

審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シムビコートタービュヘイラー30 吸入
及び同タービュヘイラー60 吸入

[一 般 名] ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 5 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体は劇薬、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 21 年 8 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	シムビコートタービュヘイラー30 吸入、同 60 吸入
[一 般 名]	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 5 月 17 日
[剤型・含量]	1 回吸入量中にブデソニド 160 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μg を含有する定量式吸入用散剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 8 月 11 日

[販 売 名] シムビコートタービュヘイラー30 吸入、同 60 吸入
[一 般 名] ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 5 月 17 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験成績等から示されたと判断する。安全性については、動悸、振戦等の β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象の発現が用量依存的に認められていること、国内臨床試験において予定最高用量である本剤 1280/36 μg /日の長期投与時のデータは限られていることなどから、特に高用量長期使用時の全身性の影響等について、製造販売後調査の中でさらに確認する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
[用法・用量] 通常、成人には、1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg ）までとする。

審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 30 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	シムビコートタービューヘイラー30 吸入、同 60 吸入
〔一 般 名〕	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物
〔申請者名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 5 月 17 日
〔剤型・含量〕	1 回吸入量中にブデソニド 160 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 µg を含有する定量式吸入用散剤
〔申請時効能・効果〕	気管支喘息
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には、1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 µg）までとする。
〔特記事項〕	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シムビコートタービューヘイラー（本剤）は、ステロイド薬であるブデソニドと長時間作動型 β_2 刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（ホルモテロール）を有効成分とし、アストラ社（現アストラゼネカ社）で開発された喘息治療配合剤（連用式吸入用散剤）である。

アストラ社（現アストラゼネカ社）により開発されたブデソニドの吸入製剤であるパルミコートタービューヘイラー（PT）は、2009 年 5 月現在、気管支喘息の適応で本邦を含む 105 カ国¹で承認されている（本邦では 1999 年 6 月承認）。また、PT と同一の吸入器を用いたホルモテロールの吸入製剤である Oxis Turbuhaler（OT）は、本邦では未承認であるが、2009 年 5 月現在、気管支喘息の適応で 67 カ国で承認されている。本邦においても気管支喘息に対する OT の開発が進められていたが、

。なお、本邦では、ホルモテロールの吸入製剤は承認されていないが、山之内製薬（現アステラス製薬）により開発された錠剤及びドライシロップ（「アトック」）が気管支喘息等を適応症として 1986 年より市販されている。

本剤は、2000 年 8 月にスウェーデンで初めて承認され、2009 年 4 月現在、気管支喘息の適応で欧州等 105 カ国で承認されている。また、シムビコートの加圧式定量噴霧吸入製剤（pMDI）も米

¹ 米国で承認されている Pulmicort Flexhaler（PT の改良型製剤）を含む。

国等 15 カ国で承認されている。

本邦においては、本剤の臨床開発は 20 年より開始され、今般、ホルモテロール吸入剤単剤での試験も含む国内臨床試験成績等に基づき、本剤の気管支喘息に対する有効性及び安全性が確認されたとして、新医療用配合剤としての製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

ブデソニドは日本薬局方外医薬品規格収載品であり、本剤に使用されるブデソニドの原薬は、既承認品目である PT 及びパルミコート吸入液の原薬と同一である。また、ホルモテロールは日本薬局方収載品であり、機構は、提出された資料に基づいて、その製造方法及び安定性について特段の問題はないものと判断した。

(2) 製剤

本剤は、微細化されたブデソニド、ホルモテロール及び乳糖水和物を含有する粉末吸入製剤であり、PT 及び OT の処方及び製造方法に基づいて製剤開発が行われた。本邦では、マウスピースから放出される薬物量 (delivered dose) としてブデソニド 160 µg 及びホルモテロール 4.5 µg を含有し、吸入回数が 30 回及び 60 回の 2 種類の製剤が申請製剤とされている。本剤と本邦既承認である PT との製剤設計上の相違は、① PT では表示投与量は metered dose (吸入器内の分量ユニットで量りとられる量) により規定されるのに対し、本剤では delivered dose により規定される、② PT が添加剤を含有しないのに対し、本剤は賦形剤として乳糖水和物を含有する、③ 本剤と PT の吸入器の基本的な機能及び構造は同じであるが、本剤では、容器経路内への薬剤付着の改善、マウスピース、残量を示すインジケータの改良等が施されていることである (下表参照)。

表 1 本剤、PT、OT の放出薬物量、製剤設計の比較

		PT 200 µg (本邦)	Oxis Turbuhaler	本剤
ブデソニド	metered dose	200 µg	-	180 µg *
	delivered dose	140 µg	-	160 µg
ホルモテロール	metered dose	-	6 µg	5 µg *
	delivered dose	-	4.5 µg	4.5 µg
添加剤		無	乳糖水和物	乳糖水和物
吸入器		従来型	従来型	改良型

* 改良型では、マウスピースが取り外せない構造のため metered dose は測定できない。delivered dose は metered dose の約 90% と推定されている。

