

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 オンブレス吸入用カプセル150 μ g
〔一 般 名〕 インダカテロールマレイン酸塩
〔申 請 者〕 ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成22年7月30日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、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8年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

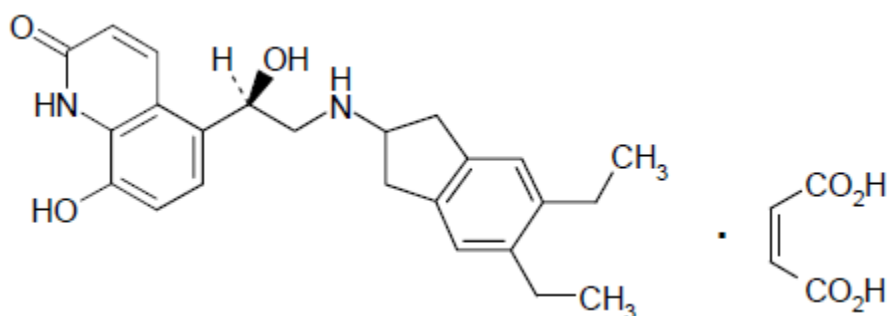
平成 23 年 5 月 18 日

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]	オンプレス吸入用カプセル 150 µg
[一 般 名]	インダカテロールマレイン酸塩
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 30 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にインダカテロールマレイン酸塩を 194 µg（インダカテロールとして 150 µg）を含有する硬カプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$

分子量： 508.56

化学名：

- (日 本 名) 5-{(1R)-2-[(5,6-ジエチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン マレイン酸塩
- (英 名) 5-{(1R)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl}-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one monomaleate

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 5 月 18 日

[販 売 名] オンブレス吸入用カプセル 150 µg
[一 般 名] インダカテロールマレイン酸塩
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、動悸、振戦、筋痙縮等の β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象、吸入後の咳嗽の発現については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。また、現時点では、重篤な心血管系・脳血管系有害事象の発現リスクが本剤投与に関連して高まる可能性は低いと考えるが、今後さらに情報を集積し、検討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、以下の効能・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] 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 µg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

審査報告 (1)

平成 23 年 4 月 1 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	オンブレス吸入用カプセル 150 µg、同吸入用カプセル 300 µg
〔一 般 名〕	インダカテロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 7 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にインダカテロールマレイン酸塩を 194 µg 又は 389 µg (インダカテロールとして 150 µg 又は 300 µg) を含有する硬カプセル剤
〔申請時効能・効果〕	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の諸症状の緩解
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 150 µg カプセル (インダカテロールとして 150 µg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具 (ブリーズヘラー®) を用いて吸入する。 なお、症状に応じて 1 日 1 回 300 µg カプセル (インダカテロールとして 300 µg) に増量することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

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

本剤の有効成分であるインダカテロールマレイン酸塩 (本薬) は、ノバルティス社により見出された新規の長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) であり、本剤は 1 日 1 回投与により即効性かつ持続性の気管支拡張効果を示すことを企図して開発された、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を対象とする吸入用製剤 (カプセル剤) である。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、有害物質の長期間曝露が原因で引き起こされる正常に復することのない気流閉塞を有する炎症性疾患であり、慢性の咳嗽、喀痰及び労作時の呼吸困難を主症状とする。COPD の管理法には、禁煙指導、薬物療法、呼吸リハビリテーション、酸素療法、換気補助療法及び外科療法があり、重症度等に応じて、これらを組み合わせた包括的な治療が行われる。COPD の薬物療法においては、気管支拡張薬が中心的な役割を果たしており、長時間作用性気管支拡張薬は、主に中等症以上の COPD 患者に対して定期的な使用が推奨される薬剤として位置付けられている。本邦では、吸入長時間作用性気管支拡張薬としては、LABA であるサルメテロール (Salm)、長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) であるチオトロピウム (Tio)、また Salm と吸入ステロイド (ICS) との配合剤が COPD に係る適応で承認されている。

海外においては、本剤の COPD に対する臨床開発は 2008 年より開始され、2009 年 11 月に、EU で承認されたのを始めとして、2011 年 1 月現在、COPD に係る適応で 50 カ国以上で承認されている。なお、米国では 2008 年 12 月に承認申請され、現在審査中である。

本邦における本剤の臨床開発は、2008 年 1 月より開始され、今般、国内臨床試験、アジア地域を含む国際共同臨床試験等の成績から日本人 COPD 患者に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

＜提出された資料の概略＞

原薬であるインダカテロールマレイン酸塩の一般特性として、性状、溶解性、pH、融点、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形、示差走査熱量測定、熱質量測定、粉末 X 線回折、吸湿性が検討されている。本原薬は吸湿性はなく、結晶多形は認められていない。

原薬の化学構造は元素分析、質量分析、紫外吸収（UV）スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）、X線結晶構造解析により確認されている。原薬の不純物については、類縁物質、残留溶媒、重金属、変異原性物質が検討されている。

原薬の安定性については、パイロットスケールの 3 ロットを用いて、長期保存試験（25℃/60%RH、二重ポリエチレン袋/金属ドラム、60 ヶ月）、加速試験（40℃/75%RH、二重ポリエチレン袋/金属ドラム、6 ヶ月）、苛酷試験（50℃/30%RH 未満、無包装、1 ヶ月）、苛酷試験（50℃/75%RH、無包装、1 ヶ月）、苛酷試験（60℃/30%RH 未満、無包装、1 ヶ月）、苛酷試験（60℃/75%RH、無包装、1 ヶ月）及び光安定性試験（キセノンランプ、無包装、総照度 120 万 lux・hr）が実施された。長期保存試験では、性状、確認試験（IR スペクトル、粉末 X 線回折）、類縁物質、乾燥減量、溶状（澄明性、色調）、含量、粒子径、微生物限度、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXが、加速試験では、性状、確認試験（IR、粉末 X 線回折）、類縁物質、乾燥減量、溶状（澄明性、色調）、含量、粒子径が、苛酷試験では、性状、確認試験（粉末 X 線回折）、類縁物質、乾燥減量、溶状（澄明性、色調）、含量が、光安定性試験では性状、確認試験（IR スペクトル、粉末 X 線回折）、類縁物質、乾燥減量、溶状（澄明性、色調）、含量が測定項目とされた。

長期保存試験、加速試験及び光安定性試験においては、いずれの項目においても明確な変化は認められず、苛酷試験においては、50℃及び 60℃、相対湿度 30%未満で保存したとき本薬に変色が認められた。これらの試験結果から、原薬のリテスト期間は、室温、気密容器で保存するとき 60 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

製剤は、1 回投与分の吸入用粉末を 1 カプセルに充填した無色透明の硬カプセル剤であり、両面アルミニウムブリスターシート（一次包装）、紙箱又は専用吸入器とともに紙箱に梱包（二次包装）されて供給される。申請製剤である 150 µg 及び 300 µg カプセルには原薬とキャリアである乳糖水和物からなる内容物が ■ mg 充てんされており、1 カプセルあたりの原薬含量はそれぞれ 150 µg 及び 300 µg である。投与に際しては、単容量型ドライパウダー吸入器（SDDPI）である Concept1（ブリーズヘラー）が用いられ、原薬粒子は、吸入時に Concept1 内で発生する乱気流によってキャリアから脱離し、気管支に到達する。乳糖水和物及びカプセルは日局収載品として申請されていたが、審査の過程で乳糖水和物には■■■■、カプセルには■■■■の別紙規格が設定された。

製剤の開発に際して、処方、乳糖水和物の■■■■、■■■■及び■■■■、■■■■及び■■■■が検討された。製造工程の開発において、■■■■後の■■■■が■■■■し■■■■後に■■■■となったことから、■■■■条件について検討が行われ、■■■■の■■■■には■■■■（■■■■）が大きな影響を及ぼすことが確認され、■■■■は■■■■±■■■■℃/■■■■±■■■■%RH で製造した後、直ちに■■■■に■■■■し、■■■■℃、■■■■■■■■で■■■■させることとされた。

製剤の製造は、第 1 工程（■■■■工程）、第 2 工程（■■■■工程）、第 3 工程（■■■■工程）、第 4 工程（■■■■工程）、第 5 工程（■■■■工程）、第 6 工程（■■■■工程）、第 7 工程（1 次包装工程）及び第 8 工程（最終包装工程）からなる。第 ■■■■工程が重要工程とされ、■■■■条件である■■■■及び■■■■が重要パラメータとして設定されている。また、第 ■■■■工程に工程管理が設定され、■■■■及び■■■■が管理項目として設定されている。なお、審査の過程で、第 ■■■■工程は重要工程に設定された。

製剤の規格及び試験方法として、性状（内容物、カプセル）、確認試験（TLC）、純度試験（HPLC）、水分、製剤均一性（含量均一性）、微生物限度、空気力学的微粒子投与量（カスケードインパクション法）、送達量均一性（HPLC）、含量（HPLC）が設定されている。純度試験については、個々の類縁物質：■■■■%以下、529-00（原薬のエナンチオマー）：■■■■%以下、合計 ■■■■%以下の規格値が設定されている。分解物はすべて原薬で認められているものであり、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められていない。なお、確認試験（HPLC）については検討されたものの、TLC による確認試験が確立されていることから、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 3 ロットについて、長期保存試験（25℃/60%RH、両面アルミニウムブリスター包装、36 ヶ月）、加速試験（40℃/75%RH、両面アルミニウムブリスター包装、6 ヶ月）及び実生産スケールで製造された 1 ロットについて、苛酷試験（温度/湿度<50℃/75%RH、両面アルミニウムブリスター、3 ヶ月>、光<キセノンランプ、無包装、総照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上>）が実施された。長期保存試験では、性状（内容物、カプセル）、外観、類縁物質（HPLC）、水分、微生物限度、空気力学的微粒子投与量（ACI）、送達量均一性（HPLC）、含量（HPLC）が、加速試験及び苛酷試験では、性状、外観、類縁物質（HPLC）、水分（苛酷試験の一部を除く）、空気力学的微粒子投与量（ACI）、送達量均一性（HPLC）、含量が測定項目とされた。

長期保存試験においては、529-00 のわずかな増加（最大 ■■■■%）、送達量均一性の平均値の経時的な低

下が認められたが、申請規格の範囲内であった。加速試験においては、6 ロット中 3 ロットの 6 ヶ月保存時において内容物の着色が認められた。また、529-00 のわずかな増加（最大 ■%）、空気力学的微粒子投与量の低下が認められ、送達量均一性では、平均値の経時的な低下が認められ、1 ロットで申請規格を下回った。苛酷試験（温度/湿度）では、含量、送達量均一性及び空気力学的微粒子投与量の低下、529-00 及び類縁物質のわずかな増加（529-00 が ■%、類縁物質の合計が ■%）が認められた。苛酷試験（光安定性試験）では、光照射による明確な変化は認められなかった。これらの試験結果から、本剤の有効期間は、両面アルミニウムブリスター包装で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、出発物質の 1 つとして申請された化合物 E7 の製造に変異原性物質である ■■■■■■■■が使用され、当該物質の管理項目が化合物 E7 の「製造中間体」において設定されていたことから、より適切な管理方法を検討するよう求めた。

申請者は、■■■■■■■■■の使用工程を考慮して、出発物質を現行の化合物 E7 から化合物 E6 に変更するとともに、化合物 E6 の管理において「■■■■■■■■■（■■） ■■■ppm 以下」を設定すると回答した。

(2) 製剤

機構は、本薬吸入器を多容量型ドライパウダー吸入器（MDDPI）ではなく、単容量型ドライパウダー吸入器（SDDPI）として開発した理由について、患者の利便性等の観点から説明するよう求めた。

申請者は、MDDPI に対する本剤の利点として、本剤は透明カプセルを使用しており、薬剤を正しく吸入できていることを目視により確認できることから、患者のアドヒアランスの向上にもつながると考えられること、また、本剤で使用する Concept1 は吸気抵抗の低い吸入器であることから、患者が楽に吸入できるという利点もあり、COPD 患者への使用において適切な吸入器であると考える旨を説明した。また、海外臨床試験において、Concept1 と市販の MDDPI 製剤のコンプライアンスはいずれも ■%以上であり、両吸入器に差は認められなかった旨を併せて説明した。

機構は、本剤のカプセルへの充てん量は微量であることから、カプセル中における充てん物の偏在が空気力学的微粒子投与量等に影響を与えないか、説明するよう求めた。

申請者は、カプセル中で粉末が偏在していたとしても、本剤の吸入時にはカプセルが Concept1 のチャンバー内で高速回転することで均一に分散され、カプセルの穿孔により適切に放出され则认为られ、送達量均一性及び空気力学的微粒子投与量においても特段の問題はみられていないことを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格及び試験方法、貯法及びリテスト期間、製剤の規格及び試験方法、貯法及び有効期間を妥当と判断した。

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、アドレナリン β 受容体に対する親和性及び機能活性、*in vitro* 及び *in vivo* における気道収縮抑制作用及び作用持続性が検討された。副次的薬理試験として、アドレナリン β 受容体を含む 82 種類の受容体及びイオンチャネルに対する作用、イソプレナリンによる気道収縮抑制に対する拮抗作用、並びに代謝物のアドレナリン β_2 受容体に対する親和性及び機能活性が検討された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対する影響が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) アドレナリン β 受容体に対する親和性及び機能活性

① アドレナリン β 受容体に対する親和性 (4.2.1.1-1)

ヒト組換えアドレナリン β_1 、 β_2 及び β_3 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の膜画分を用いて、各受容体に対する本薬の親和性 (pKi) が検討された。本薬は [125 I] シアノピンドロールの β_1 、 β_2 及び β_3 受容体に対する結合を阻害し、pKi (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 6.21 $\pm$ 0.12、7.36 $\pm$ 0.06 及び 5.48 $\pm$ 0.13 であり、 β_1 及び β_3 受容体と比較して β_2 受容体に対して高い親和性を示した。また、ホルモテロール (For)、サルブタモール及び Salm の β_2 受容体に対する pKi はそれぞれ 7.84 $\pm$ 0.04、6.12 $\pm$ 0.09 及び 9.19 $\pm$ 0.11 であった。

② アドレナリン β 受容体に対する機能活性 (4.2.1.1-1)

アドレナリン β 受容体は 7 回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体であり、アデニル酸シクラーゼを刺激して細胞内 cAMP レベルを上昇させることから、 β_1 、 β_2 及び β_3 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、細胞内 cAMP 産生量を指標として、本薬の各受容体に対する効力 (pEC50) 及び最大薬理効果 (Emax)¹ が検討された。本薬の β_1 、 β_2 及び β_3 受容体に対する pEC50 (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 6.70 $\pm$ 0.16、8.08 $\pm$ 0.15 及び 6.79 $\pm$ 0.15、また Emax (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 17 $\pm$ 3、73 $\pm$ 1 及び 115 $\pm$ 8% であり、本薬は β_1 及び β_3 受容体と比較して β_2 受容体に対して高い効力を示した。For、サルブタモール及び Salm の β_2 受容体に対する pEC50 (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 8.57 $\pm$ 0.06、6.60 $\pm$ 0.11 及び 9.16 $\pm$ 0.26 であった。

2) *In vivo* 気道収縮抑制作用及び作用持続性

① 覚醒下モルモットにおけるセロトニン誘発気道収縮に対する作用 (4.2.1.1-2)

覚醒下雄性モルモット (各群 8 例) に本薬を気管内投与し、投与終了後経時的 (0~24 時間) にセロトニン (175 μ g/mL) のエアロゾルを噴霧した際の気道抵抗が測定された。本薬は 0.67 μ g/kg、For は 0.0067 μ g/kg、サルブタモールは 22.2 μ g/kg、Salm は 0.67 μ g/kg の用量から乳糖投与群と比べて有意なセロトニン誘発気道収縮抑制作用を示した。また、薬物投与 2 時間後にセロトニン誘発気道収縮抑制率が約 80% となる用量で比較した場合には、本薬は 6.67 μ g/kg、For は 0.67 μ g/kg、サルブタモールは 222.2 μ g/kg、Salm は 66.67 μ g/kg の用量でそれぞれ投与 24、4、2、12 時間まで有意な抑制作用を示した。

本薬 (0.006 及び 0.6 μ g/kg) 及び For (0.0006 μ g/kg) は 5 日間反復投与により、薬物投与 2 時間後のセロトニン誘発気道収縮に対して単回投与時を上回る有意な抑制作用を示したが、Salm (0.06、0.6、6

¹ アドレナリン β 受容体刺激薬であるイソプレナリンの Emax に対する割合 (%)

及び 60 µg/kg) の反復投与では単回投与時を上回る有意な抑制作用は示さなかった。

② 麻酔下アカゲザルのメサコリン誘発気道収縮に対する作用 (4.2.1.1-3~5)

麻酔下雄性アカゲザル (各群 5~10 例) に本薬のエアロゾルを 10 分間吸入投与し、投与終了後経時的 (5、95、155、215 及び 275 分) にメサコリンのエアロゾルを吸入投与した際の気道抵抗が測定された。本薬 (12.5 µg/kg)、For (1.2 µg/kg) 及びサルブタモール (27 µg/kg) は、投与終了 5 分後に誘発したメサコリンによる気道収縮を約 70~80%、また Salm (5.5、30 µg/kg) は約 40~50%抑制し、いずれも生理食塩液投与群に対して有意な抑制作用を示した。また、薬物投与終了 5 分後のメサコリン誘発気道収縮抑制率が約 70~80%となる用量で比較した場合には、本薬 (12.5 µg/kg)、For (1.2 µg/kg) 及びサルブタモール (27 µg/kg) は、それぞれ投与終了 275、155 及び 5 分後まで有意な抑制作用を示した。Salm は薬物投与終了 5 分後に最大の気道収縮抑制作用を示す用量である 30 µg/kg で、投与終了 155 分後まで有意な抑制作用を示した。

3) *In vitro* 気道収縮抑制作用及び作用持続性

① モルモット摘出気管における電気刺激誘発収縮に対する作用 (4.2.1.1-6)

モルモット摘出気管の電気刺激誘発収縮に対する本薬の抑制作用の効力 (pEC₅₀)、発現時間 (電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大となる時間) 及び持続時間 (抑制作用が最大から 50%に低下した時間) が検討された。本薬、For、サルブタモール及び Salm の pEC₅₀ (平均値±標準誤差) はそれぞれ 8.19±0.17、9.13±0.12、8.26±0.32、8.05±0.40 であり、EC₅₀ に相当する用量で比較した場合には、作用発現時間 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 36.3±3.0、31.7±1.2、27.6±2.7 及び 146.2±35.5 分であり、作用持続時間 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 529.0±99.0、158.0±30.4、21.6±9.3 及び 614.2±70.0 分であった。

② 本薬の作用持続性と化学構造の関連性 (4.2.1.1-10)

本薬の作用持続性と化学構造との関連性を検討するために、モルモット摘出気管の電気刺激誘発収縮に対するインダカテロール誘導体の抑制作用の効力 (pEC₅₀)、発現時間 (電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大となる時間) 及び持続時間 (抑制作用が最大から 50%に低下した時間) が検討された。インダン骨格のアルキル基側鎖の炭素数 0~1 の NVP-QAE425 及び NVP-QAB171 の作用発現は本薬 (炭素数 2) と比較して同程度であったが、作用持続は短かった。一方、炭素数 3~4 の NVP-QAB611 及び NVP-QAB428 の作用発現は本薬と比較して有意に遅く、また作用持続は長かった。以上から、インダカテロール誘導体はアルキル基側鎖の炭素数の増加に伴い作用持続が長くなることが示唆された。

③ 細胞膜との相互作用 (4.2.1.1-11)

本薬と細胞膜との相互作用の可能性が、細胞膜と性質が類似する SDS ミセルを用いて検討された。高分解能 NMR による本薬と SDS ミセルとの結合状態の解析において、本薬のカルボスチリル骨格がミセル表面に配向し、アルキル基側鎖を含むインダン骨格が脂肪鎖間に入り込んでおり、本薬は折りたたまれずに SDS ミセルと結合することが示唆された。また、SDS の負の電荷を持つ硫酸分子が本薬の正の電荷を持つエタノールアミン部分と相互作用している可能性が示唆された。For 及び Salm ではこのような配向並びに相互作用を示す証拠は得られなかった。以上から、本薬は細胞膜と相互作用する可能性が

あり、このことが本薬の作用持続性と関連していることが示唆された。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体に対する作用 (4.2.1.2-1~2)

アドレナリン β 受容体を含む 82 種類の受容体及びイオンチャネルに対する作用が検討された。本薬は β 受容体以外にもアドレナリン α_{1A} (K_i : 454 nM) 及び α_{1D} (K_i : 201 nM) 受容体に対して親和性を示したが、それ以外のイオンチャネル及び受容体に対して明らかな親和性を示さなかった。さらに、アドレナリン β 受容体遮断薬であるプロプラノロールで処理した *in vitro* ラット大動脈標本におけるフェニレフリン誘発収縮に対しては、本薬は抑制作用を示したことから (EC₅₀ 値: 320 nM)、本薬はアドレナリン α_{1D} 受容体に対して拮抗作用を有するものと考えられた。

2) 代謝物のアドレナリン β_2 受容体に対する親和性及び機能活性 (4.2.1.2-3)

ヒトにおける本薬の主代謝物として、2 種類の水酸化代謝物 (P26.9 及び P30.3) が認められている。これらはジアステレオマーであることから、水酸化代謝物として推定される 4 種類の水酸化化合物 NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVP-QBA091 について、ヒト組換えアドレナリン β_2 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、 β_2 受容体に対する親和性 (pK_i)、細胞内 cAMP 産生量を指標とした効力 (pEC_{50}) 及び最大薬理効果 (E_{max}) が検討された。NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVP-QBA091 の pK_i (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 7.03 $\pm$ 0.05、7.05 $\pm$ 0.13、6.89 $\pm$ 0.10 及び 7.43 $\pm$ 0.09、 pEC_{50} (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 6.81 $\pm$ 0.14、7.17 $\pm$ 0.10、7.29 $\pm$ 0.14 及び 7.81 $\pm$ 0.11、 E_{max} (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ 63 $\pm$ 4、64 $\pm$ 2、52 $\pm$ 11 及び 74 $\pm$ 6% であり、4 種類の水酸化化合物も本薬 (pK_i : 7.72 $\pm$ 0.04、 pEC_{50} : 7.59 $\pm$ 0.11、 E_{max} : 67 $\pm$ 6%) と同様に β_2 受容体に対して活性を示した。

3) 代謝物の作用持続 (4.2.1.2-4)

4 種類の水酸化化合物 NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVP-QBA091 について、モルモット摘出気管の電気刺激誘発収縮に対する抑制作用の持続時間 (抑制作用が最大から 50% に低下した時間) が検討された。NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVP-QBA091 の 10 nM の濃度での抑制作用持続時間 (平均値) はそれぞれ 57、78、65 及び 47 分であり、本薬 (10 nM) の 327 分に比べ、いずれも有意に短かった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び呼吸器系に対する作用²

① マウス及びラットにおける中枢神経系及び呼吸器系に対する影響 (4.2.1.3-1~2)

雄性マウス (10 例) に本薬 2000 mg/kg を単回経口投与した試験では、一般状態、神経行動学的活動性及び体温に対する影響は認められなかった。

雄性ラット (8 例) に本薬 0.496 mg/kg を単回吸入投与した試験では、機能観察総合評価、握力、後肢開脚幅及び体温に対して、本薬の投与に関連した影響は認められなかった。投与 2 時間後に自発運動量

² 本薬の中枢神経系及び呼吸器系に対する薬理作用の評価は、本薬を含む吸入配合剤を用いた試験の一部として行われたため、本剤単独投与による結果を抜粋して記載した。

の低下がみられたが、この影響は軽度かつ一過性であった。また、雄性ラット（5 例）に本薬 0.496 mg/kg を単回吸入投与した試験では、呼吸機能（換気量、呼吸数及び分時換気量）に関して本薬の投与に関連した影響はみられなかった。投与中に 1 例の死亡がみられたが、より高用量（4.40 又は 19.51 mg/kg）で実施した単回吸入投与試験においては死亡例がみられなかったことから、当該動物の死因は本薬に起因するものではなく、実験手技によるものと考えられている。

2) 心血管系に対する作用

① hERG 電流に及ぼす影響（4.2.1.3-3～4）

hERG を発現させた HEK293 細胞を本薬で処理し、ホールセルパッチクランプ法により hERG 電流が測定された。本薬 0.5、1 及び 5 µg/mL を用いた試験では、5 µg/mL で hERG 電流の溶媒対照に対する有意な抑制が認められたが、0.5 及び 1 µg/mL では影響はみられず、また 5 µg/mL で検討した頻度依存性についても影響はみられなかった。IC₂₅ 値は 5 µg/mL 以上であった。

また、本薬 0.5、1.5、5.1 及び 15.3 µg/mL を用いた試験³では、溶媒対照による hERG 電流の抑制率は 0.3%であったのに対し、本薬では 0.5 µg/mL で 23.1%、1.5 µg/mL で 52.2%、5.1 µg/mL で 73.3%、15.3 µg/mL で 90.1%であり、いずれも溶媒対照と比較して有意に高かった。本薬の hERG 電流に対する IC₅₀ 値は 1.6 µg/mL であった。

なお、5 及び 1.6 µg/mL は、いずれも申請用量（増量時）300 µg/日を用いたヒトでの QT/QTc 評価試験における 14 日間反復投与後の最高血清中濃度（C_{max} : 0.8586 ng/mL）（B2339 試験）に比べて 1000 倍以上高い濃度であった。

② 麻酔下アカゲザルの心血管系に及ぼす影響⁴（4.2.1.3-5～7）

麻酔下雄性アカゲザル（各群 5～10 例）を用いて、本薬の心拍数に及ぼす影響が検討された。本薬、For 及びサルブタモールの用量は、*in vivo* 気道収縮抑制作用が約 70～80%となる 12.5、1.2 及び 27 µg/kg、Salm については *in vivo* 気道収縮抑制作用が最大となる 30 µg/kg が用いられた。薬物投与終了直後ではいずれの薬物投与群でも生理食塩液投与群と比べて心拍数の有意な増加が認められた。さらに、薬物投与終了 90 分後以降では、For、サルブタモール及び Salm 投与群で心拍数の有意な増加が認められたのに対し、本薬投与群では有意な増加は認められなかった。なお、本薬の血圧、血清カリウム濃度及び呼吸数に対する影響は認められなかった。

