

審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シムビコートタービュヘイラー30吸入、同60吸入
[一 般 名] ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成23年8月31日

[審 議 結 果]

平成 24 年 5 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 4 年とされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
6	表 2 脚注	*：治療及び国を要因とし、 <u>観察期間の対数</u> をオフセット変数とするポアソン回帰モデル。	*：治療及び国を要因とし、 <u>発現時期</u> をオフセット変数とするポアソン回帰モデル。
7	表 5 脚注	*：治療及び国を要因とし、 <u>観察期間の対数</u> をオフセット変数とするポアソン回帰モデル（日本人部分集団）。	*：治療及び国を要因とし、 <u>発現時期</u> をオフセット変数とするポアソン回帰モデル（日本人部分集団）。
20	表 16 脚注	*：治療及び国を要因とし、 <u>観察期間の対数</u> をオフセット変数とするポアソン回帰モデル。	*：治療及び国を要因とし、 <u>発現時期</u> をオフセット変数とするポアソン回帰モデル。

(下線部変更)

審査報告書

平成 24 年 5 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販 売 名〕	シムビコートタービューヘイラー30 吸入、同 60 吸入
〔一 般 名〕	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 8 月 31 日
〔剤形・含量〕	1 回吸入量中にブデソニド 160 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μg を含有する定量式吸入用散剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 5 月 22 日

[販 売 名] シムビコートタービューヘイラー30 吸入、同 60 吸入
[一 般 名] ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、気管支喘息に対し、本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作発現時に頓用で吸入する治療法の有効性は示され、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、安全性については、ステロイド及び β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象の発現状況については引き続き留意が必要であり、製造販売後調査において、頻回要時吸入時の安全性も含め、使用実態下における安全性をさらに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] 気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
[用法・用量] 通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg ）までとする。

維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 μg ）まで増量可能である。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	シムビコートタービュヘイラー30 吸入、同 60 吸入
[一 般 名]	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 31 日
[剤形・含量]	1 回吸入量中にブデソニド 160 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 µg を含有する定量式吸入用散剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
[申請時用法・用量]	<u>本剤を維持療法として定期吸入する場合</u> 通常、成人には、1 回 1 吸入 (ブデソニドとして 160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 µg) を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回 (合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 µg) までとする。

本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、症状発現時に頓用で吸入する場合

通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入 (ブデソニドとして 160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 µg) を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて、維持療法として 1 回 2 吸入を 1 日 2 回吸入投与することができる。本剤を頓用で吸入する場合は症状発現時に 1 吸入する。数分経過しても症状が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。1 回の吸入回数は最大 6 吸入までとする。

本剤の 1 日の最高量は、維持療法及び頓用としての使用を含め通常合計 8 吸入 (ブデソニドとして 1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 µg) までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入 (ブデソニドとして 1920 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 µg) まで増量可能である。

(下線部追加)

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。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」、及び「臨床に関する資料」のうち臨床薬理試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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

ST は、本邦では気管支喘息の維持治療薬として、ST 160/4.5 μg 製剤（ブデソニド、ホルモテロールとしてそれぞれ 160 μg 、4.5 μg を放出する。以下、「本剤」）が 2009 年 10 月に承認されている¹。海外において ST は、2000 年 8 月にスウェーデンで初めて承認され、2012 年 4 月現在、気管支喘息及び COPD の治療薬として欧州等 117 カ国で承認されている。また、シムビコートの加圧式定量噴霧吸入製剤（pMDI）も、ST と同様に気管支喘息及び COPD の治療薬として米国等 26 カ国で承認されている²。

本申請は、ST を維持治療薬として定期吸入することに加えて症状発現時に発作治療薬として要時吸入を追加で行う治療法（以下、「本治療法」）に係るものであり、本治療法は、症状発現時に本剤を追加吸入することにより、ホルモテロールの迅速な気管支拡張作用による速やかな症状改善に加え、喘息症状の悪化に応じて早い段階でブデソニドによる抗炎症治療を強化することが可能となり、急性増悪の発現頻度及び重症度の軽減が期待できることから、開発が行われた。海外において、本治療法は、2006 年 10 月に欧州で相互認証方式により承認されたのをはじめ、2012 年 4 月現在、101 カ国で承認されている。

本邦においては、本治療法の臨床開発は 20 年より開始され、今般、国内臨床試験、日本を含む国際共同臨床試験等の成績に基づき、本治療法の気管支喘息に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 臨床に関する資料

(i) 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>

評価資料として、以下の 10 試験の成績が提出された。

日本人気管支喘息患者における本治療法の急性増悪発現抑制効果及び安全性を検討した試験として、日本人患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（D589LC00001<5.3.5.1.1>）の成績が提出された。また、国際共同第Ⅲ相試験で対照薬として使用した短時間作動型 β_2 刺激薬（SABA）のテルブタリン硫酸塩（以下、「テルブタリン」）吸入剤は国内未承認であるため、テルブタリンと国内既承認の SABA であるサルブタモール硫酸塩（以下、「サルブタモール」）について、日本人患者における有効性を比較検討した試験（D589LC00002<5.3.5.1.2>）の成績、日本人患者における本剤の高用量投与時の安全性を検討した高用量忍容性試験（D589LC00003<5.3.5.1.3>）の成績が提出された。さらに、本治療法の有効性及び安全性成績を補足するため、海外で実施された本治療法の急性増悪発現抑制効果及び安全性を検討した第Ⅲ相試験 4 試験（SD-039-0734<5.3.5.1.4>、SD-039-0735<5.3.5.1.5>、D5890C00002<5.3.5.1.6>、SD-039-0691<5.3.5.2.1>）の成績、本剤の発作時の症状改善効果及び安全性をそれぞれサルブタモール及びホルモテロールと比較した海外急性気管支収縮試験 2 試験（SD-039-0702<5.3.5.1.7>及び SD-039-0693<5.3.5.1.8>）の成績、並びに海外高用量忍容性試験（SD-039-0367<5.3.5.1.9>）の成績も提出された。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: D589LC00001<20 年 月～20 年 月>）

¹ 海外ではブデソニド/ホルモテロールとして 80/4.5 μg 、160/4.5 μg 、320/9 μg の 3 つの配合比の製剤が製造販売されている。

² pMDI 製剤では、本治療法の承認取得を目指した臨床開発は行われていない。

吸入ステロイド（ICS）の使用にもかかわらずコントロールが不十分な気管支喘息患者³（目標症例数 1800 例＜各群 900 例＞）を対象に、本治療法（本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回の維持用量に本剤の要時吸入を追加）の急性増悪発現抑制効果及び安全性を、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回の維持用量に、SABA であるテルブタリン 0.4 mg の要時吸入を追加した場合と比較検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本を含むアジア、中南米及び欧州の計 13 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回吸入（ブデソニド 320 µg/日、ホルモテロール 9 µg/日）の維持用量に加えて、症状発現時には本剤又はテルブタリンタービュヘイラー 0.4 mg を要時吸入（いずれも原則 1 日 10 吸入まで）することとされ、投与期間は 52 週間とされた。

