

(1) 吸収 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.3、4.2.3.2.2~4.2.3.2.4、4.2.3.4.1.2、4.2.3.2.7~8)

1) ホルモテロール (4.2.2.2.1、4.2.2.4.3、4.2.3.2.2~4.2.3.2.4、4.2.3.4.1.2)

雄性マウス(30例)における³H-標識体 100 µg/kg 単回投与時のホルモテロールの消失半減期は、静脈内投与 6.2~7.1 時間、経口投与 5.7~6.4 時間、気管内投与 7.5~9 時間であり、バイオアベイラビリティ (BA) は経口投与 15~16%、気管内投与 52~61%であった。

雄性ラット (24 例) における³H-標識体 50 µg/kg 単回静脈内投与時のホルモテロールの消失半減期は 1.4~1.7 時間、全身クリアランスは 3.4~4.4 L/h/kg、分布容積は 7.1~10.4 L/kg であり、³H-標識体 50 µg/kg 単回気管内投与時の t_{max} は最初の測定時点 (5 分)、消失半減期は 1.1 時間、BA は 122%であった。雌雄ラット (各 16 例) にホルモテロール (乾燥粉末) 26、128 及び 852 µg/kg/日 (平均実投与量、以下、乾燥粉末については同様) を 6 カ月間反復吸入投与したとき、 t_{max} は最初の測定時点 (15 分)、消失半減期は約 2 時間であり、 C_{max} は、雄でそれぞれ 2.0、7.0 及び 28.0 nmol/L (各時点 1 例の値より算出、以下同様)、雌で 1.6、7.0 及び 23.2 nmol/L、 AUC_{0-5h} は雄でそれぞれ 4.11、16.2 及び 51.9 nmol·h/L、雌で 3.46、12.4 及び 38.1 nmol·h/L であった。3 カ月間又は 24 カ月間反復吸入投与した毒性試験においても t_{max} は最初の測定時点 (0.25 時間又は 0.5 時間) であった。

雌雄イヌ (各 3 例) にホルモテロール (乾燥粉末) 0.51、2.8 及び 15 µg/kg/日を 22 日間反復吸入投与したとき、0.51 µg/kg/日群の血漿中濃度は、ほぼすべての測定時点で定量下限 (0.15 nmol/L) 未満であった。2.8 及び 15 µg/kg/日群の C_{max} は、雄でそれぞれ 0.81 ± 0.19 及び 5.83 ± 0.91 nmol/L (平均値±標準偏差、以下同様)、雌で 0.60 ± 0.21 及び 4.50 ± 1.35 nmol/L、 AUC_{0-4h} は雄でそれぞれ 1.07 (2 例の平均) 及び 8.43 ± 0.37 nmo·h/L、雌で 1.10 ± 0.17 及び 7.23 ± 1.46 nmol·h/L であった。

2) プデソニド/ホルモテロール配合薬 (4.2.3.2.7~8)

雌雄ラット (各 36 例) にプデソニド、ホルモテロール単独又は両成分配合薬 (乾燥粉末) を 3 カ月間反復吸入投与したとき、プデソニドの C_{max} は 47.7、23.6 及び 43.7 nmol/L (プデソニド 73 µg/kg/日、プデソニド/ホルモテロール 11/0.61 及び同 51/2.7 µg/kg/日、各時点雌雄別 3 例のプール試料の平均値、以下同様)、 AUC_{0-24h} は 40.2、21.8 及び 37.6 nmol·h/L、ホルモテロールの C_{max} は 1120、776 及び 1240 pmol/L (ホルモテロール 2.3 µg/kg/日、プデソニド/ホルモテロール 11/0.61 及び同 51/2.7 µg/kg/日、各時点雌雄別 3 例のプール試料の平均値、以下同様)、 AUC_{0-24h} は 1350、886 及び 1640 pmol·h/L であった。

雌雄イヌ (各 18 例) にプデソニド、ホルモテロール単独又は両成分配合薬 (乾燥粉末) を 3 カ月間反復吸入投与したとき、プデソニドの C_{max} は 7.72、0.59、1.82 及び 10.3 nmol/L (プデソニド 48 µg/kg/日、プデソニド/ホルモテロール 2.0/0.11、同 9.8/0.51 及び同 50/2.7 µg/kg/日、各時点雌雄別 3 例のプール試料の平均値、以下同様)、 AUC_{0-24h} は 15.4、1.57、4.31 及び 11.8 nmol·h/L、ホルモテロールの C_{max} は 265、13.8、50.4 及び 272 pmol/L (ホルモテロール 2.7 µg/kg/日、プデソニド/ホルモテロール 2.0/0.11、同 9.8/0.51 及び同 50/2.7 µg/kg/日、各時点雌雄別 3 例のプール試料の平均値、以下同様)、 AUC_{0-24h} は 996、109、366 及び 1120 pmol·h/L であった。

以上より、両動物種ともに両成分の吸収は速やかであり、併用投与時にも単独投与と比較して各薬物の薬物動態は同様であると申請者は説明した。

(2) ホルモテロールの分布 (4.2.2.2.1、4.2.2.3.1~3)

雄性ラット（各時点 3 例）への ^3H -標識体 $50\text{ }\mu\text{g/kg}$ 気管内投与 5 分後の放射能は、肺及び気管で最も高く、甲状腺、心臓、下垂体及び腎臓でも高い値であった。肺及び気管中放射能は時間経過とともに低下、他の組織への広範な放射能の分布が認められたが、中枢神経系では低い値であった。

