2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
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
CDC	米国疾病予防管理センター
CI	信頼区間
COPD	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CSR	総括報告書
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
ICH	医薬品規制調和国際会議
ICS	吸入ステロイド薬
ITT 集団	Intent-to-Treat 集団
LABA	長時間作用型 β_2 刺激薬
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
OD	1 日 1 回
PBRER	定期的安全性調査報告
PCI	臨床的に重要と考えられる基準
PD	薬力学
PEF	最大呼気流量
PK	薬物動態
PT	基本語
QTcF	Fridericia 式により補正した QT 間隔
SABA	短時間作用型 β_2 刺激薬
SC 集団	血清コルチゾール集団
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SOC	器官別大分類
UC 集団	尿中コルチゾール集団
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1. 背景

本剤は、吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）と長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の配合剤（以下、FF/VI）であり、ドライパウダー吸入器を用いて 1 日 1 回吸入投与する。FF/VI は、本邦ではレルベアエリプタとして、成人（15 歳以上）を対象とした気管支喘息（以下、喘息）の治療薬として 2013 年 9 月に 100/25 μg 及び 200/25 μg が承認されている。また成人を対象にした慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として 2016 年 12 月に 100/25 μg が承認されている。今般、小児の喘息を対象に、12 歳以上 15 歳未満の患者に対し FF/VI 100/25 μg、5 歳以上 12 歳未満の患者に対し 50/25 μg の承認申請を行う。

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

2.7.4.1.1.2. 臨床薬理試験

FF 及び VI を単剤投与又は併用投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の特性を明らかにするために広範な臨床薬理試験が実施された。成人及び 12～17 歳の青年期喘息患者における 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（1.13.1.3.1. レルベア初回申請時添付資料及び 1.13.1.3.3. アニュイティ初回申請時添付資料）。5～11 歳の小児喘息患者における臨床薬理データの要約を 2.7.2.に記載した。

2.7.4.1.1.3. 関連する非臨床試験

FF 及び VI を単剤投与又は併用投与したときの薬理作用、PK 及び毒性については、非臨床試験においてその特性が明らかにされており、レルベア初回申請時に提出した資料にて報告している（1.13.1.3.1.）。

2.7.4.1.1.4. FF 及び／又は VI の安全性を評価した臨床試験の概要

FF/VI の小児喘息患者に対する適応を取得するための臨床開発プログラムには、9 本の臨床試験を含めた。安全性の評価に用いたこれらの 9 試験及びその対象集団の要約を表 2.7.4.1.1 に示した。

本 2.7.4.では、FF/VI を評価した HZA107116 試験の結果を中心に記述した。HZA107116 試験は、5～17 歳の喘息患者を対象として、FF/VI の 1 日 1 回投与を FF の 1 日 1 回投与と比較した、第 III 相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験であった。HZA107116 試験は 5

～11 歳の小児患者と 12～17 歳の青年期患者の両集団を対象としたことから、本申請に係る対象患者集団での FF/VI 1 日 1 回投与の安全性を裏付ける結果が得られた。また、本 2.7.4.には FF 及び VI の用量設定試験（それぞれ、HZA106855 試験及び HZA106853 試験）の安全性の結果も記述した。その他、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）機能に及ぼす FF の影響を評価した試験（HZA107118 試験）、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（それぞれ、HZA107112 試験及び HZA114971 試験）、臨床薬理試験 3 試験（HZA112777 試験、HZA102942 試験及び HZA112776 試験）の安全性の結果を含めた。

本 2.7.4.ではこれ以降、治療群名は用量の単位（μg）を省略して表記した（例：FF 50 群）。

表 2.7.4.1.1 FF 及び／又は VI の安全性を評価した臨床試験（HZA107116 試験及びその他の試験）

Study number (status)	Study design	Study population	Treatment period duration	Treatments	Participants by treatment
Phase 2					
HZA102942 Completed	Randomized, double-blind, 2-way crossover study of PK/PD and safety and tolerability	Children 5 to 11 years old with persistent asthma	14 days	FF 100 mcg OD	N=26
				Placebo	N=25
HZA106855 Completed	Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, placebo- and active-controlled study of dose-range, efficacy and safety, and PK and PD	Children 5 to 11 years old with persistent asthma	12 weeks	FF 25 mcg OD	N=118
				FF 50 mcg OD	N=120
				FF 100 mcg OD	N=118
				FP 100 mcg BD	N=118
				Placebo	N=119
HZA112776 Completed	Randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat dose, 2-session crossover study of PK/PD and safety and tolerability	Children 5 to 11 years old with persistent asthma	7 days	VI 25 mcg OD [b]	N=27
				Placebo [b]	N=26
HZA106853 Completed	Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of dose-response, efficacy, and safety	Children 5 to 11 years old with persistent asthma	4 weeks	VI 6.25 mcg OD + FP 100 BD	N=114
				VI 12.5 mcg OD + FP 100 BD	N=113
				VI 25 mcg OD + FP 100 BD	N=114
				Placebo + FP 100 BD	N=115
HZA112777 Completed	A randomized, double-blind, repeat-dose, 2-period crossover, age-staggered of PK/PD and safety and tolerability	Children 5 to 11 years old with persistent asthma	14 days	FF/VI 100/25 mcg OD	N=25
				FF 100 mcg OD	N=25

Phase 3					
HZA107116 Completed	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study	Children 5 to 17 years old with persistent asthma	24 weeks	FF 50 mcg OD	N=448 [a]
				FF 100 mcg OD	
				FF/VI 50/25 mcg OD	N=454 [a]
				FF/VI 100/25 mcg OD	
HZA107112 Completed	Randomized, double-blind, 2-way crossover study	Children 5 to 11 years old with persistent asthma	14 days	FF 50 mcg OD	N=58
				Placebo	N=60
HZA107118 Completed	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group HPA axis study	Children 5 to 11 years old with controlled asthma	6 weeks	FF 50 mcg OD + montelukast	N=56
				Placebo + montelukast	N=55
Phase 4					
HZA114971 Completed	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of growth velocity	Children 5 to 8 years old with persistent asthma (boys 5 to <9 and girls 5 to <8)	52 weeks	FF 50 mcg OD + montelukast	N=238
				Placebo + montelukast	N=239

Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal; N = number of participants; OD = once daily; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SABA = short-acting beta-2-adrenergic agonist; VI = vilanterol

a. The FF/VI 50/25 µg and FF/VI 100/25 µg treatment groups were included in the FF/VI group for the study analyses. Similarly, the FF 50 µg and FF 100 µg treatment groups were included in the FF group for the study analyses. The number in the table is the number of subjects in the ITT population (reference data), and the numbers of subjects in the Modified ITT population (evaluation data) were 443 in the FF group and 451 in the FF/VI group.

b. Participants were required to be taking a stable regimen of FP (up to 200 µg twice daily; no more than 400 µg total daily dose) or an equivalent corticosteroid and a SABA inhaler on an as-needed basis for at least 4 weeks prior to screening and were to continue those background medications during the study.

2.7.4.1.1.5. 解析手法

HZA107116 試験とその他の試験では、試験デザイン、治療群［FF/VI 併用療法に対し、FF 単剤療法又はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）による基礎治療下での VI 単剤療法］、治療期間、対象患者及び収集した評価項目の種類等が異なるため、これらの試験の安全性データの併合解析は実施しなかった。[redacted]方針については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の [redacted] の Written Responses（Reference ID：[redacted]）にて米国食品医薬品局（FDA）の合意を得ている。本邦では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の医薬品[redacted] [redacted]相談において[redacted]（[redacted]）に関する相談を実施済みである。そのため、本 2.7.4.では試験ごとに安全性データを提示した。安全性上考慮すべき重要な事項については、複数試験にわたって評価を行い、その結果を要約した（例：表 2.7.4.1.3）。

各試験で実施した安全性の評価及び解析手法の詳細は、表 2.7.4.1.2 に示した場所に添付した各試験の総括報告書（CSR）及び 2.7.6.の各試験の項に記載した。

表 2.7.4.1.2 FF 及び／又は VI の安全性を評価した臨床試験の CSR の添付場所

試験番号	CSR 添付場所
第 II 相試験	
HZA106855	5.3.5.1, HZA106855 CSR
HZA106853	5.3.5.1, HZA106853 CSR
HZA112777	5.3.3.2, HZA112777 CSR
HZA102942	5.3.3.2, HZA102942 CSR
HZA112776	5.3.3.2, HZA112776 CSR
第 III 相試験	
HZA107116	5.3.5.1, HZA107116 CSR, 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2
HZA107112	5.3.5.1, HZA107112 CSR
HZA107118	5.3.5.1, HZA107118 CSR
第 IV 相試験	
HZA114971	5.3.5.1, HZA114971 CSR

FF 及び VI のクラスエフェクトの解析

FF/VI の小児患者を対象とした臨床試験に対する Pediatric Written Request（2020 年 4 月 6 日付の改訂第 2 版、Reference ID：4587337）において、FDA から FF 及び VI の潜在的なクラスエフェクトを提示され、HZA107116 試験において安全性上の懸念事項としてモニタリングするよう要請があった。

FDA が提示したクラスエフェクトに加え、HZA107116 試験及びその他の試験で評価した、FF 又は VI の潜在的なクラスエフェクトを表 2.7.4.1.3 に要約した。本表では、併せて本 2.7.4.内での解析データの掲載場所も示した。

表 2.7.4.1.3 臨床試験で評価したクラスエフェクト及び本 2.7.4.内での記述場所

Possible class effect	Study HZA107116		Other studies	
	Assessments	m2.7.4 sections with analyses	Assessments	m2.7.4 sections with analyses
Inhaled corticosteroids or LABAs				
Hypersensitivity	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF and VI studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
Inhaled corticosteroids				
Local steroid effects (eg, oropharyngeal fungal infections)	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
Growth suppression	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
			1-year growth study (HZA114971)	2.7.4.1.1.8.3., 2.7.4.4.1.2.
			Leg growth study (HZA107112)	2.7.4.1.1.8.2., 2.7.4.4.1.1.
Ocular effects (eg, increased intraocular pressure, glaucoma, cataracts)	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
Decreased bone mineral density	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
Immunosuppression	Indirectly assessed through AEs and other safety analyses	2.7.4.4.5.	-	-
Infective pneumonia	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
LRTI excluding infective pneumonia	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
Adrenal suppression (eg, HPA axis suppression)	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in FF studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
			HPA axis study (HZA107118)	2.7.4.1.1.8.1., 2.7.4.4.2.1.
			Urinary cortisol (HZA106855)	2.7.4.4.2.2.
LABAs				
Cardiovascular events	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in VI studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
	ECGs	2.7.4.4.4.1.	ECGs (HZA112777, HZA112776, and HZA106853)	2.7.4.4.4.2.
Asthma exacerbations	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	Category of AESIs (HZA106853)	2.7.4.2.1.5.2.
	SAEs with PT asthma	2.7.4.2.1.3.1.	SAEs with PT asthma	2.7.4.2.1.3.2., 2.7.4.2.1.3.3.
	All asthma exacerbations (efficacy endpoint)	2.7.4.4.3.1.	All asthma exacerbations	2.7.4.4.3.2.
Asthma-related death	Would be captured in deaths	2.7.4.2.1.2.	Would be captured in deaths	2.7.4.2.1.2.

Possible class effect	Study HZA107116		Other studies	
	Assessments	m2.7.4 sections with analyses	Assessments	m2.7.4 sections with analyses
Asthma-related increased hospitalization	Tabulated in HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.26 (Modified ITT population) and HZA107116 CSR, Table 2.26 (ITT population)	2.7.4.4.3.1.	Tabulated in other study CSRs	2.7.4.4.3.2.
Effects on glucose (eg, hyperglycemia)	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in other studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
	Fasting blood glucose evaluations	2.7.4.3.1.1.	Changes in glucose (HZA106853); weighted mean glucose (HZA112776 and HZA112777)	2.7.4.3.1.2.
Effects on potassium (eg, hypokalemia)	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in VI studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
			Changes in potassium (HZA106853 and HZA112776); weighted mean potassium (HZA112777)	2.7.4.3.2.
Tremor	Category of AESIs	2.7.4.2.1.5.1.	AESIs in VI studies	2.7.4.2.1.5.2., 2.7.4.2.1.5.3.
Signs and symptoms of adrenergic stimulation	Indirectly assessed through reported AEs	2.7.4.2.1.1.1.	-	-
Effects on coexisting conditions such as CV or central nervous system disorders	Indirectly assessed for limited number of participants with coexisting cardiac conditions	2.7.4.5.2.3.	-	-

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CSR = clinical study report; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; FF = fluticasone furoate; HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal; ITT = intent-to-treat; LABA = Long-acting beta2-agonist; LRTI = lower respiratory tract infection; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; VI = vilanterol

2.7.4.1.1.6. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験（第 III 相、FF/VI 50/25 及び 100/25 µg と FF 50 及び 100 µg の比較）の概要

HZA107116 試験は、FF/VI の有効性及び安全性を FF と比較して評価した第 III 相試験である。HZA107116 試験の試験デザインの要約を 2.7.3.1.2.1.に、人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を 2.7.3.2.1.1.に記載した。

治験の標題：

A randomized, double-blind, parallel group, multicenter, stratified, study evaluating the efficacy and safety of once daily fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder compared to once daily fluticasone furoate inhalation powder in the treatment of asthma in participants aged 5 to 17 years old (inclusive) currently uncontrolled on inhaled corticosteroids.

治験対象集団：

合計 906 例がランダム化され、FF/VI 群は 455 例、FF 群は 451 例であった。ランダム化された集団からメディファーマ社の関与した被験者を除外した集団には合計 898 例が含まれ、FF/VI 群は 452 例、FF 群は 446 例であった。メディファーマ社の関与した被験者を除外した集団における結果を評価資料とし、除外前の集団における結果は参考資料とする。
HZA107116 試験の解析では、FF/VI 50/25 群と FF/VI 100/25 群を統合して FF/VI 群とした。同様に FF 50 群と FF 100 群を統合し、FF 群とした。

安全性の評価：

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査（空腹時血糖値を含む）、心電図及び口腔咽頭検査とした。

FF 及び／又は VI に対する注目すべき有害事象を事前に定義した。注目すべき有害事象のカテゴリーには ICS 及び LABA の既知のクラスエフェクトを含め、副腎抑制、喘息／気管支痙攣、心血管系への作用、骨密度の減少及び関連した骨折、グルコースへの作用、カリウムへの作用、小児の成長遅延、過敏症、感染性肺炎、感染性肺炎を除く下気道感染、局所性ステロイド作用、眼への作用及び振戦とした。注目すべき有害事象の各カテゴリーに含める医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）は、本試験の盲検解除前に臨床及び安全性レビューに基づいて定義され、文書化された。その一覧は 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.18 に示した。

HZA107116 試験では、喘息増悪を有効性の評価項目に含めた。喘息増悪は、全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁液又は注射剤）の 3 日間以上の使用、持続性（デポ型）のステロイド薬の単回注射、あるいは喘息に対する全身性ステロイド薬による治療のため入院又は救急診療部の受診を必要とした喘息の悪化と定義した（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Section 4.6.1.4）。注目すべき有害事象及び／又は重篤な有害事象の定義に該当した喘息増悪は、注目すべき有害事象及び／又は重篤な有害事象としても記録することとした。

安全性の結果：

Modified ITT 集団では、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、重篤な有害事象の発現割合（各群 5 例に発現）についても同様であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は報告されなかった。投与期間中に多く報告された有害事象は、FF/VI 群では上咽頭炎、上気道感染、アレルギー性鼻炎、頭痛、鼻炎及びウイルス性上気道感染であり、FF 群では上咽頭炎及び上気道感染であった。

本試験で報告された注目すべき有害事象の種類及び発現割合は、治療群間で概ね同様であった。過敏症のカテゴリーに含まれる有害事象は、FF 群（3%）と比較して FF/VI 群（5%）で多く報告されたが、この発現割合の差はアレルギー性鼻炎の発現例数によるものであり、アレルギー性鼻炎はいずれも治験薬と関連がないと判断された。グルコースへの作用のカテゴリーに含まれる有害事象は、FF/VI 群では 3 例（1%未満）（血中ブドウ糖増加、高血糖及び体重減少）に認められ、FF 群では報告されなかった。HZA107116 試験で報告された有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.1.1.に記載した。

HZA107116 試験では、スクリーニング時及び 24 週時（Visit 9）に空腹時血糖値を評価した。いずれの治療群でも空腹時血糖値のわずかな低下がみられたが、ベースラインからの変化量に治療群間で大きな差は認められなかった。詳細は 2.7.4.3.1.1.に記載した。

重篤な有害事象として喘息が報告された被験者は、FF/VI 群で 2 例、FF 群で 3 例であった。喘息増悪（HZA107116 試験の有効性評価項目）については、2.7.4.4.3.1.に要約した。

ITT 集団における安全性の結果は、上述した Modified ITT 集団での結果と同様であった。

安全性の結論：

全体として、5～17 歳の集団における FF/VI の忍容性は良好であり、試験期間中に新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.4.1.1.7. 用量設定試験の概要

2.7.4.1.1.7.1. FF の用量設定試験：HZA106855 試験（第 II 相、FF 25、50 及び 100 µg OD、FP 100 µg BD、並びにプラセボ）

HZA106855 試験は、後期第 II 相の FF の用量設定試験である。HZA106855 試験のデザインの要約を 2.7.3.1.2.2.1.に、治験対象集団の要約を 2.7.3.2.2.1.1.に記載した。

治験の標題：

A dose-ranging study of fluticasone furoate inhalation powder in children aged 5 to 11 years with asthma.

安全性の評価：

安全性及び忍容性の評価には、24 時間尿中コルチゾール排泄量、臨床検査値、喘息増悪の発現割合、バイタルサイン（脈拍数、収縮期及び拡張期血圧を含む）、並びに有害事象の発現割合を含めた。

安全性の結果：

投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群（29%）と比較して FF 群（範囲：32～36%）でわずかに高かったが、FF 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった。投与期間中に死亡を除く重篤な有害事象が 2 件認められ、その内訳は FF 50 1 日 1 回（OD）群で失神が 1 件、FF 100 OD 群で A 型肝炎が 1 件であった。治験中止に至った有害事象は 7 例［FF 100 OD 群 3 例、プラセボ群 2 例、FF 50 OD 群 1 例、実薬対照群である FP 100 1 日 2 回（BD）群 1 例］に認められた。また、投与期間中に 12 例［プラセボ群 7 例（6%）、FF 25 OD 群 2 例（2%）、FF 50 OD 群 2 例（2%）、FF 100 OD 群 1 例（1%未満）］が喘息増悪を発現し、治験を中止した。喘息増悪が認められた 12 例全例がステロイド薬の全身投与／経口投与による治療を受けた。

安全性の結論：

いずれの FF 群においても忍容性は良好であり、試験期間中に新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.4.1.1.7.2. VI の用量設定試験：HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

HZA106853 試験は、後期第 II 相の VI の用量設定試験である。HZA106853 試験のデザインの要約を 2.7.3.1.2.2.2.に、治験対象集団の要約を 2.7.3.2.2.2.1.に記載した。

治験の標題：

A dose-ranging study of vilanterol (VI) inhalation powder in children aged 5-11 years with asthma on a background of inhaled corticosteroid therapy.

安全性の評価：

安全性及び忍容性の評価には、有害事象、喘息増悪の発現割合、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値を含めた。

安全性の結果：

投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群（22%）と比較して VI 群（範囲：28～33%）で高かったが、VI 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった。投与期間中に多く報告された有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、アレルギー性鼻炎、鼻炎及びウイルス性気道感染であった。重篤な有害事象は VI 25 群の 1 例で虫垂炎が認められたが、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。本被験者は当該事象のため治験を中止した。他に治験中止に至った有害事象として VI 6.25 群の 1 例でウイルス性気道感染が認められたが、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。投与期間中に喘息増悪が認められた被験者は 9 例（プラセボ群 1 例、VI 6.25 群 3 例、VI 12.5 群 1 例、VI 25 群 4 例）で、そのうち 8 例が喘息増悪のために治験を中止した。

安全性の結論：

いずれの VI 群においても忍容性は良好であり、試験期間中に新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.4.1.1.8. 安全性を評価する試験の概要

2.7.4.1.1.8.1. HPA-axis 評価試験：HZA107118 試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107118 試験は、小児患者を対象として HPA-axis に対する影響を評価した試験である。

治験の標題：

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of once daily inhaled fluticasone furoate inhalation powder for six weeks on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of children aged 5 to 11 years with asthma.

試験デザイン：

HZA107118 試験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、層別化、並行群間比較、非劣性試験である。各被験者の治験参加期間は、スクリーニング、前観察期間（7～14 日）、治療期間（6 週間）及び後観察期間（5～7 日後）を含め最長 9 週間であった。適格と判断された被験者をプラセボ群又は FF 50 群のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。治験薬は、エリプタを使用して 1 日 1 回朝に吸入投与した。ランダム化例を 100 例、評価可能例を 82 例得るために、5～11 歳の患者約 143 例をスクリーニングする計画とした。

治験対象集団：

HZA107118 試験では、喘息の診断を受けた患者のうち、小児喘息コントロールテスト（cACT）スコアが 19 を超えており、喘息管理のためにスクリーニング時（Visit 1）の 4 週間以上前から気管支拡張薬である短時間作用型 β_2 刺激薬（SABA）の単独投与、又は SABA と非ステロイド性の喘息長期管理薬との併用投与が行われている患者を対象とした。

合計 111 例（プラセボ群 55 例、FF 50 群 56 例）が Intent-to-Treat 集団（ITT 集団）に含まれた。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

年齢の平均値は 8.4 歳であり、35%が 5 歳以上 8 歳未満であった。被験者の半数以上が男性（55%）であり、また、黒色人種／アフリカ系アメリカ人（55%）であった。女性の割合が FF 50 群（36%）と比較してプラセボ群（55%）で高かった。ITT 集団において、喘息の罹病期間が 1 年未満の被験者はなく、被験者の半数以上で喘息の罹病期間が 5 年以上 10 年未満であった。スクリーニング時の cACT スコアの平均値は、プラセボ群及び FF 50 群のいずれも 23.1 であった。すべての被験者のスクリーニング時の cACT スコアが 19 を超えており、本試験の選択基準に合致していた。

安全性の評価：

安全性の主要評価項目は、6 週間の治療期間終了時における 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインからの変化量（比として示す）とした。安全性の他の評価項目には、口腔咽頭検査、喘息増悪及び有害事象を含めた。

安全性の結果：

血清コルチゾール値の主解析は血清コルチゾール集団（SC 集団）（104 例）を解析対象集団として実施した。ベースラインに対する 6 週間の治療期間終了時の 24 時間血清コルチゾール加重平均値の変化量（比として示す）の幾何平均の FF 50 群のプラセボ群に対する比は 0.93［95%信頼区間（CI）: 0.8096, 1.0620］であり、95% CI の下限値が事前に設定した非劣性マージンである 0.80 を上回ったことから、FF 50 µg 1 日 1 回投与のプラセボに対する非劣性が示された。ITT 集団（111 例）における結果も同様であった。

有害事象（投与期間中又は投与期間後）が認められた被験者の割合は、プラセボ群が 18%（10/55 例）、FF 50 群が 13%（7/56 例）であった。副腎不全に関連する有害事象は報告されなかった。プラセボ群の 1 例で喘息増悪が報告された。試験期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。

安全性の結論：

6 週間の治療期間終了時の 24 時間血清コルチゾール加重平均値において、FF のプラセボに対する非劣性が示された。FF 50 µg 吸入投与により、臨床的に重要な副腎機能の変化は認められなかった。試験期間中に新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.1.1.8.2. 下肢伸長評価試験：HZA107112 試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107112 試験は、knemometry を用いて下肢の伸長に対する影響を評価した試験である。

治験の標題：

A randomized, double-blind, 2-way crossover study to investigate the effect of inhaled fluticasone furoate on short-term growth in pediatric subjects with asthma.

試験デザイン：

HZA107112 試験は、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験であり、小児の持続性喘息患者を対象として FF 吸入投与が短期的な成長に及ぼす影響を検討した。本試験は、前観察期間（2 週間）、治療期間 1（2 週間）、ウォッシュアウト期間（2 週間）、治療期間 2（2 週間）及び後観察期間（1 週間）の 5 期で構成された。正しい吸入方法を習得するため、前観察期間中はエリプタを用いてプラセボを吸入した。被験者は以下の 2 つの投与順序のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けられた。

- 投与順序 1：治療期間 1 にプラセボを 1 日 1 回 14（±4）日間吸入投与した後、治療期間 2 に FF 50 µg を 1 日 1 回 14（±4）日間吸入投与
- 投与順序 2：治療期間 1 に FF 50 µg を 1 日 1 回 14（±4）日間吸入投与した後、治療期間 2 にプラセボを 1 日 1 回 14（±4）日間吸入投与

治療期間 1 と治療期間 2 の間に 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。各被験者の治験参加期間は約 9 週間であった。

5～11 歳の患者 60 例を登録し、このうち 25%以上は 5～7 歳とする計画とした。

治験対象集団：

HZA107112 試験では、SABA を頓用で使用しているか、非ステロイド性の喘息長期管理薬を使用しているか、又は ICS による治療歴があるがスクリーニング前 2 週間以内に ICS を使用していない患者を対象とした。

ITT 集団に 60 例が含まれた。成長の解析における主要な解析対象集団とした Growth 集団には、58 例が含まれた。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

すべての被験者がデンマークの単一施設で登録された。ITT 集団において、年齢の平均値は 8.7 歳であり、5～7 歳が 14 例（23%）、8～11 歳が 46 例（77%）であった。ほとんどの被験者（98%）が白人であり、1 例（2%）がアジア人であった。

安全性の評価：

安全性の主要評価項目は、knemometry で測定した平均下肢伸長率（mm/週）とした。主解析として、knemometry で測定したベースライン（期間及び被験者）の下肢長、年齢（連続量）及び性別で調整した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて FF 50 µg 投与とプラセボ投与の比較を行った。安全性の副次解析として、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を要約した。

安全性の結果：

安全性の主要評価項目である knemometry で測定した下肢伸長率の平均値（mm/週）は、FF 50 µg 投与とプラセボ投与で同程度であった。モデルで調整した下肢伸長率の最小二乗平均値の FF 50 µg 投与とプラセボ投与の差は-0.0520 mm/週（95% CI: -0.1217, 0.0176）であった。95% CI の下限値が事前に設定した非劣性マージンである-0.20 mm を上回り、2 週間の FF 50 µg 1 日 1 回投与のプラセボに対する非劣性が示された。

有害事象は試験期間中（投与期間中及び投与期間後を含む）にプラセボ投与で 21/60 例（35%）、FF 50 µg 投与で 13/58 例（22%）に報告された。投与期間中に最も発現割合が高かった有害事象は、プラセボ投与では頭痛で 8 例（13%）に報告され、FF 50 µg 投与では鼻咽頭炎で 4 例（7%）に報告された。他に 2 例以上に報告された有害事象は咳嗽、口腔咽頭痛及び発熱であった。プラセボを投与した 2 例の被験者で重篤な有害事象として喘息が報告されたが、FF 50 µg 投与では報告がなかった。

安全性の結論：

5～11 歳の小児の持続性喘息患者では、knemometry で測定した 2 週間の下肢伸長率に対する影響において FF 50 µg 1 日 1 回投与のプラセボに対する非劣性が示された。本試験の対象集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.1.1.8.3. 1 年間の成長評価試験：HZA114971 試験（第 IV 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA114971 試験の目的は、小児における 1 年間の成長速度に対する影響を評価することであった。思春期の交絡因子を回避するため、本試験は思春期前の患者を対象として実施した。

治験の標題：

Study HZA114971, a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the effects of a 1-year regimen of orally inhaled fluticasone furoate 50 µg once daily on growth velocity in prepubertal, pediatric subjects with asthma.

試験デザイン：

HZA114971 試験は、ランダム化、単盲検（前観察期間）／二重盲検（治療期間）、並行群間比較、プラセボ対照、多施設共同試験であり、非盲検のモンテルカストによる基礎治療下において、FF 50 µg 1 日 1 回投与が思春期前の小児喘息患者の成長速度に及ぼす影響を評価した。治験期間は、16 週間の前観察期間、52 週間の二重盲検治療期間及び 8 週間の後観察期間を含め約 76 週間であった。適格と判断された被験者は、16 週間の前観察期間に単盲検下でプラセボの吸入投与を受けた。前観察期間終了後、適格と判断された被験者を以下の 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 回朝に 52 週間吸入投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回朝に 52 週間吸入投与

治験薬の投与には、いずれもエリプタを使用した。また、すべての被験者に非盲検でモンテルカスト（5 歳の被験者は 4 mg、6 歳以上の被験者は 5 mg）を投与した。

治験対象集団：

HZA114971 試験では、男性は 5 歳以上 9 歳未満、女性は 5 歳以上 8 歳未満の思春期前の患者を対象とした。また、スクリーニング時（Visit 1）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 60%以上である患者を適格とした。合計 477 例がランダム化され、ITT 集団（FF 50 群 238 例及びプラセボ群 239 例）に含まれた。成長の解析における主要な解析対象集団とした Growth 集団には、457 例（FF 50 群 231 例及びプラセボ群 226 例）が含まれた。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

すべての被験者が 4～9 歳の小児であった。被験者の多くが白人（86%）、男性（63%）であった。年齢の平均値［± 標準偏差（SD）］は、プラセボ群で 6.1（1.07）歳、FF 50 群で 6.3（1.02）歳であり、治療群間で同程度であった。喘息の罹病期間の平均値（± SD）は全被験者において 3.00（± 1.852）年であり、治療群間で同程度であった。スクリーニング時の肺機能検査項目（FEV_1、FEV_1 予測値及び FEV_1 予測値に対する割合）は、治療群間で同程度であった。

安全性の評価：

HZA114971 試験の主要目的は、プラセボ 1 日 1 回吸入投与と比較して、FF 50 µg を 1 日 1 回 1 年間吸入投与したときの思春期前の小児の成長速度に及ぼす影響の大きさを一定の精度を持って評価することであった。主要評価項目は二重盲検治療期間の成長速度（cm/年）とし、身長計により測定した。また、FF 50 µg 1 日 1 回吸入投与の安全性を有害事象の発現割合及び喘息増悪の発現割合により評価した。

安全性の結果：

ベースラインにおける成長速度の平均値は、プラセボ群で 5.839 cm/年、FF 50 群で 5.801 cm/年であり、治療群間で同程度であった。1 年間の治療期間を通じて、成長速度の最小二乗平均値の FF 50 群とプラセボ群の差は-0.160 cm/年（95% CI: -0.462, 0.142）であった。成長速度の副次評価項目について、エンドポイントでの身長の SD スコアのベースラインからの変化量の平均値は、FF 50 群で-0.04、プラセボ群で-0.02 と治療群間で同程度であり、いずれも予測された範囲に含まれていた。

投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群及び FF 50 群の両群ともに 57%であった。有害事象の大半は軽度又は中等度であった。多く報告された有害事象は、いずれの治療群においても上気道感染、上咽頭炎、鼻炎及び発熱であった。重篤な有害事象は投与期間中にプラセボ群で 6 例（3%）、FF 50 群で 4 例（2%）に報告された。投与期間中に 1 回以上喘息増悪が認められた被験者は、FF 50 群（7 例、3%）と比較してプラセボ群（22 例、9%）で多かった。プラセボ群及び FF 50 群の各 1 例が喘息増悪のため治験薬の投与を中止した。

安全性の結論：

1 年間の治療期間を通じて、FF 50 µg が思春期前の成長速度に及ぼす影響は小さかった。有害事象の発現数及び有害事象のための治験中止は少なく、得られた結果から安全性のシグナルは特定されなかった。重篤な有害事象の報告はほとんどなく、いずれも治験薬と関連がないと判断された。これらの結果は、小児における FF 50 µg の治療指数が許容可能であることを支持するものである。

2.7.4.1.1.9. 臨床薬理試験の概要

2.7.4.1.1.9.1. FF/VI の臨床薬理試験：HZA112777 試験（第 II 相、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の比較）

HZA112777 試験は、5～11 歳の持続性喘息患者を対象として、FF 単剤投与又は FF/VI 併用投与の PK/PD を評価した前期第 II 相臨床薬理試験である。HZA112777 試験のデザイン及び PK 結果の要約を 2.7.2.2.1.1.2.及び 2.7.2.2.1.2.2.に記載した。

治験の標題：

A randomized, double-blind, repeat dose, two period crossover study to evaluate the safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled fluticasone furoate/vilanterol 100/25 µg in children aged 5 to 11 years with persistent asthma.

安全性の評価：

主要評価項目は、安全性及び忍容性の評価とした。評価には、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び最大呼気流量（PEF）測定を含めた。

安全性の結果：

試験期間中に 19%（5/26 例）で 6 件の有害事象が報告され、その内訳は FF/VI 100/25 µg 投与で 16%（4/25 例）、FF 100 µg 投与で 4%（1/25 例）であった。有害事象の大部分は軽度であり、2 件（気管支炎及びレンサ球菌性咽頭炎）が中等度であった。重篤な有害事象は報告されなかった。

安全性の結論：

5～11 歳の小児の持続性喘息患者において、FF/VI 100/25 µg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.4.1.1.9.2. FF の臨床薬理試験：HZA102942 試験（第 II 相、FF 100 µg とプラセボの比較）

HZA102942 試験は、5～11 歳の小児の持続型喘息患者を対象として、FF の PK/PD、安全性及び忍容性を評価した前期第 II 相臨床薬理試験である。HZA102942 試験の試験デザイン及び PK 結果の要約を 2.7.2.2.1.1.1.に記載した。

治験の標題：

A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover 14-day study to investigate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of repeat dose inhaled fluticasone furoate 100 µg in children aged 5–11 years with persistent asthma.

安全性の評価：

安全性の評価には、有害事象、診察・検査、バイタルサイン、心電図、PEF 測定及び臨床検査値評価を含めた。

安全性の結果：

有害事象の発現割合は、プラセボ投与［16%（4/25 例）］と比較して FF 100 µg 投与［31%（8/26 例）］で高かった。重篤な有害事象は報告されなかった。最も多く報告された有害事象は頭痛であり、FF 100 µg を投与された 3 例（12%）に認められた。1 例が FF 100 µg 投与期間中に外耳炎及び中耳炎で治験を中止したが、その事象は治験薬と関連がないと判断された。

安全性の結論：

5～11 歳の小児の持続型喘息患者において、FF 100 µg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.4.1.1.9.3. VI の臨床薬理試験：HZA112776 試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 25 µg とプラセボの比較）

HZA112776 試験は、PK/PD を評価した前期第 II 相臨床薬理試験である。HZA112776 試験のデザイン及び PK 結果の要約を 2.7.2.2.1.2.1.に記載した。

治験の標題：

A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover 7-day study to investigate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of repeat dose inhaled GW642444 25 µg in children aged 5 to 11 years with persistent asthma.

安全性の評価：

安全性の評価には、有害事象、診察・検査、バイタルサイン、心電図、PEF 測定及び臨床検査値評価を含めた。

安全性の結果：

有害事象の発現割合は、プラセボ投与［23%（6/26 例）］と比較して VI 25 µg 投与［33%（9/27 例）］で高かった。VI 25 µg 投与で多く報告された有害事象は、上気道感染（11%）、頭痛（7%）及び発熱（7%）であった。試験期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象のため治験を中止した被験者は 3 例であり、VI 25 µg 投与（治療期間 1 中）の 1 例が喘息増悪、プラセボ投与（治療期間 1 中）の 1 例が失見当識、頭痛及び転換性障害、プラセボ投与（治療期間 2 中）の 1 例が洞性徐脈であった。

安全性の結論：

5～11 歳の小児の持続性喘息患者において、VI 25 µg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な影響はみられなかった。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

本 2.7.4.に含めた 9 本の臨床試験において、FF/VI 併用療法を受けた小児及び青年期患者は 450 例超、FF 単剤療法を受けた小児及び青年期患者は 1200 例超、VI 単剤療法を受けた小児患者は 350 例超であり、合計 2000 例を超える 5～17 歳の患者が FF 及び VI の両方又はいずれか一方の投与を受けた。

2.7.4.1.2.1. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験

Modified ITT 集団（評価資料）

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

表 2.7.4.1.4 治験薬の曝露状況及び投与期間の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Exposure (days) [a]	n	451	443
	Mean	164.9	164.4
	SD	20.62	20.97
	Median	168.0	168.0
	Min.	14	1
	Max.	213	204
Range of Exposure	≤28 days	2 (<1%)	2 (<1%)
	29-56 days	5 (1%)	5 (1%)
	57-84 days	4 (<1%)	2 (<1%)
	85-112 days	3 (<1%)	4 (<1%)
	113-140 days	4 (<1%)	5 (1%)
	141-168 days	241 (53%)	242 (55%)
	≥169 days	192 (43%)	183 (41%)
Post-treatment Study Time (days) [b]	n	431	426
	Mean	8.6	9.0
	SD	7.09	9.35
	Median	8.0	8.0
	Min.	3	0
	Max.	128	118
Total Study Time (days) [c]	n	431	426
	Mean	176.8	176.5
	SD	5.73	6.19
	Median	176.0	176.0
	Min.	159	159
	Max.	221	254

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.28
Abbreviations: CSR = clinical study report; 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: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. Calculated as ([treatment stop date - treatment start date] + 1).
b. Calculated as (study conclusion date - treatment stop date).
c. Calculated as ([study conclusion date - treatment start date] +1).

ITT 集団（参考資料）

FF/VI 群の 5～17 歳の被験者 454 例において、曝露期間の平均値は 164.6 日であり、大半の被験者で曝露期間が 141 日以上であった（表 2.7.4.1.5）。曝露状況は FF/VI 群及び FF 群で同様であった。

表 2.7.4.1.5 治験薬の曝露状況及び投与期間の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Exposure (days) [a]	n	454	448
	Mean	164.6	164.4
	SD	21.11	20.86
	Median	168.0	168.0
	Min.	14	1
	Max.	213	204
Range of Exposure	≤28 days	2 (<1%)	2 (<1%)
	29-56 days	5 (1%)	5 (1%)
	57-84 days	5 (1%)	2 (<1%)
	85-112 days	3 (<1%)	4 (<1%)
	113-140 days	4 (<1%)	5 (1%)
	141-168 days	241 (53%)	245 (55%)
	≥169 days	194 (43%)	185 (41%)
Post-treatment Study Time (days) [b]	n	433	431
	Mean	8.6	9.0
	SD	7.07	9.30
	Median	8.0	8.0
	Min.	3	0
	Max.	128	118
Total Study Time (days) [c]	n	433	431
	Mean	176.8	176.5
	SD	5.72	6.16
	Median	176.0	176.0
	Min.	159	159
	Max.	221	254

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.28
Abbreviations: CSR = clinical study report; 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: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. Calculated as ([treatment stop date - treatment start date] + 1).
b. Calculated as (study conclusion date - treatment stop date).
c. Calculated as ([study conclusion date - treatment start date] +1).

2.7.4.1.2.2. その他の試験

HZA107116 試験以外の試験の曝露状況は、FF/VI の臨床薬理試験（HZA112777 試験）、FF を評価した試験（HZA106855 試験、HZA107118 試験、HZA107112 試験、HZA114971 試験、HZA102942 試験）又は VI を評価した試験（HZA106853 試験、HZA112776 試験）でまとめて要約した。

2.7.4.1.2.2.1. FF/VI の臨床薬理試験

FF/VI の臨床薬理試験である HZA112777 試験では、26 例のうち 23 例が計画された FF 100 µg 及び FF/VI 100/25 µg のすべての投与を完了した。詳細は、5.3.3.2, HZA112777 CSR, Section 4.6 に記載した。

2.7.4.1.2.2.2. FF を評価した試験

FF を評価した試験における 5～11 歳の小児被験者の FF 及びプラセボの曝露状況を、表 2.7.4.1.6 に要約した。FF を評価した 5 試験では、700 例超の小児被験者が FF を 1 回以上投与された。HZA114971 試験で曝露期間が最も長く、FF 50 群の 238 例の曝露期間の平均値は 344.0 日であった。

各試験における曝露状況の詳細は、表 2.7.4.1.2 に示した場所に添付した各試験の CSR に記載した。

表 2.7.4.1.6 治験薬の曝露状況の要約：5〜11 歳の小児患者を対象とした FF 評価試験

	HZA114971 (Phase 4)		HZA107118 (Phase 3)		HZA107112 (Phase 3)		HZA102942 (Phase 2)		HZA106855 (Phase 2)				
Exposure (days)	PBO (N=239)	FF 50 OD (N=238)	PBO (N=55)	FF 50 OD (N=56)	PBO (N=60)	FF 50 OD (N=58)	PBO (N=25)	FF 100 OD (N=26)	PBO N=119	FF 25 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD N=118	FP 100 BD N=118
n	239	238	55	56	60	58	25	26	118	118	119	117	116
Mean (SD)	334.5 (77.46)	344.0 (61.38)	42.4 (3.64)	40.9 (7.62)	13.9 (0.67)	14.0 (0.82)	NC	NC	63.1 (29.30)	75.6 (22.14)	73.5 (22.04)	69.3 (26.86)	73.3 (22.95)
Median	364.0	364.0	42.0	42.0	14.0	14.0	NC	NC	83.0	85.0	84.0	84.0	84.0
Min, max	4, 386	30, 386	23, 49	1, 46	10, 15	11, 17	NC	NC	7, 99	6, 92	9, 92	3, 92	5, 94

Sources: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 1.32; 5.3.5.1, HZA107118 CSR, Table 1.24; 5.3.5.1, HZA107112 CSR, Table 1.23; 5.3.3.2, HZA102942 CSR, Section 10.1; 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 5.23
Abbreviations: BD = twice daily; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; NC = not calculated; OD = once daily; PBO = placebo; SD = standard deviation

2.7.4.1.2.2.3. VI を評価した試験

VI を評価した試験における 5～11 歳の小児被験者の VI 及びプラセボの曝露状況を、表 2.7.4.1.7 に要約した。HZA112776 試験及び HZA106853 試験の 2 試験において、350 例超の小児被験者に対し VI が 1 回以上投与された。

各試験における曝露状況の詳細は、表 2.7.4.1.2 に示した場所に添付した各試験の CSR に記載した。

表 2.7.4.1.7 治験薬の曝露状況の要約：5～11 歳の小児患者を対象とした VI 評価試験

Exposure (days)	HZA112776 (Phase 2)		HZA106853 (Phase 2)			
	PBO N=26	VI 25 OD N=27	PBO N=115	VI 6.25 OD N=114	VI 12.5 OD N=113	VI 25 OD N=114
n	26	27	115	113	113	113
Mean (SD)	NC	NC	26.9 (5.96)	27.0 (5.86)	28.1 (3.78)	27.0 (4.94)
Median	NC	NC	29.0	29.0	29.0	29.0
Min, max	NC	NC	2, 33	1, 40	11, 32	12, 33

Sources: 5.3.3.2, HZA112776 CSR, Section 10.1; 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 5.21
Abbreviations: CSR = clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; NC = not calculated; OD = once daily; PBO = placebo; SD = standard deviation; VI = vilanterol

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験（第 III 相、FF/VI 50/25 及び 100/25 µg と FF 50 及び 100 µg の比較）

2.7.4.1.3.1.1. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Modified ITT 集団（評価資料）

Modified ITT 集団（5～17 歳）における 5～7 歳の被験者の割合は 23%、8～11 歳の割合は 52%、12～17 歳の割合は 25%であった（表 2.7.3.2.1）。年齢の平均値は 9.9 歳であった。性別は半数以上（61%）が男性であり、民族は 28%がヒスパニック／ラテン民族であった。ボディマス指数（BMI）の平均値（SD）は 18.54（3.400）kg/m^2 であった。男性の割合が FF 群［255/443 例（58%）］と比較して FF/VI 群［288/451 例（64%）］で高かったことを除き、人口統計学的特性は治療群間で概ね同様であった。

Modified ITT 集団における治療群別の人種の要約を、表 2.7.3.2.2 に示した。人種の分布は治療群間で同様であった。全被験者において、被験者の大部分（73%）が白人であり、アフリカ系アメリカ人／アフリカ人が 8%、アメリカインディアン／アラスカ人が 6%、アジア人が 6%、Multiple Race が 7%であった。

ITT 集団（参考資料）

ITT 集団（5～17 歳）における 5～7 歳の被験者の割合は 22%、8～11 歳の割合は 52%、12～17 歳の割合は 25%であった（表 2.7.3.2.7）。年齢の平均値は 10.0 歳であった。性別は半数以上（61%）が男性であり、民族は 28%がヒスパニック／ラテン民族であった。ボディマス指数（BMI）の平均値（SD）は 18.55（3.404）kg/m^2 であった。男性の割合が FF 群

［257/448 例（57%）］と比較して FF/VI 群［289/454 例（64%）］で高かったことを除き、人口統計学的特性は治療群間で概ね同様であった。

ITT 集団における治療群別の人種の要約を、表 2.7.3.2.8 に示した。人種の分布は治療群間で同様であった。全被験者において、被験者の大部分（73%）が白人であり、アフリカ系アメリカ人／アフリカ人が 8%、アメリカインディアン／アラスカ人が 6%、アジア人が 6%、Multiple Race が 7%であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は、5.3.5.1, HZA107116 CSR, Section 5.4.3 に記載した。

2.7.4.1.3.1.2. 併用薬

HZA107116 試験において試験開始前、試験期間中及び試験終了後に使用された治験薬以外の喘息治療薬の要約は、5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Section 5.4.4.1 に示した。

HZA107116 試験において試験開始前、試験期間中及び試験終了後に使用された喘息治療薬以外の併用薬の要約は、5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Section 5.4.4.2 に示した。

2.7.4.1.3.2. 用量設定試験

2.7.4.1.3.2.1. FF の用量設定試験：HZA106855 試験（第 II 相、FF 25、50 及び 100 µg OD、FP 100 µg BD、並びにプラセボ）

HZA106855 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は、2.7.3.2.2.1.1.に記載した。

2.7.4.1.3.2.2. VI の用量設定試験：HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

HZA106853 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は、2.7.3.2.2.2.1.に記載した。

2.7.4.1.3.3. その他の試験

安全性評価試験及び臨床薬理試験の各試験の結果は、2.7.4.1.1.8.及び各試験の CSR に記載した。

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

HZA107116 試験において 5～17 歳の小児及び青年期患者で認められた有害事象、並びにその他の試験において 5～11 歳の小児患者で認められた有害事象は、FF 及び VI の既知のクラスエフェクトと一致していた。各試験内及び試験間の比較のいずれにおいても、発現した有害事象の種類及び発現割合に新たな傾向は認められなかった。懸念すべき予測できない有害事象は特定されなかった。

2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験（第 III 相、FF/VI 50/25 及び 100/25 µg と FF 50 及び 100 µg の比較）

有害事象のカテゴリー

Modified ITT 集団（評価資料）

HZA107116 試験では、投与期間中に FF/VI 群の 180 例（40%）及び FF 群の 163 例（37%）で 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.7.4.2.1）。そのうち、FF/VI 群の 6 例（1%）及び FF 群の 4 例（1%未満）で発現した有害事象は、治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は、FF/VI 群の 3 例（1%未満）及び FF 群の 1 例（1%未満）で 1 件以上発現した。重篤な有害事象は、FF/VI 群及び FF 群の各群 5 例（1%）で 1 件以上報告された。治験薬と関連がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4.2.1 有害事象の概要［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

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

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

ITT 集団（参考資料）

HZA107116 試験では、投与期間中に FF/VI 群の 181 例（40%）及び FF 群の 163 例（36%）で 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.7.4.2.2）。そのうち、FF/VI 群の 6 例（1%）及び FF 群の 4 例（1%未満）で発現した有害事象は、治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は、FF/VI 群の 3 例（1%未満）及び FF 群の 1 例（1%未満）で 1 件以上発現した。重篤な有害事象は、FF/VI 群及び FF 群の各群 5 例（1%）で 1 件以上報告された。治験薬と関連がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4.2.2 有害事象の概要［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

On-Treatment	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Any Adverse Event	181 (40%)	163 (36%)
Drug-Related Adverse Events	6 (1%)	4 (<1%)
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug or Withdrawal from the Study	3 (<1%)	1 (<1%)
Any Serious Adverse Event	5 (1%)	5 (1%)
Drug-Related Serious Adverse Events	0	0
Fatal Adverse Events	0	0
Drug-Related Fatal Adverse Events	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

多く報告された有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

FF/VI 群で投与期間中に多く報告された有害事象（3%以上）は、上咽頭炎、上気道感染、アレルギー性鼻炎、頭痛、鼻炎及びウイルス性上気道感染であった（表 2.7.4.2.3）。