吸入用散剤の理想的な空気力学径は 0.5~5 µm とされていることから、ブデソニド及びホルモテロールの質量平均粒子径は 3 µm 以下となるよう微細化されている。また、原薬と乳糖水和物の混合物については、粉体流動性を高めるためスフェロイド化とよばれる造粒工程を経ている。製剤特性として、表示吸入回数中の薬剤放出量、使用開始時と使用終了時付近における、 を変動させた場合の、 を変動させた場合の、 を変動させた場合の、 充てん量について検討が行われている。

製剤の製造は、第一工程 ()、第二工程 () の混合)、第三工程 ()、第四工程 ()、第五工程 () の混合)、第六工程 ()、第七工程 (充てん・組立て) 及び第八工程 (包装・表示・保管・試験) からなり、

工程は重要工程と位置づけられている。また、 は重要中間体とされ、 が管理されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR）、吸入量試験（吸入量均一性試験〈ブデソニド：UV法、ホルモテロール：HPLC〉、平均吸入量）、微細粒子量試験（マルチステージリキッドインピンジャー）、定量法（HPLC）が設定されている。 、 は、検討されたが規格及び試験方法として設定されていない。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された30吸入製剤及び60吸入製剤を用いて、長期保存試験（25℃/60%RH、暗所、24カ月）、中間的試験（30℃/75%RH、暗所、24カ月）、加速試験（40℃/75%RH、暗所、6カ月）及び苛酷試験（光〈白色蛍光ランプ120万lx・hr及び近紫外蛍光ランプ200W・h/m²〉）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験、吸入量試験、微細粒子量試験、定量法、純度試験、微生物限度試験が試験項目とされた。

長期保存試験においては、ホルモテロール由来の類縁物質であるpeakCの増加（30及び60吸入計6ロット中の最大値〈以下同様〉 %）が認められた。中間的試験においては、ホルモテロール由来の類縁物質であるD2537及びPeakCの増加（ %及び %）が認められ、加速試験においてもD2537及びPeakCの増加（ %及び %）が認められた。苛酷試験（光）では、曝光条件下における変化は暗所下と同様にわずかであった。製剤の有効期間については、30吸入製剤及び60吸入製剤ともに長期保存試験の結果に基づいて室温で24カ月が設定された。

＜審査の概略＞

（1）本剤のブデソニドの表示投与量について

機構は、PTでは表示投与量をmetered doseで規定しているのに対し、本剤ではdelivered doseにより規定する理由について説明を求めた。

申請者は、欧州における開発において、PTの表示投与量及び製品規格にはmetered doseを採用したが、1995年にヨーロッパ薬局方への乾燥粉末吸入剤の収載に際してdelivered doseを規格とすることで統一されたことに伴い、それ以降に開発されたOT及び本剤については、delivered doseを表示投与量及び製品規格として採用していること、また、改良型吸入器はマウスピースを取り外せない構造でありmetered doseの測定は不可能であることから、本邦においても本剤の表示投与量及び製品規格としてdelivered doseを採用した旨を説明した。なお申請者は、本邦においては、PTの表示投与量としてmetered doseを採用しているが、製品規格としてはdelivered doseを採用していることを併せて説明した。

機構は、本邦におけるPT200µg製剤のブデソニドのdelivered doseが140µgであるにもかかわらず、本剤のブデソニドのdelivered doseを160µgとして製剤開発を行った理由について説明を求めた。

申請者は、欧州における本剤の製剤開発に際しては、製品規格としてdelivered doseが採用されている米国の市販PT製剤²の規格値である µgに基づいて、ブデソニドのdelivered doseが設定されたことを説明した。その上で申請者は、本邦のPT200µg製剤の一吸引量試験及び本剤の吸入

² 米国市販製剤は、臨床試験に使用されたロットのブデソニドの実測値に基づき、本邦及び欧州の市販製剤と比較してdelivered doseが若干高く設定されている。また、本邦及び欧州の市販製剤と吸入器の部品等が若干異なる。なお、米国では2006年7月に添加剤として乳糖水和物を含有し、改良型吸入器を使用したPulmicort Flexhalerが新たに承認されており、当初のPT製剤は現在では販売されていない。

量試験におけるブデソニドの平均吸入量の規格値はそれぞれ■■■■~■■■■ μg 及び■■■■~■■■■ μg であり、規格値幅はほぼ重なっていること、また、ブデソニド 1 日 2 回吸入時の有効性を比較した海外臨床試験成績（試験 SD-004-0210）に基づき、従来型及び改良型のタービュヘイラーは臨床的に置き換え可能であると判断されており、海外 SD-039-0349 試験等³においても本剤と PT（欧州市販製剤 <本邦市販と同一の製剤>）/OT 併用投与時の有効性及び安全性はほぼ同様であることが示されていることから、ブデソニドの delivered dose 140 μg と 160 μg は臨床的にはほぼ同用量とみなせると考える旨を説明した。