有色雄性ラット（6 例）への ^3H -標識体 $2\text{ }\mu\text{mol/kg}$ (0.8mg/kg) 単回静脈内投与 5 分後には、 3.9 nmol/g 以上の放射能が下垂体、松果体、脈絡叢、副腎、網膜色素上皮、腎臓、尿、胆汁及び消化管内容物で検出された。組織中放射能は経時的に低下したが、メラニン含有組織及び副腎髄質では投与 2 日後にも高い放射能が認められた。気管内投与時（6 例）には、投与 4 時間まで投与部位（気管、肺）に高い放射能が認められたが、他の組織への放射能の分布は静脈内投与時と同様であった。経口投与時（8 例）には、排泄器官以外の組織中放射能は低く、メラニン含有組織及び副腎髄質においても放射能の残留傾向は認められなかった。

妊娠ラット（5 例）に ^3H -標識体 $2\text{ }\mu\text{mol/kg}$ (0.8mg/kg) を静脈内投与したとき、胎児では、眼球のメラニン層に比較的高い放射能が認められたが、その他の組織中放射能は低い値であった。

^3H -標識体 (^3H -R,R 又は ^3H -S,S を含むラセミ体) 0.5 nmol をモルモット摘出肺に灌流下で投与したとき、灌流開始後 80~120 分の肺組織/還流液中放射能濃度比は、静脈内投与で(R,R)体 16 及び(S,S)体 11、気管内投与で同 26 及び 17 であった。

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおけるホルモテロール（10、100 及び 500 nmol/L ）の血漿蛋白非結合率は 42~58%でありエナンチオマー間及び動物種間で明らかな差は認められなかった。

（3）ホルモテロールの代謝（4.2.2.4.1~4）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いた(R,R)-ホルモテロール（濃度 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）及び ^3H -標識体（濃度 0.01 及び $1.0\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）の *in vitro* 代謝、マウスにおける ^3H -標識体 0.1mg/kg の静脈内、気管内及び経口投与時の尿中代謝物、ラットにおける同 $50\text{ }\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与時の尿中代謝物、気管内投与時の血漿、尿及び組織中代謝物の検討より、動物及びヒトにおけるホルモテロールの推定代謝経路は図 1 であると申請者は説明した。

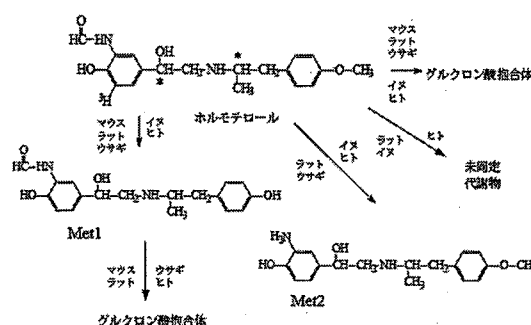


図 1 動物及びヒトにおける(R,R)-及び(S,S)-ホルモテロールの推定代謝経路

ホルモテロールはグルクロン酸抱合及び O-脱メチル化を受けた後グルクロン酸抱合を受け、イヌ及びヒト、高濃度ではラット及びウサギで脱ホルミル体が認められ、イヌ及びヒトでは極性の低い代謝物が複数認められた。両エナンチオマーの代謝パターンは類似していたが代謝物の生成量には動物種で違いが認められた。

^3H -標識体 0.5 nmol をモルモット摘出肺に灌流下で静脈内又は気管内投与したとき、肺組織及び還流液中に代謝物は認められなかった。

（4）ホルモテロールの排泄（4.2.2.2.1、4.2.2.4.3、4.2.3.5.1.1）

雄性マウス（各 15 例）への ^3H -標識体 (^3H -R,R 又は ^3H -S,S を含むラセミ体) $100\text{ }\mu\text{g/kg}$ 投与において、糞中放射能は、静脈内投与で (R,R)-体 17%及び(S,S)-体 20% ((R,R)-体及び(S,S)-体の順、

投与後 168 時間までの回収率、以下同様)、気管内投与で 15%及び 14%、経口投与で 20%及び 25%であり、尿中放射能は、静脈内投与で 76%及び 74%、気管内投与で 81%及び 83%、経口投与で 79%及び 74%であった。静脈内投与時の未変化体の尿中排泄率に基づき算出した気管内投与時及び経口投与時の BA は、(R,R)-体でそれぞれ 51.8%及び 15.3%、(S,S)-体でそれぞれ 61.3%及び 15.6%であった。

雄性ラット（各 3 例）への ^3H -標識体 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 気管内又は静脈内投与において、投与放射能の大部分は投与後 24 時間までに排泄され、168 時間までに約 30%が尿中、約 50～60%が糞中に回収された。

授乳中ラット（16 例）に 15 mg/kg を反復経口投与時の乳汁中に未変化体が認められ、乳児における血漿中濃度は、母獣血漿中濃度の 1～4%であった。

（5）ホルモテロールの薬物動態学的相互作用（5.3.2.2.1）

ヒト肝ミクロソームにおいて、両エナンチオマーの O-脱メチル化に関与する CYP 分子種は CYP2D6、CYP2C8、9 及び 19 であり、(R,R)-ホルモテロールの代謝には CYP2D6 が最も関与した。(S,S)-ホルモテロールの代謝に関与する分子種は特定されなかったが、O-脱メチル化体の生成はケトコナゾールにより最も強く阻害された。ホルモテロールは、CYP2D6 が関与する代謝を 100 μM で阻害したが、CYP1A2、2A6、2E1 及び 3A の反応に対する阻害率は小さかった。

ホルモテロールの臨床用量での血漿中濃度（0.2～0.3 nM ）を踏まえると、他剤との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと申請者は説明している。

なお申請者は、配合薬の吸入投与による分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用は、両成分の代謝や排泄経路が異なることから検討しなかった旨を説明した。