FF 群では、投与期間中に多く報告された有害事象（3%以上）は、上咽頭炎及び上気道感染であった。

表 2.7.4.2.3 投与期間中に多く報告された有害事象（いずれかの治療群で 3%以上）［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Preferred Term	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Any event	180 (40%)	163 (37%)
Any of the most frequent events	115 (25%)	73 (16%)
Nasopharyngitis	46 (10%)	34 (8%)
Upper respiratory tract infection	32 (7%)	25 (6%)
Rhinitis allergic	19 (4%)	6 (1%)
Headache	14 (3%)	9 (2%)
Rhinitis	15 (3%)	6 (1%)
Viral upper respiratory tract infection	13 (3%)	2 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.4
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Note: Most frequent is defined as ≥3% (after rounding) in any treatment group.
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Nasopharyngitis：上咽頭炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Headache：頭痛、Rhinitis：鼻炎、Viral upper respiratory tract infection：ウイルス性上気道感染

投与期間中に最も発現割合が高かった器官別大分類（SOC）別の有害事象は、いずれの治療群でも「感染症および寄生虫症」であり、FF/VI 群では 32%、FF 群では 27%に認められた（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.2）。

ITT 集団（参考資料）

FF/VI 群で投与期間中に多く報告された有害事象（3%以上）は、上咽頭炎、上気道感染、アレルギー性鼻炎、頭痛、鼻炎及びウイルス性上気道感染であった（表 2.7.4.2.4）。

FF 群では、投与期間中に多く報告された有害事象（3%以上）は、上咽頭炎及び上気道感染であった。

表 2.7.4.2.4 投与期間中に多く報告された有害事象（いずれかの治療群で 3%以上）［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Preferred Term	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Any event	181 (40%)	163 (36%)
Any of the most frequent events	116 (26%)	73 (16%)
Nasopharyngitis	47 (10%)	34 (8%)
Upper respiratory tract infection	32 (7%)	25 (6%)
Rhinitis allergic	19 (4%)	6 (1%)
Headache	14 (3%)	9 (2%)
Rhinitis	15 (3%)	6 (1%)
Viral upper respiratory tract infection	13 (3%)	2 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.4
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Note: Most frequent is defined as ≥3% (after rounding) in any treatment group.
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Nasopharyngitis：上咽頭炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Headache：頭痛、Rhinitis：鼻炎、Viral upper respiratory tract infection：ウイルス性上気道感染

投与期間中に最も発現割合が高かった器官別大分類（SOC）別の有害事象は、いずれの治療群でも「感染症および寄生虫症」であり、FF/VI 群では 32%、FF 群では 27%に認められた（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.2）。

治験薬と関連がある有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者は、FF/VI 群及び FF 群のいずれの治療群にもほとんどいなかった（表 2.7.4.2.5）。報告された治験薬と関連がある有害事象のうち、ICS の既知のリスクに該当する事象（例：口腔カンジダ症及び発声障害）又は LABA の既知のリスクに該当する事象（例：高血糖及び血中ブドウ糖増加）については、注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.1 で詳述した。

アドレナリン受容体刺激は、HZA107116 試験で注目すべき有害事象に含めていないものの、LABA の既知の副作用である。治験薬と関連がある有害事象では、FF 群と比較して FF/VI 群でアドレナリン受容体刺激の徴候及び症状が発現することを示唆する傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2.5 治験薬と関連がある有害事象

［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

System Organ Class Preferred Term	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Any event	6 (1%)	4 (<1%)
Investigations		
Any event	2 (<1%)	1 (<1%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (<1%)	1 (<1%)
Blood glucose increased	1 (<1%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	1 (<1%)	2 (<1%)
Dysphonia	1 (<1%)	2 (<1%)
Infections and infestations		
Any event	1 (<1%)	1 (<1%)
Oral candidiasis	1 (<1%)	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Abdominal pain	1 (<1%)	0
General disorders and administration site conditions		
Any event	0	1 (<1%)
Chest pain	0	1 (<1%)
Metabolism and nutrition disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Hyperglycaemia	1 (<1%)	0
Nervous system disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Headache	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.6
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Investigations：臨床検査、Electrocardiogram QT prolonged：心電図 QT 延長、Blood glucose increased：血中ブドウ糖増加
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Dysphonia：発声障害
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Oral candidiasis：口腔カンジダ症
Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Abdominal pain：腹痛
General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Chest pain：胸痛
Metabolism and nutrition disorders：代謝および栄養障害、Hyperglycaemia：高血糖
Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛

ITT 集団（参考資料）

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者は、FF/VI 群及び FF 群のいずれの治療群にもほとんどいなかった（表 2.7.4.2.6）。

表 2.7.4.2.6 治験薬と関連がある有害事象［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

System Organ Class Preferred Term	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Any event	6 (1%)	4 (<1%)
Investigations		
Any event	2 (<1%)	1 (<1%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (<1%)	1 (<1%)
Blood glucose increased	1 (<1%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	1 (<1%)	2 (<1%)
Dysphonia	1 (<1%)	2 (<1%)
Infections and infestations		
Any event	1 (<1%)	1 (<1%)
Oral candidiasis	1 (<1%)	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Abdominal pain	1 (<1%)	0
General disorders and administration site conditions		
Any event	0	1 (<1%)
Chest pain	0	1 (<1%)
Metabolism and nutrition disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Hyperglycaemia	1 (<1%)	0
Nervous system disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Headache	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.6
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Investigations：臨床検査、Electrocardiogram QT prolonged：心電図 QT 延長、Blood glucose increased：血中ブドウ糖増加
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Dysphonia：発声障害
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Oral candidiasis：口腔カンジダ症
Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Abdominal pain：腹痛
General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Chest pain：胸痛
Metabolism and nutrition disorders：代謝および栄養障害、Hyperglycaemia：高血糖
Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛

2.7.4.2.1.1.2. 用量設定試験

2.7.4.2.1.1.2.1. FF の用量設定試験：HZA106855 試験（第 II 相、FF 25、50 及び 100 µg OD、FP 100 µg BD、並びにプラセボ）

有害事象のカテゴリー

投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群（29%）と比較して FF 群（範囲：32～36%）でわずかに高かったが、FF 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった（表 2.7.4.2.7）。投与期間中に重篤な有害事象が 2 件認められ、その内訳は FF 50 OD 群で失神が 1 件、FF 100 OD 群で A 型肝炎が 1 件であった。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は 7 例に認められた（表 2.7.4.2.7）。

表 2.7.4.2.7 有害事象の概要（HZA106855 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=119)	FF 25 OD (N=118)	FF 50 OD (N=120)	FF 100 OD (N=118)	FP 100 BD (N=118)
All AEs					
On-treatment	35 (29%)	43 (36%)	38 (32%)	39 (33%)	36 (31%)
On-treatment drug-related	2 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
On-treatment leading to withdrawal	2 (2%)	0	1 (<1%)	3 (3%)	1 (<1%)
Serious AEs					
On-treatment	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
On-treatment drug-related	0	0	0	0	0
On-treatment fatal	0	0	0	0	0
On-treatment drug-related fatal	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 7.1
Abbreviations: AE = adverse event; BD = twice daily; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; OD = once-daily

多く報告された有害事象

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

表 2.7.4.2.8 投与期間中に多く報告された有害事象（いずれかの治療群で 5%以上）（HZA106855 試験、ITT 集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) Subjects				
	Placebo N=119	FF 25 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD N=118	FP 100 BD N=118
Subjects with any AE	35 (29)	43 (36)	38 (32)	39 (33)	36 (31)
Cough	6 (5)	7 (6)	1 (<1)	10 (8)	5 (4)
Nasopharyngitis	4 (3)	9 (8)	4 (3)	3 (3)	4 (3)
Rhinorrhoea	2 (2)	6 (5)	1 (<1)	6 (5)	5 (4)
Pharyngitis	4 (3)	2 (2)	7 (6)	5 (4)	1 (<1)
Headache	2 (2)	2 (2)	2 (2)	7 (6)	4 (3)
Oropharyngeal pain	1 (<1)	6 (5)	2 (2)	2 (2)	4 (3)

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 7.4
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0
Abbreviations: AE = adverse event; BD = twice daily; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; OD = once daily
Cough：咳嗽、Nasopharyngitis：鼻咽頭炎、Rhinorrhoea：鼻漏、Pharyngitis：咽頭炎、Headache：頭痛、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛

治験薬と関連がある有害事象

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は 4 例（1%未満）に 4 件認められた。内訳は、プラセボ群が 2 例（2%）（咽頭炎及び咳嗽が各 1 例）、FF 25 OD 群が 1 例（1%未満）（咳嗽）、FF 100 OD 群が 1 例（1%未満）（口内炎）であった。

詳細は、5.3.5.1, HZA106855 CSR, Section 8.1 に記載した。

2.7.4.2.1.1.2.2. VI の用量設定試験：HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

有害事象のカテゴリー

投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群（22%）と比較して VI 群（範囲：28～33%）で高かったが、VI 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった（表 2.7.4.2.9）。重篤な有害事象は 1 件（VI 25 群で虫垂炎）認められ、本被験者は治験を中止した。他に、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は 1 件（VI 6.25 群でウイルス性気道感染）認められた（表 2.7.4.2.9）。

表 2.7.4.2.9 有害事象の概要（HZA106853 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=115)	VI 6.25 (N=114)	VI 12.5 (N=113)	VI 25 (N=114)
All AEs				
On-treatment	25 (22%)	33 (29%)	37 (33%)	32 (28%)
On-treatment drug-related	0	3 (3%)	2 (2%)	0
On-treatment leading to withdrawal	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Serious AEs				
On-treatment	0	0	0	1 (<1%)
On-treatment drug-related	0	0	0	0
On-treatment fatal	0	0	0	0
On-treatment drug-related fatal	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.1
Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; VI = vilanterol

多く報告された有害事象

VI 群で投与期間中に多く報告された有害事象（VI 群で 6 例以上）は、鼻咽頭炎、頭痛、アレルギー性鼻炎、鼻炎及びウイルス性気道感染であった（表 2.7.4.2.10）。

表 2.7.4.2.10 投与期間中に多く報告された有害事象（いずれかの治療群で 3%以上）（HZA106853 試験、ITT 集団）

Adverse Event Preferred Term	Number (%) Subjects			
	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Subjects with any AE	25 (22)	33 (29)	37 (33)	32 (28)
Subjects with most frequent events	15 (13)	27 (24)	26 (23)	18 (16)
Nasopharyngitis	8 (7)	8 (7)	10 (9)	9 (8)
Headache	4 (3)	6 (5)	2 (2)	2 (2)
Rhinitis	3 (3)	2 (2)	3 (3)	1 (<1)
Respiratory tract infection viral	1 (<1)	3 (3)	2 (2)	1 (<1)
Rhinitis allergic	0	2 (2)	3 (3)	2 (2)
Abdominal pain	1 (<1)	0	3 (3)	2 (2)
Bronchitis	2 (2)	3 (3)	1 (<1)	0
Pharyngitis	1 (<1)	3 (3)	0	2 (2)
Influenza	0	4 (4)	0	0
Ear pain	0	0	3 (3)	0

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.4
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0
Abbreviations: AE = adverse event; BD = twice daily; CSR = clinical study report; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; VI = vilanterol
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
Note: Most frequent is defined as ≥3% in any treatment group.
Nasopharyngitis：鼻咽頭炎、Headache：頭痛、Rhinitis：鼻炎、Respiratory tract infection viral：ウイルス性気道感染、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Abdominal pain：腹痛、Bronchitis：気管支炎、Pharyngitis：咽頭炎、Influenza：インフルエンザ、Ear pain：耳痛

治験薬と関連がある有害事象

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は、5 例（1%）に 7 件認められた。内訳は、VI 6.25 群が 3 例（3%）（口腔カンジダ症 2 例及び頭痛 1 例）、VI 12.5 群が 2 例（2%）（1 例で腹痛、関節痛及び口唇浮腫、他の 1 例で鼻出血）であった。

詳細は、5.3.5.1, HZA106853 CSR, Section 8.1 に記載した。

2.7.4.2.1.1.3. その他の試験

安全性評価試験及び臨床薬理試験の各試験の結果を、以下に要約した。

HZA107118 試験：HPA-axis 評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

有害事象のカテゴリー

6 週間の投与期間中に、有害事象はプラセボ群で 18%（10/55 例）、FF 50 群で 11%（6/56 例）に認められた。重篤な有害事象は報告されなかった。

多く報告された有害事象

多く報告された有害事象は、プラセボ群では上気道感染（5%）及び頭痛（5%）であり、FF 50 群では上気道感染（5%）であった。

治験薬と関連がある有害事象

プラセボ群の 1 例で、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された胃炎が認められた。FF 50 群では治験薬と関連がある有害事象は報告されなかった。

詳細は、5.3.5.1, HZA107118 CSR, Section 9.1 に記載した。

HZA107112 試験：下肢伸長評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

有害事象のカテゴリー

試験期間中（投与期間中及び投与期間後を含む）に、有害事象はプラセボ投与で 35%（21/60 例）、FF 50 µg 投与で 22%（13/58 例）に報告された。プラセボ投与の 2 例で重篤な有害事象として喘息が認められた。FF 50 µg 投与では重篤な有害事象は報告されなかった。

多く報告された有害事象

プラセボ投与で最も発現割合が高かった有害事象は頭痛であり、13%で報告された。
FF 50 µg 投与で最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、7%で報告された。

治験薬と関連がある有害事象

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象はなかった。

詳細は、5.3.5.1, HZA107112 CSR, Section 7.2 に記載した。

HZA114971 試験：1 年間の成長評価試験（第 IV 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

有害事象のカテゴリー

投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群及び FF 50 群ともに 57%であった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 3%、FF 50 群で 2%に報告された。

多く報告された有害事象

多く報告された有害事象は、上気道感染、上咽頭炎、鼻炎及び発熱であり、これらの事象の発現割合はプラセボ群と FF 50 群の両群で同程度であった。

治験薬と関連がある有害事象

プラセボ群では治験薬と関連がある有害事象は報告されなかった。FF 50 群では 2 例で治験薬と関連がある有害事象（腹痛、便秘、中咽頭カンジダ症及び食欲減退）が認められた。

詳細は、5.3.5.1, HZA114971 CSR, Section 6.2 に記載した。

HZA112777 試験：FF/VI の臨床薬理試験（第 II 相、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の比較）

HZA112777 試験では、試験期間中に報告された有害事象はほとんどなかった（表 2.7.4.2.11）。治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象はなかった。重篤な有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の報告もなかった。

詳細は、5.3.3.2, HZA112777 CSR, Section 5 に記載した。

表 2.7.4.2.11 すべての有害事象（HZA112777 試験、全被験者集団）

Adverse Event Preferred Term	Number (%) Subjects		
	FF/VI 100/25 N=25	FF 100 N=25	Total N=26
Any event	4 (16)	1 (4)	5 (19)[a]
Bronchitis	1 (4)	0	1 (4)
Conjunctivitis viral	0	1 (4)	1 (4)
Pharyngitis streptococcal	1 (4)	0	1 (4)
Upper respiratory tract infection	0	1 (4)	1 (4)
Conjunctivitis	1 (4)	0	1 (4)
Headache	1 (4)	0	1 (4)

Source: 5.3.3.2, HZA112777 CSR, Table 10.1
MedDRA Ver. 15.0/ MedDRA J Ver. 15.0
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; n = number of subjects experiencing an adverse event
a. Total is total number of subjects experiencing the event not total number of events.
Bronchitis：気管支炎、Conjunctivitis viral：ウイルス性結膜炎、Pharyngitis streptococcal：レンサ球菌性咽頭炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Conjunctivitis：結膜炎、Headache：頭痛

HZA102942 試験：FF の臨床薬理試験（第 II 相、FF 100 µg とプラセボの比較）

有害事象のカテゴリー

有害事象の発現割合は、プラセボ投与［16%（4/25 例）］と比較して FF 100 µg 投与［31%（8/26 例）］で高かった。重篤な有害事象は報告されなかった。

多く報告された有害事象

最も多く報告された有害事象は頭痛であり、FF 100 µg を投与された 3 例（12%）に認められた。FF 100 µg を投与された 1 例が有害事象（外耳炎及び中耳炎）のため治験薬の投与を中止した。

治験薬と関連がある有害事象

治験責任医師により治験薬と関連がある可能性があると判断された有害事象として、製品の異味が 2 例に報告され、その内訳はプラセボ投与及び FF 100 µg 投与で各 1 例であった。

詳細は、5.3.3.2, HZA102942 CSR, Section 10 に記載した。

HZA112776 試験：VI の臨床薬理試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 25 µg とプラセボの比較）

有害事象のカテゴリー

有害事象の発現割合は、プラセボ投与［23%（6/26 例）］と比較して VI 25 µg 投与［33%（9/27 例）］で高かった。試験期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。治験中止に至った有害事象は 3 例で報告され、その内訳は 1 例が喘息増悪、1 例が失見当識、頭痛及び転換性障害、もう 1 例が洞性徐脈であった。

多く報告された有害事象

VI 25 µg 投与で多く報告された有害事象は、上気道感染（11%）、頭痛（7%）及び発熱（7%）であった。

治験薬と関連がある有害事象

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象はなかった。

詳細は、5.3.3.2, HZA112776 CSR, Section 10 に記載した。

2.7.4.2.1.2. 死亡

本 2.7.4.に含めたいずれの臨床試験においても、死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

HZA107116 試験及びその他の試験で報告された重篤な有害事象はほとんどなかった。これらの試験では、各治療群における重篤な有害事象の発現割合は 3%以下であった。発現した重篤な有害事象はすべて、治験責任医師によって治験薬との関連がないと判断された。

2.7.4.2.1.3.1. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験（第 III 相、FF/VI 50/25 及び 100/25 µg と FF 50 及び 100 µg の比較）

Modified ITT 集団（評価資料）

全体として、重篤な有害事象は FF/VI 群及び FF 群で各 5 例（1%）に発現した（表 2.7.4.2.12）。重篤な有害事象が報告された被験者は少数であり、各事象の発現例数は FF/VI 群と FF 群の治療群間で同程度であった。

表 2.7.4.2.12 投与期間中に発現した重篤な有害事象
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

System Organ Class Preferred Term	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Any event	5 (1%)	5 (1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	2 (<1%)	3 (<1%)
Asthma	2 (<1%)	3 (<1%)
Infections and infestations		
Any event	2 (<1%)	2 (<1%)
Appendicitis	1 (<1%)	0
Gastroenteritis rotavirus	1 (<1%)	0
Helicobacter gastritis	0	1 (<1%)
Sinusitis	0	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Intestinal obstruction	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.9
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Asthma：喘息
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Appendicitis：虫垂炎、Gastroenteritis rotavirus：ロタウイルス胃腸炎、Helicobacter gastritis：ヘリコバクター性胃炎、Sinusitis：副鼻腔炎
Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Intestinal obstruction：腸閉塞

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Listing 114）。治験薬と関連がないと判断された重篤な有害事象のうち、1 件（腸閉塞）は当該事象のため治験薬の投与を中止しており、2.7.4.2.1.4.1 に記述した。その他の 9 件の重篤な有害事象の要約を以下に示した。

- FF/VI 50/25 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、治験薬投与 125 日目にロタウイルス胃腸炎が認められた。当該事象の重症度は重度であり、回復が確認され、持続期間は 30 日であった。
- FF/VI 50/25 群の 1 例（[redacted] 歳の [redacted] の[redacted]）では、治験薬投与 169 日目に虫垂炎が認められた。当該事象の重症度は重度であり、回復が確認され、持続期間は 6 日であった。
- FF/VI 50/25 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、治験薬投与 20 日目に喘息（医師記載用語：[redacted]）が認められた。当該事象の重症度は重度であり、回復が確認され、持続期間は 10 日であった。
- FF/VI 100/25 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、治験薬投与 132 日目に喘息（医師記載用語：[redacted]）が認められた。当該事象の重症度は中等度であり、回復が確認され、持続期間は 18 日であった。
- FF 50 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、治験薬投与 86 日目に喘息（医師記載用語：[redacted]）が認められた。当該事象の重症度は重度であり、回復が確認され、持続期間は 34 日であった。
- FF 50 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、治験薬投与 52 日目にヘリコバクター性胃炎が認められた。当該事象の重症度は重度であり、回復が確認され、持続期間は 10 日であった。
- FF 50 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、治験薬投与 58 日目に喘息（医師記載用語：[redacted]）が認められた。当該事象の重症度は重度であり、回復が確認され、持続期間は 5 日であった。
- FF 50 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]／[redacted]）では、治験薬投与 21 日目に喘息（医師記載用語：[redacted]）が認められた。当該事象の重症度は重度であり、回復が確認され、持続期間は 5 日であった。
- FF 100 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、治験薬投与 127 日目に副鼻腔炎が認められた。当該事象の重症度は中等度であり、回復が確認され、持続期間は 9 日であった。

HZA107116 試験で発現した重篤な有害事象の叙述は、5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Section 10 に示した。

ITT 集団（参考資料）

全体として、重篤な有害事象は FF/VI 群及び FF 群で各 5 例（1%）に発現した（表 2.7.4.2.13）。重篤な有害事象が報告された被験者は少数であり、各事象の発現例数は FF/VI 群と FF 群の治療群間で同程度であった。

表 2.7.4.2.13 投与期間中に発現した重篤な有害事象
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

System Organ Class Preferred Term	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Any event	5 (1%)	5 (1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	2 (<1%)	3 (<1%)
Asthma	2 (<1%)	3 (<1%)
Infections and infestations		
Any event	2 (<1%)	2 (<1%)
Appendicitis	1 (<1%)	0
Gastroenteritis rotavirus	1 (<1%)	0
Helicobacter gastritis	0	1 (<1%)
Sinusitis	0	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Intestinal obstruction	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.9
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Asthma：喘息
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Appendicitis：虫垂炎、Gastroenteritis rotavirus：ロタウイルス胃腸炎、Helicobacter gastritis：ヘリコバクター性胃炎、Sinusitis：副鼻腔炎
Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Intestinal obstruction：腸閉塞

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Listing 17）。

2.7.4.2.1.3.2. 用量設定試験

2.7.4.2.1.3.2.1. FF の用量設定試験：HZA106855 試験（第 II 相、FF 25、50 及び 100 µg OD、FP 100 µg BD、並びにプラセボ）

HZA106855 試験では、投与期間中に重篤な有害事象が 2 例で報告された。いずれの事象も治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

- FF 50 OD 群の 1 例では、治験薬投与 75 日目に失神が認められた。当該事象は回復が確認され、持続期間は 5 日であった。本被験者は当該事象のため治験薬の投与を中止した。

- FF 100 OD 群の 1 例では、治験薬投与 78 日目に A 型肝炎が認められた。当該事象は回復が確認され、持続期間は 38 日であった。本被験者は当該事象のため治験薬の投与を中止した。

2.7.4.2.1.3.2.2. VI の用量設定試験：HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

HZA106853 試験では、VI 25 群の 1 例で重篤な有害事象である虫垂炎が認められた。当該事象は治験薬投与 14 日目に発現したが、回復が確認され、持続期間は 2 日であった。本被験者は当該事象のため治験を中止した。当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

2.7.4.2.1.3.3. その他の試験

臨床薬理試験である HZA112777 試験、HZA102942 試験及び HZA112776 試験、並びに安全性評価試験のうち HZA107118 試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。他の安全性評価試験である HZA107112 試験及び HZA114971 試験で報告された重篤な有害事象を以下に要約した。

HZA107112 試験：下肢伸長評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107112 試験では重篤な有害事象が 2 例に発現し、いずれもプラセボ投与であった。

- 治療期間 1 中に、1 例の被験者でプラセボ初回投与から 13 日後に喘息増悪が認められた。本被験者は 5 日間入院し、ステロイド薬の全身投与及び経口投与による治療を受けた。当該事象は回復が確認され、持続期間は 6 日であった。当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。本被験者は当該事象のため治験を中止した。
- プラセボ投与終了後の後観察期間中に、1 例の被験者で喘息増悪が認められた。本被験者は救急診療部を受診し、1 日入院し、喘息増悪に対しステロイド薬の経口投与による治療を受けた。当該事象は回復が確認され、持続期間は 2 日であった。当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。本被験者は追跡調査を含むすべての予定来院を完了していたため、治験中止には至らなかった。

HZA114971 試験：1 年間の成長評価試験（第 IV 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA114971 試験では、重篤な有害事象は投与期間中にプラセボ群で 6 例（3%）、FF 50 群で 4 例（2%）に報告された。プラセボ群で認められた重篤な有害事象は、肺炎、ノロウイルス性胃腸炎、尿路感染、糖尿病、精巣垂捻転及び喘息（各 1 例）であった。FF 50 群で認められた重篤な有害事象は、肺炎、アデノウイルス性出血性膀胱炎、虫垂炎、糞塊及び血尿（各 1 例）であった。

重篤な有害事象のうち、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された事象はなく、発現した事象に用量との関連や一定のパターンは認められなかった。治験薬投与中止又は治験中止に至った重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4. 治験薬投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験（第 III 相、FF/VI 50/25 及び 100/25 µg と FF 50 及び 100 µg の比較）

Modified ITT 集団（評価資料）

投与期間中に治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象として、FF/VI 群では 3 例（1%未満）に腸閉塞、嗜眠及び不眠症が認められ、FF 群では 1 例に発声障害が認められた（表 2.7.4.2.14）。

- FF/VI 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]／[redacted]）では、腸閉塞が認められた。当該事象は治験薬投与 34 日目に発現したが、回復が確認され、持続期間は 13 日であった。重症度は重度であり、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。
- FF/VI 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、嗜眠が認められた。当該事象は治験薬投与 33 日目に発現し、データベースロック時点で転帰は未回復であった。重症度は軽度であり、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。
- FF/VI 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、不眠症が認められた。当該事象は治験薬投与 60 日目に発現したが、回復が確認され、持続期間は 11 日であった。重症度は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。
- FF 群の 1 例（[redacted] 歳の[redacted]）では、発声障害が認められた。当該事象は治験薬投与 115 日目に発現したが、回復が確認され、持続期間は 6 日であった。重症度は軽度であり、治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された。

表 2.7.4.2.14 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

System Organ Class Preferred Term	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Any event	3 (<1%)	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Intestinal obstruction	1 (<1%)	0
Nervous system disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Lethargy	1 (<1%)	0
Psychiatric disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Insomnia	1 (<1%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	0	1 (<1%)
Dysphonia	0	1 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.8
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Intestinal obstruction：腸閉塞
Nervous system disorders：神経系障害、Lethargy：嗜眠
Psychiatric disorders：精神障害、Insomnia：不眠症
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Dysphonia：発声障害

ITT 集団（参考資料）

投与期間中に治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象として、FF/VI 群では 3 例（1%未満）に腸閉塞、嗜眠及び不眠症が認められ、FF 群では 1 例に発声障害が認められた（表 2.7.4.2.15）。

表 2.7.4.2.15 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

System Organ Class Preferred Term	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Any event	3 (<1%)	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Intestinal obstruction	1 (<1%)	0
Nervous system disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Lethargy	1 (<1%)	0
Psychiatric disorders		
Any event	1 (<1%)	0
Insomnia	1 (<1%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	0	1 (<1%)
Dysphonia	0	1 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.8
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Intestinal obstruction：腸閉塞
Nervous system disorders：神経系障害、Lethargy：嗜眠
Psychiatric disorders：精神障害、Insomnia：不眠症
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Dysphonia：発声障害

2.7.4.2.1.4.2. 用量設定試験

2.7.4.2.1.4.2.1. FF の用量設定試験：HZA106855 試験（第 II 相、FF 25、50 及び 100 µg OD、FP 100 µg BD、並びにプラセボ）

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

表 2.7.4.2.16 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象
（HZA106855 試験、ITT 集団）

Subject	AE (Preferred Term/Verbatim Text)	Onset (Study Day)[a]	Maximum Intensity	Duration (Days)	Outcome	Serious
Placebo						
A	Nasopharyngitis/ Nasopharyngitis	2	Moderate	14	Recovered/ resolved	No
B	Cough/ Cough	29	Moderate	10	Recovered/ resolved	No
	Dyspnoea/Labored breathing	29	Moderate	10	Recovered/ resolved	No
FF 50 OD						
C	Syncope/Syncope with convulsions	75	Moderate	5	Recovered/ resolved	Yes
FF 100 OD						
D	Seasonal allergy/Hay fever	3	Moderate	12	Recovered/ resolved	No
	Nasopharyngitis/Cold	8	Mild	9	Recovered/ resolved	No
E	Stomatitis/Stomatitis	4	Moderate	10	Recovered/ resolved	No
F	Hepatitis A/Liver event/Hepatitis A	78	Mild	38	Recovered/ resolved	Yes
FP 100 BD						
G	Upper respiratory tract infection/Upper respiratory tract infection	5	Mild	7	Recovered/ resolved	No

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Listing 7.5
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0
Abbreviations: AE = adverse event; BD = twice daily; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once-daily
a. Time since first dose.
Nasopharyngitis：鼻咽頭炎、Cough：咳嗽、Dyspnoea：呼吸困難、Syncope：失神、Seasonal allergy：季節性アレルギー、Stomatitis：口内炎、Hepatitis A：A型肝炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染

2.7.4.2.1.4.2.2. VI の用量設定試験：HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は 2 例で報告された（表 2.7.4.2.17）。VI 6.25 群の 1 例でウイルス性気道感染（非重篤）が認められ、治験を中止した。VI 25 群の 1 例で虫垂炎（重篤な有害事象）が認められ、治験を中止した。これらの事象は治験薬と関連がないと判断された。

表 2.7.4.2.17 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象
（HZA106853 試験、ITT 集団）

Subject	AE (Preferred Term/Verbatim Text)	Onset (Study Day)[a]	Maximum Intensity	Duration (Days)	Outcome	Serious
VI 6.25 OD						
A	Respiratory tract infection viral/ Respiratory virosis	6	Mild	11	Recovered/ resolved	No
VI 25 OD						
B	Appendicitis/Appendicitis	14	Moderate	2	Recovered/ resolved	Yes

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Listing 7.5
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once-daily; VI = vilanterol
a. Time since first dose.
Appendicitis: 虫垂炎、Respiratory tract infection viral：ウイルス性気道感染

2.7.4.2.1.4.3. その他の試験

安全性評価試験及び臨床薬理試験の各試験において、治験薬投与中止に至った有害事象はほとんど報告されなかった。

HZA107118 試験：HPA-axis 評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107118 試験では、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象はなかった。

HZA107112 試験：下肢伸長評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

有害事象により治験中止に至った被験者が 2 例認められた。いずれの事象も治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。1 例は、治療期間 1 のプラセボ投与中に発現した喘息（医師記載用語：[redacted]）のため治験を中止した。当該事象は重篤な有害事象として報告された。他の 1 例は、プラセボ投与終了後のウォッシュアウト期間中に発現した喘息のため治験を中止した。

HZA114971 試験：1 年間の成長評価試験（第 IV 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA114971 試験では、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象として、FF 50 群の 1 例で喘息（医師記載用語：[redacted]）が報告された。当該事象は治験薬初回投与から 206 日後に発現し、持続期間は 12 日であった。当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

HZA112777 試験：FF/VI の臨床薬理試験（第 II 相、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の比較）

HZA112777 試験では、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象はなかった。

HZA102942 試験：FF の臨床薬理試験（第 II 相、FF 100 µg とプラセボの比較）

HZA102942 試験では、治験薬投与中止に至った有害事象は 1 例で報告された。本被験者は FF 100 µg を 4 日間投与した後、外耳炎及び中耳炎の有害事象のために投与を中止した。いずれの事象も投与中止後に回復が確認され、持続期間は 8 日であった。重症度は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

HZA112776 試験：VI の臨床薬理試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 25 µg とプラセボの比較）

治験中止に至った有害事象は、3 例で発現した。

- VI 25 µg を投与された 1 例において喘息増悪が認められ、治験実施計画書で規定した中止基準に該当した。当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

- プラセボを投与された 1 例において失見当識、頭痛及び転換性障害が認められ、治験を中止した。
- 治療期間 2 でプラセボを投与中の 1 例に洞性徐脈（心拍数 49 bpm）が認められ、治験実施計画書で規定した中止基準に該当したため、治験を中止した。当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

2.7.4.2.1.5. 注目すべき有害事象–

HZA107116 試験及びその他の試験では、事前に規定した分類を用いて注目すべき有害事象を評価した。HZA107116 試験では、ICS 及び LABA の既知のクラスエフェクト及び安全性上の懸念を考慮して注目すべき有害事象を定義し、そのカテゴリーを 2.7.4.1.1.6.に列記した。FF とプラセボの比較試験及び VI とプラセボの比較試験では、クラスエフェクトを注目すべき有害事象とした。

本 2.7.4.に含めた臨床試験において 5～17 歳の小児及び青年期被験者に認められた注目すべき有害事象の種類及び発現割合は、FF 単剤療法、VI 単剤療法及び FF/VI 併用療法で報告されている既知の安全性プロファイルと一致していた。

注目すべき有害事象の解析に加え、血糖値及び血清カリウム値について、2.7.4.3.に要約した。成長速度、副腎抑制、喘息増悪及び心電図を含むその他の安全性に関連する評価項目については、2.7.4.4.で記述した。

2.7.4.2.1.5.1. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験（第 III 相、FF/VI 50/25 及び 100/25 µg と FF 50 及び 100 µg の比較）

Modified ITT 集団（評価資料）

HZA107116 試験で報告された注目すべき有害事象の種類及び発現割合は、FF/VI 群と FF 群で概ね同様であった。

過敏症のカテゴリーに含まれる有害事象は、FF 群（13/443 例、3%）と比較して FF/VI 群（23/451 例、5%）で多く報告された（表 2.7.4.2.18）。この発現割合の差は FF 群と FF/VI 群でのアレルギー性鼻炎の発現例数（それぞれ 6/443 例、19/451 例）によるものであり、アレルギー性鼻炎はいずれも治験薬と関連がないと判断された。

グルコースへの作用のカテゴリーに含まれる有害事象は、FF/VI 群では 3 例（1%未満）に認められ、FF 群では報告されなかった。FF/VI 群で発現したグルコースへの作用のカテゴリーに含まれる有害事象は、血中ブドウ糖増加、高血糖及び体重減少であった。HZA107116 試験における空腹時血糖値の結果は、2.7.4.3.1.1.に要約した。

HZA107116 試験では、副腎抑制、カリウムへの作用、小児の成長遅延、眼への作用及び振戦のカテゴリーに含まれる注目すべき有害事象は報告されなかった。HZA107116 試験で定義したすべての注目すべき有害事象のカテゴリーは 2.7.4.1.1.6.に列記した。

表 2.7.4.2.18 投与期間中及び投与期間後に発現した注目すべき有害事象
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Special Interest Term Subgroup Preferred Term	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Any event	44 (10%)	37 (8%)
Hypersensitivity		
Any event	23 (5%)	13 (3%)
Rhinitis allergic	19 (4%)	6 (1%)
Conjunctivitis allergic	2 (<1%)	2 (<1%)
Eczema	1 (<1%)	2 (<1%)
Urticaria	1 (<1%)	1 (<1%)
Angioedema	1 (<1%)	0
Dermatitis allergic	0	1 (<1%)
Dermatitis atopic	1 (<1%)	0
Multiple allergies	0	1 (<1%)
LRTI excluding infective pneumonia [a]		
Any event	8 (2%)	8 (2%)
Bronchitis	6 (1%)	8 (2%)
Lower respiratory tract infection	2 (<1%)	0
Tracheitis	1 (<1%)	0
Asthma/bronchospasm [a]		
Any event	4 (<1%)	5 (1%)
Asthma	4 (<1%)	5 (1%)
Decreased bone mineral density and associated fractures		
Any event	4 (<1%)	1 (<1%)
Radius fracture	2 (<1%)	0
Clavicle fracture	0	1 (<1%)
Foot fracture	1 (<1%)	0
Wrist fracture	1 (<1%)	0
Local steroid effects		
Any event	4 (<1%)	4 (<1%)
Dysphonia	1 (<1%)	2 (<1%)
Oropharyngeal pain	1 (<1%)	2 (<1%)
Oral candidiasis	1 (<1%)	1 (<1%)
Stomatitis	1 (<1%)	0
Infective pneumonia [a]		
Any event	1 (<1%)	4 (<1%)
Pneumonia	1 (<1%)	3 (<1%)
Pneumonia mycoplasma	0	1 (<1%)
Cardiovascular effects		
Any event	1 (<1%)	3 (<1%)
Cardiac arrhythmia		
Any event	1 (<1%)	3 (<1%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (<1%)	1 (<1%)
Electrocardiogram PR prolongation	0	1 (<1%)
Extrasystoles	0	1 (<1%)
Effects on glucose [a]		
Any event	3 (<1%)	0
Blood glucose increased	1 (<1%)	0
Hyperglycaemia	1 (<1%)	0
Weight decreased	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.13
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. This special interest term or subgroup was defined using Special MedDRA Queries.

Hypersensitivity：過敏症、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Conjunctivitis allergic：アレルギー性結膜炎、Eczema：湿疹、Urticaria：蕁麻疹、Angioedema：血管浮腫、Dermatitis allergic：アレルギー性皮膚炎、Dermatitis atopic：アトピー性皮膚炎、Multiple allergies：複合アレルギー
LRTI excluding infective pneumonia：感染性肺炎を除く下気道感染、Bronchitis：気管支炎、Lower respiratory tract infection：下気道感染、Tracheitis：気管炎
Asthma/bronchospasm：喘息／気管支痙攣、Asthma：喘息
Decreased bone mineral density and associated fractures：骨密度の減少及び関連した骨折、Radius fracture：橈骨骨折、Clavicle fracture：鎖骨骨折、Foot fracture：足骨折、Wrist fracture：手首関節骨折
Local steroid effects：局所性ステロイド作用、Dysphonia：発声障害、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Oral candidiasis：口腔カンジダ症、Stomatitis：口内炎
Infective pneumonia：感染性肺炎、Pneumonia：肺炎、Pneumonia mycoplasmal：マイコプラズマ性肺炎
Cardiovascular effects：心血管系への作用、Electrocardiogram QT prolonged：心電図 QT 延長、Electrocardiogram PR prolongation：心電図ＰＲ延長、Extrasystoles：期外収縮
Effects on glucose：グルコースへの作用、Blood glucose increased：血中ブドウ糖増加、Hyperglycaemia：高血糖、Weight decreased：体重減少

ITT 集団（参考資料）

HZA107116 試験で報告された注目すべき有害事象の種類及び発現割合は、FF/VI 群と FF 群で概ね同様であった。

過敏症のカテゴリーに含まれる有害事象は、FF 群（13/448 例、3%）と比較して FF/VI 群（23/454 例、5%）で多く報告された（表 2.7.4.2.19）。この発現割合の差は FF 群と FF/VI 群でのアレルギー性鼻炎の発現例数（それぞれ 6/448 例、19/454 例）によるものであり、アレルギー性鼻炎はいずれも治験薬と関連がないと判断された。

グルコースへの作用のカテゴリーに含まれる有害事象は、FF/VI 群では 3 例（1%未満）に認められ、FF 群では報告されなかった。FF/VI 群で発現したグルコースへの作用のカテゴリーに含まれる有害事象は、血中ブドウ糖増加、高血糖及び体重減少であった。

HZA107116 試験では、副腎抑制、カリウムへの作用、小児の成長遅延、眼への作用及び振戦のカテゴリーに含まれる注目すべき有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2.19 投与期間中及び投与期間後に発現した注目すべき有害事象
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Special Interest Term Subgroup Preferred Term	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Any event	44 (10%)	37 (8%)
Hypersensitivity		
Any event	23 (5%)	13 (3%)
Rhinitis allergic	19 (4%)	6 (1%)
Conjunctivitis allergic	2 (<1%)	2 (<1%)
Eczema	1 (<1%)	2 (<1%)
Urticaria	1 (<1%)	1 (<1%)
Angioedema	1 (<1%)	0
Dermatitis allergic	0	1 (<1%)
Dermatitis atopic	1 (<1%)	0
Multiple allergies	0	1 (<1%)
LRTI excluding infective pneumonia [a]		
Any event	8 (2%)	8 (2%)
Bronchitis	6 (1%)	8 (2%)
Lower respiratory tract infection	2 (<1%)	0
Tracheitis	1 (<1%)	0
Asthma/bronchospasm [a]		
Any event	4 (<1%)	5 (1%)
Asthma	4 (<1%)	5 (1%)
Decreased bone mineral density and associated fractures		
Any event	4 (<1%)	1 (<1%)
Radius fracture	2 (<1%)	0
Clavicle fracture	0	1 (<1%)
Foot fracture	1 (<1%)	0
Wrist fracture	1 (<1%)	0
Local steroid effects		
Any event	4 (<1%)	4 (<1%)
Dysphonia	1 (<1%)	2 (<1%)
Oropharyngeal pain	1 (<1%)	2 (<1%)
Oral candidiasis	1 (<1%)	1 (<1%)
Stomatitis	1 (<1%)	0
Infective pneumonia [a]		
Any event	1 (<1%)	4 (<1%)
Pneumonia	1 (<1%)	3 (<1%)
Pneumonia mycoplasmal	0	1 (<1%)
Cardiovascular effects		
Any event	1 (<1%)	3 (<1%)
Cardiac arrhythmia		
Any event	1 (<1%)	3 (<1%)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (<1%)	1 (<1%)
Electrocardiogram PR prolongation	0	1 (<1%)
Extrasystoles	0	1 (<1%)
Effects on glucose [a]		
Any event	3 (<1%)	0
Blood glucose increased	1 (<1%)	0

Special Interest Term Subgroup Preferred Term	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Hyperglycaemia	1 (<1%)	0
Weight decreased	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.13
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. This special interest term or subgroup was defined using Special MedDRA Queries.
Hypersensitivity：過敏症、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Conjunctivitis allergic：アレルギー性結膜炎、Eczema：湿疹、Urticaria：蕁麻疹、Angioedema：血管浮腫、Dermatitis allergic：アレルギー性皮膚炎、Dermatitis atopic：アトピー性皮膚炎、Multiple allergies：複合アレルギー
LRTI excluding infective pneumonia：感染性肺炎を除く下気道感染、Bronchitis：気管支炎、Lower respiratory tract infection：下気道感染、Tracheitis：気管炎
Asthma/bronchospasm：喘息／気管支痙攣、Asthma：喘息
Decreased bone mineral density and associated fractures：骨密度の減少及び関連した骨折、Radius fracture：橈骨骨折、Clavicle fracture：鎖骨骨折、Foot fracture：足骨折、Wrist fracture：手首関節骨折
Local steroid effects：局所性ステロイド作用、Dysphonia：発声障害、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Oral candidiasis：口腔カンジダ症、Stomatitis：口内炎
Infective pneumonia：感染性肺炎、Pneumonia：肺炎、Pneumonia mycoplasmal：マイコプラズマ性肺炎
Cardiovascular effects：心血管系への作用、Electrocardiogram QT prolonged：心電図 QT 延長、Electrocardiogram PR prolongation：心電図ＰＲ延長、Extrasystoles：期外収縮
Effects on glucose：グルコースへの作用、Blood glucose increased：血中ブドウ糖増加、Hyperglycaemia：高血糖、Weight decreased：体重減少

2.7.4.2.1.5.2. 用量設定試験

2.7.4.2.1.5.2.1. FF の用量設定試験：HZA106855 試験（第 II 相、FF 25、50 及び 100 µg OD、FP 100 µg BD、並びにプラセボ）

HZA106855 試験では、注目すべき有害事象を過敏症、グルコースへの作用、肺炎、肺炎を除く下気道感染、骨密度の減少及び関連した骨折、副腎抑制、ステロイドに関連する眼障害、局所性ステロイド作用、並びに小児の成長遅延と定義した（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Section 8.2.4）。

試験期間中に認められた注目すべき有害事象を、表 2.7.4.2.20 に要約した。各カテゴリーの発現割合は、プラセボ群及び FP 100 BD 群を含めて治療群間で概ね同程度であった。しかしながら、本試験で報告された骨折 2 件はいずれも FF 群で認められた。

表 2.7.4.2.20 投与期間中及び投与期間後に発現した注目すべき有害事象
（HZA106855 試験、ITT 集団）

Special Interest Term Preferred Term	Number (%) Subjects Placebo N=119	FF 25 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD N=118	FP 100 BD N=118
Standardized MedDRA Queries					
Subjects with any AE of Special Interest	0	0	0	0	0
Sponsor Defined Special Interest Terms					
Subjects with any AE of Special Interest	11 (9)	14 (12)	10 (8)	16 (14)	12 (10)
Hypersensitivity					
Any event	8 (7)	7 (6)	4 (3)	11 (9)	8 (7)
Cough	6 (5)	7 (6)	1 (<1)	10 (8)	5 (4)
Dyspnoea	3 (3)	0	0	1 (<1)	0
Hypersensitivity	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Allergic pharyngitis	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Conjunctivitis	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Bronchospasm	0	0	0	0	1 (<1)
Dermatitis atopic	0	0	1 (<1)	0	0
Rash	0	0	0	0	1 (<1)
Sneezing	0	1 (<1)	0	0	0
Local Steroid Effects					
Any event	1 (<1)	6 (5)	2 (2)	2 (2)	4 (3)
Oropharyngeal pain	1 (<1)	6 (5)	2 (2)	2 (2)	4 (3)
LRTI Excluding Pneumonia					
Any event	2 (2)	2 (2)	4 (3)	2 (2)	2 (2)
Bronchitis	2 (2)	2 (2)	4 (3)	2 (2)	2 (2)
Decreased Bone Mineral Density and Associated Fractures					
Any event	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Forearm fracture	0	1 (<1)	0	0	0
Humerus fracture	0	0	0	1 (<1)	0
Pneumonia					
Any event	0	0	1 (<1)	0	0
Pneumonia	0	0	1 (<1)	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 7.14, Table 7.16
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Hypersensitivity：過敏症、Cough：咳嗽、Dyspnoea：呼吸困難、Hypersensitivity：過敏症、Allergic pharyngitis：アレルギー性咽頭炎、Conjunctivitis：結膜炎、Bronchospasm：気管支痙攣、Dermatitis atopic：アトピー性皮膚炎、Rash：発疹、Sneezing：くしゃみ
Local Steroid Effects：局所性ステロイド作用、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛
LRTI Excluding Pneumonia：肺炎を除く下気道感染、Bronchitis：気管支炎
Decreased Bone Mineral Density and Associated Fractures ：骨密度の減少及び関連した骨折、Forearm fracture：前腕骨折、Humerus fracture：上腕骨骨折
Pneumonia：肺炎

2.7.4.2.1.5.2.2. VI の用量設定試験：HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

HZA106853 試験では、注目すべき有害事象を心血管系への作用、グルコース及びカリウムへの作用、振戦、喘息に関連した挿管及び死亡、並びに過敏症に関連する有害事象と定義した（5.3.5.1, HZA106853 CSR, Section 8.2.4）。

試験期間中に報告された注目すべき有害事象を、表 2.7.4.2.21 に要約した。

喘息／気管支痙攣のカテゴリーに含まれるアレルギー性気管支炎が 2 例に認められ、その内訳はプラセボ群及び VI 12.5 群で各 1 例であった。いずれの事象も治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

過敏症のカテゴリーに含まれる有害事象は、プラセボ群（1%未満）と比較して VI 群（VI 6.25 群 4%、VI 12.5 群 2%及び VI 25 群 4%）で多く報告された。このうち、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は、VI 12.5 群の 1 例で認められた軽度の口唇浮腫のみであった。

表 2.7.4.2.21 投与期間中及び投与期間後に発現した注目すべき有害事象（HZA106853 試験、ITT 集団）

Special Interest Term Preferred Term	Number (%) Subjects			
	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Standardized MedDRA Queries				
Subjects with any AE of Special Interest	**1 (<1)**	**0**	**1 (<1)**	**0**
Asthma/Bronchospasm	**1 (<1)**	**0**	**1 (<1)**	**0**
Allergic bronchitis	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Sponsor Defined Special Interest Terms				
Subjects with any AE of Special Interest	**1 (<1)**	**5 (4)**	**2 (2)**	**4 (4)**
Hypersensitivity	**1 (<1)**	**5 (4)**	**2 (2)**	**4 (4)**
Cough	0	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Conjunctivitis allergic	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Rash	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Angioedema	0	0	0	1 (<1)
Dermatitis	0	0	0	1 (<1)
Dermatitis atopic	0	1 (<1)	0	0
Lip oedema	0	0	1 (<1)	0
Sneezing	1 (<1)	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.14, Table 7.16
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0
Abbreviations: CSR = clinical study report; VI = vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
Asthma/Bronchospasm：喘息／気管支痙攣、Allergic bronchitis：アレルギー性気管支炎
Hypersensitivity：過敏症、Cough：咳嗽、Conjunctivitis allergic：アレルギー性結膜炎、Rash：発疹、Angioedema：血管浮腫、Dermatitis：皮膚炎、Dermatitis atopic：アトピー性皮膚炎、Lip oedema：口唇浮腫、Sneezing：くしゃみ

2.7.4.2.1.5.3. その他の試験

安全性評価試験及び臨床薬理試験の各試験の結果を、以下に要約した。

HZA107118 試験：HPA-axis 評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107118 試験では、注目すべき有害事象のカテゴリーは、副腎抑制、ステロイドに関連する眼障害、骨密度の減少及び骨折、小児の成長遅延、肺炎を除く下気道感染、局所性ステロイド作用、肺炎、グルコースへの作用、並びに過敏症とした（5.3.5.1, HZA107118 CSR, Table 3.17）。

