

を増量する意義は高いと考える旨を説明した。

機構は、国内後期第Ⅱ相試験においては、ホルモテロールの有効性について明確な用量反応性が示されているとは判断できないが、副次評価項目である SABA の使用頻度、無症状日数等の喘息コントロールに関連した評価項目においては 36 µg/日群では 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、海外用量設定試験では肺機能評価項目、喘息コントロール関連項目ともに用量に応じた効果の増大がみられていること、国内第Ⅱ相単回投与試験においては単回投与の結果ではあるものの、用量に応じた FEV₁ の増加が認められていること、また症状発現頻度が高い患者では β₂ 刺激薬の用量反応性がより明確になるとの申請者の主張についても、後期第Ⅱ相試験の結果からは必ずしも明らかではないものの、症状発現頻度の高い患者では気管支収縮を起こしやすい状態にあると予想され、一定の合理性はあると考えられることなどを踏まえれば、増量に伴う効果の増大は期待し得ると考える。また、安全性については、β₂ 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象が用量依存的に増加する傾向があり、一部の患者ではブデソニドの用量設定に支障を来す可能性もあるものの、ホルモテロール 36 µg/日までの用量においては多くの患者で忍容性が示されていることから、個々の患者の忍容性を慎重に検討した上で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は認められるものと判断した。

ただし、本剤のブデソニド/ホルモテロールの配合比は 160/4.5 µg のみであり、各配合成分の忍容性を考慮した用量調節はできないことから、β₂ 刺激薬のクラスエフェクト等に忍容不良の患者に本剤が継続して使用されることのないよう、添付文書に「有害事象により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合には、他の治療法を考慮する」旨を記載し、注意喚起すべきと考える。また、本剤の使用に際しては、段階的な増量に限らず、既存治療でコントロール不良な患者が本剤を高用量から使用するようなケースも想定されることから（下記（２）「他治療から本剤への切り替え方法について」参照）、心疾患、低カリウム血症等の患者の既往や合併症はもとより、β₂ アゴニスト作用を有する薬剤、β₂ アゴニスト作用に影響を及ぼす薬剤の併用の有無等も考慮した上で投与すべきである旨を十分に注意喚起することが重要であり、製造販売後調査においても使用実態下での安全性及び有効性を慎重に検討する必要があると考える。

なお、ホルモテロールの増量意義に係る機構の判断の妥当性については、専門協議においてさらに確認することとしたい。

（２）他治療から本剤への切り替え方法について

機構は、既存の気管支喘息治療薬から本剤へ切り替える際の用量設定について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、既存の気管支喘息治療薬、すなわち ICS 単剤、あるいは ICS とロイコトリエン受容体拮抗薬、LABA、テオフィリン徐放製剤等との併用から本剤に切り替える際の本剤の用量は、切り替え時点における喘息のコントロール状態、ICS の用量及び他の併用薬の有無を考慮して選択する必要があり、以下のような切り替え方法が適切と考える旨を説明した。

① ICS 単剤を使用している患者においては、喘息コントロールが不良な患者のみが本剤への切り替え対象であり、使用していた ICS と同等量のブデソニド用量にて本剤の投与を開始し、その後最低有効量まで段階的に減量する。また、高用量の ICS を使用している場合においても、より低い用量の ICS に LABA を追加することで同程度の喘息コントロールが得られることが期待され

ることから（GINA <Global Initiative for Asthma> 2006、p59 及び 60 参照）、1 段階低いブデソニド用量にて本剤への切り替えを行うことで良好な喘息コントロールが得られるか否かを考慮すべきと考える。

② LABA 以外（テオフィリン、ロイコトリエン受容体拮抗薬等）の併用薬と ICS との併用治療で喘息コントロールが良好な患者において、本剤への切り替えを行う際には、通常これまで使用していた ICS と同等量のブデソニド用量にて本剤の投与を開始し、その後最低有効量まで段階的に減量する。喘息コントロールが不良な患者では、本剤に切り替えを行う際にはこれまで使用していた ICS と同等量のブデソニド用量を選択し（GINA 2006、p59 及び 60 参照）、治療開始後は最低有効量まで段階的に減量する。