総割付け症例 2091 例（本治療法群 1049 例、本剤+テルブタリン群 1042 例）全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS（Full Analysis Set）とされた。試験中止例は、本治療法群 8.9%（93/1049 例）、本剤+テルブタリン群 10.6%（110/1042 例）に認められ、主な中止理由は同意の撤回（本剤群 2.7%＜28/1049 例＞、本剤+テルブタリン群 3.3%＜34/1042 例＞）、患者不来院（本治療法群 3.0%＜31/1049 例＞、本剤+テルブタリン群 2.5%＜26/1042 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初回の重症急性増悪⁴までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、本治療法群において、初回の重症急性増悪までの期間は本剤+テルブタリン群と比較して有意に延長した（表 1）。副次評価項目である重症急性増悪回数については、表 2 のとおりであった。

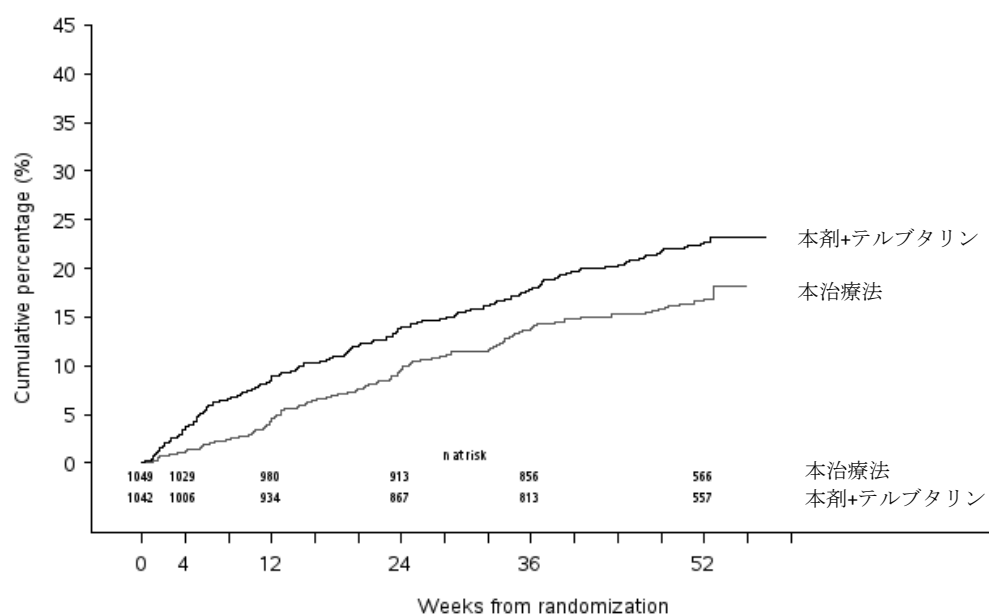


図 1 初回の重症急性増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線

³ GINA2007 によって気管支喘息と診断され、① 気管支拡張薬投与前の FEV₁ の正常予測値に対する割合が 50%以上、② 観察期開始日 12 週間以上前から ICS を使用、③ 観察期開始日前 4 週間の ICS の用量は一定で、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）400 µg/日又はキューパール 400 µg/日以上、ブデソニド 600 µg/日以上、その他のベクロメタゾンプロピオン酸エステル（BDP）1000 µg/日以上又はその他の ICS の同等用量を使用、④ 観察期開始日前 12 ヶ月以内に治験実施計画書で定義された重症急性増悪の既往が 1 回以上、を満たす患者。

⁴ 喘息の悪化により、① 喘息による入院もしくは救急外来の受診、又はそれに相当する施設での治療、② 喘息治療目的の 3 日間以上の経口ステロイド薬投与、の少なくとも 1 つを満たした場合が重症急性増悪と定義された。

表 1 初回の重症急性増悪までの期間（主要評価項目、FAS）

	ハザード比*	95%信頼区間*	p 値**
本治療法 vs 本剤+テルブタリン	0.695	0.570, 0.848	0.0007

*：治療を要因とし、国を層別変数とするコックスの比例ハザードモデル。

**：ログランク検定（主解析）。

表 2 重症急性増悪回数（副次評価項目、FAS）

	本治療法	本剤+テルブタリン
例数	1049	1042
平均観察期間（日）	347	344
重症急性増悪の総発現回数	259	363
重症急性増悪の発現例数（%）	170 (16.2)	229 (22.0)
経口ステロイドの使用	130 (12.4)	168 (16.1)
入院又は救急外来の受診	118 (11.2)	162 (15.5)
1 患者・年あたりの重症急性増悪回数（発生率）	0.214	0.307
本剤+テルブタリンとの発生率の比 [95%信頼区間]*	0.696 [0.592, 0.818]	-
p 値*	<0.0001	-

*：治療及び国を要因とし、発現時期をオフセット変数とするポアソン回帰モデル。

有害事象は、本治療法群 57.4%（602/1049 例）、本剤+テルブタリン群 57.5%（599/1042 例）に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。死亡例は本治療法群 1 例（敗血症性ショック）、本剤+テルブタリン群 1 例（上腹部痛/急性心筋梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本治療法群 4.0%（42/1049 例）、本剤+テルブタリン群 7.1%（74/1042 例）に認められ、本治療法群の 2 例（喘息、気管支肺炎）、本剤+テルブタリン群の 1 例（喘息/細菌性下気道感染）については治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本治療法群 1.0%（11/1049 例）、本剤+テルブタリン群 1.2%（12/1042 例）に認められた。このうち、本治療法群の 5 例（喘鳴/咳嗽、口の感覚鈍麻/動悸、不眠症/口腔咽頭痛、季節性鼻炎、口腔カンジダ症）、本剤+テルブタリン群の 1 例（咳嗽）は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本治療法群 3.9%（41/1049 例）、本剤+テルブタリン群 3.5%（36/1042 例）に認められ、最もよくみられた事象は口腔カンジダ症（本剤群 0.5%＜5/1049 例＞、本剤+テルブタリン群 <0.1%＜1/1042 例＞）、及び動悸（本治療法群：0.5%＜5/1049 例＞、本剤+テルブタリン群 <0.1%＜1/1042 例＞）であった。

表 3 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	本治療法 (1049 例)	本剤+テルブタリン (1042 例)
鼻咽頭炎	137 (13.1)	133 (12.8)
気管支炎	69 (6.6)	78 (7.5)
ウイルス性上気道感染	60 (5.7)	72 (6.9)
喘息	49 (4.7)	75 (7.2)
咽頭炎	49 (4.7)	58 (5.6)
細菌性上気道感染	41 (3.9)	31 (3.0)
頭痛	31 (3.0)	28 (2.7)
季節性鼻炎	26 (2.5)	23 (2.2)
インフルエンザ	18 (1.7)	27 (2.6)
副鼻腔炎	21 (2.0)	22 (2.1)
背部痛	17 (1.6)	24 (2.3)
胃炎	21 (2.0)	14 (1.3)
口腔咽頭痛	21 (2.0)	9 (0.9)

