

表4 国内第I相単回投与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	
	320/18 µg	640/18 µg	320/18 µg	640/18 µg
t _{max} (min)	5 (5-10)	5 (5-10)	5 (5-10)	5 (5-5)
C _{max} (nmol/L)*	4.86 (4.03-5.86)	10.0 (8.76-11.5)	173 (146-204)	168 (142-198)
AUC ₀₋₁₂ (nmol·h/L)**	6.55 (5.81-7.39)	13.4 (12.4-14.5)	272 (234-316)	251 (222-285)
AUC(nmol·h/L)**	6.80 (6.04-7.65)	13.9 (12.8-15.1)	336 (291-389)	320 (278-369)
t _{1/2} (h)	2.92 (2.61-3.26)	3.05 (2.79-3.34)	5.38 (4.63-6.25)	5.81 (4.87-6.93)
MRT(h)	3.06 (2.92-3.19)	2.97 (2.71-3.22)	7.02 (6.26-7.77)	7.63 (5.69-9.58)

t_{max} は中央値 (範囲)、MRT 及びその他は算術平均及び幾何平均 (95%信頼区間)。N=14

*: ホルモテロールは pmol/L、**: ホルモテロールは pmol·h/L

薬力学パラメータは表5のとおりであった。本剤吸入後に血漿又は尿中コルチゾール値の用量依存的な減少が認められたが、血漿コルチゾール値の減少は12時間後までにベースライン値に回復した。朝の血漿コルチゾール値に抑制作用は認められなかったが、プラセボと比較して投与後12時間の平均血漿中コルチゾール値 (Cav₀₋₁₂) 及び24時間の遊離コルチゾールの尿中排泄量 (Ae₀₋₂₄) の減少が認められた。血清カリウム値に対する作用は小さく、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表5 国内第I相単回投与試験における薬力学パラメータ

	グループ1				グループ2			
	160/9 µg		320/18 µg		320/9 µg		640/18 µg	
	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ
血漿コルチゾール								
Cav ₀₋₁₂ (µg/dL)	8.16	9.30	6.86*	9.45	6.65*	9.40	5.39**	9.85
C _{8.00} (µg/dL)	15.3	15.1	15.2	13.1	17.0	17.4	15.8	15.9
尿中コルチゾール								
Ae ₀₋₂₄ (µg/day)	49.3**	50.6	37.2*	40.1	35.9*	40.7	25.3**	43.4
血清カリウム								
Cav ₀₋₁₂ (mEq/L)	3.84	3.83	3.91	3.91	3.82*	3.94	3.89*	4.02
C _{min} (mEq/L)	3.58	3.57	3.66	3.66	3.55**	3.73	3.66*	3.76

平均値、*p<0.05、**p<0.01 (プラセボとの比較、分散分析)

2) 国内第I相反復投与試験 (5.3.3.1.4 : SD-039-0741<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人 (男性 50 例、20~45 歳) を対象に、プラセボ対照単盲検並行群間比較法により、本剤を反復投与したとき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 (19 例) では本剤 160/4.5 µg 2 吸入 (320/9 µg bd) 又はプラセボ 2 吸入、グループ2 (31 例) では本剤 80/4.5 µg 4 吸入 (320/18 µg bd)、本剤 160/4.5 µg 4 吸入 (640/18 µg bd) 又はプラセボ 4 吸入を、いずれも1日2回 (午前8時、午後8時) 7日間反復投与することとされた。

50 例全例が安全性及び薬力学の解析対象とされ、2 例が同意撤回或いは有害事象により投与を中止した。実薬投与を受けた 36 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6のとおりであった。投与1日目及び7日目のブデソニドの t_{max} はいずれも10分以内、その他の薬物動態パラメータも同様の値を示し、実薬3種類における累積係数は0.90~1.23であった。投与1日目及び7日目のホルモテロールの t_{max} はいずれも5分以内、投与7日目に C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ の増加、t_{1/2} の延長がみられた。実薬3種類における累積係数は1.32~1.66であった。

表6 国内第I相反復投与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

	グループ1		グループ2			
	320/9 µg bd		320/18 µg bd		640/18 µg bd	
	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目
ブデソニド						
AUC ₀₋₁₂ (nmol・h/L)	8.30 (7.35-9.38)	7.51 (6.26-9.00)	7.10 (6.11-8.25)	8.60 (7.37-10.0)	15.7 (14.3-17.1)	16.2 (14.1-18.7)
AUC(nmol・h/L)	8.83 (7.84-9.94)		7.44 (6.40-8.66)		16.6 (15.2-18.1)	
C _{max} (nmol/L)	5.73 (4.96-6.63)	4.41 (3.82-5.10)	4.17 (3.13-5.57)	4.99 (4.13-6.03)	10.1 (8.68-11.9)	9.53 (8.09-11.2)
t _{max} (min)	5 (5-10)	5 (5-20)	10 (5-40)	5 (5-20)	5 (5-10)	5 (5-5)
t _{1/2} (h)	3.68 (3.26-4.15)	3.51 (3.16-3.89)	3.23 (2.84-3.68)	3.39 (3.14-3.66)	3.71 (3.30-4.17)	3.32 (2.82-3.91)
ホルモテロール						
AUC ₀₋₁₂ (pmol・h/L)	129 (99.3-168)	171 (130-226)	244 (203-294)	407 (351-472)	266 (237-299)	357 (319-400)
AUC(pmol・h/L)	167 (132-210)		306 (250-373)		334 (295-379)	
C _{max} (pmol/L)	123 (102-148)	125 (103-152)	153 (122-192)	247 (204-299)	185 (159-215)	222 (195-253)
t _{max} (min)	5 (5-10)	5 (5-5)	5 (5-10)	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)
t _{1/2} (h)	3.77 (3.13-4.55)	4.97 (3.99-6.20)	5.44 (4.84-6.13)	7.42 (6.30-8.74)	5.71 (5.11-6.38)	7.32 (6.32-8.49)

t_{max} は中央値 (範囲)、その他のパラメータは幾何平均 (95%信頼区間)。N=11~12

薬力学パラメータの投与群間の比較は表7のとおりであった。シムビコートの反復投与により、投与後12時間の平均血漿中コルチゾール (Cav₀₋₁₂) 及び24時間の遊離コルチゾールの尿中排泄量 (Ae₀₋₂₄) は、ブデソニドの用量増加に伴い低下した。朝の血漿コルチゾール値にプラセボと比較して低下は認められず、血清カリウム値に対する作用は小さく、コルチゾール産生の低下或いは低カリウム血症に関連した有害事象は報告されなかった。