＜審査の概略＞

（1）配合薬投与時の薬物動態について

機構は、配合薬投与時の分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用が検討されていないことについて、① 配合薬投与時に各成分の分布パターンが変化する可能性、② ブデソニドがホルモテロールの代謝酵素を阻害する可能性、③ ホルモテロールの排泄における種差についても検討した上で、両成分が相互に影響を及ぼさないと判断した妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、① 分布パターンが変化する可能性については、ラット及びイヌにおける配合薬のトキシコキネティックス試験成績、及び健康被験者を対象とした各成分単独又は併用投与試験（SD-039-0722）において薬物動態学的な相互作用は生じなかったことから、配合薬投与時にも両成分の分布パターンが変化することはないと考えること、② ブデソニドによるホルモテロールの代謝阻害の可能性については、ブデソニドは、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験においてホルモテロールの O-脱メチル体生成を 0.1 μM で阻害しなかったことから、臨床用量（ C_{max} ：2～10 nM ）でホルモテロールの代謝を阻害する可能性はないと考えられ、実施した臨床試験においても薬物動態学的相互作用は認められなかったこと（SD-039-0722）、③ 排泄における種差については、ホルモテロール標識体投与時の放射能の主排泄経路には種差（ラット及びイヌ：糞中、マウス：尿中）が認められたが、主代謝物はいずれもグルクロン酸抱合体であり、ブデソニドの主代謝物（水酸化体）はラット及びイヌ共に糞中に排泄され、また、配合薬の 3 カ月間反復吸入

投与試験では各成分の消失挙動は単独投与時と比較して変化しなかったことから、両成分を併用した場合にも排泄過程が影響を受けることはないと考えを説明した。

機構は、両成分の代謝及び排泄プロファイル、毒性試験でのトキシコキネティクスデータ、健康被験者を対象とした単独及び併用投与試験の成績（SD-039-0722）の詳細を確認したうえで、申請用量における両成分の血漿中濃度は低いこと及び国内外既承認単剤の安全性情報を踏まえ、配合薬投与時の分布、代謝、排泄各試験を実施しなかったことに対する申請者の説明を了承した。

（２）組織分布について

機構は、①反復気管内投与時のホルモテロールの蓄積性、及び②メラニン含有組織における安全性について、毒性及び臨床試験成績、並びに市販後の安全性情報等に基づき説明するよう求めた。

申請者は、①反復気管内投与時の蓄積性については、単回気管内投与と単回経口投与において³H-ホルモテロール 50 µg/kg の血漿中放射能濃度は同様に推移したことから、反復経口投与時のデータに基づき蓄積性の考察を行ったところ、21 日間反復経口投与時の血漿中放射能が最高濃度に達する時間及び消失速度は単回投与時と同様であったこと、組織中放射能濃度は反復投与 14 日目以後は一定の濃度に達したこと、放射能の消失速度は大部分の組織で単回投与時と同様であったことから、反復気管内投与時にも著しい蓄積性は認められないと考えること、②メラニン含有組織における安全性については、ラットへの 6 カ月反復吸入及びイヌへの最長 12 カ月の反復経口投与毒性試験において、眼科学及び病理組織学的検査で異常所見は認められなかったこと、ホルモテロール投与時に脱毛は認められなかったこと、イヌでは粘膜や皮膚の充血が用量依存的にみられたが、病理組織学的検査では皮膚に異常所見はなく、充血はβ₂刺激薬の血管拡張作用によると考えること、国内臨床試験では眼に関連する有害事象はいずれも軽度で因果関係は否定され、毛根に関連する有害事象の報告はなく、因果関係有と判定された皮膚及び皮下組織障害の事象は後期第Ⅱ相試験の軽度なそう痒症 1 件のみであったこと、海外市販後データにおいて、メラニンへの結合に起因する重篤な眼及び皮膚障害等は報告されていないことを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の反復吸入投与により特定の組織でホルモテロールの蓄積が大きく増加する可能性、及びメラニン親和性に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

ブデソニドの毒性試験成績については、PT等の承認申請時に既に審査済みである。ホルモテロールの毒性試験としては、吸入又は経口投与等により実施された単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び局所刺激性試験の成績が提出された。また、配合薬を用いた毒性試験として、単回吸入投与毒性試験、3カ月間反復吸入投与試験の各試験成績も提出された。ホルモテロールについては経口剤が臨床使用され、毒性について既に一定の知見が得られていることから、本項では、主に吸入投与により実施されたホルモテロール及び配合薬の毒性試験について記述する。

（１）単回投与毒性試験

1) ホルモテロール

① マウス及びラットの吸入投与毒性試験 (4.2.3.1.1~4)

雌雄マウスにホルモテロール（微細化乾燥粉末）36、100及び276mg/kg、雌雄ラットにホルモテロール（微細化乾燥粉末）40、88及び199mg/kgを単回吸入投与したとき、マウスにおけるLD₅₀値は276 mg/kg (0.66 mmol/kg) 超、ラットにおけるLD₅₀値は40~199mg/kg (0.1~0.48 mmol/kg) であった。一般状態の変化として用量依存的に、振戦、呼吸数減少、腹式呼吸、呼吸困難、自発運動低下、流涎及び色素涙が認められた。ラット単回吸入投与試験では、心電図の変化（頻脈、QRS間隔延長、ST-T変化、頻繁な異所性拍動及び房室ブロック）及び不整脈が認められ、また、重篤な一般状態の変化がみられた動物の剖検及び病理組織学的検査において、β刺激薬の大量投与時に通常みられる壊死や線維性瘢痕 (Magnusson G et al. *Cardiology* 58: 174-180, 1973, Knufman NMJ et al. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 57: 15-32, 1987) のような心筋に対する病変が認められた。