③ イヌの心血管系に及ぼす影響⁵（4.2.1.3-8）

雄性ビーグル犬（4 例）に本薬 0.349 mg/kg を単回吸入投与した試験において、心血管系に対する本薬の影響が検討された。本試験期間中に本薬の投与による死亡はみられなかった。本薬の投与により心拍数の一過性の増加（曝露期間中に約 57%増加）がみられた。心拍数は吸入投与開始 1 時間 30 分後に最大増加率（約 110%）を示し、その後徐々に低下したが、投与開始 24 時間後でも投与前値と比較し約 25% 高値であった。心拍数の増加は PR 間隔、P 幅及び QT 間隔の短縮も伴い、QTc 値は本薬の投与後 2 時間にわたって投与前値と比較して最大で 20 msec 短縮した。収縮期血圧及び拡張期血圧に異常は認められ

³ 本薬を含む吸入配合剤の試験から本薬単独投与の結果のみを抜粋した。

⁴ 本試験は GLP 非適用試験として実施された。

⁵ 本試験結果は本薬を含む吸入配合剤の試験から、本薬単独投与の結果を抜粋して記載した。

なかった。

<審査の概略>

機構は、本薬の代謝物が本薬の気管支拡張作用に寄与している可能性について、薬物動態等も踏まえながら説明するよう求めた。

申請者は、ヒトにおける本薬の主代謝物として2種類の水酸化代謝物が認められており、これらはジアステレオマーであることから、4種類の水酸化化合物についてモルモット摘出気管の電気刺激誘発収縮に対する抑制作用を本薬と比較したところ、いずれについても気道収縮抑制作用が認められたが（「提出された資料の概略」の項参照）、その強度は最大でも本薬に対して20%を上回るものではなかったこと、また、本剤600 µgをヒトに14日間反復吸入投与後の水酸化代謝物（2種類の総量）の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は未変化体の10%程度であること、さらに、*in vitro*試験結果から肺で水酸化代謝物が生じる可能性は低いことから、臨床において代謝物が本薬の気管支拡張作用に寄与する可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。また、申請資料より、本薬の気管支拡張作用は示されており、COPDに対する本薬の効果は説明可能と判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける気管内、静脈内、経口及び皮下投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体（ 3H 及び ^{14}C 標識体）が用いられ、血漿中、血清中及びウサギ胎児中未変化体濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）（定量下限：0.07～0.20 ng/mL<血清>）により、組織中放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）又は定量的全身性オートラジオグラフィ（QWBA）により、尿、糞及び胆汁中未変化体及び代謝物放射能は放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

（1）吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.2-1～7）

雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ及び雄性イヌに 3H 又は ^{14}C 標識体を単回投与したときの血漿中及び血清中未変化体濃度及び放射能の薬物動態パラメータは表1のとおりであった。静脈内投与時と比較した吸収率及びバイオアベイラビリティは、ラット気管内投与時でそれぞれ90及び78%、マウス経口投与時でそれぞれ53～58及び1%、ラット経口投与時でそれぞれ20～34及び0%、イヌ経口投与時でそれぞれ72及び33%であった。ラット及びウサギ皮下投与時のバイオアベイラビリティはそれぞれ67～100及び51%であった。ラット気管内投与において、本薬は速やかに全身に吸収され、吸収後の血漿中濃度推移は静脈内投与時と類似していた。

表1 マウス、ラット、ウサギ及びブイヌに³H及び¹⁴C標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg/kg)	例数	投与経路	測定対象	未変化体						放射能			
					C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	Vss (L/kg)	C _{max} (ng Eq/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·Eq·h/mL)	t _{1/2} (h)
マウス	0.5 ^a	151	i.v.	血漿	56.4 ^e		53.0	5.7	9.4	34	851 ^e		1890	41
	0.5 ^a	151	p.o.	血漿	0.16	0.5	0.56	—			235	1.0	1100	37
	10 ^a	36		血漿							4560	0.5	23000	—
	100 ^a	36		血漿							33200	0.5	216000	—
ラット ^d	0.6 ^a	4	i.t.	血漿	51.6	0.5	127 ^g	8.1			46.0 ±23.5	0.5 ^f	308 ±105	21
	0.5 ^a	3	i.v.	血漿	113 ^e		136 ^g	7.9	3.7	26	191 ±6.56 ^e		599 ±65.6	46
	0.5 ^{a,c}	3	p.o.	血漿							22.2 ±8.19	2.0 ^f	142 ±50.7	43
	2.0 ^b	3		血漿							58.0	2.0	517	-
	0.5 ^a	3	s.c.	血漿	16.7	1.0	90.8 ^g	13			30.2 ±1.80	1.0 ^f	546 ±41.9	44
	3.0 ^a	3		血漿	57.8	3.0	860 ^g	32			104 ±26.5	4.0	3990 ±662	60
ウサギ	1.0 ^b	2	i.v.	血清	1730	0.29	829 ^g	10.9	1.29	5.26	1870	0.29	1910	93
	1.0 ^b	3	s.c.	血清	71.5 ±24	0.25 ^f	419 ±150 ^g	9.7 ±3.0	—	—	126 ±32	2.0 ^f	1820 ±530	110 ±30
ブイヌ	0.1 ^a	3	i.v.	血漿	70.3 ±17.4 ^e		108 ±31.7 ^g	20 ±2.7	0.98 ±0.30	13 ±2.3	60.4 ±15.6 ^e		292 ±74.7	65 ±12
	0.133 ^a	2	i.v.	血漿							—	—	565	—
	0.1 ^a	3	p.o.	血漿	8.69 ±5.13		38.2 ±20.9 ^g	12 ±4.5			16.0 ±10.2	1.0 ^f	416 ±224	
	0.3 ^b	2	p.o.	血漿							37.4	1.5	295	—

平均値又は平均値±標準偏差、—：データなし。C_{max}：最高濃度、T_{max}：最高濃度到達時間、AUC：濃度－時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、i.t.：気管内投与、i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与、s.c.：皮下投与。a：³H標識体、b：¹⁴C標識体、c：血漿中未変化体濃度はすべての測定時点で定量下限（0.5 ng/mL）未満であったため薬物動態パラメータは算出していない、d：ラット（雄性3例）に¹⁴C標識体 0.01 mg/kgを投与したとき定量下限未満であった、e：最初のサンプリング時間、投与後5分、f：中央値、g：AUC_{0-∞}。

2) 反復投与試験（トキシコキネティクス）（4.2.3.2.1～2、10、14～17、4.2.3.4.1-1、4.2.3.4.2-1）

マウス（各群雌雄各6例）に本薬1.07、3.23、9.91又は30.76 mg/kgを1日1回、2週間反復吸入投与したとき、反復投与後2週における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度のC_{max}は、1.07 mg/kg群で12.0及び22.4 ng/mL、3.23 mg/kg群で39.1及び58.0 ng/mL、9.91 mg/kg群で85.9及び120 ng/mL、30.76 mg/kg群で166及び450 ng/mL、AUC_{0-24h}は、1.07 mg/kg群で59.5及び59.0 ng·h/mL、3.23 mg/kg群で132及び195 ng·h/mL、9.91 mg/kg群で388及び311 ng·h/mL、30.76 mg/kg群の雌で546 ng·h/mLであった。血清中曝露量は用量依存的に増加した。雄のC_{max}は雌よりも高かったが、AUC_{0-24h}は雌雄で同程度であった。

マウス（各群雌雄各10例）に本薬0.48、1.47又は4.91 mg/kgを1日1回、13週間反復吸入投与したとき、初回投与後における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度のC_{max}は、0.48 mg/kg群で5.35及び43.2 ng/mL、1.47 mg/kg群で32.1及び43.6 ng/mL、4.91 mg/kg群で81.9及び83.7 ng/mL、AUC_{0-24h}は、0.48 mg/kg群で11.8及び68.0 ng·h/mL、1.47 mg/kg群で63.6及び83.3 ng·h/mL、4.91 mg/kg群で172及び235 ng·h/mLであり、反復投与後11週における雌雄それぞれのC_{max}は、0.48 mg/kg群で8.44及び12.9 ng/mL、1.47 mg/kg群で79.8及び42.7 ng/mL、4.91 mg/kg群で146及び84.7 ng/mL、AUC_{0-24h}は、0.48 mg/kg群で16.0及び21.0 ng·h/mL、1.47 mg/kg群で152及び83.7 ng·h/mL、4.91 mg/kg群で419及び236 ng·h/mLであった。血清中曝露量は用量依存的に増加し、雌において反復投与時に蓄積性が認められた。

ラット（各群雌雄各10例）に本薬0.31、1.02又は3.14 mg/kgを1日1回、26週間反復吸入投与したとき、反復投与後22週における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度のC_{max}は、0.31 mg/kg群で1.89及び1.34 ng/mL、1.02 mg/kg群で12.7及び12.2 ng/mL、3.14 mg/kg群で26.6及び16.6 ng/mL、AUC_{0-24h}は、0.31 mg/kg群で8.96及び8.11 ng·h/mL、1.02 mg/kg群で39.9及び37.2 ng·h/mL、3.14 mg/kg群で107及び94.7 ng·h/mLであった。血清中曝露量は用量依存的に増加し、性差は認められなかった。また、初回投与後、反復投与

後4週及び22週における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} はほぼ同程度であり、蓄積性は認められなかった。

ラット（各群雌雄各10例）に本薬0.21、0.62又は2.09 mg/kgを1日1回、104週間反復吸入投与したとき、反復投与後52週における雌雄それぞれにおける血清中未変化体濃度の $C_{\max}$ は、0.21 mg/kg群で5.51及び4.97 ng/mL、0.62 mg/kg群で31.4及び20.4 ng/mL、2.09 mg/kg群で48.2及び38.2 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.21 mg/kg群で22.5及び18.8 ng·h/mL、0.62 mg/kg群で55.6及び51.2 ng·h/mL、2.09 mg/kg群で118及び114 ng·h/mLであった。血清中曝露量は用量依存的に増加し、性差は認められなかった。

イヌ（各群雌雄各3例）に本薬0.01、0.47又は0.93 mg/kgを1日1回、2週間反復吸入投与したとき、0.01 mg/kg群ではほとんどの測定時点の血清中未変化体濃度は定量下限（0.24 ng/mL）未満であった。反復投与後14日目における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の $C_{\max}$ は、0.47 mg/kg群で6.69及び4.41 ng/mL、0.93 mg/kg群で14.72及び32.67 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.47 mg/kg群で61.40及び29.38 ng·h/mL、0.93 mg/kg群で96.20及び155.65 ng·h/mLであった。

イヌ（各群雌雄各3例）に本薬0.01、0.1又は0.97 mg/kgを1日1回、4週間反復吸入投与したとき、初回投与後における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の $C_{\max}$ は、0.01 mg/kg群で0.13及び0.21 ng/mL、0.1 mg/kg群で0.81及び1.99 ng/mL、0.97 mg/kg群で17.09及び35.52 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.01 mg/kg群で0.34及び1.05 ng·h/mL、0.1 mg/kg群で6.84及び16.08 ng·h/mL、0.97 mg/kg群で142.47及び227.27 ng·h/mLであり、最終投与後における雌雄それぞれの $C_{\max}$ は、0.01 mg/kg群で0.14及び0.36 ng/mL、0.1 mg/kg群で2.09及び2.14 ng/mL、0.97 mg/kg群で22.56及び36.23 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.01 mg/kg群で1.94及び3.93 ng·h/mL、0.1 mg/kg群で21.38及び24.84 ng·h/mL、0.97 mg/kg群で22.56及び36.23 ng·h/mLであった。血清中曝露量は用量依存的に増加し、雄の曝露量は雌よりも高く、初回投与と比較して反復投与時の曝露量が高いことから蓄積性が示唆された。

イヌ（各群雌雄各3例）に本薬0.02、0.12、1.10（以上、SDDPI製剤）又は1.02（pMDI<加圧式定量噴霧吸入器>製剤）mg/kgを1日1回、13週間反復吸入投与したとき、最終投与後における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の $C_{\max}$ は、SDDPI製剤の0.02 mg/kg群で1.01及び1.60 ng/mL、0.12 mg/kg群で3.78及び5.17 ng/mL、1.10 mg/kg群で34.3及び43.1 ng/mL、pMDI製剤の1.02 mg/kg群で29.9及び22.2 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、SDDPI製剤の0.02 mg/kg群で8.90及び17.8 ng·h/mL、0.12 mg/kg群で34.4及び39.5 ng·h/mL、1.10 mg/kg群で283及び393 ng·h/mL、pMDI製剤の1.02 mg/kg群で255及び223 ng·h/mLであった。血清中曝露量は用量依存的に増加し、SDDPI製剤、pMDI製剤投与群ともに曝露量に明らかな性差は認められなかった。

イヌ（各群雌雄各4又は6例）に本薬0.03、0.10又は0.31 mg/kgを1日1回、39週間反復吸入投与したとき、最終投与後における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の $C_{\max}$ は、0.03 mg/kg群で0.43及び0.641 ng/mL、0.10 mg/kg群で1.90及び2.14 ng/mL、0.31 mg/kg群で9.24及び9.79 ng/mLであり、 AUC_{0-24h} は、0.03 mg/kg群で3.60及び5.39 ng·h/mL、0.10 mg/kg群で16.2及び18.4 ng·h/mL、0.31 mg/kg群で87.2及び90.1 ng·h/mLであった。血清中曝露量は用量依存的に増加し、明らかな性差は認められなかった。

(2) 分布

1) 血漿蛋白結合及び血球移行 (4.2.2.3-2)

ラット、イヌ及びヒトの血漿又は血液に 3H 標識体1～2000 ng/mLを添加したとき、本薬の血漿中蛋白結合率はそれぞれ90.6～92.0%、92.5～93.5%及び95.1～96.2%であり、血球移行割合はそれぞれ、0.688～0.742、0.525～0.608及び0.499～0.584であった。

2) 組織分布 (4.2.2.2-3、4.2.2.2-6、4.2.2.3-1)

雄性アルビノラット (5例) に³H標識体 (0.5 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後5分で全身に広く分布し、腎皮質、副腎髄質、骨髄、褐色脂肪、結腸壁、腎臓、心臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、唾液腺、小腸壁、脾臓、腺胃、甲状腺、胸腺及びぶどう膜で血液よりも高い放射能が検出され、投与後24時間でも褐色脂肪、ハーダー腺、涙腺及びぶどう膜で血液よりも高い放射能が検出された。また、雄性ラット (3例) に³H標識体 (0.6 mg/kg) を単回気管内投与したとき、投与後5分では肺、気管及び腎皮質に高い放射能が検出され、投与後24時間では腎盂及び肺で血液に比べて高い放射能が検出された。

雄性有色ラット (2例) に³H標識体 (0.5 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後5分で全身に広く分布し、腎皮質、副腎髄質、副腎皮質、甲状腺及び胆汁に高い放射能が検出された。投与後8時間では白色脂肪、褐色脂肪、膵臓、下垂体、前胃、ハーダー腺、精囊、ぶどう膜を除いた組織及び血中の放射能で経時的消失が認められた。申請者は、放射能の分布がアルビノラットと類似したこと、及びメラニン含有組織から早く消失する傾向が認められたことから、本薬のメラニン親和性は高くないと考察している。また、雄性有色ラット (8例) に³H標識体 (0.5 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後30分の放射能は胆汁、小腸、食道、腎皮質、腎盂、肝臓、腎髄質、膵臓、肺、血液の順に高かった。投与後24時間ではいずれの組織においても放射能はバックグラウンドと同程度であった。

雄性イヌ (2例) に³H標識体 (0.133 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後216時間の放射能は肝臓、腎臓、膵臓、心臓、脾臓、肺、筋肉、皮膚及び脂肪の順に高かった。

3) 胎児移行 (4.2.2.3-4、4.2.3.5.2-3、6)

妊娠後12又は17日目の妊娠ラット (各群4例) に¹⁴C標識体2 mg/kgを単回皮下投与したとき、羊膜、胎盤、胎児及び羊水への放射能の移行が認められた。投与後24時間まで、羊水及び胎児の放射能は母動物血液中よりも低く、胎盤及び羊膜の放射能は母動物血液中よりも高かった。妊娠12日目のラットにおける母動物血液及び胎児の放射能のC_{max}はそれぞれ247 ng Eq/mL及び56.2 ng Eq/g、AUC_{last}はそれぞれ2590 ng Eq·h/mL及び889 ng Eq·h/gであり、妊娠17日目のラットにおける母動物血液及び胎児の放射能のC_{max}はそれぞれ218 ng Eq/mL及び90.4 ng Eq/g、AUC_{last}はそれぞれ2640 ng Eq·h/mL及び1680 ng Eq·h/gであった。

妊娠ラット (各群3又は5例) に本薬0.1、0.3又は1 mg/kg/日を1日2回、妊娠6日目から17日目まで12日間皮下投与したとき、各投与群における最終投与後の母動物の血清中未変化体濃度のC_{max}はそれぞれ3.89±0.808、9.00±1.15及び26.1±1.57 ng/mL、AUC_{0-24h}はそれぞれ37.5±3.49、114±10.8及び345±28.8 ng·h/mLであった。

妊娠ウサギ (各群5例) に本薬0.1、1又は3 mgを1日1回、妊娠7日目から20日目まで14日間皮下投与したとき、各投与群における最終投与後の母動物の血清中未変化体濃度のC_{max}はそれぞれ42.7±10.4、168±38.8及び450±136 ng/mL、AUC_{0-24h}はそれぞれ151±42.1、795±111及び2010±602 ng·h/mLであった。胎児については、0.1及び1 mg投与群では定量下限 (0.5ng/g) 未満であり、3 mg投与群では1.51±0.364 ng/gであった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 試験 (4.2.2.4-1~6)

ラット及びイヌ肝スライスに¹⁴C 標識体 (10 µM) 又は³H 標識体 (1.3、13.3 µM 又は 1.1、9.8 µM)

を添加しインキュベーションしたとき、ラット肝スライスから P2.5、P3.8、P19-22、P37、P37.7、P38.2、P39、未変化体及び P43、イヌ肝スライスから P2.5、P3.8、P19-22、P37、P37.7、P38、P38.2、P38.8、P39、未変化体及び P43 が検出された。また、ヒト肝及び肺スライスに ^3H 標識体（1 又は 10 μM ）を添加し、インキュベーションしたとき、ヒト肝スライスから P2.5、P3.8、P19-22、P37、P37.7、未変化体及び P43 が検出され、ヒト肺スライスからは本薬の代謝物は検出されなかった。

ヒト肝及び肺ミクロソーム、並びに遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて、本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討したところ、 ^3H 標識体（10 μM ）は主に CYP3A4 により、また CYP2D6 でも代謝され、P20、P26.9、P30.3 及び P40 が検出された。ヒト肺ミクロソームからは本薬の代謝物は検出されなかった。また、遺伝子組換えヒト UGT 発現系を用いて、グルクロン酸抱合体の生成に関与するヒト UGT 酵素を検討したところ、9 種類のヒト UGT 酵素（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B7 及び UGT2B15）のうち、UGT1A1 が関与していることが示唆された。

ラット及びヒト肝ミクロソーム、並びにヒト肝細胞を用いて本薬の反応性代謝物を検討したところ、NADPH 存在下 ^{14}C 標識体（10 μM ）を添加したとき、ラット又はヒト肝ミクロソームたん白質との共有結合量が増加したが、NADPH、GSH 及び UDPGA 存在下では減少した。また、ヒト肝細胞たん白質との共有結合量は、陽性対照のジクロフェナク及びアセトアミノフェンの 1/2.2 及び 1/6.4 であった。

ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて、本薬のグルタチオン抱合を検討したところ、GSH 及び NADPH 存在下 ^{14}C 標識体（10 又は 20 μM ）を添加したとき、グルタチオン抱合は検出されなかった。

2) *In vivo* 試験 (4.2.2.2-2～7、4.2.2.4-3、7)

雄性マウス（10～151 例）に ^3H 標識体（0.5 mg/kg）を単回静脈内したとき、血漿中から P3.2、P37、P37.7 及び未変化体、尿中から P3.2、P4.6、P25、P37、P37.7 及び未変化体、糞中から P3.2、P4.6、P37、P37.7 及び未変化体が検出された。また、同量を単回経口投与したとき、血漿中から P3.2、P37、P37.7 及び未変化体、尿中から P4.6、P37、P37.7 及び未変化体、糞中から P3.2、P37、P37.7 及び未変化体が検出された。

雄性ラット（各群 6～18 例）に ^3H 標識体を単回静脈内投与（0.5 mg/kg）、単回気管内投与（0.6 mg/kg）又は単回皮下投与（0.5 又は 3 mg）したとき、血漿中から P2.5、P22、P37、P37.7 及び未変化体が検出され、 ^3H 標識体（0.5 mg/kg）又は ^{14}C 標識体（0.01 又は 2 mg/kg）を単回経口投与したとき、血漿中から p2.5、P37 及び未変化体が検出された。尿中及び糞中では、 ^3H 標識体を単回静脈内投与（0.5 mg/kg）、単回気管内投与（0.6 mg/kg）又は単回経口投与（0.5 mg/kg）したとき、尿中から P2.5、P3.2、P20.6、P37、P37.7 及び未変化体、糞中から P43 及び未変化体が検出され、単回皮下投与（0.5 又は 3 mg）したとき、尿中から P2.5、P3.2、P20.6、P31、P37、P37.7 及び未変化体、糞中から P28、P31 及び未変化体が検出された。 ^{14}C 標識体（2 mg/kg）の単回経口投与では、尿中から P17、P21、P25、P37、P38.2 及び未変化体、糞中から P26.9、P29.9、P30.3、P39 及び未変化体が検出された。また、胆管カニュレーションを施した雌性ラット（3 例）に ^3H 標識体（0.5 mg/kg）を静脈内投与したとき、胆汁中から P20.6、P37、P37.7 及び未変化体が検出された。

雌性ウサギ（各 5 例）に ^{14}C 標識体（1 mg/kg）を単回静脈内投与又は単回皮下投与したとき、血清中から P37、P39 及び未変化体、尿中から P37 及び未変化体、糞中から P26.9、P30.3 及び未変化体が検出された。

雄性イヌ（5又は2例）に³H標識体（0.1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、血漿中から P3.2、P37、P37.7 及び未変化体、尿中から P4,5-1～3、P27.4、P37 及び未変化体、糞中から P4,5-1～3、P27.4、P30.6 及び未変化体が検出され、同量を単回経口投与したとき、血漿中から P3.2、P37、P37.7 及び未変化体、尿中から P4,5-1～3、P27.4、P37、P37.7 及び未変化体、糞中から P4,5-1、P27.4、P30.6 及び未変化体が検出された。¹⁴C 標識体（0.3 mg/kg）を単回経口投与したとき、血漿中から P19、P37、P38.2、P39 及び未変化体、尿中から P30.3、P37、P38.2、P39 及び未変化体、糞中から P26.9、P30.3、P39 及び未変化体が検出された。

雄性ラット（6例）、雄性イヌ（3例）及びヒト（2例）に本薬を単回又は反復吸入投与したときの血清中代謝物を比較したとき、いずれの種においても P19、P26.9、P30.3、P37、P38.2 及び未変化体が検出された。

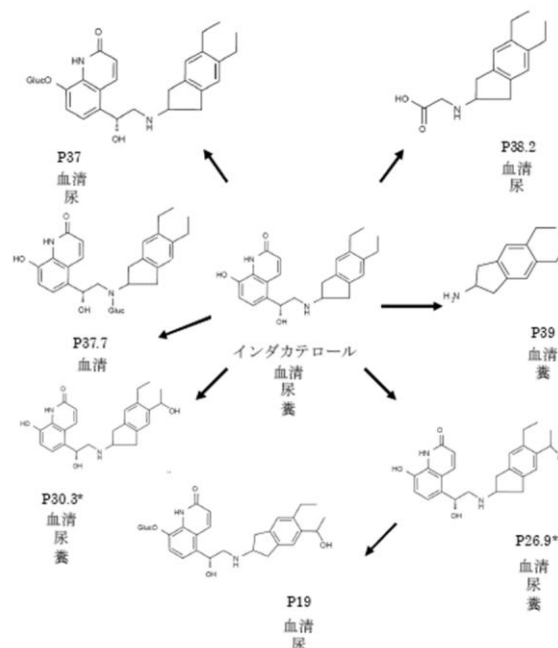


図1 本薬の主な推定代謝経路
*P26.9 及び P30.3 は互いにジアステレオマー

以上の代謝試験の検討より、本薬の主代謝経路は、ベンジル炭素の一水酸化（P26.9 及び P30.3）、グルクロン酸抱合（P19、P37 及び P37.7）、酸化的開裂（P38.2）、N-脱アルキル化反応（P39）と推察されている（推定代謝経路は、図1参照）。また、*in vitro* 試験で検出された P20 及び P38 は *in vivo* 試験では認められなかった。

3) 酵素阻害及び酵素誘導（4.2.2.4-3、4.2.2.6-2）

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬1～100 µMによるヒトCYP450の阻害作用を検討したところ、CYP2C9、CYP2E1及びCYP3A4/5に対するIC₅₀値は100 µM以上と推定され、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C19及びCYP2D6に対するIC₅₀値はそれぞれ10、25、25～50及び5～10 µMであった。また、本薬50 µMまでCYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4/5に対してmechanism based inhibition（MBI）は認められなかった。

ヒト初代培養肝細胞を用いて本薬によるヒトCYP450の誘導作用を検討したところ、本薬0.0005～0.05 µMの範囲では、各代謝酵素（ヒトCYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5及びUGT1A1）の活性及びmRNA発現量は上昇せず、本薬は誘導作用を示さないことが示唆された。

（4）排泄

1) 糞尿中及び胆汁中排泄（4.2.2.2-2～6）

雄性マウス（各5例）に³H標識体（0.5 mg/kg）を静脈内又は経口投与したとき、投与後168時間までの糞中及び尿中排泄率（投与量に対する放射能の割合）は、静脈内投与時ではそれぞれ68.9及び11.9%、経口投与時ではそれぞれ63.1及び17.4%であった。

雄性ラット（各3又は4例）に³H標識体を気管内投与（0.6 mg/kg）、静脈内投与（0.5 mg/kg）、経口投与（0.5 mg/kg）又は皮下投与（0.5又は3 mg/kg）したとき、各投与群における投与後96時間までの糞中排泄率はそれぞれ79.2、71.0、84.4、66.0及び74.7 %、尿中排泄率はそれぞれ6.00、6.69、2.29、8.55及び8.98 %であった。また、胆管カニュレーションを施した雄性ラット（3例）に³H標識体（0.5mg/kg）を静脈内投与したとき、投与後72時間までの胆汁中排泄率は76.0%、糞中排泄率は2.82%、尿中排泄率は9.89%であった。

雄性ラット（各3例）に¹⁴C標識体（0.01又は2.0 mg/kg）を経口投与したとき、投与後168時間までの糞中及び尿中排泄率は、0.01 mg/kg群ではそれぞれ82.6及び2.25%、2.0 mg/kg群ではそれぞれ88.9及び2.21%であった。