③ LABA と ICS との併用治療で喘息コントロールが良好な患者に本剤への切り替えを行う際には、通常これまで使用していた ICS と同等量のブデソニド用量にて本剤の投与を開始し、その後最低有効量まで段階的に減量する。喘息コントロールが不良な患者では、これまで使用していた ICS に比べ高いブデソニド用量にて本剤の投与を開始することも検討する。本剤への切り替え後は最低有効量まで段階的に減量する。

機構は、申請者の見解に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査においても前治療のパターン別に切り替え前後の有効性・安全性データ等を収集するなど、医療現場に対しより適切な切り替え時の用量等の情報を提供できるよう検討することが望ましいと考える。

（3）安全性について

1) 高用量長期投与時の安全性について

機構は、国内長期投与試験（D5890C00009 試験）において本剤の最高用量（1280/36 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）が投与された症例数（37/138 例）は限られていることを踏まえ、日本人患者における高用量長期投与時の安全性を担保し得るか説明するよう求めた。

申請者は、国内長期投与試験における発現時用量別の有害事象発現率及び単位曝露量あたりの発現頻度（件数/患者日）を検討したところ、320/9 $\mu\text{g}/\text{日}$ ：78.3 %（36/46 例）及び 0.0153（150 件/9816 患者日）、640/18 $\mu\text{g}/\text{日}$ ：88.8 %（111/125 例）及び 0.0175（526 件/30054 患者日）、1280/36 $\mu\text{g}/\text{日}$ ：78.4 %（29/37 例）及び 0.0198（124 件/6260 患者日）であり、単位曝露量あたりの発現頻度では用量に伴う増加が認められ、表 15 のような有害事象で発現率の増加が認められたが、

表 15 長期投与試験において用量に関連して発現率が増加した有害事象（発現時用量別での集計）

	320/9 $\mu\text{g}/\text{日}$	640/18 $\mu\text{g}/\text{日}$	1280/36 $\mu\text{g}/\text{日}$
例数	46	125	37
総曝露量（人日）	9816	30054	6260
振戦	0	1 (0.8)	3 (8.1)
動悸	2 (4.3)	5 (4.0)	3 (8.1)
挫傷	1 (2.2)	3 (2.4)	3 (8.1)
胃腸炎	2 (4.3)	6 (4.8)	5 (13.5)
上腹部痛	1 (2.2)	3 (2.4)	3 (8.1)

例数 (%)

このうち振戦及び動悸は β_2 刺激薬、挫傷はステロイドのクラスエフェクトと考えられ、予測可能な所見であり、報告された事象は概ね軽度で、程度と発現時用量との関連は特に認められていないこと、胃腸炎及び上腹部痛については、いずれも軽度で本剤との因果関係は否定されており、

海外臨床試験、市販後安全性データ、最新の文献調査を含む臨床経験等からもホルモテロール、ブデソニド又は本剤投与との関連性は低いと考えられること、また、1280/36 µg/日投与時及び減量後の発現を含む1280/36 µg/日投与開始以降の重篤な有害事象の発現例数はそれぞれ1例1件（靱帯断裂<因果関係なし>）及び2例2件（靱帯断裂及び喘息<因果関係なし>）であり（試験全体では11例13件）、投与中止に至った症例はそれぞれ0例及び1例1件（喘息）であったこと（試験全体では11例16件）などから、1280/36 µg/日への増量投与時の忍容性の悪化は示唆されていないと考える旨を説明した。