② イヌ5日間反復吸入用量設定試験 (4.2.3.1.5)

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は行われていないため、イヌ5日間反復吸入用量設定試験 (4.2.3.1.5) が非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験として採用された。雄雌イヌにホルモテロール（乳糖添加乾燥粉末）0.51、2.9 及び15 µg/kg/日 (1.2、6.9及び36 nmol/kg/日) が5日間反復吸入投与された。一般状態の変化として用量依存的な頻脈が認められたが、β₂刺激薬の作用によるものと判断された。病理組織学的変化として15 µg/kg/日群に軽度から中等度の心筋壊死/線維化が認められ、本試験における無毒性量は2.9 µg/kg/日と判断された。

2) プデソニド/ホルモテロール配合薬

① ラット単回吸入投与毒性試験 (4.2.3.1.6)

雌雄ラットにプデソニド/ホルモテロール（微細化乾燥粉末）97/3mg/kg (225/7 µmol/kg) が単回吸入投与された。試験期間中死亡は認められなかった。瘦化及び観察期間のほぼ全般にわたる低体重、呼吸数の一時的増加、投与後一過性の自発運動の軽度な低下が認められ、病理学的検査では、胸腺、脾及び副腎の臓器重量の低下が認められたが、これらはいずれも糖質コルチコイド又はβ₂刺激薬の作用に関連するものと判断された。

② イヌ単回吸入投与毒性試験 (4.2.3.1.7)

雌雄イヌに、プデソニド/ホルモテロール（微細化乾燥粉末）737/22 µg/kg (1700/50 nmol/kg) が単回吸入投与された。試験期間中死亡は認められなかった。一般状態の変化として、粘膜及び皮膚の充血、心室性頻脈を含む心拍数の増加等の心血管系への一時的な影響が認められ、病理学的変化としてリンパ球数、好酸球数の低下、血漿中カリウム値の増加等が認められたが、いずれも可逆的であり、糖質コルチコイド又はβ₂刺激薬の作用に関連するものと判断された。

以上より申請者は、プデソニド/ホルモテロールをラット及びイヌに高用量で単回吸入投与したときに認められた変化は、プデソニド又はホルモテロール単独投与時の変化と同じであり、配合による毒性の増強や新たな毒性の発現は認められない旨を説明した。

(2) 反復投与毒性試験

1) ホルモテロール

① ラット3カ月間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄ラットにホルモテロール（乳糖添加乾燥粉末）0.082、0.26及び0.87 mg/kg/日（0.19、0.62及び2.1 $\mu\text{mol/kg/日}$ ）が3カ月間反復吸入投与された。0.87 mg/kg/日群の雌において、有意な体重増加が認められた。全本薬投与群で心拍数の増加が認められたが正常洞律動であった。また、本薬投与群の雌全例で心臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。無毒性量は0.87 mg/kg/日と判断された。

② ラット6カ月間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

雌雄ラットにホルモテロール（乳糖添加乾燥粉末）0.026、0.128及び0.852 mg/kg/日（0.06、0.38及び2.0 $\mu\text{mol/kg/日}$ ）が6カ月間反復吸入投与された。試験期間中に7例（血液サンプリング時の麻酔による死亡4例、呼吸困難による安楽死1例<0.128 mg/kg/日群>、他2例<0.026及び0.852 mg/kg/日群>）が死亡した。0.852 mg/kg/日群の雌において、有意な体重増加率の上昇、0.128 mg/kg/日群以上で摂餌量の軽度増加が認められた。心電図検査を実施した本薬投与群全例で頻脈が認められたが正常洞律動であった。本薬投与群で心臓の絶対重量及び相対重量の軽度の増加が認められ、病理組織学的検査において、0.128mg/kg/日群以上で少数例に軽微から軽度の心筋の線維化が認められた。無毒性量は心臓への影響が認められない0.026 mg/kg/日と判断された。

③ イヌ1カ月間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

雄雌イヌにホルモテロール（乳糖添加乾燥粉末）0.51、2.8及び15 $\mu\text{g/kg/日}$ （1.2、6.7及び36 nmol/kg/日）が1カ月間反復吸入投与された。2.8 $\mu\text{g/kg/日}$ 群以上で軽度の体重増加傾向が認められた。一般状態の変化として、用量依存的な頻脈、粘膜及び腹部皮膚の充血が認められたが、 β_2 刺激薬の作用に関連するものと考えられた。心電図検査において15 $\mu\text{g/kg/日}$ 群の3/6例で投与初日に心室性不整脈が認められたが、投与6及び21日には認められなかった。病理組織学的検査では、15 $\mu\text{g/kg/日}$ 群において β_2 刺激薬の作用に関連するものと考えられる心臓の限局性あるいは多巣性の線維化が乳頭筋に認められた（Petruska JM et al. *Fundam Appl Toxicol* 40: 52-62, 1997）。無毒性量は2.8 $\mu\text{g/kg/日}$ と判断された。