機構は、PT 200 μg 製剤のブデソニドの表示投与量（metered dose である 200 μg に基づく）と本剤の表示投与量（delivered dose である 160 μg に基づく）の相違に伴う、両剤切り替え時の用量誤認等による医療過誤を防止するため、対策を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、① 本剤の添付文書において 1 回吸入量の表記が「容器から放出される量」に基づいている旨を記載するとともに、本剤市販開始にあわせ、PT の添付文書にも、1 回吸入量の表記が「容器内で量り取られる量」に基づいている旨を追記する予定であること、② 医療機関向けの資料等において、用量の表記として PT では metered dose、本剤では delivered dose が採用されていることを記載し、あわせて両剤のブデソニドの用量対応表を提示すること、③ 医師向けの資料等において、PT 200 μg 製剤と本剤のブデソニドの delivered dose には若干の差があるが、海外臨床試験において、本剤及び PT/OT を併用した際の臨床的な有効性及び安全性は同様であることが示されている旨を記載することにより、用量表示の誤認による医療過誤、過量・過少投与の防止に努めることを説明した。なお申請者は、本剤と PT の両剤が販売されている国において、現時点までに用量表示の誤認による医療過誤は報告されていないことを併せて説明した。

機構は、本剤と PT は相互に切り替えて使用される機会が多いと想定されることから、両剤のブデソニドの delivered dose は同一とすることが望ましいと考えるが、海外臨床試験（SD-004-0210 試験、SD-039-0349 試験）の成績に基づけば、両剤のブデソニドの delivered dose の規格値の差が臨床的有效性及び安全性に与える影響は大きくないと考えられることから、本剤のブデソニドの delivered dose の規格値は許容できるものと判断した。また、両剤の用量表示方法が異なることについては、開発の経緯上やむを得ないとするが、切り替えに際し両剤のブデソニドの用量関係が誤認されることがないように、医療現場に対して徹底した注意喚起を行う必要があると考える。現時点では、申請者の対応案は妥当なものとするが、製造販売後にも医療現場の状況に十分に留意し、適宜さらなる対策の必要性を考慮する必要があると考える。

（2）本剤の品質について

機構は、製剤の安定性試験においてホルモテロール由来類縁物質の増加が認められていることを踏まえ、当該類縁物質の規格及び試験方法を設定しない妥当性について説明を求めた。

申請者は、30 及び 60 吸入製剤各 3 ロットの長期保存試験 24 カ月におけるホルモテロール由来類縁物質量の増加は、D2537 で最大■■■■%（計 6 ロットの最大値として■■■■%）、peakC で最大■■■■%

³ SD-039-0349 試験においては、中等症以下の気管支喘息患者を対象に本剤 160/4.5 μg 2 吸入 bd、PT 200 μg/OT4.5 μg 併用 2 吸入 bd 又は PT 200 μg 2 吸入 bd を 12 週間投与時の有効性及び安全性の比較検討が行われ、本剤群及び PT/OT 群はそのまま、PT 群は本剤又は PT/OT に変更してさらに 12 週間投与された。また、SD-039-0689 試験においては、中等症～重症の気管支喘息患者を対象に本剤 320/9 μg 2 吸入 bd、PT 400 μg/OT9 μg 併用 2 吸入 bd 又は PT400 μg 2 吸入 bd を 12 週間投与時の有効性及び安全性の比較検討が行われた。

(計 6 ロットの最大値として ■■■%) とわずかであること、ホルモテロール原薬の個々の類縁物質の規格値は 0.5% であるが、当該限度値に近い類縁物質を含有する原薬ロットを使用した製剤で類縁物質が最大 ■■■% 増加した場合でも、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号) に規定される構造決定の必要な閾値及び安全性確認の必要な閾値である 1.0% を下回ることから、規格の設定は不要と考えることを説明した。

機構は回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯蔵方法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、ホルモテロールの抗喘息作用、抗炎症作用、立体異性体及び代謝物の薬理作用、並びにブデソニド/ホルモテロール併用時の抗喘息作用が検討された。また、副次的薬理試験として、骨格筋、血漿カリウム値及び血糖値に及ぼすホルモテロールの作用が検討された。ブデソニド/ホルモテロール併用時の安全性薬理試験は実施されていないが、「安全性薬理試験ガイドライン」(平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号) に従い、ラット及びイヌを用いたブデソニド/ホルモテロール配合薬の単回及び反復吸入投与毒性試験成績に基づいて、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ホルモテロール

① 喘息モデルにおける抗喘息作用

a) モルモットにおけるヒスタミン誘発気管支収縮の抑制作用及び作用持続時間 (4.2.1.1.5)

麻酔モルモット(各群 5~6 例)にホルモテロール、サルメテロール又はサルブタモールのエアロゾルを 15 分間吸入投与したところ、ヒスタミン誘発気管支収縮の指標である気道抵抗値は投与 1 時間後において用量依存的に抑制され、最大抑制作用を示した最低濃度はそれぞれ 0.03、0.1 及び 1 mg/mL であった。また、ホルモテロール 0.03 mg/mL 及びサルメテロール 0.05 mg/mL による抑制作用は投与 5 時間後においても認められたが、サルブタモール 1 mg/mL による抑制作用は投与 1 時間後までであった。

b) イヌにおけるヒスタミン誘発気管支収縮の抑制作用 (4.2.1.1.6)