注目すべき有害事象は 3 例に報告された。

- FF 50 群の 1/56 例（2%）で局所性ステロイド作用のカテゴリーに含まれる口腔咽頭痛が報告された。
- プラセボ群の 1/55 例（2%）で口腔咽頭痛が報告された。
- プラセボ群の 1/55 例（2%）で過敏症のカテゴリーに含まれるアレルギー性副鼻腔炎が報告された。

これらの事象はいずれも治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

HZA107112 試験：下肢伸長評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107112 試験では、注目すべき有害事象のカテゴリーは、副腎抑制、ステロイドに関連する眼障害、骨密度の減少及び関連した骨折、小児の成長遅延、肺炎を除く下気道感染、局所性ステロイド作用、肺炎、グルコースへの作用、並びに過敏症とした（5.3.5.1, HZA107112 CSR, Table 2.32）。

HZA107112 試験で報告された注目すべき有害事象はいずれも局所性ステロイド作用のカテゴリーに含まれる事象であり、プラセボ投与で 7%（4/60 例）、FF 50 投与で 3%（2/58 例）に認められた。プラセボ投与で認められた事象は口腔咽頭痛 3 例、発声障害 1 例であり、FF 50 投与で認められた事象は口腔咽頭痛 2 例であった。

これらの事象はいずれも治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

HZA114971 試験：1 年間の成長評価試験（第 IV 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA114971 試験では、注目すべき有害事象を副腎抑制、骨密度の減少及び関連した骨折、グルコースへの作用、小児の成長遅延、過敏症、感染性肺炎、感染性肺炎を除く下気道感染、局所性ステロイド作用、並びに眼への作用と定義した（5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 2.55）。

注目すべき有害事象は、試験期間中にプラセボ群で 45 例（19%）、FF 50 群で 44 例（18%）に認められた（表 2.7.4.2.22）。

過敏症、感染性肺炎を除く下気道感染、局所性ステロイド作用、骨密度の減少及び関連した骨折、感染性肺炎、並びにグルコースへの作用を含む大部分の注目すべき有害事象のカテゴリーにおいて、発現割合はプラセボ群と FF 50 群で同程度であった。

眼への作用は FF 50 群にのみ認められ、プラセボ群では報告されなかった。FF 50 群では緑内障が 2 例（1%未満）、水晶体障害が 1 例（1%未満）で認められた。

表 2.7.4.2.22 投与期間中及び投与期間後に発現した注目すべき有害事象
（HZA114971 試験、ITT 集団）

Special Interest Term Subgroup Preferred Term	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Any event	45 (19%)	44 (18%)
Hypersensitivity		
Any event	16 (7%)	21 (9%)
Rhinitis allergic	12 (5%)	9 (4%)
Conjunctivitis allergic	5 (2%)	3 (1%)
Dermatitis atopic	1 (<1%)	4 (2%)
Dermatitis allergic	0	3 (1%)
Eczema	2 (<1%)	0
Rash	0	2 (<1%)
Angioedema	0	1 (<1%)
Dermatitis	0	1 (<1%)
Dermatitis contact	0	1 (<1%)
Urticaria	0	1 (<1%)
Urticaria papular	1 (<1%)	0
LRTI excluding infective pneumonia[a]		
Any event	20 (8%)	17 (7%)
Bronchitis	15 (6%)	12 (5%)
Tracheitis	5 (2%)	3 (1%)
Bronchitis viral	0	2 (<1%)
Viral tracheitis	1 (<1%)	1 (<1%)
Bacterial tracheitis	1 (<1%)	0
Lower respiratory tract infection viral	0	1 (<1%)
Rhinotracheitis	0	1 (<1%)
Tracheobronchitis	1 (<1%)	0
Local steroid effects		
Any event	3 (1%)	5 (2%)
Oropharyngeal pain	2 (<1%)	3 (1%)
Stomatitis	1 (<1%)	1 (<1%)
Oropharyngeal candidiasis	0	1 (<1%)
Decreased bone mineral density and associated fractures		
Any event	4 (2%)	1 (<1%)
Clavicle fracture	1 (<1%)	0
Facial bones fracture	1 (<1%)	0
Fibula fracture	1 (<1%)	0
Forearm fracture	1 (<1%)	0
Upper limb fracture	0	1 (<1%)
Infective pneumonia[a]		
Any event	3 (1%)	4 (2%)
Pneumonia	3 (1%)	2 (<1%)
Atypical pneumonia	0	1 (<1%)
Pneumonia mycoplasmal	0	1 (<1%)
Effects on glucose[a]		
Any event	3 (1%)	1 (<1%)
Dehydration	2 (<1%)	0
Diabetes mellitus	1 (<1%)	0

Special Interest Term Subgroup Preferred Term	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Loss of consciousness	0	1 (<1%)
Ocular effects[a]		
Any event	0	2 (<1%)
Glaucoma[a]		
Any event	0	2 (<1%)
Ocular hyperaemia	0	1 (<1%)
Visual acuity reduced	0	1 (<1%)
Lens disorders[a]		
Visual acuity reduced	0	1 (<1%)

Source: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 2.52
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants
a. This special interest term or subgroup was defined using Special MedDRA Queries.
Hypersensitivity：過敏症、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Conjunctivitis allergic：アレルギー性結膜炎、Dermatitis atopic：アトピー性皮膚炎、Dermatitis allergic：アレルギー性皮膚炎、Eczema：湿疹、Rash：発疹、Angioedema：血管浮腫、Dermatitis：皮膚炎、Dermatitis contact：接触皮膚炎、Urticaria：蕁麻疹、Urticaria papular：丘疹状蕁麻疹
LRTI excluding infective pneumonia：感染性肺炎を除く下気道感染、Bronchitis：気管支炎、Tracheitis：気管炎、Bronchitis viral：ウイルス性気管支炎、Viral tracheitis：ウイルス性気管炎、Bacterial tracheitis：細菌性気管炎、Lower respiratory tract infection viral：ウイルス性下気道感染、Rhinotracheitis：鼻気管炎、Tracheobronchitis：気管気管支炎
Local steroid effects：局所性ステロイド作用、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Stomatitis：口内炎、Oropharyngeal candidiasis：中咽頭カンジダ症
Decreased bone mineral density and associated fractures：骨密度の減少及び関連した骨折、Clavicle fracture：鎖骨骨折、Facial bones fracture：顔面骨骨折、Fibula fracture：腓骨骨折、Forearm fracture：前腕骨折、Upper limb fracture：上肢骨折
Infective pneumonia：感染性肺炎、Pneumonia：肺炎、Atypical pneumonia：異型肺炎、Pneumonia mycoplasmal：マイコプラズマ性肺炎
Effects on glucose：グルコースへの作用、Dehydration：脱水、Diabetes mellitus：糖尿病、Loss of consciousness：意識消失
Ocular effects：眼への作用、Glaucoma：緑内障、Lens disorders：水晶体障害、Ocular hyperaemia：眼充血、Visual acuity reduced：視力低下

HZA112777 試験：FF/VI の臨床薬理試験（第 II 相、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の比較）

注目すべき有害事象は、試験期間中に 1 件報告された。中等度の気管支炎であり、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。当該事象は FF/VI 100/25 µg の最終投与の約 3 日後のウォッシュアウト期間中に発現したが、回復が確認され、持続期間は 4 日であった。

詳細は、5.3.3.2, HZA112777 CSR, Section 5.3.1 に記載した。

HZA102942 試験：FF の臨床薬理試験（第 II 相、FF 100 µg とプラセボの比較）

HZA102942 試験では、注目すべき有害事象は、骨障害、心血管系への作用（心拍数、不整脈、心筋梗塞及び心不全への影響を含む）、カリウム及びグルコースへの作用、過敏症、局所性ステロイド作用、眼への作用、肺炎及び下気道感染、振戦、並びに全身性ステロイドの影響と定義した（5.3.3.2, HZA102942 CSR, Clinical Pharmacology Reporting and Analysis Plan, Section 9）。

HZA102942 試験では、注目すべき有害事象の報告はなかった。

HZA112776 試験：VI の臨床薬理試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 25 µg とプラセボの比較）

HZA112776 試験では、注目すべき有害事象は、骨障害、心血管系への作用（心拍数、不整脈、心筋梗塞及び心不全への影響を含む）、カリウム及びグルコースへの作用、過敏症、局所性ステロイド作用、眼への作用、肺炎及び下気道感染、振戦、並びに全身性ステロイドの影響と定義した（5.3.3.2, HZA112776 CSR, Clinical Pharmacology Reporting and Analysis Plan, Section 10）。

HZA112776 試験では、注目すべき有害事象は 2 例で発現した。プラセボ投与の 1 例で洞性徐脈、VI 25 µg 投与の 1 例で胸痛が認められた（5.3.3.2, HZA112776 CSR, Table 10.19）。これらの注目すべき有害事象は、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

完了した臨床試験において、死亡を除く重篤な有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、並びに注目すべき有害事象が発現した被験者の叙述は、各試験の CSR（表 2.7.4.1.2）に含めた。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

高血糖及び低カリウム血症は LABA の潜在的なクラスエフェクトであるため、血糖値及びカリウム値の評価を FF/VI 併用療法の重要な臨床検査値の評価とした。本 2.7.4.では、HZA107116 試験及びその他の試験での結果を要約した。

各試験におけるすべての臨床検査値の評価（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の結果は、各試験の CSR（表 2.7.4.1.2）に記載した。

2.7.4.3.1. 血糖値

臨床薬理試験の 1 つである HZA112777 試験において、随時血糖値に FF/VI 100/25 µg 投与と FF 100 µg 投与の間で差が認められたことから、主要な試験である第 III 相 HZA107116 試験では空腹時血糖値を測定した。HZA107116 試験では、FF/VI 群及び FF 群のいずれでも、ベースラインと治験薬投与開始 6 ヵ月後の空腹時血糖値に大きな変化はみられず、治療群間に差は認められなかった。これは ICS 及び LABA の文献で報告されたデータ[Slatore, 2009; Hinkle, 2011; Rogala, 2020]と一致していた。

2.7.4.3.1.1. HZA107116 試験：空腹時血糖値

Modified ITT 集団（評価資料）

HZA107116 試験では、スクリーニング時及び 24 週時（Visit 9）に空腹時血糖値を評価した。結果を表 2.7.4.3.1 に要約した。いずれの治療群でも空腹時血糖値のわずかな低下が認められた（表 2.7.4.3.2）。24 週時における空腹時血糖値の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）］は、FF/VI 群で-0.14（0.024）mmol/L、FF 群で-0.14（0.023）mmol/L であり、治療群間で同程度であった。（表 2.7.4.3.3）。

表 2.7.4.3.1 空腹時血糖値（mmol/L）の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Lab Test	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
Glucose (mmol/L)	FF/VI	451	Visit 1 (Screening)	436	5.12	0.493	5.10	2.5	8.2
			Visit 9 (Week 24)	380	5.00	0.506	5.00	3.3	8.5
			Maximum post-baseline	387	5.01	0.537	5.00	3.3	8.6
	FF	443	Visit 1 (Screening)	426	5.13	0.503	5.10	3.4	7.9
			Visit 9 (Week 24)	393	4.99	0.501	5.00	2.8	7.5
			Maximum post-baseline	400	5.00	0.499	5.00	2.8	7.5

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.19
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Lab = laboratory; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

表 2.7.4.3.2 空腹時血糖値（mmol/L）のベースラインからの変化量の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Lab Test	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
Glucose (mmol/L)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	368	-0.12	0.588	-0.10	-3.3	3.4
			Maximum post-baseline	374	-0.11	0.611	-0.10	-3.3	3.4
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	383	-0.15	0.627	-0.10	-3.0	2.6
			Maximum post-baseline	390	-0.15	0.620	-0.10	-3.0	2.6

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.20
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; Lab = laboratory; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

表 2.7.4.3.3 空腹時血糖値（mmol/L）のベースラインからの変化量の統計解析結果
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 9 (Week 24)	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
n	368	383
LS Mean	4.99	4.99
LS Mean Change (SE)	-0.14 (0.024)	-0.14 (0.023)
FF/VI vs FF		
Difference	0.00	
95% CI	(-0.06, 0.07)	
p-value	0.948	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.21
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; LS = least squares; vs = versus; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

ITT 集団（参考資料）

スクリーニング時及び 24 週時（Visit 9）の空腹時血糖値の結果を表 2.7.4.3.4 に要約した。いずれの治療群でも空腹時血糖値のわずかな低下が認められた（表 2.7.4.3.5）。24 週時における空腹時血糖値の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）］は、FF/VI 群で-0.14（0.024）mmol/L、FF 群で-0.14（0.023）mmol/L であり、治療群間で同程度であった。空腹時血糖値のベースラインからの変化量に治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.970）（表 2.7.4.3.6）。

表 2.7.4.3.4 空腹時血糖値（mmol/L）の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Lab Test	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
Glucose (mmol/L)	FF/VI	454	Visit 1 (Screening)	439	5.12	0.491	5.10	2.5	8.2
			Visit 9 (Week 24)	382	5.00	0.505	5.00	3.3	8.5
			Maximum post-baseline	389	5.01	0.536	5.00	3.3	8.6
	FF	448	Visit 1 (Screening)	431	5.13	0.502	5.10	3.4	7.9
			Visit 9 (Week 24)	398	4.99	0.499	5.00	2.8	7.5
			Maximum post-baseline	405	5.00	0.498	5.00	2.8	7.5

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.19
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; Lab = laboratory; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

表 2.7.4.3.5 空腹時血糖値（mmol/L）のベースラインからの変化量の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Lab Test	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
Glucose (mmol/L)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	370	-0.12	0.587	-0.10	-3.3	3.4
			Maximum post-baseline	376	-0.11	0.610	-0.10	-3.3	3.4
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	388	-0.15	0.626	-0.10	-3.0	2.6
			Maximum post-baseline	395	-0.14	0.620	-0.10	-3.0	2.6

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.20
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; Lab = laboratory; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

表 2.7.4.3.6 空腹時血糖値（mmol/L）のベースラインからの変化量の統計解析結果
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 9 (Week 24)	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	370	388
LS Mean	5.00	4.99
LS Mean Change (SE)	-0.14 (0.024)	-0.14 (0.023)
FF/VI vs FF		
Difference	0.00	
95% CI	(-0.06, 0.07)	
p-value	0.970	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.21
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; LS = least squares; vs = versus; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

2.7.4.3.1.2. VI 試験：血糖値

LABA は高血糖等の代謝変化を引き起こす可能性があるため、VI の臨床試験では投与期間中の血糖値の変化について解析を行った。HZA106853 試験（空腹時血糖値及び随時血糖値）、HZA112777 試験（随時血糖値）及び HZA112776 試験（空腹時血糖値）の結果を以下に要約した。

HZA106853 試験：VI の用量設定試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

HZA106853 試験では、ベースラインにおける血糖値の平均値は、プラセボ群及び VI の各群で同程度であった（5.3.5.1, HZA106853 CSR, Section 8.6.1.2）。随時血糖値及び空腹時血糖値について解析を行った。

4 週時（治験薬投与後）には、VI 6.25 群及び VI 25 群と比較してプラセボ群で低下が大きく、統計的有意差が認められた（VI 6.25 群とプラセボ群との差の 95% CI: 0.02, 0.45、$p = 0.030$、VI 25 群とプラセボ群との差の 95% CI: 0.17, 0.61、$p < 0.001$）（表 2.7.4.3.7）。しかし、ベースラインからの変化量はいずれも小さく、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。更に、血糖値の治験薬投与開始後の最大値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について解析を行ったところ、いずれの VI 群でもプラセボ群との間で統計的に有意な差は認められなかった。

ベースラインで血糖値が正常範囲未満又は正常範囲内であり、治験薬投与開始後のいずれかの時点で正常範囲を超えた被験者の割合は、VI 群（7～10 例、7～10%）と比較してプラセボ群（2 例、2%）でわずかに低かった（表 2.7.4.3.8）が、VI 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった。

表 2.7.4.3.7 4 週時における血糖値（mmol/L）のベースラインからの変化量の統計解析結果（HZA106853 試験、ITT 集団）

	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Week 4 (pre-dose)				
n	90	91	96	89
LS mean	4.86	4.94	4.85	4.96
LS mean change (SE)	-0.37 (0.076)	-0.29 (0.075)	-0.38 (0.073)	-0.28 (0.076)
Treatment vs. Placebo				
Difference		0.08	-0.01	0.10
95% CI		-0.13, 0.29	-0.21, 0.20	-0.12, 0.31
p-value		0.453	0.943	0.376
Week 4 (post-dose)				
n	86	84	87	78
LS mean	4.85	5.08	5.00	5.24
LS mean change (SE)	-0.38 (0.076)	-0.15 (0.077)	-0.24 (0.076)	0.00 (0.080)
Treatment vs. Placebo				
Difference		0.24	0.15	0.39
95% CI		0.02, 0.45	-0.06, 0.36	0.17, 0.61
p-value		0.030	0.171	<0.001
Maximum post-baseline [a]				
n	106	104	103	104
LS mean	5.03	5.19	5.11	5.22
LS mean change (SE)	-0.21 (0.069)	-0.05 (0.070)	-0.13 (0.070)	-0.02 (0.070)
Treatment vs. Placebo				
Difference		0.16	0.08	0.19
95% CI		-0.04, 0.35	-0.11, 0.28	-0.01, 0.38
p-value		0.115	0.410	0.060

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.30
Abbreviations: BD = twice daily; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error; VI = vilanterol; vs. = versus
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.
a. Includes scheduled, unscheduled and Early Withdrawal visits.

表 2.7.4.3.8 血糖値の要約（HZA106853 試験、ITT 集団）

	Number (%) Subjects			
	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Baseline (Screening/Visit 1)				
n	114	111	111	113
Low	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (2)
Normal	101 (89)	97 (87)	104 (94)	96 (85)
High	12 (11)	14 (13)	6 (5)	15 (13)
Any Visit Post-Baseline [a]				
n	106	104	103	104
Low	3 (3)	3 (3)	1 (<1)	3 (3)
Normal	100 (94)	89 (86)	94 (91)	88 (85)
High	3 (3)	12 (12)	8 (8)	13 (13)
Change from Baseline to Any Visit Post-Baseline [a]				
n	106	104	103	104
To Low	3 (3)	3 (3)	1 (<1)	3 (3)
To Normal or No Change	101 (95)	92 (88)	95 (92)	91 (88)
To High	2 (2)	9 (9)	7 (7)	10 (10)

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.50, Table 7.51
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants; VI = vilanterol
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
a. Baseline for clinical chemistry parameters was assessed at the Screening visit. Post-baseline includes all laboratory assessments performed at scheduled, unscheduled and Early Withdrawal visits.

HZA112777 試験：FF/VI の臨床薬理試験（第 II 相、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の比較）

HZA112777 試験では、各被験者において Day 14 の治験薬投与後 0～4 時間の血糖値の加重平均値を算出した。Day 14 の血糖値の加重平均値（投与後 0～4 時間）には FF/VI 100/25 µg 投与と FF 100 µg 投与でわずかな差がみられた。血糖値の加重平均値（投与後 0～4 時間）は FF 100 µg 投与と比較して FF/VI 100/25 µg 投与で高かった［FF/VI 100/25 µg 投与と FF 100 µg 投与の調整済み平均値の差：0.50 mmol/L（95% CI: 0.19, 0.82）］。

HZA112777 試験では随時血糖値を評価したため、血糖値に対する食事の影響については検討していない。

詳細は、5.3.3.2, HZA112777 CSR, Section 7.3 及び Section 10.1 に記載した。

HZA112776 試験：VI の臨床薬理試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 25 µg とプラセボの比較）

HZA112776 試験では、被験者は Day 1 及び Day 14 に空腹の状態で来院することとした（5.3.3.2, HZA112776 CSR, Section 4.2）。

各被験者において、Day 14 の治験薬投与後 0～2 時間及び投与後 0～8 時間の血清グルコース値の最大値及び加重平均値を算出した。Day 14 には、血清グルコース値に対する VI 25 µg 投与の影響は認められなかった。統計学的に有意又は臨床的に重要な変化は認められなかった（5.3.3.2, HZA112776 CSR, Section 12.3）。

2.7.4.3.2. カリウム

HZA106853 試験及び HZA112776 試験では、治験薬投与開始後の評価時（HZA106853 試験は 4 週時、HZA112776 試験は 2 週時）におけるカリウム値の平均値のベースラインからの変化量について、プラセボ投与と VI 投与で臨床的に意味のある差は認められなかった。HZA112777 試験では、カリウム値の加重平均値（Day 14 の投与後 0～4 時間）の調整済み平均値は、FF/VI 100/25 µg 投与と FF 100 µg 投与で同程度であった。

2.7.4.3.2.1. VI の用量設定試験：HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

ベースラインにおけるカリウム値の平均値はプラセボ群及び VI の各群で均衡がとれており、4 週時（治験薬投与後）のカリウム値のベースラインからの変化量の平均値はいずれの治療群でも小さかった（表 2.7.4.3.9）。カリウムの 4 週時の治験薬投与前値、4 週時の治験薬投与後値及び治験薬投与開始後の最低値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群と VI 群の間で臨床的に重要又は統計学的に有意な差は認められなかった。

いずれの治療群でも、治験薬投与開始後のいずれかの時点でカリウム値が低値を示した被験者の割合（範囲：1%未満～3%）は、ベースラインで低値を示した被験者の割合（範囲：4～6%）と比較してわずかに低かった（表 2.7.4.3.10）。正常又は高値から低値へのシフトが認められた被験者はほとんどおらず、VI 群の間で明らかな用量反応性は認められなかった。

表 2.7.4.3.9 4 週時におけるカリウム値（mmol/L）のベースラインからの変化量の統計解析結果（HZA106853 試験、ITT 集団）

	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Week 4 (pre-dose)				
n	90	91	96	88
LS mean	4.11	4.10	4.18	4.22
LS mean change (SE)	0.16 (0.045)	0.16 (0.045)	0.24 (0.043)	0.28 (0.045)
Treatment vs. Placebo				
Difference		0.00	0.07	0.11
95% CI		-0.13, 0.12	-0.05, 0.19	-0.01, 0.24
p-value		0.969	0.262	0.082
Week 4 (post-dose)				
n	85	84	87	78
LS mean	4.06	4.13	4.11	4.10
LS mean change (SE)	0.13 (0.038)	0.19 (0.038)	0.18 (0.037)	0.17 (0.039)
Treatment vs. Placebo				
Difference		0.06	0.05	0.04
95% CI		-0.04, 0.17	-0.06, 0.15	-0.07, 0.15
p-value		0.233	0.362	0.452
Minimum post-baseline [a]				
n	106	104	103	104
LS mean	4.04	4.01	4.06	4.11
LS mean change (SE)	0.09 (0.033)	0.06 (0.034)	0.12 (0.034)	0.16 (0.034)
Treatment vs. Placebo				
Difference		-0.03	0.03	0.07
95% CI		-0.12, 0.07	-0.07, 0.12	-0.02, 0.16
p-value		0.568	0.591	0.149

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.29
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BD = twice daily; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error; VI = vilanterol
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.
a. Includes scheduled, unscheduled and Early Withdrawal visits.

表 2.7.4.3.10 カリウム値の要約（HZA106853 試験、ITT 集団）

	Number (%) Subjects			
	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Baseline (Screening/Visit 1)				
n	114	111	111	113
Low	5 (4)	5 (5)	7 (6)	7 (6)
Normal	109 (96)	105 (95)	104 (94)	106 (94)
High	0	1 (<1)	0	0
Any Visit Post-Baseline [a]				
n	106	104	103	104
Low	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)
Normal	104 (98)	99 (95)	99 (96)	101 (97)
High	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	2 (2)
Change from Baseline to Any Visit Post-Baseline [a]				
n	106	104	103	104
To Low	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)
To Normal or No Change	104 (98)	99 (95)	99 (96)	101 (97)
To High	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	2 (2)

Source: 5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.50, Table 7.51
Abbreviations: BD = twice daily; CSR = clinical study report; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants; VI = vilanterol
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
a. Baseline for clinical chemistry parameters was assessed at the Screening visit. Post-baseline includes all laboratory assessments performed at scheduled, unscheduled and Early Withdrawal visits.

2.7.4.3.2.2. FF/VI の臨床薬理試験：HZA112777 試験（第 II 相、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の比較）

HZA112777 試験では、各被験者において Day 14 の治験薬投与後 0～4 時間のカリウム値の加重平均値を算出した。カリウム値の加重平均値（投与後 0～4 時間）の調整済み平均値は、FF/VI 100/25 µg 投与と FF 100 µg 投与で同程度であり、調整済み平均値の FF/VI 100/25 µg 投与と FF 100 µg 投与の差は-0.09 mmol/L（95% CI: -0.21, 0.04）であった。

詳細は、5.3.3.2, HZA112777 CSR, Section 7.4 に記載した。

2.7.4.3.2.3. VI の臨床薬理試験：HZA112776 試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 25 µg とプラセボの比較）

HZA112776 試験では、各被験者において、Day 14 の治験薬投与後 0～2 時間及び投与後 0～8 時間の血中カリウム値の最低値及び加重平均値を算出した。Day 14 には、血中カリウム値に対する VI 25 µg 投与の影響は認められなかった。臨床的に重要又は統計学的に有意な変化は認められなかった（5.3.3.2, HZA112776 CSR, Section 12.3）。

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1. 成長速度の変化

2.7.4.4.1.1. 下肢伸長評価試験：HZA107112 試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107112 試験では、2 週間の FF 50 µg 投与が下肢伸長に及ぼす影響を評価した。下肢長は knemometry を用いて測定し、足底（踵）から膝の高さの測定板までの長さを電子的に算出した。右下肢長を 4 回測定し、1 回目を除く 3 回の測定値を記録し、平均値を算出した。測定は同時刻に同じ担当者が同じ機器を用いて行うこととした。

主要な解析対象集団は Growth 集団とし、ITT 集団についても補助的に解析を実施した。Growth 集団は、ITT 集団から以下の被験者を除外した集団であった。

- 成長に特異的な組入れ基準及び除外基準を満たさなかった
- 規定の評価時点において knemometry による成長の評価が実施されなかった
- 下肢の重大な外傷、大手術、重度の脱水に関連する有害事象により治験を中止した
- ランダム化前又は治験期間中に、治験実施計画書で禁止されている短期的な成長に影響を及ぼす薬剤（治験薬以外）を投与された

主要な解析対象集団とした Growth 集団において、下肢伸長率の最小二乗平均値は FF 50 µg 投与が 0.312 mm/週、プラセボ投与が 0.364 mm/週であった。モデルで調整した下肢伸長率の最小二乗平均値の FF 50 µg 投与とプラセボ投与の差は−0.052 mm/週（95% CI：−0.122, 0.018）であった。95% CI の下限値が事前に設定した非劣性マージン−0.20 mm を上回り、FF 50 µg のプラセボに対する非劣性が示された（表 2.7.4.4.1 及び図 2.7.4.4.1）。

ITT 集団における解析結果は、Growth 集団における結果を裏付けるものであった（5.3.5.1, HZA107112 CSR, Table 2.6）。Growth 集団及び ITT 集団の両集団において、解析モデルに含めたいずれの共変量についても治療と統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

表 2.7.4.4.1 2 週時における下肢伸長率の解析結果（HZA107112 試験、Growth 集団）

Statistical Analysis of Lower Leg Growth Rate (mm/week)	Placebo (N=58)	FF 50 OD (N=58)
LS Mean (SE)	0.364 (0.028)	0.312 (0.028)
LS Mean Difference 95% CI	-0.052 -0.122, 0.018	

Source: 5.3.5.1, HZA107112 CSR Table 2.5
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; LS = least squares; N = number of participants; OD = once-daily; SE = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates period-level baseline, subject-level baseline, lower leg length as measured by knemometry, age, gender, treatment and period. Subject was included as a random effect.

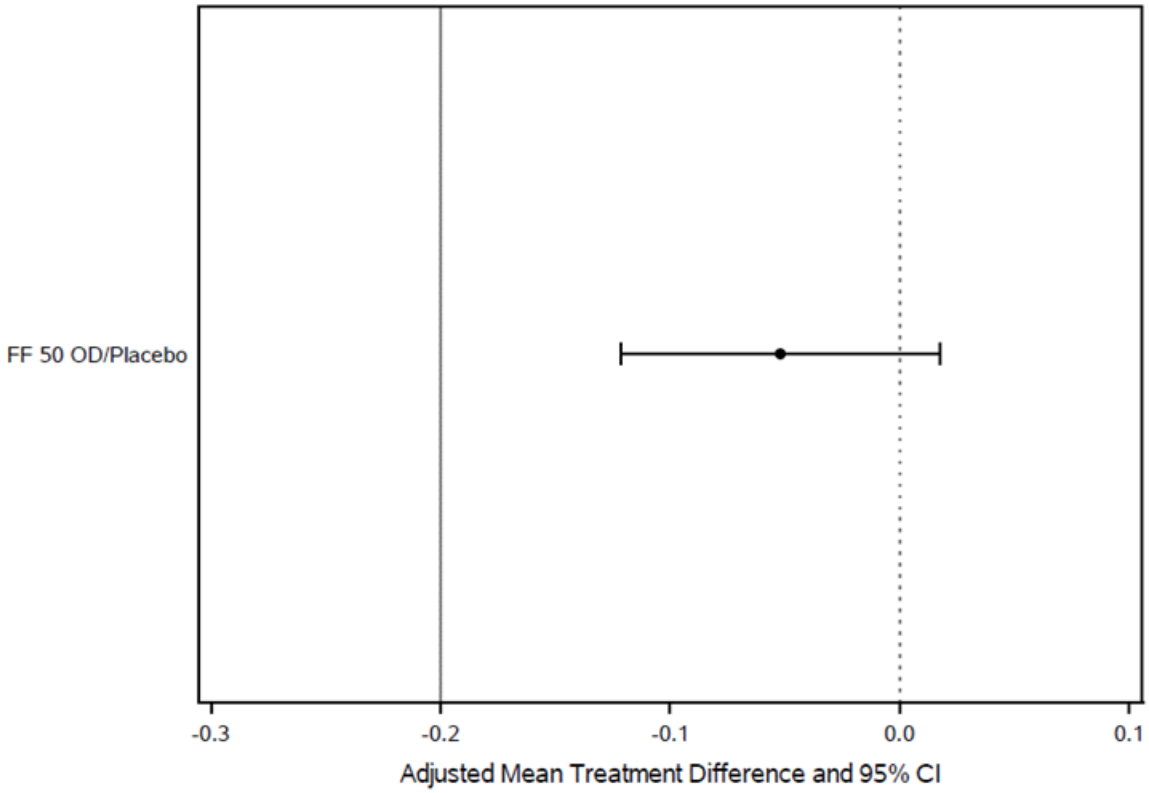


図 2.7.4.4.1 2 週時における下肢伸長率の調整済み平均値の治療間差
（HZA107112 試験、Growth 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA107112 CSR Figure 2.8 (reformatted from Figure 2.5)
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; OD = once-daily
Note: Middle point represents the mean difference in lower leg growth rate between placebo and FF 50 OD. Horizontal line extends to the 95% CI. Solid vertical line shows the non-inferiority margin.

2.7.4.4.1.2. 1 年間の成長評価試験：HZA114971 試験（第 IV 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA114971 試験では、1 年間の FF 50 µg 投与が成長速度に及ぼす影響を評価した。

成長の解析における主要な解析対象集団は、Growth 集団（ITT 集団のうちランダム化後の二重盲検治療期間において、治験薬投与中に 3 回以上来院して身長計による身長の評価を受けたすべての被験者）とした。

2.7.4.4.1.2.1. 主要評価項目：成長速度

主解析では、治療方針ストラテジーを用いて主要な Estimand、すなわち二重盲検治療期間の成長速度の平均値の治療間差を評価した。Growth 集団の被験者が、ランダム化後の 3 回目の来院の後に治験薬投与を中止した場合、52 週間の二重盲検治療期間における治験薬投与中及び投与中止後の利用可能なすべての身長データを主解析に含めた。

52 週間の二重盲検治療期間を通じて、FF 50 群とプラセボ群の思春期前の成長速度の差は小さかった。成長速度の最小二乗平均値の FF 50 群とプラセボ群の差は-0.160 cm/年（95% CI: -0.462, 0.142）であった（表 2.7.4.4.2）。

表 2.7.4.4.2 二重盲検治療期間（治験薬投与中及び投与中止後を含む）の身長データを用いた成長速度（cm/年）の解析結果（主要な Estimand）（HZA114971 試験、Growth 集団）

Treatment	Placebo (N=226)	FF 50 (N=231)
n	226	231
LS mean (SE)	6.065 (0.1090)	5.905 (0.1078)
LS mean difference		-0.160
95% confidence interval		(-0.462, 0.142)

Source: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 2.3
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error
Note: Least squares mean, difference, and 95% confidence interval came from an Analysis of Covariance model that adjusted for baseline growth velocity, age at Visit 1, gender and country.

二重盲検治療期間（治験薬投与中及び投与中止後を含む）の成長速度の分布を図 2.7.4.4.2 に示した。

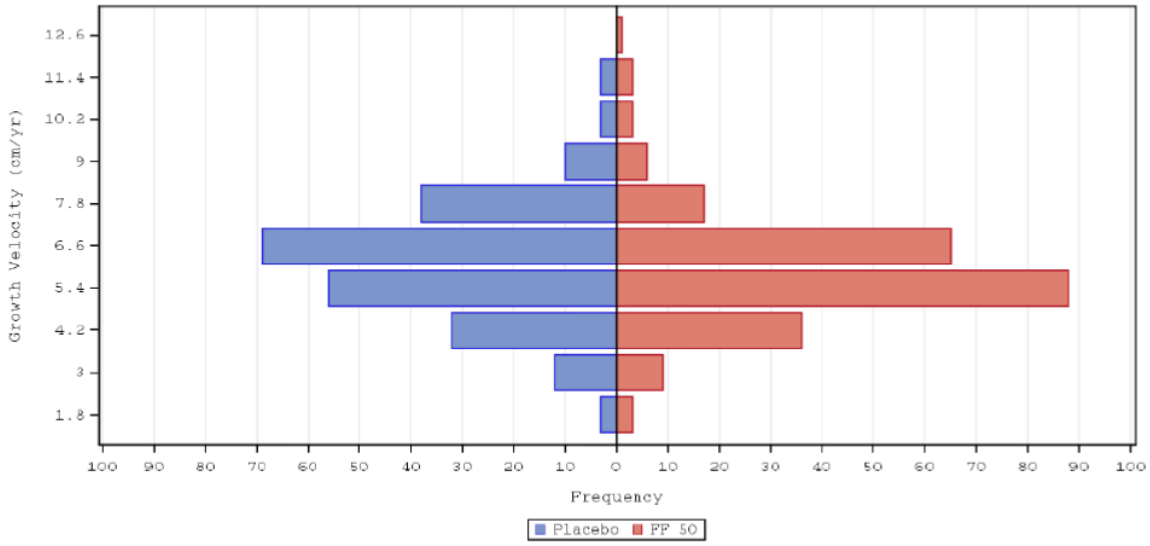


図 2.7.4.4.2 二重盲検治療期間（治験薬投与中及び投与中止後を含む）を通じた成長速度（cm/年）の分布（HZA114971 試験、Growth 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Figure 2.2
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate

また、治験薬投与中のデータのみを用いた成長速度の要約を表 2.7.4.4.3 に示した。

表 2.7.4.4.3 治験薬投与中の身長データを用いた成長速度（cm/年）の要約（HZA114971 試験、Growth 集団）

	Placebo (N=226)		FF 50 (N=231)	
	Raw	Change	Raw	Change
Baseline				
n	226		231	
Mean (SD)	5.839 (1.3975)		5.801 (1.2631)	
Median	5.817		5.826	
Min., Max.	0.34, 11.97		2.61, 12.72	
Treatment				
n	226	226	231	231
Mean (SD)	6.147 (1.7465)	0.307 (2.1800)	5.867 (1.5831)	0.066 (2.1322)
Median	6.176	0.283	5.794	-0.096
Min., Max.	1.64, 11.84	-8.99, 6.95	1.81, 13.22	-9.06, 6.93

Source: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 2.4
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; Max. = maximum; Min. = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation

治験薬投与中の身長データのみを用いた解析では、成長速度の最小二乗平均値は、プラセボ群で 6.118 cm/年、FF 50 群で 5.896 cm/年であり、主解析の結果と同様であった（表 2.7.4.4.4）。成長速度の最小二乗平均値の FF 50 群とプラセボ群の差は-0.222 cm/年（95% CI: -0.528, 0.084）であった。

表 2.7.4.4.4 治験薬投与中の身長データを用いた成長速度（cm/年）の解析結果（補助的 Estimand I）（HZA114971 試験、Growth 集団）

Treatment	Placebo (N=226)	FF 50 (N=231)
n	226	231
LS mean (SE)	6.118 (0.1104)	5.896 (0.1092)
LS mean difference		-0.222
95% confidence interval		(-0.528, 0.084)

Source: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 2.5
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error
Note: LS mean, difference, and 95% confidence interval came from an Analysis of Covariance model that adjusted for baseline growth velocity, age at Visit 1, gender. and country.

2.7.4.4.1.2.2. 副次評価項目：身長の SD スコア

身長の SD スコアは、米国疾病予防管理センター（CDC）のウェブサイトから取得した、身長の標準的な分布の分位点を用いて算出した。解析の結果、両群ともに正常な成長が認められた（図 2.7.4.4.3）。来院ごとの SD スコアの分布は治療群間で同様であった。

1 年間の身長の SD スコアのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.02、FF 50 群で-0.04 と予測された範囲内であり、治療群間で同程度であった（表 2.7.4.4.5）。

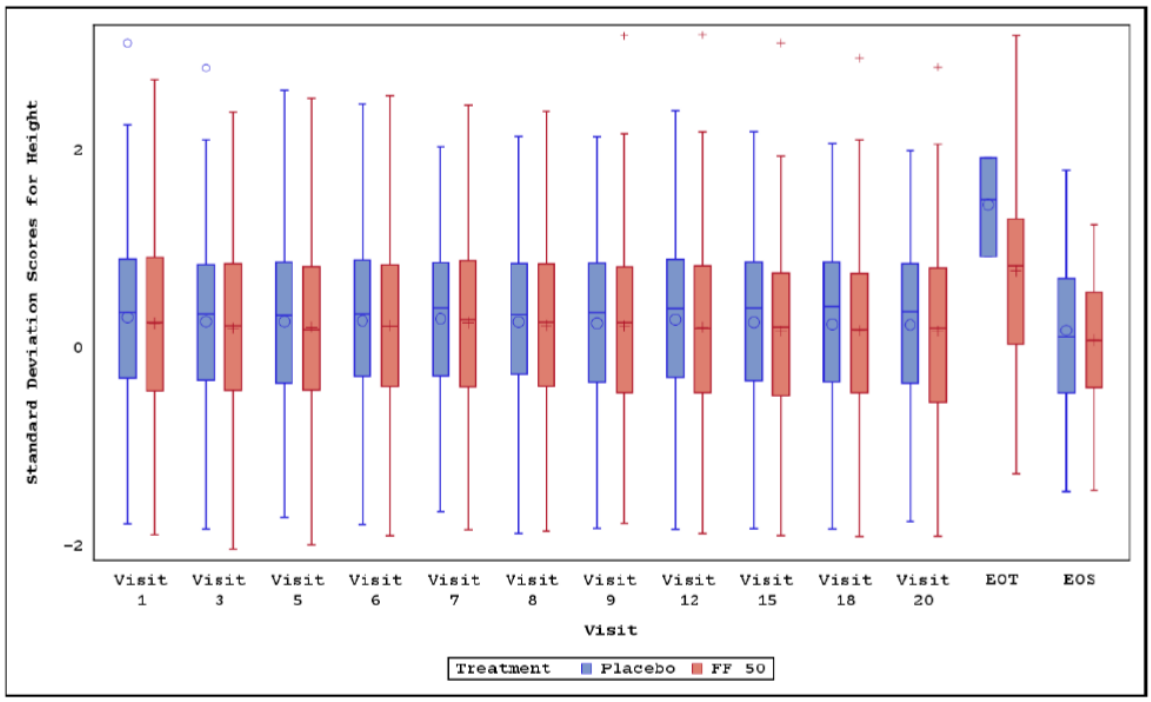


図 2.7.4.4.3 身長の SD スコア（HZA114971 試験、Growth 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Figure 2.1
Abbreviations: CSR = clinical study report; EOT = early treatment discontinuation; EOS = early withdrawal from study; FF = fluticasone furoate; SD = standard deviation

表 2.7.4.4.5 エンドポイントにおける身長の SD スコアのベースラインからの変化量の要約（HZA114971 試験、Growth 集団）

	Placebo (N=226)		FF 50 (N=231)	
	Raw	Change	Raw	Change
Baseline				
n	226		231	
Mean	0.27		0.21	
SD	0.838		0.860	
Median	0.33		0.19	
Min.	-1.7		-2.0	
Max.	2.6		2.5	
Endpoint				
n	196	196	202	202
Mean	0.24	-0.02	0.18	-0.04
SD	0.858	0.281	0.880	0.281
Median	0.42	-0.01	0.19	-0.05
Min.	-1.8	-0.9	-1.9	-1.1
Max.	2.1	1.0	2.9	1.3

Source: 5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 2.35
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; SD = standard deviation
Note: Baseline was defined as the height standard deviation score at Visit 5; endpoint was defined as the height standard deviation score at Visit 18.

2.7.4.4.2. コルチゾール（副腎抑制の評価）

2.7.4.4.2.1. HZA107118 試験：血清コルチゾール

HZA107118 試験は、小児に対する臨床開発プログラムにおける主要な HPA-axis 評価試験であり、5～11 歳の小児喘息患者を対象として、6 週間の FF 50 µg 1 日 1 回投与が HPA-axis に及ぼす影響を評価した。

主要評価項目は、6 週間の治療期間終了時における 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインからの変化量（比として示す）とした。

主要な解析対象集団である SC 集団において、6 週時の 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインに対する比の幾何平均値において、FF 50 群のプラセボ群に対する比の 95% CI の下限値が事前に設定した非劣性マージンである 0.80 を上回ったことから、FF 50 µg 1 日 1 回投与のプラセボに対する非劣性が示された（表 2.7.4.4.6）。

ITT 集団でも同様に、FF 50 µg のプラセボに対する非劣性が示された（表 2.7.4.4.6）。

表 2.7.4.4.6 6 週時における 24 時間血清コルチゾール加重平均値（ベースラインに対する比）の統計解析結果（HZA107118 試験、SC 集団及び ITT 集団）

Variables	Placebo (N=51)	FF 50 OD (N=53)
SC Population		
n	50	52
LS geometric mean	173.25	160.65
LS ratio to Baseline	1.05	0.97
FF 50 OD /Placebo ratio	-	0.93
95% CI	-	0.8096, 1.0620
ITT Population		
n	51	53
LS geometric mean	174.08	159.98
LS ratio to Baseline	1.06	0.97
FF 50 OD /Placebo ratio	-	0.92
95% CI	-	0.8040, 1.0505

Source: 5.3.5.1, HZA107118 CSR, Table 2.5, Table 2.6
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once daily; SC = serum cortisol
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, sex, age, and treatment.

SC 集団において、ベースライン及び 6 週時の血清コルチゾール濃度の幾何平均値の 24 時間の推移は、FF 50 群とプラセボ群で同様であった（図 2.7.4.4.4）。

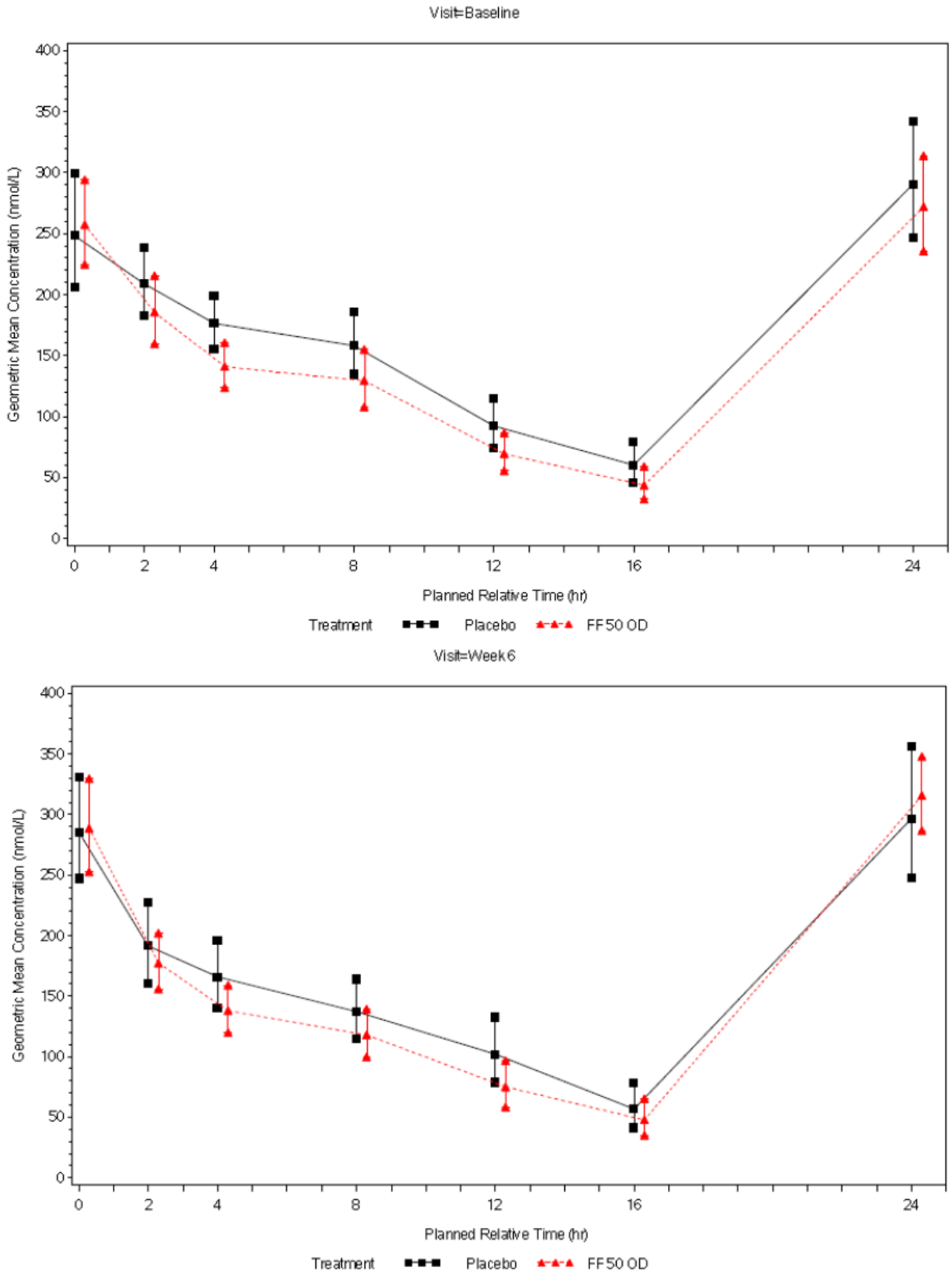


図 2.7.4.4.4 来院ごとの治療群別の血清コルチゾール濃度（nmol/L）の幾何平均値（95% CI）の推移（HZA107118 試験、SC 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA107118 CSR, Figure 2.5
Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; OD = once daily; SC = serum cortisol

2.7.4.4.2.2. HZA106855 試験：尿中コルチゾール

HZA106855 試験では、24 時間尿中コルチゾール排泄量を評価した。主要な解析対象集団である尿中コルチゾール集団（UC 集団）において、ベースライン及び治療期間終了時（12 週時）の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は、プラセボ群、FF 各用量群（FF 25 OD 群、FF 50 OD 群、FF 100 OD 群）及び FP 100 BD 群で同程度であった（表 2.7.4.4.7）。尿中コルチゾール排泄量に、FF 投与に関連した明らかな変化又は用量反応性は認められなかった（表 2.7.4.4.7 及び図 2.7.4.4.5）。

表 2.7.4.4.7 24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24 hr）の要約（HZA106855 試験、UC 集団）

	Placebo (N=54)	FF 25 OD (N=75)	FF 50 OD (N=73)	FF 100 OD (N=73)	FP 100 BD (N=73)
Baseline					
n	54	75	73	73	73
Geometric Mean	36.79	30.02	35.57	30.26	29.75
CV (%)	80.058	67.987	71.510	89.786	69.628
Median	41.09	30.00	36.70	31.50	30.20
Min.	7.0	4.1	3.8	1.8	2.6
Max.	148.8	127.0	255.1	218.5	118.6
Visit 7 (Week 12)					
n	54	75	73	73	73
Geometric Mean	35.38	29.67	35.84	29.43	30.48
CV (%)	61.546	61.859	106.487	83.375	66.136
Median	34.84	32.80	33.60	27.70	31.30
Min.	7.5	8.7	3.3	6.0	3.3
Max.	131.8	108.2	1054.4	392.9	116.5
Ratio to Baseline					
n	54	75	73	73	73
Geometric Mean	0.96	0.99	1.01	0.97	1.02
CV (%)	83.594	75.410	108.019	130.387	86.539
Median	0.95	1.00	0.98	0.99	1.07
Min.	0.2	0.1	0.2	0.1	0.0
Max.	4.5	4.4	54.1	15.4	7.5

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR Table 7.31
Abbreviations: BD = twice daily; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; SD = standard deviation; UC = urinary cortisol
Note: CV = 100 * sqrt(exp((SD logs)^2)-1), where SD logs denotes the standard deviation of the logged values (or the changes in logged values).