④ イヌ12カ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

雄雌イヌにホルモテロール 0.72、8.6及び92 $\mu\text{g/kg/日}$ （1.7、20及び219 nmol/kg/日）が12カ月間反復経口投与された。一般状態の変化として、全本薬投与群で投与約3カ月後から爪ケラチンの帯状白色化が用量依存的に認められたが、発現頻度は時間経過とともに減少し投与10カ月後では92 $\mu\text{g/kg/日}$ 群のみで認められた。心電図検査において、全本薬投与群で心拍数の減少を伴わない洞性頻脈が認められ、また、投与初日及び2日に、8.6 $\mu\text{g/kg/日}$ 群の1/10例及び92 $\mu\text{g/kg/日}$ 群の7/10例で心室性期外収縮が認められた。病理組織学的検査において、乳頭筋の軽微な限局性線維化～中等度の多巣性線維化が用量依存的（0.72 $\mu\text{g/kg/日}$ 群 2/10例、8.6 $\mu\text{g/kg/日}$ 群 3/10例、92 $\mu\text{g/kg/日}$ 群 5/10例）に認められた。全本薬投与群で心臓の心筋線維化が認められたため、無毒性量は得られなかった。なお申請者は、 β_2 刺激薬による心筋線維化はイヌの種特異的反応として知られていること（Detweiler DK et al. *Toxicol Pathol* 17: 94-108, 1989, Dogterom P et al. *Crit Rev. Toxicol* 22: 203-241, 1992）、 β_2 刺激薬を含む血管拡張作用及び陽性変力/血管拡張作用を持つ化合物はイヌで右心房出

血や線維化等の心臓病変を惹起することが知られているが、ヒトにおいて同様の所見は現在までに報告されていないこと等から、臨床用量ではヒトの心臓に影響を及ぼさないと考えられる旨を説明している。

2) プデソニド/ホルモテロール配合薬

① ラット3カ月間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2.7)

雌雄ラットにプデソニド/ホルモテロール（微細化乾燥粉末）2.4/0.14、11/0.61及び51/2.7 µg/kg/日（5.5/0.34、26/1.5及び119/6.4 nmol/kg/日）、プデソニド73 µg/kg/日（169 nmol/kg/日）又はホルモテロール 2.3 µg/kg/日（5.4 nmol/kg/日）が3カ月間反復吸入投与された。配合薬群では、11/0.61 µg/kg/日群以上で体重抑制、胸腺重量減少等が認められ、病理組織学的検査において、51/2.7 µg/kg/日群で胸腺のリンパ球溶解及び脾臓の髄質外造血の頻度低下（雄のみ）が認められた。プデソニド群においては、配合薬で発現したすべての所見が認められ、ホルモテロール群では、体重増加が認められた。配合薬群で認められた所見は用量依存的であり、プデソニドの糖質コルチコイド作用によるものと一致し、ホルモテロールに起因する所見は認められなかった。プデソニド/ホルモテロールの無毒性量は2.4/0.14 µg/kg/日と判断された。

② イヌ3カ月間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

雌雄イヌに、プデソニド/ホルモテロール（微細化乾燥粉末）2.0/0.11、9.8/0.51及び50/2.7 µg/kg/日（4.6/0.26、23/1.2及び116/6.4 nmol/kg/日）、プデソニド 48 µg/kg/日（111 nmol/kg/日）又はホルモテロール2.7 µg/kg/日（6.4 nmol/kg/日）が3カ月間反復吸入投与された。配合薬群では、9.8/0.51 µg/kg/日群以上で用量依存的な体重増加抑制、コルチゾール濃度の低下、全投与群で胸腺重量及び副腎重量の低下、2.0/0.11 µg/kg/日群の雄を除く全投与群で胸腺萎縮並びに副腎索状帯の萎縮が認められ、これらの所見はプデソニド群においても概ね同様に認められた。また、配合薬の50/2.7 µg/kg/日群及びホルモテロール群では、一過性の軽微から中等度の頻脈が認められた。配合薬群で認められた所見は用量依存的であり、プデソニドの糖質コルチコイド作用又はホルモテロールのβ₂刺激薬の作用と一致し、薬理作用から予測できない全身毒性は認められなかった。プデソニド/ホルモテロールの無毒性量は、雄で2.0/0.11 µg/kg/日と判断され、雌では無毒性量は得られなかった。

(3) ホルモテロールの遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験及び小核試験が行われた。細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1～2）では2バッチ各2～3回の試験が実施され、各バッチ1回の試験において、わずかながら復帰変異コロニー数の有意な増加が認められたが、再現性及び用量依存性がなかったことから、変異原性を示さないと判断された。マウスリンフォーマTK試験（4.2.3.3.3）、ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験（4.2.3.3.4）及び吸入投与（平均投与量19.8及び39.4 mg/kg）によるラット小核試験（4.2.3.3.5）において、それぞれ影響は認められず、ホルモテロールは遺伝毒性を有しないと判断された。

なお、プデソニド/ホルモテロール配合薬の遺伝毒性試験は実施されていないが、ホルモテロール、また既承認のプデソニドにも遺伝毒性が認められていないことから、プデソニド/ホルモテロール配合薬も遺伝毒性を示さないと考えられることを申請者は説明している。

(4) ホルモテロールのがん原性試験

1) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

雌雄ラットにホルモテロール（乳糖添加乾燥粉末）4.7、22及び130 µg/kg/日（11、52及び310 nmol/kg/日）が24カ月間吸入投与された。最終生存率にホルモテロール投与の影響は認められなかった。全本薬投与群で用量依存的な頻脈、22 µg/kg/日群で相対心重量の増加、130 µg/kg/日群で心臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められ、病理組織学的検査では、22 µg/kg/日群以上で心筋壊死/線維化の発生率の増加が認められた。130 µg/kg/日群の雌で、統計学的に有意ではないものの卵巣間膜の平滑筋腫が認められたが、ラットで知られているβ₂刺激薬の薬理作用（Jack D et al. *Toxicol* 27: 315-320, 1983, Gopinath C and Gibson WA *Environ Health Perspect.* 73: 107-113, 1987, Kelly WA et al. *J. Am Coll Toxicol* 12:13-22, 1993）によるものと考えられ、臨床的関連はないと判断されている。他の腫瘍性病変の増加は認められなかった。