表7 国内第I相反復投与試験における薬力学パラメータの投与群間の比較 (プラセボとの比)

	グループ1	グループ2	
	320/9 µg bd	320/18 µg bd	640/18 µg bd
血漿コルチゾール			
Cav ₀₋₁₂ (µg/dL)	0.79 (0.62-1.02)	0.78 (0.64-0.97)	0.39 (0.30-0.51)
C _{8.00} (µg/dL)	0.88 (0.67-1.17)	1.01 (0.73-1.39)	0.77 (0.51-1.18)
尿中コルチゾール			
Ae ₀₋₂₄ (µg/day)	0.57 (0.35-0.93)	0.56 (0.41-0.75)	0.23 (0.14-0.41)
血清カリウム			
Cav ₀₋₁₂ (mEq/L)	0.01 (-0.14-0.15)	0.14 (-0.04-0.33)	-0.00 (-0.18-0.17)
C _{min} (mEq/L)	-0.00 (-0.14-0.14)	-0.09 (-0.22-0.04)	-0.20 (-0.39-0.02)

プラセボとの比: コルチゾールはベースライン値を共変量とした対数変換値による共分散分析、カリウムはベースライン値を共変量とした共分散分析。

血漿及び尿中コルチゾール: 幾何平均 (95%信頼区間)、血清カリウム値: 算術平均 (95%信頼区間)

(3) 薬物相互作用試験 (参 5.3.3.1.7 : SD-039-0722)

外国人健康成人 (男女 28 例、19~47 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、ブデソニドの加圧式定量噴霧吸入製剤 (pMDI) と OT の単独投与及び併用投与における薬物動態学的相互作用が検討された。

用法・用量は、ブデソニド pMDI 1280 µg (1 吸入あたり 160 µg を 8 吸入)、OT 36 µg (OT 4.5 µg を 8 吸入)、又はブデソニド pMDI/OT 1280 µg/36 µg 併用 (各単剤 8 吸入) 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の投与群間比較は表8のとおりであり、ブデソニド pMDI と OT を併用投与したとき、両成分間で薬物動態学的な相互作用は生じないと考えられた。

表8 薬物動態パラメータの投与群間の比較 (単独投与との比)

薬物動態パラメータ	OT+ブデソニド pMDI 併用 vs ブデソニド pMDI	OT+ブデソニド pMDI 併用 vs OT
	ブデソニド	ホルモテロール
AUC ₀₋₁₂ (nmol・h/L)*	93.9 (87.5-101)	96.6 (91.5-102)
AUC(nmol・h/L)*	93.8 (87.5-101)	101 (93.4-109)
C _{max} (nmol/L)**	105 (93.6-118)	99.1 (91.6-107)
t _{1/2} (h)	104 (95.1-114)	110 (93.0-129)
MRT(h)	-0.16 (-0.42-0.10)	1.64 (-0.76-4.03)

MRT は差、その他は比を% (95%信頼区間) で示した。*: ホルモテロールは pmol・h/L、**: ホルモテロールは pmol/L

<審査の概略>

(1) エナンチオマーの薬物動態について

機構は、ホルモテロールのエナンチオマーの代謝プロファイルに種差が認められていることから、①ヒトにおいてエナンチオマー間で光学変換が起こる可能性、②エナンチオマーの代謝に個人差が生じることによる臨床上的影響について説明を求めた。

申請者は、① ヒト摘出気管支又はモルモット摘出気管において、ホルモテロールが有する気道平滑筋弛緩作用は、S,S 体よりも約 1000 倍高い活性を有する R,R 体によることを説明した上で、外国人気管支喘息患者において、ラセミ体の半量の R,R 体投与時の気管支拡張作用はラセミ体投与時と同程度であったが、S,S 体投与時には有意な作用がみられなかったことから、ヒト体内での光学変換は殆ど起こらないと考えること、② 外国人健康被験者へのラセミ体投与時の尿中排泄量は、吸入及び経口投与時とも S,S 体が多かったが、経口投与時のグルクロン酸抱合体の排泄量は R,R 体が2倍多かったこと、しかしながらヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、グルクロン酸抱合化反応の $V_{\max}$ は S,S 体が約 2 倍大きかったことから (Lecaillon JB et al. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 131-138, 1999, Zhang M et al. *Br J Clin Pharmacol* 49: 152-157, 2000, Zhang M et al. *Br J Clin Pharmacol* 54: 246-250, 2002)、ホルモテロールの尿中排泄及びグルクロン酸抱合化には立体選択性が認められることを説明した上で、ホルモテロールは肺で代謝を受けないことから吸入投与時の有効性にはエナンチオマーの代謝の差異による大きな影響はないと考えること、また安全性については、外国人への高用量吸入投与時にも良好な忍容性が確認されていることを説明した。

機構は、提出された試験成績及び上記の説明を踏まえ、ホルモテロールはエナンチオマー間で薬理活性に大きな差があり立体選択的な薬物動態を示すものの、ヒトにおける体内での光学変換の可能性は低く、また薬物動態の相違は臨床上的大きな影響を及ぼすものではないと判断した。