麻酔イヌ(各群 3~4 例)にホルモテロール(3~100 µg/mL)又はサルメテロール(10~3000 µg/mL)のエアロゾルを、作用が飽和に達するまで 60 分間間隔でヒスタミン誘発前に 100 吸入ずつ累積的に投与したところ、ヒスタミン誘発気管支収縮は用量依存的に抑制され、気道抵抗値の増加に対する ED₅₀ 値はそれぞれ 4 及び 98 µg/mL、動肺コンプライアンスの低下に対する ED₅₀ 値はそれぞれ 10 及び 224 µg/mL であった。なお、ホルモテロールを累積的に 100 µg/mL 吸入投与した 3 例中 2 例で、平均血圧の低下を伴う頻脈が認められた。

② 抗炎症作用

a) スーパーオキシド産生に及ぼす作用 (4.2.1.1.4)

健康ヒト末梢血から単離した好酸球を正常ヒト気管支上皮 (NHBE) 細胞培養系から調製した条件培地で刺激することによって産生されるスーパーオキシドは、ホルモテロール ($0.5 \times 10^{-10} \sim 0.5 \times 10^{-7}$ mol/L) の添加により濃度依存的に抑制された。

b) *In vivo* のモルモット気管における血漿漏出の抑制作用 (4.2.1.1.7)

麻酔モルモット (各群 6~8 例) の気管内にホルモテロール $10^{-9} \sim 10^{-7}$ mol/L (総用量 0.1~10 pmol) 又はサルブタモール $10^{-6} \sim 10^{-4}$ mol/L (総用量 0.1~10 nmol) を 5 分間灌流したところ、ホルモテロール 1 及び 10 pmol、サルブタモール 1 及び 10 nmol により、投与 10 分後におけるブラジキニン誘発血漿漏出は溶媒対照群と比べ有意に抑制された。投与 300 分後においてもホルモテロールの抑制作用は持続していたが、サルブタモールの作用は消失していた。

③ 立体異性体の薬理作用

a) モルモット摘出気管の電気刺激収縮に対する抑制作用 (4.2.1.1.1)

モルモット摘出気管の外側及び内側にホルモテロール(R,R)-体又は(S,S)-体を累積添加したところ、迷走神経刺激による気管収縮は濃度依存的に抑制され、 pEC_{50} ($-\log EC_{50}$) 値 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様) は、外側添加ではそれぞれ 9.89 ± 0.06 及び 6.42 ± 0.14 、内側添加ではそれぞれ 8.65 ± 0.13 及び 5.45 ± 0.15 であった。なお、(S,S)-体が神経刺激反応を増強する徴候は認められなかった。

b) モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対する抑制作用 (4.2.1.1.2)

モルモット摘出気管にホルモテロール(R,R)-体又は(S,S)-体を累積添加したところ、カルバコール 0.1 μ mol/L 誘発収縮は濃度依存的に抑制され、 pEC_{50} 値はそれぞれ 9.89 ± 0.04 及び 6.96 ± 0.02 であった。また、(S,S)-体 10 nmol/L は、(R,R)-体の pEC_{50} 値に影響を及ぼさなかった。

c) モルモット摘出気管のメタコリン誘発収縮に対する抑制作用 (4.2.1.1.3)

モルモット摘出肺にホルモテロールのラセミ体又は(R,R)-体のエアロゾル (10 μ mol/L) を 5 分間通気したところ、メタコリン 0.9 nmol による気管収縮は溶媒対照群と比べ有意に抑制され、メタコリン 1.35 nmol による気管収縮に対しても抑制作用が認められた。通気 20 分後においても明らかな気管収縮抑制作用が認められ、その後徐々に消失した。

一方、(S,S)-体はメタコリンによる気管収縮に対して有意な抑制作用を示さず、メタコリン刺激に対する反応性も増強しなかった。

以上の結果より申請者は、ホルモテロールの気管支拡張作用は主に(R,R)-体によるものであり、(S,S)-体には気管支拡張作用がほとんどなく、(S,S)-体により(R,R)-体の気管支拡張作用が減弱することや気道過敏反応が誘発される可能性もないと考えられると説明している。

④ 代謝物の薬理作用

a) モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対する抑制作用 (4.2.1.1.8)

モルモット摘出気管に、ホルモテロールの O-脱メチル体 (Met 1) 及び脱ホルミル体 (Met 2)

を累積添加したところ、カルバコール $0.1 \mu\text{mol/L}$ 誘発収縮は濃度依存的かつ完全に抑制され、 pEC_{50} 値はそれぞれ 9.59 ± 0.06 及び 7.35 ± 0.10 であった。

申請者は、代謝物 Met 1 は強力な平滑筋弛緩作用を示したが、*in vivo* で生成する Met 1 は微量であるため (4.2.2.4.1、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4)、ホルモテロールの吸入による気管支拡張作用への寄与はないと考えられると説明している。

2) プデソニド/ホルモテロール併用

① ヒト気管支上皮細胞における GM-CSF 及び IL-8 産生の抑制作用

a) プデソニド及びホルモテロールを単独又は同時添加時の GM-CSF 及び IL-8 産生の抑制作用 (4.2.1.1.9)