さらに申請者は、国内長期投与試験と海外SD-039-0689試験、SD-039-0728試験¹⁰において、本剤又はシムビコートpMDI 1280/36 µg/日投与時に発現した有害事象を比較した場合には、① 有害事象発現率及び単位曝露あたりの発現頻度（件数/患者日）は、国内長期投与試験：78.4%（29/37例）及び0.01981（124件/6260患者日）、SD-039-0689試験：51.3%（116/226例）及び0.00650（232件/35687患者日）、SD-039-0728試験：88.9%（394/443例）及び0.01413（2010件/142205患者日）であり、国内長期投与試験で海外試験に比べ明らかに高い傾向は認められなかったこと、② 器官別分類の有害事象の発現率の比較では、国内長期投与試験における有害事象発現率が海外試験に比べ一貫して高い傾向は認められなかったこと、③ 振戦、動悸、筋痙縮、発声障害、挫傷等のβ₂刺激薬又はステロイドのクラスエフェクトと考えられる有害事象発現率の比較では、振戦及び筋痙縮を除き国内長期投与試験における発現率がやや高かったが（表16）、国内長期投与試験におけるこれらの事象はいずれも軽度であったこと、また、ACTH負荷試験結果（表17）の比較では、国内長期投与試験の1280/36 µg/日投与例、SD-039-0689試験の本剤群及びPT/OT併用群におけるACTH刺激後の血漿コルチゾール値はいずれも投与前に比べ低下していたが、その程度は同程度であったなどからも、日本人患者における本剤1280/36 µg/日長期投与時の安全性に関して未知の懸念は認められないと考える旨を説明した。

表16 β₂刺激薬又は吸入ステロイドのクラスエフェクトと考えられる主な有害事象

	国内長期投与試験		SD-039-0689 試験	SD-039-0728 試験
	全例	1280/36 µg/日	1280/36 µg/日	1280/36 µg/日
例数	138	37	226	443
発声障害	18 (13.0)	4 (10.8)	7 (3.1)	18 (4.1)
頭痛	25 (18.1)	1 (2.7)	6 (2.7)	28 (6.3)
振戦	4 (2.9)	3 (8.1)	11 (4.9)	30 (6.8)
浮動性めまい	9 (6.5)	2 (5.4)	1 (0.4)	11 (2.5)
筋痙縮	8 (5.8)	2 (5.4)	7 (3.1)	30 (6.8)
挫傷	7 (5.1)	3 (8.1)	4 (1.8)	5 (1.1)
動悸	10 (7.2)	3 (8.1)	3 (1.3)	2 (0.5)

例数 (%)

表17 国内長期投与試験及びSD-039-0689試験のACTH試験におけるACTH投与60分後の血漿コルチゾール値 (µg/dL)

		投与前	24 週時	52 週時
		26.46 [16.2~35.3] (n=66)	26.22 [6.6~40.5] (n=56)	25.58 [15.4~36.7] (n=52)
国内長期投与試験	全体			
	本剤 1280/36 µg/日投与例	27.85 [21.1~35.3] (n=13)	23.76 [20.6~33.0] (n=7)	24.51 [16.6~30.6] (n=12)
SD-039-0689 試験	本剤 1280/36 µg/日群	24.87 [15.0~37.0] (n=71)	20.23 [7.68~38.8] (n=71)	-
	PT/OT 1600/36 µg 併用群	23.02 [8.99~38.8] (n=38)	18.83 [7.07~43.1] (n=38)	-

SD-039-0689試験ではコルチゾール値の単位にnmol/Lが使用されていたが、コルチゾール値1µg/dL=27.59 nmol/Lに換算した値を記載した。

平均値 [範囲]

¹⁰ SD-039-0689試験では226例が本剤1280/36 µg/日24週、54例が本剤1280/36 µg/日12週の投与を受け、SD-039-0728試験では、443例がシムビコートpMDI 1280/36 µg/日52週の投与を受けた。

2) 高齢者における安全性について

機構は、本剤の国内臨床試験において高齢者（65 歳以上）と非高齢者で有害事象の発現状況（第Ⅲ相比較試験；47.7%<21/44 例>及び 45.5%<60/132 例>、長期投与試験；100%<31/31 例>及び 98.1%<105/107 例>、いずれも 65 歳以上、65 歳未満の順）に大きな差は認められていないものの、臨床試験に組み入れられた高齢者は限られていることから、低 BMI 患者、低体重患者における β_2 刺激薬のクラスエフェクトの発現率及び重篤度、また海外市販後における高齢者での有害事象の発現状況等を検討し、体格の小さい日本人高齢者で β_2 刺激薬のクラスエフェクトが発現しやすくなる懸念はないか説明するよう求めた。