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 2091 例中 400 例（本治療法群 201 例、本剤+テルブタリン群 199 例）が日本人であった。試験中止例は、本治療法群 9.0%（18/201 例）、本剤+テルブタリン群 15.1%（30/199 例）に認められ、主な中止理由は同意の撤回（本剤群 3.5%＜7/201 例＞、本剤+テルブタリン群 5.5%＜11/199 例＞）、中止基準への抵触（本治療法群 1.5%＜3/201 例＞、本剤+テルブタリン群 6.0%＜12/199 例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、本治療法群において、初回の重症急性増悪までの期間は本剤+テルブタリン群と比較して有意に延長した（表 4）。副次評価項目である重症急性増悪回数については、表 5 のとおりであった。

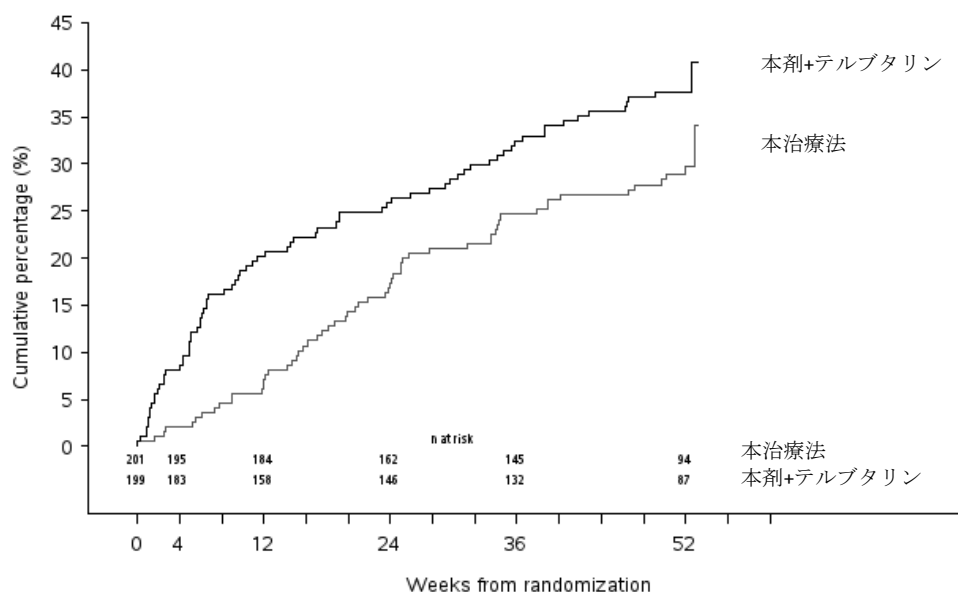


図 2 初回の重症急性増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人部分集団）

表 4 初回の重症急性増悪までの期間（主要評価項目、FAS）

	ハザード比*	95%信頼区間*	p 値**
本治療法 vs 本剤+テルブタリン	0.701	0.497, 0.987	0.0408

*：治療を要因とし、国を層別変数とするコックスの比例ハザードモデル（日本人部分集団）。

**：ログランク検定（日本人部分集団）。

表 5 重症急性増悪回数（副次評価項目、FAS、日本人部分集団）

	本治療法	本剤+テルブタリン
例数	201	199
平均観察期間（日）	348	335
重症急性増悪の総発現回数	94	144
重症急性増悪の発現例数（%）	58 (28.9)	75 (37.7)
経口ステロイドの使用	37 (18.4)	49 (24.6)
入院又は救急外来の受診	51 (25.4)	69 (34.7)
1 患者・年あたりの重症急性増悪回数（発生率）	0.491	0.789
本剤+テルブタリンとの発生率の比 [95%信頼区間]*	0.623 [0.480, 0.808]	-
p 値*	0.0004	-

*：治療及び国を要因とし、発現時期をオフセット変数とするポアソン回帰モデル（日本人部分集団）。

有害事象は、本治療法群 82.6%（166/201 例）、本剤+テルブタリン群 80.9%（161/199 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。死亡以外の重篤な有害事象は、本治療法群 4.0%（8/201 例）、本剤+テルブタリン群 9.5%（19/199 例）に認められ、本治療法群の 1 例（気管支肺炎）については治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本治療法群

1.5% (3/201 例)、本剤+テルブタリン群 2.0% (4/199 例) に認められ、本治療法群の 2 例 (不眠症/口腔咽頭痛、季節性鼻炎) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本治療法群 9.0% (18/201 例)、本剤+テルブタリン群 6.5% (13/199 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、動悸 (本治療法群 1.5% <3/201 例>、本剤+テルブタリン群 0% <0/199 例>)、振戦 (本治療法群 0.5% <1/201 例>、本剤+テルブタリン群 1.0% <2/199 例>)、口頭咽頭痛 (本治療法群 1.0% <2/201 例>、本剤+テルブタリン群 0.5% <1/199 例>)、口腔咽頭不快感 (本治療法群 1.0% <2/201 例>、本剤+テルブタリン群 0.5% <1/199 例>) であった。

表 6 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

基本語	本治療法 (201 例)	本剤+テルブタリン (199 例)
鼻咽頭炎	83(41.3)	75 (37.7)
気管支炎	31(15.4)	30 (15.1)
咽頭炎	17 (8.5)	21 (10.6)
背部痛	9 (4.5)	9 (4.5)
胃腸炎	8 (4.0)	10 (5.0)
口腔咽頭痛	11 (5.5)	4 (2.0)
喘息	2 (1.0)	12 (6.0)
インフルエンザ	7 (3.5)	7 (3.5)
頭痛	5 (2.5)	8 (4.0)
湿疹	7 (3.5)	5 (2.5)
関節痛	6 (3.0)	5 (2.5)
胃炎	5 (2.5)	6 (3.0)
便秘	4 (2.0)	7 (3.5)
上腹部痛	4 (2.0)	6 (3.0)
細菌性上気道感染	2 (1.0)	7 (3.5)
上気道感染	7 (3.5)	2 (1.0)
浮動性めまい	2 (1.0)	7 (3.5)
アレルギー性結膜炎	6 (3.0)	3 (1.5)
扁桃炎	7 (3.5)	2 (1.0)
筋骨格硬直	6 (3.0)	3 (1.5)
不眠症	6 (3.0)	2 (1.0)
慢性副鼻腔炎	6 (3.0)	2 (1.0)

例数 (%)

(2) 国内第Ⅲ相高用量忍容性試験 (5.3.5.1.3: D589LC00003<2017年11月～2018年10月>)