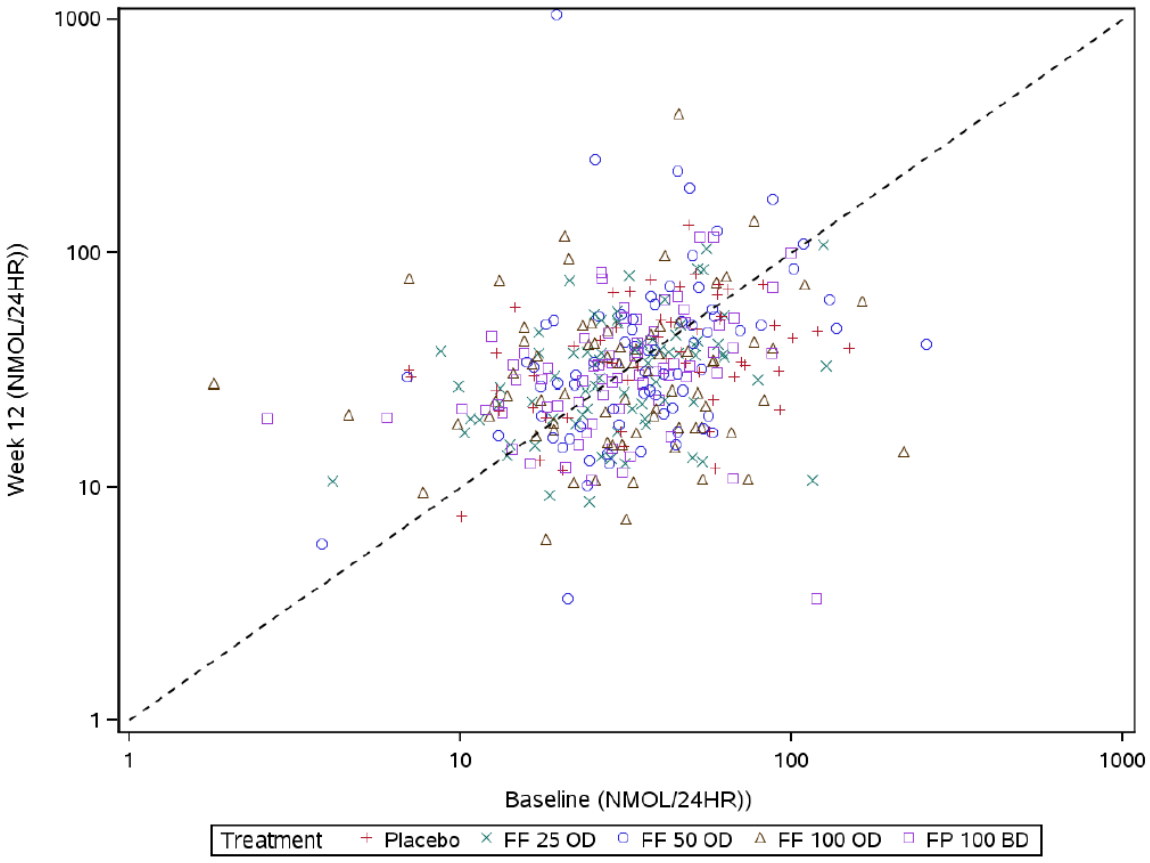


図 2.7.4.4.5 ベースライン及び 12 週時における 24 時間尿中コルチゾール排泄量（HZA106855 試験、UC 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR Figure 7.13
Abbreviations: BD = twice daily; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; OD = once-daily; UC = urinary cortisol

FF 50 µg を 89 日間投与された被験者 [redacted] は、ベースラインにおける尿中コルチゾール排泄量が正常範囲内であったが、12 週時に大幅な増加（正常範囲上限の 13 倍）が認められた。治験責任医師により、本被験者は他に副腎皮質ステロイドを使用しておらず、クッシング症候群を示唆する徴候はみられなかったことが報告された。治験依頼者は、本被験者で認められた尿中コルチゾール排泄量の異常な高値を技術的な問題に起因するものと判断し、本被験者は 24 時間尿中コルチゾール排泄量の解析から除外した。

その結果、ベースラインに対する 12 週時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の比の最小二乗幾何平均値は、すべての治療群で 1 に近接していた（表 2.7.4.4.8 及び図 2.7.4.4.6）。用量反応モデルを用いた補足的解析の結果、24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量に用量反応性は認められなかった（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 7.38）。

表 2.7.4.4.8 12 週時における 24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24 hr）の解析結果［HZA106855 試験、UC 集団（被験者 [redacted] を除く）］

	Number (%) Subjects				
	Placebo N=54	FF 25 OD N=75	FF 50 OD N=73	FF 100 OD N=73	FP 100 BD N=73
n	54	75	72	73	73
LS geometric mean	34.29	30.53	32.07	30.83	30.79
LS ratio to baseline	1.07	0.95	1.00	0.96	0.96
Treatment vs. Placebo					
Ratio		0.89	0.94	0.90	0.90
95% CI		0.71, 1.12	0.75, 1.17	0.72, 1.13	0.72, 1.12

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR Table 7.40
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BD = twice-daily; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; UC = urinary cortisol
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, actual pre-treatment ICS use, gender, age and treatment.

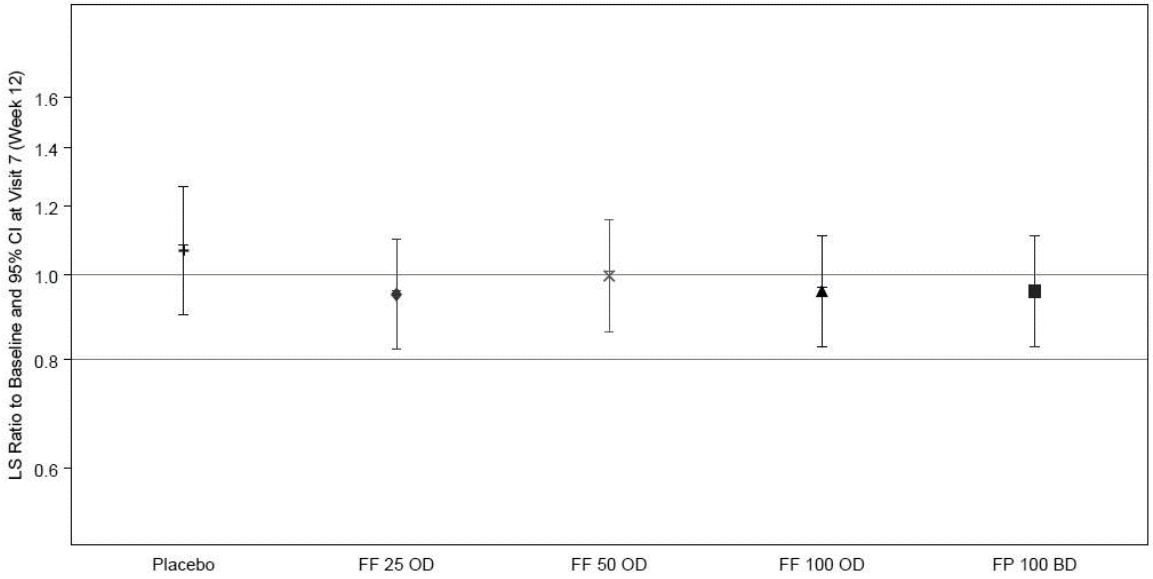


図 2.7.4.4.6 ベースラインに対する 12 週時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の調整済み比［HZA106855 試験、UC 集団（被験者 [redacted] を除く）］

Source: 5.3.5.1, HZA106855 CSR Figure 7.303
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BD = twice-daily; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; OD = once-daily; UC = urinary cortisol
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, actual pre-screening ICS use, gender, age and treatment.

ITT 集団のほとんどの被験者では、24 時間尿中遊離コルチゾール排泄量はベースラインにおいて正常範囲内であり、治験薬投与開始後のいずれの評価時点でも同様に正常範囲内であった（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 7.36）。治験薬投与開始後に高値を示した被験者は合計 13 例（2%）であった。FF 各用量群では 1～6 例（1～7%）、実薬対照である FP 100 BD 群では 1 例（1%）、プラセボ群では 1 例（1%）であり、24 時間尿中遊離コルチゾール排泄

量が正常範囲内から高値へ変動した被験者の割合に明らかな用量反応性は認められなかった（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 7.37）。

2.7.4.4.3. 喘息増悪

喘息増悪の発現割合は、下肢伸長評価試験（HZA107112 試験）及び臨床薬理試験では安全性の評価項目として含めなかったが、それ以外の試験では評価項目として含めた。喘息増悪は、全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁液又は注射剤）の 3 日間以上の使用、デポ型のステロイド薬の単回注射、あるいは喘息に対する全身性ステロイド薬による治療のため入院又は救急診療部の受診を必要とした喘息の悪化と定義した。注目すべき有害事象及び／又は重篤な有害事象の定義に該当した喘息増悪は、注目すべき有害事象及び／又は重篤な有害事象としても記録することとした。

2.7.4.4.3.1. HZA107116 試験

HZA107116 試験では、24 週間の治療期間を通じた喘息増悪の発現割合を有効性の副次評価項目とし、その結果は 2.7.3.2.1.3.6.に要約した。喘息増悪は安全性にも関連するため、詳細を以下に示した。

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のデータを含む）に喘息増悪が報告された被験者は、FF/VI 群で 33 例（7%）、FF 群で 38 例（9%）であった（表 2.7.4.4.9）。喘息増悪が認められたすべての被験者がステロイド薬の全身投与又は経口投与による治療を受けた。

喘息増悪のため入院した被験者は、FF/VI 群及び FF 群ともに 2 例（1%未満）であった。また、喘息増悪のため治験薬の投与を中止した被験者は FF/VI 群及び FF 群のいずれも 1 例（1%未満）であった。

表 2.7.4.4.9 喘息増悪の要約（1～24 週時までの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)
Any Asthma Exacerbation	33 (7%)	38 (9%)
Number of Asthma Exacerbations	35	44
Exacerbation Frequency		
0	418 (93%)	405 (91%)
1	31 (7%)	32 (7%)
2	2 (<1%)	6 (1%)
3	0	0
4	0	0
>4	0	0
Permanently Discontinued Study Treatment due to an Exacerbation	1 (<1%)	1 (<1%)
Took Systemic/Oral Corticosteroids for an Exacerbation	33 (7%)	38 (9%)
Hospitalized due to an Exacerbation	2 (<1%)	2 (<1%)
Visited Emergency Room due to an Exacerbation	3 (<1%)	1 (<1%)
Intubated due to an Exacerbation	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 20.26

Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

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のデータを含む）に喘息増悪が報告された被験者は、FF/VI 群で 33 例（7%）、FF 群で 38 例（8%）であった（表 2.7.4.4.10）。喘息増悪が認められたすべての被験者がステロイド薬の全身投与又は経口投与による治療を受けた。

喘息増悪のため入院した被験者は、FF/VI 群及び FF 群ともに 2 例（1%未満）であった。また、喘息増悪のため治験薬の投与を中止した被験者は FF/VI 群及び FF 群のいずれも 1 例（1%未満）であった。

表 2.7.4.4.10 喘息増悪の要約（1～24 週時までの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)
Any Asthma Exacerbation	33 (7%)	38 (8%)
Number of Asthma Exacerbations	35	44
Exacerbation Frequency		
0	421 (93%)	410 (92%)
1	31 (7%)	32 (7%)
2	2 (<1%)	6 (1%)
3	0	0
4	0	0
>4	0	0
Permanently Discontinued Study Treatment due to an Exacerbation	1 (<1%)	1 (<1%)
Took Systemic/Oral Corticosteroids for an Exacerbation	33 (7%)	38 (8%)
Hospitalized due to an Exacerbation	2 (<1%)	2 (<1%)
Visited Emergency Room due to an Exacerbation	3 (<1%)	1 (<1%)
Intubated due to an Exacerbation	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 2.26
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

2.7.4.4.3.2. その他の試験

HZA107116 試験を除く各試験の結果を、以下に要約した。

HZA106855 試験：FF の用量設定試験（第 II 相、FF 25、50 及び 100 µg OD、FP 100 µg BD、並びにプラセボ）

HZA106855 試験では、投与期間中に喘息増悪が認められた被験者は 12 例であった［プラセボ群 7 例（6%）、FF 25 OD 群 2 例（2%）、FF 50 OD 群 2 例（2%）、FF 100 OD 群 1 例（1%未満）］（5.3.5.1, HZA106855 CSR, Table 7.27）。喘息増悪が認められた 12 例全例がステロイド薬の全身投与／経口投与による治療を受けた。重篤な有害事象として定義される喘

息増悪のため救急診療部への受診又は入院を要した、あるいは挿管が行われた被験者はいなかった。喘息増悪が認められた 12 例全例が治験を中止した。

FP 100 BD 群では、喘息増悪は報告されなかった。

HZA106853 試験：VI の用量設定試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 6.25、12.5 及び 25 µg とプラセボの比較）

投与期間中に喘息増悪が認められた被験者は 9 例（2%）であり（プラセボ群 1 例、VI 6.25 群 3 例、VI 12.5 群 1 例、VI 25 群 4 例）（5.3.5.1, HZA106853 CSR, Table 7.31）、9 例全例がステロイド薬の全身投与／経口投与による治療を受けた。

喘息増悪のため入院を要した、又は挿管が行われた被験者はいなかった。VI 25 群の 1 例が救急診療部を受診し、8 例が喘息増悪のため治験を中止した。

VI 25 群の 1 例で治験薬最終投与 9 日後に喘息増悪が報告された。本被験者はステロイド薬の全身投与／経口投与による治療を受けたが、入院及び救急診療部の受診は必要とせず、挿管も行われなかった。

HZA107118 試験：HPA-axis 評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

試験期間中に喘息増悪はプラセボ群の 1 例で認められた（5.3.5.1, HZA107118 CSR, Table 3.18）。本被験者はステロイド薬の全身投与／経口投与による治療を受け、治験を中止した。本被験者は入院しなかった。

HZA107112 試験：下肢伸長評価試験（第 III 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

HZA107112 試験では、喘息増悪の発現割合は評価項目に含めなかった。有害事象として、喘息（医師記載用語：[redacted]）はプラセボ投与で 2 例に認められた。1 例はプラセボ投与中に発現し、他の 1 例は後観察期間中に発現した（5.3.5.1, HZA107112 CSR, Table 2.33）。いずれの被験者も入院を要し、重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.3.3）。

HZA114971 試験：1 年間の成長評価試験（第 IV 相、FF 50 µg とプラセボの比較）

投与期間中に 1 回以上喘息増悪が認められた被験者は FF 50 群（7 例、3%）と比較してプラセボ群（22 例、9%）で多かった（5.3.5.1, HZA114971 CSR, Table 2.56）。

投与期間中に喘息増悪のため入院した被験者はプラセボ群で 1 例（1%未満）、喘息増悪のため救急診療部を受診した被験者はプラセボ群で 6 例（3%）であった。FF 50 群では喘息増悪のため入院した又は救急診療部を受診した被験者はいなかった。

HZA112777 試験：FF/VI の臨床薬理試験（第 II 相、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の比較）

HZA112777 試験では、喘息増悪の発現割合は評価項目に含めなかった。また、有害事象として喘息増悪の報告はなかった。

HZA102942 試験：FF の臨床薬理試験（第 II 相、FF 100 μg とプラセボの比較）

HZA102942 試験では、喘息増悪の発現割合は評価項目に含めなかった。また、有害事象として喘息増悪の報告はなかった。

HZA112776 試験：VI の臨床薬理試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 25 μg とプラセボの比較）

HZA112776 試験では、喘息増悪の発現割合は評価に含めなかった。VI 25 μg 投与の 1 例で有害事象（非重篤）として喘息増悪が報告された。重症度は重度であり、本被験者は治験薬の投与を中止した。当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。

2.7.4.4.4. 心電図

2.7.4.4.4.1. HZA107116 試験

心電図測定は、スクリーニング時及び 24 週時（Visit 9）に行った。試験期間を通じて心電図に明らかな傾向又は影響は認められず、FF/VI 群と FF 群の治療群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値

Modified ITT 集団（評価資料）

24 週時における各心電図パラメータ値のベースライン（スクリーニング時）からの変化量の平均値は治療群間で概ね同程度であった（表 2.7.4.4.11）。

24 週時における心拍数のベースラインからの変化量の統計解析結果において、治療群間で差はみられなかった［治療群間差：0.0 bpm（95% CI: -1.6, 1.7）］（表 2.7.4.4.12）。

表 2.7.4.4.11 心電図パラメータのベースラインからの変化量の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
QTc(F) (msec)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	393	-2.4	15.87	-3.0	-43	40
			Maximum post-baseline	403	-2.2	15.95	-3.0	-43	43
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	387	0.7	18.17	0.0	-59	58
			Maximum post-baseline	407	1.1	18.25	1.0	-59	58
QTc(B) (msec)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	393	-4.3	22.48	-5.0	-76	63
			Maximum post-baseline	403	-4.1	22.44	-5.0	-76	64
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	387	-0.9	24.27	0.0	-87	68
			Maximum post-baseline	407	-0.3	24.34	0.0	-87	68
RR Interval (msec)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	393	23.4	136.35	19.0	-494	461
			Maximum post-baseline	403	24.7	136.56	23.0	-494	461
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	388	18.9	134.84	32.0	-585	418
			Maximum post-baseline	408	19.3	135.29	29.0	-585	418
Uncorrected QT Interval (msec)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	393	1.4	22.34	2.0	-108	76
			Maximum post-baseline	403	1.4	22.42	2.0	-108	76

	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	387	3.6	22.61	2.0	-119	97
			Maximum post-baseline	407	3.7	22.81	4.0	-119	97
Heart Rate (bpm)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	393	-2.1	13.63	-2.0	-53	42
			Maximum post-baseline	403	-2.0	13.56	-2.0	-53	42
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	388	-1.8	13.52	-3.0	-44	88
			Maximum post-baseline	408	-1.4	13.53	-2.0	-44	88
PR Interval (msec)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	393	1.1	12.92	1.0	-78	68
			Maximum post-baseline	403	1.3	12.80	1.0	-78	68
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	387	1.6	13.89	1.0	-39	124
			Maximum post-baseline	407	1.8	13.76	2.0	-39	124
QRS Duration (msec)	FF/VI	451	Visit 9 (Week 24)	393	1.6	5.23	1.0	-18	24
			Maximum post-baseline	403	1.7	5.27	2.0	-18	24
	FF	443	Visit 9 (Week 24)	387	0.9	5.80	1.0	-24	22
			Maximum post-baseline	407	0.9	5.89	1.0	-24	22

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.23
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; 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: Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 μg or FF/VI 100/25 μg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 μg or FF 100 μg.

表 2.7.4.4.12 心拍数（bpm）のベースラインからの変化量の統計解析結果
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Visit 9 (Week 24)		
n	393	388
LS Mean	76.3	76.3
LS Mean Change (SE)	-1.9 (0.58)	-2.0 (0.58)
FF/VI vs FF		
Difference	0.0	
95% CI	(-1.6, 1.7)	
p-value	0.964	
Maximum post-baseline		
n	403	408
LS Mean	76.3	76.4
LS Mean Change (SE)	-1.8 (0.57)	-1.7 (0.56)
FF/VI vs FF		
Difference	-0.1	
95% CI	(-1.6, 1.5)	
p-value	0.941	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.32
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; bpm = beats per minute; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 μg or FF/VI 100/25 μg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 μg or FF 100 μg.

ITT 集団（参考資料）

24 週時における各心電図パラメータ値のベースライン（スクリーニング時）からの変化量の平均値は治療群間で概ね同程度であった（表 2.7.4.4.13）。

24 週時における心拍数のベースラインからの変化量の統計解析結果において、治療群間で差はみられなかった［治療群間差：0.0 bpm（95% CI: -1.6, 1.6）］（表 2.7.4.4.14）。

表 2.7.4.4.13 心電図パラメータのベースラインからの変化量の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	Treatment	N	Visit	n	Mean	SD	Median	Min.	Max.
QTc(F) (msec)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	395	-2.4	15.87	-3.0	-43	40
			Maximum post-baseline	405	-2.2	15.95	-3.0	-43	43
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	392	0.7	18.15	0.5	-59	58
			Maximum post-baseline	412	1.1	18.23	1.0	-59	58
QTc(B) (msec)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	395	-4.4	22.47	-5.0	-76	63
			Maximum post-baseline	405	-4.1	22.43	-5.0	-76	64
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	392	-0.9	24.24	0.0	-87	68
			Maximum post-baseline	412	-0.3	24.32	0.0	-87	68
RR Interval (msec)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	395	23.7	136.06	23.0	-494	461
			Maximum post-baseline	405	24.9	136.28	24.0	-494	461
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	393	18.7	134.29	32.0	-585	418
			Maximum post-baseline	413	19.1	134.76	28.0	-585	418
Uncorrected QT Interval (msec)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	395	1.3	22.30	2.0	-108	76
			Maximum post-baseline	405	1.4	22.38	2.0	-108	76
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	392	3.5	22.52	2.0	-119	97
			Maximum post-baseline	412	3.7	22.72	3.5	-119	97
Heart Rate (bpm)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	395	-2.1	13.60	-2.0	-53	42
			Maximum post-baseline	405	-2.0	13.53	-2.0	-53	42
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	393	-1.8	13.46	-3.0	-44	88
			Maximum post-baseline	413	-1.4	13.48	-2.0	-44	88
PR Interval (msec)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	395	1.1	12.89	1.0	-78	68
			Maximum post-baseline	405	1.3	12.78	1.0	-78	68
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	392	1.7	13.85	1.5	-39	124
			Maximum post-baseline	412	1.8	13.72	2.0	-39	124
QRS Duration (msec)	FF/VI	454	Visit 9 (Week 24)	395	1.6	5.23	1.0	-18	24
			Maximum post-baseline	405	1.7	5.27	2.0	-18	24
	FF	448	Visit 9 (Week 24)	392	1.0	5.78	1.0	-24	22
			Maximum post-baseline	412	0.9	5.87	1.0	-24	22

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.23
Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; 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: Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.

Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

表 2.7.4.4.14 心拍数（bpm）のベースラインからの変化量の統計解析結果
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Visit 9 (Week 24)		
n	395	393
LS Mean	76.2	76.2
LS Mean Change (SE)	-2.0 (0.57)	-1.9 (0.57)
FF/VI vs FF		
Difference	0.0	
95% CI	(-1.6, 1.6)	
p-value	0.964	
Maximum post-baseline		
n	405	413
LS Mean	76.2	76.3
LS Mean Change (SE)	-1.8 (0.56)	-1.7 (0.56)
FF/VI vs FF		
Difference	-0.1	
95% CI	(-1.7, 1.4)	
p-value	0.871	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.32
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; bpm = beats per minute; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; SE = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

心電図異常の有無のシフト解析

Modified ITT 集団（評価資料）

スクリーニング時及び 24 週時に心電図異常が認められた被験者数を表 2.7.4.4.15 に要約した。心電図異常が認められた被験者の割合は、FF/VI 群ではスクリーニング時に 14%（64/450 例）、24 週時に 16%（63/400 例）であり、FF 群ではスクリーニング時に 14%（61/443 例）、24 週時に 12%（49/393 例）であった。

表 2.7.4.4.15 心電図異常の有無の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Visit 1 (Screening)		
n	450	443
Normal	386 (86%)	382 (86%)
Abnormal	64 (14%)	61 (14%)
Unable To Evaluate	0	0
Visit 9 (Week 24)		
n	400	393
Normal	336 (84%)	344 (88%)
Abnormal	63 (16%)	49 (12%)

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Unable To Evaluate	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.24
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

ITT 集団（参考資料）

スクリーニング時及び 24 週時に心電図異常が認められた被験者数を表 2.7.4.4.16 に要約した。心電図異常が認められた被験者の割合は、FF/VI 群ではスクリーニング時に 14%（65/453 例）、24 週時に 16%（64/402 例）であり、FF 群ではスクリーニング時に 14%（61/448 例）、24 週時に 12%（49/398 例）であった。

表 2.7.4.4.16 心電図異常の有無の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Visit 1 (Screening)		
n	453	448
Normal	388 (86%)	387 (86%)
Abnormal	65 (14%)	61 (14%)
Unable To Evaluate	0	0
Visit 9 (Week 24)		
n	402	398
Normal	337 (84%)	349 (88%)
Abnormal	64 (16%)	49 (12%)
Unable To Evaluate	1 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.24
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

PCI に該当する心電図パラメータの変動

Modified ITT 集団（評価資料）

スクリーニング時、24 週時及び治験薬投与開始後のいずれかの時点で認められた臨床的に重要な心電図所見を表 2.7.4.4.17 に要約した。

スクリーニング時に臨床的に重要と考えられる基準（PCI）に該当する心電図異常が認められた被験者は、FF/VI 群で 11%（50/450 例）、FF 群で 11%（49/443 例）であった。スクリーニング時に最も多く認められた異常は洞性徐脈であり、FF/VI 群で 11%（48/450 例）、FF 群で 11%（47/443 例）に報告された。

FF/VI 群では、24 週時に洞性徐脈が認められた被験者は 15%（58/400 例）であり、割合及び被験者数ともにスクリーニング時と比較して増加した。FF 群では 24 週時に洞性徐脈が認められた被験者は 12%（47/393 例）であり、被験者数はスクリーニング時と同じであったが、割合がスクリーニング時と比較してわずかに増加した。

表 2.7.4.4.17 PCI に該当する心電図所見の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Timepoint: Visit 1 (Screening)		
Number of Subjects with an ECG	450	443
Any Abnormality of Potential Clinical Importance	50 (11%)	49 (11%)
Sinus Bradycardia	48 (11%)	47 (11%)
Idioventricular Rhythm	1 (<1%)	2 (<1%)
Ectopic Supraventricular Rhythm	1 (<1%)	0
Right Bundle Branch Block	1 (<1%)	0
Timepoint: Visit 9 (Week 24)		
Number of Subjects with an ECG	400	393
Any Abnormality of Potential Clinical Importance	62 (16%)	50 (13%)
Sinus Bradycardia	58 (15%)	47 (12%)
Ectopic Supraventricular Rhythm	2 (<1%)	1 (<1%)
Idioventricular Rhythm	1 (<1%)	2 (<1%)
Right Bundle Branch Block	2 (<1%)	0
Timepoint: Any time post-baseline		
Number of Subjects with an ECG	406	409
Any Abnormality of Potential Clinical Importance	65 (16%)	54 (13%)
Sinus Bradycardia	61 (15%)	51 (12%)
Ectopic Supraventricular Rhythm	2 (<1%)	1 (<1%)
Idioventricular Rhythm	1 (<1%)	2 (<1%)
Right Bundle Branch Block	2 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.25
Abbreviations: CSR = clinical study report; ECG = electrocardiogram; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; PCI = potential clinical importance
Note: Any time post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled and Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

ITT 集団（参考資料）

スクリーニング時、24 週時及び治験薬投与開始後のいずれかの時点で認められた臨床的に重要な心電図所見を表 2.7.4.4.18 に要約した。

スクリーニング時に臨床的に重要と考えられる基準（PCI）に該当する心電図異常が認められた被験者は、FF/VI 群で 11%（51/453 例）、FF 群で 11%（49/448 例）であった。スクリーニング時に最も多く認められた異常は洞性徐脈であり、FF/VI 群で 11%（49/453 例）、FF 群で 10%（47/448 例）に報告された。

FF/VI 群では、24 週時に洞性徐脈が認められた被験者は 15%（59/402 例）であり、割合及び被験者数ともにスクリーニング時と比較して増加した。FF 群では 24 週時に洞性徐脈が認められた被験者は 12%（47/398 例）であり、被験者数はスクリーニング時と同じであったが、割合がスクリーニング時と比較してわずかに増加した。

表 2.7.4.4.18 PCI に該当する心電図所見の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Timepoint: Visit 1 (Screening)		
Number of Subjects with an ECG	453	448
Any Abnormality of Potential Clinical Importance	51 (11%)	49 (11%)
Sinus Bradycardia	49 (11%)	47 (10%)
Idioventricular Rhythm	1 (<1%)	2 (<1%)
Ectopic Supraventricular Rhythm	1 (<1%)	0
Right Bundle Branch Block	1 (<1%)	0
Timepoint: Visit 9 (Week 24)		
Number of Subjects with an ECG	402	398
Any Abnormality of Potential Clinical Importance	63 (16%)	50 (13%)
Sinus Bradycardia	59 (15%)	47 (12%)
Ectopic Supraventricular Rhythm	2 (<1%)	1 (<1%)
Idioventricular Rhythm	1 (<1%)	2 (<1%)
Right Bundle Branch Block	2 (<1%)	0
Timepoint: Any time post-baseline		
Number of Subjects with an ECG	408	414
Any Abnormality of Potential Clinical Importance	66 (16%)	54 (13%)
Sinus Bradycardia	62 (15%)	51 (12%)
Ectopic Supraventricular Rhythm	2 (<1%)	1 (<1%)
Idioventricular Rhythm	1 (<1%)	2 (<1%)
Right Bundle Branch Block	2 (<1%)	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.25
Abbreviations: CSR = clinical study report; ECG = electrocardiogram; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; PCI = potential clinical importance
Note: Any time post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled and Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

QTcF

Modified ITT 集団（評価資料）

スクリーニング時に Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者は FF/VI 群の 1 例（1%未満）であり、その他の被験者は 450 ms 以下であった。24 週時に QTcF が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者は FF/VI 群で 1 例（1%未満）、FF 群で 2 例（1%未満）であった（表 2.7.4.4.19）。

試験期間中にベースライン（スクリーニング時）から 30 ms 以上の QTcF の延長が認められた被験者は FF/VI 群で 7 例（2%）、FF 群で 25 例（6%）であった。60 ms 以上の QTcF の延長が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4.4.20）。

24 週時における QTcF のベースライン（スクリーニング時）からの変化量の最小二乗平均値（SE）は FF/VI 群で-1.5（0.74）ms、FF 群で-0.1（0.75）ms であり、治療群間で大きな差は認められなかった［治療群間差：-1.4（95% CI: -3.5, 0.7）］（表 2.7.4.4.21）。

表 2.7.4.4.19 カテゴリー別の QTcF（ms）の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Category [a]	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Visit 1 (Screening)		
n	446	440
≤ 450	445 (>99%)	440 (100%)
> 450 to ≤480	1 (<1%)	0
> 480 to ≤ 500	0	0
> 500	0	0
Visit 9 (Week 24)		
n	396	389
≤ 450	395 (>99%)	387 (>99%)
> 450 to ≤ 480	1 (<1%)	2 (<1%)
> 480 to ≤ 500	0	0
> 500	0	0
Maximum post-baseline		
n	406	409
≤ 450	405 (>99%)	407 (>99%)
> 450 to ≤480	1 (<1%)	2 (<1%)
> 480 to ≤500	0	0
> 500	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.26
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants; QTcF = QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.

表 2.7.4.4.20 カテゴリー別の QTcF（ms）のベースラインからの変化量の要約
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Category[a]	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
Visit 9 (Week 24)		
n	393	387
<-60	0	0
≥-60 to <-30	17 (4%)	17 (4%)
≥-30 to <0	204 (52%)	161 (42%)
≥0 to <30	165 (42%)	184 (48%)
≥30 to <60	7 (2%)	25 (6%)
≥ 60	0	0
Maximum post-baseline		
n	403	407
<-60	0	0
≥-60 to <-30	17 (4%)	18 (4%)
≥-30 to <0	209 (52%)	164 (40%)
≥0 to <30	170 (42%)	198 (49%)
≥30 to <60	7 (2%)	27 (7%)
≥60	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.27
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants; QTcF = QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.

表 2.7.4.4.21 QTcF（ms）のベースラインからの変化量の統計解析結果
［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 9 (Week 24)	FF/VI (N=451)	FF (N=443)
n	393	387
LS Mean	394.6	396.0
LS Mean Change (SE)	-1.5 (0.74)	-0.1 (0.75)
FF/VI vs FF		
Difference	-1.4	
95% CI	(-3.5, 0.7)	
p-value	0.184	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.30
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; QTcF = QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula; SE = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

ITT 集団（参考資料）

スクリーニング時に Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者は FF/VI 群の 1 例（1%未満）であり、その他の被験者は 450 ms 以下であった。24 週時に QTcF が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者は FF/VI 群で 1 例（1%未満）、FF 群で 2 例（1%未満）であった（表 2.7.4.4.22）。

試験期間中にベースライン（スクリーニング時）から 30 ms 以上の QTcF の延長が認められた被験者は FF/VI 群で 7 例（2%）、FF 群で 27 例（7%）であった。60 ms 以上の QTcF の延長が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4.4.23）。

24 週時における QTcF のベースライン（スクリーニング時）からの変化量の最小二乗平均値（SE）は FF/VI 群で-1.5（0.74）ms、FF 群で-0.2（0.74）ms であり、治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった［治療群間差：-1.3（95% CI: -3.4, 0.7）；p = 0.204］（表 2.7.4.4.24）。

表 2.7.4.4.22 カテゴリー別の QTcF（ms）の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Category [a]	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Visit 1 (Screening)		
n	449	445
≤450	448 (>99%)	445 (100%)
> 450 to ≤480	1 (<1%)	0
> 480 to ≤ 500	0	0
>500	0	0
Visit 9 (Week 24)		
n	398	394
≤450	397 (>99%)	392 (>99%)
> 450 to ≤ 480	1 (<1%)	2 (<1%)
> 480 to ≤ 500	0	0
>500	0	0
Maximum post-baseline		
n	408	414
≤450	407 (>99%)	412 (>99%)
> 450 to ≤480	1 (<1%)	2 (<1%)
> 480 to ≤500	0	0
>500	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.26
Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants; QTcF = QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.

表 2.7.4.4.23 カテゴリー別の QTcF（ms）のベースラインからの変化量の要約
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Category[a]	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
Visit 9 (Week 24)		
n	395	392
<-60	0	0
≥-60 to <-30	17 (4%)	17 (4%)
≥-30 to <0	205 (52%)	163 (42%)
≥0 to <30	166 (42%)	187 (48%)
≥30 to <60	7 (2%)	25 (6%)
≥ 60	0	0
Maximum post-baseline		
n	405	412
<-60	0	0
≥-60 to <-30	17 (4%)	18 (4%)
≥-30 to <0	210 (52%)	166 (40%)
≥0 to <30	171 (42%)	201 (49%)
≥30 to <60	7 (2%)	27 (7%)
≥60	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.27

Abbreviations: CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; n = subset of participants; QTcF = QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits.

表 2.7.4.4.24 QTcF（ms）のベースラインからの変化量の統計解析結果
［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

Visit 9 (Week 24)	FF/VI (N=454)	FF (N=448)
n	395	392
LS Mean	394.7	396.0
LS Mean Change (SE)	-1.5 (0.74)	-0.2 (0.74)
FF/VI vs FF		
Difference	-1.3	
95% CI	(-3.4, 0.7)	
p-value	0.204	

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.30
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of participants; n = subset of participants; QTcF = QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula; SE = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment. Maximum post-baseline results include assessments performed at scheduled, unscheduled, Early Treatment Discontinuation and Early Study Withdrawal visits
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

2.7.4.4.4.2. その他の試験

HZA106853 試験（第 II 相、FP による基礎治療下での VI 単剤療法）、HZA112777 試験（第 II 相、FF/VI 併用療法）及び HZA112776 試験（第 II 相、ICS による基礎治療下での VI 単剤療法）の 3 試験で心電図評価を行った。

HZA106853 試験では、治験薬投与開始後のいずれかの時点で PCI に該当する心電図異常が認められた被験者は 12 例（3%）であり、その内訳はプラセボ群で 2 例（2%）、VI 6.25 群で 6 例（5%）、VI 12.5 群で 2 例（2%）、VI 25 群で 2 例（2%）であった。PCI に該当する心電図異常のうちプラセボ群と比較して VI 群で多く認められたのは異所性上室性調律のみであり、プラセボ群では報告がなく、VI 6.25 群で 5 例（4%）、VI 12.5 群で 1 例（1%未満）、VI 25 群で 1 例（1%未満）に報告された。試験期間中に心電図に関連する有害事象は報告されず、治験実施計画書で規定した心電図評価に基づく中止基準に該当した被験者はいなかった。

HZA112777 試験では、臨床的に重要と判断された又は有害事象として報告された心電図異常は認められなかった。HZA112777 試験の最大心拍数の要約は 2.7.2.2.2.2.1.に記載した。

HZA112776 試験では、1 例で VI 25 µg の初回の反復投与の 32 分後に洞性不整脈が認められ、ベースラインに対し臨床的に重要な変化と判断された。本被験者は、VI 25 µg 投与終了後のプラセボ投与中に発現した洞性徐脈（有害事象）のため、治験を中止した。その他の被験者では臨床的に重要と判断された心電図異常は認められなかった。

2.7.4.4.5. 免疫抑制

HZA107116 試験では、認められた有害事象及び実施した安全性の解析結果において、治験薬による予測していない免疫抑制作用は Modified ITT 集団（評価資料）及び ITT 集団（参考資料）のいずれの集団でも認められなかった。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

HZA107116 試験のデータを用いて、安全性に影響を及ぼす可能性のある内因性要因について解析を行った。

2.7.4.5.1.1. 年齢別の有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

年齢別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.67 に示した。

7 歳以下の被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 40.2%（41/102 例）、FF 群で 31.0%（31/100 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.14 及び Table 30.67）。

8 歳以上 11 歳以下の被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 38.0%（89/234 例）、FF 群で 38.6%（90/233 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.14 及び Table 30.67）。

12 歳以上の被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 43.5%（50/115 例）、FF 群で 38.2%（42/110 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.14 及び Table 30.67）。

ITT 集団（参考資料）

年齢別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.67 に示した。

7 歳以下の被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 40.2%（41/102 例）、FF 群で 31.0%（31/100 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.14 及び Table 3.67）。

8 歳以上 11 歳以下の被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 38.3%（90/235 例）、FF 群で 38.1%（90/236 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.14 及び Table 3.67）。

12 歳以上の被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 42.7%（50/117 例）、FF 群で 37.5%（42/112 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.14 及び Table 3.67）。

2.7.4.5.1.2. 性別の有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

性別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.68 に示した。

女性被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 34.4%（56/163 例）、FF 群で 32.4%（61/188 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.14 及び Table 30.68）。

男性被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 43.1%（124/288 例）、FF 群で 40.0%（102/255 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.14 及び Table 30.68）。

ITT 集団（参考資料）

性別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.68 に示した。

女性被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 34.5%（57/165 例）、FF 群で 31.9%（61/191 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.14 及び Table 3.68）。

男性被験者では、有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 42.9%（124/289 例）、FF 群で 39.7%（102/257 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.14 及び Table 3.68）。

2.7.4.5.1.3. 人種及び民族別の有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

人種別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.69 に示した。

民族別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.70 に示した。

ITT 集団（参考資料）

人種別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR , Table 3.69 に示した。

民族別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.70 に示した。

2.7.4.5.1.4. 日本人での安全性

日本人の小児喘息患者における安全性は、FF/VI を評価した HZA107116 試験、FF 及び VI の用量設定試験である HZA106855 試験及び HZA106853 試験で評価した。なお、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。

2.7.4.5.1.4.1. FF/VI を評価した試験：HZA107116 試験

2.7.4.5.1.4.1.1. 曝露状況

Modified ITT 集団（評価資料）

HZA107116 試験において、Modified ITT 集団に組み入れられた日本人被験者（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）。すべての日本人被験者が治験を完了した。

日本人被験者の曝露状況は FF/VI 群及び FF 群の治療群間で同様であり（表 2.7.4.5.1）、全体集団の結果（表 2.7.4.1.5）と比較して顕著な差はみられなかった。

表 2.7.4.5.1 治験薬の曝露状況及び投与期間の要約
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=15)	FF (N=16)
Exposure (days) [1]	n	15	16
	Mean	168.3	167.9
	SD	1.54	1.71
	Median	168.0	168.0
	Min.	165	164
	Max.	172	170
Range of Exposure	=<28 days	0	0
	29-56 days	0	0
	57-84 days	0	0
	85-112 days	0	0
	113-140 days	0	0
	141-168 days	8 (53%)	11 (69%)
	>=169 days	7 (47%)	5 (31%)
Post-treatment Study Time (days) [2]	n	15	16
	Mean	7.1	6.8
	SD	1.51	2.08
	Median	7.0	7.0
	Min.	3	2
	Max.	10	9
Total Study Time (days) [3]	n	15	16
	Mean	175.5	174.6
	SD	1.81	2.47
	Median	176.0	175.5
	Min.	171	171
	Max.	178	178

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 10.8
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
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
[1] Calculated as ((treatment stop date - treatment start date) + 1).
[2] Calculated as (study conclusion date - treatment stop date).
[3] Calculated as ((study conclusion date - treatment start date) +1).

ITT 集団（参考資料）

HZA107116 試験において、ITT 集団に組み入れられた日本人被験者（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）。このうち、FF/VI 群の 1 例を除くすべての日本人被験者が治験を完了した。

日本人被験者の曝露状況は FF/VI 群及び FF 群の治療群間で同様であり（表 2.7.4.5.2）、全体集団の結果（表 2.7.4.1.5）と比較して顕著な差はみられなかった。

表 2.7.4.5.2 治験薬の曝露状況及び投与期間の要約

［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=18)	FF (N=21)
Exposure (days) [1]	n	18	21
	Mean	162.6	167.8
	SD	25.14	1.76
	Median	168.5	168.0
	Min.	62	164
	Max.	172	170
Range of Exposure	=<28 days	0	0
	29-56 days	0	0
	57-84 days	1 (6%)	0
	85-112 days	0	0
	113-140 days	0	0
	141-168 days	8 (44%)	14 (67%)
	>=169 days	9 (50%)	7 (33%)
Post-treatment Study Time (days) [2]	n	17	21
	Mean	7.0	6.9
	SD	1.46	2.17
	Median	7.0	7.0
	Min.	3	2
	Max.	10	12
Total Study Time (days) [3]	n	17	21
	Mean	175.5	174.7
	SD	1.70	2.18
	Median	176.0	175.0
	Min.	171	171
	Max.	178	178

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: study population, Table 1.8
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
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
[1] Calculated as ((treatment stop date - treatment start date) + 1).
[2] Calculated as (study conclusion date - treatment stop date).
[3] Calculated as ((study conclusion date - treatment start date) +1).

2.7.4.5.1.4.1.2. 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、2.7.3.3.3.1.1.に記載した。

2.7.4.5.1.4.1.3. 有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

HZA107116 試験の日本人集団では、投与期間中に FF/VI 群の 60%（9/15 例）及び FF 群の 56%（9/16 例）で 1 件以上の有害事象が発現した（表 2.7.4.5.3）。日本人被験者数が少ないために結果の解釈には注意を要するが、有害事象の発現割合は日本人集団と全体集団（表 2.7.4.2.1）で大きく異なるものではないと考えられた。

日本人集団において治験薬と関連がある有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4.5.3）。

表 2.7.4.5.3 日本人集団の有害事象の概要
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

On-treatment	FF/VI (N=15)	FF (N=16)
Any Adverse Event	9 (60%)	9 (56%)
Drug-Related Adverse Events	0	0
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug or Withdrawal from the Study	0	0
Any Serious Adverse Event	0	0
Drug-Related Serious Adverse Events	0	0
Fatal Adverse Events	0	0
Drug-Related Fatal Adverse Events	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 30.1
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

日本人集団において、投与期間中にいずれかの治療群で 2 例以上に発現した有害事象は、FF/VI 群及び FF 群ともに上咽頭炎のみであった（表 2.7.4.5.4）。上咽頭炎は、全体集団でも最も多く報告された事象であった（表 2.7.4.2.3）。

表 2.7.4.5.4 投与期間中に発現した有害事象
［HZA107116 試験、日本人 Modified ITT 集団（5～17 歳）］

Preferred Term, n(%)	FF/VI (N=15)	FF (N=16)
有害事象発現例数	9 (60%)	9 (56%)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	8 (53%)	3 (19%)
鼻出血 Epistaxis	1 (7%)	1 (6%)
頭痛 Headache	1 (7%)	1 (6%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (7%)	1 (6%)
腹痛 Abdominal pain	1 (7%)	0
皮脂欠乏症 Asteatosis	0	1 (6%)
喘息 Asthma	0	1 (6%)
結膜炎 Conjunctivitis	0	1 (6%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	1 (6%)
消化不良 Dyspepsia	0	1 (6%)
インフルエンザ Influenza	0	1 (6%)
靭帯捻挫 Ligament sprain	1 (7%)	0
口唇出血 Lip haemorrhage	0	1 (6%)
悪心 Nausea	0	1 (6%)

Preferred Term, n(%)	FF/VI (N=15)	FF (N=16)
起立不耐性 Orthostatic intolerance	0	1 (6%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	1 (6%)
マイコプラズマ性肺炎 Pneumonia mycoplasmal	0	1 (6%)
発熱 Pyrexia	0	1 (6%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	1 (6%)
蕁麻疹 Urticaria	0	1 (6%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: study population, Table 30.4
MedDRA ver.24.1/J 24.1
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; n = subset of participants

ITT 集団（参考資料）

HZA107116 試験の日本人集団では、投与期間中に FF/VI 群の 56%（10/18 例）及び FF 群の 43%（9/21 例）で 1 件以上の有害事象が発現した（表 2.7.4.5.5）。日本人被験者数が少ないために結果の解釈には注意を要するが、有害事象の発現割合は日本人集団と全体集団（表 2.7.4.2.2）で大きく異なるものではないと考えられた。

日本人集団において治験薬と関連がある有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4.5.5）。

表 2.7.4.5.5 日本人集団の有害事象の概要
［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

On-treatment	FF/VI (N=18)	FF (N=21)
Any Adverse Event	10 (56%)	9 (43%)
Drug-Related Adverse Events	0	0
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug or Withdrawal from the Study	0	0
Any Serious Adverse Event	0	0
Drug-Related Serious Adverse Events	0	0
Fatal Adverse Events	0	0
Drug-Related Fatal Adverse Events	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: safety, Table 3.1
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.

