key Inclusion Criteria	Treatment Details (Drug; Dose; Form; Route; Frequency; Duration)	No. of Participants by Group Entered/ Completed	Gender M/F; Mean Age (Range)	Primary Endpoint(s)
HZA106855	73 in US, Japan, Poland, Russian Federation, Mexico, Peru, Ukraine, Bulgaria, Latvia, Georgia, Germany, and Puerto Rico	28Mar2012 - 24Sep2014; 596 participants randomized/ 575 participants planned (ITT: 593)	To evaluate the dose-response, efficacy, and safety of 3 doses of FF inhalation powder administered OD in the PM to children 5 to 11 years old with persistent uncontrolled asthma over a 12-week treatment period	Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, placebo- and active-controlled, stratified	Uncontrolled asthmatic participants, 5 – 11 years old (inclusive) currently treated with SABA alone or SABA plus LTRA or SABA plus low-dose ICS	FF 100 mcg OD, FF 50 mcg OD, FF 25 mcg OD, FP 100 mcg BD, or placebo for 12 weeks	FF 100 mcg OD: 118/85 FF 50 mcg OD: 120/87 FF 25 mcg OD: 118/94 FP 100 mcg BD: 118/89 Placebo: 119/66	370/223; 8.0 (5-11) years	Change from baseline in AM PEF (L/min) Weeks 1-12
HZA106853	73 in US, Argentina, Japan, Germany, Peru, Poland, Chile, Mexico, Ukraine, Philippines, Slovakia, Georgia, Puerto Rico,	04Apr2-12-28Apr2014; 463 participants randomized/ 460 participants planned (ITT: 456)	To evaluate the dose-response, efficacy, and safety of 3 doses of VI inhalation powder administered OD in the PM in children 5 to 11 years old with persistent uncontrolled asthma over a 4-week treatment period	Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled	Uncontrolled asthmatic males and females 5-11 years old, receiving stable dose of SABA plus low-dose ICS with PEF ≥50% to ≤90%	Placebo VI 6.25 mcg, VI 12.5 mcg, or VI 25 mcg Open-label FP 100 mcg for 4 weeks	Placebo: 115/93 VI 6.25 mcg: 114/93 VI 12.5 mcg: 113/99 VI 25 mcg: 114/90	276/180; 7.9 (5-11) years	Change from baseline in AM PEF (L/min) Weeks 1-4

Protocol No.	No. Study Centers Location(s)	Study Start; Enrollments Status and Date; Total Enrollment /Target Enrollment	Study Objectives	Study Design	Diagnosis; Key Inclusion Criteria	Treatment Details (Drug; Dose; Form; Route; Frequency; Duration)	No. of Participants by Group Entered/ Completed	Gender M/F; Mean Age (Range)	Primary Endpoint(s)
	and South Africa								
HZA107112	1 in Denmark	07Sep2015-21Dec2015; 60 participants randomized/ 60 participants planned (ITT: 60)	Primary: To evaluate the effect of 2 weeks treatment with inhaled FF versus placebo OD on short-term lower leg growth using a knemometer Secondary: To assess the safety of 50 mcg inhaled FF	Single-center, randomized, double-blind, 2-way crossover, placebo-controlled	Asthmatic participants 5 – 11 years old (inclusive), FEV1 ≥80% currently treated with SABA PRN and/or regular non-ICS controller medications and/or previously treated with ICS - no ICS use within 2 weeks	FF 50 mcg / placebo for 2 weeks	FF 50 mcg /placebo: 60/58	36/24; 8.7 (5-11) years	Mean growth rate (mm/week) in lower leg growth
HZA107118	16 in South Africa and US	09Oct2015-21Jun2016; 111 participants randomized/ 143 participants planned (ITT: 111)	Primary: To compare the effects of 6-week treatment with OD FF inhalation powder on the HPA axis of children 5-11 years old with placebo Secondary: To assess the safety and tolerability of 6-week treatment with OD FF inhalation powder in children 5-11 years old and to	Multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled on a background of montelukast	Controlled asthmatic participants 5-11 years old (inclusive) currently treated with SABA alone or SABA plus non-ICS	Placebo + montelukast FF 50 mcg + montelukast for 6 weeks	Placebo + montelukast: 55/53 FF 50 mcg OD + montelukast: 56/54	61/50; 8.4 (5-11) years	Change from baseline (expressed as a ratio) in 0-24 hours weighted mean serum, cortisol at the end of the 6-week

Protocol No.	No. Study Centers Location(s)	Study Start; Enrollments Status and Date; Total Enrollment /Target Enrollment	Study Objectives	Study Design	Diagnosis; Key Inclusion Criteria	Treatment Details (Drug; Dose; Form; Route; Frequency; Duration)	No. of Participants by Group Entered/ Completed	Gender M/F; Mean Age (Range)	Primary Endpoint(s)
			determine the systemic exposure to FF after 6 weeks of OD treatment						treatment period
HZA114971	67 in Argentina, Poland, Romania, Russian Federation, South Africa, and US	20Oct2016-04Jun2021 477 participants randomized/ 450 randomized participants planned (ITT: 477)	Primary: To evaluate the magnitude of effect (with a level of precision) of inhaled FF 50 mcg versus inhaled placebo OD on growth velocity in prepubertal children over 1 year of treatment Secondary: To assess the safety of inhaled FF 50 mcg OD Other: To assess the effect of inhaled FF 50 mcg OD on efficacy endpoints, used as a measure of compliance to help identify nonadherence and/or poorly controlled asthma	Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group	Asthmatic prepubertal (Tanner stage 1) participants, 5 to <8 years old (girls) or 5 to <9 years old (boys) Documented history of asthma, and pre-bronchodilatory FEV1 of ≥60%	FF 50 mcg / placebo for 52 weeks	Placebo: 239/196 FF 50 mcg: 238/205	299/178; 6.2 (4-9) years	Growth velocity (cm/yr) over the double-blind treatment period, as determined by stadiometry