申請者は、国内臨床試験（第Ⅲ相比試験 D5890C00010 及び長期投与試験 D5890C00009）及び海外臨床試験（SD-039-0666、SD-039-0618、SD039-0349、SD-039-0664、SD-039-0689 及び SD-039-0728 試験）で報告された 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 BMI 又は体重で層別集計したところ、低 BMI 群（ $<18.5\text{kg/m}^2$ ）：20.6%（13/63 例）、低 BMI 以外の群：14.7%（385/2624 例）、低体重群（ $<50\text{kg}$ ）：13.6%（16/118 例）、低体重以外の群：14.9%（382/2569 例）、また、重篤な有害事象は低 BMI 群：0%（0 例）、低 BMI 群以外の群：0.2%（4/2624 例）、低体重群：0%（0 例）、低体重以外の群：0.2%（4/2569 例）であり、BMI 又は体重の高低による明らかな相違は認められなかったこと、事象別では振戦の発現率に、低 BMI 群：9.5%（6/63 例）、低 BMI 以外の群：3.2%（83/2624 例）、低体重群：6.8%（8/118 例）、低体重以外の群：3.2%（81/2569 例）と差が認められたが、いずれも重篤ではなく、その他の事象では低 BMI 又は低体重患者で発現率の増大は認められていないことから、临床上特段の懸念はないと考えられることを説明した。また申請者は、シムビコートの海外市販後安全性データベース（2009 年 5 月 13 日時点、推定曝露期間 51 億 8400 万治療日）を用いた検討においても、報告された全有害事象のうち高齢者（65 歳以上）での報告件数の割合は 21.6%（2552/11788 件）、また、 β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる全有害事象のうち高齢者での報告件数の割合は 18.5%（402/2171 件）であったことから、高齢者において 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頻度の増加は示唆されていないと考えることを説明した。

機構は、申請者の回答を概ね了承し、添付文書等において適切な注意喚起を行うことで本剤の安全性は担保可能と考えるが、国内におけるホルモテロールの吸入剤としての投与経験は少なく、前述のとおり、ホルモテロール投与による動悸、振戦等の有害事象の用量依存的な増加が示唆されていること、国内臨床試験において本剤高用量を長期投与した際の情報は限られていること、本剤投与時のブデソニド及びホルモテロールの血中濃度は日本人では外国人と比較して高い可能性も否定できないこと（薬物動態の項参照）、また、本剤 1280/36 μg /日のブデソニドの投与量は既承認の PT の最高用量（delivered dose として 1120 μg /日）を超えることも踏まえ、製造販売後調査において 1280/36 μg /日投与時の安全性を重点的に確認する必要があると考える。また、高齢者における安全性についても、製造販売後調査の中でさらに確認が必要と考える。

3) ホルモテロールの喘息関連死リスクについて

サルメテロールの海外大規模臨床試験（Salmeterol Multi-Centre Research Trial：SMART 試験）（Nelson H et al. *Chest* 129; 15-26, 2006）において、サルメテロールを投与された患者で死亡を含む喘息関連の重篤な有害事象の発現率がプラセボ群に比べ有意に高かったとの結果が示されて以降、

当該リスクの増加が LABA のクラスエフェクトである可能性が懸念されており、2008 年 12 月には FDA の Advisory Committee Meeting において、喘息治療を目的とした LABA 投与のリスク・ベネフィットに関する検討が行われている。このような背景を踏まえ、機構は、ホルモテロール及び本剤と死亡を含む重篤喘息関連事象の発現リスクとの関連について、最新のデータ、FDA Advisory Committee Meeting の検討結果等も踏まえて、申請者の見解を説明するとともに、添付文書で当該リスクを注意喚起する必要があるか検討するよう求めた。