雌性ウサギ（2又は3例）に¹⁴C標識体（1.0 mg/kg）を静脈内又は皮下投与したとき、投与後168時間までの糞中及び尿中排泄率は、静脈内投与時ではそれぞれ74.5及び22.7%、皮下投与時ではそれぞれ51.3及び20.7%であった。

雄性イヌ（2又は3例）に³H標識体（0.1又は0.133 mg/kg）を静脈内投与したとき、0.1 mg/kg群は投与後168時間、0.133 mg/kg群は216時間までに排泄され、糞中及び尿中排泄率は、0.1 mg/kg群ではそれぞれ48.7及び12.5%、0.133 mg/kg群ではそれぞれ68.8及び11.3%であった。また、³H標識体（0.1 mg/kg）又は¹⁴C標識体（0.3 mg/kg）を経口投与したとき、投与後168時間までの糞中及び尿中排泄率は、³H標識体（0.1 mg/kg）ではそれぞれ56.3及び8.98%、¹⁴C標識体（0.3 mg/kg）ではそれぞれ79.6及び5.13%であった。

2) 乳汁移行 (4.2.2.5-1)

授乳ラット（15例）に³H標識体（0.5 mg）を単回皮下投与したとき、母動物の血漿中及び乳汁中の放射能のC_{max}はそれぞれ158±11.2及び338±480 ng Eq/mL、AUC_{0-24h}はそれぞれ1950及び2540 ng Eq・h/mLであった。母動物の血漿中及び乳汁中未変化体濃度のC_{max}はそれぞれ51及び283 ng/mL、AUC_{0-24h}はそれぞれ502及び1440 ng・h/mLであり、主に未変化体が乳汁へ移行した。また、代謝物として、血漿中からP3.2、P3.4、P37及びP37.7、乳汁中からP3.2、P3.4、P19.6、P31.7、P34.7、P37及びP37.7が検出された。乳汁中で確認された代謝物は主にグルクロン酸抱合体であった。

(5) 薬物間相互作用 (4.2.2.6-1、3)

Caco-2細胞単層膜を用いて¹⁴C標識体2.0及び12 µMの膜透過性を検討したところ、それぞれの濃度における排出比は、LY335979（P糖たん白阻害剤）存在下で0.9及び1.3、MK571（MRP<multidrug resistance associated protein>阻害剤）存在下で55及び63であった。本薬はP糖たん白の基質であり、MRPの基質ではないことが示唆された。P糖たん白に対するK_m値は150 µM以上であった。

T8細胞、MDA435 T0.3細胞及びMDCKII細胞を用いて、トランスポーターに対する本薬0.01～50 µMの阻害作用を検討したところ、本薬は50 µMまでBCRP（breast cancer resistance protein）、P糖たん白及びMRP2を阻害しないことが示唆された。

<審査の概略>

機構は、本薬の反復吸入投与時の組織への分布が検討されていないことから、単回投与において高い曝露量がみとめられた組織について、蓄積性及び安全性を考察するよう求めた。

申請者は、ラットに³H 標識体を単回気管内投与（0.6 mg/kg）及び単回静脈内投与（0.5 mg/kg）したとき、投与後 24 時間では、腎盂、褐色脂肪、腺胃、腎皮質、肺、脾臓、ぶどう膜、ハーダー腺及び涙腺において血中よりも高い放射能が認められたものの、気管内投与時には腎盂を除いて経時的消失が確認されており、これらの臓器又は組織中放射能の見かけの半減期が血中放射能の見かけの半減期（約 22 時間）に比べ明らかに長くなる可能性は低いと考えられることを説明した。その上で、放射能の消失が遅かった腎盂における安全性については、ラットを用いた毒性試験ではいずれの試験においても腎臓での毒性変化は認められず、イヌ及びマウスを用いた毒性試験では致死用量又は最大耐量付近で尿細管の変性、壊死等が認められたものの、腎盂での毒性所見は認められなかったこと、また、国内外の臨床試験の最新の併合データ（COPD safety population 2010⁶）における器官別大分類（SOC 分類）の「腎および尿路障害」の有害事象の発現頻度（人年当たり）は、本剤 150、300、600 µg 及びプラセボでそれぞれ 0.049、0.043、0.02 及び 0.05 であり、用量依存性は認められず、本剤群とプラセボ群で同程度であったことから、本剤投与による腎臓への影響はほとんどないとする旨を説明した。

機構は、ラット単回気管内投与において、投与部位である肺における放射能は高く推移し、投与後 24 時間においても比較的高い放射能が検出されていることから、肺における安全性についても詳細に説明するよう求めた。

申請者は、ラットに本薬 0.3 mg/kg/日を 4 週間反復吸入投与した試験において、4 週間反復吸入投与後の血清中未変化体濃度の C_{max} 及びトラフ値の累積係数はそれぞれ 0.9～1.2 及び 1.6～2.1 であったのに対し、肺組織中未変化体濃度の C_{max} 及びトラフ値の累積係数はそれぞれ 1.1～1.4 及び 2.3～2.9 であり、肺組織中未変化体濃度は血清中未変化体濃度とほぼ並行して消失する傾向が認められたことから、本薬吸入投与後の肺への蓄積性は低いと考えられること、ラット及びマウスを用いた 2 週間反復吸入投与毒性試験では、気管支肺泡接合部に肺泡マクロファージの集簇が認められたものの、当該変化が認められた用量とヒトでの最大申請用量（300 µg）における曝露量比は C_{max} 及び AUC_{0-24h} とともに 10 倍以上であり、十分な安全域が確保されていること、さらに、臨床試験の COPD safety population 2010 における SOC 分類の「呼吸器、胸郭および縦郭障害」の有害事象の発現頻度（人年当たり）は、本剤 150、300、600 µg 及びプラセボでそれぞれ 0.928、1.045、0.882 及び 1.069 であり、用量依存性は認められず、本剤群とプラセボ群で同程度であったことから、本剤の臨床使用に際して肺において安全性上の問題が生じる可能性は低いとする旨を説明した。

機構は以上の回答を了承し、現時点で本薬の組織中へ蓄積等に起因する安全性上の問題は示唆されていないと判断するが、本剤は長期間投与される薬剤であり、臨床試験での検討も限られていることから、製造販売後においても長期投与時の安全性について引き続き検討する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験（免疫毒性試験及び不純物に関する試験等）が実施された。

⁶ COPD 患者を対象とした国内外臨床試験 11 試験（B1302、B2333、B2334、B2335S、B2335SE、B2336、B2346、B2349、B2350、B2354、B2355）の最新の併合データであり、申請後のデータも含まれる。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1～7)

マウスにおける経口及び皮下、ラットにおける吸入、経口及び皮下、並びにイヌにおける経口投与試験が実施されている。概略の致死量は、マウス経口投与で 1600 mg/kg 超、皮下投与で 50 mg/kg (雄) 及び 200 mg/kg (雌)、ラット吸入投与で 3.07 mg/kg 超 (本薬原末) 及び 3.57 mg/kg 超 (pMDI 製剤)、経口投与で 1600 mg/kg 超、皮下投与で 200 mg/kg、並びにイヌ経口投与で 100 mg/kg を下回るものと判断されている。投与後の症状として、マウス及びラット皮下投与で共通に自発運動の低下、努力性呼吸、体温低下、マウス皮下投与で腹部膨満、粗毛、糞量減少又は無便が、ラット皮下投与で歩行失調、正向反射の低下、脱水、円背位、被毛の乾燥及び汚れが、イヌで体重減少、摂餌量低下、心電図の異常 (洞頻脈)、血圧低下、重度の腎機能障害が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

臨床投与経路である吸入投与による試験としてマウス (13 週間)、ラット (2 週間、4 週間、13 週間、26 週間) 及びイヌ (2 週間、4 週間、13 週間、39 週間) における試験が実施された。その他の投与経路による試験としてマウス経口 (8 週間)、ラット静脈内 (14 日間)、及びイヌ静脈内 (14 日間) 投与試験が実施された。吸入投与に伴う局所毒性として、上顎甲介背側の炎症性滲出液、並びに喉頭の扁平上皮化生及び扁平上皮の過形成 (いずれもラット) が認められた。また、全身毒性として平均体重及び摂餌量の増加 (マウス)、並びに巣状の心筋壊死及び線維化 (イヌ) が認められた。無毒性量はマウス 13 週間吸入投与で 0.48 mg/kg/日、ラット 26 週間吸入投与で 1.02 mg/kg/日 (健康被験者に対し本薬 300 µg を反復吸入投与した B2339 試験との曝露量比は AUC_{0-24h} で 4.6～4.9 倍、 C_{max} で 14.2～14.8 倍)、14 日間静脈内投与で 1.0 mg/kg/日及びイヌ 39 週間吸入投与で 0.31 mg/kg/日 (同曝露量比は AUC_{0-24h} で 10.7～11.1 倍、 C_{max} で 10.8～11.4 倍) と判断されている。

1) 吸入投与による試験

① マウス 13 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-2)

マウス (各群雌雄各 10 例) に本薬原末 0 (空気)、0.48、1.47 又は 4.91 mg/kg/日を 13 週間吸入投与した結果、一般状態の変化、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床検査、器官重量及び剖検所見においていずれも本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理組織学的検査では、1.47 mg/kg/日以上で鼻腔に上皮 (呼吸上皮及び嗅上皮) の萎縮及び 0.48 mg/kg/日以上で鼻上皮における好酸性小体の沈着がみられた。好酸性小体の沈着は蛋白性分泌物の蓄積に起因するものと考えられ、軽度の刺激性に対する適応性変化であると考えられている。無毒性量は 0.48 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 1.96～2.58 倍、 C_{max} で 9.8～15.0 倍) と判断されている。

② ラット 2 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-7)

ラット (各群雌雄各 10 例) に、本薬原末 0 (空気)、2.05、5.81 又は 17.0 mg/kg/日を鼻部曝露により 2 週間吸入投与した結果、体重増加量、摂餌量、眼科学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検において本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。血液学的検査において、本薬投与群の雄で好中球数及び好酸球数、雌で総白血球数、尿検査では雌雄で尿 pH がいずれも高値を示したが、わずかな変化であり、雌雄に一貫して認められていないことなどから、いずれも毒性とはとらえられて

いない。5.81 mg/kg/日以上で鼻腔内の嗅上皮細胞の軽微から中等度の萎縮又は消失が用量依存的に観察された。17.0 mg/kg/日群の雄 3 例では上顎甲介背側に炎症性滲出液がみられ、このうち 2 例では滲出液下部の上皮に軽微な過形成が認められた。本所見は上皮における軽度の刺激に起因する変化と考えられている。また、17.0 mg/kg/日群の雄 2 例で、投与 1 日に突発音に対する感受性の亢進がみられた。病理組織学的検査では、同群の雄全例及び雌 9 例で肺の腺房中心領域（気管支肺胞接合部）の肺胞マクロファージの軽微又は軽度な集簇が認められた。無毒性量は 2.05 mg/kg/日（B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 22～37 倍、 C_{max} で 17～33 倍）と判断されている。

③ ラット 4 週間吸入投与試験（4.2.3.2-8）

ラット（各群雌雄各 10 例）に、本薬 0（媒体：hydrofluoroalkane<HFA>）、0.93、2.77 又は 8.46 mg/kg/日を鼻部曝露により 4 週間吸入投与した結果、一般状態、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査及び器官重量に本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。本薬投与全群で投与期間中に体重増加量の増加が認められたが、回復期間中に有意な体重変化はみられなかった。本薬投与全群で総白血球の増加がみられ、好中球、リンパ球及び単球についても同様な挙動がみられたが、回復性が確認された。また、本薬投与群で総ビリルビンの有意な上昇が認められたが、本所見はラットの背景データ内の変動であり、関連する臓器で病理組織学的な変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられている。2.77 mg/kg/日群の 1 例で鼻腔の嗅上皮の巣状変性が、また、8.46 mg/kg/日群で喉頭蓋腹側上皮の扁平上皮化生及び鼻腔の嗅上皮の巣状変性の発現頻度の増加がみられたが、いずれも休薬により回復した。無毒性量は 0.93 mg/kg/日（B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 6～8 倍、 C_{max} で 14～17 倍）と判断されている。

④ ラット 13 週間吸入投与試験（4.2.3.2-9）

ラット（各群雌雄各 10 例）に、本薬原末 0（空気）、0.30、1.01 又は 3.09 mg/kg/日を鼻部曝露により 13 週間吸入投与した結果、体重増加量、摂餌量、眼科学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検において本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。1.01 mg/kg/日以上で喉頭の扁平上皮化生及び扁平上皮の過形成が、3.09 mg/kg/日で鼻腔背側壁における嗅上皮の変性及びその結果生じる嗅上皮の再生性の過形成が認められた。また、3.09 mg/kg/日で投与 2 日の投与中に一過性の努力性呼吸がみられた。血液学的検査及では、3.09 mg/kg/日群の投与 13 週で血小板数の低下が認められた。当該試験より高用量の本薬を用いて実施した 2 週間（4.2.3.2.7）及び 4 週間吸入投与毒性試験（4.2.3.2.8）において、血小板に対する影響はみられなかったことから、この変化の毒性学的意義は低いと考えられている。病理組織学的検査の結果から、無作用量は 0.30 mg/kg/日（B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 3.7～4.1 倍、 C_{max} で 21～26 倍）と判断されている。

⑤ ラット 26 週間吸入投与試験（4.2.3.2-10）

ラット（各群雌雄各 20 例）に、本薬 pMDI 用製剤 0（媒体：HFA）、0.31、1.02 又は 3.14 mg/kg/日を鼻部曝露により 26 週間吸入投与した結果、本薬投与全群の雄並びに 1.02 及び 3.14 mg/kg/日群の雌で摂餌量及び体重の増加がみられた。一般状態の変化として本薬投与全群で筋量の増加がみられ、3.14 mg/kg/日群では回復には至らなかった。0.31 mg/kg/日群の雌 1 例で左腎臓に腫瘤が認められ、病理組織学的検査の結果、腎芽腫と診断された。本腫瘍は低用量群の 1 例のみでみられた所見であることから、本薬の

投与には関連しないと考えられている。血液学的検査では、1.02 mg/kg/日群では投与 25 週の雄並びに 3.14 mg/kg/日群の投与 14 週の雌雄及び 25 週の雄で好中球及びリンパ球の増加を主因とする総白血球数の有意な増加がみられたが、休薬期間後の測定値に有意差はみられなかった。血液生化学的検査では、本薬投与全群で血中グルコースの低下が投与 14 週に、さらに 3.14 mg/kg/日群の雄で投与 25 週にみられた。本薬投与全群で AST が上昇したが、休薬期間後には回復した。1.02 mg/kg/日以上の投与群の雄で精巢上体重量の有意な低下がみられ、また 3.14 mg/kg/日群では肝重量の有意な低下が認められた。これらの変化は軽微であり、病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられている。3.14 mg/kg/日群の雄 4 例で喉頭腹側に回復性のある扁平上皮化生がみられた。本所見の発現率について有意差はみられなかったが、4 週間及び 13 週間吸入投与毒性試験でみられた所見と一致していた。なお、当該試験期間中に早期死亡が 4 例みられたが、いずれもその発現時期、死因及び病理組織学的な考察から本薬投与に起因しないと考えられている。無毒性量は 1.02 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 4.6~4.9 倍、 C_{max} で 14.2~14.8 倍) と判断されている。

⑥ イヌ 2 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-14)

ビーグル犬 (各群雌雄各 3 例) に、本薬原末 0 (空気)、0.01、0.47 又は 0.93 mg/kg/日を 2 週間吸入投与した結果、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査について本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。一般状態の変化として、投与全例で投与直後に耳及び歯肉の発赤がみられた。また、本薬投与全群でグリコーゲン沈着による門脈周囲の肝細胞の空胞化が認められ、発現頻度及び重症度は概して投与量に依存していた。

本薬投与全群で心拍数及び拍動が増加し、投与 1 日の投与後に呼吸数が増加した。心電図検査では、0.47 及び 0.93 mg/kg/日群で、投与 1 日の投与 8 時間後まで高度の頻脈 (1 時間後に最大) が発現し、投与 24 時間後に心拍数が低下した。0.47 及び 0.93 mg/kg/日群における頻脈は投与 14 日にも認められたが投与 1 日より軽度であった。これに対応して、QT 間隔の短縮が認められた。QTc 値 (Bazett 及び Fridericia の式で補正) には延長傾向が認められており、この変化は心拍数の増加に一致していた。投与 1 及び 14 日に血圧を測定したところ、投与 1 日のみで投与 8 時間後まで血圧が低下した。病理組織学的検査では、0.47 mg/kg/日群の雌 1 例 (軽度)、0.93 mg/kg/日群の雄 1 例 (軽微) 及び雌 2 例 (軽微から高度) で巣状の心筋壊死及び線維化が認められた。変化は主に乳頭筋で認められたが、中隔及び左室壁でも散見された。巣状心筋壊死の病理組織学的特徴として明瞭な空胞化、好酸性の増加、細胞質の顆粒状化、又は断片化及び核濃縮がみられた。心筋における病理組織学的変化から、無毒性量は 0.01 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 0.07 倍、 C_{max} で 0.19 倍) と判断されている。

⑦ イヌ 4 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-15)

ビーグル犬 (各群雌雄各 3 例) に、本薬 pMDI 用製剤 0 (媒体 : HFA)、0.01、0.10 又は 0.97 mg/kg/日を 4 週間吸入投与した結果、眼科学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検において、本薬投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。本薬投与全群で歯肉の発赤、流涎、心拍数の増加、拍動の増加、頸動脈脈拍並びに肝臓の門脈周囲にグリコーゲン沈着に起因すると考えられる空胞化がみられたが、いずれも回復性がみられた。本薬投与全群の雌及び 0.97 mg/kg/日群の雄で、尿 pH が上昇したが、これらの変化は休薬後には認められなかった。

0.97 mg/kg/日群では、血液学的検査及び病理組織学的検査において血中ヘモグロビン及びヘマトクリ

ット値の低下、28 日間投与後及び休薬後に心筋の線維化（2 例）並びに心房出血及び心膜炎（1 例）が認められた。また、0.97 mg/kg/日群では、心電図検査において投与 1 日に心拍数の増加、頻脈、P 波及び T 波の重畳並びに QTc 値の延長がみられたが、これらの変化は投与 28 日には認められなかった。無作用量は 0.01 mg/kg/日（B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 0.2～0.5 倍、C_{max} で 0.2～0.4 倍）と判断されている。

⑧ イヌ 13 週間吸入投与試験（SDDPI 用製剤及び pMDI 用製剤）（4.2.3.2-16）

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に、本薬 SDDPI 用製剤（乳糖混合乾燥粉末製剤）0（空気）、0（媒体：乳糖）、0.02、0.12 又は 1.10 mg/kg/日を、また本薬 pMDI 用製剤 1.02 mg/kg/日を 13 週間吸入投与した結果、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査において本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。本薬投与全群で、血管拡張（耳、歯肉及び腹部の発赤）が認められた。0.12 mg/kg/日以上 SDDPI 用製剤投与群の雄及び pMDI 用製剤投与群の雌雄で体重の増加傾向が認められた。病理組織学的検査では、本薬投与全群で肝臓の門脈周囲に軽微から中等度のグリコーゲン沈着による肝細胞の空胞化が認められた。

一般状態の変化として、SDDPI 用製剤 1.10 mg/kg/日群及び pMDI 用製剤 1.02 mg/kg/日群の雌雄で投与開始から 1 週間の期間の主に投与中及び直後ないし 2 時間後に心拍数の増加が認められた。また、同群で投与開始後最初の数週間に拍動の増加が認められ、本所見はときに高度の頸動脈波を伴って発現した。心電図検査では、SDDPI 用製剤 1.10 mg/kg/日群及び pMDI 用製剤 1.02 mg/kg/日群において、投与 1 日に雄では投与 8 時間後まで、雌では投与 24 時間後まで心拍数の増加がみられ、心拍数の増加に関連して、QTc 値（Friderica の式で補正）の延長が認められた。投与後 7 及び 13 週には心電図パラメータに特記すべき変化はなく、一般状態観察の結果と一致していた。SDDPI 用製剤の 1.10 mg/kg/日群の雌雄各 1 例に軽微から中等度の心筋線維化が認められた。この所見は pMDI 用製剤ではみられなかった。1.10 mg/kg/日以上で心筋線維化が認められたことから、SDDPI 用製剤の無毒性量は 0.12 mg/kg/日（B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 4.2～4.9 倍、C_{max} で 4.4～6.0 倍）と判断されている。

⑨ イヌ 13 週間吸入投与試験（MDDPI 用製剤及び SDDPI 用製剤）（4.2.3.2-17）

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に、本薬 MDDPI 用製剤 0（空気）、0（媒体：1%ステアリン酸マグネシウム含有乳糖）、0.02、0.10 又は 0.98 mg/kg/日を、また本薬 SDDPI 用製剤 1.07 mg/kg/日を 13 週間吸入投与した結果、摂餌量、眼科学的検査、尿検査及び器官重量に本薬の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。一般状態の変化として、本薬投与全群で流涎及び血管拡張（歯肉、耳、及び腹部の発赤）がみられ、発現頻度及び重症度は投与量に依存していた。MDDPI 用製剤 0.10 mg/kg/日以上 SDDPI 用製剤投与群の雌及び SDDPI 用製剤投与群の雌雄で、体重増加量の増加傾向が認められた。病理組織学的検査では、本薬投与全群の肝臓において軽微から軽度の門脈周囲の肝細胞空胞化（グリコーゲン増加による）が認められた。これらについては長期間のβ作動薬の投与により生じた適応性変化と考えられ、その他肝障害を示唆する変化がみられないこと、並びに当該試験に先立ち実施した他の反復投与毒性試験で回復性が確認されていることから毒性とは判断されていない。

MDDPI 用製剤 0.10 mg/kg/日以上及び SDDPI 用製剤 1.07 mg/kg/日で心拍数の増加及び QTc 値（Friderica の式で補正）の延長が認められたが、当該所見は本薬の薬理活性に関連する作用であるとされ毒性とは判断されていない。MDDPI 用製剤 0.98 mg/kg/日群及び SDDPI 用製剤 1.07 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモ

グロビン及びヘマトクリット値の有意な低下が投与 7 週に認められたが、投与 13 週では認められなかった。MDDPI 用製剤 0.98 mg/kg/日群の雄 2 例、並びに SDDPI 用製剤 1.07 mg/kg/日群の雄の全例及び雌の 2 例に、心乳頭筋内又はその付近の心室壁の心筋線維化が認められた。MDDPI 用製剤の無毒性量は 0.10 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 2.4~2.6 倍、 C_{max} で 2.1~2.3 倍) と判断されている。

⑩ イヌ 39 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-18)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 例) に、本薬 pMDI 用製剤 0 (媒体 : HFA)、0.03、0.10 又は 0.31 mg/kg/日を 39 週間吸入投与した結果、一般状態、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、器官重量及び剖検において本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理組織学的検査において、0.03 mg/kg/日群の雌雄各 3 例、0.10 mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 2 例、並びに 0.31 mg/kg/日群の雌雄全例において、門脈周囲の肝細胞に軽微から軽度の空胞化がみられた。この肝細胞における変化は休薬期間後では認められなかったことから、可逆的变化と考えられている。0.31 mg/kg/日で体重増加、心拍数の増加、QTc 値 (Bazett 及び Frideria の式で補正) の延長及び 4 週間の休薬後も持続するクレアチニン増加が認められたが、体重増加については回復性がみられ、また心拍数の増加、クレアチニンの増加については関連する病理組織学的変化が認められていないことから、いずれも毒性とは判断されていない。無毒性量は 0.31 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 µg 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 11 倍、 C_{max} で 11 倍) と判断されている。

2) その他の投与経路による試験

① マウス 8 週間経口投与試験⁷ (4.2.3.2-4)

マウス (各群雌雄各 10 例) に、0.5% (w/v) ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に懸濁した本薬 0 (溶媒)、100、300、1000 又は 3000 mg/kg/日を 8 週間経口投与した結果、100 mg/kg/日以上で平均体重及び摂餌量の増加、胃のびらん、卵巣重量及び子宮重量の増加、子宮腺の拡張等が認められた。1000 mg/kg/日では雌 1 例が投与 11 日目に死亡した。死亡動物における一般状態の変化は、自発運動の低下、消瘦、脱水及び円背位であった。生存動物においては、腎尿細管の変性、好塩基性化及び円柱の形成、並びに盲腸における杯細胞の減少等の病理組織学的異常が認められた。3000 mg/kg/日では、投与 2~3 日に重度の毒性が発現したため全例を切迫殺した。当該動物群においては、自発運動の低下、円背位、正向反射の低下、浅呼吸、眼瞼下垂、糞量減少及び流涙等がみられた。病理学的所見から死亡は腎臓の病変に起因すると推察され、さらに雄性生殖器の変化として、精細管の変性及び空胞化並びに多核巨細胞の出現が認められた。100 mg/kg/日以上で本薬の投与に関連した平均体重及び摂餌量の増加並びに臨床検査及び病理組織学的検査に変化がみられたことから、無毒性量は設定されていない。

② ラット 14 日間静脈内投与試験 (4.2.3.2-11)

ラット (各群雌雄各 10 例) に、溶媒 (25%プロピレングリコール、10%無水エタノール及び 65%塩化ナトリウム溶液) に溶解した本薬 0 (溶媒)、0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg/日を 14 日間静脈内投与した結果、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査のいずれにおいても本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。本薬投与全群の雌雄で全投与期

⁷ 本試験は、がん原性試験の投与量設定の目的で実施された。

間にわたり、摂餌量の増加及び体重増加率の有意な増加が認められたが、毒性とはとらえられていない。無毒性量は 1.0 mg/kg/日と判断されている。

③ イヌ 14 日間静脈内投与試験 (4.2.3.2-19)

ビーグル犬（各群雌雄各 3 例）に、溶媒（25%プロピレングリコール、10%無水エタノール及び 65%塩化ナトリウム溶液）に溶解した本薬 0（溶媒）、0.1、0.3 又は 1 mg/kg/日を 14 日間静脈内投与した結果、臨床検査値、器官重量及び剖検において本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。本薬投与群全例の皮膚に、投与期間を通じて発赤が認められた。本薬投与全群でグリコーゲンの増加による門脈周囲の肝細胞の空胞化が、また 0.1 mg/kg/日以上で体重増加量又は摂餌量の低下が認められた。本薬投与全群の雌雄で心拍数の増加及び RR 時間の短縮がみられた。0.1 mg/kg/日群の雌雄各 1 例及び 0.3/kg/日以上全例に投与量に依存しない心筋変性及び線維化がみられた。グリコーゲンの増加による門脈周囲の肝細胞の空胞化並びに心筋変性及び線維化はいずれも β_2 受容体刺激薬の投与によりみられる典型的な所見であり、本薬の薬理作用に起因すると考えられている。本薬投与全群で心筋変性及び線維化がみられたことから、無毒性量は設定されていない。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた皮下投与による小核試験を実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