Protocol No.	No. Study Centers Location(s)	Study Start; Enrollments Status and Date; Total Enrollment /Target Enrollment	Study Objectives	Study Design	Diagnosis; Key Inclusion Criteria	Treatment Details (Drug; Dose; Form; Route; Frequency; Duration)	No. of Participants by Group Entered/ Completed	Gender M/F; Mean Age (Range)	Primary Endpoint(s)
HZA107116	228 in Bulgaria, Hungary, Lithuania, Mexico, Italy, South Africa, Russian Federation, Argentina, US, Canada, Poland, Spain, Germany, Romania, and Japan	20 Oct 2017-21 Mar 2022 906 participants randomized/ 870 randomized participants planned (ITT: 902)	To compare the efficacy of once daily FF/VI with once daily FF in participants with asthma	Multicenter randomized, double-blind, parallel-group, stratified	Uncontrolled asthmatic males or females (cACT/ACT score ≤19), 5 to 17 years old, FEV1 >50% to ≤100%, reversibility ≥12% in FEV1 within 15 to 40 minutes following 2 to 4 inhalations of albuterol/salbutamol inhalation aerosol, receiving stable asthma therapy	5 to 11 years old: FF/VI 50/25 mcg / FF 50 mcg 12 to 17 years old: FF/VI 100/25 mcg, FF 100 mcg, FP 100 mcg in run-in period for 24 weeks	FF/VI: 454/433 FF: 448/431	546/356; 10.0 (5 to 17 years old)	Weighted mean FEV1 (0 to 4 hours)

ACT = Asthma Control Test; BD = twice daily; cACT = Childhood Asthma Control Test; F = female; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; F = fluticasone propionate; FF = fluticasone furoate; ICS = inhaled corticosteroid; ITT = intent-to-treat; LTRA = leukotriene receptor antagonist; M = male; PEF = peak exploratory flow; PRN = as needed; SABA = short-acting beta-agonist; US = United States; VI = vilanterol

Note: HZA107116 試験の Modified ITT 集団の被験者数は以下の通りであった。
No. of Participants by Group Entered/Completed: FF/VI 451/431, FF 443/426
Gender M/F; Mean Age (Range): 543/351; 9.9 (5 to 17 years old)

表 2.7.3.6.2　有効性評価試験の結果

Study	Treatment Arm	No. Enrolled/ Completed	Primary Endpoint	LS Mean Change (SE); p-value	Secondary Endpoints	Other Comments
HZA107116	FF/VI (100/25 mcg or 50/25 mcg), FF (100 mcg or 50 mcg)	FF/VI: 454/433 FF: 448/431	Weighted mean FEV1 (0 to 4 hours).	FF/VI: 0.406 (0.0165); <0.001 FF: 0.323 (0.0164)	Rescue and symptom free 24-hour periods, AM FEV1, AM PEF, ACQ, incidence of exacerbations, PM PEF	FF/VI was more efficacious than FF in the 5 to 17 years old population based on weighted mean (0 to 4 hours) FEV1 after 12 weeks of treatment
HZA106855	Placebo, FF 25 mcg OD, FF 50 mcg OD, FF 100 mcg OD, FP 100 mcg BD	Placebo: 119/66 FF 25 mcg OD: 118/94 FF 50 mcg OD: 120/87 FF 100 mcg OD: 118/85 FP 100 mcg BD: 118/89	Change from baseline in AM PEF (L/min) Weeks 1-12	Placebo: 3.3 (2.63); NA FF 50 OD + FF 100 OD: 19.3; <0.001 FF 25 OD: 21.9 (2.66); <0.001 FF 50 OD: 22.8 (2.65); <0.001 FF 100 OD: 15.8 (2.64); <0.001 FP 100 BD: 17.3 (2.64); <0.001	PM PEF, FEV1, rescue-free and symptom free 24-hour periods, withdrawals due to lack of efficacy	Overall, a positive treatment effect on lung function, as assessed by PEF, was demonstrated for all doses of FF.
HZA106853	Placebo, VI 6.25 mcg, VI 12.5 mcg, VI 25 mcg	Placebo: 115/93 VI 6.25 mcg: 114/93 VI 12.5 mcg: 113/99 VI 25 mcg: 114/90	Change from baseline in AM PEF (L/min) Weeks 1-4	Placebo: 4.5 (2.53) VI 6.25 mcg: 10.0 (2.53); 0.127 VI 12.5 mcg: 11.0 (2.54); 0.073 VI 25 mcg: 8.9 (2.56); 0.227	Trough FEV1, rescue-free and symptom-free 24-hour periods, AM and PM PEF	VI treatment did not show a statistically significant improvement compared with placebo at any of the doses investigated for the primary endpoint of PM PEF and no dose-response was apparent

AM = morning; BD = twice daily; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FP = fluticasone propionate; F = fluticasone furoate; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; OD = once daily; PEF = peak exploratory flow; PM = evening; SE = standard error; VI = vilanterol
Note: HZA107116 試験の Modified ITT 集団の被験者数は以下の通りであった。

No. Enrolled/ Completed FF/VI: 451/431, FF: 443/426
LS Mean Change (SE); p value: FF/VI: 0.407 (0.0164); <0.001, FF: 0.321 (0.0164)