日本人気管支喘息患者⁵ (目標症例数 24 例) を対象に、本剤の維持用量に加えて本剤を追加投与したときの忍容性をテルブタリン追加投与時と比較検討するため、無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与 (ブデソニド 320 µg/日、ホルモテロール 9 µg/日) の維持用量に加えて、本剤又はテルブタリンタービュヘイラーを 1 吸入毎に 20～60 分の間隔を空けて連続して 10 吸入追加投与することとされた。投与期間は、維持用量については観察期開始日の翌日から最大 30 日間、追加投与は各投与期においてそれぞれ 3 日間とされ、各投与期の間の休薬期間は 7～14 日間とされた。

総割付け症例 25 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤投与期 48.0% (12/25 例)、テルブタリン投与期 60.9% (14/23 例) に認められ、主な事象は振戦 (本剤投与期 12.0% <3/25 例>、テルブタリン投与期 17.4% <4/23 例>)、血中カリウム減

⁵ 喘息予防・管理ガイドライン (JGL) 2006 又は Global Initiative for Asthma (GINA) 2006 によって気管支喘息と診断され、① 気管支拡張薬投与前の FEV₁ の正常予測値に対する割合が 70%超、② 観察期開始日の 3 ヶ月以上前から ICS 又は ICS/LABA の合剤を使用し、観察期開始日の 4 週間前以内に気管支喘息治療薬の処方内容に変更がない患者。

少（本剤投与期 8.0%＜2/25 例＞、テルブタリン投与期 13.0%＜3/23 例＞）、鼻咽頭炎（本剤投与期 8.0%＜2/25 例＞、テルブタリン投与期 8.7%＜2/23 例＞）等であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤投与期 2 例（インフルエンザ、咽頭炎）、テルブタリン投与期 1 例（心電図 T 波逆転）に認められ、心電図 T 波逆転については治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用（治験薬との因果関係が否定されない有害事象）は、本剤投与期 32.0%（8/25 例）、テルブタリン投与期 47.8%（11/23 例）に認められた。

(3) 国内第Ⅲ相テルブタリン臨床試験 (5.3.5.1.2: D589LC00002＜20■■年■■月～■■月＞)

国際共同第Ⅲ相試験（D589LC00001）の対照薬として使用されたテルブタリン吸入剤は国内未承認であるため、テルブタリンと国内既承認 SABA であるサルブタモールとの単回投与時の有効性を比較検討するため、日本人気管支喘息患者⁶（目標症例数 24 例）を対象に、単盲検無作為化クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、テルブタリンタービュヘイラー 0.4 mg 1 吸入、又はサルブタモール pMDI 100 µg 2 吸入を単回投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 1 日以上 14 日未満とされた。

総割付け症例 24 例全例が安全性解析対象とされ、2 回目の投与期の開始前に治験を中止した 2 例を除く 22 例が有効性の解析対象である FAS とされた。試験中止例は、サルブタモール→テルブタリン投与群、テルブタリン→サルブタモール投与群の各 1 例に認められ、中止理由は、いずれも組み入れ基準への抵触であった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与後 4 時間までの FEV₁ の時間曲線下面積（AUC_{0-4hr}）の幾何平均値は、テルブタリン投与期で 634.6 mL・min、サルブタモール投与期で 617.6 mL・min であり、有意な差は認められず（ANOVA：調整済みサルブタモール投与期/テルブタリン投与期比 0.97、95%信頼区間 0.935～1.013、p=0.17）、テルブタリンとサルブタモールの肺機能改善効果は同程度であることが示された。

有害事象は、テルブタリン投与期 1 例（鼻咽頭炎）、サルブタモール投与期 1 例（結膜炎）に認められたが、いずれの有害事象も軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4: SD-039-0734＜20■■年■■月～20■■年■■月＞)

外国人気管支喘息患者⁷（目標症例数 3000 例＜各群 1000 例＞）を対象に、本治療法（本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回の維持用量に本剤の要時吸入を追加）の急性増悪発現抑制効果及び安全性を、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回の維持用量にホルモテロール 4.5 µg 又はテルブタリン 0.4 mg の要時吸入を追加した場合と比較検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回吸入（ブデソニド 320 µg/日、ホルモテロール 9 µg/日）の維持用量に加えて、症状発現時には本剤、ホルモテロールタービュヘイラー 4.5 µg 又はテルブタリンター

⁶ JGL2009 によって気管支喘息と診断され、① 気管支拡張薬投与前の FEV₁ の正常予測値に対する割合が 50%以上、② 組入れの 3 ヶ月以上前から ICS を使用し、組入れ前 4 週間は一定用量を吸入している患者。

⁷ ATS (American Thoracic Society) 1987 の定義によって組入れの 6 ヶ月以上前から気管支喘息と診断され、① 気管支拡張薬投与前の FEV₁ の正常予測値に対する割合が 50%以上、② 組入れの 3 ヶ月以上前から ICS を使用、③ 組入れ前 30 日間の ICS の用量は一定で、LABA と併用の場合は 400～1600 µg/日、併用しない場合は 800～1600 µg/日を使用、④ 組入れ前の 1～12 ヶ月の間に治験実施計画書で定義された重症急性増悪の既往が 1 回以上を満たす患者。

ビューヘイラー0.4 mg を要時吸入（いずれも原則 1 日 10 吸入まで）することとされ、投与期間は 12 ヶ月とされた。

総割付け症例 3394 例⁸のうち、治験薬が投与されていない、又は投与開始後のデータがない 12 例を除いた 3382 例（本治療法群 1107 例、本剤+ホルモテロール群 1137 例、本剤+テルブタリン群 1138 例）が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。試験中止例は、本剤群 10.5%（116/1107 例）、本剤+ホルモテロール群 11.3%（129/1137 例）、本剤+テルブタリン群 13.0%（148/1138 例）に認められ、主な中止理由は組入れ基準への抵触、有害事象の発現等であった。

有効性の主要評価項目である初回の重症急性増悪⁹までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、本治療法群について、試験の主要目的である本剤+ホルモテロール群との比較、副次目的である本剤+テルブタリン群との比較のいずれにおいても、初回の重症急性増悪までの期間の有意な延長が認められた（表 7）。