トランスジェニックマウスがん原性試験及びラットがん原性試験が実施され、ラットがん原性試験のみで、卵巣平滑筋腫が認められた。当該所見は、ラットに β_2 受容体刺激薬を投与した際に発生する腫瘍性病変と理解されている。

1) トランスジェニックマウス 26 週間がん原性試験 (4.2.3.4.2-1)

CB6F1/Jic-TgrasH2 マウス（各群雌雄各 25 例）に、溶媒（0.5% (w/v) ヒドロキシプロピルセルロース水溶液）に懸濁した本薬 0（溶媒）、100、300 又は 600 mg/kg/日を、また CB6F1 野生型マウス（雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒）又は 600 mg/kg/日をいずれも 26 週間経口投与した結果、陽性対照（N-メチル-N-ニトロソウレア 75 mg/kg を投与初日にのみ腹腔内投与）群ではリンパ腫、前胃及び皮膚の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌並びに子宮内膜間質ポリープが認められたのに対し、本薬投与群では、CB6F1/Jic-TgrasH2 マウス及び野生型マウスともに、本薬投与に関連した腫瘍は認められなかった。

非腫瘍性病変として、CB6F1/Jic-TgrasH2 マウスの 600 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日以上群の雌で腎皮質尿細管の変性が認められ、同様な変化が野生型マウスの 600 mg/kg/日群の雌雄でもみられた。CB6F1/Jic-TgrasH2 マウスの 100 mg/kg/日以上群の雌雄で胃粘膜上皮の過形成、粘膜頸細胞の好酸性化、腺胃粘膜のびらん及び粘膜下白血球浸潤がみられたが、野生型マウスでは認められなかった。非発がん量は、600 mg/kg/日（B2339 臨床試験 300 μ g 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 49.0～105.9 倍、 C_{max} で 55.6～82.7 倍）と判断されている。

2) ラット 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

ラット（各群雌雄各 50 例）に、本薬原末 0（空気）、0.21、0.62 又は 2.09 mg/kg/日を 104 週間吸入投与した結果、0.21 及び 0.62 mg/kg/日群の雄並びに 2.09 mg/kg/日群の雌雄で下垂体腫瘍の増加がみられた。当該所見は、下垂体腺腫の増加に基づく変化と考えられるが、下垂体腺腫の発生率は本系統のラットでみられる自然発生病変の背景値内の変化であった。2.09 mg/kg/日の雌 2 例で卵巣平滑筋腫がみられた。当該所見は、ラットに β_2 受容体刺激薬を投与した際に発生する腫瘍性病変と理解されている。また同群の雌では卵巣平滑筋の巣状過形成の発生率が増加した。

非腫瘍性病変として、0.62 mg/kg/日以上で鼻腔内の炎症の発現増加が、2.09 mg/kg/日群の雌雄で嗅上皮の萎縮及び進行性心筋症の増加が認められた。

非発がん量は雄で 2.09 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 μ g 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 6.8~14.0 倍、 C_{max} で 36.6~44.5 倍)、雌で 0.62 mg/kg/日、また非腫瘍性病変に関する無作用量は 0.21 mg/kg/日と判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットにおける胚・胎児発生に関する皮下及び吸入投与試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験及びラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験において、骨格変異が認められた。ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、F1 雄動物に獲得/学習能力についての異常が認められた。親動物に対する本薬の生殖能及び初期胚発生に対する影響、催奇形性は認められなかった。

なお、本薬についてはラットにおいて胎盤通過性 (4.2.2.3-4) 及び乳汁移行性が示されている (4.2.2.5-1)。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

ラット（各群雌雄各 25 例）にポリエチレングリコール 400/注射用生理食塩液 (20:80 (v/v)) 溶液に溶解した本薬 0（溶媒）、0.2、0.6 又は 2 mg/kg/日を、交配前、交配期間中及び妊娠 6 日（雌）又は剖検日（雄）まで、1 日 2 回皮下投与した結果、本薬投与全群の雄で体重パラメータ及び摂餌量が増加し、本薬投与全群の雌で交配前の体重パラメータ及び摂餌量、並びに妊娠中の平均体重及び摂餌量が増加した。一般毒性に対する無毒性量は決定できなかったが、雌雄ともに、受胎能及び生殖機能のパラメータ又は初期胚発生に対する影響はみられなかったことから、親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 2 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠ラット（各群 25 例）にポリエチレングリコール 400/注射用生理食塩液 (20:80 (v/v)) 溶液に溶解した本薬 0（溶媒）、0.1、0.3 又は 1 mg/kg/日⁸を、妊娠 6~17 日まで 1 日 2 回皮下投与した結果、0.1 mg/kg/日以上で、試験 0 日からの体重増加量及び平均カーカス重量（体重－子宮重量）の増加、並びに投与部位の皮下組織の変色等の皮膚病変が認められた。生殖パラメータ、胎児体重、胎児性比及び催奇形性はいずれも認められなかった。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日未満、母動物の生殖発生毒性及び胚・胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 μ g 投与との曝露量比は AUC_{0-24h}

⁸ 最高用量（1 mg/kg/日）は、本試験のための投与量設定試験において軽度の全身及び局所毒性の認められる用量として設定された。

で 42 倍、 C_{max} で 30 倍) と判断されている。

3) ラットにおける胚・胎児発生に関する吸入投与試験⁹ (4.2.3.5.2-4)

妊娠ラット (各群 21 例) に本薬 0 (空気)、0 (媒体: 1% ステアリン酸マグネシウム含有乳糖) 又は 2.70 mg/kg/日を妊娠 6~17 日まで吸入投与した結果、本薬投与群において本薬の薬理作用に起因した摂餌量の増加、並びに体重及び体重増加量の増加が認められたが、いずれも毒性とは判断されていない。また、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、性比、着床前胚消失率及び着床後胚消失率への影響並びに催奇形性は認められなかった。

4) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-6)

妊娠ウサギ (各群 20 例) に、5% (w/v) 2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン水溶液に溶解した本薬 0 (溶媒)、0.1、1 又は 3 mg/kg/日¹⁰を、妊娠 7~20 日まで反復皮下投与した結果、3 mg/kg/日で回復性のある摂餌量の低下、並びに外傷/切傷/搔創/痂皮及び脱毛の発現率の増加が認められた。3 mg/kg/日で完全過剰肋骨の増加がみられたが、その他の異常はみられず催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性及び胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日 (B2339 臨床試験 300 μ g 投与との曝露量比は AUC_{0-24h} で 98 倍、 C_{max} で 196 倍) であり、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 3.0 mg/kg/日と判断されている。

5) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-2)

妊娠ラット (各群 24 例) に、ポリエチレングリコール 400/注射用生理食塩液 (20:80 (v/v)) 溶液に溶解した本薬 0 (溶媒)、0.1、0.3 又は 1 mg/kg/日¹¹を妊娠 6 日から哺育 20 日まで反復皮下投与し、さらに F1 動物には、母動物と同じ投与量及び溶媒を生後 4~20 日まで投与した結果、母動物において、0.3 mg/kg/日以上で投与に関連した変色が投与部位の皮下で認められた。F1 動物において、1 mg/kg/日群の雄に受動的回避試験及び M 型水迷路試験の獲得・学習の基準到達数の低下が認められた。獲得・学習に関する 2 種類の異なる試験において異常が認められたことより、これらの所見は本薬投与に関連すると考えられているが、獲得・学習能力についての異常が、F1 雄動物のみで認められたことの毒性学的な意義は不明とされている。F1 雌動物の妊娠期間中の体重に用量依存的な減少傾向が認められた。1 mg/kg/日の F1 雌動物において対照群と比較し妊娠個体数の有意な低下が認められた。母動物の一般毒性及び F1 出生児に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 1 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験

① マウスにおける局所リンパ節試験 (4.2.3.7.2-2)

雌性マウス (各群 6 例) の毛刈りした背部皮膚に、ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解した本薬 25% (w/v) を 3 日間連続で塗布して感作処置を行った後、12 日間の休薬後に 3 日間連続で両耳介背面

⁹ 本試験結果は本薬を含む吸入配合剤の試験から、本薬単独投与の結果を抜粋して記載した。

¹⁰ 最高用量 (3 mg/kg/日) は、本試験のための投与量設定試験において大部分の個体に忍容性の認められる用量として設定された。

¹¹ 最高用量 (1 mg/kg/日) は、本試験のための投与量設定試験において、新生児及び幼若ラットに対し忍容性の認められる用量として設定された。

に本薬 10%又は 25%を塗布し惹起した結果、本薬投与群において溶媒対照群に比べリンパ節重量及び細胞数の有意な増加が認められた。本試験条件下において本薬は弱い感作性能を有すると判断されている。

② モルモットにおける皮膚感作性試験 (4.2.3.7.2-3)

雌性モルモット（本薬群 20 例、対照群 10 例）に、皮膚感作処置としてコーン油に溶解した本薬 250 mg/mL 又は溶媒のみをそれぞれ週 1 回 3 週間塗布した後、2 週間後に全群の動物に本薬 250 mg/mL を塗布し惹起した結果、本薬投与群及び溶媒対照群の惹起部位において陽性反応は認められなかった。本試験条件下において本薬は感作性物質ではないと判断されている。

2) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6-1、4.2.3.7.6-2)

原薬由来の不純物のうち、ICH Q3A 及び ICH Q3B ガイドラインに基づき、安全性の確認が必要とされる閾値 (0.15%) を超えて規格値が設定された 529-00、530-01、527-00 及び 561-01 について毒性が検討された。

ラット又はイヌを用いて実施された各反復投与毒性試験において、無毒性量における不純物の量はいずれもヒトで投与される可能性がある不純物の最大量を上回っていた。さらに、不純物 530-01、527-00 及び 529-00 を含有した本薬を用いて実施された復帰突然変異試験及び染色体異常試験において、遺伝毒性は認められなかった。不純物 561-01 については遺伝毒性試験で使用したバッチ中に検出されなかったことから、別途本不純物を含有するバッチを用いて復帰突然変異試験及び染色体異常試験を実施した結果、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

3) モルモットにおける気道閉塞又は肺好酸球増加の誘発能試験 (4.2.3.7.7-1)

雄性モルモット（各群 10 例）に、20%ポリエチレングリコール 400/生理食塩液に溶解した本薬 0（溶媒 0.5 mL）、400 µg/mL（0.5 mL）又は卵白アルブミン 20 µg/mL（0.5 mL）を週 1 回 3 週間皮下投与し感作処置を行った後、それぞれを気管内投与して惹起した結果、卵白アルブミン群では気道閉塞及び肺好酸球増加が認められたのに対し、本薬投与群では同様の変化は認められなかった。

4) 光毒性試験 (4.2.3.7.7-2)

本薬（実験 1：0.063～200 µg/mL、実験 2：0.781～100 µg/mL）で処理した Balb/c 3T3 細胞に対し、人工太陽光（Solar simulator SOL500、Dr. Hoenle AG 社製）を $1.7 \pm 0.1 \text{ mW/cm}^2$ の UVA 強度で 45 分間照射又は暗所放置した結果、実験 1 及び 2 における UV 照射時の EC_{50} はそれぞれ 2.7 及び 3.5 µg/mL、UV 非照射時の EC_{50} はそれぞれ 13.1 及び 15.6 µg/mL であり、この結果得られた光刺激係数（PIF）はそれぞれ 4.9 及び 4.5 であった。OECD 試験ガイドライン 432 の基準において、本薬は光毒性を有する可能性がある物質に該当することが示された。なお、当該試験で光毒性がみられなかった用量（0.063～0.781 µg/mL）と B2339 臨床試験 300 µg 投与の C_{max} を比較した場合、約 70～900 倍の差があること、また動態学的検討において本薬のメラニン親和性は低いことが示唆されていることから、本薬の投与により临床上問題となる光毒性が生じる可能性は低いと考察されている。

<審査の概略>

(1) ラットがん原性試験において認められた卵巣平滑筋腫について

機構は、ラットがん原性試験の 2.09 mg/kg/日群の雌 2 例において卵巣平滑筋腫が認められたことについて、本薬の臨床使用において卵巣平滑筋腫に関連した事象が発現するリスクについて説明を求めた。

申請者は、 β_2 受容体刺激薬（サルブタモール）はラットの子宮あるいは卵巣間膜に平滑筋腫を発生させることが知られていること（Poynter D et al. *Brit Med J.* 1: 46-47, 1978）を説明した上で、国内外の臨床試験の併合データ（COPD safety population 2010）において、卵巣平滑筋腫を含む婦人科腫瘍に関連する有害事象として、600 μ g 投与群で子宮頸癌第 0 期が 547 例中 1 例、300 μ g 投与群で子宮平滑筋腫が 1157 例中 1 例、プラセボ投与群で子宮平滑筋腫が 2012 例中 1 例に認められたが、これらの発現頻度（人年当たり）はそれぞれ 0.003、0.001 及び 0.002 と低く、いずれも本薬投与との関連は疑われなかったことから、本薬の臨床使用において卵巣平滑筋腫に関連した事象が発現するリスクは低いと考えられる旨を説明した。

(2) 遺伝毒性の可能性がある不純物の安全性について

機構は、安全性確認の必要があるとされた不純物以外で変異原性の可能性があるものについて、その遺伝毒性を考察するよう求めた。

申請者は、原薬であるインダカテロールマレイン酸塩の製造工程では、■ 種の変異原性を有する可能性のある不純物が残留する可能性があり、これらの化合物についてそれぞれ細菌を用いた復帰突然変異試験により遺伝毒性の評価を行った結果、いずれの不純物も陽性であったことを説明した。しかしながら、これらの不純物の製造工程中の管理値はいずれも ■ ppm を上限としていることから、最高申請用量である 300 μ g/日における各不純物の 1 日摂取量は最大で ■ μ g であり、これは欧州の関連ガイドライン（CPMP/SWP/5199/02）において遺伝毒性を有する不純物の限度値として発がんの生涯リスクが 1×10^{-5} を超えないと判断される TTC (Threshold of Toxicological Concern; 毒性学的懸念の閾値) である 1.5 μ g/日を下回ることから、最高申請用量である 300 μ g/日を長期使用した場合においても、これらの不純物がヒトに対して遺伝毒性上の問題を生じさせる可能性は極めて低いと考えられることを説明した。

機構は、以上の回答について了承し、本薬の毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績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、絶対的バイオアベイラビリティの検討（5.3.1.1-1）の成績、また参考資料として、相対的バイオアベイラビリティの検討（5.3.1.1-2）の成績が提出された。

薬物動態の検討には本薬及び本薬の標識体（ ^{14}C 標識体）が用いられ、血清中の本薬、代謝物濃度及びグルクロン酸抱合体は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定された（定量限界：血清中本薬濃度<10~250 pg/mL>、血清中代謝物濃度<46 pg/mL>、尿中本薬濃度<100又は250 pg/mL>）。

なお薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 朝及び夜投与時のバイオアベイラビリティの比較及び吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価 (5.3.1.1-1 : B2103試験<20■年■月～■月>)

外国人健康成人（男性10例、女性6例）を対象とした非盲検クロスオーバー試験において、SDDPI（Concept1）を用いて本剤300 µgを朝又は夜に単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。朝及び夜投与期それぞれにおける血清中本薬濃度の C_{max} は450及び556 pg/mL、 AUC_{last} は4634及び5719 pg·h/mL、 AUC_{inf} は6062及び7615 pg·h/mLであり、朝投与時に対する夜投与時の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ1.24〔1.06, 1.43〕、1.23〔1.04, 1.46〕及び1.26〔1.09, 1.45〕であった。

外国人健康成人（男性6例、女性2例）¹²を対象とした非盲検クロスオーバー試験において、本剤400 µgを単回静脈内投与又はSDDPI（Concept1）を用いて本剤300 µgを単回吸入投与したとき、それぞれの投与期における血清中本薬濃度の C_{max} は4960及び502 pg/mL、 AUC_{last} は11374及び5286 pg·h/mL、 AUC_{inf} は12994及び6877 pg·h/mLであり、 AUC_{last} より算出した吸入投与時における絶対的バイオアベイラビリティは43.2%であった。

(2) 吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較 (5.3.1.1-2 : A2106試験<20■年■月～■月>) (参考資料)

外国人健康成人（男性4例）を対象とした非盲検クロスオーバー試験において、本剤800 µgを単回経口投与又はSDDPI（Aerolizer）を用いて単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。吸入及び経口投与期それぞれにおける C_{max} は 0.928 ± 0.132 及び 0.476 ± 0.26 ng/mL、 T_{max} は0.25及び1時間（中央値）、 AUC_{0-48h} は 5.09 ± 2.18 及び 2.33 ± 0.872 ng·h/mLであり、 AUC_{0-48h} より算出した相対的バイオアベイラビリティ（経口/吸入）は45.8%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、日本人及び外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（5.3.3.1-1～2、5.3.4.1-1）、日本人及びアジア人COPD患者を対象とした試験（5.3.5.1-1～2）、肝機能障害患者における検討（5.3.3.3-1）、外国人健康成人対象としたQT/QTc間隔に及ぼす影響の検討（5.3.4.1-1）の成績が提出された。参考資料として、¹⁴C標識体を用いた薬物動態の検討（5.3.3.1-3～4）、外国人COPD患者を対象とした試験（5.3.3.2-1～5）、内因性要因の検討（5.3.3.3-2～3）、薬物間相互作用の検討（5.3.3.4-1～3）等の成績が提出された。

なお薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における検討

1) 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (5.3.3.1-1 : A2215 試験<20■年■月～■月>)

日本人及び外国人健康成人（男性、日本人 20 例、外国人 21 例）を対象とした 5 期漸増試験において、SDDPI（RS01）を用いて本剤 400、800、1200 又は 2000 µg を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、日本人と外国人の薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

¹² 本試験では第 1 期の静脈内投与群 4 例中 2 例において、頻脈、心電図 QT 延長等の全身性の β 受容体刺激作用が認められたことから、第 2 期の静脈内投与は実施されず、薬物動態パラメータは第 1 期：静脈内投与、第 2 期：吸入投与群の 4 例から算出された。

表2 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	Ae _{0-72h} (%dose) ^a
日本人	400 µg	0.812±0.207	0.25(0.25-0.50)	2.56±1.16	2.50±1.37	3.38±1.72	8.02±4.82	1.56±0.278
	800 µg	1.669±0.392	0.25(0.25-0.50)	6.47±1.49	8.30±2.62	11.7±3.40	30.2±10.9	1.68±0.337
	1200 µg	2.598±0.663	0.25(0.25-0.52)	10.6±2.92	16.4±4.62	23.0±5.65	45.5±18.5	1.79±0.384
	2000 µg	4.676±1.294	0.25(0.25-0.50)	18.9±5.38	30.1±8.11	42.8±12.8	49.6±14.4	1.88±0.377
外国人	400 µg	0.734±0.184	0.25(0.25-0.50)	2.20±0.74	2.05±0.785	2.69±0.924	5.78±2.26	1.20±0.349
	800 µg	1.516±0.304	0.25(0.25-0.50)	6.10±1.40	7.45±2.20	10.3±3.39	25.8±11.4	1.39±0.433
	1200 µg	2.445±0.590	0.25(0.25-1.00)	10.6±2.11	16.5±2.86	24.4±7.18	57.1±34.8	1.49±0.374
	2000 µg	4.047±1.049	0.25(0.25-0.52)	17.7±4.02	27.8±6.15	39.0±10.2	49.9±19.7	1.55±0.365

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、C_{max}：最高血清中濃度、AUC：血清中本薬濃度-時間曲線下面積、T_{1/2}：消失半減期、T_{max}：最高血清中本薬濃度到達時間、Ae：尿中排泄量、n=18~21（各群）。

2) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験（5.3.3.1-2：A1101試験<2011年11月～12月>）

日本人健康成人（男性9例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MDDPI（Certihaler）を用いて本剤400 µgを1日1回7日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。初回投与時及び投与後7日目（最終投与時）それぞれにおける血清中本薬濃度のC_{max}は1.04±0.207及び1.56±0.26 ng/mL、T_{max}は0.25及び0.25時間（中央値）、AUC_{0-24h}は3.74±0.63及び8.52±1.25 ng·h/mLであり、C_{max}及びAUC_{0-24h}より求めた累積係数（平均値）はそれぞれ1.50及び2.28であった。投与後24時間の血清中本薬濃度（トラフ値）は7日目まで上昇し、投与後7日目（最終投与時）のT_{1/2}は71.2±32.8時間であった。

3) ¹⁴C標識体を用いた薬物動態の検討試験（5.3.3.1-4：A2223試験<2011年11月>）¹³（参考資料）

外国人健康成人（4例）を対象とした非盲検試験において、¹⁴C標識体800 µgを単回経口投与したときのマスバランスが検討された。血清中放射能のC_{max}は1.4 ng Eq/mL、T_{max}は2.0時間、AUC_{last}は27.2 ng Eq·h/mL、T_{1/2}は116.8時間であった。血清中では未変化体が最も多く、その他P19、P26.9、P30.3、P37、P37.7、P38.2及びP39が検出された。糞中では未変化体、P26.9、P30.3、P31.6及びP39が検出され、尿中では未変化体、P19、P26.0、P26.9、P30.3、P31.6、P37及びP38.2が検出された。投与後312時間までの糞中排泄率は85.3%、尿中排泄率は9.7%、総排泄率は95.0%であった。

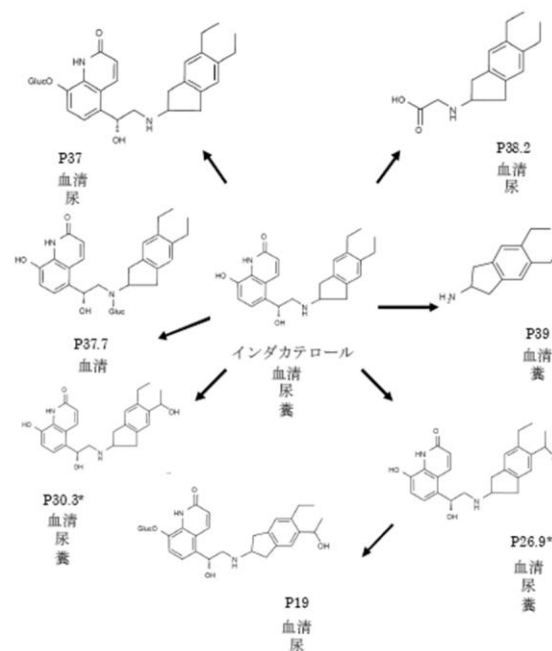


図1 本薬の主な推定代謝経路（再掲）
*P26.9 及び P30.3 は互いにジアステレオマー

以上の結果より、ヒトにおける主な代謝経路は、図1のとおり、①ベンジル炭素の一水酸化（P26.9及びP30.3）、②グルクロン酸抱合（P19、P37及びP37.7）、③酸化的開裂（P38.2）及び④N-脱アルキル化反応（P39）と推察されている。

¹³ 本試験は、先に実施された A2214 試験（5.3.3.1-3）において総放射能回収率が低かった（54.0%）ことから、同様の条件で実施された再試験である。A2214 試験では、A2223 試験と比較して糞中の排泄量が低かったことから、糞検体の回収及び回収後の処理に問題があったと考察されている。なお、その他の結果については、試験間で同様の結果であった。

(2) 患者における検討

1) 日本人COPD患者を対象とした用量設定試験 (5.3.5.1-1 : B1202試験<2006年12月～2007年10月>)

中等症及び重症の日本人COPD患者 (49例) を対象としたクロスオーバー試験において、SDDPI (Concept1) を用いて本剤150、300又は600 µgを単回吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表3のとおりであった。

表3 日本人 COPD 患者に本剤を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)	T _{1/2} (h)
150 µg	157±61.6	0.33(0.17-1.13)	1142±503	9.83±3.29
300 µg	361±136	0.33(0.20-1.10)	2539±1070	9.02±1.78
600 µg	740±285	0.33(0.15-1.17)	5145±2097	8.55±1.3

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値 (最小値-最大値)、n=47~48 (各群)。

2) アジア人COPD患者を対象とした検証的試験 (5.3.5.1-2 : B1302試験<2008年11月～2009年10月>)

中等症及び重症の日本人を含むアジア人COPD患者 (各群113～116例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、SDDPI (Concept1) を用いて本剤150又は300 µgを1日1回84日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。反復投与後1、15及び84日目それぞれにおける投与後30分の血清中本薬濃度は150 µg投与群では150.1±55.40、289.8±118.34及び347.1±134.92 pg/mL、300 µg投与群では359.6±150.31、636.6±286.11及び794.1±297.28 pg/mLであった。血清中本薬濃度はインド人でやや高かったものの、明らかな民族差は認められなかった。

3) 外国人COPD患者を対象とした単回投与試験 (5.3.3.2-2 : B2212試験<2006年10月～2007年1月>) (参考資料)

中等症から重症の外国人COPD患者 (50例) を対象としたプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検5期クロスオーバー試験において、SDDPI (Concept1) を用いて本剤150、300又は600 µgを単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。本剤150、300及び600 µgのそれぞれの投与期における血清中本薬濃度のC_{max}は145.4±65.2、327.9±151.4及び680.5±331.7 pg/mL、T_{max}は0.58、0.59及び0.58時間 (中央値)、AUC_{0-24h}は1284±646、2975±1663及び6017±3161 pg·h/mLであった。

(3) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-2)

COPD 患者を対象とした臨床試験 (B1202 試験、B1302 試験、B2212 試験、B2331 試験、B2334 試験、B2335S 試験及び B2335SE 試験) 及び気管支喘息患者を対象とした臨床試験 (A2228 試験及び B2338 試験) より得られた血清中本薬濃度データ (2857 例、25540 測定点) を用いて、NONMEM (version 6.2) により母集団薬物動態解析が実施された。

吸収過程を省略した 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、有意な共変量として CL/F に対して年齢及び人種 (インド人又はその他の人種)、V_c/F に対して BMI、F に対して体重、性別及び疾患 (COPD 又は気管支喘息) が選択された (p=0.001)。

上記の非線形混合効果モデルより推定した日本人 COPD 患者の CL/F は、外国人 COPD 患者に比べて 8%低いものの、アジア人対象の B1302 試験の AUC_tは主に白人対象の B2335S 試験に比べて 17.7%高く、試験間に差が認められたため、民族差について結論付けることはできなかったこと、一方、試験間差がないと仮定した場合でも日本人 COPD 患者と外国人 COPD 患者との曝露量の差は 25%以内であり、民族差の影響は小さいと考察されている。