(2) 気管支喘息患者における薬物動態について

機構は、気管支喘息の重篤度や気道の状態等を考慮の上、健康成人における薬物動態データを踏まえて、患者における本剤の薬物動態について説明を求めた。

申請者は、口腔形態の差異、肺内到達率の程度及び消失の検討より、吸入から全身への移行過程におけるエアロゾルの口腔への衝突割合と肺内への到達割合は、健康成人と喘息患者で同じと考えること、喘息患者では気道がより狭窄しているため肺内の沈着部位に差異がみられるが、肺の粘液に容易に溶解する薬物では経肺吸収は速やか且つ広範であることを説明した上で、PT については健康成人でのデータを患者にも適応できることを裏付ける成績が得られていること、ホルモテロールについては喘息患者への吸入投与による薬物動態成績はないものの、吸入投与後速やかに血漿中に検出されることから、喘息患者における全身曝露量は健康成人と同程度と考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 単剤及び本剤投与時の薬物動態について

機構は、外国人健康被験者における本剤及び各単剤投与による SD-039-0259 試験において、① PT 投与時と比較して、本剤投与時ではブデソニドの $C_{\max}$ が上昇し、血漿中コルチゾール産生抑制作用も増大しているが臨床的に重大な変化でないとする根拠、②ホルモテロールの $C_{\max}$ が OT 投

与時に比べ本剤投与時で低い理由、③日本人における単剤及び本剤投与時の薬物動態について説明するよう求めた。

申請者は、① 本剤と単剤併用投与を比較した SD-039-0675 試験ではブデソニドの AUC 比の 90% 信頼区間は生物学的同等性の基準内であり、血漿中コルチゾール濃度を指標とした薬力学パラメータについてもプロトコルに規定した同等性の基準を満たしたことから、市販後の使用経験を踏まえると一過性の C_{max} の差は临床上問題とはならず、本剤と PT の全身性の安全性は類似すると考えること、また、治療上必要最小限の用量を投与すること、及び長期間の高用量投与時に起こり得る副作用を添付文書上で注意喚起することにより本剤の安全性を確保できると考えること、② SD-039-0259 試験では本剤投与時のホルモテロールの C_{max} は OT 投与時より低かったが、SD-039-0675 試験では逆に高く、 C_{max} の相違は試験間又は試験内変動によるものであり両製剤間で大きな差はないと考えること、③ 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回及び反復投与試験 (SD-039-0740 及び SD-039-0741) における両成分の薬物動態パラメータを海外臨床薬理試験 2 試験 (SD-039-0675、SD-039-0259) と比較したところ、国内外で薬物動態の差 (ブデソニドの C_{max} 及び AUC は日本人で約 2 倍及び約 1.2~1.5 倍、ホルモテロールの C_{max} は日本人で約 2 倍、AUC は同程度) がみられたが、消失動態は日本人と外国人で同様であったことから、一部体重差に起因して吸入投与初期の日本人の血漿中濃度が上昇したことによると考えること、*in vitro* 及び *in vivo* の検討より両成分間の薬物相互作用の可能性は低いと考えることから、日本人における単剤及び本剤投与時の薬物動態は海外 SD-039-0259 試験により評価可能と考える旨を説明した。

機構は、単剤投与時と配合剤投与時で認められた両成分の薬物動態の相違は临床上大きな問題とはならないと考えるものの、外国人と比較して日本人において吸入投与時には血漿中濃度が高い傾向が示唆されることから、添付文書等において安全性に係る適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後に高用量を長期投与した際の安全性に係る情報収集が必要と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に係る有効性及び安全性の評価資料として、気管支喘息患者を対象とした OT の第 II 相単回投与試験 (5.3.5.1.1) 及び後期第 II 相試験 (5.3.5.1.2)、本剤の第 III 相試験 (5.3.5.1.3) の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、日本人健康成人を対象とした OT の第 I 相試験 2 試験 (5.3.3.1.1、5.3.3.1.2)、本剤の第 I 相試験 2 試験 (5.3.3.1.3、5.3.3.1.4)、気管支喘息患者を対象とした本剤の長期投与試験 (5.3.5.2.1) 等の成績が提出された。

(1) 日本人を対象とした臨床試験

1) ホルモテロールを用いた臨床試験

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

健康成人男性 (目標症例数 8 例) を対象に、OT 4.5、9、18 及び 36 μg の 4 用量を単回吸入投与した時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された。(薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」参照)

用法・用量は、OT 4.5 μg 1 吸入 (4.5 μg 投与期)、同 9 μg 1 吸入 (9 μg 投与期)、同 9 μg 2 吸入 (18 μg 投与期)、同 9 μg 4 吸入 (36 μg 投与期) 又はプラセボ 4 吸入とされ、各期の休薬期間は 1 週間とされた。

総投与症例数 9 例のうち、プラセボ投与期の投与 4 時間後に心電図異常（一過性冠状静脈洞調律）を示し中止した 1 例を除く 8 例が安全性の解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、総ビリルビン上昇 2 件（9 μg 投与期及びプラセボ投与期各 1 例）、拡張期血圧上昇・白血球分画の変動各 1 件（いずれも 18 μg 投与期）、総コレステロール上昇・K 上昇・LDH 上昇・ALT 上昇各 1 件（いずれも 9 μg 投与期）が認められ、9 μg 投与期の ALT 上昇、総コレステロール上昇、18 μg 投与期の拡張期血圧上昇・白血球分画の変動は因果関係が否定されなかった。上述した有害事象は、いずれも軽度であり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人に OT 4.5~36 μg を単回投与した時の忍容性が示されたと考える旨を説明した。

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

健康成人男性（目標症例数 24 例、各群 8 例）を対象に、OT 18 μg までを 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の薬物動態及び安全性について検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」参照）

用法・用量は、OT 9 μg 及びプラセボ各 1 吸入（9 μg bd 群）、OT 9 μg 2 吸入（18 μg bd 群）又はプラセボ 2 吸入（プラセボ群）を、いずれも 1 日 2 回 7 日間反復投与することとされた。

総投与症例数 24 例全例が安全性の解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、18 μg bd 群の ALT 上昇/AST 上昇・CPK 上昇・味覚消失各 1 例、プラセボ群の喉の痛み・ALT 上昇各 1 例であり、喉の痛み以外は因果関係が否定されなかった。上述した有害事象は、いずれも軽度であり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人に OT 9 μg bd 又は 18 μg bd を 7 日間反復投与した時の忍容性が示されたと考える旨を説明した。