日本人集団において、投与期間中にいずれかの治療群で 2 例以上に発現した有害事象は、FF/VI 群及び FF 群ともに上咽頭炎のみであった（表 2.7.4.5.6）。上咽頭炎は、全体集団でも最も多く報告された事象であった（表 2.7.4.2.4）。

表 2.7.4.5.6 投与期間中に発現した有害事象
［HZA107116 試験、日本人 ITT 集団（5～17 歳）］

Preferred Term, n(%)	FF/VI (N=18)	FF (N=21)
有害事象発現例数	10 (56%)	9 (43%)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	9 (50%)	3 (14%)
鼻出血 Epistaxis	1 (6%)	1 (5%)
頭痛 Headache	1 (6%)	1 (5%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (6%)	1 (5%)
腹痛 Abdominal pain	1 (6%)	0
皮脂欠乏症 Asteatosis	0	1 (5%)
喘息 Asthma	0	1 (5%)
結膜炎 Conjunctivitis	0	1 (5%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	1 (5%)
消化不良 Dyspepsia	0	1 (5%)
インフルエンザ Influenza	0	1 (5%)
靭帯捻挫 Ligament sprain	1 (6%)	0
口唇出血 Lip haemorrhage	0	1 (5%)
悪心 Nausea	0	1 (5%)
起立不耐性 Orthostatic intolerance	0	1 (5%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	1 (5%)
マイコプラズマ性肺炎 Pneumonia mycoplasmal	0	1 (5%)
発熱 Pyrexia	0	1 (5%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	1 (5%)
蕁麻疹 Urticaria	0	1 (5%)

Source: 5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: safety, Table 3.4
MedDRA ver.24.1/J 24.1
Abbreviations: FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; n = subset of participants

年齢別の有害事象

本試験において FF/VI は、5～11 歳の患者に対して 50/25 µg を、12 歳以上の小児患者に対して 100/25 µg を評価しており、年齢別に FF の用量が異なることから、5～11 歳及び 12～17 歳の年齢別の部分集団解析を行った。

Modified ITT 集団（評価資料）

5～11 歳の日本人被験者における有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 80%（8/10 例）、FF 群で 64%（7/11 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: safety, Table 30.11）。

12～17 歳の年齢層は評価する計画ではなかったが、FF の用量別に有害事象の発現割合を評価するために解析を行った。本年齢層は少数であるために結果の解釈には注意を要するが、有害事象の発現割合は FF/VI 群で 20%（1/5 例）、FF 群で 40%（2/5 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup post hoc analysis: safety, Table 30.19）。

いずれの年齢層においても、治験薬と関連がある有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象は報告されなかった。

ITT 集団（参考資料）

5～11 歳の日本人被験者における有害事象の発現割合は、FF/VI 群で 82%（9/11 例）、FF 群で 50%（7/14 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: safety, Table 3.11）。

12～17 歳の年齢層は評価する計画ではなかったが、FF の用量別に有害事象の発現割合を評価するために解析を行った。本年齢層は少数であるために結果の解釈には注意を要するが、有害事象の発現割合は FF/VI 群で 14%（1/7 例）、FF 群で 29%（2/7 例）であった（5.3.5.1, HZA107116 Japanese subgroup analysis: safety, Table 3.19）。

いずれの年齢層においても、治験薬と関連がある有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.1.4.2. 用量設定試験

2.7.4.5.1.4.2.1. FF の用量設定試験：HZA106855 試験

2.7.4.5.1.4.2.1.1. 曝露状況

HZA106855 試験において、ITT 集団に組み入れられた 5～11 歳の日本人被験者（日本人 ITT 集団）はプラセボ群 7 例、FF 25 OD 群 7 例、FF 50 OD 群 5 例、FF 100 OD 群 2 例、FP 100 BD 群 7 例であった（5.3.5.1. HZA106855 CSR, Table 5.15）。

2.7.4.5.1.4.2.1.2. 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、2.7.3.3.3.2.1.1.に記載した。

2.7.4.5.1.4.2.1.3. 有害事象

HZA106855 試験では、全体集団における投与期間中の発現割合は、プラセボ群で 29%、FF の各群で 32～36%であった（表 2.7.4.2.7）が、日本人集団ではプラセボ群で 42.9%（3 例）、FF の各群で 28.6～100%（2～5 例）であった（表 2.7.4.5.7）。また、日本人集団で報告された事象はすべて軽度であった（5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: safety, Listing 7.701）。

日本人集団において治験薬と関連がある有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4.5.7）。

表 2.7.4.5.7 日本人集団の有害事象の概要（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

On-treatment	Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)
Any Adverse Event	3 (42.9%)	2 (28.6%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (42.9%)
Drug-Related Adverse Events	0	0	0	0	0
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug or Withdrawal from the Study	0	0	0	0	0
Any Serious Adverse Event	0	0	0	0	0
Drug-Related Serious Adverse Events	0	0	0	0	0
Fatal Adverse Events	0	0	0	0	0
Drug-Related Fatal Adverse Events	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106855, Japanese subgroup analysis for adverse events, Table 7.1
Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; OD = once-daily

日本人集団において、投与期間中にいずれかの治療群で 2 例以上（FF は各群の合計）に発現した有害事象は、FF 群で鼻咽頭炎、気管支炎、β 溶血性レンサ球菌感染及び発熱、FP 群で上気道の炎症であり、プラセボ群ではなかった（表 2.7.4.5.8）。

表 2.7.4.5.8 投与期間中に発現した有害事象

（HZA106855 試験、日本人 ITT 集団）

Preferred Term, n(%)	Placebo (N=7)	FF 25 OD (N=7)	FF 50 OD (N=5)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=7)
有害事象発現例数	3 (42.9%)	2 (28.6%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (42.9%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	1 (14.3%)	1 (20.0%)	0	1 (14.3%)
気管支炎 Bronchitis	0	0	2 (40.0%)	0	0
β 溶血性レンサ球菌感染 Beta haemolytic streptococcal infection	0	0	2 (40.0%)	0	0
発熱 Pyrexia	0	1 (14.3%)	1 (20.0%)	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	0	0	0	1 (50.0%)	2 (28.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	1 (50.0%)	1 (14.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (14.3%)	0	0	1 (50.0%)	0
インフルエンザ Influenza	0	1 (14.3%)	0	0	0
水痘 Varicella	1 (14.3%)	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	0	0	1 (14.3%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	0	1 (14.3%)
鼻閉 Nasal congestion	0	0	1 (20.0%)	0	0
気道の炎症 Respiratory tract inflammation	0	0	0	0	1 (14.3%)
頭痛 Headache	0	0	0	1 (50.0%)	0
下痢 Diarrhoea	0	0	0	1 (50.0%)	0
腹痛 Abdominal pain	1 (14.3%)	0	1 (20.0%)	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	1 (14.3%)
悪心 Nausea	0	0	0	1 (50.0%)	0
乗物酔い Motion sickness	1 (14.3%)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (14.3%)	0	1 (20.0%)	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	1 (14.3%)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	0	0	1 (20.0%)	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis for adverse events, Table 7.2
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily

2.7.4.5.1.4.2.1.4. 尿中コルチゾール

日本人集団における治療期間終了時（12 週時）の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は、FF 25 OD 群及び FF 100 OD 群で全体集団の 12 週時（表 2.7.4.4.7）に比べてやや高かったものの（表 2.7.4.5.9）、いずれも正常範囲内での変動であり、臨床的に問題ないと考えられる。

日本人集団において、ベースラインに対する 12 週時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の比の幾何平均値は、FF 50 OD 群を除き各治療群で同程度（1.14～1.62、表 2.7.4.5.9）であり、全体集団の結果（0.96～1.02、表 2.7.4.4.7）に比べてやや高かった。

日本人 FF 50 OD 群では、ベースラインに対する 12 週時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の比の幾何平均値は 0.35 であったが、これは 24 時間尿中コルチゾール排泄量がベースラインにおいて高値を示した 2 例（それぞれ 255.1 及び 136.8 nmol/24 hr）で、12 週時の正常範囲内（それぞれ 40.6 及び 47.7 nmol/24 hr）に減少したことに起因するものと考えられる。これらの 2 例では、その他臨床上問題となる所見は認められなかった。残りの 1 例の 24 時間尿中コルチゾール排泄量はベースライン及び 12 週時ともに正常範囲内であり、臨床上問題となる変動は認められなかった。

また、日本人集団でのベースラインに対する 12 週時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の散布図（図 2.7.4.5.1）は、全体集団（図 2.7.4.4.5）と同様な傾向が認められた。

表 2.7.4.5.9 24 時間尿中コルチゾール排泄量（nmol/24 hr）の要約
（HZA106855 試験、日本人 UC 集団）

	Placebo (N=3)	FF 25 OD (N=3)	FF 50 OD (N=3)	FF 100 OD (N=2)	FP 100 BD (N=6)
Baseline					
n	3	3	3	2	6
Geometric Mean	29.00	28.74	100.40	38.58	25.04
CV (%)	106.175	52.328	158.222	80.531	45.495
Median	26.40	29.70	136.80	38.58	27.29
Min.	12.8	17.3	29.0	23.4	14.7
Max.	72.2	46.2	255.1	63.6	48.3
Visit 7 (Week 12)					
n	3	3	3	2	6
Geometric Mean	33.09	46.66	34.71	62.30	28.84
CV (%)	25.105	21.273	43.774	34.955	79.060
Median	33.20	48.80	40.60	62.30	28.95
Min.	25.8	37.1	21.6	49.0	12.7
Max.	42.3	56.1	47.7	79.2	81.9
Ratio to Baseline					
n	3	3	3	2	6
Geometric Mean	1.14	1.62	0.35	1.61	1.15
CV (%)	93.930	39.146	90.217	38.026	82.345
Median	1.60	1.89	0.35	1.61	1.12
Min.	0.5	1.1	0.2	1.2	0.5
Max.	2.0	2.1	0.7	2.1	3.1

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: safety, Table 20.6
Abbreviations: BD = twice daily; CV = coefficient of variation; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; Max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; n = subset of participants; OD = once-daily; SD = standard deviation; UC = urinary cortisol
Note: CV = 100 * sqrt(exp((SD logs)^2)-1), where SD logs denotes the standard deviation of the logged values (or the changes in logged values).

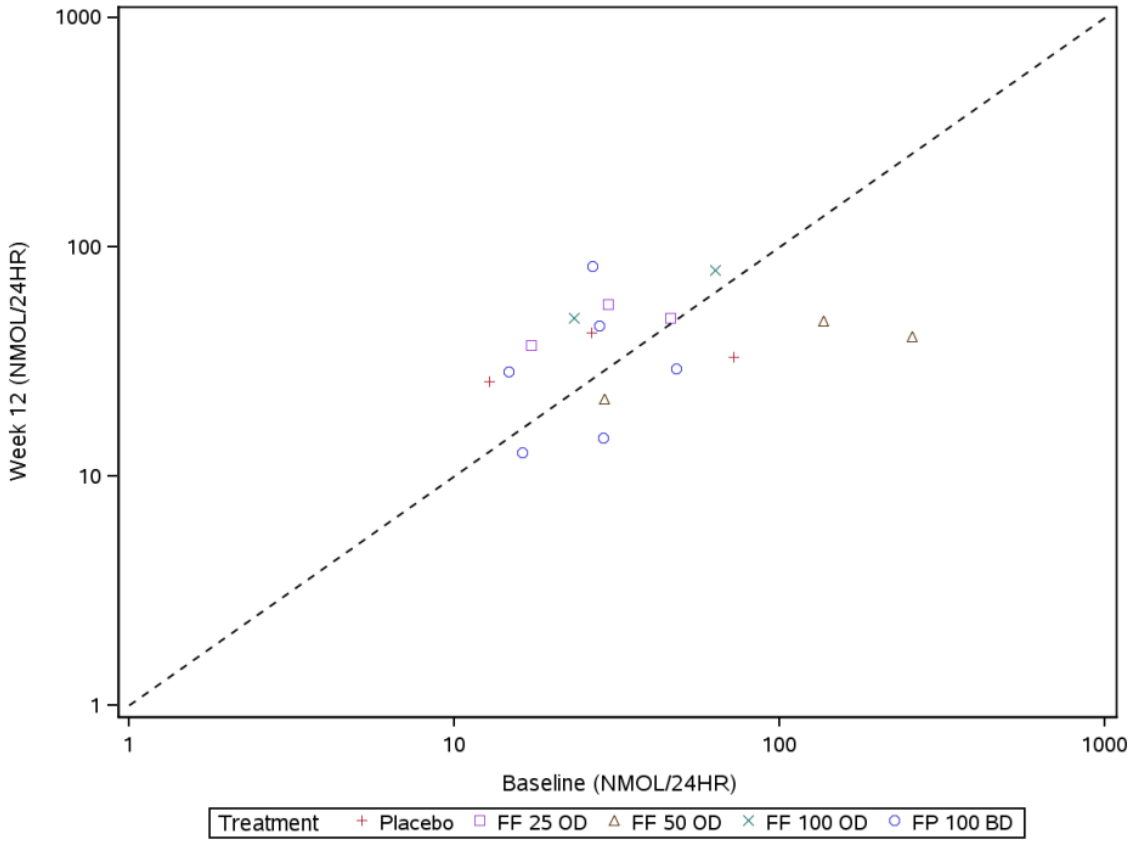


図 2.7.4.5.1 ベースライン及び 12 週時における 24 時間尿中コルチゾール排泄量（HZA106855 試験、日本人 UC 集団）

Source: 5.3.5.1, HZA106855 Japanese subgroup analysis: safety, Figure 20.1
Abbreviations: BD = twice daily; FF = fluticasone furoate; FP = fluticasone propionate; OD = once-daily; UC = urinary cortisol

2.7.4.5.1.4.2.2. VI の用量設定試験：HZA106853 試験

2.7.4.5.1.4.2.2.1. 曝露状況

HZA106853 試験において、ITT 集団に組み入れられた 5～11 歳の日本人被験者（日本人 ITT 集団）はプラセボ群 5 例、VI 6.25 群 5 例、VI 12.5 群 5 例、VI 25 群 5 例であった（5.3.5.1. HZA106853 CSR, Table 5.14）。

2.7.4.5.1.4.2.2.2. 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、2.7.3.3.3.2.2.1.に記載した。

2.7.4.5.1.4.2.2.3. 有害事象

HZA106853 試験では、投与期間中に VI の各群で 20.0～60.0%（1～3 例）に 1 件以上の有害事象が発現し、プラセボ群では発現しなかった（表 2.7.4.5.10）。日本人被験者数が少ないために結果の解釈には注意を要するが、有害事象の発現割合は日本人集団と全体集団（表 2.7.4.2.9）で大きく異なるものではないと考えられた。

日本人集団において治験薬と関連がある有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4.5.10）。

表 2.7.4.5.10 日本人集団の有害事象の概要（HZA106853 試験、日本人 ITT 集団）

On-treatment	Placebo (N=5)	VI 6.25 OD (N=5)	VI 12.5 OD (N=5)	VI 25 OD (N=5)
Any Adverse Event	0	1 (20.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)
Drug-Related Adverse Events	0	0	0	0
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug or Withdrawal from the Study	0	0	0	0
Any Serious Adverse Event	0	0	0	0
Drug-Related Serious Adverse Events	0	0	0	0
Fatal Adverse Events	0	0	0	0
Drug-Related Fatal Adverse Events	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106853 Japanese subgroup analysis: safety, Table 7.1
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of participants; OD = once-daily; VI = vilanterol

日本人集団では、いずれの治療群でも投与期間中に 2 例以上に発現した有害事象はなかった（表 2.7.4.5.11）。

表 2.7.4.5.11 投与期間中に発現した有害事象
（HZA106853 試験、日本人 ITT 集団）

Preferred Term, n(%)	Placebo (N=5)	VI 6.25 OD (N=5)	VI 12.5 OD (N=5)	VI 25 OD (N=5)
有害事象発現例数	0	1 (20.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)
気管支炎 Bronchitis	0	0	1 (20.0%)	0
インフルエンザ Influenza	0	1 (20.0%)	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	1 (20.0%)	0
水痘 Varicella	0	0	0	1 (20.0%)
ムンプス Mumps	0	0	0	1 (20.0%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	0	1 (20.0%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	1 (20.0%)	0
咳嗽 Cough	0	1 (20.0%)	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	1 (20.0%)
頭痛 Headache	0	1 (20.0%)	0	0
発熱 Pyrexia	0	1 (20.0%)	0	0

Source: 5.3.5.1, HZA106853 Japanese subgroup analysis: safety, Table 7.2
MedDRA ver.17.0/J 17.0
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; n = number of subjects experiencing an adverse event; OD = once-daily; VI = vilanterol

2.7.4.5.1.4.3. 日本人での安全性の結論

日本人被験者を含む国際共同治験（HZA107116 試験、HZA106855 試験、HZA106853 試験）では、各試験の有害事象の発現状況に日本人集団と全体集団で大きな差はみられなかった。

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

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

2.7.4.5.2. 外因性要因

HZA107116 試験のデータを用いて、安全性に影響を及ぼす可能性のある外因性要因について解析を行った。

2.7.4.5.2.1. 地域別の有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

地域（米国、米国以外）別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 30.71 に示した。

ITT 集団（参考資料）

地域（米国、米国以外）別の SOC・PT 別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.71 に示した。

2.7.4.5.2.2. パンデミック前及びパンデミック下で発現した有害事象

Modified ITT 集団（評価資料）

有害事象の発現割合は、FF/VI 群及び FF 群のいずれの治療群でも、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック下と比較してパンデミック前で高かった（表 2.7.4.5.12）。重篤な有害事象の発現割合は、パンデミック前及びパンデミック下のいずれでも概ね同程度であった。

表 2.7.4.5.12 試験期間（パンデミック前、パンデミック下）において投与期間中に発現した有害事象の要約［HZA107116 試験、Modified ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=451)		FF (N=443)	
		n/Subjects at Risk (%)	Rate/ 100 PY [a]	n/Subjects at Risk (%)	Rate/ 100 PY [a]
Any AE	Pre-pandemic	118/251 (47%)	162.69	99/251 (39%)	120.37
	During pandemic	70/252 (28%)	80.58	67/247 (27%)	80.57
Any SAE	Pre-pandemic	3/251 (1%)	2.80	2/251 (<1%)	1.86
	During pandemic	2/252 (<1%)	1.88	3/247 (1%)	2.96

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR amendment 2, Table 30.72

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = Corona Virus Disease 2019; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; PY = person years; SAE = serious adverse event
Note: Subjects may be counted in more than one Time Block and considered in each Time Block when the adverse event started.
Note: Post-pandemic not presented since COVID pandemic was still ongoing at the time of reporting the study.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. The number of subjects with occurrence of a specific event divided by the total exposure duration in years, multiplied by 100.

ITT 集団（参考資料）

有害事象の発現割合は、FF/VI 群及び FF 群のいずれの治療群でも、COVID-19 のパンデミック下と比較してパンデミック前で高かった（表 2.7.4.5.13）。重篤な有害事象の発現割合は、パンデミック前及びパンデミック下のいずれでも概ね同程度であった。

表 2.7.4.5.13 試験期間（パンデミック前、パンデミック下）において投与期間中に発現した有害事象の要約［HZA107116 試験、ITT 集団（5～17 歳）］

		FF/VI (N=454)		FF (N=448)	
		n/Subjects at Risk (%)	Rate/ 100 PY [a]	n/Subjects at Risk (%)	Rate/ 100 PY [a]
Any AE	Pre-pandemic	118/252 (47%)	161.63	99/253 (39%)	119.59
	During pandemic	71/255 (28%)	81.39	67/252 (27%)	78.81
Any SAE	Pre-pandemic	3/252 (1%)	2.78	2/253 (<1%)	1.85
	During pandemic	2/255 (<1%)	1.87	3/252 (1%)	2.90

Source: 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 3.72
Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = Corona Virus Disease 2019; CSR = clinical study report; FF = fluticasone furoate; FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol; ITT = intent-to-treat; N = number of participants; PY = person years; SAE = serious adverse event
Note: Subjects may be counted in more than one Time Block and considered in each Time Block when the adverse event started.
Note: Post-pandemic not presented since COVID pandemic was still ongoing at the time of reporting the study.
Note: The FF/VI group includes participants who received FF/VI 50/25 µg or FF/VI 100/25 µg. Similarly, the FF group includes participants who received FF 50 µg or FF 100 µg.
a. The number of subjects with occurrence of a specific event divided by the total exposure duration in years, multiplied by 100.

2.7.4.5.2.3. 合併症

Modified ITT 集団（評価資料）

HZA107116 試験の被験者の合併症の一覧を 5.3.5.1, HZA107116 CSR Amendment 2, Table 10.18 に示した。

HZA107116 試験では、重大な心疾患又はその他の進行性の疾患を有する小児及び青年期患者は対象から除外した。心障害を有する被験者は限られており、不整脈が 4 例、先天性の心臓欠損が 5 例であった。これらの被験者において、試験期間中に一定の傾向又は安全性上の懸念は認められなかった。

ITT 集団（参考資料）

HZA107116 試験の被験者の合併症の一覧を 5.3.5.1, HZA107116 CSR, Table 1.18 に示した。

心障害を有する被験者数は Modified ITT 集団と同じであり、これらの被験者において、試験期間中に一定の傾向又は安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

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

既知の薬物相互作用の詳細は、承認されているレルベアエリプタの電子化された添付文書（以下、電子添文）に記載されている。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

本 2.7.4.に含めた臨床試験において妊娠の報告はなかった。妊娠中の FF/VI 使用に関する情報は、承認されているレルベアエリプタの電子添文に記載されている。

2.7.4.5.5. 過量投与

有害事象としての治験薬（FF 又は VI）の過量投与は、本 2.7.4.に含めたいずれの臨床試験においても報告されていない。

いずれの適応症においても FF/VI の過量投与に関する臨床試験のデータは得られていない。

FF/VI の過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が発生した場合には、適切にモニタリングを行い、必要に応じて治療を行うこととする。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

FF/VI の薬物乱用に関するエビデンスはなく、乱用は想定されていない。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

FF/VI の離脱症状及び反跳現象は、本 2.7.4.に含めたいずれの臨床試験においても評価していない。ただし、臨床試験において FF 投与後に HPA-axis の抑制は認められなかったものの、特に治療を急に中止した後の一部の患者においてクラスエフェクトとして副腎機能不全が生じるリスクを排除することはできない。

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

判断が必要な作業の遂行能力、自動車運転又は認知能力に及ぼす FF/VI の影響を検討した臨床試験はない。

FF を推奨用量で使用した場合、その作用機序に基づくと、自動車運転及び機械操作に対する影響はないと推定される。HZA107116 試験又はその他の試験では、FF 群とプラセボ群で鎮静又は錯乱に関連する有害事象の発現割合に差は認められていない。

VI を推奨用量で使用した場合、その作用機序に基づくと、自動車運転及び機械操作に対する影響はないと推定される。HZA107116 試験又はその他の試験では、VI 群とプラセボ群で鎮静又は錯乱に関連する有害事象の発現割合に差は認められていない。

2.7.4.6. 市販後データ

現時点では、FF/VI はいずれの国・地域でも 12 歳未満の小児に対して承認されておらず、50/25 µg の用量では市販されていない。市販後調査としてグラクソ・スミスクライン社の Safety Database に報告されているこの年齢層での FF/VI の使用は適応外使用として取り扱う。

市販後調査のデータは、3 ヵ月ごとに実施する FF/VI の定期安全性レビューによりグラクソ・スミスクライン社が継続的に評価を行っている。FF/VI の直近の自発報告及び市販後調査データ（5～17 歳の小児を含む）の評価は、2022 年 12 月に実施した。評価の結果は FF/VI の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

更に、自発報告及び市販後調査でグラクソ・スミスクライン社に報告された副作用の累積及び期間ごとの要約を最新の定期的安全性調査報告（PBRER、2022 年 7 月 30 日にデータ固定）に提示した。詳細は 5.3.6 に示した。

2.7.5. 参考文献

Ahn JE, Karlsson MO, Dunne A, Ludden TM. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2008;35(4):401-21.

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

Allen A, The Relationship Between Fluticasone Furoate Systemic Exposure and Cortisol Suppression. Clin Pharmacokinet. 2013;52:885-896

Burnell PKP, Malton A, Reavill K, Ball MHE. Design, validation and initial testing of the Electronic Lung device. J. Aerosol Sci. 1998;29(8):1011-25.

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

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

Gilchrist FJ, Brady M, Gallo K, et al. How do children and their care givers perceive the benefits of inhaled asthma therapy? J Asthma. 2012;49(5):552-6, doi:10.3109/02770903.2012.672610.

Halverson P, Liem J, Heyes L, et al. The evaluation of the correct use and ease of use of the ELLIPTA DPI in children with asthma. Pediatr Pulmonol. 2021;56:57-64.

Hinkle J., Hinson J., Kerwin E., et al. A Cumulative Dose, Safety and Tolerability Study of Arformoterol in Pediatric Subjects with Stable Asthma. Pediatric Pulmonology; 2011 46(8): 761-9

Post TM, Freijer JI, Ploeger BA, Danhof M. Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2008;35:185-202.

Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler; a randomized open-label study. BMC Pulm Med. 2010;10(1):1-9. doi: 10.1186/1471-2466-10-1.

Rogala B., Bożek A., Gluck J. Is there a relationship between asthma and diabetes? Journal of asthma; 2020, 57(12): 1332-8

Slatore C.G., Bryson C.L., Au D.H. The Association of Inhaled Corticosteroid Use with Serum Glucose Concentration in a Large Cohort. American Journal of Medicine; 2009, 122(5): 472-8

Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. Respir Med. 2011;105:435-41.

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. (サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル)2.7.3 項. 平成 19 年 4 月 18 日承認. 2007.

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1　臨床試験一覧表

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
HZA102942 （YM2010/00094/01）	安全性/忍容性、PK、PD	ランダム化 二重盲検 2 期クロスオーバー プラセボ対照	5～11 歳の小児喘息患者	FF 100 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与 治療期間：14 日（1 期当たり）	27/22	完了 最終報告書 5.3.3.2. 1.13.1.3.1. レルベア初回申請時添付資料 2.7.6.
HZA112776 （YM2010/00100/01）	安全性/忍容性、PK、PD	ランダム化 二重盲検 2 期クロスオーバー プラセボ対照	5～11 歳の小児喘息患者	VI 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与 治療期間：7 日（1 期当たり）	28/24	完了 最終報告書 5.3.3.2. 1.13.1.3.1. レルベア初回申請時添付資料 2.7.6.
HZA112777 （2011N127524_01）	安全性/忍容性、PK、PD	ランダム化 二重盲検 2 期クロスオーバー	5～11 歳の小児喘息患者	FF/VI 100/25 µg 又は FF 100 µg を 1 日 1 回吸入投与 治療期間：14 日（1 期当たり）	26/23	完了 最終報告書 5.3.3.2. 1.13.1.3.3. アニュイティ初回申請時添付資料 2.7.6.
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
HZA107116 （TMF-14918313、TMF-18314333）	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間	5～17 歳の小児喘息患者	5～11 歳：FF/VI 50/25 µg 又は FF 50 µg を 1 日 1 回吸入投与 12～17 歳：FF/VI 100/25 µg 又は FF 100 µg を 1 日 1 回吸入投与 治療期間：24 週	FF/VI 群 455/ITT: 433, Modified ITT: 431 FF 群 451/ITT: 431, Modified ITT: 426	完了 最終報告書 5.3.5.1

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
HZA106855 （2013N185014_00）	用量設定 有効性 安全性/忍容性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間 プラセボ/実薬対照	5～11 歳の小児喘息患者	FF 25、50、100 µg を 1 日 1 回、又は FP 100 µg を 1 日 2 回、もしくはプラセボを吸入投与 治療期間：12 週	プラセボ群 120/66 FF 25 OD 群 120/94 FF 50 OD 群 120/87 FF 100 OD 群 118/85 FP 100 BD 群 118/89	完了 最終報告書 5.3.5.1
HZA106853 （2013N184975_01）	用量設定 有効性 安全性/忍容性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	5～11 歳の小児喘息患者	VI 6.25、12.5、25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与（FP 100µg 1 日 2 回併用投与下） 治療期間：4 週	プラセボ群 115/93 VI 6.25 群 116/93 VI 12.5 群 116/99 VI 25 群 116/90	完了 最終報告書 5.3.5.1
HZA107112 （2016N270107_01）	安全性（FF の下肢伸長への影響）	単施設 ランダム化 二重盲検 2 期クロスオーバー プラセボ対照	5～11 歳の小児喘息患者	FF 50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与 治療期間：2 週（1 期当たり）	60/58	完了 最終報告書 5.3.5.1
HZA114971 （TMF-14119319）	安全性（FF の成長速度への影響）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	思春期前の小児喘息患者	FF 50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与（モンテルカスト併用下） 治療期間：52 週	477/401	完了 最終報告書 5.3.5.1
HZA107118 （2016N293062_00）	安全性（FF の HPA-axis への影響）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	5～11 歳の小児喘息患者	FF 50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与 治療期間：6 週	プラセボ群 55/53 FF 50 群 56/54	完了 最終報告書 5.3.5.1

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、PD：薬力学、VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

HZA107116 試験

治験の標題

A randomised, double-blind, parallel group, multicentre, stratified, study evaluating the efficacy and safety of once daily fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder compared to once daily fluticasone furoate inhalation powder in the treatment of asthma in participants aged 5 to 17 years old (inclusive) currently uncontrolled on inhaled corticosteroids.

報告書番号

TMF-14918313（CSR Amendment 1）、TMF-18314333（CSR Amendment 2）

治験責任医師

多施設共同試験

実施医療機関

15 ヵ国、計 122 施設（ブルガリアの 3 施設、ハンガリーの 1 施設、リトアニアの 1 施設、メキシコの 4 施設、イタリアの 4 施設、南アフリカの 15 施設、ロシア連邦の 18 施設、アルゼンチンの 13 施設、米国の 31 施設、カナダの 3 施設、ポーランドの 12 施設、スペインの 2 施設、ドイツの 1 施設、ルーマニアの 3 施設、日本の 11 施設）で被験者の組入れを行った。

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

2017 年 10 月 20 日～2022 年 3 月 21 日

開発のフェーズ

第 III 相

目的

主要目的は、喘息患者を対象にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）吸入用散剤／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）吸入用散剤 1 日 1 回（OD）投与と FF OD 投与の有効性を比較することであった。

副次目的は、喘息患者を対象に FF/VI の安全性を評価することであった。

治験方法

本試験は、ランダム化、二重盲検、層別化、並行群間比較、多施設共同試験であり、吸入ステロイド薬（ICS）にてコントロール不良な 5～17 歳の喘息患者を対象に、FF/VI 吸入用

散剤 OD 投与の有効性及び安全性を FF 吸入用散剤 OD 投与と比較評価した。ランダム化に際し、被験者を年齢（5～11 歳、12～17 歳）で層別化した。

試験期間は、4 週間の前観察期間、24 週間の二重盲検治療期間及び 1 週間の後観察期間の計約 29 週間であった。

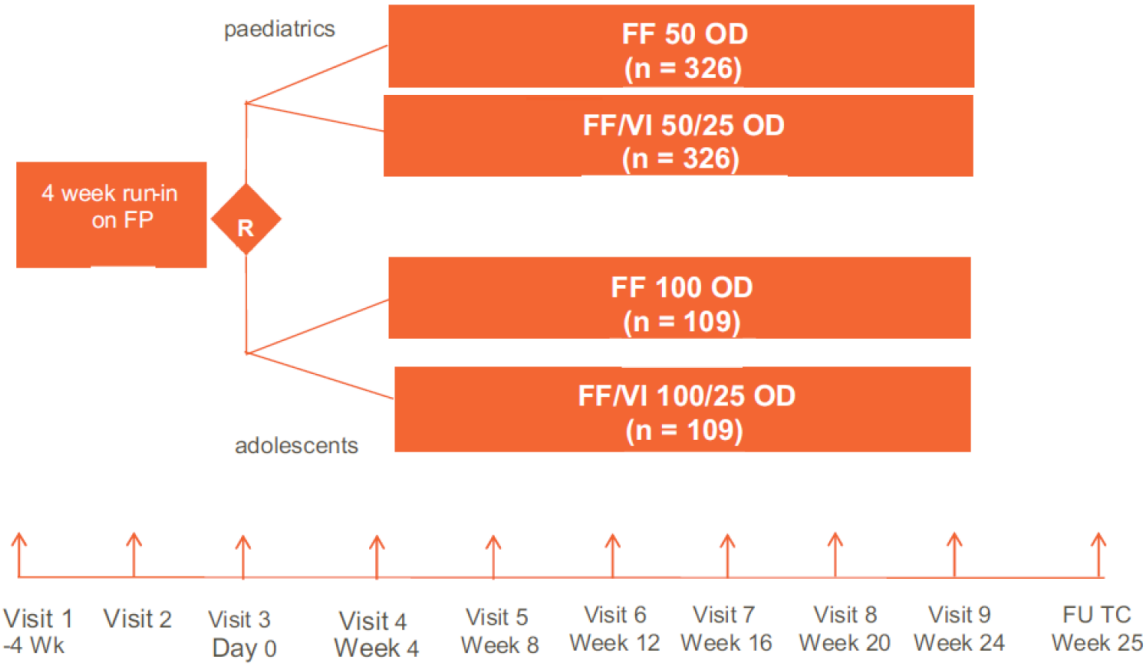


図 1　試験デザイン

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

Note: Visits 1 and 3 were done in the clinic. Spirometry for V6 was done in the clinic. Visit 2 was for spirometry only and could have been done at home or clinic. Visits 5 and 7 could have been parent only visits or video-calls. If spirometry was done at Visit 5, it could have been done at home or clinic. Visits 4, 9, ETD and EW could be done in the home or clinic. Visit 8 could be a video-call, phone-call or clinic visit. The FU TC could be a phone-call or video-call.

診断及び主要な組入れ基準

被験者は 5～17 歳の男女であり、Visit 1 の 6 ヵ月以上前に喘息の診断がされ、診断に一致する症状歴があり、Visit 1 の気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 50%超 100%以下であることとした。被験者には、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（又はアルブテロール／サルブタモール吸入液を 1 回ネブライザー投与）後 15～40 分以内の FEV_1 の 12%以上増加と定義される肺機能の可逆性が認められ、小児喘息コントロールテスト又は喘息コントロールテストスコアが 19 以下であることとした。

本試験に適格な被験者は、Visit 1 の 4 週間以上前から安定した喘息治療［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 との併用（フルチカゾンプロピオン酸エステル［FP］の 1 日総投与量が 250 μg 以下又は同等量）］を受けており、試験期間中に必要に応じて使用する救済薬を、現行の SABA/SAMA から Visit 1 にアルブテロール／サルブタモールエアロゾル吸入剤に変更可能な被験者とした。主な組入れ基準として、被験者は現行の喘息治療で喘息症状（コントロール不良）があることとし

た。試験参加前に、1 名以上の親／保護者から文書により同意を取得し、可能な場合には被験者からもアセントを取得した。

生命を脅かす喘息の病歴がある患者は除外した。また、Visit 1 前 6 週以内に経口ステロイド薬を必要とした、Visit 1 前 3 ヵ月以内に全身性ステロイド薬若しくは持続性（デポ型）のステロイド薬の使用を必要とした、Visit 1 前 3 ヵ月以内に救急診療部の受診を必要とした、又は Visit 1 前 6 ヵ月以内に入院を必要とした喘息増悪があった患者は除外した。上気道若しくは下気道の細菌又はウイルス感染が培養で確認され又は疑われ Visit 1 前 4 週以内に消失せず喘息治療の変更を必要とした患者、Visit 1 に口腔咽頭カンジダ症の臨床的視覚的エビデンスが認められた患者、空腹時血糖が 100 mg/dL 超の患者、ボディマス指数（BMI）が CDC チャートの 99 パーセンタイル超の患者、Visit 1 に重大な異常又は医学的状態が認められた患者は除外した。12 誘導心電図で臨床的に重要な異常が認められた患者も除外した。

治療及び投与

本試験に適格な被験者は、4 週間の前観察期間に非盲検で FP 100 µg の 1 日 2 回投与を受けた。前観察期間完了後、適格な被験者は年齢（5～11 歳、12～17 歳）で層別化しランダム化され、以下のとおり 24 週間の二重盲検治療を受け、後観察期間へ移行した。

5～11 歳の被験者は、1：1 の比で以下のいずれかにランダム化された。

- FF 50 µg の OD 朝投与
- FF/VI 50/25 µg の OD 朝投与

12～17 歳の被験者は、1：1 の比で以下のいずれかにランダム化された。

- FF 100 µg の OD 朝投与
- FF/VI 100/25 µg の OD 朝投与

治験薬は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ばれていた］で投与された。

更に、喘息症状の緩和のための救済薬として、被験者は試験期間中に必要に応じて SABA［すなわち、アルブテロール／サルブタモール（吸入エアロゾル又はネブライザー）］を投与された。

評価基準

本試験は 5～17 歳［[redacted]］及び 5～11 歳［[redacted]］の 2 つの集団で構成され、[redacted]。HZA107116 試験の評価項目は、[redacted]デザインされた。[redacted]では、主要な解析対象集団は Intent-to-Treat（ITT）集団（5～17 歳）であり、主要評価項目は 12 週時の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値であった（5～11 歳の集団では副次評価項目）。[redacted]では、主要な解析対象集団は ITT 集団（5～11 歳）であり、主要評価項目は電子患者日記に記録された最大呼気流量（PEF）トラフ値（朝の投与前）のベースラインからの変化量（1～12 週時の平均値）（FF/VI と FF の差）であった（5～17 歳の集団では副次評価項目）。

5～17 歳の集団と 5～11 歳の集団に共通する副次評価項目は以下であった。

- 治療期の 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（5～11 歳の集団では検出力のある副次評価項目）
- 治療期の 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
- 測定可能な被験者での 12 週時の朝（AM）の FEV_1 のベースラインからの変化量
- 24 週時の Asthma Control Questionnaire（ACQ-5）のベースラインからの変化量
- 24 週間の治療期間中の喘息増悪の発現割合

5～17 歳の集団と 5～11 歳の集団に共通するその他の評価項目は、夜（PM）の PEF のベースラインからの変化量（1～12 週時の平均値）であった。

安全性の評価項目は、有害事象の発現割合、スクリーニング時及び治療終了時の心電図評価、並びに治験薬投与前及び投与後の絶食下での血糖値評価であった。

統計手法

5～17 歳の被験者 870 例をランダム化するため、約 2900 例の喘息患者のスクリーニングが計画された。そのうち 5～11 歳の被験者を 652 例［そのうち 5～7 歳の被験者を 163 例（25%）以上］、12～17 歳の被験者を 218 例とした。

各集団（5～17 歳及び 5～11 歳）では、FF/VI と FF の単一比較を行った。有効性の評価には仮説検定を用い、帰無仮説は注目すべき評価項目に群間差なし、対立仮説は群間差ありとした。各集団では、主な評価項目について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た。5～17 歳の集団と 5～11 歳の集団では群間比較の目的が異なったため、それぞれに異なる多重検定法を用いて個別に評価した。

主要な estimand について、評価時点での治験薬投与中止の有無にかかわらず全被験者の主要解析に含まれるデータに基づき、治療方針ストラテジーを用いて中間事象を取り扱った。主要解析では、欠測データはランダムな欠測と仮定した。

各集団の主要評価項目の評価では、ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療の影響を考慮した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

なお、本試験の総括報告書 Amendment 1 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.）。

結果

本 2.7.6.では、評価資料の Modified ITT 集団の結果、参考資料の ITT 集団の結果の順で記載する。

Modified ITT 集団（評価資料）

治験対象集団の結果

被験者の内訳

5～17 歳の集団

本試験では、2402 例がスクリーニングされ、906 例がランダム化された。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。そのうち 894 例（FF/VI 群 451 例、FF 群 443 例）に治験薬が投与され Modified ITT 集団に含まれた。試験を完了した被験者は 857 例（96%）［FF/VI 群 431 例（96%）、FF 群 426 例（96%）］、試験を中止した被験者は 37 例（4%）［FF/VI 群 20 例（4%）、FF 群 17 例（4%）］であった（表 1）。

表 1　被験者の内訳（Modified ITT 集団、5～17 歳）

	FF/VI (N=451)	FF (N=443)	Total (N=894)
Completion Status			
Completed	431 (96%)	426 (96%)	857 (96%)
Prematurely withdrawn [1]	20 (4%)	17 (4%)	37 (4%)
Missing	0	0	0
Primary Reason for Withdrawal			
Study closed/terminated	4 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)
Lost to follow-up	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Withdrew consent	15 (3%)	14 (3%)	29 (3%)

Source: HZA107116 CSR Amendment 2 Table 10.9
Abbreviations: FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; N = Number of participants
[1] Prematurely withdrawn is withdrawn from the study.

5～11 歳の集団

5～11 歳の集団では、699 例（FF/VI 群 336 例、FF 群 333 例）に治験薬が投与され Modified ITT 集団に含まれた。試験を完了した被験者は 644 例（96%）［FF/VI 群 324 例（96%）、FF 群 320 例（96%）］、試験を中止した被験者は 25 例（4%）［FF/VI 群 12 例（4%）、FF 群 13 例（4%）］であった（表 2）。

表 2　被験者の内訳（Modified ITT 集団、5～11 歳）

	FF/VI (N=336)	FF (N=333)	Total (N=669)
Completion Status			
Completed	324 (96%)	320 (96%)	644(96%)
Prematurely withdrawn [1]	12 (4%)	13 (4%)	25 (4%)
Missing	0	0	0
Primary Reason for Withdrawal			
Study closed/terminated	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
Lost to follow-up	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Withdrew consent	9 (3%)	11 (3%)	20 (3%)

Source: HZA107116 CSR Amendment 2 Table 10.31
Abbreviations: FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; N = Number of participants
[1] Prematurely withdrawn is withdrawn from the study.

人口統計学的及び他の基準値の特性

5～17 歳の集団

被験者の大半は 8～11 歳（52%）［年齢の平均値（標準偏差［SD］）：9.9（2.99）歳］、性別は男性（61%）、民族は「ヒスパニック／ラテン民族でない」（72%）であり、BMI の平均値（SD）は 18.54（3.400）kg/m^2 であった。人口統計学的特性は投与群間で類似していたが、男性が FF/VI 群［288 例（64%）］で FF 群［255 例（58%）］より多かった（表 3）。

表 3　人口統計学的特性（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
	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: HZA107116 CSR Amendment 2 Table 10.14
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; 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 subject 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.

5～11 歳の集団

被験者の大半は 8～11 歳（70%）［年齢の平均値（SD）：8.6（1.84）歳］、性別は男性（60%）、民族は「ヒスパニック／ラテン民族でない」（71%）であり、BMI の平均値

（SD）は 17.77（2.945）kg/m^2 であった。人口統計学的特性は投与群間で類似していたが、男性が FF/VI 群［214 例（64%）］で FF 群［187 例（56%）］より多かった（表 4）。

表 4　人口統計学的特性（Modified ITT 集団、5～11 歳）

		FF/VI (N=336)	FF (N=333)	Total (N=669)
Age (yrs)	n	336	333	669
	Mean	8.5	8.6	8.6
	SD	1.83	1.86	1.84
	Median	9.0	9.0	9.0
	Min.	5	5	5
	Max.	11	11	11
	≤4 years	0	0	0
	≥5 years to ≤7 years	102 (30%)	100 (30%)	202 (30%)
	≥8 years to ≤11 years	234 (70%)	233 (70%)	467 (70%)
Sex	n	336	333	669
	Female	122 (36%)	146 (44%)	268 (40%)
	Male	214 (64%)	187 (56%)	401 (60%)
Ethnicity	n	336	333	669
	Hispanic or Latino	95 (28%)	101 (30%)	196 (29%)
	Not Hispanic or Latino	241 (72%)	232 (70%)	473 (71%)
Height (cm)	n	336	333	669
	Mean	135.840	136.504	136.170
	SD	12.0140	12.6110	12.3100
	Median	136.000	137.000	136.000
	Min.	108.00	102.00	102.00
	Max.	166.00	166.00	166.00
Weight (kg)	n	336	333	669
	Mean	33.32	34.03	33.67
	SD	9.826	10.099	9.962
	Median	32.60	32.70	32.70
	Min.	16.0	16.0	16.0
	Max.	61.0	69.0	69.0
BMI (kg/m^2)	n	336	333	669
	Mean	17.67	17.88	17.77
	SD	2.927	2.964	2.945
	Median	17.10	17.30	17.20
	Min.	10.4	11.7	10.4
	Max.	25.4	26.6	26.6

Source: HZA107116 CSR Amendment 2 Table 10.36
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; 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 subject 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.

有効性の結果

主要評価項目［5～17 歳の集団（Modified ITT 集団）］

12 週時の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値：ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA を用いた主要評価項目［Visit 6（12 週時）の治験薬投与中及び投与後の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値］の主要な比較の結果、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 2.7.3.2.13）と一貫していた。

表 5　Visit 6（12 週時）の治験薬投与中及び投与後の FEV1（0～4 時間）の加重平均値（L）（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: HZA107116 CSR Amendment 2 Table 20.2
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; LS = least square; N = Number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment

副次評価項目［5～17 歳の集団（Modified ITT 集団）］

24 時間救済薬未使用期間：治療期の 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は、両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 26.1（33.84）%、FF 群 26.1（36.62）%］。治療期の 1～12 週時における 24 時間救済薬未使用期間の割合の群間差は-0.6%（95% CI：-4.8, 3.5）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

24 時間無症状期間：治療期の 1～12 週時における 24 時間無症状期間のベースライン値は両投与群で同程度であった。治療期の 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も、両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 25.7（32.68）%、FF 群 24.9（34.72）%］。治療期の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合の群間差は-0.3%（95% CI：-4.4, 3.9）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

朝の FEV_1：朝の FEV_1 のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均値：FF/VI 群 1.661 L、FF 群 1.643 L）。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 6（12 週時）の朝の FEV_1 の群間差は 0.035 L（95% CI：-0.010, 0.081）であった。

朝の PEF：朝の PEF のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均値：FF/VI 群 226.6 L/min、FF 群 224.2 L/min）。12 週間の治療期間中の朝の PEF のベースラインからの変化量の平均値は、FF/VI 群（14.8 L/min）で FF 群（9.1 L/min）と比較して大きかった。治療期の 1～12 週時における朝の PEF の群間差は 6.3 L/min（95% CI：1.5, 11.0）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

ACQ-5：ACQ-5 のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均スコア：FF/VI 群 1.90、FF 群 1.80）。ACQ-5 の結果に基づく喘息コントロールの改善は両投与群で同程度であった。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 9（24 週時）の ACQ-5 の群間差は 0.00（95% CI：-0.09, 0.10）であった。

増悪：治験薬投与中及び投与後に喘息増悪が認められた被験者は、FF/VI 群 33 例（7%）、FF 群 38 例（9%）であった。いずれの投与群でも大半の被験者の喘息増悪は計 1 件のみで

あり、2 件の喘息増悪は FF/VI 群 2 例（< 1%）、FF 群 6 例（1%）に認められた。治験薬投与中及び投与後に 2 件を超える喘息増悪が認められた被験者はいなかった。

夜の PEF：夜の PEF のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均値：FF/VI 群 236.3 L/min、FF 群 235.4 L/min）。1～12 週時に毎日測定した夜の PEF のベースラインからの変化量は、FF/VI 群で FF 群と比較して大きく、変化量の最小二乗平均値［標準誤差（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。群間差は 8.2 L/min（95% CI：3.5, 12.9）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

主要評価項目［5～11 歳の集団（Modified ITT 集団）］

朝の PEF：1～12 週時の朝の PEF のベースラインからの変化量の平均値は、FF/VI 群で FF 群と比較して大きく、変化量の最小二乗平均値（SE）は FF/VI 群で 12.1（1.86）L/min、FF 群で 8.6（1.87）L/min であった。ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA を用いた主要評価項目（1～12 週時の治験薬投与中及び投与後の朝の PEF）の主要な比較の結果、群間差は 3.5 L/min（95% CI：-1.7, 8.7）であった。

表 6　1～12 週時の治験薬投与中及び投与後の朝の PEF のベースラインからの変化量（L/min）（Modified ITT 集団、5～11 歳）

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=336)	FF (N=333)
n	335	332
LS Mean	209.6	206.1
LS Mean Change (Std Err)	12.1 (1.86)	8.6 (1.87)
FF/VI vs FF		
Difference	3.5	
95% CI	(-1.7, 8.7)	
p-value	0.188	

Source: HZA107116 CSR Amendment 2 Table 20.33
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; LS = least square; N = Number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment

副次評価項目［5～11 歳の集団（Modified ITT 集団）］

24 時間救済薬未使用期間：1～12 週時の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の平均値は、FF/VI 群で FF 群と比較してわずかに大きかった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は両投与群で同程度であった［FF/VI 群 27.1（1.75）%、FF 群 26.0（1.76）%］。群間差は 1.1%（95% CI：-3.8, 6.0）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

表 7　1～12 週時の治験薬投与中及び投与後の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量（Modified ITT 集団、5～11 歳）

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=336)	FF (N=333)
n	335	332
LS Mean Change (Std Err)	27.1 (1.75)	26.0 (1.76)

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=336)	FF (N=333)
FF/VI vs FF		
Difference	1.1	
95% CI	(-3.8, 6.0)	
p-value	0.659	
Equivalent Number of Additional		
Rescue-Free Days per Week:		
LS Mean Change from Baseline	1.9 / 7	1.8 / 7
LS Mean Difference	0.1 / 7	

Source: HZA107116 CSR Amendment 2 Table 20.39
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; LS = least square; N = Number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment

24 時間無症状期間：24 時間無症状期間のベースライン値は両投与群で同程度であった。1～12 週時の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、FF/VI 群 27.0（33.08）%、FF 群 26.0（35.01）%であった。治療期の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合の群間差は 1.0%（95% CI：-4.0, 5.9）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

朝の FEV_1：朝の FEV_1 のベースライン値は両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 1.412（0.3738）L、FF 群 1.423（0.4014）L］。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 6（12 週時）の朝の FEV_1 の群間差は 0.027 L（95% CI：-0.018, 0.072）であった。

ACQ-5：ACQ-5 のベースライン値は両投与群で同程度であった［平均（SD）スコア：FF/VI 群 1.91（0.808）、FF 群 1.83（0.772）］。ACQ-5 の結果に基づく喘息コントロールの改善は両投与群で同程度であった。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 9（24 週時）の ACQ-5 の群間差は-0.02（95% CI：-0.13, 0.09）であった。

FEV_1（0～4 時間）の加重平均値：Visit 6（12 週時）の FEV_1（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［0.341（0.2965）L］で FF 群［0.288（0.3092）L］と比較して大きかった。Visit 6（12 週時）の治験薬投与中及び投与後の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値の群間差は 0.072 L（95% CI：0.027, 0.117）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

増悪：治験薬投与中及び投与後に喘息増悪が認められた被験者は、FF/VI 群 27 例（8%）、FF 群 32 例（10%）であった。いずれの投与群でも大半の被験者の喘息増悪は計 1 件のみであり、2 件の喘息増悪は FF/VI 群 2 例（< 1%）、FF 群 5 例（2%）に認められた。治験薬投与中及び投与後に 2 件を超える喘息増悪が認められた被験者はいなかった。

夜の PEF：夜の PEF のベースライン値は両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 205.1（62.77）L/min、FF 群 208.9（65.66）L/min］。1～12 週時に毎日測定した夜の PEF のベースラインからの変化量は、FF/VI 群で FF 群と比較して大きく、変化量の最小二乗平均値（SE）は FF/VI 群で 13.9（1.80）L/min、FF 群で 8.0（1.80）L/min であった。群間差は

5.9 L/min（95% CI：0.9, 11.0）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

安全性の結果

有害事象［5～17 歳の集団（Modified ITT 集団）］

投与期間中の有害事象は FF/VI 群 180 例（40%）及び FF 群 163 例（37%）に認められた。治験薬と関連があると判断された有害事象は、FF/VI 群 6 例（1%）及び FF 群 4 例（< 1%）に認められた。治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、FF/VI 群 3 例（< 1%）及び FF 群 1 例に認められた。重篤な有害事象は各投与群 5 例（1%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬と関連がある死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬と関連があると判断された有害事象は、FF/VI 群 6 例（1%）及び FF 群 4 例（< 1%）に認められ、大半は各投与群 1 例ずつの発現であったものの、発声障害は FF 群 2 例（< 1%）及び FF/VI 群 1 例に発現した。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象［5～17 歳の集団（Modified ITT 集団）］

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、FF/VI 群 3 例（< 1%）に認められた腸閉塞、嗜眠及び不眠症（各 1 例）、FF 群 1 例に認められた発声障害であった。

注目すべき有害事象［5～17 歳の集団（Modified ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象は、FF/VI 群［44 例（10%）］で FF 群［37 例（8%）］と比較してわずかに多く認められた。注目すべき有害事象の大半は、種類及び頻度が両投与群で類似していたが、過敏症及びグルコースに関連する事象は FF/VI 群でより多く報告された。過敏症関連で最も多く認められた事象はアレルギー性鼻炎［FF/VI 群 19 例（4%）、FF 群 6 例（1%）］であり、グルコースに対する影響は FF/VI 群 3 例（< 1%）に認められ、FF 群では認められなかった。FF/VI 群で報告されたグルコースに対する影響を示す症状は、血中ブドウ糖増加、高血糖及び体重減少であった。

重篤な注目すべき有害事象［5～17 歳の集団（Modified ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の重篤な注目すべき有害事象として、喘息が FF/VI 群で 2 例、FF 群で 3 例に認められた。FF 群の重篤な注目すべき有害事象は、いずれも重症度が重度であり、治験薬と関連なしと判断された。

有害事象［5～11 歳の集団（Modified ITT 集団）］

投与期間中の有害事象は FF/VI 群 130 例（39%）及び FF 群 121 例（36%）に認められた。治験薬と関連があると判断された有害事象は、各投与群 4 例（1%）に認められた。治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、FF/VI 群 2 例（< 1%）及び FF 群 1 例に認められた。重篤な有害事象は各投与群 4 例（1%）に認められた。治験薬と関連がある重篤

な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬と関連がある死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬と関連があると判断された有害事象は、各投与群 4 例（1%）に認められ、大半は各投与群 1 例ずつの発現であったものの、発声障害は FF 群 2 例（< 1%）に発現した。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象［5～11 歳の集団（Modified ITT 集団）］

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現は両投与群で少なく、FF/VI 群 2 例（< 1%）に認められた腸閉塞及び不眠症（各 1 例）、FF 群 1 例に認められた発声障害であった。

注目すべき有害事象［5～11 歳の集団（Modified ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象は、FF/VI 群［31 例（9%）］で FF 群［27 例（8%）］と比較してわずかに多く認められた。注目すべき有害事象の大半は、種類及び頻度が両投与群で類似していたが、過敏症に関連する事象は FF/VI 群［18 例（5%）］で FF 群［9 例（3%）］より多く報告された。過敏症関連で最も多く認められた事象はアレルギー性鼻炎であった［FF/VI 群 14 例（4%）、FF 群 4 例（1%）］。

重篤な注目すべき有害事象［5～11 歳の集団（Modified ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の重篤な注目すべき有害事象として、喘息が FF/VI 群で 1 例、FF 群で 3 例に認められた。重篤な注目すべき有害事象は、いずれも重症度が重度であり、治験薬と関連なしと判断された。

ITT 集団（参考資料）

治験対象集団の結果

被験者の内訳

5～17 歳の集団

本試験では、2402 例がスクリーニングされ、906 例がランダム化された。そのうち 902 例（FF/VI 群 454 例、FF 群 448 例）に治験薬が投与され ITT 集団に含まれた。試験を完了した被験者は 864 例（96%）［FF/VI 群 433 例（95%）、FF 群 431 例（96%）］、試験を中止した被験者は 38 例（4%）［FF/VI 群 21 例（5%）、FF 群 17 例（4%）］であった（表 8）。

表 8　被験者の内訳（ITT 集団、5～17 歳）

	FF/VI (N=454)	FF (N=448)	Total (N=902)
Completion Status			
Completed	433 (95%)	431 (96%)	864 (96%)
Prematurely withdrawn [1]	21 (5%)	17 (4%)	38 (4%)
Missing	0	0	0
Primary Reason for Withdrawal			
Study closed/terminated	4 (<1%)	3 (<1%)	7 (<1%)
Lost to follow-up	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Withdrew consent	16 (4%)	14 (3%)	30 (3%)

Source: HZA107116 CSR Table 1.9
Abbreviations: FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; N = Number of participants
[1] Prematurely withdrawn is withdrawn from the study.