また、 AUC_{τ} の推定値は、男性と比較して女性では8%高く、非インド人男性、年齢 61 歳、体重 75 kg の COPD 患者を基準とした場合、体重 49.2～105.5 kg で 15.5～-11.0%、年齢 32～77 歳で-23.7～10.3%変動すると推定されたが、150～600 μg の範囲で良好な忍容性が確認されていることから、性別、体重及び年齢の影響は小さく、用量調節を行う必要はないとされている。

(4) 特殊な集団における検討

1) 肝機能障害患者における薬物動態の検討 (5.3.3.3-1 : A2307試験<2006年11月～2008年3月>)

軽度 (Child-Pughスコア : 5～6) 及び中等度 (同 : 7～9) の外国人肝機能障害患者又は (性別、年齢、体重、喫煙歴を合わせた) 外国人健康成人 (各群8例) を対象とした非盲検並行群間試験において、SDDPI (Concept1) を用いて本剤600 μg を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された¹⁴。

軽度肝機能障害患者及び健康成人それぞれにおける血清中本薬濃度の $C_{\max}$ は 790 ± 286 及び 808 ± 323 pg/mL 、 $T_{\max}$ は0.25及び0.25時間 (中央値)、 $AUC_{0-24\text{h}}$ は 3808 ± 1270 及び 3930 ± 1940 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{inf} は 8880 ± 3260 及び 10000 ± 5310 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 73.7 ± 19.0 及び 79.6 ± 18.9 時間であった。また、薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (軽度患者/健康成人) [90%信頼区間] は $C_{\max}$ では0.98 [0.67, 1.43]、 $AUC_{0-24\text{h}}$ では1.01 [0.72, 1.42]、 AUC_{inf} では0.87 [0.59, 1.28] であった。

中等度肝機能障害患者及び健康成人それぞれにおける $C_{\max}$ は 630 ± 384 及び 731 ± 272 pg/mL 、 $T_{\max}$ は0.25及び0.25時間 (中央値)、 $AUC_{0-24\text{h}}$ は 3460 ± 2160 及び 3370 ± 1120 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{inf} は 8750 ± 5190 及び 7130 ± 1790 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 78.6 ± 27.2 及び 71.1 ± 19.6 時間であった。また、薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (中等度患者/健康成人) [90%信頼区間] は $C_{\max}$ では0.77 [0.53, 1.13]、 $AUC_{0-24\text{h}}$ では0.95 [0.67, 1.33]、 AUC_{inf} では1.12 [0.76, 1.65] であった。

2) UGT1A1変異型の薬物動態 (5.3.3.3-3 : A2221試験<2006年11月～2007年2月>) (参考資料)

UGT1A1の野生型 (5'プロモーター領域のTATAボックスにTAの反復配列が6回ホモ接合体) 及び変異型 (5'プロモーター領域のTATAボックスにTAの反復配列が7回ホモ接合体) を有する外国人健康成人 (各群12例) を対象とした非盲検試験において、SDDPI (Aerolizer) を用いて本剤200 μg を14日間反復吸入投与したときの薬物動態が比較された。

野生型及び変異型群それぞれにおける初回投与時の血清中本薬濃度の $C_{\max}$ は 0.346 ± 0.076 及び 0.311 ± 0.067 ng/mL 、 $T_{\max}$ は0.25及び0.25時間 (中央値)、 $AUC_{0-24\text{h}}$ は 1.42 ± 0.34 及び 1.44 ± 0.43 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、投与後14日目の血清中本薬濃度の $C_{\max}$ は 0.553 ± 0.084 及び 0.660 ± 0.194 ng/mL 、 $T_{\max}$ は0.25及び0.25時間 (中央値)、 $AUC_{0-24\text{h}}$ は 4.26 ± 0.67 及び 5.11 ± 1.41 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 126 ± 23 及び 125 ± 27 時間であった。また、初回投与時及び投与後14日目それぞれにおける薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (変異型/野生型) [95%信頼区間] は $C_{\max}$ では0.900 [0.741, 1.093] 及び1.160 [0.952, 1.413]、 $AUC_{0-24\text{h}}$ では0.999 [0.796, 1.255] 及び1.155 [0.955, 1.397] であり、投与後14日目では変異型における曝露量は野生型よりもわずかに高かった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) ケトコナゾールとの薬物相互作用 (5.3.3.4-1 : A2311試験<2006年12月～2007年2月>) (参考資料)

¹⁴ 別途、血清中蛋白結合の割合が検討され、軽度肝機能障害患者及び健康成人ではそれぞれ、 0.929 ± 0.016 、 0.915 ± 0.022 、中等度肝機能障害患者及び健康成人ではそれぞれ、 0.926 ± 0.016 及び 0.905 ± 0.019 であった (4.2.2.3-3)。

アジア人（日本人を含まない）健康成人（20例）を対象とした非盲検試験において、本剤の薬物動態に対するケトコナゾール（CYP3A4及びP糖たん白阻害剤）の薬物相互作用が検討された。SDDPI（Concept1）を用いて本剤300 µgを単回単独吸入投与し、休薬後、ケトコナゾール200 mgを1日2回8日間反復経口投与し、その4日目に本剤300 µgを単回併用吸入投与したとき、本剤単独投与時（20例）及びケトコナゾール併用投与時（18例）それぞれにおける血清中本薬濃度の C_{max} は 0.682 ± 0.217 及び 0.863 ± 0.266 ng/mL、 T_{max} は15及び30分（中央値）、 AUC_{0-24h} は 3.03 ± 0.87 及び 5.65 ± 1.79 ng·h/mL、 AUC_{inf} は 7.25 ± 2.26 及び 13.80 ± 4.63 ng·h/mL、 $T_{1/2}$ は 63.2 ± 21.1 及び 69.4 ± 23.1 時間であった。また、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（併用/単独）〔90%信頼区間〕は C_{max} では1.31 [1.16, 1.48]、 AUC_{0-24h} では1.88 [1.73, 2.04]、 AUC_{inf} では1.92 [1.76, 2.09]であり、ケトコナゾール併用投与時の血清中曝露量は本剤単独投与時に比べて有意に増加した。

2) ベラパミルとの薬物相互作用（5.3.3.4-2：B2216試験<20■年■月～■月>）（参考資料）

アジア人（日本人を含まない）健康成人（12例）を対象とした非盲検試験において、本剤の薬物動態に対するベラパミル（P糖たん白阻害剤）の薬物相互作用が検討された。SDDPI（Concept1）を用いて本剤300 µgを単回単独吸入投与し、休薬後、ベラパミル80 mgを1日3回4日間反復経口投与し、その3日目に本剤300 µgを単回併用吸入投与したとき、本剤単独投与時（12例）及びベラパミル併用投与時（11例）それぞれにおける血清中本薬濃度の C_{max} は 574 ± 142 及び 886 ± 206 pg/mL、 T_{max} は15分及び1時間（中央値）、 AUC_{0-24h} は 2514 ± 591 及び 5038 ± 1300 pg·h/mL、 AUC_{inf} は 6634 ± 2308 及び 8511 ± 2098 pg·h/mL、 $T_{1/2}$ は 78.7 ± 33.0 及び 50.5 ± 56.1 時間であった。また、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（併用/単独）〔90%信頼区間〕は C_{max} では1.53 [1.36, 1.76]、 AUC_{0-24h} では2.00 [1.80, 2.23]、 AUC_{inf} では1.35 [1.20, 1.52]であり、ベラパミル併用投与時の血清中本薬曝露量は本剤単独投与時に比べて有意に増加した。

3) エリスロマイシンとの薬物相互作用（5.3.3.4-3：B2220試験<20■年■月～■月>）（参考資料）

アジア人（日本人を含まない）健康成人（12例）を対象とした非盲検試験において、本剤の薬物動態に対するエリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）の薬物相互作用が検討された。SDDPI（Concept1）を用いて本剤300 µgを単回単独吸入投与し、休薬後、エリスロマイシン400 mgを1日4回7日間反復経口投与し、その3日目に本剤300 µgを単回併用吸入投与したとき、単回投与時（12例）及び併用投与時（11例）それぞれにおける血清中本薬濃度の C_{max} は 524 ± 196 及び 561 ± 196 pg/mL、 T_{max} は15及び16分（中央値）、 AUC_{0-24h} は 2204 ± 518 及び 3183 ± 1049 pg·h/mL、 AUC_{inf} は 5821 ± 1763 及び 9762 ± 2885 pg·h/mL、 $T_{1/2}$ は 70.9 ± 21.0 及び 93.5 ± 32.2 時間であった。また、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（併用/単独）〔90%信頼区間〕は C_{max} では1.15 [1.00, 1.32]、 AUC_{0-24h} では1.44 [1.26, 1.65]、 AUC_{inf} では1.61 [1.38, 1.89]であり、エリスロマイシン併用投与時の血清中本薬曝露量は本剤単独投与時に比べて有意に増加した。

（6）薬力学試験

1) 外国人健康成人を対象とした反復投与試験及びQT/QTc間隔に及ぼす影響の検討（5.3.4.1-1：B2339試験<2008年3月～8月>）

外国人健康成人（404例¹⁵）を対象としたプラセボ及び実薬対照並行群間比較試験において、本剤反復吸入投与時のQTcFの変化量が検討され、あわせて反復投与時の薬物動態が検討された。SDDPI（Concept1）

¹⁵ 本剤 150 µg 群 108 例、300 µg 群 108 例、600 µg 群 54 例、プラセボ群 107 例、モキシフロキサシン群 27 例。

を用いて本剤150、300又は600 µgを1日1回14日間反復吸入投与したとき、初回投与時における150、300及び600 µg投与群それぞれの血清中本薬濃度の C_{max} は 252.9 ± 120.8 、 537.2 ± 224.2 及び 1043.8 ± 285.5 pg/mL、 T_{max} はいずれも0.25時間（中央値）、 AUC_{0-24h} は 1202 ± 554 、 2639 ± 862 及び 5279 ± 1155 pg·h/mLであり、投与後14日目（最終投与時）における150、300及び600 µg投与群それぞれの C_{max} は 438.6 ± 196.4 、 858.6 ± 264.2 及び 1656.7 ± 540.8 pg/mL、 T_{max} はいずれも0.25時間（中央値）、 AUC_{0-24h} は 3882 ± 1545 、 8137 ± 2388 及び 15085 ± 3428 pg·h/mLであった。投与後24時間の血清中本薬濃度（トラフ値）は14日目まで上昇した。150、300及び600 µg投与群それぞれの累積係数（平均値）は C_{max} では1.85、1.79及び1.65、 AUC_{0-24h} では3.48、3.22及び2.93であった。

本剤のQT/QTc間隔に及ぼす影響について、本剤投与群のQTcFとプラセボとの平均値の差〔90%信頼区間〕は、150、300及び600 µg投与群でそれぞれ1.32 [-0.20, 2.84]、1.04 [-0.48, 2.56] 及び1.00 [-0.85, 2.84] msecであった。本剤投与群のベースライン時からのQTcF変化量（プラセボとの差）は、いずれの投与群も平均値は5 msec未満であり、90%両側信頼区間の上限値は10 msec未満であった。また、投与後14日目における血清中本薬濃度及びベースラインからのQTcFの変化量より回帰直線を推定したとき、95%信頼区間の上限は、血清中濃度が3000 pg/mLに達しても10 msec未満であると推定された。

<審査の概略>

(1) 血清中本薬濃度と安全性との関係について

機構は、ベラパミルとの相互作用を検討した B2216 試験において、併用群 3 例に心電図 PR 間隔延長（200 msec 超）が認められていることから、血清中本薬濃度と心電図変化との間に関連がみられていないか説明するとともに、ケトコナゾール、ベラパミル及びエリスロマイシンとの併用時にはいずれも血清中本薬濃度の増加がみられていることから CYP3A4 阻害剤及び P 糖たん白阻害剤との併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、B2216 試験のベラパミル併用群において心電図 PR 間隔延長が認められた 3 例と認められなかった 8 例で血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を比較したところ、心電図変化が認められた被験者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも認められなかった被験者のばらつきの範囲内に含まれており、血清中本薬濃度と心電図変化に関連はないと考えられ、当該事象はベラパミルの副作用の可能性もあることを説明した。また申請者は、ケトコナゾール（CYP3A4 及び P 糖たん白阻害剤）、ベラパミル（P 糖たん白阻害剤）及びエリスロマイシン（CYP3A4 阻害剤）との併用試験において認められた血清中本薬濃度の C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び AUC_{inf} の増加は本剤単独投与時と比べていずれも 2 倍以内であり、国内外臨床試験において本剤は 150～600 µg の範囲で良好な忍容性が確認されていることを踏まえると、本薬の主代謝酵素である CYP3A4、及び本薬を基質とする P 糖たん白の両方を阻害する薬剤を併用しても、薬物相互作用による安全性への影響は小さいと考えること、また、これらの薬剤との相互作用については添付文書において注意喚起する予定である旨を説明した。

機構は、母集団薬物動態解析において AUC_t の推定値に年齢による影響がみられていること、本剤の主な適応対象は高齢者であると想定されることから、年齢層別での本薬の血清中曝露量について説明した上で、年齢により曝露量が増加する原因について考察するよう求めた。

申請者は、日本人患者を対象とした B1202 試験における本剤単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を 65 歳

未満（13 例）及び 65 歳以上（34～35 例、うち 75 歳以上 2 例）で比較したところ、65 歳未満及び以上のそれぞれの層における C_{max} は 150 μg 投与時で 124 ± 36.2 及び 170 ± 64.7 pg/mL 、300 μg 投与時で 282 ± 81.3 及び 392 ± 142 pg/mL 、600 μg 投与時で 582 ± 133 及び 799 ± 305 pg/mL 、 AUC_{0-24h} は 150 μg 投与時で 823 ± 294 及び 1260 ± 515 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、300 μg 投与時で 1960 ± 748 及び 2760 ± 1100 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、600 μg 投与時で 3770 ± 1040 及び 5660 ± 2170 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であり、65 歳以上の血清中曝露量の平均値は 65 歳未満を上回ったが、各年齢層での個体間変動は大きかったこと、また、本剤を反復投与した B1302 試験では、日本人患者の 65 歳未満、65～74 歳未満、75 歳以上の各年齢層（12～21 例）の比較において、初回投与後 30 分の血清中本薬濃度、投与後 84 日の 30 分及びトラフの血清中本薬濃度等に年齢の増加に伴う濃度の増加傾向はみられなかったことから、年齢による曝露量の増加の可能性は否定できないものの、その程度は小さいと考えられることを説明した。また、年齢による曝露量の増加の原因については、高齢者では一般に肝機能又は腎機能の低下が曝露量の増加の要因となる可能性があるが、本薬の消失には腎排泄の寄与はほとんどなく、肝機能障害患者における薬物動態を検討した A2307 試験では肝機能低下による曝露量の増加はみられなかったことから、これらによる影響は考え難く、その原因の特定には至っていないが、国内外臨床試験における年齢層別の有害事象の比較では、年齢による大きな相違はみられていないこと（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）から、高齢者において血清中曝露量の増加に伴う安全性上の懸念はないと考えられる旨を説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承するが、臨床試験における相互作用の検討は単回投与のみであり、相互作用に係る安全性情報は限られていることから、製造販売後調査において使用実態下における CYP3A4 及び P 糖たん白阻害作用を有する薬剤等との併用時の安全性についてさらに確認する必要があると考える。また、高齢者での安全性については、年齢による曝露量の増加の可能性も考慮した上で、引き続き慎重に検討していく必要があると考える。

（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＞

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 COPD 患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験（B1202<5.3.5.1-1>）、日本人 COPD 患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（B1302<5.3.5.1-2>）の成績が提出され、本剤の臨床的位置づけを明確にする目的で、外国人 COPD 患者を対象に実施された第Ⅲ相試験のうち、Tio（ステージ 1 及び 2）及び For（ステージ 1）を比較対照とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（B2335S<5.3.5.1-3>）及び Salm を比較対照とした海外第Ⅲ相試験（B2336<5.3.5.1-5>）の成績も提出された。また、安全性の評価資料として、国内長期投与試験（B1303<5.3.5.2-1～2>）の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1 : B1202 試験<2006 年 12 月～2007 年 10 月>)

日本人 COPD 患者¹⁶ (目標症例数 48 例) を対象に、本剤 150、300、600 μg 及びプラセボを単回吸入投与したとき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、本剤 150、300、600 μg 又はプラセボを各期 Day1 の朝に単回吸入投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14～28 日間とされた。

総投与症例 50 例 (本剤 150 μg 群 48 例、300 μg 群 47 例、600 μg 群 48 例、プラセボ群 47 例) 全例が、有効性の主たる解析対象集団である mITT (modified intention-to-treat) 集団及び安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 5 例であり、中止理由は同意撤回が 3 例、有害事象が 1 例、治験薬の投与継続不要が 1 例であった。

有効性の主要評価項目である投与後 22～24 時間における標準化 1 秒量曲線下面積 ($\text{FEV}_1\text{AUC}_{22-24\text{h}}$)¹⁷ は表 4 のとおりであり、いずれの本剤投与群においてもプラセボ群と比較して有意な差が認められた。本剤の 3 用量間では、150 μg 群と比べ 300 μg 群及び 600 μg 群の値が大きく、300 μg 群と 600 μg 群では同程度であった。

表 4 単回投与後の標準化 $\text{FEV}_1\text{AUC}_{22-24\text{h}}$ (L) のプラセボ群との比較 (mITT 集団)

	プラセボ群 (投与期)	本剤 150 μg 群 (投与期)	本剤 300 μg 群 (投与期)	本剤 600 μg 群 (投与期)
被験者数***	46	47	47	47
平均値 $\pm$ 標準偏差	1.34 $\pm$ 0.40	1.47 $\pm$ 0.40	1.50 $\pm$ 0.40	1.50 $\pm$ 0.40
LS mean $\pm$ 標準誤差*	1.33 $\pm$ 0.010	1.45 $\pm$ 0.010	1.48 $\pm$ 0.010	1.49 $\pm$ 0.010
群間差 [90%信頼区間] *	—	0.13 [0.11, 0.15]	0.16 [0.14, 0.18]	0.17 [0.15, 0.19]
p 値**	—	<0.001	<0.001	<0.001

*: 共分散分析モデル、標準化 $\text{FEV}_1\text{AUC}_{22-24\text{h}}$ = 被験者 + 時期 + 投与群 + (各投与期の) ベースライン FEV_1 + 誤差。

** : p 値の小さい群より順に比較を行う、ステップダウン Dunnett 法に基づく閉手順により、多重性を考慮。

***: モデル解析に寄与した被験者数。

有害事象は、本剤 150 μg 群 18.8% (9/48 例)、300 μg 群 19.1% (9/47 例)、600 μg 群 25.0% (12/48 例)、プラセボ群 14.9% (7/47 例) に認められた。死亡例は認められなかった。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤 150 μg 群で 1 例 (亜イレウス) 認められたが、治験責任医師により本剤との関連は否定された。投与中止に至った有害事象は本剤 150 μg 群の 1 例 (亜イレウス、重篤な有害事象と同一症例) のみであった。

副作用 (因果関係の否定できない有害事象) は、本剤 150 μg 群 10.4% (5/48 例)、300 μg 群 14.9% (7/47 例)、600 μg 群 16.7% (8/48 例)、プラセボ群 6.4% (3/47 例) に認められ、最もよくみられた事象は咳嗽 (本剤 150 μg 群 8.3%<4/48 例>、300 μg 群 8.5%<4/47 例>、600 μg 群 10.4%<5/48 例>、プラセボ群 0%<0/47 例>) であった。

¹⁶ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドライン (2004 年改訂) に準じた COPD 診断と治療のためのガイドライン (第 2 版) に従って臨床的に COPD と診断され、かつ以下の基準 : (1) 喫煙歴が少なくとも 20pack years、(2) スクリーニング期の気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が < 70% で、かつ FEV_1 の予測値に対する割合が $\geq 30\%$ かつ < 80% を満たす COPD 患者。

¹⁷ 治験薬投与後 22、23 及び 24 時間に測定された 1 秒量 (FEV_1) の曲線下面積で、台形法により算出し、治験実施計画書で規定した測定時間を用いて単位時間あたりの面積に調整した値。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : B1302 試験<2008 年 11 月～2009 年 10 月>)

日本人及び外国人 COPD 患者¹⁸ (目標症例数 336 例<各群 112 例>) を対象に、本剤を 12 週間吸入投与したとき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、日本、韓国、台湾、インド、香港及びシンガポールのアジア地域 6 カ国で実施された。

用法・用量は、上述の国内 B1202 試験成績、また海外 B2335S 試験の用量設定を目的としたステージ 1 の成績 (後述) も参考に、本剤 150 µg、300 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例 347 例 (本剤 150 µg 群 114 例、300 µg 群 116 例、プラセボ群 117 例) 全例が有効性の主たる解析対象集団である ITT (intention-to-treat) 集団及び安全性解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤 150 µg 群 8.8% (10/114 例)、本剤 300 µg 群 8.6% (10/116 例)、プラセボ群 16.2% (19/117 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 150 µg 群 3.5%<4/114 例>、本剤 300 µg 群 0.9%<1/116 例>、プラセボ群 6.8%<8/117 例>)、治験管理上の問題 (本剤 150 µg 群 0.9%<1/114 例>、本剤 300 µg 群 6.0%<7/116 例>、プラセボ群 3.4%<4/117 例>) 等であった。

1) 試験全体の成績

有効性の主要評価項目である投与後 12 週におけるトラフ FEV₁¹⁹は表 5 のとおりであり、いずれの本剤投与群においてもプラセボ群と比較して有意な差が認められた。

表 5 投与 12 週後のトラフ FEV₁ (L) のプラセボ群との比較 (ITT 集団)

	プラセボ群	本剤 150 µg 群	本剤 300 µg 群
被験者数***	104	109	110
平均値±標準偏差	1.16±0.41	1.41±0.46	1.35±0.45
LS mean±標準誤差*	1.17±0.025	1.34±0.024	1.37±0.023
群間差 [95%信頼区間]*	—	0.17 [0.13, 0.21]	0.20 [0.16, 0.24]
p 値**	—	<0.001	<0.001

*: 混合効果モデル、トラフ FEV₁ = 投与群 + ベースラインの FEV₁ + 短時間作用型 β₂ 刺激薬 (SABA) による可逆性成分 + 抗コリン薬による可逆性成分 + 喫煙歴 + 国 + 実施医療機関 + 誤差、実施医療機関は国の入れ子の変量効果。

**: p 値の大きい群より順に比較を行う、Hochberg のステップアップ法に基づく閉手順により、多重性を考慮。

***: モデル解析に寄与した被験者数。

有害事象は、本剤 150 µg 群 49.1% (56/114 例)、300 µg 群 49.1% (57/116 例)、プラセボ群 59.0% (69/117 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。死亡例は認められなかった。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤 150 µg 群 3.5% (4/114 例) (膀胱癌、慢性閉塞性肺疾患、骨壊死、慢性閉塞性肺疾患/上気道感染各 1 例)、300 µg 群 1.7% (2/116 例) (慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患/肺炎/血小板減少症各 1 例)、プラセボ群 5.1% (6/117 例) (慢性閉塞性肺疾患/肺性心、結腸ポリープ、喘鳴、慢性閉塞性肺疾患、徐脈/随伴疾患進行、白内障各 1 例) に認められた。このうち、本剤 300 µg 群の慢性閉塞性肺疾患/肺炎/血小板減少症各 1 例 (同一被験者)、プラセボ群の喘鳴、慢性閉塞性肺疾患各 1 例は、いずれも治験薬との関連が疑われ、これらは試験終了時点で継続中であった。投与中止に至った有害事象は、本剤 150 µg 群 3.5% (4/114 例)、300 µg 群 0.9% (1/116 例)、プラセボ群 6.8% (8/117 例) に認められた。このうち、本剤 150 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、便秘、蕁麻疹各 1 例、300 µg 群の慢性閉塞性肺疾患 1

¹⁸ GOLD ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準: (1) 喫煙歴が少なくとも 20pack years、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が ≥ 30%かつ < 80%、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が < 70%を満たす COPD 患者。

¹⁹ B1202 試験 (トラフ FEV₁ として標準化 FEV₁AUC_{22-24h} を用いた) を除いて、トラフ FEV₁ は治験薬投与後 23 時間 10 分及び 23 時間 45 分に測定した FEV₁ の算術平均とされた。

例、プラセボ群の慢性閉塞性肺疾患 2 例、喘鳴 1 例及び片側頭痛 1 例は、いずれも治験薬との関連が疑われ、これらは試験終了時点で継続中であった。

副作用は、本剤 150 µg 群 9.6% (11/114 例)、300 µg 群 13.8% (16/116 例)、プラセボ群 6.0% (7/117 例) に認められ、最もよくみられた事象は咳嗽（本剤 150 µg 群 1.8%<2/114 例>、300 µg 群 6.9%<8/116 例>、プラセボ群 0%<0/117 例>）であった。

表 6 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

基本語	本剤 150 µg 群 (N = 114)	本剤 300 µg 群 (N = 116)	プラセボ群 (N = 117)
便秘	2 (1.8)	4 (3.4)	1 (0.9)
下痢	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.6)
発熱	4 (3.5)	0 (0)	2 (1.7)
非心臓性胸痛	3 (2.6)	0 (0)	2 (1.7)
鼻咽頭炎	10 (8.8)	8 (6.9)	11 (9.4)
上気道感染	6 (5.3)	2 (1.7)	5 (4.3)
下気道感染	0 (0)	2 (1.7)	3 (2.6)
肺炎	0 (0)	3 (2.6)	1 (0.9)
背部痛	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)
頭痛	3 (2.6)	0 (0)	1 (0.9)
不眠症	1 (0.9)	0 (0)	3 (2.6)
慢性閉塞性肺疾	11 (9.6)	11 (9.5)	15 (12.8)
咳嗽 ²⁰	5 (4.4)	11 (9.5)	3 (2.6)
蕁麻疹	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)
高血圧	2 (1.8)	0 (0)	5 (4.3)

例数 (%)

2) 日本人部分集団の成績

本試験で治験薬が投与された 347 例中 152 例（本剤 150 µg 群 50 例、300 µg 群 52 例、プラセボ群 50 例）が日本人であった。試験中止例は、本剤 150 µg 群 8.0% (4/50 例)、本剤 300 µg 群 9.6% (5/52 例)、プラセボ群 14% (7/50 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤 150 µg 群 6.0%<3/50 例>、本剤 300 µg 群 1.9%<1/52 例>、プラセボ群 6.0%<3/50 例>）、治験管理上の問題（本剤 150 µg 群 0%<0/50 例>、本剤 300 µg 群 5.8%<3/52 例>、プラセボ群 4.0%<2/50 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である投与後 12 週におけるトラフ FEV₁ は表 7 のとおりであり、いずれの本剤投与群においてもプラセボ群と比較して有意な差が認められた。