なお、ブデソニド/ホルモテロール配合薬のがん原性試験は実施されていないが、ホルモテロール、また既承認のブデソニドにも臨床的に問題となる腫瘍性変化は認められていないことから、ブデソニド/ホルモテロールをヒトに投与した場合に発がんが問題となる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

(5) ホルモテロールの生殖発生毒性試験

1) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠ラットにホルモテロール（乳糖添加乾燥粉末）3.9、86及び1200 µg/kg/日（0.01、0.2及び2.8 µmol/kg/日）が妊娠6～15日に吸入投与された。母動物に死亡はみられず、本薬投与に起因した一般状態の変化は認められなかったが、用量依存的に体重の有意な増加が認められた。全本薬投与群で胎盤重量の増加が認められたが、同腹児数、着床前及び着床後胚死亡率、一腹総体重、胎児重量、胎児の形態異常（奇形及び小異常）発現率に对照群との差は認められなかった。胎児発生に影響は認められなかったことから、無毒性量は1200 µg/kg/日と判断された。

(6) ホルモテロールの局所刺激性試験

1) ラット及びイヌを用いた気管刺激性試験 (4.2.3.2.2～4)

ラット3カ月間及び6カ月間反復吸入投与毒性試験、イヌ1カ月間反復吸入投与毒性試験において、気道に組織刺激性を示唆するような病理組織学的変化は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、ホルモテロールの12カ月以上の反復吸入投与毒性試験を実施しなくても、本剤長期投与時の毒性評価が可能と考える理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、イヌ1カ月間反復吸入投与試験において、技術的に投与可能な最大量である15 µg/kg/dayを投与時の全身曝露量（C_{max}: 4.5～5.8 nmol/L、AUC_{0-24h}: 17.0～20.4 nmol·h/L）は、イヌ1カ月間反復経口投与試験の15 µg/kg/day（C_{max}: 3.0～3.4 nmol/L、AUC_{0-24h}: 10.7～12.8 nmol·h/L）と100 µg/kg/day（C_{max}: 12.4～13.9 nmol/L、AUC_{0-24h}: 69.2～107.4 nmol·h/L）の用量間で得られると考えられることを説明した上で、両試験に共通する所見として粘膜・皮膚の充血、用量依存的な心

拍数の増加、心臓の乳頭筋の線維化が認められ、これらは β_2 刺激薬の薬理学的作用に起因したものと考えられること、吸入投与試験ではヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリット値の軽度減少が認められたが、変動は溶媒対照群と比べわずかであり用量依存性もみられず、毒性学的意義は低いと考えられることから、同程度の曝露量における吸入投与と経口投与の毒性に大きな差はないと考えることを説明した。さらに、イヌ1カ月間反復経口投与試験とイヌ12カ月間反復経口投与試験の結果を比較した場合、観察された主な毒性変化はいずれも粘膜・皮膚の充血、心拍数の増加、乳頭筋の線維化等であり、投与期間による影響は認められていないこと、吸入投与時の局所に対する毒性評価については、ラット6カ月間反復吸入投与試験から評価可能であること等から、ホルモテロールの長期吸入投与時の毒性は12カ月反復経口投与毒性試験により評価可能と考えたことを説明した。

機構は、回答を了承し、ホルモテロールについては吸入投与による毒性プロファイルの変化、ブデソニド/ホルモテロールの配合においては毒性の増強や新たな毒性の発現は認められていないことから、毒性学的な観点から、ブデソニド、ホルモテロール各吸入薬の配合に伴う特段の問題はないものと判断した。なお、一連の毒性試験においてホルモテロールの心臓への影響が認められたことについて、申請者は本剤の添付文書においてその旨を注意喚起することを説明し、機構はこれを了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、本剤と各単剤との相対的BA試験2試験(SD-039-0259及びSD-039-0675試験)、参考資料として、従来型及び改良型タービュヘイラーによるブデソニドの有効性の臨床的比較試験(SD-004-0210試験)の成績が提出された。

血漿中ブデソニド濃度は、液体クロマトグラフィー-大気圧化学イオン化タンデム質量分析(LC-APCI-MS/MS)で測定され、定量下限は試料容量 1.0mL のとき 0.025~0.1 nmol/L、血漿中ホルモテロールは、液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析(LC-ESI-MS/MS)で測定され、定量下限は試料容量 1.0mL のとき 5 pmol/L であった。

(1) 配合剤と各単剤の相対的 BA 試験 (5.3.1.2.1 : SD-039-0259<19■■年■■月~■■月>)

外国人健康成人(男女 14 例、22~27 歳)を対象に、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー法により、本剤吸入投与時又は各配合単剤(PT、OT)吸入投与時の定常状態におけるブデソニド及びホルモテロールの安全性、薬物動態及び薬力学が検討された。

用法・用量は、本剤(ブデソニド/ホルモテロール、以下同様) 160/4.5 μ g、PT 200 μ g (metered dose) 又は OT 4.5 μ g を、いずれも 1 回 2 吸入で 1 日 2 回(朝及び夜) 7 日間投与(投与 1 日目の夜 8 時から投与 8 日目の朝 8 時まで)することとされ、各期の休薬期間は 1 週間とされた。

薬物動態について、反復投与 8 日目のブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。本剤投与時のブデソニドの定常状態における薬物動態は PT 投与時と比較して、 C_{max} は 44% 高く、 t_{max} は 5 分短縮、MRT は 0.6 時間短縮、 AUC_{0-12} は 12% 増加した。ホルモテロールの薬物動態は、 C_{max} のみ 14% 低かった以外は OT 投与時と同様であった。