③ 第 II 相単回投与試験（5.3.5.1.1: 37-0018 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>）

気管支喘息患者⁴（目標症例数 30 例）を対象に、OT を単回投与した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、OT 4.5 μg 及びプラセボ各 1 吸入（4.5 μg ）、OT 4.5 μg 2 吸入（9 μg ）、OT 9 μg 2 吸入（18 μg ）又はプラセボ 2 吸入（プラセボ）とされ、休薬期間は 48 時間以上とされた。

総投与症例数 28 例全例が安全性の解析対象とされ、治験実施計画書逸脱 1 例を除く 27 例が有効性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である FEV₁ AUC_{0-12h} のプラセボとの対比較の結果は以下のとおりであり、いずれの用量においてもプラセボと比較し統計的に有意な FEV₁ AUC_{0-12h} の増加が認められた。

⁴ 主要選択基準は、① FEV_{1.0} が正常予測値の 35% 以上かつ 1L 以上、② サルブタモール 200 μg 吸入 15 分後に FEV_{1.0} が 15% 以上改善

表9 各用量の吸入後12時間までのFEV₁AUC (mL・min)のプラセボとの対比較

投与量	例数	FEV ₁ AUC**	プラセボとの比***		
			点推定値	95%信頼区間	p 値****
プラセボ	26*	932776.44	—	—	—
4.5 µg	27	1096152.93	1.18	[1.11, 1.25]	<0.0001
9 µg	27	1166982.54	1.25	[1.18, 1.33]	<0.0001
18 µg	27	1195751.99	1.28	[1.21, 1.36]	<0.0001

* 1例は第4期のプラセボ投与後に有害事象発現（喘息増悪）のため試験を中止、** 調整済み幾何平均値

*** 投与期、投与量、投与前値を固定効果、患者を変量効果とする一般化線形混合モデル（log リンク）を用いた解析

**** 高用量からの逐次検定による多重比較（検定順序を固定した閉手順）

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、4.5 µg 投与時 21.4 %（6/28 例）11 件、9 µg 投与時 21.4 %（6/28 例）8 件、18 µg 投与時 25.0 %（7/28 例）10 件、プラセボ投与時 25.0 %（7/28 例）8 件に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による投与中止はプラセボ投与時の1例（喘息増悪）であった。

副作用は4.5 µg 投与時 14.3 %（4/28 例）6 件（好中球数減少3件、筋骨格硬直・頭痛・好酸球数増加各1件）、9 µg 投与時 17.9 %（5/28 例）7 件（頭痛・好中球数減少各2件、血中K減少・好酸球数増加・リンパ球数増加各1件）、18 µg 投与時 21.4 %（6/28 例）7 件（頭痛4件、不整脈・血中K減少・好中球数減少各1件）、プラセボ投与時 14.3 %（4/28 例）5 件（好中球数減少3件、痰貯留・好酸球数増加各1件）に認められた。

以上より申請者は、日本人喘息患者におけるOT 4.5～18 µgの単回投与による気管支拡張作用、忍容性が示されたと考えることを説明した。

④ 後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.2: SD-037-0745 試験<20 年 月～20 年 月>）

成人気管支喘息患者⁵（目標症例数280例<各群70例>）を対象に、OT 4.5、9及び18 µgを1日2回、吸入ステロイドに併用投与した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、OT 4.5 µg 及びプラセボ各1吸入（9 µg/日群）、OT 4.5 µg 2吸入（18 µg/日群）、OT 9 µg 2吸入（36 µg/日群）、又はプラセボ2吸入（プラセボ群）をいずれも1日2回投与することとされ、投与期間は4週間とされた。

総投与症例数282例（9 µg/日群70例、18 µg/日群70例、36 µg/日群69例、プラセボ群73例）全例がFAS（Full Analysis Set）とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である朝のピークフロー値（mPEF）の投与前（投与開始直前10日間の平均）から投与後（全投与期間の平均）への変化量を用いた、各用量群とプラセボ群との対比較の結果は下表のとおりであり、いずれの用量群においてもプラセボ群と比較し統計的に有意なmPEFの増加が認められた。なお、mPEFの変化量について用量間で有意な差は認められなかった。

表10 各用量群のmPEF (L/min)の投与前から全投与期間への変化量とプラセボ群との対比較

	平均値±標準偏差	プラセボ群との差*			
		点推定値	標準誤差	95%信頼区間	p 値**
プラセボ群	7.85±21.98	—			
9 µg/日群	40.83±29.21	28.64	4.59	[19.60, 37.68]	<0.001
18 µg/日群	32.17±27.99	24.32	4.57	[15.32, 33.31]	<0.001
36 µg/日群	36.61±29.44	32.90	4.57	[23.90, 41.90]	<0.001

* 投与前値を共変量として調整した共分散分析モデルに基づく群間差

** 高用量からの逐次検定による多重比較（検定順序を固定した閉手順）

⁵ FEV_{1.0}が正常予測値の40～80%、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル400～1600 µg/日相当又はフルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（代替フロン製剤）200～800 µg/日相当のICSを組み入れの30日以上前から固定用量で吸入投与している患者。LABA、ロイコトリエン拮抗薬、テオフィリン等が投与されている場合は治療薬投与開始前に休薬することとされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、9 µg/日群で41.4 % (29/70 例)、18 µg/日群で37.1 % (26/70 例)、36 µg/日群で37.7 % (26/69 例)、プラセボ群で37.0 % (27/73 例)に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、9 µg/日群2 例3 件（動悸・喘息/急性気管支炎各1 例）、18 µg/日群2 例2 件（喘息2 例）、36 µg/日群1 例2 件（動悸/振戦）及びプラセボ群1 例1 件（喘息1 例）に認められ、9 µg/日群の動悸、36 µg/日群の動悸及び振戦は因果関係が否定されなかった。