5～11 歳の集団

5～11 歳の集団では、673 例（FF/VI 群 337 例、FF 群 336 例）に治験薬が投与され ITT 集団に含まれた。試験を完了した被験者は 648 例（96%）［FF/VI 群 325 例（96%）、FF 群 323 例（96%）］、試験を中止した被験者は 25 例（4%）［FF/VI 群 12 例（4%）、FF 群 13 例（4%）］であった（表 9）。

表 9　被験者の内訳（ITT 集団、5～11 歳）

	FF/VI (N=337)	FF (N=336)	Total (N=673)
Completion Status			
Completed	325 (96%)	323 (96%)	648 (96%)
Prematurely withdrawn [1]	12 (4%)	13 (4%)	25 (4%)
Missing	0	0	0
Primary Reason for Withdrawal			
Study closed/terminated	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
Lost to follow-up	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Withdrew consent	9 (3%)	11 (3%)	20 (3%)

Source: HZA107116 CSR Table 1.31
Abbreviations: FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; N = Number of participants
[1] Prematurely withdrawn is withdrawn from the study.

人口統計学的及び他の基準値の特性

5～17 歳の集団

被験者の大半は 8～11 歳（52%）［年齢の平均値（SD）：10.0（2.99）歳］、性別は男性（61%）、民族は「ヒスパニック／ラテン民族でない」（72%）であり、BMI の平均値（SD）は 18.55（3.404）kg/m^2 であった。人口統計学的特性は投与群間で類似していたが、男性が FF/VI 群［289 例（64%）］で FF 群［257 例（57%）］より多かった。

表 10　人口統計学的特性（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: HZA107116 CSR Table 1.14
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; 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 subject 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.

5～11 歳の集団

被験者の大半は 8～11 歳（70%）［年齢の平均値（SD）：8.6（1.84）歳］、性別は男性（60%）、民族は「ヒスパニック／ラテン民族でない」（71%）であり、BMI の平均値（SD）は 17.78（2.946）kg/m^2 であった。人口統計学的特性は投与群間で類似していたが、男性が FF/VI 群［214 例（64%）］で FF 群［188 例（56%）］より多かった。

表 11　人口統計学的特性（ITT 集団、5～11 歳）

		FF/VI (N=337)	FF (N=336)	Total (N=673)
Age (yrs)	n	337	336	673
	Mean	8.5	8.6	8.6
	SD	1.82	1.86	1.84
	Median	9.0	9.0	9.0
	Min.	5	5	5
	Max.	11	11	11
	≤4 years	0	0	0
	≥5 years to ≤7 years	102 (30%)	100 (30%)	202 (30%)
	≥8 years to ≤11 years	235 (70%)	236 (70%)	471 (70%)
Sex	n	337	336	673
	Female	123 (36%)	148 (44%)	271 (40%)
	Male	214 (64%)	188 (56%)	402 (60%)
Ethnicity	n	337	336	673
	Hispanic or Latino	95 (28%)	101 (30%)	196 (29%)
	Not Hispanic or Latino	242 (72%)	235 (70%)	477 (71%)
Height (cm)	n	337	336	673
	Mean	135.891	136.499	136.195
	SD	12.0321	12.5611	12.2937
	Median	136.000	137.000	136.000
	Min.	108.00	102.00	102.00
	Max.	166.00	166.00	166.00
Weight (kg)	n	337	336	673
	Mean	33.34	34.04	33.69
	SD	9.816	10.075	9.945
	Median	32.60	32.70	32.70
	Min.	16.0	16.0	16.0
	Max.	61.0	69.0	69.0
BMI (kg/m^2)	n	337	336	673
	Mean	17.67	17.89	17.78
	SD	2.923	2.969	2.946
	Median	17.10	17.30	17.20
	Min.	10.4	11.7	10.4
	Max.	25.4	26.6	26.6

Source: HZA107116 CSR Table 1.36
Abbreviations: BMI = body mass index; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; 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 subject 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.

有効性の結果

主要評価項目［5～17 歳の集団（ITT 集団）］

12 週時の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値：ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA を用いた主要評価項目［Visit 6（12 週時）の治験薬投与中及び投与後の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値］の主要な比較の結果、投与群間に統計学的有意差が認められた［0.083 L（95% CI：0.037, 0.129）、$p < 0.001$］。

表 12　Visit 6（12 週時）の治験薬投与中及び投与後の FEV1（0～4 時間）の加重平均値（L）（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 vs FF		
Difference	0.083	
95% CI	(0.037, 0.129)	
p-value	<0.001	

Source: HZA107116 CSR Table 2.2
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; LS = least square; N = Number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment

副次評価項目［5～17 歳の集団（ITT 集団）］

24 時間救済薬未使用期間：治療期の 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は、両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 25.9（33.78）%、FF 群 25.8（36.55）%］。治療期の 1～12 週時における 24 時間救済薬未使用期間の割合の群間差は-0.3%（95% CI：-4.5, 3.8）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

24 時間無症状期間：治療期の 1～12 週時における 24 時間無症状期間のベースライン値は両投与群で同程度であった。治療期の 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も、両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 25.7（32.77）%、FF 群 24.6（34.62）%］。治療期の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合の群間差は 0.0%（95% CI：-4.2, 4.1）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

朝の FEV_1：朝の FEV_1 のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均値：FF/VI 群 1.665 L、FF 群 1.645 L）。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 6（12 週時）の朝の FEV_1 の群間差は 0.035 L（95% CI：-0.010, 0.080）であった。

朝の PEF：朝の PEF のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均値：FF/VI 群 226.7 L/min、FF 群 224.1 L/min）。12 週間の治療期間中の朝の PEF のベースラインからの変化量の平均値は、FF/VI 群（14.9 L/min）で FF 群（9.3 L/min）と比較して大きかった。治療

期の 1～12 週時における朝の PEF の群間差は 6.2 L/min（95% CI：1.4, 10.9）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

ACQ-5：ACQ-5 のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均スコア：FF/VI 群 1.90、FF 群 1.82）。ACQ-5 の結果に基づく喘息コントロールの改善は両投与群で同程度であった。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 9（24 週時）の ACQ-5 の群間差は-0.01（95% CI：-0.10, 0.09）であった。

増悪：治験薬投与中及び投与後に喘息増悪が認められた被験者は、FF/VI 群 33 例（7%）、FF 群 38 例（8%）であった。いずれの投与群でも大半の被験者の喘息増悪は計 1 件のみであり、2 件の喘息増悪は FF/VI 群 2 例（< 1%）、FF 群 6 例（1%）に認められた。治験薬投与中及び投与後に 2 件を超える喘息増悪が認められた被験者はいなかった。

夜の PEF：夜の PEF のベースライン値は両投与群で同程度であった（平均値：FF/VI 群 236.4 L/min、FF 群 235.3 L/min）。1～12 週時に毎日測定した夜の PEF のベースラインからの変化量は、FF/VI 群で FF 群と比較して大きく、変化量の最小二乗平均値［標準誤差（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。群間差は 8.2 L/min（95% CI：3.5, 12.9）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

主要評価項目［5～11 歳の集団（ITT 集団）］

朝の PEF：1～12 週時の朝の PEF のベースラインからの変化量の平均値は、FF/VI 群で FF 群と比較して大きく、変化量の最小二乗平均値（SE）は FF/VI 群で 12.0（1.86）L/min、FF 群で 8.8（1.86）L/min であった。ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA を用いた主要評価項目（1～12 週時の治験薬投与中及び投与後の朝の PEF）の主要な比較の結果、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（3.2 L/min、p = 0.228）。

表 13　1～12 週時の治験薬投与中及び投与後の朝の PEF のベースラインからの変化量（L/min）（ITT 集団、5～11 歳）

Weeks 1 to -12	FF/VI (N=337)	FF (N=336)
n	336	335
LS Mean	209.3	206.1
LS Mean Change (Std Err)	12.0 (1.86)	8.8 (1.86)
FF/VI vs FF		
Difference	3.2	
95% CI	(-2.0, 8.4)	
p-value	0.228	

Source: HZA107116 CSR Table 2.33
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; LS = least square; N = Number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment

副次評価項目［5～11 歳の集団（ITT 集団）］

24 時間救済薬未使用期間：1～12 週時の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の平均値は、FF/VI 群で FF 群と比較してわずかに大きかった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は両投与群で同程度であった［FF/VI 群 27.1（1.75）%、FF 群 25.8（1.75）%］。群間差は 1.3%（95% CI：-3.6, 6.2）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

表 14　1～12 週時の治験薬投与中及び投与後の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量（ITT 集団、5～11 歳）

Weeks 1 to 12	FF/VI (N=337)	FF (N=336)
n	336	335
LS Mean Change (Std Err)	27.1 (1.75)	25.8 (1.75)
FF/VI vs FF		
Difference	1.3	
95% CI	(-3.6, 6.2)	
p-value	0.614	
Equivalent Number of Additional		
Rescue-Free Days per Week:		
LS Mean Change from Baseline	1.9 / 7	1.8 / 7
LS Mean Difference	0.1 / 7	

Source: HZA107116 CSR Table 2.39
Abbreviations: CI = confidence interval; FF = Fluticasone furoate; FF/VI = Fluticasone furoate/Vilanterol; LS = least square; N = Number of participants; n = subset of participants; Std Err = standard error
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment

24 時間無症状期間：24 時間無症状期間のベースライン値は両投与群で同程度であった。1～12 週時の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、FF/VI 群 27.2（33.16）%、FF 群 25.8（34.94）%であった。治療期の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合の群間差は 1.3%（95% CI：-3.6, 6.3）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

朝の FEV_1：朝の FEV_1 のベースライン値は両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 1.413（0.3744）L、FF 群 1.424（0.3998）L］。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 6（12 週時）の朝の FEV_1 の群間差は 0.028 L（95% CI：-0.017, 0.073）であった。

ACQ-5：ACQ-5 のベースライン値は両投与群で同程度であった［平均（SD）スコア：FF/VI 群 1.91（0.808）、FF 群 1.83（0.784）］。ACQ-5 の結果に基づく喘息コントロールの改善は両投与群で同程度であった。ベースライン値、地域、性別、年齢、治療、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析に基づく Visit 9（24 週時）の ACQ-5 の群間差は-0.02（95% CI：-0.13, 0.09）であった。

FEV_1（0～4 時間）の加重平均値：Visit 6（12 週時）の FEV_1（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［0.340（0.2963）L］で FF 群［0.286（0.3091）

L］と比較して大きかった。Visit 6（12 週時）の治験薬投与中及び投与後の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値の群間差は 0.073 L（95% CI：0.028, 0.118）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

増悪：治験薬投与中及び投与後に喘息増悪が認められた被験者は、FF/VI 群 27 例（8%）、FF 群 32 例（10%）であった。いずれの投与群でも大半の被験者の喘息増悪は計 1 件のみであり、2 件の喘息増悪は FF/VI 群 2 例（< 1%）、FF 群 5 例（1%）に認められた。治験薬投与中及び投与後に 2 件を超える喘息増悪が認められた被験者はいなかった。

夜の PEF：夜の PEF のベースライン値は両投与群で同程度であった［平均値（SD）：FF/VI 群 205.2（62.70）L/min、FF 群 208.7（65.62）L/min］。1～12 週時に毎日測定した夜の PEF のベースラインからの変化量は、FF/VI 群で FF 群と比較して大きく、変化量の最小二乗平均値（SE）は FF/VI 群で 13.7（1.80）L/min、FF 群で 8.1（1.80）L/min であった。群間差は 5.6 L/min（95% CI：0.6, 10.6）であった（ベースライン値、地域、性別、年齢及び治療を共変量とした ANCOVA に基づく）。

安全性の結果

有害事象［5～17 歳の集団（ITT 集団）］

投与期間中の有害事象は FF/VI 群 181 例（40%）及び FF 群 163 例（36%）に認められた。治験薬と関連があると判断された有害事象は、FF/VI 群 6 例（1%）及び FF 群 4 例（< 1%）に認められた。治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、FF/VI 群 3 例（< 1%）及び FF 群 1 例に認められた。重篤な有害事象は各投与群 5 例（1%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬と関連がある死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬と関連があると判断された有害事象は、FF/VI 群 6 例（1%）及び FF 群 4 例（< 1%）に認められ、大半は各投与群 1 例ずつの発現であったものの、発声障害は FF 群 2 例（< 1%）及び FF/VI 群 1 例に発現した。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象［5～17 歳の集団（ITT 集団）］

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、FF/VI 群 3 例（< 1%）に認められた腸閉塞、嗜眠及び不眠症（各 1 例）、FF 群 1 例に認められた発声障害であった。

注目すべき有害事象［5～17 歳の集団（ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象は、FF/VI 群［44 例（10%）］で FF 群［37 例（8%）］と比較してわずかに多く認められた。注目すべき有害事象の大半は、種類及び頻度が両投与群で類似していたが、過敏症及びグルコースに関連する事象は FF/VI 群でより多く報告された。過敏症関連で最も多く認められた事象はアレルギー性鼻炎［FF/VI 群 19 例（4%）、FF 群 6 例（1%）］であり、グルコースに対する影響は FF/VI 群 3 例（< 1%）に認められ、FF 群では認められなかった。FF/VI 群で報告されたグルコースに対する影響を示す症状は、血中ブドウ糖増加、高血糖及び体重減少であった。

重篤な注目すべき有害事象［5～17 歳の集団（ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の重篤な注目すべき有害事象として、喘息が FF/VI 群で 2 例、FF 群で 3 例に認められた。FF 群の重篤な注目すべき有害事象は、いずれも重症度が重度であり、治験薬と関連なしと判断された。

有害事象［5～11 歳の集団（ITT 集団）］

投与期間中の有害事象は FF/VI 群 131 例（39%）及び FF 群 121 例（36%）に認められた。治験薬と関連があると判断された有害事象は、各投与群 4 例（1%）に認められた。治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、FF/VI 群 2 例（< 1%）及び FF 群 1 例に認められた。重篤な有害事象は各投与群 4 例（1%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬と関連がある死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬と関連があると判断された有害事象は、各投与群 4 例（1%）に認められ、大半は各投与群 1 例ずつの発現であったものの、発声障害は FF 群 2 例（< 1%）に発現した。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象［5～11 歳の集団（ITT 集団）］

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現は両投与群で少なく、FF/VI 群 2 例（< 1%）に認められた腸閉塞及び不眠症（各 1 例）、FF 群 1 例に認められた発声障害であった。

注目すべき有害事象［5～11 歳の集団（ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象は、FF/VI 群［31 例（9%）］で FF 群［27 例（8%）］と比較してわずかに多く認められた。注目すべき有害事象の大半は、種類及び頻度が両投与群で類似していたが、過敏症に関連する事象は FF/VI 群［18 例（5%）］で FF 群［9 例（3%）］より多く報告された。過敏症関連で最も多く認められた事象はアレルギー性鼻炎であった［FF/VI 群 14 例（4%）、FF 群 4 例（1%）］。

重篤な注目すべき有害事象［5～11 歳の集団（ITT 集団）］

投与期間中及び投与期間後の重篤な注目すべき有害事象として、喘息が FF/VI 群で 1 例、FF 群で 3 例に認められた。重篤な注目すべき有害事象は、いずれも重症度が重度であり、治験薬と関連なしと判断された。

結論

- ICS でコントロール不良である喘息患者の 5～17 歳の集団では、12 週間の治療後の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値に基づき、FF/VI は FF と比較してより有効であることが示された。
- 5～11 歳の集団では、朝の PEF 又は 24 時間救済薬未使用期間について FF/VI と FF との間に統計学的有意差は認められなかった。

- 全体として、FF/VI の忍容性は両集団で良好であり、本試験中に新たな安全性の懸念は確認されなかった。
- 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）の有効性及び安全性の結論は ITT 集団と一貫していた。

報告書の日付

CSR Amendment 1: 2022 年 9 月

CSR Amendment 2: 2024 年 2 月

HZA106855 試験

治験の標題
A dose-ranging study of fluticasone furoate (FF) inhalation powder in children aged 5-11 years with asthma.

報告書番号
2013N185014_00

治験責任医師
多施設共同治験

実施医療機関
12 ヵ国、計 73 の施設（米国の 20 施設、日本の 11 施設、ポーランドの 7 施設、ロシア連邦の 7 施設、メキシコの 6 施設、ペルーの 6 施設、ウクライナの 5 施設、ブルガリアの 3 施設、ラトビアの 3 施設、ジョージアの 2 施設、ドイツの 2 施設、プエルトリコの 1 施設）で被験者のランダム化を行った。

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2012 年 3 月 28 日～2014 年 9 月 24 日

開発のフェーズ
第 IIb 相

目的
本試験の主要目的は、コントロール不良の持続型喘息を有する 5～11 歳の小児を対象に、3 用量のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）吸入用散剤を夜に 1 日 1 回（OD）、12 週間の治療期間にわたって投与した際の用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった。

治験方法
本試験は、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（救済薬あり）であった。スクリーニング時（Visit 1）にすべての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、同期間中は既存の喘息治療薬を継続した。前観察期間中にベースラインの安全性評価及び喘息状態の評価を行った。す

べての被験者に、前観察期間及び治療期間中における喘息症状を緩和するために必要に応じて使用するアルブテロール／サルブタモールを提供した。

前観察期間中（Visit 2）に、患者日記の記録遵守状況及び前観察期間の服薬遵守状況を確認した。ランダム化時（Visit 3）に適格基準を満たし、かつ既存治療を受けているにもかかわらずコントロール不良の被験者を、スクリーニング前の吸入ステロイド薬（ICS）の使用状況（ICS 使用歴あり／ICS 未使用）に基づいて層別し、12 週間の治療期間を通して 5 つの治療群［FF 25 μg OD、FF 50 μg OD、FF 100 μg OD、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 μg の 1 日 2 回（BD）、又はプラセボ］のいずれかにランダムに割り付けた。

被験者は治療期間中に 4 回来院した［Visit 4、5、6 及び 7（それぞれ 2、4、8 及び 12 週時）］。治験薬投与終了の 1 週間後に後観察を行った。被験者の本試験への参加期間の合計は、最長で 17 週間（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む）であった。

診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の選択基準では、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で、喘息の病歴が 6 ヵ月以上あり、Visit 1（スクリーニング）の 4 週間以上前から安定した喘息治療［短時間作用型 β_2 刺激薬（SABA）のみ、SABA とロイコトリエン受容体拮抗薬、又は SABA と ICS との併用（FP の 1 日総投与量が 250 μg 以下又は同等量）］を受けている患者を適格とした。被験者は、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%以下であり、測定可能な被験者ではアルブテロール／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 1 秒量（FEV_1）に 12%以上の可逆性が認められる必要があった。また、親／保護者の監督下で、試験で提供された吸入器を使用できる被験者を適格とした。

スクリーニング時の除外基準では、生命を脅かす喘息の既往歴がある患者、スクリーニング前 3 ヵ月以内に全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁剤、又は注射剤）の 3 日間以上の使用又は持続性（デポ型）のステロイド薬注射を必要とした喘息増悪を経験した患者、スクリーニング前 6 ヵ月以内に喘息による入院の必要があった患者、呼吸器疾患を併発している患者、又はその他の臨床的に重大な医学的状態を呈する患者は除外した。

ランダム化時（Visit 3）の選択基準では、気管支拡張薬投与前の PEF が気管支拡張薬投与後の最良値の 60%以上 90%以下である患者、前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 3 日以上で喘息症状（日中又は夜間の喘息症状スコアが 1 以上）及び／又はアルブテロール／サルブタモールの使用が記録されている患者、前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上（SABA のみの被験者には該当しない）にわたって毎日使用する喘息長期管理薬の服薬遵守が記録されており、前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上で患者日記の記録遵守が認められた（すべての質問に回答したと定義）患者を適格とした。

ランダム化時の除外基準では、スクリーニング時（Visit 1）以降に喘息治療薬の変更がある患者、スクリーニング時（Visit 1）からランダム化時（Visit 3）までの間に全身性ステロイド薬（経口、非経口又はデポ型）の 3 日間以上の使用又は喘息による入院又は救急診療部

の受診を必要とする喘息増悪を経験した患者、呼吸器疾患を併発している患者、スクリーニング時（Visit 1）に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常が消失していない患者、又はその他の臨床的に重要な医学的状態（カンジダ症を含む）を呈する患者は除外した。

治療及び投与

ランダム化時（Visit 3）に適格基準を満たした被験者を、スクリーニング前の ICS の使用状況に応じて層別し、以下の 5 つの二重盲検の治療群のいずれかに 1:1:1:1:1 の比でランダムに割り付けた。

- FF 25 µg 吸入用散剤をエリプタ吸入器［以前は新規ドライパウダー吸入器（NDPI）及びドライパウダー吸入器（DPI）と呼ばれていた］で OD（夜）投与＋プラセボを ACCUHALER／ディスカスで BD（朝と夜）投与
- FF 50 µg 吸入用散剤をエリプタ吸入器で OD（夜）投与＋プラセボを ACCUHALER／ディスカスで BD（朝と夜）投与
- FF 100 µg 吸入用散剤をエリプタ吸入器で OD（夜）投与＋プラセボを ACCUHALER／ディスカスで BD（朝と夜）投与
- FP 100 µg 吸入用散剤を ACCUHALER／ディスカスで BD（朝と夜）投与＋プラセボ吸入用散剤をエリプタ吸入器で OD（夜）投与
- プラセボ吸入用散剤をエリプタ吸入器で OD（夜）投与＋プラセボを ACCUHALER／ディスカスで BD（朝と夜）投与

なお、これ以降の実薬対照群は用量の単位（µg）を省略し、FF 25 OD、FF 50 OD、FF 100 OD 及び FP 100 BD と記載する。

表 1　治験薬のバッチ番号

Investigational Product	Batch Number(s)
FF 25 ELLIPTA	[redacted]
FF 50 ELLIPTA	[redacted]
FF 100 ELLIPTA	[redacted]
FP 100 DISKUS/ACCUHALER	[redacted]
Placebo ELLIPTA	[redacted]
Placebo DISKUS/ACCUHALER	[redacted]

評価基準

主要評価項目は、12 週間の治療期間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のとおりであった。

- 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
- 12 週間の治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量
- 12 週間の治療期間を通した夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量

- エンドポイント（治療期間最後の 7 日間の平均と定義）における朝の投与前 PEF のベースラインからの変化量
- エンドポイントにおける夜の投与前 PEF のベースラインからの変化量
- 12 週間の治療期間中の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量
- 12 週間の治療期間中の効果不十分による中止例数

その他の有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 12 週間の治療期間終了時における小児喘息コントロールテスト（cACT）スコアのベースラインからの変化量
- 喘息がコントロールされていた（cACT スコアが 20 以上と定義）被験者の割合
- 12 週間の治療期間終了時における Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire（PAQLQ）スコアのベースラインからの変化量
- 喘息増悪及び他の喘息に関連した治療のための予定外の医療機関受診／医療資源の活用（この評価項目は、喘息増悪に関連する予定外の治療の程度を十分に把握するため、治験データの盲検解除前に治験実施計画書に定義された評価項目に追加された）。

12 週時（Visit 7）に FF の血漿中濃度をスパースサンプリングで測定した。得られたパラメータ、すなわち 0～24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0-24)］及び最高血漿中濃度（Cmax）は、母集団薬物動態（母集団 PK）メタアナリシスの一部として報告された。

安全性及び忍容性の評価項目には、以下を含めた。

- ベースライン（Visit 3）及び 12 週時（Visit 7）の 24 時間尿中コルチゾール排泄量
- スクリーニング時（Visit 1）及び 12 週時（Visit 7）又は早期中止時の臨床検査値
- 12 週間の治療期間中の重度の喘息増悪の発現割合
- バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧を含む）
- 12 週間の治療期間中の有害事象の発現割合

必要に応じて薬理遺伝学（PGx）の同意書に署名を得た上で、Visit 7（12 週時）に採取した薬物動態（PK）検体を処理して得た細胞ペレットから DNA を分離し、将来の PGx 解析のために保存した。

統計手法

ゲートキーパーである 2 つの高用量の FF 群（FF 100 OD 群及び FF 50 OD 群）の平均値とプラセボ群との比較、又はいずれかの実薬群とプラセボ群との比較において、朝の PEF の差を 12 L/min と仮定した場合、計 575 例（各群 115 例）をランダム化すると 90%の検出力を確保できると算出された。なお、標準偏差（SD）は 28 L/min、両側有意水準は 5%と仮定した。

Intent-to-Treat（ITT）集団は、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、明確な反証が存在しない限り、治験

薬を投与されたとみなした。この ITT 集団を、有効性及び安全性の評価項目に関するすべての解析（尿中コルチゾール解析を除く）の主要な解析対象集団とした。

有効性の主要評価項目である 12 週間の治療期間を通した朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量は、ベースラインの朝の PEF、地域、スクリーニング前の ICS 使用、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定を行うこととした。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定を行うこととした。

有効性の副次的評価項目である 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。副次評価項目である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。

24 時間尿中コルチゾール排泄量は対数変換し、ベースライン、地域、スクリーニング前の ICS 使用、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。その他の安全性パラメータについては、正式な統計学的仮説検定を実施しなかった。有害事象、臨床検査、重度の喘息増悪及びバイタルサインについて要約統計量を算出した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

575 例（各群 115 例）をランダム化する計画であった。本試験のために計 1540 例の被験者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。

被験者の多く（71%）が試験を完了した（表 2）。被験者の中止は、プラセボ群（45%）で FF 群（20～28%）や実薬対照群である FP 100 BD 群（25%）よりも多かった。中止までの期間を Kaplan-Meier 法により推定した結果、中止はプラセボ群及び FF 100 OD 群の被験者で、他の FF 群及び実薬対照群である FP 100 BD 群の被験者と比較してわずかに早かった（図 1）。主な中止理由として最も多かったのは効果不十分（全体で 20%）であり、被験者の割合はプラセボ群（35%）で FF 群（範囲：14～19%）や実薬対照群である FP 100 BD 群（16%）よりも高かった。

表 2　被験者の内訳（ITT）

Status	Number (% Subjects)					
	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
Completed	66 (55)	94 (80)	87 (73)	85 (72)	89 (75)	421 (71)
Withdrawn	53 (45)	24 (20)	33 (28)	33 (28)	29 (25)	172 (29)
Reason for Withdrawal[1]						
Lack of efficacy	42 (35)	16 (14)	23 (19)	21 (18)	19 (16)	121 (20)
Investigator discretion	3 (3)	5 (4)	2 (2)	4 (3)	2 (2)	16 (3)
Withdrew consent	4 (3)	1 (<1)	3 (3)	4 (3)	3 (3)	15 (3)
Protocol deviation	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	1 (<1)	3 (3)	10 (2)
Adverse event	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	5 (<1)
Lost to follow-up	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

Source: HZA106855 CSR Table 5.4
1. Only one primary reason for withdrawal could be selected

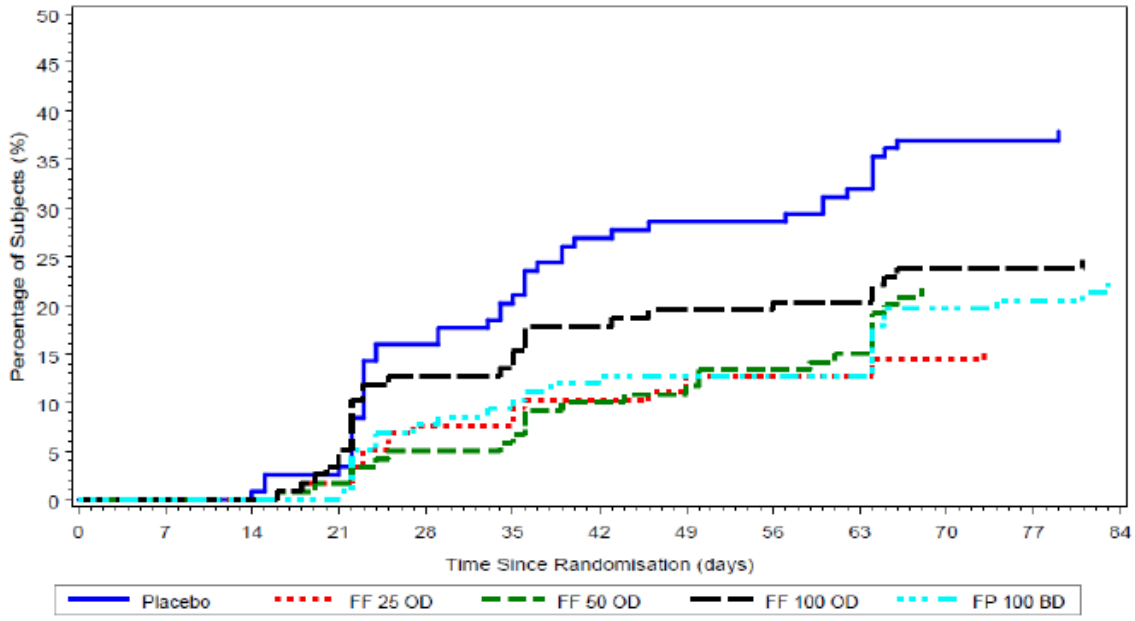


図 1　中止までの期間（ITT）

Source: HZA106855 CSR Figure 5.101
Note: Kaplan-Meier estimate of time to withdrawal. Subjects are represented from their date of randomisation to their date of withdrawal within the 12-week treatment period.

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は投与群間でおおむね類似していた（表 3）。平均年齢は 8.0 歳で、被験者の 39%は 5～7 歳であった。被験者の半数以上（62%）は男性であり、FF 25 OD 群及び実薬対照群である FP 100 BD 群の男性被験者の割合（それぞれ 65%及び 67%）は、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。最も多かった人種は白人（42%）であり、次いで白人及びアメリカインディアン／アラスカ人（31%）、アメリカインディアン／アラスカ人（16%）が多かった。他に

ITT 集団の被験者の 10%超を占めた人種はなかった。アフリカ系アメリカ人／アフリカ人の被験者は ITT 集団の 5%を占めた。被験者の約半数（51%）はヒスパニック／ラテン民族であった。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

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
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: HZA106855 CSR Table 5.10, Table 5.14

本試験に参加した被験者の多く（全体で 81%）は、喘息の罹患期間が 2 年以上であった。スクリーニング前及び前観察期間中に、半数をやや上回る被験者（54%）が SABA と ICS の併用療法を受けていた。

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 平均値は 187.69 L/min、気管支拡張薬投与後の PEF 平均値は 241.27 L/min であり、気管支拡張薬投与前の PEF の投与後の 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 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 1.402 L、気管支拡張薬投与後の FEV_1 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予測値に対する割合の平均値は 83.85%であった。

有効性の結果

主要評価項目

主要評価項目である 1～12 週時の朝の PEF 平均値の主要な比較では、2 つの高用量の FF 群（FF 50 OD 及び FF 100 OD）の平均値に対してプラセボ群との統計学的有意差が認められた（表 4）。ゲートキーパーである 2 つの高用量の FF 群の平均値との比較で統計学的有意差が認められたことにより、計画されたステップダウン閉検定手順に従って、FF 100 OD 群とプラセボ群、及び FF 50 OD 群とプラセボ群との比較についても統計学的推定を行った。主要評価項目である 1～12 週時の朝の PEF 平均値の FF 100 OD 及び FF 50 OD の各用量群とプラセボ群との比較では、FF 100 OD 群及び FF 50 OD 群のいずれにおいてもプラセボ群との統計学的有意差が認められた。FF 100 OD 群とプラセボ群との比較、及び FF 50 OD 群とプラセボ群との比較はいずれも統計学的に有意であったことから、FF 25 OD 群とプラセボ群との投与群間比較についても推定を行った。FF 25 OD 群とプラセボ群との比較では、プラセボ群との統計学的有意差が認められた。朝の PEF の群間差に明らかな FF の用量反応性はなく、データに適切な用量反応モデルを当てはめることはできなかった。実薬対照群である FP 100 BD 群においても、1～12 週時中の朝の PEF 平均値にプラセボ群との統計学的有意差が認められた（14.0 L/min, 95%信頼区間: 6.7, 21.4; p<0.001）。

表 4　有効性の主要評価項目（ITT）

	Placebo N=119	FF 50 OD and FF 100 OD N=238	FF 25 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD 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 vs. 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: HZA106855 CSR Table 6.4, Table 6.5
SE = standard error, LS = Least Square
Note: ANCOVA analysis with covariates of baseline AM PEF, actual pre-screening ICS use, region, sex, age, and treatment.

副次評価項目

副次評価項目の結果を表 5 に示す。

1～12 週時中の夜の PEF 平均値及び 12 週時の朝の PEF（LOCF）に関しても、FF のすべての投与群及び実薬対照群である FP 100 BD 群でプラセボと比較して統計学的に有意な群間差が認められた。12 週時の夜の PEF（LOCF）の解析では、FF 25 OD 群及び FF 50 OD 群においてプラセボと比較して統計学的に有意な群間差が認められたが、FF 100 OD 群又は実薬対照群である FP 100 BD 群においては統計学的に有意な群間差は認められなかった。主要評

価項目と同様に、副次的評価項目である PEF においても明らかな用量反応性は認められなかった。

12 週時の FEV_1 のベースラインからの変化量（LOCF）の解析には、肺活量測定（スパイロメトリー）のデータがベースライン時に Best Test Review（BTR）グレードの許容範囲内又は境界域で、かつベースライン後に少なくとも 1 回は許容範囲内又は境界域であった被験者の 86%が含まれていた。12 週時の FEV_1 トラフ値（LOCF）では、プラセボ群と比較して FF 25 OD 群で統計学的に有意な群間差が認められたが、FF 50 OD 群、FF 100 OD 群又は実薬対照群である 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において、FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群でプラセボ群との統計学的有意差が認められたが、FF 25 OD 群及び実薬対照群である FP 100 BD 群では認められなかった。24 時間無症状期間の解析では観察された群間差がより小さく、プラセボとの統計学的有意差は検出されなかった。効果不十分による中止は、FF 群及び実薬対照群である FP 100 BD 群と比較してプラセボ群で統計学的に有意に多かった。試験を中止した被験者の割合に用量反応性は認められなかった。

表 5　有効性の副次評価項目（ITT）

	Placebo N=119	FF 25 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD N=118	FP 100 BD N=118
Change from Baseline in Trough FEV_1 (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 vs. 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
Equivalent Number of Additional Rescue-Free Days per Week					
LS mean change from baseline	1.2	1.7	1.8	2.0	1.6
LS mean difference to Placebo		0.6	0.7	0.9	0.4
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 vs. 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 vs. 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 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD 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 vs. 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 vs. 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
Equivalent Number of Additional Symptom-Free Days per Week					
LS mean change from baseline	1.3	1.5	1.7	1.6	1.5
LS mean difference to Placebo		0.1	0.4	0.3	0.2
Withdrawals Due to Lack of Efficacy					
Subjects 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 vs. Placebo					
p-value		<0.001	0.006	0.003	<0.001

Source: HZA106855 CSR Table 6.26, Table 6.34, Table 6.38, Table 6.39, Table 6.40, Table 6.43, Table 6.44
SE = standard error, LS = Least Square
Note: ANCOVA analyses with covariates of baseline, actual pre-screening ICS use, region, sex, age, and treatment.

その他の有効性評価項目

cACT スコア及び PAQLQ の総スコアのいずれにおいても、すべての実薬対照群及びプラセボ群でベースラインから 12 週時までの改善が認められ、実薬対照群ではプラセボ群に対するわずかな群間差が認められたのみであった。治療期間終了時に喘息がコントロールされていた（cACT スコアが 20 以上と定義）被験者の割合では、プラセボと比較して統計的に有意な改善は認められなかった。

薬物動態の結果

全体として 301 例の被験者が計 940 の PK 検体を提供し、その大部分は FF 100 µg 投与を受けた被験者の検体であった。全データのうち、約 51%が定量限界未満［BQL：定量下限（LLQ）である 10 pg/mL 未満］と報告され、BQL データの割合は 25 µg、50 µg 及び 100 µg でそれぞれ 77%、64%及び 39%であった。BQL データを打ち切りとした母集団 PK 解析から得られた AUC(0-24)及び Cmax を表 6 に要約する。FF の全身曝露量は投与量の増加にほぼ比例して増加した。

表 6　小児喘息患者に FF 25、50 及び 100 µg を投与したときの FF の Cmax 及び AUC(0-24)の推定値［幾何平均値（95%信頼区間）］

Parameter (Units)	N	Geometric Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
C_{max} (pg/mL)				
25 mcg	92	5.7	5.1	6.4
50 mcg	85	11.6	10.6	12.7
100 mcg	77	22.4	19.9	25.3
$AUC_{(0-24)}$ (pg.h/mL)				
25 mcg	92	47	41	54
50 mcg	85	98	87	110
100 mcg	77	196	167	230

Source: Population Pharmacokinetic Report Table MA6

安全性の結果

有害事象

投与期間中に有害事象を発現した被験者の割合は、すべての FF 群（範囲：32～36%）でプラセボ群（29%）よりわずかに高かったが、投与群間に明らかな用量反応性は認められなかった（表 7）。投与期間中に最も多く報告された有害事象は、咳嗽、鼻咽頭炎及び鼻漏であった。実薬対照群である FP 100 BD 群では被験者の 31%に有害事象が報告された。

表 7　投与期間中にいずれかの治療群で 3%以上に発現した有害事象（ITT）

	Number (%) of Subjects				
Adverse Event (Preferred Term)	Placebo N=119	FF 25 OD N=118	FF 50 OD N=120	FF 100 OD N=118	FP 100 BD N=118
Subjects with any AE	35 (29)	43 (36)	38 (32)	39 (33)	36 (31)
Subjects with most frequent events[1]	28 (24)	30 (25)	25 (21)	31 (26)	26 (22)
Cough	6 (5)	7 (6)	1 (<1)	10 (8)	5 (4)
Nasopharyngitis	4 (3)	9 (8)	4 (3)	3 (3)	4 (3)
Rhinorrhoea	2 (2)	6 (5)	1 (<1)	6 (5)	5 (4)
Pharyngitis	4 (3)	2 (2)	7 (6)	5 (4)	1 (<1)
Headache	2 (2)	2 (2)	2 (2)	7 (6)	4 (3)
Oropharyngeal pain	1 (<1)	6 (5)	2 (2)	2 (2)	4 (3)
Bronchitis	1 (<1)	2 (2)	4 (3)	2 (2)	2 (2)
Upper respiratory tract infection	3 (3)	1 (<1)	0	4 (3)	3 (3)
Pyrexia	0	4 (3)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)
Body temperature increased	0	3 (3)	0	0	4 (3)
Rhinitis	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)
Tonsillitis	3 (3)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	0
Viral infection	2 (2)	0	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)
Dyspnoea	3 (3)	0	0	1 (<1)	0
Respiratory tract infection	0	3 (3)	0	0	1 (<1)

Data Source: HZA106855 CSR Table 7.4
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0
AE = adverse event
1. Most frequent is defined as ≥3% in any treatment group
Cough：咳嗽、Nasopharyngitis：鼻咽頭炎、Rhinorrhoea：鼻漏、Pharyngitis：咽頭炎、Headache：頭痛、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Bronchitis：気管支炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Pyrexia：発熱、Body temperature

increased：体温上昇、Rhinitis：鼻炎、Tonsillitis：扁桃炎、Viral infection：ウイルス感染、Dyspnoea：呼吸困難、Respiratory tract infection：気道感染

治験薬と関連があると判断された有害事象は、少数例［プラセボ群：2 例（2%）、FF 25 OD 群：1 例（1%未満）、FF 100 OD 群：1 例（1%未満）］で報告された。治験薬と関連がある有害事象はすべて軽度又は中等度であり、そのうち 2 件の事象（プラセボ群の 1 例：咳嗽、FF 100 OD 群の 1 例：口内炎）が試験中止に至った。治験薬と関連がある重篤な有害事象の報告はなかった。

死亡及び重篤な有害事象

投与期間中に死亡以外の重篤な有害事象は 2 件報告され、その内訳は FF 50 OD 群 1 例の失神、FF 100 OD 群 1 例の A 型肝炎であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連はないと判断された。試験期間中に死亡に至った重篤な有害事象の報告はなかった。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象又は重篤な有害事象は 7 例に発現し、その内訳は FF 100 OD 群 3 例（季節性アレルギー／鼻咽頭炎、口内炎及び A 型肝炎）、プラセボ群 2 例（鼻咽頭炎及び咳嗽／呼吸困難）、FF 50 OD 群 1 例（失神）、並びに実薬対照群である FP 100 BD 群 1 例（上気道感染）であった。

投与期間後に発現した有害事象

投与期間後の有害事象は 4 例（1%未満）に認められ、その内訳はプラセボ群 2 例（2%）（気管支炎及び咽頭扁桃炎）、FF 25 OD 群 1 例（1%未満）（鼻咽頭炎）及び FF 50 OD 群 1 例（1%未満）（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された事象はなかった。投与期間後の重篤な有害事象は報告されなかった。

注目すべき有害事象

ICS 治療の既知の薬理作用［過敏症、グルコースに対する影響、肺炎、下気道感染（肺炎を除く）、骨密度の減少及び関連した骨折、副腎抑制、ステロイドに関連した眼の障害、局所ステロイド作用、小児の成長遅延］に関連した、投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象は、試験期間中にほとんど報告されなかった。最も多く報告された注目すべき有害事象は咳嗽［プラセボ群：6 例（5%）、FF 群：1 例（1%未満）～10 例（8%）、実薬対照群である FP 100 BD 群：5 例（4%）］であり、次いで、鼻咽頭炎、鼻漏、及び咽頭炎が多かった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された注目すべき有害事象は 2 例で報告され、その内訳はプラセボ群 1 例で試験中止に至った咳嗽（治験薬と関連がない呼吸困難が併発）と、FF 25 OD 群 1 例の咳嗽であった。試験期間中、喘息に関連した入院、挿管及び死亡の報告はなかった。

喘息増悪

投与期間中に喘息増悪を発現した被験者は 12 例であった［プラセボ群：7 例（6%）、FF 25 OD 群及び FF 50 OD 群：各 2 例（2%）、FF 100 OD 群：1 例（1%未満）］。12 例すべてが重度の喘息増悪のために全身性／経口ステロイドを服用した。救急診療部の受診、喘息増悪のための入院又は挿管を行った被験者はいなかった。12 例すべてが喘息増悪により試験を中止した。

臨床検査値の評価

血液生化学的検査値及び血液学的検査値の変動のほとんどが小さく、臨床的に重要であるとはみなされなかった。有害事象として報告された血液生化学的検査及び血液学的検査の所見はなかった。12 週時において、尿中コルチゾールの臨床的に重要な抑制は認められなかった。

結論

FF の 3 用量群（FF 25 OD、FF 50 OD 及び FF 100 OD）のすべてにおいて、朝の PEF はプラセボ群と比較して臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた。しかしながら、本試験では FF のいずれの 3 用量群においても、朝の PEF のベースラインからの変化量に用量反応性は認められなかった。また、夜の PEF では FF の 3 用量群のすべてでプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。FEV_1 は FF の 3 用量群すべてでプラセボ群と比較してわずかな改善が認められたが、プラセボ群に対する群間差が統計学的に有意となったのは FF 25 OD 群のみであった。

FF 50 OD 群及び FF 100 OD 群では、24 時間救済薬未使用期間の割合においてプラセボ群を上回る統計学的に有意な改善が認められたが、24 時間無症状期間の割合、あるいは患者報告アウトカムに関する質問票（cACT 及び PAQLQ）では群間差がほとんど認められなかった。

FF の全身曝露量は 25～100 µg OD の用量範囲において概して低く、用量におおよそ比例した。本試験の PK データは、小児及び成人被験者の過去のデータと一致している。

有害事象の発現割合は FF 群間で同程度であり、プラセボ群よりもわずかに高かった。いずれの投与群も忍容性は良好であり、試験期間中に新たな安全性の懸念は確認されなかった。実薬対照群では、治験薬と関連がある有害事象（2 例）、又は治験薬の投与中止に至った有害事象（5 例）はほとんど認められなかった。重篤な有害事象は 2 件報告されたが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。FF の 3 用量のいずれにおいても、24 時間尿中コルチゾール濃度に重要な影響は認められなかった。

報告書の日付

2015 年 5 月

HZA106853 試験

治験の標題
A dose-ranging study of vilanterol (VI) inhalation powder in children aged 5-11 years with asthma on a background of inhaled corticosteroid therapy.