申請者は、① 2006 年 12 月末時点までに集積された海外アストラゼネカ社が保有する OT 及びシムピコートの海外臨床試験データのうち、喘息患者を対象に実施された投与期間が 2 週間以上のすべての無作為割付け臨床試験データを併合したデータセット（2005 年 12 月末カットオフ）を用いて、死亡及び重篤な喘息関連有害事象を集計した結果、表 18 のとおり、いずれの発現頻度もホルモテロール含有製剤と LABA 以外の薬剤で同様であり、用量別での集計においても、重篤な喘息関連有害事象の発現率は、ホルモテロール 9 µg/日群 1.0% (58/5579 例)、18 µg/日群 0.8% (54/6893 例)、36 µg/日群 0.5% (5/1059 例) であり、用量との関連性は認められなかったこと、② 2006 年 12 月末以降にシムピコートの 3 試験から新たなデータ（シムピコート使用患者数 2250 例、対照薬使用患者数 1967 例）が得られているが、喘息関連死は認められず、シムピコート群での重篤な喘息関連有害事象の発現は 6 例 (0.27%) であり、①の結論への影響は認められなかったこと、③ OT 及びシムピコートの市販後データ（2007 年 11 月末時点、推定曝露期間：OT 680 万患者年、シムピコート 960 万患者年）においては、喘息関連死の報告は OT 2 件、シムピコート 2 件であり、使用経験を考慮すると少数であると考えられることなどから、死亡を含む重篤な喘息関連有害事象の発現リスクの増加は海外アストラゼネカ社が保有する吸入ホルモテロール含有製剤のデータからは示唆されていないと考える旨を説明した。なお、当該結果は、SMART 試験、及びノバルティス社の吸入ホルモテロール含有製剤（Foradil）の臨床試験で重篤な喘息関連有害事象が用量依存的に増加することが示唆された結果（Mann M et al. *Chest* 124: 70-74, 2003）と異なっていたが、この原因は、これらの試験は喘息患者を対象に抗炎症薬を必ずしも併用せずに LABA による維持治療を行う試験であったのに対し、海外アストラゼネカ社が実施した臨床試験では吸入ホルモテロールが投与された患者はすべて抗炎症薬を併用しており、その大部分（92%以上）が ICS を併用していたことから、SMART 試験及び Foradil の試験では抗炎症薬による治療が不十分であったことによるものと考えられ、LABA の投与を受ける患者も含め、喘息患者では抗炎症薬の使用が重要であることを裏付ける結果であると考える旨を説明した。

表 18 海外アストラゼネカ社他が実施した臨床試験における喘息関連死及び重篤な喘息関連有害事象の集計結果

割付け治療	患者数	総曝露量 (1000 患者年)	喘息関連死		重篤な喘息関連有害 事象の発現例数
			喘息関連 死亡例数	1000 患者年 当たりの頻度	
ホルモテロール含有製剤	50549	23.2	8 (0.02%)	0.3	396 (0.8%)
LABA 以外の薬剤	15253	7.8	2 (0.01%)	0.3	148 (1.0%)
プラセボ	1245	0.4	0	0	7 (0.6%)
合計	67047	31.4	10 (0.01%)	0.3	551 (0.8%)

また申請者は、2008 年 12 月に開催された FDA の Advisory Committee Meeting においては、FDA の選定基準¹¹を満たす LABA を含有する 4 製剤（サルメテロール<Serevent>、フルチカゾン/サル

¹¹ 喘息を対象とする LABA を用いたすべての無作為化盲検並行群間試験、LABA を単剤投与もしくは ICS 又は他の薬剤と併用した試験、プラセボ又は実薬対照試験、盲検期間に続いて非盲検期間がある場合はその非盲検期間、無作為化二重盲検クロスオーバー試験の最初の期間等を満たすデータセットが各社から提出され、このうち投与期間が 7 日未満の試験、対照群の例数

メテロール配合剤<Advair>、Foradil 及びシムビコート) についての 110 の臨床試験データセット (60945 例) を用いて FDA が実施したメタ解析により、LABA 非投与例に対する LABA 投与例の喘息複合エンドポイント (喘息関連入院、喘息関連気管内挿管及び喘息関連死亡からなる) のリスク差 [95%信頼区間] が 2.80 [1.11, 4.49] /1000 例と LABA 投与例で有意に高かったこと、ICS 単剤投与例に対する ICS 併用 LABA 投与例のリスク差は 0.25 [-1.69, 2.18] /1000 例であったが、LABA 非投与例に対する ICS 非併用 LABA 投与例のリスク差は 3.63 [3.24, 26.43] /1000 例と有意に高かったこと等の結果が示されたことに基づき、成人及び小児の喘息患者における LABA 投与のリスク・ベネフィットが議論され、その結果、ICS を伴わない LABA 単剤での使用については、死亡等のリスクを高めるとされ、特に 11 歳以下の小児への使用は避けるべきと結論されたが、シムビコートを含む ICS と LABA の配合剤については、17 歳以下への使用には一部反対意見もあったものの、ベネフィットがリスクを上回ると結論されたこと、なお海外アストラゼネカ社が提出したデータ (42 試験、ホルモテロール<シムビコート含む>投与例 13542 例、LABA 以外の投与例 9968 例) のみを用いた自社解析では、喘息関連死の報告はなく、喘息関連の入院リスクについても LABA 以外の投与例に比べてホルモテロール投与例 (相対リスク比 [95%信頼区間] : 0.73 [0.54,1.01]) でリスクの増加は示唆されていないことを併せて説明した。