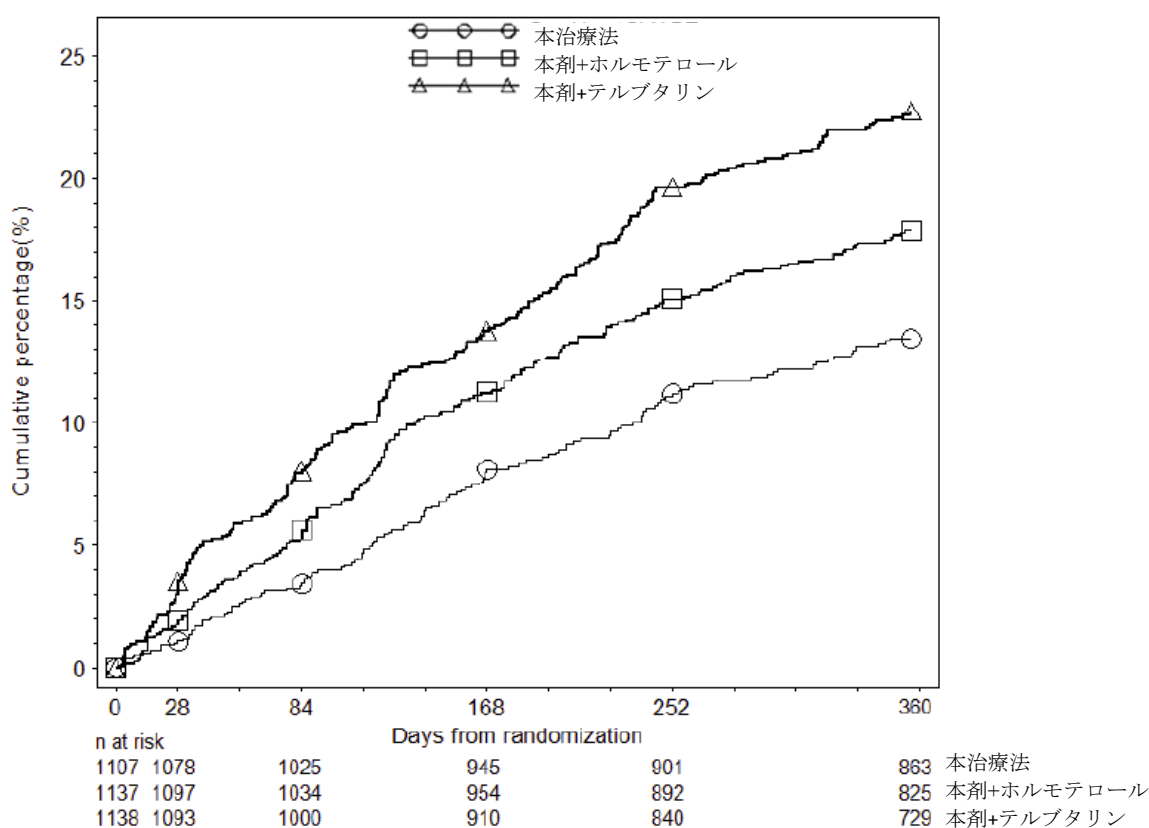


図 3 初回の重症急性増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線

表 7 初回の重症急性増悪までの期間（主要評価項目、FAS）

	ハザード比*	95%信頼区間*	p 値**
本治療法 vs 本剤+ホルモテロール（主要な比較）	0.73	0.59, 0.90	0.0048
本治療法 vs 本剤+テルブタリン（副次的な比較）	0.55	0.45, 0.68	<0.001

*：治療を要因とし、国を層別変数とするコックスの比例ハザードモデル。

**：ログランク検定（主解析）。

有害事象は、本治療法群 50.2%（556/1107 例）、本剤+ホルモテロール群 48.5%（551/1137 例）、本剤+

⁸ 計 3404 例が割付けられたが、うち 10 例はデータの妥当性の点から有効性及び安全性の解析（並びに患者の内訳及び患者集団の記載）から除外されたため、割付け例数は 3394 例とされた。

⁹ 喘息の悪化により、① 喘息による入院もしくは救急外来の受診、② 喘息治療目的の 3 日間以上の経口ステロイド薬投与、の少なくとも 1 つを満たした場合が重症急性増悪と定義された。

テルブタリン群 50.4% (573/1138 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、本治療法群で 1 例 (死亡)、本剤+ホルモテロール群で 1 例 (脳新生物)、本剤+テルブタリン群で 2 例 (肝の悪性新生物、心停止) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本治療法群 6.3% (70/1107 例)、本剤+ホルモテロール群 4.8% (55/1137 例)、本剤+テルブタリン群 5.7% (65/1138 例) に認められ、本剤+ホルモテロール群の 1 例 (不全自然流産)、本剤+テルブタリン群の 2 例 (動悸、狭心症/心室性期外収縮) については治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本治療法群 1.1% (12/1107 例)、本剤+ホルモテロール群 1.9% (22/1137 例)、本剤+テルブタリン群 1.7% (19/1138 例) に認められ、最もよくみられた事象は喘息 (本治療法群 1 例、本剤+テルブタリン群 10 例、本剤+ホルモテロール群 14 例) であった。

表 8 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

基本語	本治療法 (1107 例)	本剤+ホルモテロール (1137 例)	本剤+テルブタリン (1138 例)
鼻咽頭炎	112 (10.1)	105 (9.2)	119 (10.5)
上気道感染	58 (5.2)	74 (6.5)	79 (6.9)
咽頭炎	64 (5.8)	39 (3.4)	49 (4.3)
インフルエンザ	49 (4.4)	45 (4.0)	40 (3.5)
気管支炎	37 (3.3)	31 (2.7)	45 (4.0)
頭痛	41 (3.7)	36 (3.2)	31 (2.7)
急性気管支炎	34 (3.1)	34 (3.0)	35 (3.1)
喘息	23 (2.1)	38 (3.3)	37 (3.3)
鼻炎	35 (3.2)	27 (2.4)	31 (2.7)
アレルギー性鼻炎	23 (2.1)	30 (2.6)	35 (3.1)
副鼻腔炎	21 (1.9)	31 (2.7)	27 (2.4)
ウイルス感染	21 (1.9)	17 (1.5)	24 (2.1)
気道感染	22 (2.0)	11 (1.0)	20 (1.8)
背部痛	22 (2.0)	11 (1.0)	17 (1.5)

例数 (%)

(5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5: SD-039-0735<20 年 月～20 年 月>)

外国人気管支喘息患者¹⁰ (目標症例数 3000 例<各群 1000 例>) を対象に、本治療法 (本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回の維持用量に本剤の要時吸入を追加) の急性増悪発現抑制効果及び安全性を、サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入配合剤 (以下、「サルメテロール/フルチカゾン」) 25/125 µg 2 吸入 1 日 2 回の維持用量もしくは ST 320/9 µg 1 吸入 1 日 2 回の維持用量にテルブタリン 0.4 mg の要時吸入を追加した場合と比較検討するため、実薬対照無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、維持用量として、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回 (ブデソニド 320 µg/日、ホルモテロール 9 µg/日)、ST 320/9 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回 (ブデソニド 640 µg/日、ホルモテロール 18 µg/日)、又はサルメテロール/フルチカゾン Evohaler 25/125 µg を 1 回 2 吸入 1 日 2 回 (サルメテロール 100 µg/日、フルチカゾン 500 µg/日) を、ダブルダミー法により吸入することとされ、症状発現時には本剤 (本治療法群) 又はテルブタリンタービュヘイラー 0.4 mg (ST 320/9 µg+テルブタリン群及びサルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群) を要時吸入 (いずれも原則 1 日 10 吸入まで) することとされた。投与期間は 6