表2 SD-039-0259 試験におけるブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

	ブデソニド		ホルモテロール	
	本剤 160/4.5 µg 2 吸入	PT 200 µg 2 吸入	本剤 160/4.5 µg 2 吸入	OT 4.5 µg 2 吸入
t _{max} (min)	5 (5-20)	10 (5-40)	5 (5-5)	5 (5-5)
C _{max} (nmol/L)*	2.63 (2.23-3.09)	1.82 (1.54-2.14)	64.8 (59.3-70.9)	75.0 (68.6-82.1)
AUC ₀₋₁₂ (nmol·h/L)**	5.66 (5.29-6.07)	5.04 (471-5.40)	227 (217-237)	229 (220-240)
t _{1/2} (h)	3.74 (3.19-4.39)	4.39 (3.74-5.15)	8.60 (7.76-9.52)	8.31 (7.50-9.20)
MRT(h)	4.26 (3.90-4.63)	4.87 (4.50-5.23)	12.2 (11.1-13.2)	11.2 (10.1-12.2)

t_{max} は中央値 (範囲)、その他は幾何平均 (95%信頼区間)、*: ホルモテロールは pmol/L、**: ホルモテロールは pmol·h/L

薬力学について、本剤投与時にはPT 投与時と比較して反復投与 7～8 日目の平均血漿中コルチゾール濃度の抑制の程度は 9%大きかった。血清中カリウム濃度は本剤及び OT 投与時で同様であった。

安全性について、有害事象は、本剤投与期 4/14 例 6 件 (振戦・呼吸器感染 2 件等)、PT 投与期 8/14 例 9 件 (咽頭炎 3 件、頭痛・ウイルス感染各 2 件等)、OT 投与期 8/14 例 13 件 (頭痛 4 件、振戦 3 件等) が認められ、死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 配合剤と単剤併用の相対的 BA 試験 (5.3.1.2.2 : SD-039-0675<20 年 月～月>)

外国人健康成人 (男女 45 例、18～52 歳) を対象に、無作為化プラセボ対照非盲検 3 期クロスオーバー法により、本剤吸入投与時又は PT と OT を併用吸入投与時の安全性、血漿中コルチゾール産生抑制及び薬物動態が検討された。

用法・用量は、本剤 160/4.5 µg、PT 200 µg (metered dose) /OT 4.5 µg 併用又はプラセボを、いずれも 1 回 2 吸入朝及び夜各 1 回投与することとされ、休薬期間は 4～10 日間とされた。

薬物動態について、朝の投与から 12 時間後までのブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、PT/OT 併用投与と比較した本剤投与時のブデソニド及びホルモテロールの AUC 比の平均 (95%信頼区間) は、それぞれ 118% (111-126%) 及び 114% (106-124%)、C_{max} については、115% (103-129%) 及び 109 (102-116%) であった。

表3 SD-039-0675 試験におけるブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

	ブデソニド		ホルモテロール	
	本剤 160/4.5 µg 2 吸入	PT 200 µg/OT4.5 µg 2 吸入	本剤 160/4.5 µg 2 吸入	PT 200 µg/OT4.5 µg 2 吸入
t _{max} (min)	10 (5-120)	10 (5-62)	5 (5-10)	5 (5-10)
C _{max} (nmol/L) *	2.02 (1.87-2.18)	1.75 (1.62-1.90)	48.3 (46.2-50.4)	44.4 (42.5-46.3)
AUC ₀₋₁₂ (nmol·h/L) **	5.23 (5.01-5.45)	4.40 (4.22-4.59)	119 (113-127)	99 (93-105)
AUC(nmol·h/L)**	5.67 (5.44-5.91)	4.79 (4.59-5.00)	179 (169-189)	157 (148-166)
t _{1/2} (h)	2.81 (2.60-3.04)	2.83 (2.61-3.06)	6.49 (6.08-6.93)	5.91 (5.54-6.31)
MRT(h)	3.83 (3.57-4.09)	3.84 (3.58-4.10)	9.35 (8.64-10.1)	8.73 (8.03-9.44)

t_{max} は中央値 (範囲)、その他は幾何平均 (95%信頼区間)、*: ホルモテロールは pmol/L、**: ホルモテロールは pmol·h/L

薬力学について、本剤投与時にはPT/OT 併用時と比較して平均血漿中コルチゾール濃度の抑制の程度は 9%大きかった。

安全性について、有害事象は、本剤群 21/44 例 27 件 (呼吸器感染・振戦各 5 件、頭痛・めまい・疲労・咽頭炎・咳・事故/損傷各 2 件等)、PT/OT 併用群 18/45 例 25 件 (頭痛 7 件、呼吸器感染 5 件、振戦 3 件、めまい・疲労・頻脈各 2 件等)、プラセボ群 5/45 例 6 件 (呼吸器感染 2 件等) に認められた。死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 従来型及び改良型タービュヘイラーによるブデソニドの有効性の臨床的比較 (参 5.3.1.2.3 : SD-004-0210)

中等症から重症の外国人気管支喘息患者 (589 例) を対象に、本剤で使用される改良型タービュヘイラーによりブデソニド 80 µg 及び 480 µg (delivered dose) を 1 日 2 回投与したときの有効性を、従来型タービュヘイラーによりブデソニド 100 µg 及び 600 µg (metered dose) を 1 日 2 回投与したときの有効性と比較検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期に PT 500~1200 µg/日 (又はこれに相当する ICS の固定用量) を 2 週間投与後、改良型タービュヘイラーを用いて delivered dose としてブデソニド 80 µg (改良型 80 µg 製剤 1 吸入及びプラセボ 3 吸入)、同 480 µg (改良型ブデソニド 320 µg 製剤、160 µg 製剤各 1 吸入及びプラセボ 2 吸入)、従来型タービュヘイラーを用いて metered dose としてブデソニド 100 µg (従来型 PT 100 µg 製剤 1 吸入、プラセボ 3 吸入)、同 600 µg (従来型 PT 400 µg 製剤、PT 200 µg 製剤各 1 吸入及びプラセボ 2 吸入) を、いずれも 1 日 2 回、ダブルダミー法により投与することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