以上より申請者は、本剤の添付文書において LABA による喘息関連死等の発現リスクを注意喚起する必要性はないと考える旨を回答した。

機構は、現時点では、ICS と LABA の併用時の喘息関連死等に係るリスクについては大きな懸念は示されていないと考えるが、これまでに得られている知見を踏まえれば、LABA が潜在的なリスクを有することは否定できず、LABA 含有製剤の安全性については、今後とも十分にデータを集積した上で、各剤のみならず LABA 含有製剤全体としての大規模な検討を行っていく必要があると考える。本剤の製造販売後調査の中でも、患者背景等との関連も検討できるよう情報を収集する必要があると考える。また、本剤の添付文書においても、類薬における情報として、SMART 試験の結果等を記載し、注意喚起を図ることが適切と考える。

(4) 効能・効果について

機構は、申請時の効能・効果は「気管支喘息」とされているが、ホルモテロールの ICS への併用は、喘息の重症度に応じて慎重に判断されるべきこと、また類薬であるフルチカゾン/サルメテロール配合剤の効能・効果も参照し、下記のとおりとすることが適切と考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は了承した。

[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)

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

が 20 例未満の試験、米国で未承認の用量に割り付けられた被験者、米国で未承認の年齢層の被験者を除いたデータセットがメタ解析の対象とされた (Advair:13212 例、Serevent:43824 例、Foradil:3765 例、シムビコート:1270 例、計 60954 例)。

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料と症例報告書の不整合（同意取得日）が認められた。治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び治験実施医療機関の長に入手後速やかに通知されていない事例、上記の原資料と症例報告書の不整合について手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の気管支喘息に対する有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性については、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大用量である本剤 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。また、本剤を含む LABA 含有製剤の喘息関連死等の発現リスクについても、引き続き検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、効能・効果を下記のように変更し、本剤を承認して差し支えないと判断する。

[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）

審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 11 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 最高用量投与時の安全性について

本剤については、1 日最高用量である 1280/36 μg /日までの医療上の必要性は認め得るが、特に最高用量での安全性については製造販売後にも慎重な検討が必要であるとの機構の考えは、専門委員からも支持された。

機構は、医療現場において最高用量の投与の必要性が慎重に判断されるよう、添付文書で注意喚起することを求めたところ、申請者は、「重要な基本的注意」の項に、「国内臨床試験における本剤の 1 日最高量の使用経験は少ないため、最高量を投与する際は慎重に行う」旨を記載すると回答し、機構はこれを了承した。

さらに機構は、本剤の 1 日最高用量を長期に投与した症例における安全性について、 β_2 刺激薬の薬理作用に関連すると考えられる副作用、ステロイドの全身性作用、重篤な喘息関連有害事象等に基づき、重点的に検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、3000 例を調査予定例数として 12 週間の観察を行う使用成績調査、並びに 1200 例を調査予定例数として 1 年間の観察を行う長期特定使用成績調査を実施すること、長期特定使用成績調査については最高用量が必要となる患者が集中すると考えられる大学病院や地域中核病院の喘息専門医を対象に実施し、当該調査の中で最高用量投与時の安全性情報を重点的に収集すること、 β_2 刺激薬のクラスエフェクト、ステロイドの全身性作用、甲状腺機能亢進症患者における原疾患の悪化、並びに重篤な感染症（特に肺感染症）については、いずれの使用成績調査でも重点調査項目として設定すること、さらに重篤な喘息関連有害事象についても情報を収集し、発現リスクとホルモテロールの用量との関係を検討する予定であること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。