¹⁰ ATS1987 の定義によって組入れの 6 ヶ月以上前から気管支喘息と診断され、① 気管支拡張薬投与前の FEV₁ の正常予測値に対する割合が 50%以上、② 組入れの 3 ヶ月以上前から ICS を使用、③ 組入れ前 30 日間の ICS の用量は一定で、FP 又はブデソニド 500 µg/日以上、その他の ICS の場合は 1000 µg/日以上を使用、④ 組入れ前の 1～12 ヶ月の間に臨床的に重要な増悪の既往が 1 回以上を満たす患者。

ヵ月とされた。

総割付け症例 3335 例のうち、治験薬が投与されていない、又は投与開始後のデータがない 4 例を除いた 3321 例（本治療法群 1103 例、ST 320/9 μg +テルブタリン群 1099 例、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 1119 例）が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。試験中止例は、本治療法群 4.6%（51/1103 例）、ST 320/9 μg +テルブタリン群 4.8%（53/1099 例）、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン 4.0%（45/1119 例）に認められ、主な中止理由は有害事象の発現、組入れ基準への抵触等であった。

有効性の主要評価項目である初回の重症急性増悪¹¹までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 4 のとおりであり、本治療法群について、試験の主要目的であるサルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群との比較、副次目的である ST 320/9 μg +テルブタリン群との比較のいずれにおいても、初回の重症急性増悪までの期間の有意な延長が認められた（表 9）。

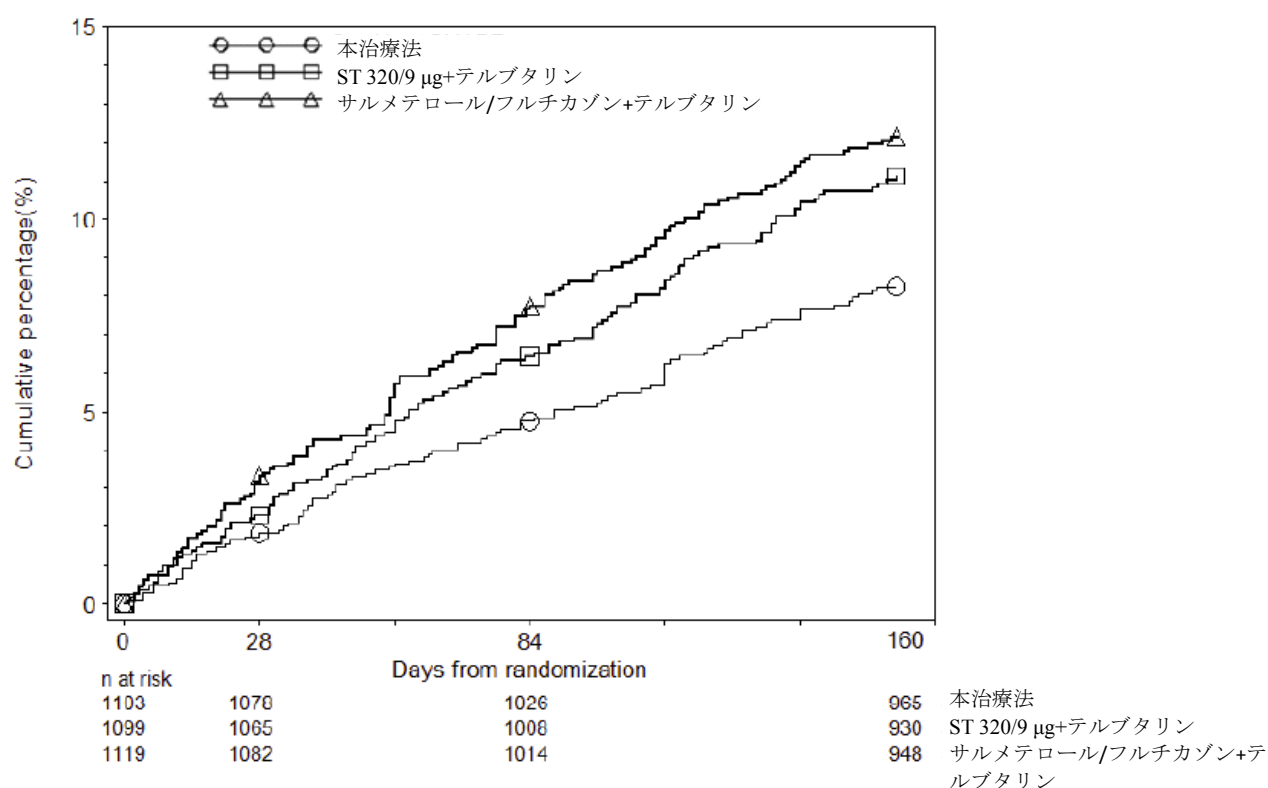


図 4 初回の重症急性増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線

表 9 初回の重症急性増悪までの期間（主要評価項目、FAS）

	ハザード比*	95%信頼区間*	p 値**
本治療法 vs サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン（主要な比較）	0.67	0.52, 0.87	0.0034
本治療法 vs ST 320/9 μg +テルブタリン（副次的な比較）	0.74	0.56, 0.96	0.023

*：治療を要因とし、国を層別変数とするコックスの比例ハザードモデル。

**：ログランク検定（主解析）。

有害事象は、本治療法群 41.4%（457/1103 例）、ST 320/9 μg +テルブタリン群 39.9%（439/1099 例）、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 38.2%（428/1119 例）に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。死亡例は、本試験中に本治療法群で 1 例（呼吸不全）、サルメテロール/フルチカゾン+

¹¹ 喘息の悪化により、① 喘息による入院もしくは救急外来の受診、② 喘息治療目的の 3 日間以上の経口ステロイド薬投与、の少なくとも 1 つを満たした場合が重症急性増悪と定義された。

テルブタリン群で 1 例（心不全）認められ、更に試験完了 16 週後に本治療法群の 1 例（重症急性呼吸器症候群）で死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本治療法群 2.8%（31/1103 例）、ST 320/9 µg+テルブタリン群 3.5%（39/1099 例）、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 2.9%（32/1119 例）に認められ、本治療法群の 3 例（肺炎、胃炎、喘息）とサルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群の 1 例（喘息）については、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本治療法群 1.0%（11/1103 例）、ST 320/9 µg+テルブタリン群 1.2%（13/1099 例）、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 0.9%（10/1119 例）に認められ、最もよくみられた事象は喘息（本治療法群 7 例、ST 320/9 µg+テルブタリン群 8 例、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 5 例）であった。