副作用は、9 µg/日群で5.7 % (4/70 例) 5 件（咽頭炎・咽喉頭不快感・そう痒症・口内炎・動悸各1 件）、18 µg/日群で5.7 % (4/70 例) 5 件（振戦3 件、動悸・感覚鈍麻各1 件）、36 µg/日群で10.1 % (7/69 例) 11 件（振戦・動悸各5 件、咽喉頭疼痛1 件）及びプラセボ群で4.1 % (3/73 例) 3 件（悪心・異物感・頭痛各1 件）に認められた。

以上より申請者は、日本人喘息患者におけるOT 9~36 µg/日反復投与時の有効性、忍容性が示されたと考えることを説明した。

2) 本剤を用いた臨床試験

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

健康成人男性（目標症例数42 例<各グループ: 実薬14 例プラセボ7 例>）を対象に、本剤640/18 µg までを単回吸入投与した時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照単盲増量試験が実施された。（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」参照）

用法・用量は、グループ1では1 回目に本剤（ブデソニド/ホルモテロール、以下同様）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、各投薬期の間の休薬期間は7 日間以上とされた。

総投与症例数42 例全例が安全性の解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、160/9 µg 期の本剤群に2/14 例3 件（下痢・頭痛・傾眠各1 件）、プラセボ群に1/7 例1 件（急性扁桃炎）が認められ、下痢・頭痛・傾眠は因果関係が否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人における本剤640/18 µg までの単回投与時の忍容性が示されたと考える旨を説明した。

② 第I相反復投与試験 (5.3.3.1.4: SD-039-0741 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人男性（目標症例数50 例<グループ1: 19 例、グループ2: 31 例>）を対象に、本剤640/18 µg までを1 日2 回反復吸入投与した時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照単盲検並行群間比較試験が実施された。（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」参照）

用法・用量は、グループ1は、本剤160/4.5 µg 2 吸入（320/9 µg bd 群）又はプラセボ2 吸入（プラセボ群）、グループ2は、本剤80/4.5 µg 4 吸入（320/18 µg bd 群）、本剤160/4.5 µg 4 吸入（640/18 µg bd 群）又はプラセボ4 吸入（プラセボ群）を、いずれも1 日2 回7 日間反復投与することとされた。なお、グループ1における反復投与の安全性が確認された後に、グループ2の投与が開始することとされた。

総投与症例数 50 例（グループ 1：19 例<本剤 320/9 μg bd 群 12 例、プラセボ群 7 例>、グループ 2：31 例<本剤 320/18 μg bd 群 12 例、640/18 μg bd 群 12 例、プラセボ群 7 例>）全例が安全性の解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 320/18 μg bd 群に 2/12 例 2 件（蜂巣炎・筋痛各 1 件）が認められ、筋痛は因果関係が否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止は、前述の 320/18 μg bd 群の蜂巣炎 1 例であった。

以上より申請者は、健康成人に本剤 640/18 μg bd までを 7 日間反復投与した時の忍容性が示されたと考える旨を説明した。

③ 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: D5890C00010 試験<20 年 月～20 年 月>）

成人気管支喘息患者⁶（目標症例数 340 例 <各群 170 例>）を対象に、PT 及びテオフィリン徐放製剤（Theo）の併用療法を対照として、本剤 320/9 μg /日投与時の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

ブデソニドとホルモテロールの用量は、ブデソニドについては、本剤の治療対象である ICS とその他の薬剤の併用療法が必要な患者のほとんどにおいて PT は metered dose として 400 μg /日以上で用量で使用されていることから、これに相当する delivered dose として 320 μg /日が設定され、ホルモテロールについては第Ⅱ相試験で 9～36 μg /日での有効性及び安全性が確認されたことから、通常用量として適切と考えられる 9 μg /日が設定された。

本試験における用法・用量は、観察期に PT 200～400 μg （metered dose）（又はこれに相当する ICS の固定用量）及び Theo 錠 200 mg を 1 日 2 回 14 日間投与後、本剤 160/4.5 μg 1 吸入 1 日 2 回（本剤群）又は PT 200 μg 1 吸入及び Theo 錠 200 mg 1 日 2 回（PT+Theo 群）をトリプルダミー法により投与することとされ、投与期間は 8 週間とされた。

総投与症例数 346 例（本剤群 176 例、PT+Theo 群 170 例）全例が FAS とされ、安全性解析対象及び有効性の主な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である mPEF の投与前（投与開始直前 10 日間の平均）から全投与期間（全投与期間の平均）への変化量を用いた群間比較の結果は下表のとおりであり、本剤群では PT+Theo 群と比較し統計学的に有意な mPEF の増加が認められた。なお、副次評価項目である FEV₁、短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）の使用頻度、喘息症状スコア等については、群間で有意差は認められなかった。

表 11 mPEF（L/min）の投与前から全投与期間への変化量を用いた群間比較

	例数	平均値±標準偏差	共分散分析モデル*に基づく群間比較			
			点推定値	標準誤差	95%信頼区間	p 値
本剤群	176	15.2±31.2	15.24**	2.18	[10.95, 19.52]	
PT+Theo 群	170	6.5±26.2	6.47**	2.22	[2.11, 10.84]	
群間差			8.76	3.11	[2.64, 14.88]	0.0051

* 投与前値を共変量として調整

** 最小二乗平均による調整済み平均値

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 46.0%（81/176 例）、PT+Theo 群 40.6%（69/170 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群で 1 例 1 件（肺炎）、PT+Theo 群で 1 例 2 件（背部損傷/椎間板変性症）が認められ、転帰は、肺炎は回復、背部損傷/

⁶ FEV_{1.0} が正常予測値の 50%以上、PT 400～800 μg /日又は同等の固定用量の ICS が組入れ 4 週間前より吸入投与され、かつ Theo の用量が組み入れ前 4 週間以内から 1 日量 400 mg に固定されている患者。