NHBE 細胞を $\text{TNF-}\alpha$ で刺激した際に誘発される GM-CSF 及び IL-8 産生に対するプデソニド、ホルモテロールの各単独添加時又は同時添加時の抑制作用が検討された。 $\text{TNF-}\alpha$ 誘発 GM-CSF 量は、プデソニド 10^{-8} mol/L 単独添加群では $\text{TNF-}\alpha$ 対照群と比較して約 40%、ホルモテロール $10^{-10} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$ 単独添加群では約 50~55%、プデソニド/ホルモテロール $10^{-8}/10^{-10} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$ 同時添加群では約 75%減少し、同時添加群では各単独添加群と比較しても有意な減少が認められた。 $\text{TNF-}\alpha$ 誘発 IL-8 産生量は、プデソニド 10^{-8} mol/L 単独添加群では $\text{TNF-}\alpha$ 対照群と比較して約 45%減少し、ホルモテロール $10^{-10} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$ 単独添加群では逆に約 35%増加したが、プデソニド/ホルモテロール $10^{-8}/10^{-10} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$ 同時添加群ではプデソニドによる IL-8 産生抑制作用は維持されており、ホルモテロールの影響は認められなかった。また、糖質コルチコイド受容体 (GR) 拮抗薬である RU486 を用いた検討により、ホルモテロールの作用は GR を介するものではないことが示された。

b) プデソニド及びホルモテロールを同時添加時の GM-CSF 産生の抑制作用 (4.2.1.1.10)

NHBE 細胞を $\text{TNF-}\alpha$ で刺激した際に誘発される GM-CSF 産生に対するプデソニド/ホルモテロール同時添加時の抑制作用に両薬の濃度比が及ぼす影響が検討された。用いたプデソニド/ホルモテロールの濃度は $10^{-6}/10^{-6}$ 、 $10^{-8}/2.8 \times 10^{-10}$ 及び $10^{-9}/2.8 \times 10^{-11} \text{ mol/L}$ であり、濃度比は 1 : 1 及び本剤の配合比である 35 : 1 とされた。 10^{-6} mol/L の各単独添加群では、 $\text{TNF-}\alpha$ 誘発 GM-CSF 産生の抑制率は $\text{TNF-}\alpha$ 添加 24~72 時間後で約 80%から約 60%まで経時的に低下したが、 $10^{-6}/10^{-6} \text{ mol/L}$ 同時添加群では $\text{TNF-}\alpha$ 添加 72 時間後まで 90~95%の抑制率が維持された。濃度比 35 : 1 の同時添加群 ($10^{-8}/2.8 \times 10^{-10}$ 及び $10^{-9}/2.8 \times 10^{-11} \text{ mol/L}$) においても、 $10^{-6}/10^{-6} \text{ mol/L}$ 同時添加群と同程度の GM-CSF 産生抑制作用が認められ、その作用は $\text{TNF-}\alpha$ 添加 72 時間後まで持続した。

② 糖質コルチコイド受容体の活性化に及ぼすホルモテロールの作用 (4.2.1.1.11)

NHBE 細胞の培地に、 $10^{-12} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$ のプデソニド、ホルモテロール及びサルメテロールをそれぞれ単独で、又はプデソニド及びホルモテロールを同時に添加したときの GR の活性化に対する作用が検討された。プデソニド単独添加群では、添加 15 分以内に用量依存的な GR 核内移行の促進作用が認められ、この作用は 4 時間持続したが、6 時間後にはプデソニド非添加時のレベルに戻った。ホルモテロール及びサルメテロールの単独添加群では、GR 核内移行の促進作用は認められなかった。また、プデソニド単独添加群では、用量依存的な糖質コルチコイド応答エレメント (GRE) 転写活性の増加及び酢酸ミリスチン酸ホルボール (PMA) 誘発 TPA 応答エレメント (TRE)

転写活性の減少が認められた。ホルモテロール単独添加群では、GRE 転写活性の増加は認められなかったが、PMA 誘発 TRE 転写活性及び TNF α 誘発 GM-CSF 産生の減少が認められた。ブデソニドとホルモテロールを同時添加したとき、ブデソニドによる GR 活性化及び GR 核内移行促進作用に対するホルモテロールの影響は認められなかった。siRNA により GR 発現を抑制したところ、ブデソニドの抗炎症作用は遮断されたが、ホルモテロールの抗炎症作用に対する影響は認められなかった。

③ ラットアレルギーモデルにおける気管支収縮及び肺浮腫の抑制作用

a) ブデソニド及びホルモテロールを単独又は併用投与時の抑制作用 (4.2.1.1.12)