表 7 投与 12 週後のトラフ FEV₁ (L) のプラセボ群との比較（日本 ITT 集団）

	プラセボ群	本剤 150 µg 群	本剤 300 µg 群
被験者数**	43	49	48
平均値±標準偏差	1.12±0.37	1.46±0.45	1.40±0.51
LS mean±標準誤差*	1.17±0.021	1.38±0.020	1.40±0.020
群間差 [95%信頼区間]*	—	0.20 [0.15, 0.26]	0.23 [0.17, 0.28]

*: 混合効果モデル、トラフ FEV₁ = 投与群 + ベースラインの FEV₁ + SABA による可逆性成分 + 抗コリン薬による可逆性成分 + 喫煙歴 + 実施医療機関 + 誤差、実施医療機関は変量効果。

***: モデル解析に寄与した被験者数。

有害事象は、本剤 150 µg 群 46.0% (23/50 例)、300 µg 群 57.7% (30/52 例)、プラセボ群 62.0% (31/50 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。死亡例は認められなかった。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤 150 µg 群 2.0% (1/50 例)（慢性閉塞性肺疾患）、300 µg 群 3.8% (2/52 例)（慢性閉塞

²⁰ 治験薬投与後 5 分以内に発現した咳嗽の発現頻度は別途集計された。

性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患/肺炎/血小板減少症各 1 例)、プラセボ群 6.0% (3/50 例) (結腸ポリープ、喘鳴、慢性閉塞性肺疾患各 1 例) に認められた。このうち、本剤 300 µg 群の慢性閉塞性肺疾患/肺炎/血小板減少症各 1 例 (同一被験者)、プラセボ群の喘鳴、慢性閉塞性肺疾患各 1 例は、いずれも治験薬との関連が疑われ、これらは試験終了時点で継続中であつた。投与中止に至った有害事象は、本剤 150 µg 群 6.0% (3/50 例)、300 µg 群 1.9% (1/52 例)、プラセボ群 6.0% (3/50 例) に認められた。このうち、本剤 150 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、便秘各 1 例、300 µg 群の慢性閉塞性肺疾患 1 例、プラセボ群の慢性閉塞性肺疾患 2 例及び喘鳴 1 例は、いずれも治験薬との関連が疑われ、これらは試験終了時点で継続中であつた。

副作用は、本剤 150 µg 群 14.0% (7/50 例)、300 µg 群 25.0% (13/52 例)、プラセボ群 8.0% (4/50 例) に認められ、最もよくみられた事象は咳嗽 (本剤 150 µg 群 4.0%<2/50 例>、300 µg 群 13.5%<7/52 例>、プラセボ群 0%<0/50 例>) であつた。

表 8 いずれかの群で 2 名以上の発現が認められた有害事象

基本語	本剤 150 µg 群 (N = 50)	本剤 300 µg 群 (N = 52)	プラセボ群 (N = 50)
鼻咽頭炎	10 (20.0)	8 (15.4)	10 (20.0)
咳嗽	3 (6.0)	7 (13.5)	0 (0)
背部痛	3 (6.0)	0 (0)	0 (0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (4.0)	4 (7.7)	6 (12.0)
頭痛	2 (4.0)	0 (0)	1 (2.0)
非心臓性胸痛	2 (4.0)	0 (0)	0 (0)
下痢	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (4.0)
不眠症	1 (2.0)	0 (0)	2 (4.0)
口腔咽頭痛	0 (0)	2 (3.8)	1 (2.0)
肺炎	0 (0)	2 (3.8)	1 (2.0)
湿疹	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)
口内炎	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	2 (4.0)
高血圧	0 (0)	0 (0)	2 (4.0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	2 (4.0)

例数 (%)

(3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : B2335S 試験<2007 年 4 月~2008 年 8 月>)

外国人 COPD 患者²¹ (目標症例数、ステージ 1 : 805 例<各群 115 例>、ステージ 2 : 1600 例<各群 400 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び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。本試験は 2 つのステージから構成されるアダプティブ・シームレス試験であり、ステージ 1 終了時の中間解析では、最終解析を行うステージ 2 へ移行する本剤 2 用量の選択のみ行い、試験の有効中止はしない計画とされた。

ステージ 1 では、二重盲検下で、本剤 75、150、300、600 µg (1 日 1 回朝)、For12 µg (1 日 2 回朝及び夜)、プラセボをダブルダミー法により吸入投与することとされ、また、非盲検下で、Tio 18 µg (1 日 1 回朝) を吸入投与することとされた。中間解析の実施時期は全被験者が 2 週間以上の投与を終了した時点とされ、ステージ 2 で用いる 2 用量が選択されるまで投与を継続することとされた。選択されなかった本剤用量群及び For 群における治験薬投与は中間解析後直近の来院で中止することとされた (ステ

²¹ GOLD ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準 : (1) 喫煙歴が少なくとも 20pack years、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が $\geq 30\%$ かつ $< 80\%$ 、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が $< 70\%$ を満たす COPD 患者。

ージ 1 で中止する場合の投与期間は 6～22 週)。なお、中間解析は治験依頼者とは独立した解析担当者が実施し、独立したデータモニタリング委員会が評価することとされ、本剤の用量選択に関する勧告のみが治験依頼者に知られることとされた。

ステージ 2 では、ステージ 1 で選択された本剤 2 用量群(実際には 150 µg 及び 300 µg が選択された)、Tio 群及びプラセボ群を継続して評価することとされ、ステージ 1 から移行した被験者に加え、1 群あたりの被験者数が 400 例となるまで新規の被験者も組み入れられた。投与期間は各被験者の投与開始日から 26 週間とされた。

ステージ 1 の総投与症例 792 例(本剤 75 µg 群 112 例、150 µg 群 110 例、300 µg 群 114 例、600 µg 群 111 例、For 群 111 例、Tio 群 118 例、プラセボ群 116 例) 全例が中間解析の主たる解析対象集団である中間解析 ITT 集団とされた。また、ステージ 2 の総投与症例 1665 例(本剤 150 µg 群 416 例、300 µg 群 416 例、Tio 群 415 例、プラセボ群 418 例) 全例が有効性の主たる解析対象集団である ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。

中間解析(ステージ 1)において、有効性の主要評価項目である Day 15 におけるトラフ FEV₁ 及び標準化 FEV₁AUC_{1-4h} の各実薬投与群とプラセボ群との群間差は表 9 のとおりであった。事前に規定したトラフ FEV₁ における基準(本剤群とプラセボ群との投与群間差が 0.12 L より大きく、かつ数値的に For 群及び Tio 群より大きい)、標準化 FEV₁AUC_{1-4h} の基準(本剤群が数値的に For 群及び Tio 群より大きい)をいずれも上回った本剤の最低用量は 150 µg であり、その次に低い用量は 300 µg であったことから、ステージ 2 で用いる本剤の用量として 150 µg 及び 300 µg が選択された。

表 9 Day 15 のトラフ FEV₁ (L) 及び標準化 FEV₁AUC_{1-4h} (L) のプラセボ群との比較(中間解析 ITT 集団)

	プラセボ群	本剤 75 µg 群	本剤 150 µg 群	本剤 300 µg 群	本剤 600 µg 群	For 群	Tio 群
トラフ FEV ₁							
被験者数**	104	104	105	110	108	105	112
平均値±標準偏差	1.30±0.46	1.44±0.54	1.53±0.50	1.57±0.56	1.51±0.59	1.35±0.49	1.37±0.48
LS mean±標準誤差*	1.31±0.024	1.46±0.024	1.49±0.024	1.52±0.024	1.51±0.024	1.42±0.024	1.45±0.023
群間差* [95%信頼区間]*	—	0.15 [0.09, 0.20]	0.18*** [0.12, 0.24]	0.21*** [0.15, 0.27]	0.20 [0.14, 0.25]	0.11 [0.06, 0.17]	0.14 [0.08, 0.19]
標準化 FEV ₁ AUC _{1-4h}							
被験者数**	90	95	96	99	97	93	99
平均値±標準偏差	1.33±0.48	1.49±0.53	1.57±0.50	1.67±0.59	1.56±0.55	1.47±0.53	1.42±0.48
LS mean±標準誤差*	1.30±0.033	1.50±0.034	1.53±0.034	1.58±0.034	1.53±0.034	1.52±0.035	1.49±0.034
群間差* [95%信頼区間]*	—	0.20 [0.14, 0.27]	0.23*** [0.16, 0.29]	0.28*** [0.22, 0.34]	0.23 [0.17, 0.29]	0.22 [0.16, 0.28]	0.19 [0.13, 0.25]

*: 混合効果モデル、トラフ FEV₁ (標準化 FEV₁AUC_{1-4h}) = 投与群 + ベースラインの FEV₁ + SABA による可逆性成分 + 抗コリン薬による可逆性成分 + 喫煙歴 + 国 + 実施医療機関 + 誤差、実施医療機関は国の入れ子の変量効果。

**: モデル解析に寄与した被験者数。

***: 選択用量は、トラフ FEV₁ において、COPD における臨床的に意味のある最小のプラセボ群との群間差 0.12 L を達成している必要があり、かつ数値的に For 群及び Tio 群に優る必要がある。また、標準化 FEV₁AUC_{1-4h} において、数値的に For 群及び Tio 群に優る必要がある。独立データモニタリング委員会は、安全性・忍容性に問題が無く、これらの条件を満たす最低 2 用量を、部分盲検下にて選択した。

最終解析(ステージ 2)において、有効性の主要評価項目である投与 12 週後におけるトラフ FEV₁ は表 10 のとおりであり、いずれの本剤投与群においてもプラセボ群と比較して有意な差が認められた。

表 10 投与 12 週後のトラフ FEV₁ (L) のプラセボ群との比較 (ITT 集団)

	プラセボ群	本剤 150 µg 群	本剤 300 µg 群	Tio 群
被験者数**	376	389	389	393
平均値±標準偏差	1.30±0.47	1.47±0.54	1.51±0.57	1.37±0.52
LS mean±標準誤差*	1.28±0.015	1.46±0.015	1.46±0.015	1.42±0.015
群間差*	—	0.18	0.18	0.14
[98.75%信頼区間]*	—	[0.14, 0.22]	[0.14, 0.22]	[0.10, 0.18]
p 値*	—	<0.001***	<0.001***	<0.001

*: 混合効果モデル、トラフ FEV₁= 投与群 + ベースラインの FEV₁ + SABA による可逆性成分 + 抗コリン薬による可逆性成分 + 喫煙歴 + 国 + 実施医療機関 + 誤差、実施医療機関は国の入れ子の変量効果。

***: モデル解析に寄与した被験者数。

***: プラセボ群に対する本剤群の優越性は、p 値が多重性を調整した両側有意水準 0.0125 より小さく、かつ 98.75%信頼区間の下限が 0 L より大きい場合に成立する。

ステージ 2 における有害事象は、本剤 150 µg 群 66.6% (277/416 例)、300 µg 群 65.6% (273/416 例)、Tio 群 67.2% (279/415 例) 及びプラセボ群 63.6% (266/418 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。死亡例は治験薬投与期間中に本剤 150 µg 群で 1 例 (突然死)、Tio 群で 2 例 (動脈硬化症、気管支肺炎) 認められた。その他、投与終了後 30 日以内にプラセボ群で 1 例 (転倒・転落) が死亡した。いずれも治験担当医師により治験薬との関連は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤 150 µg 群 8.4% (35/416 例)、300 µg 群 7.7% (32/416 例)、Tio 群 8.2% (34/415 例)、プラセボ群 8.4% (35/418 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤 150 µg 群 2.6% <11/416 例>、300 µg 群 1.7% <7/416 例>、Tio 群 1.7% <7/415 例>、プラセボ群 2.4% <10/418 例>)、肺炎 (本剤 150 µg 群 0.5% <2/416 例>、300 µg 群 0.7% <3/416 例>、Tio 群 1.0% <4/415 例>、プラセボ群 1.0% <4/418 例>) 等であった。投与中止に至った有害事象は、本剤 150 µg 群 7.2% (30/416 例)、300 µg 群 5.8% (24/416 例)、Tio 群 4.1% (17/415 例)、プラセボ群 10.8% (45/418 例) に認められ、最もよくみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤 150 µg 群 1.7% <7/416 例>、300 µg 群 1.7% <7/416 例>、Tio 群 0.5% <2/415 例>、プラセボ群 2.6% <11/418 例>) であった。

副作用は、本剤 150 µg 群 12.3% (51/416 例)、300 µg 群 13.2% (55/416 例)、Tio 群 10.4% (43/415 例)、プラセボ群 9.3% (39/418 例) に認められ、主な事象は咳嗽 (本剤 150 µg 群 2.6% <11/416 例>、300 µg 群 2.9% <12/416 例>、Tio 群 1.2% <5/415 例>、プラセボ群 2.2% <9/418 例>)、口内乾燥 (本剤 150 µg 群 0.7% <3/416 例>、300 µg 群 0.5% <2/416 例>、Tio 群 3.6% <15/415 例>、プラセボ群 0.2% <1/418 例>) 等であった。

表 11 ステージ 2 においていずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

基本語	本剤 150 µg 群 (N = 416)	本剤 300 µg 群 (N = 416)	Tio 群 (N = 415)	プラセボ群 (N = 418)
下痢	13 (3.1)	11 (2.6)	8 (1.9)	11 (2.6)
悪心	11 (2.6)	6 (1.4)	4 (1)	11 (2.6)
口内乾燥	5 (1.2)	4 (1)	19 (4.6)	4 (1)
上気道感染	35 (8.4)	27 (6.5)	31 (7.5)	31 (7.4)
鼻咽頭炎	33 (7.9)	39 (9.4)	36 (8.7)	36 (8.6)
ウイルス性上気道感染	16 (3.8)	12 (2.9)	7 (1.7)	15 (3.6)
下気道感染	14 (3.4)	11 (2.6)	14 (3.4)	14 (3.3)
副鼻腔炎	12 (2.9)	18 (4.3)	12 (2.9)	11 (2.6)
インフルエンザ	11 (2.6)	12 (2.9)	4 (1)	7 (1.7)
尿路感染	11 (2.6)	11 (2.6)	10 (2.4)	8 (1.9)
気管支炎	7 (1.7)	19 (4.6)	13 (3.1)	26 (6.2)
細菌性上気道感染	5 (1.2)	12 (2.9)	11 (2.7)	10 (2.4)
肺炎	2 (0.5)	12 (2.9)	7 (1.7)	5 (1.2)
筋痙攣	13 (3.1)	13 (3.1)	7 (1.7)	4 (1)
背部痛	12 (2.9)	7 (1.7)	8 (1.9)	10 (2.4)
関節痛	9 (2.2)	9 (2.2)	4 (1)	9 (2.2)
四肢痛	3 (0.7)	10 (2.4)	5 (1.2)	5 (1.2)
頭痛	28 (6.7)	18 (4.3)	19 (4.6)	14 (3.3)
浮動性めまい	9 (2.2)	11 (2.6)	2 (0.5)	14 (3.3)
慢性閉塞性肺疾患	73 (17.5)	76 (18.3)	81 (19.5)	91 (21.8)
咳嗽 ²²	30 (7.2)	30 (7.2)	26 (6.3)	28 (6.7)
呼吸困難	12 (2.9)	11 (2.6)	11 (2.7)	19 (4.5)
咽喉頭疼痛	12 (2.9)	12 (2.9)	10 (2.4)	4 (1)
鼻閉	6 (1.4)	5 (1.2)	9 (2.2)	7 (1.7)
鼻漏	4 (1)	11 (2.6)	7 (1.7)	1 (0.2)
高血圧	5 (1.2)	8 (1.9)	8 (1.9)	12 (2.9)

例数 (%)

なお、申請者は、中間解析前後の対象集団において、人口統計学的データ、ベースライン時の疾患、呼吸機能のいずれにおいても結果に影響を及ぼすような目立った被験者集団の異質性はなかったことを説明している。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5 : B2336 試験<2007 年 11 月～2009 年 1 月>)

外国人 COPD 患者²³ (目標症例数 972 例<各群 324 例>) を対象に、本剤 150 µg を 26 週間投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び Salm 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、本剤 150 µg (1 日 1 回朝)、Salm50 µg (1 日 2 回朝及び夜)、プラセボをダブルダミー法により吸入投与するとされ、投与期間は 26 週間とされた。

総投与症例 998 例 (本剤 150 µg 群 330 例、Salm 群 333 例、プラセボ群 335 例) 全例が有効性の主たる解析対象集団である ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。投与中止例は、本剤 150 µg 群 13.2% (44/330 例)、Salm 群 15.0% (50/333 例)、プラセボ群 20.9% (70/335 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 150 µg 群 5.4%<18/330 例>、Salm 群 4.8%<16/333 例>、プラセボ群 3.9%<13/335 例>)、同意撤回 (本剤 150 µg 群 2.4%<8/330 例>、Salm 群 3.6%<12/333 例>、プラセボ群 6.6%<22/335 例>) 等であった。

²² 治験薬投与後 5 分以内に発現した咳嗽の発現頻度は別途集計された。

²³ GOLD ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準: (1) 喫煙歴が少なくとも 20pack years、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が ≥ 30%かつ < 80%、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が < 70%を満たす COPD 患者。

有効性の主要評価項目である投与後 12 週におけるトラフ FEV₁ は表 12 のとおりであり、本剤 150 µg 群はプラセボ群と比較して有意な差が認められた。

表 12 投与 12 週後のトラフ FEV₁ (L) のプラセボ群との比較 (ITT 集団)

	プラセボ群	本剤 150 µg 群	Salm 群
被験者数**	316	320	317
平均値±標準偏差	1.29±0.49	1.46±0.58	1.40±0.53
LS mean±標準誤差*	1.28±0.019	1.45±0.018	1.39±0.018
群間差* [95%信頼区間]*	—	0.17 [0.13, 0.20]	0.11 [0.07, 0.14]
p 値*	—	<0.001***	<0.001

*: 混合効果モデル、トラフ FEV₁= 投与群 + ベースラインの FEV₁ + SABA による可逆性成分 + 抗コリン薬による可逆性成分 + 喫煙歴 + 国 + 実施医療機関 + 誤差、実施医療機関は国の入れ子の変量効果。

**：モデル解析に寄与した被験者数。

***: プラセボ群に対する本剤群の優越性は、p 値が両側有意水準 0.05 より小さく、かつ 95%信頼区間の下限が 0 L より大きい場合に成立する。

有害事象は、本剤 150 µg 群 51.2% (169/330 例)、Salm 群 45.6% (152/333 例)、プラセボ群 46.6% (156/335 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。死亡例は本剤 150 µg 群で 1 例 (心停止)、プラセボ群で 3 例 (心肺停止、多臓器不全、慢性閉塞性肺疾患)、Salm 群で 1 例 (肺浸潤) 認められた。いずれも治験担当医師により治験薬との関連は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤 150 µg 群 8.8% (29/330 例)、Salm 群 5.7% (19/333 例)、プラセボ群 7.8% (26/335 例) に認められ、最も多くみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤 150 µg 群 2.4% <8/330 例>、Salm 群 1.2% <4/333 例>、プラセボ群 3.0% <10/335 例>) であった。投与中止に至った有害事象は、本剤 150 µg 群 5.2% (17/330 例)、Salm 群 4.8% (16/333 例)、プラセボ群 4.5% (15/335 例) に認められ、最も多くみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤 150 µg 群 1.8% <6/330 例>、Salm 群 1.5% <5/333 例>、プラセボ群 1.5% <5/335 例>) であった。

副作用は、本剤 150 µg 群 6.1% (20/330 例)、Salm 群 3.3% (11/333 例)、プラセボ群 2.4% (8/335 例) に認められ、最も多くみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤 150 µg 群 1.5% <5/330 例>、Salm 群 0% <0/333 例>、プラセボ群 0.6% <2/335 例>) であった。

表 13 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

基本語	本剤 150 µg 群 (N = 330)	Salm 群 (N = 333)	プラセボ群 (N = 335)
発熱	7 (2.1)	3 (0.9)	4 (1.2)
鼻咽頭炎	24 (7.3)	29 (8.7)	21 (6.3)
細菌性上気道感染	14 (4.2)	3 (0.9)	5 (1.5)
ウイルス性上気道感染	10 (3)	3 (0.9)	7 (2.1)
下気道感染	9 (2.7)	13 (3.9)	8 (2.4)
インフルエンザ	7 (2.1)	5 (1.5)	4 (1.2)
上気道感染	7 (2.1)	1 (0.3)	8 (2.4)
背部痛	7 (2.1)	12 (3.6)	6 (1.8)
頭痛	2 (0.6)	4 (1.2)	8 (2.4)
慢性閉塞性肺疾患	60 (18.2)	51 (15.3)	65 (19.4)
咳嗽 ²⁴	8 (2.4)	9 (2.7)	13 (3.9)
呼吸困難	7 (2.1)	6 (1.8)	15 (4.5)
高血圧	7 (2.1)	4 (1.2)	5 (1.5)

例数 (%)

²⁴ 治験薬投与後 5 分以内に発現した咳嗽の発現頻度は別途集計された。

(5) 長期投与試験 (5.3.5.2-1～2 : B1303 試験<2009 年 3 月～2010 年 10 月>)

日本人 COPD 患者²⁵ (目標症例数 180 例<本剤 300 µg 群 120 例、Salm 群 60 例>) を対象に、本剤を 52 週間吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するため、無作為化非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 300 µg (1 日 1 回朝) 又は Salm50 µg (1 日 2 回朝及び夜) を吸入投与することとされ、投与期間は 52 週間とされた。

総投与症例 186 例 (本剤 300 µg 群 125 例、Salm 群 61 例) 全例が、有効性の主たる解析対象集団である ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。投与中止例は、本剤 300 µg 群 16.8% (21/125 例)、Salm 群 19.7% (12/61 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 300 µg 群 8.0%<10/125 例>、Salm 群 11.5%<7/61 例>)、同意撤回 (本剤 300 µg 群 4.8%<6/125 例>、Salm50 µg 群 6.6%<4/61 例>) 等であった。

有効性評価項目であるトラフ FEV₁ (最小二乗平均) は、本剤 300 µg 群では投与 12、24 及び 52 週後でそれぞれ 1.40 L、1.40 L 及び 1.39 L、Salm 群では投与 12、24 及び 52 週後でそれぞれ 1.33 L、1.34 L 及び 1.31 L であり、本剤 300 µg 群の値は Salm 群より大きかった。

52 週までの有害事象は、本剤 300 µg 群 76.8% (96/125 例)、Salm 群 70.5% (43/61 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。死亡例は本剤 300 µg 群で 1 例 (突然死) 認められ、治験薬との関連が疑われた。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤 300µg 群 12.8% (16/125 例)、Salm 群 6.6% (4/61 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (2.4%、1.6%、以下同順)、肺炎 (2.4%、0%) 等であった。本剤 300 µg 群の気管支炎/脱水/慢性閉塞性肺疾患 (同一被験者)、前立腺癌、突然死各 1 例、Salm 群の慢性閉塞性肺疾患 1 例は、いずれも治験薬との関連が疑われたが、本剤 300 µg 群の前立腺癌及び突然死を除き治験終了時までには回復した。投与中止に至った有害事象は、本剤 300 µg 群 8.8% (11/125 例)、Salm 群 11.5% (7/61 例) に認められ、このうち、本剤 300 µg 群の突然死、不整脈、心室性期外収縮、心房細動、咳嗽各 1 例、Salm 群の慢性閉塞性肺疾患 3 例及び非心臓性胸痛 1 例は、いずれも治験薬との関連が疑われた。本剤 300 µg 群の不整脈、咳嗽各 1 例、Salm 群の慢性閉塞性肺疾患 1 例は試験終了時までには消失したが、その他は試験終了時点で継続中であった。

副作用は、本剤 300 µg 群 21.6% (27/125 例)、Salm 群 14.8% (9/61 例) に認められ、主な事象は咳嗽 (本剤 300 µg 群 8.8%<11/125 例>、Salm 群 0%<0/61 例>)、慢性閉塞性肺疾患 (本剤 300 µg 群 0.8%<1/125 例>、Salm 群 6.6%<4/61 例>) 等であった。

²⁵ GOLD ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準 : (1) 喫煙歴が少なくとも 20pack years、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が $\geq 30\%$ かつ $< 80\%$ 、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が $< 70\%$ を満たす COPD 患者。

表 14 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

基本語	本剤 300 µg 群 (N = 125)	Salm 群 (N = 61)
心室性期外収縮	3 (2.4)	0 (0)
齲歯	6 (4.8)	0 (0)
結腸ポリープ	4 (3.2)	0 (0)
下痢	4 (3.2)	1 (1.6)
腹痛	3 (2.4)	0 (0)
胃炎	3 (2.4)	2 (3.3)
胃潰瘍	0 (0)	3 (4.9)
末梢性浮腫	4 (3.2)	0 (0)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	2 (3.3)
鼻咽頭炎	34 (27.2)	13 (21.3)
上気道感染	9 (7.2)	3 (4.9)
気管支炎	6 (4.8)	4 (6.6)
肺炎	6 (4.8)	1 (1.6)
細菌性上気道感染	4 (3.2)	3 (4.9)
口腔ヘルペス	3 (2.4)	0 (0)
足部白癬	3 (2.4)	1 (1.6)
咽頭炎	2 (1.6)	2 (3.3)
脱水	3 (2.4)	0 (0)
高尿酸血症	1 (0.8)	2 (3.3)
背部痛	6 (4.8)	2 (3.3)
筋痙攣	6 (4.8)	1 (1.6)
変形性脊椎症	5 (4.0)	1 (1.6)
関節痛	4 (3.2)	1 (1.6)
筋肉痛	3 (2.4)	1 (1.6)
浮動性めまい	3 (2.4)	0 (0)
頭痛	2 (1.6)	3 (4.9)
脳梗塞	0 (0)	2 (3.3)
不眠症	4 (3.2)	1 (1.6)
排尿困難	1 (0.8)	2 (3.3)
血尿	1 (0.8)	2 (3.3)
慢性閉塞性肺疾患	28 (22.4)	14 (23.0)
咳嗽 ²⁶	14 (11.2)	0 (0)
上気道の炎症	4 (3.2)	2 (3.3)
湿疹	2 (1.6)	2 (3.3)
蕁麻疹	1 (0.8)	2 (3.3)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本申請の臨床データパッケージにおいて、検証試験はアジアでの国際共同試験 (B1302 試験) として実施されているが、当該試験においては、約 50%の日本人 COPD 患者が含まれ、全体集団の成績と日本人患者の部分集団における成績との一貫性が確認されたことから (「提出された資料の概略」の項参照)、当該試験成績に基づき、日本人 COPD 患者における有効性を評価することは可能であると判断した。