椎間板変性症は未回復であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による中止は本剤群 6 例 6 件（喘息 5 件、肺炎 1 件）、PT+Theo 群 5 例 5 件（喘息 2 件、急性気管支炎・アルコール性肝炎・振戦各 1 件）認められ、いずれも投与中止後に消失し、本剤群の喘息 2 件及び PT+Theo 群の振戦 1 件は因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤群 8.0% (14/176 例) 19 件（筋痙縮 4 件、口内炎 3 件、頭痛・喘息各 2 件、感覚鈍麻・発声障害・高粘稠性気管支分泌物・尿中ブドウ糖陽性・白血球数増加・血中 ALP 増加・動悸・肝障害各 1 件）、PT+Theo 群 4.1% (7/170 例) 11 件（悪心・振戦各 2 件、関節痛・咽喉頭疼痛・発声障害・痰貯留・胸痛・湿疹・月経障害各 1 件）に認められた。

以上より申請者は、本剤 160/4.5 µg 1 吸入 1 日 2 回投与は、PT 200 µg+Theo 200 mg 1 日 2 回投与と比較して有効性が優ることが示されたこと、安全性プロファイルについては両治療間で臨床重要な差異は認められなかったことを説明した。

④ 長期投与試験 (5.3.5.2.2: D5890C0009 試験<20 年 月~20 年 月>)

成人気管支喘息患者⁷（目標症例数 120 例）を対象に、本剤を長期投与した時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、試験組み入れ時まで使用していた ICS の用量に基づき、最初の 2 週間は本剤 160/4.5 µg 1 吸入又は 2 吸入を 1 日 2 回投与することとされ、2 週後以降は、喘息症状による用量調整基準⁸に基づいて、本剤 160/4.5 µg 1 吸入、2 吸入又は 4 吸入を 1 日 2 回投与することとされ、投与期間は 52 週間とされた。試験期間中に 1280/36 µg/日までの増量を経験した症例は 37 例であり、1280/36 µg/日での平均投与期間は 169 日であった。

総投与症例数 138 例（割付時 1 回 1 吸入 20 例、1 回 2 吸入 118 例）全例が FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。中止例は 18 例（有害事象 11 例、治験実施計画書違反 3 例等）であった。

有効性の評価項目である mPEF は、投与前（投与開始直前 10 日間の平均）346.9±99.7 L/min（平均値±標準偏差、以下同様）、全投与期間（全投与期間の平均）374.2±103.8 L/min、FEV₁ は投与前 2.176±0.688 L（138 例）、投与 12 週 2.259±0.705 L（131 例）、24 週 2.285±0.711 L（127 例）、52 週 2.250±0.718 L（120 例）、全投与期間 2.262±0.702 L（136 例）であった。なお、試験期間中に 1280/36 µg/日までの増量を経験した症例（37 例）の mPEF は、増量前（初めての増量まで）328.9±104.4 L/min、増量後 348.6±104.9 L/min であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、98.6%（136/138 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 11 例 13 件（尿管結石 2 件、急性扁桃炎・喘息・心房細動・子宮頸部上皮異形成・結腸癌・大腿骨骨折・胃癌・筋痛・肺炎・靱帯断裂・原因不明の器質化肺炎各 1 件）認められ、筋痛、原因不明の器質化肺炎及び心房細動は因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 11 例 16 件（喘息・動悸各 2 件、副腎機能不全・心房細動・子宮頸

⁷ FEV_{1.0} が正常予測値の 50%以上、PT 400~800 µg/日又は同等の固定用量の ICS が組入れ 30 日前より吸入投与され、かつ Theo、LABA、又はその他の抗アレルギー薬（ロイコトリエン拮抗薬、吸入抗コリン薬、Th2 サイトカイン阻害薬）を 1 種類以上、試験組み入れ 4 週間前以上前から固定用量で使用している患者。

⁸ 治験責任医師等が前回の来院以降喘息の経過は良好と判断した場合には減量可能とされた。また、治験責任医師等が前回の来院以降喘息の経過は不良と判断し、かつ以下(a)~(c)のいずれかを満たす場合には増量可能とされた。(a) 前回の来院以降、任意の 1 週間において、発作治療薬として短時間作用型吸入β₂刺激薬を 1 日 4 吸入以上使用した日が 3 日以上であった。(b) 前回の来院以降、任意の 1 週間において、喘息症状による夜間覚醒が 2 日以上であった。(c) 前回の来院以降、喘息の症状悪化により、予定外の来院、緊急の来院、あるいは、全身性ステロイドの使用を必要とした。

部上皮異形成・結腸癌・顔面神経麻痺・潮紅・胃癌・筋痛・口内炎・口渇・ほてり・原因不明の器質化肺炎各1件)に認められ、中止後に喘息1件及び子宮頸部上皮異形成1件を除き消失した。因果関係は結腸癌・胃癌・子宮頸部上皮異形成及び喘息2件以外はいずれも否定されなかった。

副作用は、31.9% (44/138 例) 79 件に認められ、2 例以上に発現した事象は発声障害 18 件、動悸・筋痙攣 7 件、咽喉頭疼痛 4 件、振戦 3 件、口腔カンジダ症・口内炎・咽喉頭不快感・易刺激性各 2 件であった。

以上より申請者は、本剤 1280/36 μg /日までの最長 52 週の長期投与の忍容性が示されたこと、また投与前と比較して肺機能及び喘息症状の改善が認められたこと、喘息コントロールが不十分な患者において 1280/36 μg /日までの増量による改善が示唆されたと考える旨を説明した。

<審査の概略>

機構は、国内第Ⅲ相試験において本剤と PT/Theo 併用とを比較した結果、主要評価項目である朝の PEF において優越性が検証され、安全性についても群間で大きな差が認められなかったことから、ブデソニドとホルモテロールを配合することの科学的合理性は示されていると考える。