卵白アルブミン (OA) により能動感作した雄性ラット (各群 4~10 例) を用いて、メタコリン誘発肺浮腫及び気道炎症に対するブデソニド、ホルモテロールの各単独投与時又は併用投与時の作用が検討された。被検薬の投与量は、試験 A ではブデソニド 3 $\mu\text{g/kg}$ 、ホルモテロール 0.086 $\mu\text{g/kg}$ 、並びにブデソニド/ホルモテロール併用 1/0.03、3/0.086 及び 10/0.29 $\mu\text{g/kg}$ 、試験 B ではブデソニド 10、30 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ 、ホルモテロール 0.29、0.86 及び 2.86 $\mu\text{g/kg}$ 、並びに併用 10/0.29、30/0.86 及び 100/2.86 $\mu\text{g/kg}$ とされた。試験開始 0 及び 7 日目にラットを OA 感作後、14~21 日目に被検薬が 1 日 1 回連日気管内投与され、14 及び 21 日目には被検薬投与 2 時間後に抗原曝露が行われた。最終抗原曝露 24 時間後にメタコリン刺激が加えられ、肺重量、摘出肺ガス容積 (ELGV)、肺胞洗浄液 (BALF) 中の総白血球数及び IL-1 β 濃度が測定された。

肺重量は、3/0.086 及び 30/0.86 $\mu\text{g/kg}$ 併用群において同用量のブデソニド単独群と比較して有意な低値を示し、30/0.86 及び 100/2.86 $\mu\text{g/kg}$ 併用群においては同用量のホルモテロール単独群と比較して有意な低値を示した。溶媒対照群との比較では、ブデソニド単独群、併用群ではいずれの用量でも有意差が認められ、ホルモテロール単独群では 0.29 $\mu\text{g/kg}$ 及び 2.86 $\mu\text{g/kg}$ を除き有意差が認められた。

摘出肺ガス容積 (ELGV) は、30/0.86 $\mu\text{g/kg}$ 併用群のみで同用量の各単独群と比較して有意な減少が認められた。溶媒対照群との比較では、併用群の 3/0.086、10/0.29 (試験 A)、30/0.86 及び 100/2.86 $\mu\text{g/kg}$ で有意差が認められ、各単独群の低用量では有意差はなく、ブデソニド 100 $\mu\text{g/kg}$ 、ホルモテロール 2.86 $\mu\text{g/kg}$ のみで有意差が認められた。

BALF 中の総白血球数は、3/0.086 及び 100/2.86 $\mu\text{g/kg}$ 併用群で、同用量のブデソニド単独群と比較して有意な減少が認められ、100/2.86 $\mu\text{g/kg}$ 併用群については同用量のホルモテロール単独群と比較しても有意な減少が認められた。また、BALF 中 IL-1 β 濃度は、30/0.86 及び 100/2.86 $\mu\text{g/kg}$ 併用群で、同用量のブデソニド単独群と比較して有意な減少が認められた。溶媒対照群と各投与群との比較では、白血球数及び IL-1 β 濃度のいずれにおいても用量間で一定の傾向は認められなかった。

b) 固定用量又は調整用量のブデソニド/ホルモテロール併用による気管支収縮及び肺浮腫の抑制作用 (4.2.1.1.13)

OA により能動感作した雄性ラット (各群 12 例) を用いて、ブデソニド、ホルモテロールのいずれかの用量を抗原曝露時に調整することによる、両薬併用時の気道収縮及び肺浮腫抑制作用への影響が検討された。試験開始 0 及び 7 日目にラットを OA 感作後、13~21 日目に被検薬が 1 日 1 回連日気管内投与され、14 及び 21 日目には被検薬投与 30 分前に抗原曝露が行われた。被検薬

投与群として、ブデソニド/ホルモテロール 1/0.028 µg/kg を連日投与する群(低用量固定群)、10/0.28 µg/kg を連日投与する群(高用量固定群)、低用量(1/0.028 µg/kg)を基本とした上で、14、21日の抗原曝露後の投与量を両薬ともに増量し 10/0.28 µg/kg とする群(BH/FH 群)、ホルモテロールのみ増量し 1/0.28 µg/kg とする群(BL/FH 群)、ブデソニドのみ増量し 10/0.028 µg/kg とする群(BH/FL 群)、抗原曝露前後(13及び14日、20及び21日)の投与量を両薬ともに増量する群(BH/FH2 群)、ホルモテロールのみ増量する群(BL/FH2 群)が設定された。最終抗原曝露 24 時間後にメタコリン刺激が加えられ、肺重量、摘出肺ガス容積(ELGV)、肺胞洗浄液(BALF)中の総白血球数が測定された。

BH/FH 群は、低用量固定群、BL/FH 群及び BH/FL 群と比較して OA 誘発 ELGV 増加を有意に抑制したが、高用量固定群又は BH/FH2 群との比較では有意差は認められなかった。また、BH/FH 群は、低用量固定群、BL/FH 群、BH/FL 群及び BL/FH2 群と比較して OA 誘発肺重量増加を有意に抑制したが、高用量固定群又は BH/FH2 群との比較では有意差は認められなかった。BALF 中の白血球数増加は、いずれの投与群間でも有意差は認められなかった。

以上より申請者は、BH/FH 群において、抗原曝露時に低用量を投与した群と比較して ELGV 及び肺重量の増加が有意に抑制されたこと、また、総投与量の 3.3 倍に相当する用量を投与した高用量固定群と比較して、ELGV、肺重量及び BALF 中白血球数の増加が同程度以上に抑制されたことから、抗原曝露時に両薬を増量する投与方法は、気道の過敏反応及び炎症の抑制に有効であることが示唆されたと説明している。また、本試験において、喘息の症状に応じて本剤の用量を調整した投与法(1~4 吸入)により、一定の高用量(2 吸入)を投与した場合と同程度の有効性が示され、総投与量を抑えた喘息管理が可能であることが示唆された臨床試験成績(Buhl R et al. *Curr Med Res Opin* 20: 1209-1220, 2004)と一致する結果が得られたと説明している。