表 10 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

基本語	本治療法 (1103 例)	ST 320/9 µg+テルブタリン (1099 例)	サルメテロール/フルチ カゾン+テルブタリン (1119 例)
上気道感染	61 (5.5)	57 (5.2)	47 (4.2)
咽頭炎	57 (5.2)	44 (4.0)	49 (4.4)
鼻咽頭炎	47 (4.3)	46 (4.2)	52 (4.6)
鼻炎	26 (2.4)	38 (3.5)	33 (2.9)
インフルエンザ	34 (3.1)	31 (2.8)	30 (2.7)
副鼻腔炎	28 (2.5)	27 (2.5)	27 (2.4)
アレルギー性鼻炎	28 (2.5)	23 (2.1)	29 (2.6)
頭痛	29 (2.6)	22 (2.0)	23 (2.1)
気管支炎	23 (2.1)	20 (1.8)	28 (2.5)
急性気管支炎	26 (2.4)	21 (1.9)	24 (2.1)
喘息	14 (1.3)	27 (2.5)	20 (1.8)

例数 (%)

(6) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.6: D5890C00002<20 年 月～20 年 月>)

外国人氣管支喘息患者¹²（目標症例数 2100 例<各群 1050 例>）を対象に、本治療法（本剤 1 回 2 吸入 1 日 2 回の維持用量に本剤の要時吸入を追加）の急性増悪発現抑制効果及び安全性を、サルメテロール/フルチカゾン 50/500 µg 1 吸入 1 日 2 回の維持用量にテルブタリン 0.4 mg の要時吸入を追加した場合と比較検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、維持用量として、本剤 1 回 2 吸入 1 日 2 回（ブデソニド 640 µg/日、ホルモテロール 18 µg/日）、又はサルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/500 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回（サルメテロール 100 µg/日、フルチカゾン 1000 µg/日）を、ダブルダミー法により吸入することとされ、症状発現時には本剤（本治療法群）又はテルブタリンタービュヘイラー 0.4 mg（サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群）を要時吸入（いずれも原則 1 日 8 吸入まで）することとされた。投与期間は 6 ヶ月とされた。

総割付け症例 2309 例から、治験薬が投与されていない、又は投与開始後のデータがない 5 例を除いた 2304 例（本治療法群 1151 例、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 1153 例）が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。試験中止例は、本治療法群 8.3%（95/1151 例）、

¹² ATS1987 の定義によって組入れの 6 ヶ月以上前から気管支喘息と診断され、かつ以下の基準：① 気管支拡張薬投与前の FEV₁ の正常予測値に対する割合が 50%以上、② 組入れの 3 ヶ月以上前から ICS を使用、③ 組入れ前 30 日間の ICS の用量は一定で、LABA と併用の場合は 400～1000 µg/日、併用しない場合は 800～1600 µg/日を使用、④ 組入れ前の 1～12 ヶ月の間に臨床的に重要な増悪の既往が 1 回以上を満たす患者。

サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 9.8% (113/1153 例) に認められ、主な中止理由は有害事象の発現、組入れ基準への抵触等であった。

有効性の主要評価項目である初回の重症急性増悪¹³までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 5 のとおりであり、本治療法群とサルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群の間で、有意な差は認められなかった (表 11)。

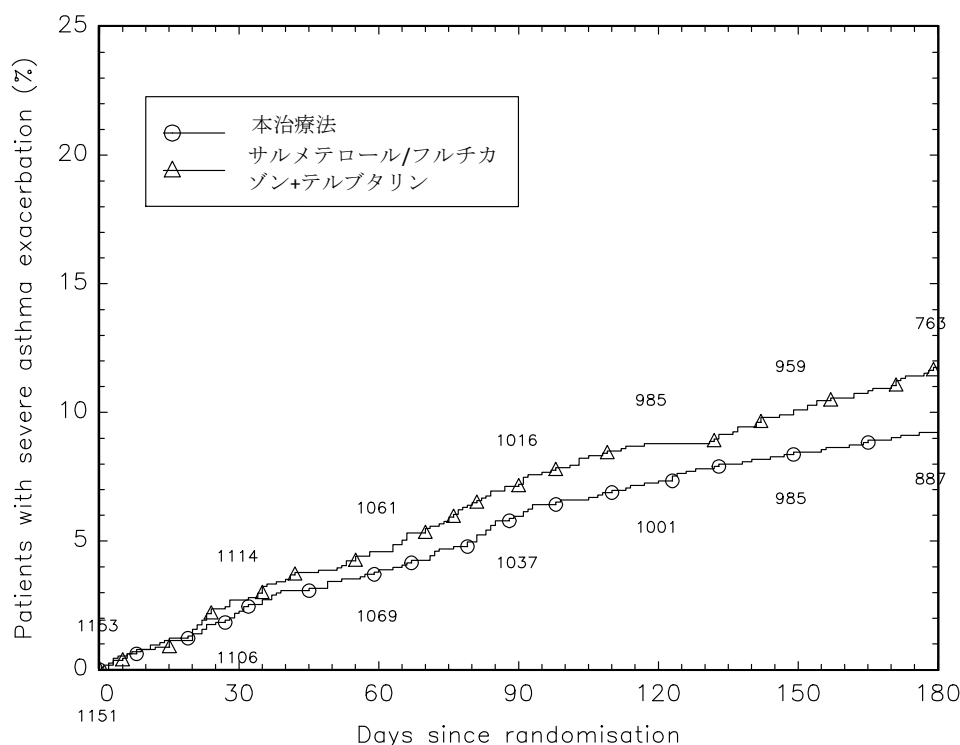


図 5 初回の重症急性増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線

表 11 初回の重症急性増悪までの期間 (主要評価項目、FAS)

	ハザード比*	95%信頼区間*	p 値*
本治療法 vs サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン	0.82	0.63, 1.05	0.12

*: 治療を要因とし、国を層別変数とするコックスの比例ハザードモデル。

有害事象は、本治療法群 39.2% (451/1151 例)、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 39.9% (460/1153 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。死亡例は、本治療法群で 1 例 (腸チフス熱) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本治療法群の 2.5% (29/1151 例)、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 2.7% (31/1153 例) に認められ、主な事象は喘息 (本治療法群 0.4% <5/1151 例>、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 0.4% <5/1153 例>)、肺炎 (本治療法群 0.2% <2/1151 例>、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 0.2% <2/1153 例>) 等であり、すべての重篤な有害事象について治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本治療法群 1.0% (11/1151 例)、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 1.7% (20/1153 例) に認められ、最もよくみられた事象は喘息 (本治療法群 3 例、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 3 例) であった。

¹³ 喘息の悪化により、① 喘息による入院もしくは救急外来の受診、② 喘息治療目的の 3 日間以上の経口ステロイド薬投与、の少なくとも 1 つを満たした場合が重症急性増悪と定義された。

表 12 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

基本語	本治療法 (1151 例)	サルメテロール/フルチ カゾン+テルブタリン (1153 例)
上気道感染	64 (5.6)	61 (5.3)
鼻咽頭炎	54 (4.7)	57 (4.9)
頭痛	37 (3.2)	30 (2.6)
咽頭炎	25 (2.2)	37 (3.2)
副鼻腔炎	33 (2.9)	28 (2.4)
気管支炎	24 (2.1)	32 (2.8)
インフルエンザ	28 (2.4)	22 (1.9)