報告書番号
2013N184975_01

治験責任医師
多施設共同試験

実施医療機関
14 ヵ国、計 73 施設（米国の 18 施設、アルゼンチンの 10 施設、日本の 9 施設、ドイツの 5 施設、ペルーの 5 施設、ポーランドの 5 施設、チリの 4 施設、メキシコの 4 施設、ウクライナの 4 施設、フィリピンの 3 施設、スロバキアの 3 施設、ジョージアの 1 施設、プエルトリコの 1 施設、南アフリカの 1 施設）で被験者のランダム化を行った。

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2012 年 4 月 4 日～2014 年 4 月 28 日

開発のフェーズ
第 IIb 相

目的
本試験の主要目的は、コントロール不良の持続型喘息を有する 5～11 歳の小児を対象に、3 用量のビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）吸入用散剤を夜に 1 日 1 回（OD）、4 週間の治療期間にわたって投与した際の用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった。

治験方法
本試験は、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（救済薬あり）試験であった。スクリーニング時（Visit 1）にすべての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、ベースラインの安全性評価及び喘息状態の評価を行った。前観察期間及び治療期間中、被験者はそれまで受けていた短時間作用型 β_2 刺激薬（SABA）及

び吸入ステロイド薬（ICS）による喘息治療を、非盲検のフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 µg の 1 日 2 回（BD）投与に変更した。すべての被験者に、前観察期間及び治療期間中における喘息症状を緩和するために必要に応じて使用するアルブテロール／サルブタモールを提供した。前観察期間中（Visit 2）には 12 誘導心電図を実施し、患者日記の記録遵守状況及び前観察期間の服薬遵守状況を確認した。ランダム化時（Visit 3）に適格基準を満たした被験者をプラセボ、VI 6.25 µg OD、VI 12.5 µg OD 又は VI 25 µg OD のいずれかの二重盲検下治療群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 BD 投与を継続した。被験者は治療期間中に 2 回来院した［Visit 4 及び 5（それぞれ 2 及び 4 週時）］。治験薬投与終了の 1 週間後に後観察を行った。被験者の本試験への参加期間の合計は、最長で 9 週間（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む）であった。

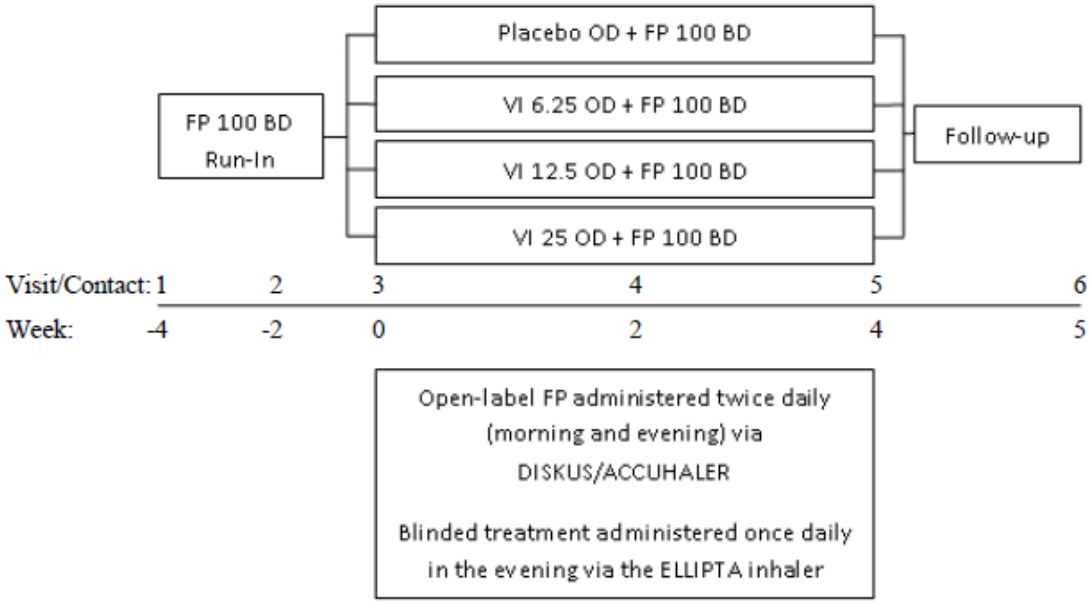


図 1　　試験デザイン

診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時の選択基準では、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で、喘息の病歴が 6 ヵ月以上あり、スクリーニング（Visit 1）の 4 週間以上前から一定用量の SABA と ICS の併用（FP の 1 日総投与量が 200～250 µg 又は同等量）を受けている患者を適格とした。被験者は、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 50%以上 90%以下である必要があった。また、親／保護者の監督下で、試験で提供された吸入器を使用できる被験者を適格とした。

スクリーニング時の除外基準では、生命を脅かす喘息の既往歴がある患者、スクリーニング（Visit 1）前 4 週間以内に喘息治療薬を変更した患者、スクリーニング（Visit 1）前 3 ヵ月以内に全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁剤、又は注射剤）の 3 日間以上の使用又は持続性（デポ型）のステロイド薬注射を必要とした喘息増悪を経験した患者、スクリーニング

（Visit 1）前 6 ヵ月以内に喘息による入院の必要があった患者、呼吸器疾患を併発している患者、又はその他の臨床的に重大な医学的状態を呈する患者は除外した。

ランダム化時（Visit 3）の選択基準では、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、前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 3 日以上で喘息症状（日中又は夜間の喘息症状スコアが 1 以上）及び／又はアルブテロール／サルブタモールの使用が記録されている患者、スクリーニング期間最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上にわたって治療薬の服薬遵守が記録されており、前観察期間最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上で患者日記の記録遵守が認められた（すべての質問に回答したと定義）患者を適格とした。

ランダム化時の除外基準では、スクリーニング時（Visit 1）からランダム化時（Visit 3）までの間に全身性ステロイド薬（経口、非経口又はデポ型）の 3 日間以上の使用又は喘息による入院又は救急診療部の受診を必要とする喘息増悪を経験した患者、呼吸器疾患を併発している患者、又はその他の臨床的に重要な医学的状態（カンジダ症を含む）を呈する患者は除外した。また、スクリーニング時（Visit 1）に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常が消失していない患者、又はランダム化時（Visit 3）前に実施した 12 誘導心電図に重大な異常が認められた患者も除外した。

治療及び投与

すべての被験者は 4 週間の前観察期間の開始時から、試験で提供される非盲検の ICS の基礎治療（FP 100 µg BD を ACCUHALER／ディスカスで投与）を受けた。ランダム化時（Visit 3）に適格基準を満たした被験者を、エリプタ吸入器［以前はドライパウダー吸入器（DPI）及び新規ドライパウダー吸入器（NDPI）と呼ばれていた］で投与する以下の 4 つの二重盲検の治療群のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダムに割り付け、非盲検の FP 100 µg BD を併用した。

- プラセボ（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）を夜に OD 投与
- VI 6.25 µg（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）を夜に OD 投与
- VI 12.5 µg（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）を夜に OD 投与
- VI 25 µg（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）を夜に OD 投与

なお、これ以降の実薬投与群及び併用した FP は用量の単位（µg）を省略し、VI 6.25、VI 12.5、VI 25 及び FP 100 と記載する。

評価基準

主要評価項目は、4 週間の治療期間を通して電子患者日記に毎日記録された夜の投与前（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のとおりであった。

- 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 1 秒量（FEV_1）のトラフ値（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
- 4 週間の治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量
- 4 週間の治療期間を通した朝の PEF 平均値のベースラインからの変化量
- エンドポイント（治療期間最後の 7 日間の平均と定義）における夜の PEF のベースラインからの変化量
- エンドポイントにおける朝の PEF のベースラインからの変化量
- 4 週間の治療期間中の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量

その他の有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 4 週間の治療期間終了時における小児喘息コントロールテスト（cACT）スコアのベースラインからの変化量
- 喘息がコントロールされていた（cACT スコアが 20 以上と定義）被験者の割合

Visit 5（4 週時）に VI の血漿中濃度を測定した。VI 濃度が低いため、0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-24)］、みかけのクリアランス（CL/F）、みかけの分布容積及び 1 次吸収速度定数（Ka）は、VI 25 に関してのみ母集団薬物動態（母集団 PK）メタアナリシスの一部として報告された。

安全性及び忍容性の評価には、4 週間の治療期間中の有害事象のモニタリング、喘息増悪の発現割合、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の評価を含めた。

必要に応じて薬理遺伝学（PGx）の同意書に署名を得た上で、Visit 5（4 週時）に採取した薬物動態（PK）検体を処理して得た細胞ペレットから DNA を分離し、将来の PGx 解析のために保存した。

統計手法

VI 群とプラセボ群との比較において、夜の PEF の差を 12 L/min と仮定した場合、計 460 例（各群 115 例）をランダム化すると 90%の検出力を確保できると算出された。なお、標準偏差（SD）は 28 L/min、両側有意水準は 5%と仮定した。

Intent-to-Treat（ITT）集団は、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、明確な反証が存在しない限り、治験薬を投与されたとみなした。この ITT 集団を、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。

有効性の主要評価項目である 4 週間の治療期間を通した夜の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量は、ベースラインの夜の PEF、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定を行うこととした。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定を行うこととした。

有効性の副次的評価項目である FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量、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［Last Observation Carried Forward （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。

バイタルサイン、12 誘導心電図パラメータ［Fridericia 補正法を用いた QT 間隔（QTc(F)）及び心電図による心拍数］、カリウム及びグルコースのベースラインからの変化量は、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。その他の安全性パラメータについては、正式な統計学的仮説検定を実施しなかった。有害事象、臨床検査、重度の喘息増悪、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について要約統計量を算出した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

460 例（各群 115 例）をランダム化する計画であった。本試験のために合計 1208 例の被験者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。

被験者の多く（82%）が試験を完了した（表 1）。治験中止は、VI 12.5 群（12%）でプラセボ群（19%）及び他の VI 群（VI 6.25 群 18%、VI 25 群 21%）より少なく、主な中止理由は効果不十分であった（全体で 14%、プラセボ群で 16%であったのに対し、VI 群では 11～15%）。

表 1　被験者の内訳（ITT）

	Number (% Subjects)				
Status	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114	Total N=456
Completed	93 (81)	93 (82)	99 (88)	90 (79)	375 (82)
Withdrawn	22 (19)	21 (18)	14 (12)	24 (21)	81 (18)
Reason for Withdrawal[1]					
Lack of efficacy	18 (16)	15 (13)	12 (11)	17 (15)	62 (14)
Exacerbation	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	4 (4)	8 (2)
Protocol deviation	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	8 (2)
Investigator discretion	1 (<1)	2 (2)	0	2 (2)	5 (1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Adverse event	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
Withdrew consent	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Source: HZA106853 CSR Table 5.4
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
1. Only one primary reason for withdrawal could be selected

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は投与群間でおおむね類似していた（表 2）。平均年齢は 7.9 歳で、被験者の 41%は 5～7 歳であった。被験者の半数以上（61%）は男性であり、VI 12.5 群の男性被験者の割合（63%）はプラセボ群（57%）よりもわずかに高かった。最も多かった人種は白人（54%）であり、次いで白人及びアメリカインディアン／アラスカ人（20%）、アメリカインディアン／アラスカ人（16%）が多かった。他に ITT 集団の被験者の 10%以上を占めた人種はなかった。アフリカ系アメリカ人／アフリカ人の被験者は ITT 集団の 4%を占めた。ラテンアメリカの医療機関での登録割合が高く（被験者の 70%）、被験者の半数以上（72%）はヒスパニック／ラテン民族であった。

表 2　人口統計学的特性（ITT）

	Number (%) Subjects				
Demographic	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
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: HZA106853 CSR Table 5.10, Table 5.13
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.

本試験に参加した被験者の多く（全体で 82%）は、喘息の罹患期間が 2 年以上であった。喘息の罹病期間が 2 年以上の被験者の割合は、プラセボ群（88%）ですべての VI 群（範囲：80～81%）よりも高かった。

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 平均値は 179.94 L/min、気管支拡張薬投与後の PEF 平均値は 233.51 L/min であり、気管支拡張薬投与前の PEF の投与後の 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 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 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。

有効性の結果

主要評価項目

すべての投与群で、1～4 週時の夜の PEF の最小二乗平均値にベースラインからの増加が認められた（プラセボ群 4.5 L/min、VI 群 8.9～11.0 L/min）（表 3）。VI はいずれの用量群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められず、明らかな用量反応性もみられなかった。

表 3　有効性の主要評価項目（ITT）

	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 vs. 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	0.227

Source: HZA106853 CSR Table 6.4
SE = standard error, LS = Least Square
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
Analysis performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.

VI 25 群とプラセボ群との投与群間比較では、主要評価項目の解析で統計学的有意性が認められなかったため、有効性に対する残りの群間比較では統計学的推定を行うことはない。

副次評価項目

副次的な PEF の評価項目においても、治療期間終了時（4 週時）の夜の PEF、並びに 1～4 週時及び治療期間終了時（4 週時）の朝の PEF を解析した際に、主要評価項目と同じく群間差に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の増加が示された（表 4）。4 週時の FEV_1 のベースラインからの変化量（LOCF）の解析には、肺活量測定（スパイロメトリー）のデータがベースライン時に技術的に許容可能な範囲内で、かつベースライン後に少なくとも 1 回は技術的に許容可能な範囲内であった被験者の

75%が含まれていた。4 週時の FEV_1 トラフ値には、プラセボ群（223 mL）と VI 群（166～240 mL）で同程度のベースラインからの増加が認められた。24 時間救済薬未使用期間においては、VI 25 群とプラセボ群との間に顕著な差［群間差: 8.7%, 95%信頼区間（CI）: 0.4, 17.0］が認められ、これは救済薬未使用期間が最小二乗平均値で 1 週間当たり 0.6 日増加したのと同じであった。この結果は、24 時間無症状期間において VI 12.5 群（群間差: 8.3%, 95% CI: 1.0, 15.7）及び VI 25 群（群間差: 9.8%, 95% CI: 2.3, 17.2）の両群で、プラセボと比較して顕著な差が認められたことによって裏付けられており、これは無症状期間が最小二乗平均値で 1 週間当たり 0.6 及び 0.7 日増加したのと同じであった。

表 4　有効性の副次評価項目（ITT）

	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Change from Baseline in Trough FEV_1 (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 vs. 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 1-4				
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 vs. 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
Equivalent Number of Additional Rescue-Free Days per Week				
LS mean change from baseline	1.0	0.9	1.1	1.6
LS mean difference to placebo		-0.2	0.1	0.6
Change from Baseline in AM PEF (L/min), Weeks 1-4				
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 vs. 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	0.037
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 vs. 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 vs. 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	0.155

	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Change from Baseline in Percentage of Symptom-Free 24-hour Periods, Weeks 1-4				
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 vs. 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	0.010
Equivalent Number of Additional Symptom-Free Days per Week				
LS mean change from baseline	0.7	0.7	1.3	1.4
LS mean difference to placebo		0.0	0.6	0.7

Source: HZA106853 CSR Table 6.24, Table 6.31, Table 6.35, Table 6.36, Table 6.37, Table 6.40
SE = standard error, LS = Least Square
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
Analyses performed using ANCOVA with covariates of baseline, region, sex, age and treatment.

その他の有効性評価項目

4 週時における cACT スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群（2.4）と VI 群（1.9～3.0）で同程度であった。

喘息がコントロールされていた（cACT スコアが 20 以上と定義）被験者の割合はベースライン時に不均衡がみられ、プラセボ群（50%）で VI 群（40%～43%）と比べて高かった。4 週時には cACT スコアが 20 以上であった被験者の割合はすべての投与群で増加し、プラセボ群（72%）、VI 12.5 群（75%）及び VI 25 群（75%）で VI 6.25 群（66%）よりも高かった。VI 12.5 群及び VI 25 群のプラセボ群に対するコントロール達成のオッズ比にはわずかな群間差が認められたのみであった［それぞれ、1.21（95% CI: 0.62, 2.35）、1.37（95% CI: 0.68, 2.75）］。

薬物動態の結果

本試験では、PK 評価のためにスパース（ピーク及びトラフ）サンプリングを行った。VI 6.25 µg 及び 12.5 µg 投与を受けた被験者では、大多数の検体が定量不能（NQ）と報告された。VI 25 µg 投与を受けた被験者の検体では、約 50%が NQ と報告され、多くはトラフ時（投与前）であった。VI 6.25 µg 及び 12.5 µg では NQ データの割合が高かったため、母集団 PK 解析には VI 25 µg のデータのみを用いた。VI の濃度 - 時間データは、付加誤差を有し、0 次吸収及び 1 次消失過程を有する 2 コンパートメント線形モデル（ADVAN3、TRANS4）で記述された。評価した人口統計学的な共変量［年齢、体重、Body Mass Index（BMI）、性別、民族及び人種］はいずれも、VI の PK パラメータに対して有意ではないことが示された。

安全性の結果

有害事象

投与期間中に有害事象を発現した被験者の割合は、すべての VI 群（範囲：28～33%）でプラセボ群（22%）よりも高かったが、投与群間に明らかな用量反応性は認められなかった

（表 5）。投与期間中に最も多く報告された有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛及び鼻炎であった。

表 5　投与期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（ITT）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects			
	Placebo N=115	VI 6.25 N=114	VI 12.5 N=113	VI 25 N=114
Subjects with any AE	25 (22)	33 (29)	37 (33)	32 (28)
Subjects with most frequent events[1]	15 (13)	27 (24)	26 (23)	18 (16)
Nasopharyngitis	8 (7)	8 (7)	10 (9)	9 (8)
Headache	4 (3)	6 (5)	2 (2)	2 (2)
Rhinitis	3 (3)	2 (2)	3 (3)	1 (<1)
Respiratory tract infection viral	1 (<1)	3 (3)	2 (2)	1 (<1)
Rhinitis allergic	0	2 (2)	3 (3)	2 (2)
Abdominal pain	1 (<1)	0	3 (3)	2 (2)
Bronchitis	2 (2)	3 (3)	1 (<1)	0
Pharyngitis	1 (<1)	3 (3)	0	2 (2)
Influenza	0	4 (4)	0	0
Ear pain	0	0	3 (3)	0

Source: HZA106853 CSR Table 7.4
MedDRA Ver. 17.0/ MedDRA J Ver. 17.0
Note: All treatments were administered on a constant background of open-label FP 100 BD.
1. Most frequent is defined as ≥3% in any treatment group
Nasopharyngitis：鼻咽頭炎、Headache：頭痛、Rhinitis：鼻炎、Respiratory tract infection viral：ウイルス性気道感染、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Abdominal pain：腹痛、Bronchitis：気管支炎、Pharyngitis：咽頭炎、Influenza：インフルエンザ、Ear pain：耳痛

治験薬と関連があると判断された有害事象の発現割合は低く、VI 6.25 群で 3 例（3%）（口腔カンジダ症 2 例、頭痛 1 例）、VI 12.5 群で 2 例（2%）（1 例に腹痛、関節痛及び口唇浮腫、もう 1 例に鼻出血）であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。

死亡、重篤な有害事象、及び治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象として、VI 25 群の 1 例に虫垂炎が報告された。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との関連性はないと判断され、治験中止に至った。治験中止に至った他の有害事象であるウイルス性気道感染は、VI 6.25 群の 1 例に発現し、治験薬との関連性はないと判断された。

投与期間後に発現した有害事象

投与期間後の有害事象は 6 例（1%）で報告され、その内訳はプラセボ群 3 例（3%）、VI 6.25 群 1 例（1%未満）、VI 12.5 群 2 例（2%）であった。投与期間後に発現した有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断されたものはなかった。

注目すべき有害事象

長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）治療の既知の薬理作用（心血管系への影響、グルコース及びカリウムに対する影響、振戦、喘息に関連した挿管及び死亡、過敏症反応）に関連し

た、投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象は、試験期間中にほとんど報告されなかった。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の標準検索式（SMQ）を用いて特定された注目すべき有害事象の要約では、2 例の被験者がアレルギー性気管支炎を報告し、そのうち 1 例はプラセボ群、1 例は VI 12.5 群であった。適切な SMQ がなく、治験依頼者が定義した用語を用いた注目すべき有害事象は計 12 例の被験者で報告された。最も多く報告された有害事象は咳嗽（VI 6.25 群 2 例、VI 12.5 及び VI 25 群各 1 例）であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された注目すべき有害事象は、VI 12.5 群の 1 例に発現した口唇浮腫のみであった。喘息に関連した入院、挿管又は死亡の報告はなかった。

喘息増悪

投与期間中に喘息増悪が認められた被験者は 9 例（プラセボ群 1 例、VI 6.25 群 3 例、VI 12.5 群 1 例、VI 25 群 4 例）であった。8 例が喘息増悪により試験を中止した。VI 6.25 群の 1 例は 19 日目に喘息増悪を発現したが、治験中止には至らなかった。VI 25 群の 1 例は後観察期間中に喘息増悪を発現した。

臨床検査値の評価

血液生化学的検査値及び血液学的検査値の変動はほとんどが小さく、臨床的に重要であるとはみなされなかった。有害事象として報告された血液生化学的検査及び血液学的検査の所見はなかった。カリウム値の解析では、プラセボ群と VI 群との間に統計学的有意差は認められなかった。4 週時では、グルコース値のベースラインからのわずかな低下がみられ、変化量はプラセボ（変化量の最小二乗平均値: -0.38 mmol/L）で VI 6.25 群（変化量の最小二乗平均値: -0.15 mmol/L, 群間差: 0.24 mmol/L, 95% CI: 0.02, 0.45, p=0.030）及び VI 25 群（変化量の最小二乗平均値: 0.00 mmol/L, 群間差: 0.39 mmol/L, 95% CI: 0.17, 0.61, p<0.001）と比較して統計的に有意に大きかったが、臨床的に重要ではないとみなされた。グルコース値のベースラインからの最大変化量は、ベースライン後のいずれの時点においても、プラセボ群といずれの VI 群との間で統計的有意差は認められなかった。

その他の安全性評価

ベースライン後のいずれかの時点でみられた心電図異常所見は、12 例（3%）で臨床的に重要となる可能性があると判断され、その内訳はプラセボ群の 2 例（2%）、VI 6.25 群 6 例（5%）、VI 12.5 群及び VI 25 群の各 2 例（2%）であった。VI 群でプラセボ群よりも多くの被験者に報告された、臨床的に重要となる可能性がある所見は異所性上室性調律のみであり、同事象はプラセボ群では報告されず、VI 6.25 群で 5 例（4%）、VI 12.5 群及び VI 25 群で各 1 例（1%未満）に報告された。心拍数は VI の最高用量群（25 µg）で 0 日目の投与 5 分後及び 30 分後に、プラセボと比較して統計学的に有意な増加が観察された（それぞれ、3.4 bpm, 95% CI: 1.4, 5.3, p<0.001 及び 3.5 bpm, 95% CI: 1.3, 5.7, p=0.002）。しかしながら、治療期間終了時（4 週時）にはこの傾向は認められず、試験期間中に心拍数の増加や頻脈の有害事象が報告されることはなかった。心拍数の用量反応性解析では、VI の用量による有意

な相関は認められなかった。QTc(F)の変化は小さく、臨床的に重要な傾向は認められなかった。全体的にみると、心電図データから安全性上の懸念が生じることはないと考えられた。

結論

本試験で検討した VI の 3 用量群（6.25、12.5 及び 25 μg）では、夜の PEF のベースラインからの変化量に用量反応性は認められなかった。VI 群で PEF に認められた数値上のわずかな改善は、プラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかった。

ITT 集団全体では、患者報告アウトカムに関する質問票（cACT）ではほとんど群間差が認められなかったものの、24 時間救済薬未使用期間及び 24 時間無症状期間の割合において VI 25 群でプラセボ群を上回る顕著な改善が認められた。

有害事象の発現割合は VI 群間で同程度であり、プラセボ群よりもわずかに高かった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は低かった。報告された重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は各 1 件のみであった。いずれの投与群も忍容性は良好であり、試験期間中に新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

報告書の日付

2015 年 2 月

HZA107112 試験

治験の標題
A randomised, double-blind, two-way crossover study to investigate the effect of inhaled fluticasone furoate on short-term growth in paediatric subjects with asthma

報告書番号
2016N270107_01

実施医療機関
デンマークの 1 医療機関

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2015 年 9 月 7 日～2015 年 12 月 21 日

開発のフェーズ
第 III 相

目的
主要目的は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤を 1 日 1 回、2 週間投与したときの短期的な下肢の伸長に対する影響を、プラセボを対照として、knemometer を用いて評価することであった。

副次目的は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤 50 μg の安全性を評価することであった。

治験方法
本試験は、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー、非劣性試験であり、前観察期間（2 週間）、治療期間 1（2 週間）、ウォッシュアウト期間（2 週間）、治療期間 2（2 週間）、後観察期間（1 週間）の 5 期から構成された。スクリーニング時（Visit 1）に、適格基準を満たした被験者を 2 週間の前観察期間に組み入れた。治験薬の正しい投与のトレーニングのため、前観察期間中にプラセボをエリプタを用いて吸入投与した。ランダム化時（Visit 2）に、被験者を以下の 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた。

- 治療期間 1 にプラセボを 1 日 1 回投与した後、治療期間 2 にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）50 μg を 1 日 1 回投与する

- 治療期間 1 に FF 50 µg を 1 日 1 回投与した後、治療期間 2 にプラセボを 1 日 1 回投与する

治験薬は 1 日 1 回、夕方に投与することとした。治療期間 1 と 2 の間に 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

主要評価項目である knemometry による評価は、スクリーニング時、各期間の開始時及び終了時（Visit 1～5）に実施した。治験の最終来院から約 7 日後に、被験者に追跡調査の電話連絡を行った。被験者の本治験への参加期間の合計は約 9 週間であった。

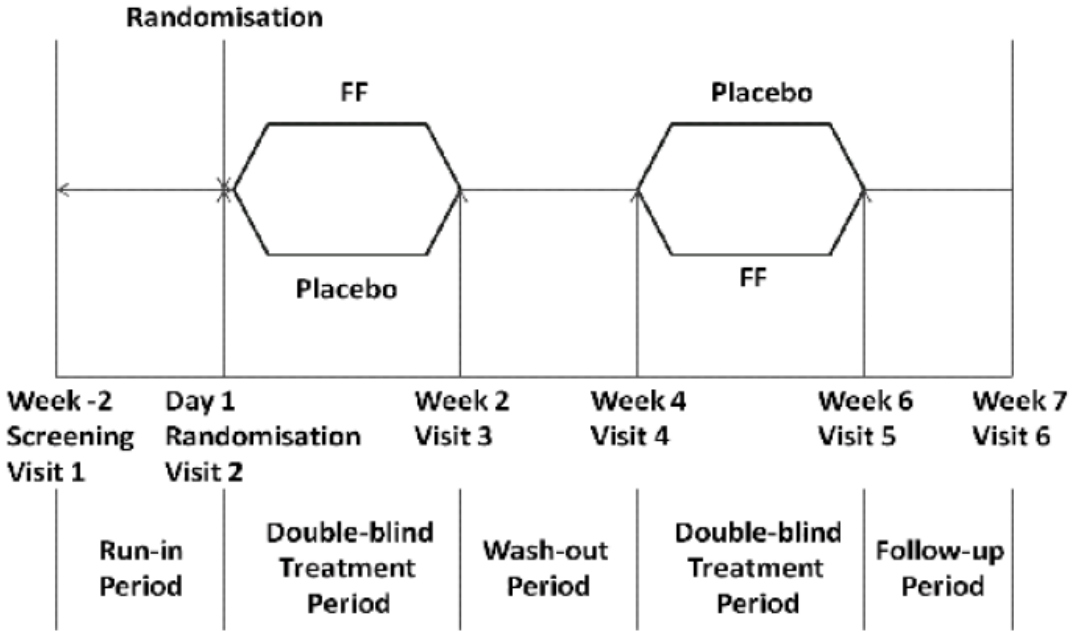


図 1　　治験デザイン

診断及び主要な組入れ基準

思春期の徴候のない青年期前の男性又は初経前の女性（Tanner 分類 1 度）を対象とした。年齢は Visit 1 時点で 5～11 歳であり、身長及び体重はデンマークの成長チャートの該当する年齢の正常範囲内（3～97%）であることとした。

スクリーニングの 3 ヵ月以上前に、米国国立衛生研究所（NIH）による喘息の診断と管理のためのガイドライン（2007 年版）に基づき持続型喘息と診断された記録があること、スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 80%以上であることとした。FEV_1 の予測値に対する割合は、各来院時に得られた最も高い FEV_1 値と、無症状時に医療機関で測定した直近の FEV_1 値を比較することにより算出した。

本試験では、短時間作用型 β 刺激薬（SABA）を必要時に使用しているか、ステロイド以外の長期管理薬を使用しているか、又は吸入ステロイド薬（ICS）による治療歴があるがスクリーニング前 2 週間以内に ICS を使用していない被験者を適格とした。組入れ時にステロイド以外の長期管理薬を使用していた被験者は、試験期間中も前治療を継続した。前観察期間、ウォッシュアウト期間及び治療期間の喘息の症状緩和のため、全被験者に吸入用 SABA

であるサルブタモールをスクリーニング時に交付し、組入れ時に他の SABA を使用していた被験者はサルブタモールに切り替えることとした。

生命を脅かす喘息、又はステロイドの全身投与、救急治療室の受診（スクリーニング前 3 ヵ月以内）、若しくは入院（スクリーニング前 6 ヵ月以内）を要する喘息増悪歴を有する被験者は除外した。

治療及び投与

2 週間の前観察期間の終了後、治療期間の間に 2 週間のウォッシュアウト期間を挟む 2 つの投与順序のいずれかに、被験者を 1：1 の比でランダムに割り付けた。

- 投与順序 1：プラセボを 1 日 1 回、14 日間投与（治療期間 1）後、FF 50 µg を 1 日 1 回、14 日間投与（治療期間 2）
- 投与順序 2：FF 50 µg を 1 日 1 回、14 日間投与（治療期間 1）後、プラセボを 1 日 1 回、14 日間投与（治療期間 2）

表 1　治験薬

Compound	Formulation	Dosage Form	Strength	Batch Numbers
FF	Fluticasone furoate blended with lactose (single strip)	Dry Powder Inhaler (ELLIPTA)	50 mcg per blister	[redacted]
Placebo	Lactose (single strip)	Dry Powder Inhaler (ELLIPTA)	Not applicable	[redacted]

評価基準

安全性の評価は knemometry による測定、有害事象及び重篤な有害事象、理学的検査、肺機能検査により行った。本試験では有効性の評価は実施しなかった。

主要評価項目は、knemometry により測定した下肢長の平均伸長率（mm/週）とした。副次評価項目は有害事象の発現割合とした。

統計手法

GSK が実施した過去の試験及び knemometry に関する文献[Wolthers, 2010]に基づき、標準偏差（SD）を 0.30 mm/週、下肢伸長率の真の治療差を 0.00 mm/週と仮定したとき、完了例が 50 例（1 つの投与順序当たり 25 例）の場合に期待される検出力は 90%であった。

すべての安全性の解析は Intent-to-treat（ITT）（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）を対象として実施した。主要な安全性評価項目である下肢伸長率の解析は、ITT（補助的な解析対象集団）に加えて Growth 集団（主要な解析対象集団）についても実施した。Growth 集団は以下の被験者を除外した集団であった。

- 成長に特異的な組入れ基準及び除外基準を満たさなかった

- 規定の Visit 2～5 のいずれの評価時点においても、knemometry による成長の評価が実施されなかった
- 下肢の重大な外傷、大手術、重度の脱水に関連する有害事象により治験を中止した
- ランダム化前又は治験期間中に、治験実施計画書で禁止されている短期的な成長に影響を及ぼす薬剤（治験薬以外）を投与された

主要解析は、共分散分析（ANCOVA）による下肢伸長率（mm/週）の平均値の治療群間の比較［FF 50 µg 1 日 1 回投与（FF 50 OD）対プラセボ］とし、knemometry で測定したベースライン（期間及び被験者）の下肢長、年齢（連続量）及び性別で調整した。治療及び期間を固定効果としてモデルに含め、被験者を変量効果とした。治療群間差（FF 50 OD 対プラセボ）の推定値を算出し、平均値の差の両側 95%信頼区間（CI）を示した。下肢伸長率の平均値の FF 50 OD とプラセボとの差の信頼区間（0.025、片側有意水準）の下限値が-0.20 mm/週を越えた場合、非劣性が示されるものとした。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

本試験では、Growth 集団において評価可能な被験者 50 例を達成するために、60 例を登録する計画であった。

組入れ基準を満たした合計 60 例の被験者をスクリーニングした。合計 58 例（97%）の被験者が計画通り治験を完了し、Growth 集団に含まれ、主要解析が実施された（表 2）。

表 2　被験者の内訳

Subject status	Number (%) of Subjects (N=60)
Completed	58 (97)
Withdrawn	2 (3)
ITT Population	60 (100)
Growth Population	58 (97)

Data Source: HZA107112 CSR Table 1.1, Table 1.4

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3 に示す。

表 3　人口統計学的特性（ITT）

Demographic Characteristic	ITT Population (N=60)
Age	
Mean, years (SD)	8.7 (1.5)
Median, years	9.0
Min, Max, years	5, 11
5–7, n (%)	14 (23)
8–11, n (%)	46 (77)
Sex, n (%)	
Female	24 (40)
Male	36 (60)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	60 (100)
Hispanic or Latino	0
Race, n (%)	
White – White/Caucasian, European Heritage	59 (98)
Asian – Central/South Asian Heritage	1 (2)
Height, cm	
Mean (SD)	136.1 (9.7)
Median	138.0
Min, Max	116, 157
Weight, kg	
Mean (SD)	32.0 (7.4)
Median	32.1
Min, Max	18.3, 51.1
Percent Predicted FEV_1 at Screening, %	
Mean (SD)	98.2 (3.7)

Data Source: HZA107112 CSR Table 1.11, Table 1.16, Table 1.20

被験者の半数以上（58%）は、喘息の罹病期間が 5 年を超えていた。スクリーニング時の FEV_1 平均値は 1.75 L、FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 98.2%であった。

Growth 集団から除外された被験者は 2 例（いずれも [redacted] 歳[redacted]）のみであり、ITT と Growth 集団の人口統計学的特性は非常に類似していた。

曝露及び治療の遵守状況

治験薬の平均曝露期間は、プラセボ（13.9 日）と FF 50 OD（14.0 日）で同程度であった。治験薬デバイスのカウンターによる治療の遵守状況はプラセボ（104.3%）と FF 50 OD（101.1%）で同程度であり、投与順序による影響は認められなかった。

安全性の結果

主要評価項目

安全性の主要評価項目は knemometry で測定した下肢伸長率の平均値（mm/週）であり、伸長率は両投与で同程度であった。

Growth 集団では、下肢伸長率の最小二乗平均値は FF 50 OD 投与で 0.312 mm/週、プラセボ投与で 0.364 mm/週であった。モデルで調整した伸長率の最小二乗平均値の FF 50 OD とプラセボとの差は-0.052 mm/週（95%CI：-0.122, 0.018）であった。信頼区間の下限値はあらかじめ設定した非劣性マージンである-0.20 mm を上回り、FF 50 OD はプラセボに対して非劣性であることが示された（表 4）。

ITT 集団の解析では、モデルで調整した伸長率の最小二乗平均値の FF 50 OD とプラセボとの差は-0.055 mm/週（95%CI：-0.124, 0.015）であり、Growth 集団における結論が支持された。

表 4　　下肢伸長率の解析（Growth 集団）

Statistical Analysis of Lower Leg Growth Rate (mm/week)	Growth Population	
	Placebo (N=58)	FF 50 OD (N=58)
LS Mean, mm/week (SE)	0.364 (0.028)	0.312 (0.028)
LS Mean Difference 95% CI	-0.052 -0.122, 0.018	

Data Source: HZA107112 CSR Table 2.5
SE = standard error, LS = Least Square
Note: Analysis performed using ANCOVA with covariates period-level baseline, subject-level baseline, lower leg length as measured by knemometry, age, gender, treatment and period. Subject is included as a random effect.

有害事象

すべての有害事象及び重篤な有害事象を、治療期間 1 の開始時から、治療期間 2 の終了から 7 日後の後観察期間の電話連絡時まで記録した。前観察期間では治験参加に関連する重篤な有害事象のみを記録した。

治療期間及び最終投与 1 日後までに発現した有害事象を投与期間中に発現したとみなした。最終投与 1 日後より後（ウォッシュアウト期間又は後観察期間）に発現した有害事象は投与期間後に発現したとみなした。

投与期間中の有害事象は、プラセボ投与の 15 例（25%）、FF 50 OD 投与の 7 例（12%）で報告された。プラセボ投与後に最もよくみられた有害事象は頭痛であり 8 例（13%）で報告され、FF 50 OD 投与後に最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎であり 4 例（7%）で報告された（表 5）。投与期間後の有害事象は、プラセボ投与後に 8 例（13%）、FF 50 OD 投与後に 6 例（10%）で報告された。投与期間後に最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎であり、プラセボ投与後に 2 例（3%）、FF 50 OD 投与後に 4 例（7%）で報告された。

表 5　投与期間中の有害事象（ITT）

On-treatment AEs Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo (N=60)	FF 50 OD (N=58)
Any event	15 (25)	7 (12)
Headache	8 (13)	3 (5)
Nasopharyngitis	5 (8)	4 (7)
Cough	3 (5)	2 (3)
Oropharyngeal pain	3 (5)	2 (3)
Pyrexia	2 (3)	0
Asthma	1 (2)	0
Dizziness	1 (2)	0
Dysphonia	1 (2)	0
Ear infection	1 (2)	0
Ear pain	1 (2)	0
Growing pains	0	1 (2)
House dust allergy	1 (2)	0

Data Source: HZA107112 CSR Table 2.8
MedDRA Ver. 18.1 / MedDRA J Ver. 18.1
Note: Excludes adverse events that started during wash-out or post-treatment.
Headache：頭痛、Nasopharyngitis：鼻咽頭炎、Cough：咳嗽、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Pyrexia：発熱、Asthma：喘息、Dizziness：浮動性めまい、Dysphonia：発声障害、Ear infection：耳感染、Ear pain：耳痛、Growing pains：成長痛、House dust allergy：家塵アレルギー

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は認められなかった。

死亡

本試験では死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は 2 例（3%）で報告され、1 例は治療期間 1 に喘息（医師記載用語：[redacted]）の重篤な有害事象を発現し、もう 1 例は後観察期間に喘息（医師記載用語：[redacted]）の重篤な有害事象を発現した。いずれの重篤な有害事象も、プラセボ投与後に発現した。

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は 2 例で報告された。1 例は治療期間 1（プラセボ投与）に喘息の重篤な有害事象（医師記載用語：[redacted]）により治験を中止し、もう 1 例は喘息の有害事象（医師記載用語：[redacted]）によりウォッシュアウト期間（プラセボ投与後）に治験を中止した。いずれも、治験責任医師により治験薬との関連があるとは判断されなかった。

注目すべき有害事象

ICS のクラスエフェクトに該当する事象を注目すべき有害事象とした。本試験では局所性ステロイド作用に該当する有害事象のみが報告された。投与期間中及び投与期間後に最もよくみられた注目すべき有害事象は口腔咽頭痛であり、プラセボ投与で 3 例（5%）、FF 50 OD 投与で 2 例（3%）に報告された（表 6）。治験責任医師により治験薬との関連があると判断された注目すべき有害事象はなかった。

表 6　投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象（ITT）

Special Interest Term Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo (N=60)	FF 50 OD (N=58)
Any event	4 (7)	2 (3)
Local steroid effects	4 (7)	2 (3)
Oropharyngeal pain	3 (5)	2 (3)
Dysphonia	1 (2)	0

Data Source: HZA107112 CSR Table 2.27
MedDRA Ver. 18.1 / MedDRA J Ver. 18.1
Note: AEs of special interest were identified using standardised MedDRA queries (SMQ) and Sponsor defined special interest terms where no SMQ was available.
Note: Only preferred terms of special interest that occurred during the study are presented.
Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Dysphonia：発声障害

喘息増悪は 2 例で報告された。これら 2 例については、重篤な有害事象の項に記載した。

結論

5～11 歳の小児の持続性喘息患者における、knemometry で測定した 2 週間の下肢伸長率に対する影響に関して、FF 50 µg 1 日 1 回はプラセボに対して非劣性であることが示された。

FF 50 µg 1 日 1 回吸入投与の忍容性は良好であり、本試験集団において新たな安全性の懸念は認められなかった。

報告書の日付

2017 年 7 月

HZA114971 試験

治験の標題
Study HZA114971, A Multicentre Randomised, Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effects of a One-Year Regimen of Orally Inhaled Fluticasone Furoate 50 mcg once daily on Growth Velocity in Prepubertal, Paediatric Subjects with Asthma

報告書番号
TMF-14119319

治験責任医師及び実施医療機関
6 ヵ国の 67 医療機関（アルゼンチン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ共和国及び米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

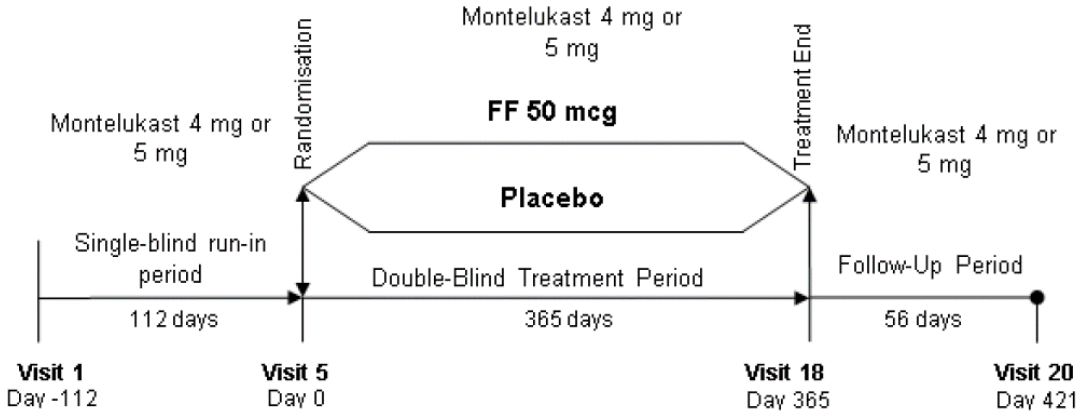
治験期間
2016 年 10 月 20 日～2021 年 6 月 4 日

開発のフェーズ
第 IV 相

目的
主要目的は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）50 μg 吸入用散剤又はプラセボ吸入用散剤を 1 日 1 回、1 年間投与した際の、思春期前の小児の成長速度に対する影響の大きさを一定の精度を持って評価することであった。

副次目的は、FF 50 μg 吸入用散剤の 1 日 1 回投与の安全性を評価することであった。その他の目的は、FF 50 μg 吸入用散剤の 1 日 1 回投与の効果を有効性評価項目により評価することであり、アドヒアランス不良及び／又は喘息コントロール不良の確認に役立つ治療遵守の尺度として用いた。

治験方法
本試験は、ランダム化、単盲検（前観察期間）／二重盲検（治療期間）、並行群間、プラセボ対照、多施設共同試験であり、非盲検でモンテルカストによる基礎治療を受けている思春期前の小児喘息患者の成長速度に対する FF 50 μg 1 日 1 回投与の効果を評価した。ランダム化は国別に層別して行った。



FF = Fluticasone Furoate Inhaled Powder.
*Montelukast 4mg will be provided to 5-year olds and montelukast 5 mg will be provided to children ≥ 6 years.

図 1　　試験デザイン

診断及び主要な組入れ基準

被験者は思春期前（Tanner 分類 1 度）の男性又は女性で、男性は 5 歳以上 9 歳未満、女性は 5 歳以上 8 歳未満、身長は米国疾病予防管理センター（CDC）チャートの 3～97 パーセンタイル内、体重及び Body Mass Index（BMI）は CDC チャートの 3～97 パーセンタイル内であることとした。試験参加前に、少なくとも 1 名の親／保護者から文書により同意を取得し、可能な場合には被験者からもアセントを取得した。被験者は Visit 1 の 6 ヵ月以上前から喘息の診断と一致する症状が記録されていること、Visit 1 の気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 60%以上であること、試験期間中に必要に応じて使用する救済薬を、現行の短時間作用型 β_2 刺激薬（SABA）から Visit 1 に提供するアルブテロール／サルブタモールに変更可能であること、小児喘息コントロールテスト（cACT）スコアが 19 を超えていることとした。

前年に喘息のために少なくとも 1 コースのステロイド投与（吸入又は経口）を受けており、試験開始前に、SABA 吸入剤（例：サルブタモール）の必要時の単独投与、及び／又は吸入ステロイド（ICS）以外の長期管理薬（例：クロモン誘導体又はロイコトリエン受容体拮抗薬）の日常的な投与のいずれかを受けている被験者を適格とした。

3 日以上の全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息増悪の既往を有する又は 3 ヵ月以内に持続性（デポ型）のステロイド薬注射を使用した、又は Visit 1 前 6 ヵ月以内に喘息による入院を必要とした被験者は、本試験への組入れに不適格とした。Visit 1 の 4 週間以内に消失していない、喘息管理の変更が必要な上気道又は下気道の細菌又はウイルス感染、Visit 1 でのカンジダ症の臨床的視覚的エビデンス、重篤な心理的障害を含む何らかの重大な異常又は医学的状態、試験実施に支障を来す可能性のある成長に影響を及ぼす過去又は現在の何らかの状態、思春期早発症、起立不能、又は疾患若しくは身体障害のために立位が困難であることが判明した場合は、その被験者は組入れに不適格とした。

被験者は成長に影響を及ぼす可能性のある薬物又は治療の使用歴、ステロイド、ロイコトリエン、又はエリプタ吸入器及び治験錠剤の賦形剤に対する既知の過敏症、又は重度の牛乳蛋白アレルギーの既往歴を有していないこととした。

喘息の経過に重大な影響を及ぼす、又は治験治療と相互作用を起こす可能性のある処方薬又は市販薬の使用は禁止した。二重盲検治療期間中に被験者が全身性、吸入又は鼻腔内ステロイド薬の限定的な使用を必要とした場合、治験治療を継続することができた。

治療及び投与

本試験は 16 週間の前観察期間、52 週間の二重盲検治療期間、8 週間の後観察期間の合計約 76 週間にわたり実施した。適格な被験者は、16 週間の前観察期間に単盲検にてプラセボの吸入投与を受けた。前観察期間終了後、適格な被験者を 2 つの治療レジメンのいずれかにランダムに割り付けた。

- FF 50 µg 吸入用散剤を 52 週間、1 日 1 回朝に投与
- プラセボ吸入用散剤を 52 週間、1 日 1 回朝に投与

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ばれていた）により投与した。

また、全被験者にモンテルカスト（5 歳の被験者には 4 mg、6 歳以上の被験者には 5 mg）を非盲検で投与した。試験期間中（前観察期間から後観察期間終了まで）、被験者にモンテルカストを毎日夜に 1 錠投与することとした。試験期間中に被験者が 6 歳になった場合、その後はモンテルカスト 5 mg を非盲検で投与した。

更に、喘息症状の緩和のための救済薬として、必要時に SABA［アルブテロール／サルブタモール（吸入エアロゾル又はネブライザー）］を被験者に投与した。

表 1　治験薬

Compound	Formulation	Dosage Form	Strength	Batch Numbers
Fluticasone Furoate (GW685698) 50 mcg	Dry powder inhaler	Dry powder inhaler	50 mcg per blister	[redacted]
Placebo	Dry powder inhaler	Dry powder inhaler	Lactose	[redacted]
Montelukast (Open-label)	Participant received 4 mg chewable tablet (5-year-old participants) or 5 mg chewable tablet (≥6-year-old participants). Locally sourced by sites.			