④ 気管支拡張作用と耐性発現 (4.2.1.1.14)

ホルモテロールに対する耐性の発現がブデソニドにより抑制できるか検討するため、雄性モルモットにブデソニド 4.5 mg/kg 及びホルモテロール 75 µg/kg をそれぞれ単独又は併用して 1 日 2 回 6 日間反復吸入投与後に摘出した肺及び気管を用いて、*ex vivo*におけるホルモテロールのカルバコール誘発気管収縮抑制作用、並びに肺組織の β 受容体密度 (B_{max}) が検討された。

乳糖が前投与された対照群において、カルバコール 0.1 µmol/L 誘発収縮はホルモテロールの累積添加により濃度依存的かつ完全に抑制され、 EC_{50} 値は 0.3 nmol/L であった。ホルモテロール単独の前投与により、濃度反応曲線は高濃度方向に 6 倍シフトしたが、最大反応に変化は認められず、ホルモテロールの前投与による反応性の低下に対して、ブデソニドの併用前投与は影響を及ぼさなかった。また、ブデソニド単独の前投与はホルモテロールの気管収縮抑制作用に影響を及ぼさなかった。

カルバコール濃度を 1 µmol/L とし、気管収縮を増強しても、対照群の気管収縮はホルモテロールの累積添加によりほぼ完全に抑制され、 EC_{50} 値は 1.6 nmol/L であった。この条件では、ホルモテロール単独の前投与により、濃度反応曲線は高濃度方向に 3 倍シフトし、最大抑制作用は約 10% 低下した。なお、ブデソニドの前投与はホルモテロールの気管収縮抑制作用に影響を及ぼさなかった。

肺組織の B_{max} は、ホルモテロール単独前投与及びブデソニド/ホルモテロール併用前投与により、対照群と比較して約 35%減少し、ホルモテロールによる受容体数の減少は、ブデソニドを併用し

た場合でも阻害されなかった。また、ブデソニド単独の前投与による $B_{\max}$ への影響は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) ホルモテロール

① 骨格筋に及ぼす作用 (4.2.1.1.2)

モルモット摘出ヒラメ筋にホルモテロール(R,R)-体を累積添加したところ、ヒラメ筋における軽度のテタニー性収縮は濃度依存的に抑制され、 pEC_{50} 値は 9.26 ± 0.08 であった。

② 血漿カリウム値及び血糖値に及ぼす作用 (4.2.1.2.1)

イヌ(各群雌雄各1例)に、ホルモテロール(0.63及び2.8 $\mu\text{g/kg/日}$)を乳糖添加乾燥粉末として4日間反復吸入投与したとき、ホルモテロールの血漿中濃度は、吸入投与10分以内に最高に達した後、6~24時間で消失し、この血漿中濃度変化に対応して用量依存的な頻脈、高血糖及び血漿カリウム値低下が認められた。投与開始日の $C_{\max}$ は、0.63及び2.8 $\mu\text{g/kg/日}$ 投与群でそれぞれ0.21~0.22及び0.62~0.83 nmol/Lであった。心拍数は最大で221回/分まで増加、血糖値は最大で10.1 mmol/Lまで上昇、血漿カリウム値は最大で1.6 mmol/L低下した。なお、低カリウム血症を示す明らかな一般状態及び心不全の徴候は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、ブデソニドとホルモテロールの併用により相乗効果が期待される薬理作用について公表文献等も踏まえて説明するとともに、臨床用量でも期待し得る作用であるのか考察するよう求めた。