(1) 用法・用量：ホルモテロールの増量意義について

機構は、本剤の用法・用量については、ブデソニド/ホルモテロール 160/4.5 μg の 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与を通常用量とした上で、症状に応じて増減し、最大 1 回 4 吸入 1 日 2 回 (1280/36 μg) までの増量を可とすることが予定されているが、ホルモテロールの後期第Ⅱ相試験 (SD-037-0745 試験) において、9、18 及び 36 μg /日の各用量群ともに主要評価項目である mPEF についてプラセボ群に対する優越性が認められているものの、mPEF を含む肺機能検査項目のいずれについても 3 用量間で用量反応性が認められていないことを踏まえ、ホルモテロールの増量意義を説明するよう求めた。

申請者は、後期第Ⅱ相試験において、mPEF、ePEF 及び FEV₁ の肺機能検査では 3 用量間で用量反応性は認められていないが、喘息コントロールに関連した副次評価項目である SABA の使用頻度、無症状日数、喘息コントロール日数については 36 μg /日群で 9 又は 18 μg /日群に比して有意な改善が認められていること (表 12)、LABA の使用目的は気管支収縮を予防し全般的な喘息コントロールを改善することであり、必ずしも気道閉塞の改善のみが期待される効果ではないこと、一般に喘息患者において肺機能と臨床症状は密接には相関しないことが知られており、喘息予防・管理ガイドライン 2006 等の治療ガイドラインにおいては、薬物療法による喘息コントロールの指標として、肺機能の改善だけでなく喘息症状及び日常生活への影響も考慮し、これらを総合的に判断することが推奨されていることを踏まえれば、当該成績によりホルモテロールの増量に伴い効果が増大することが示唆されていると考える旨を説明した。

表 12 ホルモテロール後期第Ⅱ相試験における有効性の結果 (投与前値からの平均変化量±標準偏差¹⁾)

	プラセボ (n=73)	9 µg/日 (n=70)	18 µg/日 (n=70)	36 µg/日 (n=69)
mPEF (L/min)	7.85 ± 21.98	40.83 ± 29.21**	32.17 ± 27.99**	36.61 ± 29.44**
ePEF (L/min)	6.04 ± 20.38	36.66 ± 28.90**	28.87 ± 27.45**	35.29 ± 27.14**
FEV ₁ (L)	0.105 ± 0.232 (n=72)	0.281 ± 0.304**	0.189 ± 0.232* (n=69)	0.208 ± 0.248*
喘息症状スコア (日中+夜間/日)	-0.195 ± 0.494	-0.223 ± 0.496	-0.285 ± 0.541	-0.339 ± 0.698*
SABA の使用頻度 (日中+夜間/日)	-0.130 ± 0.515	-0.247 ± 0.569	-0.226 ± 0.741	-0.343 ± 0.879*,‡
夜間覚醒日数 (%)	-3.31 ± 10.64	-2.42 ± 14.51 (n=69)	-3.60 ± 17.62	-3.89 ± 11.45
無症状日数 ²⁾ (%)	8.39 ± 21.03	8.64 ± 21.96	15.17 ± 25.35	16.56 ± 27.33*,†
喘息コントロール日数 ³⁾ (%)	9.09 ± 23.14	9.75 ± 21.30	13.46 ± 25.04	20.54 ± 30.06*,†,‡

1) FEV₁ は 2 週時及び 4 週時の平均値と 0 週時との差、他の項目は全投与期間の平均値と観察期間の最後の 10 日間の平均値との差、2) 日中及び夜間ともに喘息症状がなく、喘息に関連する夜間覚醒がなかった日数、3) 喘息症状及び夜間覚醒が認められず、かつ発作治療薬を使用しなかった日数。

統計解析は治療を固定効果、投与前値を共変量とする共分散分析を用いた

各実薬群とプラセボとの比較: ** p<0.01, * p<0.05、9 µg/日と 36 µg/日との比較: † p<0.05、18 µg/日と 36 µg/日との比較: ‡ p<0.05

また、Hendeles らは、夜間の喘息症状発現時では日中の症状発現のない時と比べ、肺機能を正常化させるためにより高用量の β_2 刺激薬の投与が必要とされることを報告しており (Hendeles L et al. *J Allergy Clin Immunol* 113: 1058-62, 2004)、 β_2 刺激薬の増量によるベネフィットは症状が多くみられる場合により明確になると考えられること、後期第Ⅱ相試験は、喘息の状態が比較的安定した患者を対象としたため、増量によるベネフィットが得られ難かった可能性があることと推察されたことから、投与開始前の 7 日間で喘息症状がみられた日数が 2 日以上と 1 日以下の群で探索的に有効性を比較したところ、表 13 のように、「2 日以上」の群では mPEF においても用量反応性がより明確になる傾向が示されたこと、一方、mPEF の平均変化量は「1 日以下」の 9 µg/日群で最も大きくなり、この要因は特定できなかったが、より反応しにくいと考えられる「1 日以下」で「2 日以上」の各用量群を超える変化量がみられたことを踏まえれば、9 µg/日群における結果が評価対象全体で mPEF の用量反応性が認められなかったことに寄与した可能性があると考えられる旨を説明した。

さらに申請者は、後期第Ⅱ相試験と類似したデザインで実施された海外用量設定試験 (37-3002 試験) では、肺機能検査項目、喘息コントロール関連項目のいずれにおいても増量に伴う効果の増大を示唆する結果が得られていること (表 14) から、ホルモテロールの用量反応性が支持されると考えられ、以上を踏まえれば、喘息症状増悪時にはホルモテロールの増量によるベネフィットが期待できると考える旨を説明した。

表 13 ホルモテロール後期第Ⅱ相試験における投与前の喘息症状の頻度による mPEF の層別集計

投与開始前の 7 日間で 喘息症状がみられた日数	mPEF の投与前からの平均変化量 (L/min)			
	プラセボ	9 µg/日	18 µg/日	36 µg/日
2 日以上	5.9 (n=37)	36.3 (n=30)	30.7 (n=38)	42.5 (n=29)
1 日以下	9.9 (n=36)	44.2 (n=40)	33.9 (n=32)	32.3 (n=40)

表 14 海外用量設定試験 (37-3002 試験) における有効性の結果 (投与前値からの平均変化量)