朝の PEF 値の変化量の群間差 (平均値 [両側 95%信頼区間]) は、従来型 100 µg 群に対して改良型 80 µg 群は -6.30 L/min [-16.12, 3.52]、従来型 600 µg 群に対して改良型 480 µg 群は -2.79 L/min [-12.79, 6.86] であり、いずれも有意な差は認められなかった。また、有害事象の種類及び頻度は、各投与群間で同様であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、ホルモテロール単剤 (OT) 及び配合剤 (本剤) に関する第 I 相単回及び反復投与試験 (5.3.3.1.1~4 : 37-3032、37-3033、SD-039-0740、SD-039-0741) 計 4 試験、参考資料として臨床薬物動態及び薬力学試験 (参 5.3.3.1.5~7、参 5.3.4.2.1) が提出された。以下に評価資料を中心に主な試験成績について記述する。なお、ヒト生体試料を用いた試験については、非臨床薬物動態試験において記述した。

(1) ホルモテロール単剤

1) 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : 37-3032<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人 (男性 8 例、21~32 歳) を対象に、非盲検用量漸増法により、OT 単回吸入時の尿中薬物動態が検討された。

用法・用量は、OT 4.5、9、18 及び 36 µg (それぞれ OT 4.5 µg 1 吸入、同 9 µg 1 吸入、同 9 µg 2 吸入及び同 9 µg 4 吸入) とされ、各期の休薬期間は 1 週間とされた。

OT 単回吸入投与後 24 時間までの尿中への未変化体排泄量は検討用量に比例して増加し、尿中排泄率 (metered dose に対する%) は、4.5、9、18 及び 36 µg 投与時でそれぞれ 7.8 ± 3.4 (算術平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 8.2 ± 2.9 、 6.8 ± 3.0 及び 8.8 ± 3.1 と投与量に関わらず約 8%であった。

2) 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.2 : 37-3033<19■■年 6 月~19■■年■■月>)

日本人健康成人 (男性 24 例、20~32 歳) を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較法により、OT 反復吸入投与時の尿中薬物動態が検討された。

用法・用量は、OT 9 及び 18 µg を 1 日 2 回 (それぞれ OT 9 µg 及びプラセボ各 1 吸入、同 9 µg 2

吸入、朝及び夜）7日間投与することとされた。

最終投与から12時間後までの未変化体の平均尿中排泄量は、9及び18 µg 投与時でそれぞれ4.83及び7.20 nmol（算術平均）であった。

3) Oxis Turbuhaler の従来型及び改良型製剤の肺内到達率の比較（参 5.3.3.1.5 : SD-037-0602）

外国人健康成人（男女15例、21～25歳）を対象に、部分的無作為化非盲検3期クロスオーバー法により、従来型タービュヘイラーと本剤で使用する改良型タービュヘイラーを用いてホルモテロール単回吸入投与時の肺内到達率及び静脈内投与時の薬物動態が検討された。

用法・用量は、従来型又は改良型タービュヘイラーを用いて、いずれも deliverde dose としてホルモテロール 54 µg を単回投与（4.5 µg を12吸入）、又はホルモテロール 27 µg を静注投与することとされた。

投与量に対する肺内到達率は従来型 50%、改良型 43%であった。静脈内投与時のホルモテロールの全身クリアランスは平均 1382 mL/min、消失半減期は平均 4.73 時間、定常状態時分布容積は平均 351 L であった。

4) マスバランス試験（参 5.3.3.1.6 : SD-037-0255）

外国人健康成人（男性6例、40～63歳）を対象に、非盲検試験により、ホルモテロール投与後の放射能の収支及び *in vivo* 代謝が検討された。

用法・用量は、³H-標識体を単回経口（88.6 nmol）投与後直ちに静脈内投与（38.2 nmol、30分間）とされた。

放射能の平均総回収率は投与量の 86%（尿中 62%、糞便中 24%）であり、代謝物として、O-脱メチル体（主にグルクロン酸抱合体として存在）、脱ホルミル体（主に硫酸抱合体として存在）、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が認められた。

（2）ブデソニド/ホルモテロール配合剤

1) 国内第Ⅰ相単回投与試験（5.3.3.1.3 : SD-039-0740<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人（男性42例、20～43歳）を対象に、プラセボ対照単盲検用量漸増法により、本剤単回吸入時の薬物動態及び薬力学が検討された。

用法・用量は、グループ1では1回目に本剤 80/4.5 µg 又はプラセボ 2 吸入（160/9 µg 期）、2回目に本剤 80/4.5 µg 又はプラセボ 4 吸入（320/18 µg 期）、グループ2では1回目に本剤 160/4.5 µg 又はプラセボ 2 吸入（320/9 µg 期）、2回目に本剤 160/4.5 µg 又はプラセボ 4 吸入（640/18 µg 期）をいずれも単回投与することとされ、休薬期間は7日以上とされた。

42例全例が安全性及び薬力学の解析対象とされ、実薬投与を受けた28例全例が薬物動態の解析対象とされた。

ブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータは表4のとおりであった。ブデソニド及びホルモテロールは速やかに全身循環に吸収され、ブデソニドの曝露は検討した2用量で比例した。ホルモテロールについても同様であり、本剤投与後のブデソニド及びホルモテロールの薬物動態は、配合比の影響を受けないと考えられた。