申請者は、気道炎症に関連して、①ヒト肺線維芽細胞における VCAM-1 の up-regulation (ブデソニド/ホルモテロールの抑制作用発現濃度又は用量<以下同様>、 $10^{-10}/10^{-10}$ mol/L) <Spoelstra FM et al. *Thorax* 57: 237-241, 2002>、②ヒト好酸球におけるスーパーオキシド産生抑制 ($10^{-10}/10^{-9}$ mol/L) <Miller-Larsson A et al. *Eur Respir J* 18: 48s, 2001>、③ラットの Sephadex 誘発炎症性肺浮腫 (4.3/0.126 $\mu\text{g/kg}$) <Lindahl M et al. *Eur Respir J* 20: 387s, 2002>、④ラットアレルギーモデルにおける肺浮腫 (10/0.29 $\mu\text{g/kg}$) <4.2.1.1.12>、気道リモデリングに関連して、⑤培養ヒト肺線維芽細胞におけるプロテオグリカン産生 ($10^{-8}/10^{-10}$ mol/L) <Todorova L et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34: 92-100, 2006>、気道収縮に関連して、⑥ラットアレルギーモデルにおけるメタコリン誘発気道収縮 (10/0.29 $\mu\text{g/kg}$) <4.2.1.1.12>に対する、ブデソニド/ホルモテロール併用による相乗的な抑制作用が認められていること、①~③及び⑤については、薬理作用の発現濃度又は用量は、両薬が臨床効果を示す際の気道における濃度の推定値(ブデソニド/ホルモテロール: $10^{-8}/10^{-10} \sim 10^{-6}$ mol/L) <Korn SH et al. *Eur Respir J* 17: 1070-1077, 2001>又は本剤の予定する一回用量 (160/4.5 μg) を患者体重 60 kg として換算した値 (2.7/0.075 $\mu\text{g/kg}$) とほぼ同程度又は低かったことから、臨床用量でも相乗効果が期待できると考える旨を説明した。また、その他、メタコリン誘発気道収縮 (3/0.08 $\mu\text{g/kg}$)、気道炎症に関連する NHBE 細胞における GM-CSF 産生 ($10^{-8}/10^{-10}$ mol/L、 $10^{-9}/2.8 \times 10^{-11}$ mol/L) <4.2.1.1.9、4.2.1.1.10>、リモデリングに関連するヒト気管支平滑筋細胞増殖 ($10^{-10}/10^{-12}$ mol/L) <Roth M et al. *Lancet* 360:1293-1299, 2002>等においても、臨床用量付近でブデソニド/ホルモテロール併用により各単独時よりも強力な抑制作用が認められており、気道収縮、気道炎症及びリモデリングの各病

態に対して、併用により各単独投与時に比べ大きなベネフィットが得られると考える旨を説明した。

機構は、糖質コルチコイドと β_2 刺激薬による相乗作用の機序の 1 つとして、 β_2 刺激薬が GR の核内移行を促進させることが提唱されているのに対し、初代培養 NHBE 細胞を用いた検討ではホルモテロール添加により GR の核内移行の促進が認められなかったことについて考察を求めた。

申請者は、ホルモテロールを含む β_2 刺激薬は、初代培養のヒト肺線維芽細胞、気管支平滑筋細胞及び血管平滑筋細胞等において、GR を核内に移行させ、DNA 上の GRE に結合させることが示されており、 β_2 刺激薬による GR 活性化の機序として、 β_2 刺激薬により活性化されたプロテインキナーゼ A (PKA) による GR のリン酸化状態の変化が、糖質コルチコイドと GR との結合を促進し、GR を活性化して NF- κ B との結合を促進すること (Doucas V et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 11893-11898, 2000) 等が提唱されていることを説明した。その上で申請者は、NHBE 細胞を用いた試験では、ホルモテロールは GM-CSF 産生を抑制したが、この抑制は、siRNA により GR mRNA の大部分をノックアウトした場合にも持続し、GR 拮抗薬 RU486 によっても阻害されず、NHBE 細胞におけるホルモテロールの抗炎症作用は GR 活性化によるものではないと考えられること、また、NHBE 細胞においてホルモテロール及びサルメテロールはブデソニドによる GR の核内移行及び GR 活性化に影響を及ぼさなかったため、前述のような GR のリン酸化状態に影響を及ぼすとの機序は考え難いこと、一方、 β_2 刺激薬は転写因子 cAMP 応答エレメント結合タンパク (CREB) を活性化し、CREB は GR と同様に炎症促進性の転写因子である NF- κ B 及び AP-1 と相互作用する、又はそれらのシグナル伝達を阻害することにより抗炎症作用を示すという機序が報告されており (Barnes PJ. *Eur Respir J* 19: 182-191, 2002)、実際に、ホルモテロールによる TNF α 誘発 GM-CSF 産生抑制作用は PKA インヒビターにより阻止されることが示されていること (Lovén J et al. *Eur Respir J* 30: 848-856, 2007) を踏まえると、CREB の活性化が気管支上皮細胞における β_2 刺激薬の抗炎症作用の発現機序の 1 つと推察されることを説明し、GR シグナル伝達に及ぼす β_2 刺激薬の作用には、細胞の種類によって異なる機序が関与すると考えられる旨を説明した。

機構は、ブデソニドとホルモテロールの併用による相乗作用の機序等の詳細は明確になっていないものの、提出された薬理試験成績及び公表文献等により得られている知見を踏まえれば、ブデソニド/ホルモテロール配合の薬理学的な意義は認められるものと考ええる。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請において、ブデソニド、ホルモテロール及び両成分配合薬の非臨床薬物動態試験成績が提出された。ブデソニドの薬物動態は PT 等の承認申請時に評価されていること、ホルモテロールは日本薬局方収載品であり、国内では経口剤として臨床使用されていることから、本項では、吸入剤の開発にあたり、追加実施されたホルモテロールの非臨床薬物動態、配合薬の吸入投与によるトキシコキネティクスについて記述する。

吸入投与においては、ホルモテロール又は配合薬の乾燥粉末が投与された。血漿中ブデソニドは、高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS、定量下限：0.025 nmol/L)、血漿中ホルモテロールは LC-MS/MS 及び液体クロマトグラフィー-電気化学検出 (定量下限：0.005 ~ 0.50 nmol/L)、放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。