評価基準

主要評価項目は二重盲検治療期間の成長速度（cm/年）とし、身長計により測定した。副次評価項目は、成長速度が 3 パーセンタイル未満の被験者の割合、ベースラインからエンドポイントまでの成長速度の四分位数の変化、二重盲検治療期間の最初の 12 週間の成長速度、各来院時の身長標準偏差（SD）スコアとした。その他の評価項目は、二重盲検治療期間の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量、二重盲検治療期間の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量、二重盲検治療期間を通じた朝の最大呼気流量（PEF）の平均値のベースラインからの変化量、二重盲検治療期間終了時における cACT スコアのベースラインからの変化量であった。安全性の評価項目は有害事象の発現割合と喘息増悪の発現割合とした。

統計手法

ランダム化された被験者として 450 例、評価可能な被験者として 406 例（各群で約 203 例）を得るために、約 900 例の思春期前の喘息患者（5 歳以上 8 歳未満の女性及び 5 歳以上 9 歳未満の男性）を組み入れる計画とした。

目標被験者数は米国食品医薬品局（FDA）のガイダンスに基づき設定した。本試験は治療間の差を検出する検出力を有さなかった。本試験は FF 50 μg 吸入用散剤の 1 日 1 回投与（及び非盲検モンテルカスト）とプラセボ吸入剤の投与（及び非盲検モンテルカスト）の間の思春期前の成長速度の推定平均治療差と 95%信頼区間（CI）を用いて、一定レベルの精度が得られるようデザインされた。

成長の解析における主要な解析対象集団は Growth 集団［Intent-to-Treat（ITT）集団のうち、ランダム化後の二重盲検治療期間において、治験薬投与中に 3 回以上来院して身長計による身長の評価を受けたすべての被験者］とした。共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、ベースラインの成長速度、Visit 1 の年齢、性別及び国で調整し、二重盲検治療期間における成長速度の平均治療差を推定した。また、二重盲検治療期間の成長速度の推定平均治療差の 95%CI についても求めた。

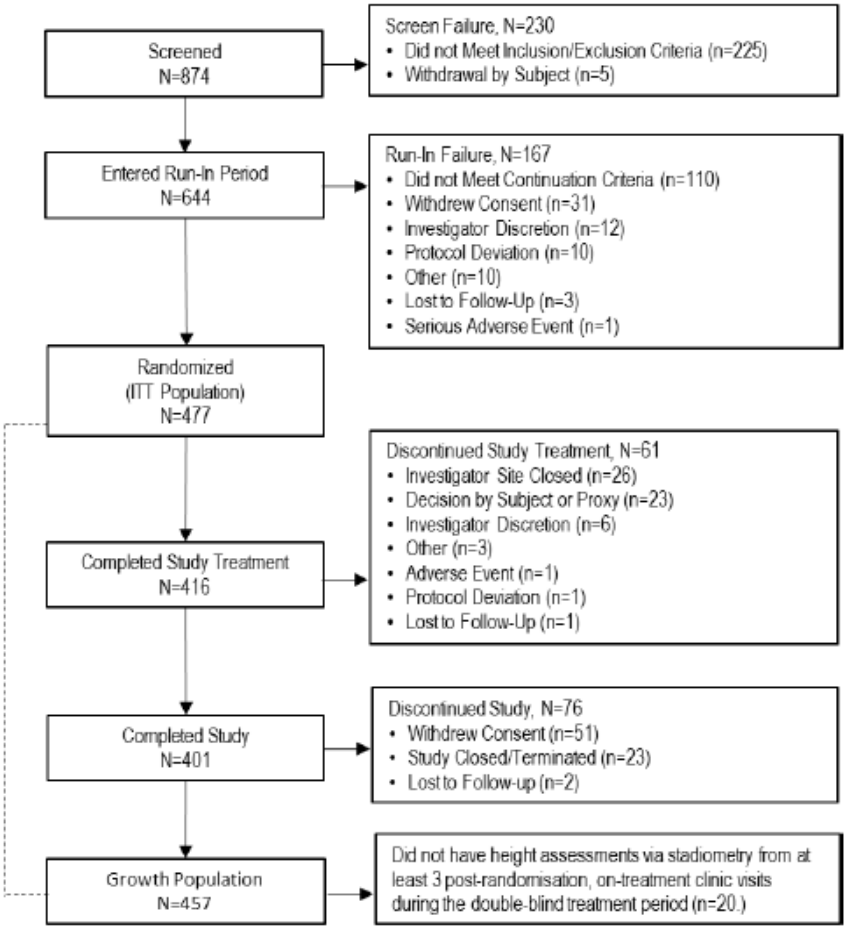
主要解析では、治療方針ストラテジーを用いて主要な Estimand、すなわち二重盲検治療期間の成長速度の平均値の治療間差を評価した。被験者がランダム化後の 3 回目の来院の後に治験薬投与を継続したか否かは問わなかった（すなわち、治験薬投与中止を中間事象とみなした）。Growth 集団の被験者が、ランダム化後の 3 回目の来院の後に治験薬投与を中止した場合、治験薬投与中及び投与中止後の利用可能なすべての身長データを主要解析に含めた。

安全性及び有効性（治療の遵守の評価）に関するすべての解析では、ITT 集団（ランダムに割り付けられ、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義）を用いた。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

本試験で実際にスクリーニングを受けた被験者は 874 例であり、そのうち 477 例がいずれかの治験薬にランダム化された（図 2）。



Total: All participants screened and for whom a record exists in the study database.
Intent-to-Treat: All randomised participants who received at least a single dose of study treatment.
Growth: All ITT participants with height assessments via stadiometry from at least three post-randomisation, on-treatment clinic visits during the double-blind treatment period.
Notes: Screen failures were participants who failed screening and withdrew at Visit 1 (Screening).
Run-in failures were withdrawals after Visit 1 (Screening) and prior to randomization.
Participant [redacted] did not meet continuation criteria, but was recorded on the disposition form with "investigator discretion" as reason for run-in failure and so was counted under "investigator discretion".
Participants may have more than one run-in failure reason specified.
Participants [redacted] were prematurely withdrawn from the study before completing Visit 18, but the early treatment discontinuation form wasn't filled. These participants were not considered as prematurely discontinuing study treatment.

図 2　　被験者の内訳

Data Source: HZA114971 CSR Table 1.1, Table 1.2, Table 1.4, Table 1.9, Table 1.10

人口統計学的及び他の基準値の特性

すべての被験者は 4～9 歳の小児であった（表 2）。被験者の大半は白人（86%）、男性（63%）であり、年齢の平均値（±SD）はプラセボ群が 6.1（1.07）歳、FF 50 µg 群（以下、FF 50 群と記載）が 6.3（1.02）歳と同程度であった。BMI の平均値は投与群間で同程度であった。

また、ITT 集団と Growth 集団の人口統計学的特性は類似していた。

表 2　人口統計学的特性（ITT）

	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)	Total (N=477)
Age (yrs)			
n	239	238	477
Mean	6.1	6.3	6.2
SD	1.07	1.02	1.05
Median	6.0	6.0	6.0
Min.	4	4	4
Max.	9	9	9
<5 years	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
5 years	86 (36%)	64 (27%)	150 (31%)
6 years	68 (28%)	68 (29%)	136 (29%)
7 years	51 (21%)	75 (32%)	126 (26%)
8 years	32 (13%)	29 (12%)	61 (13%)
9 years	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Sex			
n	239	238	477
Female	84 (35%)	94 (39%)	178 (37%)
Male	155 (65%)	144 (61%)	299 (63%)
Ethnicity			
n	239	238	477
Hispanic or Latino	66 (28%)	68 (29%)	134 (28%)
Not Hispanic or Latino	173 (72%)	170 (71%)	343 (72%)
Height (cm)			
n	239	238	477
Mean	122.063	122.748	122.405
SD	8.4005	8.3703	8.3837
Median	121.500	122.450	122.000
Min.	103.30	103.80	103.30
Max.	141.40	143.20	143.20
Weight (kg)			
n	239	238	477
Mean	24.55	25.12	24.83
SD	4.683	4.964	4.829
Median	23.50	24.50	23.90
Min.	15.9	15.7	15.7
Max.	40.0	39.6	40.0
BMI (kg/m^2)			
n	239	238	477
Mean	16.36	16.52	16.44
SD	1.702	1.726	1.714
Median	16.20	16.35	16.30
Min.	12.3	12.1	12.1
Max.	21.3	21.9	21.9

Data Source: HZA114971 CSR Table 1.17
Note: Age was derived by calculating the years between the birth date of the participant and the date of screening.
A complete birth date was imputed by using the recorded month and year and assigning a day value of '15'.
Age was therefore only approximate.
Abbreviations: BMI = body mass index; FF 50 = fluticasone furoate 50 µg.

有効性の結果

52 週間の二重盲検治療期間を通して、24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は、いずれの群でもベースラインからの変化はわずかであり、変化量はプラセボ群で 3.1%、FF 50 群で 2.6%であった。

24 時間無症状期間の割合の平均値のベースラインからの変化量は、FF 50 群（3.1%）よりもプラセボ群（5.2%）の方が大きかった。

朝の PEF のベースラインからの変化量の平均値（±SD）は、プラセボ群で 6.9（27.27）、FF 50 群で 9.0（30.70）であった。

ベースラインの cACT スコアの平均値は、プラセボ群が 23.3、FF 50 群が 23.4 であった。ベースラインからの変化量の平均値（±SD）はプラセボ群で 0.9（2.83）、FF 50 群で 0.7（3.64）と同程度であった。スクリーニング時に 1 例の被験者で、組入れから前観察期間までの間に 7 例の被験者で、cACT スコアに関する治験実施計画書からの逸脱（選択基準：cACT スコアが 19 を超えていること）があった。

安全性の結果

主要評価項目

ベースラインの成長速度の平均値は 2 群間で同程度であった（プラセボ群：5.839 cm/年、FF 50 群：5.801 cm/年、表 4）。治療期間（治験薬投与中及び投与中止後）中の成長速度の最小二乗平均値はプラセボ群で 6.065 cm/年、FF 50 群で 5.905 cm/年であり、最小二乗平均値の差は-0.160 cm/年（95%CI：-0.462, 0.142）であった（表 3）。

主要評価項目について追加の補助解析を実施した。すべての補助解析における成長速度の最小二乗平均値の治療間の差は-0.027～-0.357 cm/年であり、主要な解析結果と概ね一致していた。各補助解析の最小二乗平均値の差は、主要解析（-0.160 cm/年、95%CI：-0.462, 0.142）の 95%CI の上限値から下限値の範囲内に含まれていた。

表 3　成長速度（cm/年）の解析（治験薬投与中及び投与中止後の身長データ、主要な Estimand）（Growth 集団）

	Placebo (N=226)	FF 50 (N=231)
Treatment		
n	226	231
LS mean (std err)	6.065 (0.1090)	5.905 (0.1078)
LS mean difference		-0.160
95% confidence interval		(-0.462, 0.142)

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.3
Note: Least squares mean, difference, and 95% confidence interval came from an Analysis of Covariance model that adjusted for baseline growth velocity, age at Visit 1, gender and country.
Abbreviation: LS=least squares.

表 4　成長速度（cm/年）の要約（治験薬投与中及び投与中止後の身長データ）（Growth 集団）

	Placebo (N=226)		FF 50 (N=231)	
	Raw	Change	Raw	Change
Baseline				
n	226		231	
Mean	5.839		5.801	
SD	1.3975		1.2631	
Median	5.817		5.826	
Min.	0.34		2.61	
Max.	11.97		12.72	
Treatment				
n	226	226	231	231
Mean	6.095	0.255	5.875	0.074
SD	1.6945	2.1386	1.5990	2.1377
Median	6.170	0.254	5.734	-0.123
Min.	1.64	-8.99	1.81	-9.06
Max.	11.84	6.95	12.79	6.71

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.2

有害事象

投与期間中の有害事象の発現割合は両群ともに 57%であった（表 5）。治験薬と関連がある有害事象が FF 50 群の 1 例で報告された。

投与期間前に両群でそれぞれ 1 例ずつ、また投与期間中にプラセボ群で 6 例、FF 50 群で 4 例に重篤な有害事象が認められた。いずれも治験薬との関連はないと判断された。

表 5　投与期間前及び投与期間中の有害事象の概略（ITT）

	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Pre-Treatment		
Any Adverse Event	78 (33%)	79 (33%)
Drug-Related Adverse Events	0	1 (<1%)
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation~ of Study Drug or Withdrawal from the Study	0	0
Any Serious Adverse Event	1 (<1%)	1 (<1%)
Drug-Related Serious Adverse Events	0	0
Fatal Adverse Events	0	0
Drug-Related Fatal Adverse Events	0	0
On-Treatment		
Any Adverse Event	136 (57%)	136 (57%)
Drug-Related Adverse Events	0	1 (<1%)
Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation~ of Study Drug or Withdrawal from the Study	0	1 (<1%)
Any Serious Adverse Event	6 (3%)	4 (2%)
Drug-Related Serious Adverse Events	0	0
Fatal Adverse Events	0	0
Drug-Related Fatal Adverse Events	0	0

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.37

ITT 集団で投与期間中に発現した有害事象を表 6 に示す。投与期間中の有害事象の発現割合はプラセボ群、FF 50 群ともに 57%であった。報告された有害事象の大半は軽度又は中等度であった。最も多く報告された有害事象は器官別大分類「感染症および寄生虫症」の事象であった（プラセボ群：45%、FF 50 群：47%）。いずれの群でも、最も多く報告された有害事象は上気道感染、上咽頭炎、鼻炎及びインフルエンザであった。

表 6　投与期間中の有害事象（いずれかの群で 3%以上に発現）（ITT）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Any event	136 (57%)	136 (57%)
Infections and infestations		
Any event	107 (45%)	113 (47%)
Upper respiratory tract infection	33 (14%)	29 (12%)
Nasopharyngitis	25 (10%)	23 (10%)
Rhinitis	18 (8%)	16 (7%)
Bronchitis	12 (5%)	9 (4%)
Influenza	7 (3%)	11 (5%)
Respiratory tract infection viral	4 (2%)	10 (4%)
Pharyngitis	9 (4%)	3 (1%)
Tonsillitis	3 (1%)	6 (3%)
Acute sinusitis	6 (3%)	1 (<1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	38 (16%)	30 (13%)
Cough	15 (6%)	12 (5%)
Rhinitis allergic	9 (4%)	8 (3%)
Rhinorrhoea	8 (3%)	3 (1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	27 (11%)	20 (8%)
Vomiting	6 (3%)	7 (3%)
Diarrhoea	6 (3%)	3 (1%)
Toothache	6 (3%)	1 (<1%)
General disorders and administration site conditions		
Any event	20 (8%)	13 (5%)
Pyrexia	18 (8%)	13 (5%)
Nervous system disorders		
Any event	13 (5%)	10 (4%)
Headache	12 (5%)	10 (4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Any event	3 (1%)	13 (5%)
Injury, poisoning and procedural complications		
Any event	8 (3%)	4 (2%)

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.39
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Rhinitis：鼻炎、Bronchitis：気管支炎、Influenza：インフルエンザ、Respiratory tract infection viral：ウイルス性気道感染、Pharyngitis：咽頭炎、Tonsillitis：扁桃炎、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Cough：咳嗽、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Rhinorrhoea：鼻漏、Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Vomiting：嘔吐、Diarrhoea：下痢、Toothache：歯痛、General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Pyrexia：発熱、Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛、Skin and subcutaneous tissue disorders：皮膚および皮下組織障害、Injury, poisoning and procedural complications：傷害、中毒および処置合併症

本試験では、FF 50 群の被験者 2 例（1%未満、投与期間前、投与期間中に各 1 例）で腹痛、便秘、中咽頭カンジダ症、食欲減退の治験薬と関連がある有害事象が報告された（1 例で複数の有害事象が報告された）（表 7）。治験薬と関連がある有害事象はすべて非重篤であった。

表 7　全試験期間中の治験薬と関連がある有害事象（ITT）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Any event	0	2 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	0	1 (<1%)
Abdominal pain	0	1 (<1%)
Constipation	0	1 (<1%)
Infections and infestations		
Oropharyngeal candidiasis	0	1 (<1%)
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	0	1 (<1%)

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.42
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Abdominal pain：腹痛、Constipation：便秘、Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Oropharyngeal candidiasis：中咽頭カンジダ症、Metabolism and nutrition disorders：代謝および栄養障害、Decreased appetite：食欲減退

死亡及び重篤な有害事象

死亡例及び治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められなかった。

投与期間前の重篤な有害事象は、各群で 1 例に認められた。プラセボ群の被験者で重篤な有害事象である骨折が、FF 50 群の被験者で重篤な有害事象である扁桃炎が報告された。

投与期間中の重篤な有害事象はプラセボ群で 6 例（3%）、FF 50 群で 4 例（2%）に認められた（表 8）。治験責任医師により治験薬と関連があると判定された重篤な有害事象はなかった。また、用量との関連やパターンは認められなかった。

表 8　投与期間中の重篤な有害事象（ITT）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Any event	6 (3%)	4 (2%)
Infections and infestations		
Any event	3 (1%)	3 (1%)
Pneumonia	1 (<1%)	1 (<1%)
Adenoviral haemorrhagic cystitis	0	1 (<1%)
Appendicitis	0	1 (<1%)
Gastroenteritis norovirus	1 (<1%)	0
Urinary tract infection	1 (<1%)	0
Gastrointestinal disorders		
Faecaloma	0	1 (<1%)
Metabolism and nutrition disorders		
Diabetes mellitus	1 (<1%)	0
Renal and urinary disorders		
Haematuria	0	1 (<1%)
Reproductive system and breast disorders		
Testicular appendage torsion	1 (<1%)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Asthma	1 (<1%)	0

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.48
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Note: More than one adverse event per participant may be reported.
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Pneumonia：肺炎、Adenoviral haemorrhagic cystitis：アデノウイルス性出血性膀胱炎、Appendicitis：虫垂炎、Gastroenteritis norovirus：ノロウイルス性胃腸炎、Urinary tract infection：尿路感染、Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Faecaloma：糞塊、Metabolism and nutrition disorders：代謝および栄養障害、Diabetes mellitus：糖尿病、Renal and urinary disorders：腎および尿路障害、Haematuria：血尿、Reproductive system and breast disorders：生殖系および乳房障害、Testicular appendage torsion：精巣垂捻転、Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Asthma：喘息

治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

FF 50 群の被験者 1 例が、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象として喘息の悪化を発現した。本被験者は [redacted] 歳の[redacted]で、治験薬の初回投与から 206 日後に喘息の悪化が認められ、12 日間持続した。被験者は治験薬の投与を中止し、転帰は回復／消失であった。本有害事象は治験責任医師により治験薬との関連はないと判定された。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象はプラセボ群で 45 例（19%）、FF 50 群で 44 例（18%）に認められた（表 9）。最も多く報告された注目すべき有害事象は気管支炎［プラセボ群：15 例（6%）、FF 50 群：12 例（5%）］であり、次いでアレルギー性鼻炎［プラセボ群：12 例（5%）、FF 50 群：9 例（4%）］であった。

表 9　投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象（ITT）

Special Interest Term Subgroup Preferred Term	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Any event	45 (19%)	44 (18%)
Hypersensitivity		
Any event	16 (7%)	21 (9%)
Rhinitis allergic	12 (5%)	9 (4%)
Conjunctivitis allergic	5 (2%)	3 (1%)
Dermatitis atopic	1 (<1%)	4 (2%)
Dermatitis allergic	0	3 (1%)
Eczema	2 (<1%)	0
Rash	0	2 (<1%)
Angioedema	0	1 (<1%)
Dermatitis	0	1 (<1%)
Dermatitis contact	0	1 (<1%)
Urticaria	0	1 (<1%)
Urticaria papular	1 (<1%)	0
LRTI excluding infective pneumonia (SMQ)		
Any event	20 (8%)	17 (7%)
Bronchitis	15 (6%)	12 (5%)
Tracheitis	5 (2%)	3 (1%)
Bronchitis viral	0	2 (<1%)
Viral tracheitis	1 (<1%)	1 (<1%)
Bacterial tracheitis	1 (<1%)	0
Lower respiratory tract infection viral	0	1 (<1%)
Rhinotracheitis	0	1 (<1%)
Tracheobronchitis	1 (<1%)	0
Local steroid effects		
Any event	3 (1%)	5 (2%)
Oropharyngeal pain	2 (<1%)	3 (1%)
Stomatitis	1 (<1%)	1 (<1%)
Oropharyngeal candidiasis	0	1 (<1%)
Decreased bone mineral density and associated fractures		
Any event	4 (2%)	1 (<1%)
Clavicle fracture	1 (<1%)	0
Facial bones fracture	1 (<1%)	0
Fibula fracture	1 (<1%)	0
Forearm fracture	1 (<1%)	0
Upper limb fracture	0	1 (<1%)
Infective pneumonia[a]		
Any event	3 (1%)	4 (2%)
Pneumonia	3 (1%)	2 (<1%)
Atypical pneumonia	0	1 (<1%)
Pneumonia mycoplasmal	0	1 (<1%)
Effects on glucose[a]		
Any event	3 (1%)	1 (<1%)

Special Interest Term Subgroup Preferred Term	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Dehydration	2 (<1%)	0
Diabetes mellitus	1 (<1%)	0
Loss of consciousness	0	1 (<1%)
Ocular effects[a]		
Any event	0	2 (<1%)
Glaucoma[a]		
Any event	0	2 (<1%)
Ocular hyperaemia	0	1 (<1%)
Visual acuity reduced	0	1 (<1%)
Lens disorders[a]		
Visual acuity reduced	0	1 (<1%)

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.52
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
a. This special interest term or subgroup was defined using Special MedDRA Queries.
Abbreviations: LRTI = lower respiratory tract infection; SMQ = standardized MedDRA query.
Hypersensitivity：過敏症、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Conjunctivitis allergic：アレルギー性結膜炎、Dermatitis atopic：アトピー性皮膚炎、Dermatitis allergic：アレルギー性皮膚炎、Eczema：湿疹、Rash：発疹、Angioedema：血管浮腫、Dermatitis：皮膚炎、Dermatitis contact：接触皮膚炎、Urticaria：蕁麻疹、Urticaria papular：丘疹状蕁麻疹、LRTI excluding infective pneumonia (SMQ)：感染性肺炎を除く下気道感染、Bronchitis：気管支炎、Tracheitis：気管炎、Bronchitis viral：ウイルス性気管支炎、Viral tracheitis：ウイルス性気管炎、Bacterial tracheitis：細菌性気管炎、Lower respiratory tract infection viral：ウイルス性下気道感染、Rhinotracheitis：鼻気管炎、Tracheobronchitis：気管気管支炎、Local steroid effects：局所性ステロイド作用、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Stomatitis：口内炎、Oropharyngeal candidiasis：中咽頭カンジダ症、Decreased bone mineral density and associated fractures：骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折、Clavicle fracture：鎖骨骨折、Facial bones fracture：顔面骨骨折、Fibula fracture：腓骨骨折、Forearm fracture：前腕骨折、Upper limb fracture：上肢骨折、Infective pneumonia：感染性肺炎、Pneumonia：肺炎、Atypical pneumonia：異型肺炎、Pneumonia mycoplasmal：マイコプラズマ性肺炎、Effects on glucose：グルコースへの作用、Dehydration：脱水、Diabetes mellitus：糖尿病、Loss of consciousness：意識消失、Ocular effects：眼への作用、Glaucoma：緑内障、Ocular hyperaemia：眼充血、Visual acuity reduced：視力低下、Lens disorders：水晶体障害、Visual acuity reduced：視力低下

喘息増悪

治験薬投与中、喘息増悪を 1 回以上経験した被験者は FF 50 群（7 例、3%）よりもプラセボ群（22 例、9%）で多かった（表 10）。この差は、FF 50 群の被験者の治療遵守のエビデンスである。

各群で 1 例が、喘息増悪のため治験薬の投与を中止した。増悪に対して全身性／経口ステロイドを使用した被験者はプラセボ群の方が FF 50 群よりも多かった［それぞれ 22 例（9%）及び 7 例（3%）］。増悪により入院した被験者、増悪により救急外来を受診した被験者はプラセボ群の方が多かった。

投与中止後の喘息増悪は両群で同程度であった。

表 10　二重盲検治療期間（治験薬投与中及び投与中止後）の喘息増悪（ITT）

	Placebo (N=239)	FF 50 (N=238)
Phase: On-Treatment		
Any asthma exacerbations	22 (9%)	7 (3%)
Number of Asthma Exacerbations	30	8
Exacerbation Frequency		
0	217 (91%)	231 (97%)
1	18 (8%)	6 (3%)
2	2 (<1%)	1 (<1%)
3	0	0
4	2 (<1%)	0
>4	0	0
Permanently Discontinued Study Treatment due to an Exacerbation	1 (<1%)	1 (<1%)
Took Systemic/Oral Corticosteroids for an Exacerbation	22 (9%)	7 (3%)
Hospitalized due to an Exacerbation	1 (<1%)	0
Visited Emergency Room due to an Exacerbation	6 (3%)	0
Took Systemic/Oral Corticosteroids or Hospitalized or Visited Emergency Room	22 (9%)	7 (3%)
Phase: Post-Treatment		
Any asthma exacerbations	4 (2%)	3 (1%)
Number of Asthma Exacerbations	4	3
Exacerbation Frequency		
0	235 (98%)	235 (99%)
1	4 (2%)	3 (1%)
2	0	0
3	0	0
4	0	0
>4	0	0
Permanently Discontinued Study Treatment due to an Exacerbation	0	1 (<1%)
Took Systemic/Oral Corticosteroids for an Exacerbation	4 (2%)	3 (1%)
Hospitalized due to an Exacerbation	1 (<1%)	0
Visited Emergency Room due to an Exacerbation	0	0
Took Systemic/Oral Corticosteroids or Hospitalized or Visited Emergency Room	4 (2%)	3 (1%)

Data Source: HZA114971 CSR Table 2.56

肺炎

投与期間中にプラセボ群の 2 例（1%未満）及び FF 50 群の 3 例（1%）で肺炎が報告された。投与期間後では、各群の 1 例（1%未満）で肺炎が報告された。

結論

- 1 年間の治療期間における思春期前の成長速度に対する FF 50 µg の影響は小さかった。FF 50 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は-0.160 cm/年（95% CI：-0.462, 0.142）であった。
- 投与カウンター及び電子日記で測定した投与期間中の治験薬の治療遵守率は高かった。
- 喘息増悪が報告された被験者は、FF 50 群よりもプラセボ群で多かった。
- 本試験で報告された有害事象の例数、有害事象による投与中止は少なく、得られた結果から安全性のシグナルは確認されなかった。
- 重篤な有害事象の報告はほとんどなく、治験薬と関連があると判定されたものはなかった。
- これらの結果は、小児における FF 50 µg の許容可能な治療指数を支持するものである。

報告書の日付

2021 年 11 月

HZA107118 試験

治験の標題
A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of once-daily inhaled Fluticasone Furoate Inhalation Powder for six weeks on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of children aged 5-11 years with asthma

報告書番号
2016N293062_00

治験責任医師及び実施医療機関
多施設共同試験（南アフリカ共和国及び米国）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2015 年 10 月 9 日～2016 年 6 月 21 日

開発のフェーズ
第 IIIA 相

目的
本試験の主要目的は、5～11 歳の小児の視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系（HPA-axis）に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）吸入用散剤の 1 日 1 回 6 週間投与の影響をプラセボと比較することであった。本試験の副次目的は、5～11 歳の小児を対象に FF 吸入用散剤を 1 日 1 回 6 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価し、また、1 日 1 回 6 週間投与したときの FF の全身曝露量を明らかにすることであった。

治験方法
本試験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照、層別、並行群間、非劣性試験であり、ステロイド以外の長期管理薬及び／又は短時間作用型 β_2 作動薬（SABA）の投与を受けている 5～11 歳の小児喘息患者を組み入れた。適格性を満たした被験者を 7～14 日間の前観察期間に組み入れた。前観察期間及び治療期間を通じて非盲検下でモンテルカストを投与し、また、必要に応じてアルブテロール／サルブタモールを投与した。ランダム化の適格性基準を満たした被験者を FF 50 μg 1 日 1 回又はプラセボに割り付け、エリプタにより 1 日 1 回朝に吸入投与した。被験者は 42 日間（6 週間）の投与を受け、1 週時及び 6 週時の 2 回の来院時に、24 時間にわたり血液及び尿検体を採取した。4 週時には、治験責任医師の判断により任

意の 3 回目の来院を実施した。治験薬投与終了から 5～7 日後に電話連絡による追跡調査を行った。被験者はスクリーニング、前観察期間（7～14 日間）、治療期間（6 週間）及び後観察来院（5～7 日後）を含む最大 9 週間、本試験に参加した。

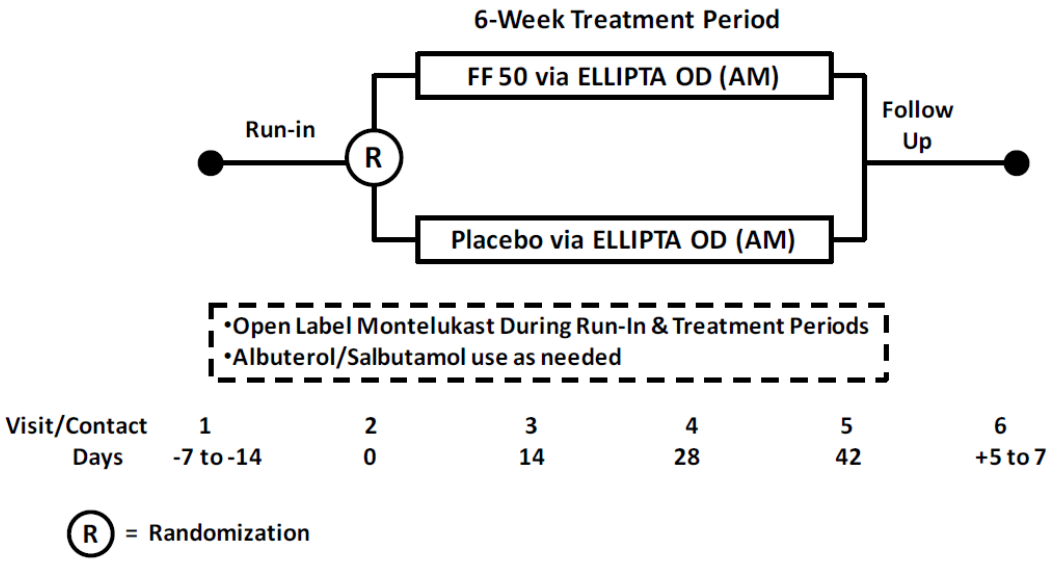


図 1　治験デザイン

診断及び主要な組入れ基準

被験者は男性又は初経前の女性で、Visit 1 の年齢が 5～11 歳、体重が 17 kg 以上であることとした。被験者は Visit 1 の 6 ヵ月以上前に喘息の診断が記録されており、小児喘息コントロールテスト（C-ACT）スコアが 19 を超えていることとした。

本試験に適格な被験者は、喘息管理のために、Visit 1 の 4 週間以上前から気管支拡張薬 SABA を単独投与、又はステロイド以外の長期管理薬と併用投与していることとした。

生命を脅かす喘息又は喘息増悪の既往がある被験者［スクリーニング前 3 ヵ月以内に全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁剤又は注射剤）の 3 日以上の投与又は持続性（デポ型）のステロイド注射を必要とした、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に喘息のために入院を必要とした］は、本試験への組入れに不適格とした。

治験期間中、喘息の経過又は被験者の HPA-axis に重大な影響を及ぼす可能性のある処方薬又は市販薬の使用は禁止した。

ランダム化日の最大呼気流量（PEF）が、前観察期間の最後の 7 日間における最良値の 75%を超えた被験者を適格とした。24 時間血清コルチゾールの評価及び 24 時間蓄尿を完了し、非盲験によるモンテルカストの導入投与を前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日以上受け、患者日記による報告を完了した被験者を治療期間にランダム化した。

Visit 1 の後、Visit 2 のランダム化前に喘息治療薬が変更された被験者、朝のコルチゾール値が低い（2 µg/dL 未満）被験者、貧血、又は PEF 値の低下がみられた被験者は、ランダム化に不適格とした。

治療及び投与

7～14 日間の前観察期間の終了後、ランダム化の適格性基準を満たす被験者を、以下の 2 つの盲検治療群のいずれかにランダムに割り付けた。

- FF 50 µg 1 日 1 回群（以下、FF 50 OD 群）：1 日 1 回朝にエリプタにより吸入
- プラセボ群：1 日 1 回朝にエリプタにより吸入

表 1　治験薬

Compound	Formulation	Dosage Form	Strength	Batch Numbers
Fluticasone Furoate (GW685698) 50 mcg	Dry powder inhaler (single strip)	Dry powder inhaler – 30 doses per ELLIPTA inhaler	50 mcg per blister	[redacted]
Placebo	Lactose (single strip)	Dry powder inhaler – 30 doses per ELLIPTA inhaler	Lactose	[redacted] (randomised)/ [redacted] (not randomised)
Montelukast (Open-label)	Subject received 4 mg (5 year old subjects) or 5 mg (6 to 11 year old subjects) Locally sourced by sites			

評価基準

主要評価項目は、6 週間の治療期間終了時における 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインからの変化（比）であった。副次評価項目は、6 週間の治療期間終了時における、24 時間血清コルチゾール値の曲線下面積（AUC）のベースラインからの変化（比）、24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化（比）及び 24 時間 6-β ヒドロキシコルチゾール排泄量のベースラインからの変化（比）であった。その他の評価項目は、6 週間の治療期間終了時における血清コルチゾールトラフ値のベースラインからの変化（比）、FF の薬物濃度であった。安全性評価項目は、6 週間の治療期間を通じた有害事象の発現割合とした。

なお、本試験の目的には FF 50 µg 1 日 1 回の有効性評価は含まれていない。

統計手法

目標症例数の算出は、主要評価項目である 6 週間の治療期間終了時における 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインからの変化（比）に基づいて行った。

6 週時までの脱落率を約 10%、更に治験実施計画書の血清コルチゾールの基準に適合しない被験者を 8%と想定し、完了例として 82 例（FF 50 OD 群、プラセボ群各 41 例）以上を得るために、約 100 例の被験者をランダム化することとした。

ランダム化例数 100 例、評価可能例数 82 例（各投与群 41 例）を達成するため、5～11 歳の被験者約 143 例のスクリーニングを計画した。スクリーニング／前観察期間の中止割合を

約 30%と仮定した。被験者を 2 つの年齢サブグループ（5～7 歳と 8～11 歳）に層別した。5 歳以上 8 歳未満の被験者が、ランダム化された被験者の 10%以上になることを目標とした。

血清コルチゾール（SC）集団を主要評価項目、血清コルチゾール AUC (0-24)及び血清コルチゾールトラフ値の主要な解析対象集団とした。SC 集団は intent-to-treat（ITT）集団の全被験者のうち、血清コルチゾールの評価項目に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書違反がなく、血清検体が結果の解釈に影響を及ぼす交絡因子を有していないと判断された集団であった。ITT 集団は安全性の主要な解析対象集団であり、主要評価項目の評価の補助的な集団でもあった。主要評価項目の解析では SC 集団と同じ重み付けで検討した。尿中コルチゾール（UC）集団を尿中コルチゾール解析の主要な解析対象集団とした。薬物動態（PK）集団は、ITT 集団の被験者のうち PK 検体が得られた集団で、PK データの一覧表、要約、図及び解析に用いた。

主要評価項目は、6 週間の治療期間終了時における 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインからの変化（比）とした。主要目的は、この評価項目について FF 50 µg 1 日 1 回のプラセボに対する非劣性を示すことであった。血清コルチゾール加重平均値は AUC（線形台形法を用いて算出）を検体採取時間の間隔で除して求めた。24 時間血中コルチゾール加重平均値のベースラインからの比は、解析前に対数変換した。対数変換した比はベースライン（対数変換）、施設グループ、性別、年齢、治療群の影響を考慮した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

ベースラインの血清中及び尿中コルチゾールは、Visit 2 の 24 時間採取期間のデータを用いて評価した。

FF 50 µg 1 日 1 回とプラセボの幾何平均比の両側 95%信頼区間（CI）の下限が 0.80 を超える場合に非劣性が示されたと考えた。これまでの小児を対象とした試験から、被験者間の標準偏差（SD）の推定値（対数尺度上）は 0.18～0.32 であった。FF 50 OD 群の被験者 41 例及びプラセボ群の被験者 41 例から得られる全データにおける SD を 0.28 と仮定すると、治療群間の真の差（幾何平均比）が 0.98 の場合、本試験で非劣性を示す検出力は約 90%となる。

FF 濃度－時間データの一覧表についても作成した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

本試験中にスクリーニングを受けた実際の被験者数は 156 例であり、そのうち 111 例がランダム化され、治験薬の投与を受けた（図 2）。

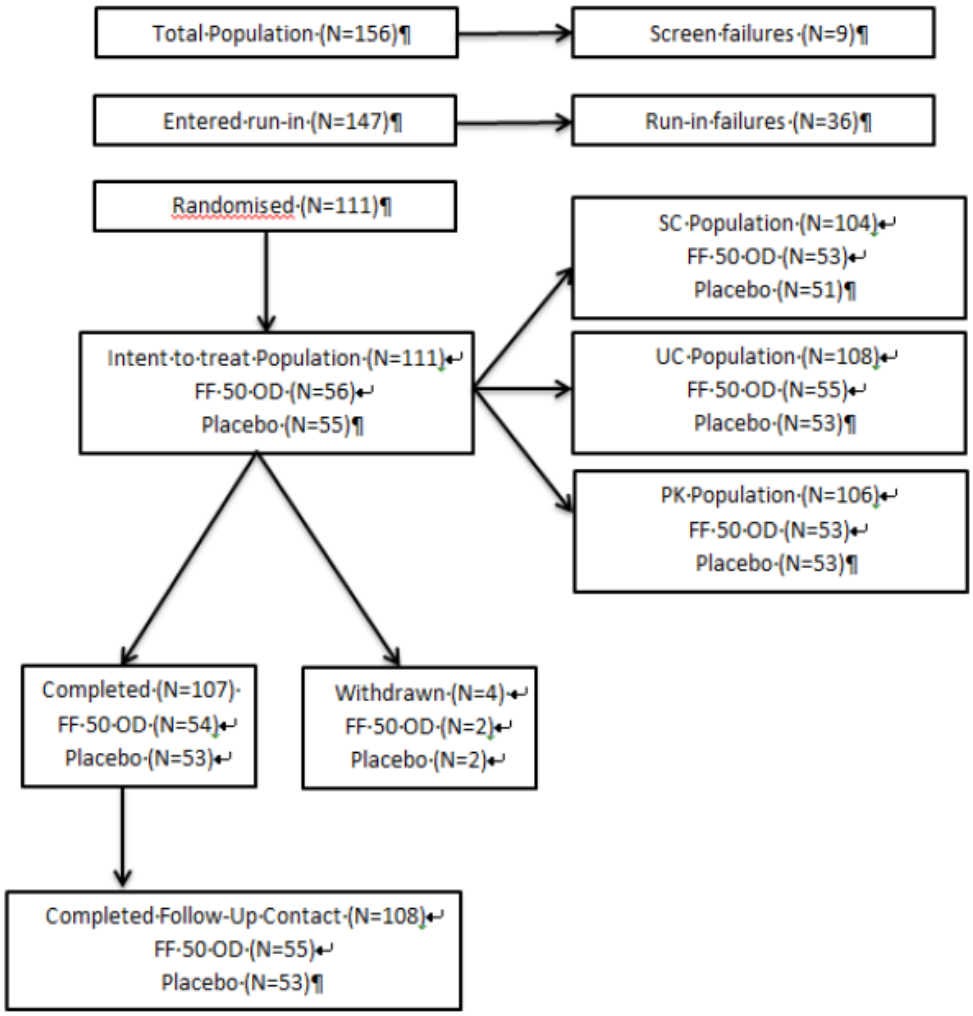


図 2　　被験者の内訳

Data Source: HZA107118 CSR Table 1.1, Table 1.2, Table 1.3, Table 1.5, Table 1.8

人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験の被験者の大半は男性（55%）であり、また、黒人又はアフリカ系アメリカ人（55%）であった。平均年齢は 8.4 歳であった（表 2）。

表 2　人口統計学的特性（ITT）

Demographic characteristic (ITT Population)	Placebo (N=55)	FF 50 OD (N=56)	Total (N=111)
Age (years), n	55	56	111
Mean (SD)	8.4 (2.00)	8.4 (1.97)	8.4 (1.97)
Min, Max	5, 11	5, 11	5, 11
Age Group (Years), n (%)	55	56	111
5 - < 8 years	19 (35%)	20 (36%)	39 (35%)
8 - <12 years	36 (65%)	36 (64%)	72 (65%)
Sex, n (%)	55	56	111
Female	30 (55%)	20 (36%)	50 (45%)
Male	25 (45%)	36 (64%)	61 (55%)
Race, n (%)	55	56	111
Black or African American	29 (53%)	32 (57%)	61 (55%)
White	21 (38%)	21 (38%)	42 (38%)
Multiple[1]	5 (9%)	3 (5%)	8 (7%)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Asian	0	0	0
Native Hawaiin or other Pacific Islander	0	0	0
Ethnicity, n (%)	55	56	111
Hispanic or Latino	17 (31%)	15 (27%)	32 (29%)
Not Hispanic or Latino	38 (69%)	41 (73%)	79 (71%)
Height (cm), n	55	56	111
Mean (SD)	134.6 (14.37)	135.3 (15.10)	135.0 (14.68)
Min, Max	106, 161	100, 173	100, 173
Weight (kg), n	55	56	111
Mean (SD)	35.88 (14.338)	35.83 (15.054)	35.86 (14.64)
Min, Max	18.5, 71.5	17.2, 87.7	17.2, 87.7

Data Source: HZA107118 CSR Table 1.14, Table 1.16
1: Multiple includes: American Indian or Alaskan Native and White; Asian and Black or African American; Asian and White; Black or African American and White

喘息の罹病期間が 5 年以上 10 年未満の被験者が半数以上（66%）を占めた。スクリーニング時の C-ACT スコアの平均値は 23.1 で、プラセボ群と FF 50 OD 群で同程度であった。すべての被験者のスクリーニング時の C-ACT スコアが 19 を超えており、本試験の選択基準に適合していた。

治療の遵守状況

治験薬の平均曝露期間は、プラセボ群（42.4 日）と FF 50 OD 群（40.9 日）で同程度であった。吸入器の投与カウンターによる治療の遵守率の平均値は、プラセボ群（106.7%）と FF 50 OD 群（103.0%）で同程度であった。

薬力学の結果

本試験は、HPA-axis の機能に関連する PK 及び薬力学（PD）パラメータを評価するためにデザインされた。非劣性マージンは、FDA のガイダンス（Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence）に基づき、一般的に受け入れられている生物学的同等性の限界値［すなわち、平均値の比の 90%CI が生物学的同等性の限界値（通常は 2 剤の平均値の比の 80～125%）の範囲内に含まれること］に基づいて選択した。

SC 集団では、主要評価項目である 24 時間血清コルチゾール加重平均値において、FF 50 µg 1 日 1 回のプラセボに対する幾何平均比の 95%CI の下限値が 0.80（95%CI：0.8096, 1.0620）を上回ったことから、FF 50 µg 1 日 1 回はプラセボに対して非劣性であることが示された（表 3）。ITT 集団でも SC 集団と同様の結果が得られ、95%CI の下限値が 0.80（95%CI：0.8040, 1.0505）を超えていたことから、FF 50 µg 1 日 1 回のプラセボに対する非劣性が示された。

表 3　6 週時（Visit 5）における 24 時間血清コルチゾール加重平均値（ベースラインに対する比）の解析（SC 及び ITT）

Variables	Placebo	FF 50 OD
SC Population	**(N=51)**	**(N=53)**
n	50	52
LS geometric mean	173.25	160.65
LS ratio to Baseline	1.05	0.97
FF 50 OD /Placebo ratio	-	0.93
95% CI	-	0.8096, 1.0620
ITT Population	**(N=55)**	**(N=56)**
n	51	53
LS geometric mean	174.08	159.98
LS ratio to Baseline	1.06	0.97
FF 50 OD /Placebo ratio	-	0.92
95% CI	-	0.8040, 1.0505

Data Source: HZA107118 CSR Table 2.5, Table 2.6
LS = Least Square, CI = Confidence Interval

副次評価項目及びその他の評価項目では非劣性の基準は設定しなかった。血清コルチゾール AUC (0-24)の解析では主要評価項目と同様の結果が示され、プラセボに対する FF 50 µg 1 日 1 回の比は 0.93（SC 集団の 95% CI：0.81, 1.06）であった。血清コルチゾールトラフ値の解析では、FF 50 µg 1 日 1 回対プラセボの比は 1.10（95% CI: 0.90, 1.34）であった。尿中コルチゾール［投与比 0.79（95% CI: 0.61, 1.03）］及びその代謝物（6-β ヒドロキシコルチゾール）［投与比 0.88（95% CI：0.72, 1.07）］のデータから、FF 50 OD 群はプラセボ群と比較して数値的に低値であることが示された。更に、HPA-axis の抑制に起因する、又はそれを示唆する臨床的に重要な有害事象が認められた被験者はいなかった。

薬物動態の結果

FF の血漿中濃度が定量可能であった被験者は、投与前では 52 例中 4 例［92%が定量不能（NQ）］、投与後 30 分では 52 例中 35 例（33%が NQ）であった。投与後 30 分の濃度の中央値は 12.1 pg/mL（範囲 0～42 pg/mL）、分散は 88%であったことから、データのばらつきが大きいことが示唆された。

安全性の結果

FF 50 µg 1 日 1 回の忍容性は良好であった。本試験では重篤な有害事象（死亡又は死亡以外）、中止に至った有害事象は報告されなかった。治験薬と関連があると判断された有害事象として、試験期間中に胃炎がプラセボ群で 1 例のみ報告された。

本試験で最も多く報告された有害事象は上気道感染であり、FF 50 OD 群とプラセボ群の両群で各 3 例に報告された（表 4）。

表 4　投与期間中及び投与期間後の有害事象（ITT）

Treatment SOC PT	Placebo (N=55) n (%)	FF 50 OD (N=56) n (%)
On-treatment		
Any event	10 (18%)	6 (11%)
Infections and infestations		
Any event	4 (7%)	4 (7%)
Upper respiratory tract infection	3 (5%)	3 (5%)
Respiratory tract infection	1 (2%)	0
Tonsillitis	0	1 (2%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	4 (7%)	0
Abdominal pain	1 (2%)	0
Gastritis	1 (2%)	0
Nausea	1 (2%)	0
Vomiting	1 (2%)	0
Nervous system disorders		
Any event	3 (5%)	1 (2%)
Headache	3 (5%)	1 (2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	2 (4%)	1 (2%)
Oropharyngeal pain	1 (2%)	1 (2%)
Allergic sinusitis	1 (2%)	0
Post-treatment		
Any event	0	1 (2%)
Infections and infestations		
Any event	0	1 (2%)
Tonsillitis	0	1 (2%)

Data Source: HZA107118 CSR Table 3.2, Table 3.3
MedDRA Ver. 19.0 / MedDRA J Ver. 19.0
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Respiratory tract infection：気道感染、Tonsillitis：扁桃炎、Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Abdominal pain：腹痛、Gastritis：胃炎、Nausea：悪心、Vomiting：嘔吐、Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Allergic sinusitis：アレルギー性副鼻腔炎、Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Tonsillitis：扁桃炎

注目すべき有害事象は 3 例の被験者で報告された（表 5）。FF 50 OD 群の 1 例（2%）で投与期間中及び投与期間後に口腔咽頭痛が、プラセボ群の 2 例（4%）で投与期間中及び投与期間後に口腔咽頭痛及びアレルギー性副鼻腔炎がそれぞれ報告された。

喘息増悪が報告された被験者はプラセボ群の 1 例のみであった。

表 5　投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象（ITT）

Special interest term PT	Placebo (N=55) n (%)	FF 50 OD (N=56) n (%)
Any event	2 (4%)	1 (2%)
Adrenal suppression	0	0
Corticosteroid associated eye disorders	0	0
Decreased bone mineral density and fractures	0	0
Growth retardation in children	0	0
LRTI excluding pneumonia	0	0
Local steroid effects	1 (2%)	1 (2%)
Any term	1 (2%)	1 (2%)
Oropharyngeal pain	1 (2%)	1 (2%)
Pneumonia	0	0
Effects on glucose	0	0
Hypersensitivity	1 (2%)	0
Any term	1 (2%)	0
Allergic sinusitis	1 (2%)	0

Data Source: HZA107118 CSR Table 3.14
MedDRA Ver. 19.0 / MedDRA J Ver. 19.0
Adrenal suppression：副腎抑制、Corticosteroid associated eye disorders：ステロイドに関連した眼障害、Decreased bone mineral density and fractures：骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折、Growth retardation in children：小児の成長遅延、LRTI excluding pneumonia：肺炎を除く下気道感染、Local steroid effects：局所性ステロイド作用、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Pneumonia：肺炎、Effects on glucose：グルコースへの作用、Hypersensitivity：過敏症、Allergic sinusitis：アレルギー性副鼻腔炎

結論

24 時間血清コルチゾールの測定による評価から、FF 50 µg 1 日 1 回吸入による 6 週間の治療によっても、臨床的に重要な副腎機能の変化は認められなかった。主要な解析結果はあらかじめ設定した非劣性の基準を満たし、FF 50 µg 1 日 1 回はプラセボに対して非劣性であることが示された。FF 50 µg 1 日 1 回の忍容性は良好であり、試験期間中に対象集団において新たな安全性の懸念は確認されなかった。

報告書の日付

2017 年 1 月