以上も踏まえ、本申請における臨床試験成績から、申請用量である本剤 150 及び 300 µg のいずれにおいても、日本人 COPD 患者における有効性は示されていると判断した。

²⁶ 治験薬投与後 5 分以内に発現した咳嗽の発現頻度は別途集計された。

(2) 用法・用量について

1) 300 µg への増量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

B1302 試験において、本剤 150 及び 300 µg はプラセボと比べて、主要評価項目のトラフ FEV₁ のみならず、呼吸困難の指標である Transitional Dyspnea Index²⁷ (TDI) Focal スコア、COPD 特異的な健康関連 QOL 評価指標である St. George's Respiratory Questionnaire²⁸ (SGRQ) スコア及び臨床症状（日常生活可能日の割合、夜間覚醒なしの夜の割合）についても有意に改善させ、いずれの用量においても忍容性は良好であったことから、本剤の通常用量としては 150 µg の 1 日 1 回投与が適切であると判断した。

また、B1302 試験の部分集団における本剤 150 及び 300 µg の用量間の検討では、表 15 のように、①トラフ FEV₁ に関する COPD 重症度別の解析結果から、COPD 重症度が「中等症以下」の集団では 150 及び 300 µg のプラセボとの群間差は同程度であったが、「重症以上」では 300 µg の改善効果は 150 µg よりも大きかったこと、②追加解析の結果ではあるものの、COPD 重症度別の解析結果から、FEV₁AUC_{5min-4h}、SGRQ スコア、日常生活可能日の割合及び夜間覚醒なしの夜の割合についても、「中等症以下」では 150 及び 300 µg のプラセボとの群間差はほぼ同程度であったが、「重症以上」では 300 µg の改善効果は 150 µg よりも大きかったことなどを勘案すると、「重症以上」の患者層では「中等症以下」の患者層と比べて 300 µg によってより多くのベネフィットが得られると考えられたことから、1 日 1 回 150 µg の通常用量に加えて、「症状に応じて 1 日 1 回 300 µg への増量」を可能とすることが適切であると判断した。

²⁷ 機能障害、作業の程度、労作の程度の 3 つのカテゴリーからなる。各カテゴリーは-3 点（大きい悪化）～3 点（大きい改善）に評価され、3 つのカテゴリーの合計である TDI Focal スコアは-9～9 点の範囲となる。

²⁸ 症状（呼吸器関連の症状、頻度及び重症度）、活動性（呼吸困難によって引き起こされる又は限定される活動内容）、影響（気道疾患に伴う社会機能及び精神的障害）の 3 つのカテゴリーに分類される 51 の質問事項からなり、3 つのカテゴリーの各スコアと総スコアを算出する（0～100 点の範囲）。値が大きいほど QOL がより障害されていることを示す。

表 15 各評価項目の COPD 重症度別の群間比較 (B1302 試験、投与 12 週後)

評価項目	部分集団	投与群	例数	LS mean ± SE	比較	投与群間差	p 値
トラフ FEV ₁	全体集団	本剤 150 µg	109	1.34 ± 0.024	本剤 150 µg - プラセボ	0.17 [0.13, 0.21]	<0.001
		本剤 300 µg	110	1.37 ± 0.023	本剤 300 µg - プラセボ	0.20 [0.16, 0.24]	<0.001
		プラセボ	104	1.17 ± 0.025	-	-	-
	中等症以下	本剤 150 µg	70	1.36 ± 0.028	本剤 150 µg - プラセボ	0.19 [0.14, 0.24]	<0.001
		本剤 300 µg	65	1.37 ± 0.028	本剤 300 µg - プラセボ	0.20 [0.15, 0.25]	<0.001
		プラセボ	61	1.17 ± 0.028	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	39	1.33 ± 0.032	本剤 150 µg - プラセボ	0.15 [0.09, 0.22]	<0.001
		本剤 300 µg	45	1.36 ± 0.030	本剤 300 µg - プラセボ	0.19 [0.13, 0.25]	<0.001
		プラセボ	43	1.18 ± 0.032	-	-	-
SGRQ スコア	全体集団	本剤 150 µg	108	27.7 ± 2.28	本剤 150 µg - プラセボ	-4.8 [-8.2, -1.5]	0.005
		本剤 300 µg	107	26.8 ± 2.20	本剤 300 µg - プラセボ	-5.7 [-9.2, -2.3]	0.001
		プラセボ	101	32.6 ± 2.33	-	-	-
	中等症以下	本剤 150 µg	70	26.4 ± 2.55	本剤 150 µg - プラセボ	-4.3 [-8.7, 0.2]	0.058
		本剤 300 µg	63	26.4 ± 2.53	本剤 300 µg - プラセボ	-4.2 [-8.7, 0.2]	0.064
		プラセボ	58	30.7 ± 2.57	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	38	30.0 ± 2.89	本剤 150 µg - プラセボ	-5.5 [-11.1, 0.0]	0.051
		本剤 300 µg	44	27.6 ± 2.67	本剤 300 µg - プラセボ	-7.9 [-13.3, -2.5]	0.004
		プラセボ	43	35.5 ± 2.92	-	-	-
TDI Focal スコア	全体集団	本剤 150 µg	108	2.54 ± 0.471	本剤 150 µg - プラセボ	1.30 [0.63, 1.97]	<0.001
		本剤 300 µg	107	2.50 ± 0.458	本剤 300 µg - プラセボ	1.26 [0.58, 1.94]	<0.001
		プラセボ	102	1.24 ± 0.480	-	-	-
	中等症以下	本剤 150 µg	70	2.54 ± 0.531	本剤 150 µg - プラセボ	1.15 [0.27, 2.03]	0.011
		本剤 300 µg	63	2.55 ± 0.528	本剤 300 µg - プラセボ	1.16 [0.27, 2.05]	0.011
		プラセボ	59	1.39 ± 0.533	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	38	2.54 ± 0.592	本剤 150 µg - プラセボ	1.53 [0.42, 2.63]	0.007
		本剤 300 µg	44	2.41 ± 0.554	本剤 300 µg - プラセボ	1.39 [0.31, 2.47]	0.012
		プラセボ	43	1.02 ± 0.601	-	-	-
臨床症状 (日常生活可能日の割合)	全体集団	本剤 150 µg	103	50.7 ± 4.19	本剤 150 µg - プラセボ	14.3 [7.3, 21.3]	<0.001
		本剤 300 µg	103	54.6 ± 4.02	本剤 300 µg - プラセボ	18.2 [11.2, 25.2]	<0.001
		プラセボ	97	36.4 ± 4.28	-	-	-
	中等症以下	本剤 150 µg	65	55.7 ± 4.86	本剤 150 µg - プラセボ	18.9 [9.7, 28.0]	<0.001
		本剤 300 µg	62	59.0 ± 4.76	本剤 300 µg - プラセボ	22.1 [12.9, 31.4]	<0.001
		プラセボ	53	36.8 ± 4.92	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	38	45.0 ± 5.47	本剤 150 µg - プラセボ	7.9 [-3.1, 18.9]	0.157
		本剤 300 µg	41	49.8 ± 5.11	本剤 300 µg - プラセボ	12.7 [1.9, 23.5]	0.022
		プラセボ	44	37.1 ± 5.45	-	-	-
臨床症状 (夜間覚醒なしの夜の割合)	全体集団	本剤 150 µg	104	68.1 ± 3.91	本剤 150 µg - プラセボ	7.5 [1.2, 13.8]	0.019
		本剤 300 µg	104	68.5 ± 3.76	本剤 300 µg - プラセボ	7.9 [1.6, 14.2]	0.014
		プラセボ	97	60.6 ± 4.01	-	-	-
	中等症以下	本剤 150 µg	67	67.7 ± 4.48	本剤 150 µg - プラセボ	11.1 [2.9, 19.4]	0.008
		本剤 300 µg	62	65.6 ± 4.42	本剤 300 µg - プラセボ	9.0 [0.7, 17.2]	0.033
		プラセボ	54	56.6 ± 4.56	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	37	67.5 ± 5.11	本剤 150 µg - プラセボ	2.0 [-8.3, 12.2]	0.705
		本剤 300 µg	42	72.7 ± 4.69	本剤 300 µg - プラセボ	7.2 [-2.6, 16.9]	0.148
		プラセボ	43	65.5 ± 5.06	-	-	-

プラセボ群との比較における投与群間差；最小二乗平均 [95%信頼区間]、トラフ FEV₁ の単位：L、臨床症状（日常生活可能日の割合、夜間覚醒なしの夜の割合）の単位：%

機構は、B1302 試験は、本剤 150 µg 群と 300 µg 群の用量群間における比較の検出力は十分ではない上、部分集団解析結果の解釈を慎重に行う必要があることから、海外併合データについても COPD 重症度別の部分集団解析結果を提示し、B1302 試験と同様の傾向が認められるか説明するよう求めた。

申請者は、海外 10 試験²⁹の 3 ヶ月までの有効性データを併合したデータセット（以下、3 ヶ月併合 2010）、及び海外 4 試験³⁰の 6 ヶ月までの有効性データを併合したデータセット（以下、6 ヶ月併合 2010）によ

²⁹ B1302、B2333、B2334、B2335S、B2336、B2346、B2349、B2350、B2354 及び B2355 試験。

³⁰ B2333、B2334、B2335S 及び B2336 試験。

る COPD 重症度別の部分集団解析結果は表 16 のようであり、複数の有効性評価項目で本剤 300 µg の改善効果は 150 µg を上回り、特に重症以上の患者層では第Ⅲ相試験の主要評価項目であるトラフ FEV₁において 150 µg に比べ 300 µg でより大きな改善効果が認められ、さらに TDI Focal スコアにおいては 150 µg に比べ 300 µg で有意な改善効果が認められたことから、海外併合データにおいても重症患者に対する 300 µg の追加のベネフィットが示されたと考える旨を説明した。

その上で申請者は、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドライン (GOLD-GL 2009)、COPD 診断と治療のためのガイドライン (JRS-GL 2009) などの国内外の COPD 治療ガイドラインにおいて、COPD に対する薬剤の効果は呼吸機能だけでなく、患者の QOL、運動能力の改善なども含めて検討すべきであり、また、気流制限の程度や症状は患者毎に異なるため、個々の患者に合せた治療が重要であるとされていることを踏まえると、呼吸機能のみならず、COPD の主症状である呼吸困難に対しより高い改善効果を示す本剤 300 µg は、COPD 治療で重要な選択肢を提供するものと考えられる旨を併せて説明した。

表 16 各評価項目の COPD 重症度別の群間比較

評価項目	部分集団	投与群	例数	LS mean ± SE	比較	投与群間差	p 値
3 ヶ月併合 2010 (投与 12 週後)							
トラフ FEV ₁	中等症以下	本剤 150 µg	1066	1.46 ± 0.011	本剤 150 µg - プラセボ	0.18 [0.16, 0.20]	<0.001
		本剤 300 µg	511	1.48 ± 0.013	本剤 300 µg - プラセボ	0.20 [0.17, 0.22]	<0.001
		プラセボ	939	1.28 ± 0.011	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	665	1.45 ± 0.012	本剤 150 µg - プラセボ	0.12 [0.10, 0.15]	<0.001
		本剤 300 µg	353	1.46 ± 0.015	本剤 300 µg - プラセボ	0.14 [0.11, 0.17]	<0.001
		プラセボ	666	1.32 ± 0.012	-	-	-
6 ヶ月併合 2010 (投与 26 週後)							
トラフ FEV ₁	中等症以下	本剤 150 µg	374	1.43 ± 0.016	本剤 150 µg - プラセボ	0.19 [0.15, 0.22]	<0.001
		本剤 300 µg	414	1.45 ± 0.016	本剤 300 µg - プラセボ	0.20 [0.17, 0.24]	<0.001
		プラセボ	510	1.25 ± 0.014	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	251	1.43 ± 0.018	本剤 150 µg - プラセボ	0.14 [0.10, 0.17]	<0.001
		本剤 300 µg	280	1.42 ± 0.018	本剤 300 µg - プラセボ	0.12 [0.09, 0.16]	<0.001
		プラセボ	352	1.29 ± 0.016	-	-	-
SGRQ スコア	中等症以下	本剤 150 µg	365	35.2 ± 0.82	本剤 150 µg - プラセボ	-4.4 [-6.1, -2.7]	<0.001
		本剤 300 µg	400	36.0 ± 0.80	本剤 300 µg - プラセボ	-3.6 [-5.2, -1.9]	<0.001
		プラセボ	494	39.6 ± 0.73	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	244	37.2 ± 0.95	本剤 150 µg - プラセボ	-4.3 [-6.3, -2.3]	<0.001
		本剤 300 µg	261	39.1 ± 0.92	本剤 300 µg - プラセボ	-2.4 [-4.4, -0.4]	0.018
		プラセボ	343	41.5 ± 0.83	-	-	-
TDI Focal スコア	中等症以下	本剤 150 µg	356	2.69 ± 0.221	本剤 150 µg - プラセボ	1.12 [0.71, 1.53]	<0.001
		本剤 300 µg	387	2.75 ± 0.217	本剤 300 µg - プラセボ	1.18 [0.79, 1.58]	<0.001
		プラセボ	488	1.57 ± 0.202	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	245	1.73 ± 0.247	本剤 150 µg - プラセボ	0.84 [0.36, 1.32]	<0.001
		本剤 300 µg	260	2.28 ± 0.243	本剤 300 µg - プラセボ	1.39 [0.91, 1.87]	<0.001
		プラセボ	332	0.89 ± 0.224	-	-	-
臨床症状 (日常生活可能日の割合)	中等症以下	本剤 150 µg	411	45.8 ± 1.57	本剤 150 µg - プラセボ	6.7 [3.3, 10.2]	<0.001
		本剤 300 µg	443	47.5 ± 1.57	本剤 300 µg - プラセボ	8.4 [5.1, 11.8]	<0.001
		プラセボ	600	39.1 ± 1.38	-	-	-
	重症以上	本剤 150 µg	282	43.1 ± 1.86	本剤 150 µg - プラセボ	8.1 [4.0, 12.2]	<0.001
		本剤 300 µg	317	42.9 ± 1.78	本剤 300 µg - プラセボ	8.0 [4.0, 12.0]	<0.001
		プラセボ	424	34.9 ± 1.57	-	-	-

プラセボ群との比較における投与群間差；最小二乗平均 [95%信頼区間]、トラフ FEV₁ の単位：L、臨床症状 (日常生活可能日の割合) の単位：%

機構は、国内外主要試験において主要評価項目とされたトラフ FEV₁ について、B1302 試験の全体集団における試験成績では 300 µg 群の改善効果が 150 µg 群を上回っており、特に重症以上の部分集団において差が大きくなる傾向を認めるものの、全体集団及び重症以上の部分集団における群間差はそれぞれ

れ約 0.03L 及び約 0.04L と大きなものではなく、両用量間の差異の臨床的意義は明らかとは言えないと考えられる。また、併合データによる検討において、3 ヶ月併合 2010 では重症以上の部分集団における 300 µg 群の改善効果が 150 µg 群を上回るものの、6 ヶ月併合 2010 では用量反応は認められず、解析間で一貫性が認められないこと、さらに、3 ヶ月併合 2010 には B1302 試験が含まれるのに対し、6 ヶ月併合 2010 には含まれておらず、3 ヶ月併合 2010 における結果には B1302 試験の結果が大きく影響していると推察されることを踏まえると、B1302 試験において認められた用量群間の差は偶発的なものである可能性も否定し得ないとする。

また機構は、申請者が B1302 試験又は 6 ヶ月併合 2010 において特に 300 µg の改善効果が示されたとする SGRQ スコア及び TDI Focal スコアについては、独立した評価項目として十分に確立されているとは言えないと考えており、さらに、SGRQ スコアについては、B1302 試験では重症以上の部分集団で 300 µg 群の値が 150 µg を上回る傾向がみられているものの、6 ヶ月併合 2010 では全体集団、各部分集団のいずれにおいても 300 µg 群よりもむしろ 150 µg 群で改善効果が大きい結果が得られていること、及び、TDI Focal スコアでは、6 ヶ月併合 2010 については重症以上の部分集団で 300 µg 群の値は 150 µg と比べて有意に高い結果が得られているものの、B1302 試験では全体集団、重症以上の部分集団ともに 300 µg 群よりもむしろ 150 µg 群で改善効果が大きい結果が得られているなど、解析間で一貫した傾向も認められていないことを踏まえると、これらの指標について得られた成績から用量間差を説明することも困難と考える。

以上を勘案すると、現時点で得られているデータからは、300 µg 投与により 150 µg を上回るベネフィットが示された結論付けることは困難であり、機構は、本邦での申請における臨床試験成績に基づき承認し得る用量は、150 µg の 1 用量のみとの評価が妥当ではないかと考える。

なお、機構は、COPD の有効性評価項目としては、生命予後と直接的に関連すると考えられる COPD の増悪に係る指標が現時点では最も臨床的意義が高いと考えており、今後当該指標に基づき、本剤 150 µg に対する 300 µg の優位性が示唆される場合には、本剤 300 µg 投与の臨床的必要性を再度検討する意義はあると考える。

2) 低用量での有効性について

機構は、米国での申請においてはより低用量での有効性の検討が求められ、追加臨床試験成績を踏まえて最終的に 75 及び 150 µg が申請用量とされていることから、75 µg 等のより低用量の臨床的必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、FDA より、本剤の臨床試験成績から 75 µg と 150 µg 以上の用量の間に臨床的に意味のある有効性の差が認められていないとの指摘を受け、

、

（ ）
、FDA の指摘に従い B2357 試験を実施するとともに、ノバルティス社の判断により COPD 患者を対象とした低用量側での用量反応試験（B2356 試験）及び COPD 患者を対象とした 75 µg のプラセボ対照比較試験（B2354 及び B2355 試験）についても併せて実施し、当該追加臨床試験において以下のような成績が得られたことを説明した。

B2357 試験は、気管支喘息患者を対象に、本剤 18.75 µg、37.5 µg、75 µg 及び 150 µg を 1 日 1 回 2 週間投与

した、プラセボ及びSalm対照二重盲検比較試験であった。本試験では呼吸機能のみが評価された。主要評価項目であるDay 15のトラフFEV₁は表17のとおりであり、本剤75 µg群及び150 µg群は、37.5 µg以下の投与群と比べてより大きな改善効果を示した。副次評価項目であるDay 2のトラフFEV₁では18.75 µgより、Day 1のピークFEV₁では37.5 µgより用量反応がみられ、150 µgはそれ以下の用量と比べより早く至適な気管支拡張効果を示すと考えられた。

表17 B2357試験におけるDay 15のトラフFEV₁

投与群	例数	LS mean ± SE	比較	投与群間差	p値
本剤 18.75 µg	82	2.50 ± 0.036	本剤 18.75 µg - プラセボ	0.09 [0.00, 0.17]	0.048
本剤 37.5 µg	77	2.52 ± 0.037	本剤 37.5 µg - プラセボ	0.11 [0.02, 0.19]	0.020
本剤 75 µg	82	2.59 ± 0.036	本剤 75 µg - プラセボ	0.17 [0.08, 0.26]	<0.001
本剤 150 µg	80	2.54 ± 0.037	本剤 150 µg - プラセボ	0.12 [0.04, 0.21]	0.006
Salm	78	2.54 ± 0.037	Salm - プラセボ	0.13 [0.04, 0.21]	0.005
プラセボ	81	2.42 ± 0.036			

プラセボ群との比較における投与群間差；最小二乗平均 [95%信頼区間]、トラフFEV₁の単位：L

B2356試験は、COPD患者を対象に、本剤18.75 µg、37.5 µg、75 µg及び150 µgを1日1回2週間投与した、プラセボ及びSalm対照二重盲検比較試験であった。本試験では呼吸機能のみが評価された。主要評価項目であるDay 15のトラフ FEV₁は表18のとおりであり、プラセボ群との群間差は150 µg群で最も大きく、COPDにおけるMCID（minimal clinically important difference）である0.12 Lに達した。副次評価項目であるDay 2のトラフFEV₁及びDay 1のピークFEV₁のいずれも18.75 µgより用量反応がみられ、プラセボ群との群間差はいずれも150 µg群のみがMCIDに達した。

表18 B2356試験におけるDay 15のトラフFEV₁

投与群	例数	LS mean ± SE	比較	投与群間差	p値
本剤 18.75 µg	82	1.35 ± 0.020	本剤 18.75 µg - プラセボ	0.07 [0.02, 0.12]	0.008
本剤 37.5 µg	84	1.38 ± 0.019	本剤 37.5 µg - プラセボ	0.10 [0.05, 0.16]	<0.001
本剤 75 µg	87	1.38 ± 0.019	本剤 75 µg - プラセボ	0.10 [0.04, 0.15]	<0.001
本剤 150 µg	90	1.40 ± 0.019	本剤 150 µg - プラセボ	0.12 [0.07, 0.17]	<0.001
Salm	88	1.39 ± 0.019	Salm - プラセボ	0.10 [0.05, 0.16]	<0.001
プラセボ	86	1.28 ± 0.019			

プラセボ群との比較における投与群間差；最小二乗平均 [95%信頼区間]、トラフFEV₁の単位：L

B2354試験及びB2355試験は、COPD患者を対象に、本剤75 µgを1日1回12週間投与した、2つの同一デザインによるプラセボ対照比較試験であった。主要評価項目である投与後12週のトラフFEV₁は図2のとおりであった。B2354試験及びB2355試験における本剤75 µg群とプラセボ群との群間差（最小二乗平均）は、それぞれ0.12 L及び0.14 LとMCIDの0.12Lに達し、主要有効性解析で有効性を示した。しかしながら、副次評価項目であるTDI Focalスコアについては、B2354試験では75 µg群とプラセボ群との群間差（最小二乗平均）は1.23点と有意差がみられ、MCID（1点）も超えたのに対し、B2355試験では0.45点と有意差はみられず、両試験について75 µgの用量では安定した改善効果は示されなかった。なお、参考として75 µgの有効性を主要な臨床試験における150 µg及び300 µgの有効性と比較検討したところ、図2のように75 µgのトラフFEV₁の改善効果は150 µg及び300 µgと比べ小さく、TDI Focalスコアについても75 µg の改善効果は150 µg及び300 µgと比べ小さい傾向がみられた。

申請者は、以上の結果を総合的に判断すると、B2357及びB2356試験において、18.75 µg及び37.5 µgは、それぞれの用量反応試験で安定した気管支拡張効果を示さないことから、至適用量ではないと考えられたこと、一方、75 µgはある程度有効性を示し、150 µgは呼吸機能及びTDIの改善効果の点で追加のベネフィットを示したことから、XXXXXXXXXX FDAの要求に従い、米国では75 µg及び150 µgの

2用量を申請した旨を説明した。

さらに申請者は、本剤75 µg及び150 µg（1日1回）を米国で申請したことは [REDACTED] FDAとのこれまでの議論を反映したものであり、追加臨床試験の結果を踏まえても、150 µg及び300 µgの効果は呼吸機能のみならず臨床症状においても75 µgを上回ると考えられること、また安全性上の懸念もみられないことから、150 µg及び300 µg（1日1回）がCOPD治療においてリスクを上回るベネフィットを有するという申請者の見解に変化はないことを説明した。

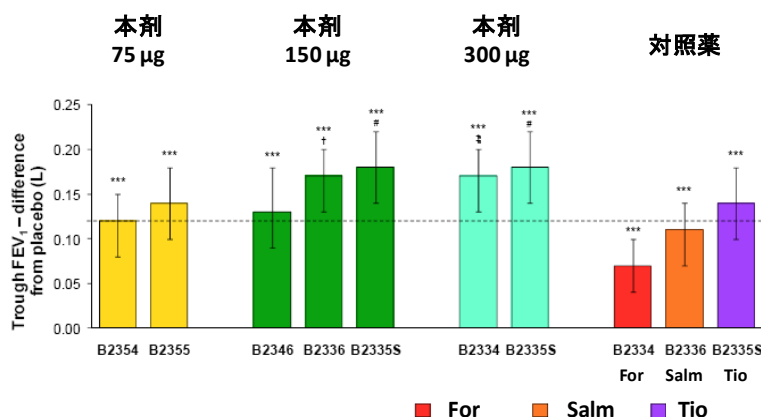


図2 主要な臨床試験におけるトラフFEV₁（投与12週後）

点線：MCID。最小二乗平均及び95%信頼区間を表示。***p<0.001 vs プラセボ（試験内），† p<0.05 vs Salm（試験内），# p<0.05 vs Tio（試験内），‡ p<0.05 vs For（試験内）

機構は、上記の米国における追加臨床試験成績を踏まえれば、本剤75 µgもCOPDの治療において一定の有効性を示す可能性はあると考える。しかしながら、日本人患者においては75 µgを用いた臨床試験成績は全く得られておらず、その有効性は評価できないこと、また、申請資料から150 µgの用量において高い有効性が示され、安全性についても類薬を上回るような懸念はなく、150 µg及び300 µgの両用量が既に承認されている欧州での市販後の安全性情報³¹からも現時点において臨床試験と異なるシグナルは示唆されておらず、150 µgのリスク・ベネフィットバランスは良好であると考えられることから、現在得られている知見に基づけば、日本人COPD患者における本剤の臨床用量を150 µgとすることに大きな問題はないと考える。

以上1) 及び2) の検討を踏まえ、機構は本邦における本剤の用法・用量は下記のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

[用法・用量] 通常、成人には150 µgカプセル（インダカテロールとして150 µg）を1日1回本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入する。

(2) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤と既存の LAMA、LABA との使い分け、優先順位等の観点から、COPD の薬物療法にお

³¹ 欧州においては、推奨用量を 150 µg/日とした上で、息切れ等に関して、特に重症の患者で追加のベネフィットが認められたとして、300 µg/日への増量も承認されている。

ける本剤の臨床的位置付けについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本邦では吸入 LABA として Salm、また LAMA として Tio が COPD に係る適応を有しているが、本剤の特徴として、Salm は 1 日 2 回投与を要するのに対し、本剤は 1 日 1 回投与が可能であり、1 日 1 回投与の吸入 LABA としては最初の薬剤となること、また、本剤は投与 5 分後に効果が発現するのに対し、Tio 及び Salm では最大効果が得られるまでに数時間を要することから、即効性の面でも本剤は優れると考えられることを説明した。