		プラセボ	9 µg/日	18 µg/日	36 µg/日
mPEF (L/min)		-3 (n=49)	18 (n=47)	17 (n=47)	33 (n=47)
ePEF (L/min)		-7 (n=46)	14 (n=41)	20 (n=35)	32 (n=37)
FEV ₁ (L)		0.01 (n=41)	0.13 (n=38)	0.20 (n=40)	0.16 (n=37)
喘息症状スコア	日中	0.15 (n=49)	-0.21 (n=47)	-0.41 (n=47)	-0.34 (n=47)
	夜間	0.12 (n=49)	-0.24 (n=47)	-0.24 (n=47)	-0.33 (n=47)
SABA 使用頻度*	日中	-0.64 (n=56)	-0.77 (n=54)	-1.30 (n=55)	-1.42 (n=55)
	夜間	-0.32 (n=56)	-0.72 (n=54)	-0.80 (n=55)	-0.94 (n=55)

* PPS での集計が行われていないことから All Patients Treated の集計結果を記載した。

機構は、ホルモテロールの後期第Ⅱ相試験において、用量依存的に動悸 (1.4、2.9、1.4 及び 7.2%<プラセボ、9、18 及び 36 µg/日群の順、以下同様>)、振戦 (0、0、4.3 及び 7.2%) 等の発現率の上昇が認められていることから、国内外臨床試験成績、海外市販後安全性データ等に基づき、 β_2 刺

激薬のクラスエフェクトの発現により、ブデソニドを必要量まで増量できなかった症例、その割合等を整理した上で、リスク・ベネフィットバランスの観点から、喘息症状増悪時にブデソニドとともにホルモテロールを増量する意義をより詳細に説明するよう求めた。

申請者は、① 固定用量で実施されたホルモテロール及び本剤の国内臨床試験において、 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により投与中止に至った症例は、ホルモテロール後期第Ⅱ相試験では9 μg /日群 1/70 例（動悸）、36 μg /日群 1/69 例（動悸/振戦）であり、本剤第Ⅲ相試験（本剤投与例 176 例）では認められなかったこと、また、適宜増減可とされた本剤の長期投与試験（本剤投与例 138 例）において、投与中止に至った症例は、640/18 μg 投与時 3 例（動悸 2 例、心房細動 1 例）、減量された症例は、1280/36 μg 投与時 4 例（筋痙攣 2 例、動悸・振戦各 1 例）、640/18 μg 投与時 2 例（筋痙攣・動悸各 1 例）、増量基準を満たしたが治験担当医師の判断で増量が行われなかった症例は、640/18 μg 投与時に筋痙攣を発現した 1 例、動悸及び振戦の発現による減量の経験のある症例各 1 例であったこと（計 11/138 例<約 8%>）、② 海外臨床試験はほとんどが固定用量で実施されているため、固定用量で本剤又はシムビコート pMDI の高用量（1280/36 μg /日）を投与した 2 試験（SD-039-0689 試験及び SD-039-0728 試験⁹）を用いて、 β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象を検討したところ、SD-039-0689 試験における発現率（12 週間）は、本剤 1280/36 μg /日群 10.6%（24/226 例<振戦 9 例、痙攣 6 例、頭痛 5 例等>）、PT/OT 1600<metered dose>/36 μg /日併用群 19.1%（22/115 例<振戦 8 例、痙攣 0 例、頭痛 5 例等>）、PT 1600 μg <metered dose>/日群 7.0%（8/115 例<振戦 1 例、痙攣 1 例、頭痛 3 例等>）であったが、投与中止に至った症例は PT/OT 1600<metered dose>/36 μg /日併用群 3 例（振戦 3 例）であったこと、また、SD-039-0728 試験における発現率（最長 52 週間）は、シムビコート pMDI 1280/36 μg /日群 29.3%（130/443 例<振戦 30 例、筋痙攣 23 例、頭痛 28 例等>）、同 640/18 μg /日群 21.2%（28/132 例<振戦 0 例、筋痙攣 3 例、頭痛 11 例等>）、ブデソニド pMDI 1280 μg /日群 20.3%（27/133 例<振戦 1 例、筋痙攣 1 例、頭痛 10 例等>）であったが、投与中止に至った症例はシムビコート pMDI 1280/36 μg /日群 3.8%（17/443 例<心関連 10 例、振戦 4 例等>）、同 640/18 μg /日群 2.3%（3/132 例<心関連 3 例>）、ブデソニド pMDI 1280 μg /日群 1.5%（2/133 例<心関連 1 例等>）であったこと、③ シムビコート（以下、本剤及びシムビコート pMDI を総称する場合は、シムビコートと記述）の海外市販後安全性データベース（2008 年 12 月末までの推定曝露期間 48 億治療日以上）において、2009 年 4 月 17 日時点までに集積された頭痛、振戦、頻脈、動悸及び筋痙攣に係る報告は 1581 例、そのうち一時的な中止を含む投与中止例は 653 例であったことなどを説明し、大部分の患者においてはシムビコートの忍容性は良好であり、 β_2 刺激薬のクラスエフェクトにより本剤を治療上必要な用量まで増量できない患者の割合は低いと考えられる旨を説明した。

以上より申請者は、ホルモテロール及びシムビコートの国内外臨床試験において、振戦、動悸等の β_2 -刺激薬のクラスエフェクトは用量に依存して発現したが、それ自体は予測可能な所見であり、検討した用量範囲では増量に伴いこれらの事象が重篤化することを示唆する傾向はみられなかったこと、また、クラスエフェクトにより本剤を治療上必要な用量まで増量できない患者の割合は低いと推察されることを踏まえれば、喘息症状増悪時にブデソニドとともにホルモテロール

⁹ 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 /OT 9 μg 併用 2 吸入 bd 又は PT 400 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。SD-039-0728 試験においては、中等症～重症の気管支喘息患者を対象にシムビコート pMDI 160/4.5 μg 4 吸入 bd、同 160/4.5 μg 2 吸入 bd 又はブデソニド pMDI 160 μg 4 吸入 bd を 52 週間投与時の安全性が比較された。