また、GOLD-GL 2009、JRS-GL 2009 などの国内外の治療ガイドラインにおいて、LAMA 及び LABA を含む気管支拡張薬は COPD 治療の中心的な薬剤として位置付けられ、気管支拡張薬の選択及び使用は個々の患者の臨床症状や反応性に合わせるべきであるとされており、その使い分けや優先順位には言及されていないものの、海外 B2335S 試験ステージ 2 において、投与後 12 週のトラフ FEV₁ を指標として本剤 150 µg 群及び 300 µg 群の Tio 群（非盲検）に対する非劣性が検証され、副次評価においては優越性も示されたこと、また、海外 B2336 試験において、有効性評価項目の一つである投与後 12 週のトラフ FEV₁ について本剤 150 µg 群では Salm 群に比べ有意に高い改善効果が示されたことなどから、本剤は単剤での COPD の薬物治療の選択肢において、これらの既存薬に対して少なくとも同等以上（Tio と同等以上、Salm 以上）に位置づけられると考えられる旨を説明した。

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は類薬と同様に COPD 治療の中心的な薬剤の一つと位置づけられると考えられ、また 1 日 1 回投与が可能となる点等において患者の利便性にも寄与し得ると考える。一方、海外臨床試験成績からは本剤の有効性は類薬を上回ることが示唆されているものの、Tio とは二重盲検下での長期投与による厳密な比較はなされておらず、一部の類薬との差異の臨床的意義については明らかではないと考えること、さらに本邦では同様のデータは得られていないことから、今後、関連学会等の協力を得た上で、各剤の有効性及び安全性データをさらに十分に集積・検討し、その使い分け、各剤により適した患者層等を明らかにしていくことが望ましいと考える。

(3) 安全性について

1) β 刺激薬の薬理作用に関連する有害事象等について

機構は、本剤の安全性プロファイルについて、特にβ刺激作用に関連する有害事象の発現状況を中心に、類薬とも比較しながら説明するよう求めた。

申請者は、海外 B2333 試験、B2334 試験、B2335S 試験及び B2336 試験の 6 ヶ月までの安全性データを併合したデータセット（以下、6 ヶ月併合 2010）に基づき、本剤群及び対照群における基本語（PT）別有害事象並びにβ刺激作用に関連する可能性のある心血管系・脳血管系事象、糖尿病関連事象及び高血圧関連事象について、以下のように説明した。

PT 別の主な有害事象の発現状況は、表 19 のとおりであり、本剤の全有害事象発現率に用量依存性はみられず、プラセボ、For、Tio、Salm との比較においても大きな相違はなかった。また、いずれの群においても最も多く発現した有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、その他、鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽、頭痛の発現率が高かった。

表19 PT別有害事象（6ヵ月併合2010、いずれかの群で2%以上）

	本剤 150 µg 群 (N = 933)	本剤 300 µg 群 (N = 1041)	本剤 600 µg 群 (N = 547)	For 群 (N = 556)	Tio 群 (N = 415)	Salm 群 (N = 333)	プラセボ 群 (N = 1371)
慢性閉塞性肺疾患	167 (17.9)	201 (19.3)	95 (17.4)	106 (19.1)	81 (19.5)	51 (15.3)	291 (21.2)
鼻咽頭炎	73 (7.8)	96 (9.2)	68 (12.4)	45 (8.1)	36 (8.7)	29 (8.7)	96 (7.0)
上気道感染	51 (5.5)	58 (5.6)	21 (3.8)	16 (2.9)	31 (7.5)	1 (0.3)	62 (4.5)
咳嗽	44 (4.7)	63 (6.1)	29 (5.3)	20 (3.6)	26 (6.3)	9 (2.7)	56 (4.1)
頭痛	34 (3.6)	35 (3.4)	21 (3.8)	17 (3.1)	19 (4.6)	4 (1.2)	40 (2.9)
ウイルス性上気道感染	27 (2.9)	29 (2.8)	2 (0.4)	8 (1.4)	7 (1.7)	3 (0.9)	29 (2.1)
下気道感染	24 (2.6)	31 (3.0)	13 (2.4)	10 (1.8)	14 (3.4)	13 (3.9)	38 (2.8)
呼吸困難	22 (2.4)	21 (2.0)	16 (2.9)	10 (1.8)	11 (2.7)	6 (1.8)	48 (3.5)
細菌性上気道感染	22 (2.4)	33 (3.2)	19 (3.5)	18 (3.2)	11 (2.7)	3 (0.9)	47 (3.4)
背部痛	20 (2.1)	16 (1.5)	12 (2.2)	15 (2.7)	8 (1.9)	12 (3.6)	32 (2.3)
下痢	18 (1.9)	18 (1.7)	8 (1.5)	11 (2.0)	8 (1.9)	2 (0.6)	19 (1.4)
インフルエンザ	18 (1.9)	23 (2.2)	12 (2.2)	7 (1.3)	4 (1.0)	5 (1.5)	18 (1.3)
口腔咽頭痛	17 (1.8)	20 (1.9)	7 (1.3)	5 (0.9)	10 (2.4)	3 (0.9)	15 (1.1)
筋痙攣	16 (1.7)	32 (3.1)	32 (5.9)	17 (3.1)	7 (1.7)	4 (1.2)	13 (1.0)
高血圧	15 (1.6)	15 (1.4)	6 (1.1)	5 (0.9)	8 (1.9)	4 (1.2)	31 (2.3)
悪心	15 (1.6)	9 (0.9)	4 (0.7)	6 (1.1)	4 (1.0)	2 (0.6)	22 (1.6)
関節痛	14 (1.5)	14 (1.3)	8 (1.5)	3 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.6)	15 (1.1)
浮動性めまい	14 (1.5)	23 (2.2)	8 (1.5)	5 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.9)	26 (1.9)
尿路感染	14 (1.5)	18 (1.7)	1 (0.2)	7 (1.3)	10 (2.4)	5 (1.5)	17 (1.2)
副鼻腔炎	13 (1.4)	23 (2.2)	3 (0.6)	8 (1.4)	12 (2.9)	2 (0.6)	14 (1.0)
口内乾燥	10 (1.1)	5 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	19 (4.6)	1 (0.3)	5 (0.4)
気管支炎	8 (0.9)	25 (2.4)	13 (2.4)	12 (2.2)	13 (3.1)	4 (1.2)	37 (2.7)
鼻閉	7 (0.8)	5 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.4)	9 (2.2)	1 (0.3)	7 (0.5)

例数 (%)

心血管系・脳血管系事象の発現率は、Standardized MedDRA queries (SMQ) に基づく集計では、本剤 150 µg群、300 µg群、600 µg 群、For群、Tio群、Salm群及びプラセボ群の順（以下同順）で、5.57%（52/933例）、4.80%（50/1041例）、3.29%（18/547例）、3.96%（22/556例）、5.78%（24/415例）、4.80%（16/333例）及び4.08%（56/1371例）であり、本剤による発現率は、各実薬対照及びプラセボと同程度であった。また、Anti-platelet Trialists' Collaboration (APTC) が提唱する血管系事象分類では、0.75%（7/933例）、0.48%（5/1041例）、0.18%（1/547例）、0.18%（1/556例）、0.48%（2/415例）、0.60%（2/333例）及び0.51%（7/1371例）であり、いずれの投与群においても発現率は低かった。

糖尿病関連の有害事象（SMQのうち「高血糖/糖尿病の発症」の狭域で定義）の発現率は、1.07%（10/933例）、1.34%（14/1041例）、1.46%（8/547例）、0.90%（5/556例）、0.48%（2/415例）、0.60%（2/333例）0.88%（12/1371例）であり、本剤による糖尿病関連の有害事象の発現率は、For群、Salm群及びプラセボ群と同程度であり、Tio群と比較して高い傾向が認められた。

高血圧関連の有害事象（MedDRAの高位グループ用語のうち妊娠に関連するものを除く高血圧として定義）の発現率は、1.61%（15/933例）、1.54%（16/1041例）、1.10%（6/547例）、1.44%（8/556例）、2.41%（10/415例）、1.20%（4/333例）、2.55%（35/1371例）であり、本剤による高血圧関連事象の発現率は、各実薬対照及びプラセボと同程度又は低かった。

① 心血管系・脳血管系有害事象について

機構は、海外第Ⅲ相試験（B2334試験）³²において、重篤な心血管系・脳血管系有害事象の発現率がFor

³² COPD 患者を対象に、本剤 300 µg 又は 600 µg を 1 日 1 回 52 週間投与し、投与 12 週後のプラセボに対する優越性をトラフ FEV₁ を指標に検証した、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

群及びプラセボ群に比べて本剤群で高い傾向がみられ、国内長期投与試験（B1303試験）においても心血管系・脳血管系有害事象の発現率がSalm群に比べ本剤群で高い傾向がみられていることから、両試験で認められた不均衡の原因について考察し、本剤による心血管系・脳血管系有害事象の発現リスクについて詳細に検討するよう求めた。

申請者は、B2334試験におけるSMQに基づく心血管系・脳血管系の重篤な有害事象の発現率は、本剤300 µg群3.4%（15/437例）、600 µg群2.6%（11/425例）、For群1.4%（6/434例）、プラセボ群0.9%（4/432例）であり、本剤群の発現率がFor群及びプラセボ群に比べて高い傾向が認められたが、これらの重篤な有害事象について特定の事象に偏在する傾向は認められなかったこと、また、心血管系・脳血管系の重篤な有害事象を発現した被験者について、潜在的な心血管系リスクファクターと考えられる年齢、喫煙歴、ICS使用、罹病歴（糖尿病、心血管系・脳血管系障害、高血圧又は高脂血症の既往・合併）及びBMIで層別した結果、For群の1名を除き、すべての被験者が1つ以上の心血管系リスクファクターを保有しており、心血管系リスクファクター数が多いほど、心血管系・脳血管系の重篤な有害事象を発現する割合が高くなる傾向が示唆されたことから、治験薬投与前から被験者が有している合併症等に起因するものと考えられることを説明した。また、国内B1303試験についても、投与52週までの心血管系・脳血管系の有害事象の発現率は本剤300 µg群7.2%（9/125例）、Salm群3.3%（2/61例）であり、Salm群に比べ本剤群で高い傾向が認められたが、本剤300 µg群はSalm群と比較してより高齢で糖尿病、心血管系・脳血管系障害、高血圧又は高脂血症を既往歴又は合併症にもつ被験者が多かったことから、本剤群の患者集団がSalm群に比べて心血管系・脳血管系有害事象の発現に対してハイリスク集団であったことが不均衡の原因になった可能性があると考えられることを説明した。

さらに申請者は、本剤と心血管系・脳血管系有害事象との関連について、11試験を併合したより大規模な最新データ（COPD safety population 2010）に基づき検討した結果では、表20のとおり、心血管系・脳血管系の有害事象、重篤な有害事象及び死亡のいずれについても、本剤の発現事象数は類薬及びプラセボの発現事象数と大きな違いはなく、用量依存性も認められないことから、B2334試験及びB1303試験で認められた不均衡は本剤に直接起因するものではないと考えられる旨を説明した。

また申請者は、LABAの投与では、その薬理作用から、クラスエフェクトとして動悸や不整脈などの心血管系の影響を引き起こす可能性があるものの、COPD患者6112名を対象に、Salmの有効性及び安全性を3年間観察したTOWARDS a Revolution in COPD Health study (TORCH試験)において、SalmあるいはSalmとフルチカゾンの配合剤の長期投与が心臓関連死及び心臓関連の有害事象を増加させないことが示された（Calverley et al. *N Engl J Med.* 356: 775-789, 2007）こと、TORCH試験の追加解析においても、3年間の心血管系の有害事象発現率はプラセボ群24.2%、Salm群22.7%、フルチカゾン群24.3%、Salmとフルチカゾンの配合剤群20.8%であり、プラセボと比較してLABAの長期投与が心血管イベントを増加させないことが再確認されたこと、一方で、心筋梗塞の既往がある集団では投与群を問わず心血管系の有害事象発現リスクが倍増することが示された（Calverley et al. *Thorax.* 65: 719-725, 2010）ことなどが報告されており、本剤による心血管系・脳血管系有害事象の発現リスクについても、上述のようなこれまでに得られている幅広い安全性データを踏まえれば、他のLABAと大きな差はないと考えられる旨を説明した。

表 20 心血管系・脳血管系有害事象、重篤な有害事象及び死亡数 (COPD safety population 2010)

	本剤 150 µg 群 (N = 2611)	本剤 300 µg 群 (N = 1157)	本剤 600 µg 群 (N = 547)	For 群 (N = 556)	Tio 群 (N = 1214)	Salm 群 (N = 895)	プラセボ群 (N = 2012)
心血管系・脳血管系有害事象							
事象数	113	101	39	40	47	31	103
人年当たりの事象数	0.131	0.137	0.099	0.101	0.131	0.113	0.112
心血管系・脳血管系の重篤な有害事象							
事象数	37	29	14	9	20	10	26
人年当たりの事象数	0.043	0.039	0.035	0.023	0.056	0.036	0.028
心血管系・脳血管系の死亡数							
死亡数	3	2	0	2	2	0	11
人年当たりの死亡数	0.003	0.003	0.000	0.005	0.006	0.000	0.012

COPD safety population 2010; B1302 試験、B2333 試験、B2334 試験、B2335S 試験、B2335SE 試験、B2336 試験、B2346 試験、B2349 試験、B2350 試験、B2354 試験、B2355 試験

機構は、COPD 患者における LABA 投与と心筋梗塞、脳卒中、心血管関連死等の重篤な心血管系・脳血管系有害事象との関連については、公表文献等による現時点までの知見を踏まえれば、明らかな関連性は示されていないと考えており、本剤においても、各試験レベルでは重篤な心血管系・脳血管系有害事象について本剤群とプラセボ等の対照群との発現率に不均衡が認められるものの、より大規模なデータベースを用いた解析結果に基づけば、本剤投与により発現リスクが高まる可能性は低いと考える。しかしながら、その薬理作用を踏まえると LABA 投与による潜在的リスクは否定できないと考えることから、LABA 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、各剤個々の検討のみならず LABA 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、事象の発現と患者背景等との関連を詳細に検討できるよう情報を収集する必要があると考える。

② 年齢及び体重による影響について

機構は、本剤の主な適用対象は高齢者と想定されることから、75 歳以上の区分も含む年齢層別の有害事象の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、6 ヶ月併合 2010 に基づく、年齢層別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の本剤群及びプラセボ群における有害事象発現率は表 21 のとおりであり、全有害事象については、本剤群における発現率に年齢層による大きな相違はみられず、重篤な有害事象については、発現例数が少なく十分な評価は困難であるが、いずれの本剤群においても 75 歳以上で発現率が高くなる傾向はみられず、他の年齢層での発現率と同程度又は低かったことを説明した。また、β 刺激作用に関連する有害事象のうち、筋痙縮の発現率については、65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の順で、本剤 150 µg 群では、1.94% (9/464 例)、1.39% (5/360 例)、1.83% (2/109 例)、300 µg 群では、3.20% (17/531 例)、3.13% (12/384 例)、2.38% (3/126 例)、600 µg 群では、4.45% (13/292 例)、6.53% (13/199 例)、10.71% (6/56 例)、プラセボ群では、0.56% (4/714 例)、1.33% (7/526 例)、1.53% (2/131 例) であり、600 µg 群では 75 歳以上の発現率が高かったが、その他の群では年齢による差異は認められず、いずれの本剤群でも重篤な筋痙縮は認められなかったこと、また、その他の事象については全体的に発現例数が少なく年齢の影響は評価できなかったことを説明した。

表 21 年齢別の有害事象及び重篤な有害事象（6 ヶ月併合 2010）

	年齢区分	本剤 150 µg 群 (N = 933)	本剤 300 µg 群 (N = 1041)	本剤 600 µg 群 (N = 547)	For 群 (N = 556)	Tio 群 (N = 415)	Salm 群 (N = 333)	プラセボ群 (N = 1371)
有害事象	<65	264 (56.90)	306 (57.63)	164 (56.16)	159 (56.38)	141 (65.58)	79 (44.38)	363 (50.84)
	65- <75	205 (56.94)	236 (61.46)	114 (57.29)	117 (57.07)	97 (67.36)	52 (45.22)	284 (53.99)
	≥75	68 (62.39)	79 (62.70)	32 (57.14)	34 (49.28)	41 (73.21)	21 (52.50)	76 (58.02)
重篤な有害事象	<65	38 (8.19)	31 (5.84)	22 (7.53)	17 (6.03)	12 (5.58)	7 (3.93)	46 (6.44)
	65- <75	33 (9.17)	30 (7.81)	9 (4.52)	25 (12.20)	9 (6.25)	9 (7.83)	43 (8.17)
	≥75	5 (4.59)	14 (11.11)	3 (5.36)	3 (4.35)	13 (23.21)	3 (7.50)	20 (15.27)

例数 (%)

さらに機構は、体重層別の有害事象の発現状況についても説明を求めた。

申請者は、6 ヶ月併合 2010 に基づく、体重層別（50 kg 未満、50 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上）の本剤群及びプラセボ群における有害事象発現率は表 22 のとおりであり、50 kg 未満の被験者が少なく解釈に限界があるものの、全有害事象については、本剤 300 µg 群及び 600 µg 群では 50 kg 未満で発現率が高くなる傾向が認められ、一方、重篤な有害事象については体重による影響は認められなかったことを説明した。また、β 刺激作用に関連する有害事象のうち、筋痙縮の発現率については、50 kg 未満、50 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上の順で、本剤 150 µg 群では、0.00% (0/62 例)、2.71% (10/369 例)、1.20% (6/502 例)、300 µg 群では、1.79% (1/56 例)、3.12% (12/385 例)、3.17% (19/599 例)、600 µg 群では、17.39% (4/23 例)、4.05% (7/173 例)、6.03% (21/348 例)、プラセボ群では、1.39% (1/72 例)、0.76% (4/529 例)、1.04% (8/767 例) であり、600 µg 群では 50 kg 未満の発現率が高かったが、その他の群では 50 kg 以上に比べて 50 kg 未満での発現率が低い傾向であったことを説明した。

表 22 体重別の有害事象及び重篤な有害事象（6 ヶ月併合 2010）

	体重区分 (kg)	本剤 150 µg 群 (N = 933)	本剤 300 µg 群 (N = 1041)	本剤 600 µg 群 (N = 547)	For 群 (N = 556)	Tio 群 (N = 415)	Salm 群 (N = 333)	プラセボ群 (N = 1371)
有害事象	<50	33 (53.23)	42 (75.00)	16 (69.57)	8 (57.14)	13 (50.00)	19 (76.00)	38 (52.78)
	50- <70	202 (54.74)	228 (59.22)	100 (57.80)	106 (55.21)	91 (65.00)	55 (47.01)	276 (52.17)
	≥70	302 (60.16)	350 (58.43)	192 (55.17)	195 (56.20)	175 (70.28)	78 (41.05)	406 (52.93)
	Missing	0 (0.00)	1 (100.00)	2 (66.67)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (100.00)
重篤な有害事象	<50	5 (8.06)	5 (8.93)	2 (8.70)	2 (14.29)	1 (3.85)	3 (12.00)	7 (9.72)
	50- <70	24 (6.50)	26 (6.75)	13 (7.51)	15 (7.81)	9 (6.43)	8 (6.84)	38 (7.18)
	≥70	47 (9.36)	44 (7.35)	19 (5.46)	28 (8.07)	24 (9.64)	8 (4.21)	63 (8.21)
	Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)

例数 (%)

機構は、本剤の主な適用対象は高齢者と想定され高齢患者には比較的低体重の患者も多いと考えられること、また、75 歳以上の症例、低体重の症例が十分に集積されていない段階ではあるものの、海外併合データにおいて 75 歳以上の患者層及び 50 kg 未満の患者層では他の患者層と比べて筋痙縮の発現率が高くなる傾向が認められており、当該患者層においては β 刺激作用に関連する有害事象が発現しやすい可能性も否定できないと考えられることから、高齢者（特に低体重の患者）における安全性については、製造販売後調査の中でさらに確認が必要と考える。

2) 咳嗽について

機構は、国内外臨床試験において、本剤群における吸入後の咳嗽の発現率は対照群に比べて高い傾向が認められていることから、その発現機序について考察するよう求めた。

申請者は、本剤の第 II 相臨床試験において吸入直後に咳嗽を呈する被験者が認められたことから、第

Ⅲ相臨床試験では吸入直後にみられる咳嗽を事前に「吸入後の咳嗽」と定義し、被験者の来院時に医師が確認した吸入後の咳嗽を集積することにより、その発現状況を検討したところ、海外検証試験（B2334試験の182日データまで及びB2335S試験）の併合成績において吸入時の咳嗽がみられたvisitの割合は本剤150 µg群、300 µg群及び600 µg群でそれぞれ16.6%、19.7%及び17.7%であり、For群（0.9%）、Tio群（0.8%）、プラセボ群（2.0%）に比べて有意に高かったことを説明した。その上で、本剤の咳嗽の発現機序については、臨床試験において、吸入後の咳嗽の発現はACE阻害薬及びICSの併用により増強されなかったこと、非臨床試験成績より、肺C線維への本薬の作用濃度は100 µM以上、カプサイシン誘発迷走神経節神経へは30 µM以上、TRPA1受容体へは30 µM以上といずれも高濃度であったことから、末梢性咳嗽発現機序と関連する神経系及び受容体が本剤吸入後の咳嗽の発現に中心的な役割を果たしている可能性は低いと考えられること、また臨床試験において、鎮咳薬の併用の有無と本剤吸入後の咳嗽の発現に関連がみられず、延髄咳中枢の関与も低いと考えられることから、本剤吸入後の咳嗽の発現に既知の咳嗽機序が関与する可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、B1302試験における吸入後の咳嗽の発現率は150 µg群に比べ300 µg群で高かったことから、日本人患者において咳嗽が用量依存的に発現する可能性について考察するとともに、咳嗽の発現が患者の忍容性等に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、B1302試験において来院時に「吸入後の咳嗽」を少なくとも1回発現したことがある被験者の割合は、本剤150 µg群及び300 µg群でそれぞれ25.4%及び37.9%と、プラセボ群の6.8%に比べて高く、visitごとの「吸入後の咳嗽」の300 µg群の発現率は、多くのvisitで150 µg群と比べてやや高かったことを説明した上で、上述のとおり咳嗽の発現機序はまだ十分に解明されていないものの、一部には塩が関与していることが示唆されていることから、そのことが起因して「吸入後の咳嗽」の発現率は150 µg群と比べて300 µg群でやや高くなった可能性が考えられることを説明した。また、海外臨床試験の併合データ（6ヵ月併合申請時）において、FEV₁低下、慢性閉塞性肺疾患又は気管支痙攣の発現率、投与中止に至った有害事象、SGRQスコアの変化量等について、咳嗽の認められる「PI-cougher³³」群及び認められない「non-PI-cougher」群の間で比較検討したところ、いずれについても明らかな関連はみられなかったことから、「吸入後の咳嗽」は本剤の有効性及び忍容性に大きな影響を及ぼさないと考えられる旨を説明した。

機構は、本剤の吸入直後に発現する咳嗽についての申請者の説明を概ね了承するものの、その発現率は類薬に比べ高く、発現機序も現時点で不明であることから、製造販売後調査の中で引き続き、発現例の患者背景、忍容性等の情報を収集する必要があると考える。

（4）効能・効果について

機構は、申請時の効能・効果は、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解」とされているが、本剤の作用は他の気管支拡張薬と同様に気道閉塞性障害の改善を主とするものであることから、効能・効果についても類薬と同様に「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」とすることが適切であるとする。

³³ 「吸入後の咳嗽」がみられた Visit 数が 1 もしくは R（吸入後の事象を観察した総 Visit 数の 20%を四捨五入した整数値）のうちいずれか大きい方を超える被験者。

(5) 国内長期投与試験の用量について

B1303 試験（国内長期投与試験）の用量については 300 µg のみの検討となっており、「(1) 用法・用量」の項において機構が妥当と判断した用量（150 µg）とは異なる。しかしながら、本剤の安全性プロファイルを用量間で比較したところ、前述のように、600 µg 投与により β 刺激作用に関連する有害事象（筋痙縮）の発現率が増加するものの、150 µg と 300 µg の発現率は同程度であること、また、吸入後の咳嗽については、150 µg に比べて 300 µg で発現率が高い傾向が認められるものの、忍容性への大きな影響は示唆されておらず、これら以外に用量間で大きな相違はないと考えることから、機構は、300 µg の長期投与成績に基づき 150 µg の長期投与時の安全性等を評価可能であると判断した。

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

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た。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支障ないものと機構は判断した。

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、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬管理者による治験薬の管理に関する手順書の不遵守（使用期限切れの治験薬（対照薬）を被験者に交付）、治験実施計画書からの逸脱（除外基準の抵触及び心電図中央判定結果確認前の登録・割り付け）及び原資料と症例報告書との不整合（Dyspnea Index-Transition（呼吸困難の指標）及び有害事象の治験薬との因果関係）が認められた。治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部及び原資料と症例報告書との不整合についてモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて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 COPD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は 1 日 1 回投与が可能な LABA であり、COPD の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。用法・用量については、通常用量を 150 µg とする妥当性は示されていると考えるが、300 µg への増量の必要性については、さらに検討が必要と考える。なお、安全性について、動悸、振戦、筋痙縮等の β₂ 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象、また吸入後の咳嗽の発現には留意が必要であり、製造販売後調査において、使用実態下での安全性をさらに検討する必要があると考える。また、現時点では、重篤な心血管系・脳血管系有害事象の発現リスクが本剤投与に関連して高まる可能性は低いと考えるが、今後さらに情報を集積し、検討する必要があると考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	オンブレス吸入用カプセル 150 µg、同吸入用カプセル 300 µg
〔一 般 名〕	インダカテロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 7 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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) 用法・用量について

現時点で得られているデータからは、本剤 300 µg 投与により本剤 150 µg を上回るベネフィットが示されたと結論付けることは困難とする機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、用法・用量を下記のとおり変更するよう求めたところ、申請者は了承し、本剤 300 µg の製造販売承認申請については取り下げる旨を回答した。

〔用法・用量〕	通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 µg）を 1 日 1 回 本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。
---------	--

(2) 製造販売後調査等について

機構は、動悸、振戦、筋痙縮等の β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象（特に高齢者における安全性）、咳嗽等の長期使用実態下での発現状況について検討が可能であり、さらに、重篤な心血管系・脳血管系有害事象についても適切な情報収集が可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、観察期間を 1 年とする長期特定使用成績調査を実施し、心血管系・脳血管系の有害事象発現の有無及び咳嗽の発現状況を重点調査項目とすること、得られた安全性データについて 10 歳ごとの年齢層別の解析を行い高齢者における安全性を検討すること等を説明した。

機構は、本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、適切に臨床現場に提供すべきと考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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。

[効能・効果]	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 µg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。