例数 (%)

(7) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: SD-039-0691<20 年 月～20 年 月>)

外国人気管支喘息患者¹⁴ (目標症例数 2000 例<各群 1000 例>) を対象に、本治療法の急性増悪発現抑制効果及び安全性を、サルメテロール/フルチカゾンの維持用量にサルブタモールの要時吸入を追加した場合と比較検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、維持用量として、最初の 4 週間においては、本治療法群では本剤 1 回 2 吸入 1 日 2 回、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群ではサルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/250 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回が投与され、引き続き用量調節期においては、患者の症状に応じて、本治療法群では本剤 1 回 2 吸入 1 日 2 回、1 回 1 吸入 1 日 2 回、又は 1 回 2 吸入 1 日 1 回のいずれか、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群ではサルメテロール/フルチカゾン 50/100 µg、50/250 µg 又は 50/500 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回のいずれかの用量に適宜変更可能とされた。症状発現時には、本治療法群では本剤、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群ではサルブタモールディスカス 0.2 mg (又は同等の薬剤) を要時吸入することとされた。投与期間は 12 ヶ月とされた¹⁵。

総投与症例 2143 例¹⁶から、治験薬が投与されていない、又は投与開始後のデータがない 8 例を除いた 2135 例 (本治療法群 1064 例、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 1071 例) が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。試験中止例は、本治療法群 11.2% (119/1064 例)、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 14.0% (150/1071 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象の発現、組入れ基準への抵触等であった。

有効性の主要評価項目である初回の重症急性増悪¹⁷までの期間は Kaplan-Meier 曲線は図 6 のとおりであり、本治療法群において、初回の重症急性増悪までの期間はサルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群と比較して、有意に延長した (表 13)。

¹⁴ ATS1987 によって組入れの 6 ヶ月以上前から気管支喘息と診断され、かつ以下の基準：① 気管支拡張薬投与前の FEV₁ の正常予測値に対する割合が 40～90%、② 組入れ前 1 ヶ月間の ICS の用量は、FP 又はブデソニド 500 µg/日以上、その他の ICS の場合は 1000 µg/日以上を使用、③ 組入れ前の 2 週～12 ヶ月の間に治験実施計画書で定義された重症急性増悪の既往が 1 回以上、又は喘息の増悪のため患者意思により一時的に (3 日以上) ICS を増量したと治験責任医師が判断、を満たす患者。

¹⁵ 本剤 (維持療法+要時吸入) を 1 日に計 12 回、又はサルブタモールを 1 日に計 10 回を超えて吸入した患者は、医師の診察を受けることとされた。

¹⁶ 計 2164 例が割付けられたが、うち 21 例はデータの妥当性の点から有効性及び安全性の解析 (並びに患者の内訳及び患者集団の記載) から除外されたため、割付け例数は 2143 例とされた。

¹⁷ 喘息の悪化により、① 喘息による入院もしくは救急外来の受診、② 喘息治療目的の 3 日間以上の経口ステロイド薬投与、③ 規定外来院において喘息治療が変更 (ICS の増量、他の喘息治療薬の追加など)、の少なくとも 1 つを満たした場合が重症急性増悪と定義された。

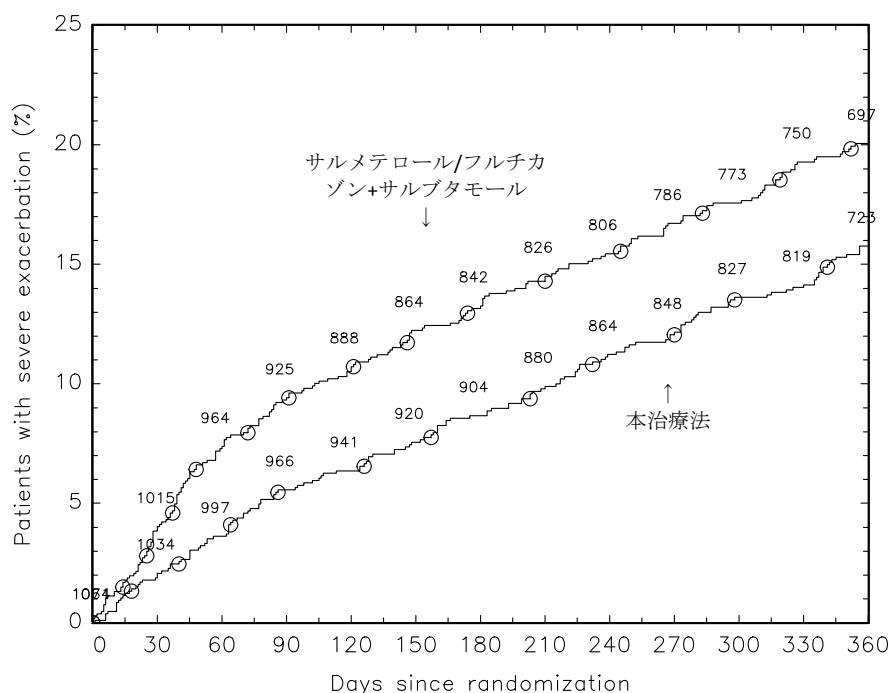


図 6 初回の重症急性増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線

表 13 初回の重症急性増悪までの期間（主要評価項目、FAS）

	ハザード比*	95%信頼区間*	p 値**
本治療法 vs サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール	0.75	0.61, 0.93	0.0051

*：治療を要因とし、国を層別変数とするコックスの比例ハザードモデル。

**：ログランク検定（主解析）。

有害事象は、本治療法群 58.3% (620/1064 例)、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 58.7% (629/1071 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、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群で 2 例（交通事故、脳出血）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本治療法群 5.7% (61/1064 例)、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 6.5% (70/1071 例) に認められ、主な事象は喘息（本治療法群 0.9% < 10/1064 例>、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 1.4% < 15/1071 例>）、肺炎（本治療法群 0.5% < 5/1064 例>、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 0.2% < 2/1071 例>）等であり、本治療法群の 1 例（発作性心房細動の病歴を有する 1 例に 2 件の発作性心房粗動）、サルメテロール/フルチカゾン群の 2 例（気管支炎/急性喘息発作、感染性下痢）については治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本治療法群 2.5% (27/1064 例)、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 2.6% (28/1071 例) に認められ、最もよくみられた事象は喘息（本治療法群 3 例、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群 11 例）であった。

表 14 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

基本語	本治療法 (1064 例)	サルメテロール/フルチ カゾン+サルブタモール (1071 例)
鼻咽頭炎	110 (10.3)	105 (9.8)
気管支炎	86 (8.1)	77 (7.2)
上気道感染	77 (7.2)	79 (7.4)
副鼻腔炎	53 (5.0)	31 (2.9)
鼻炎	33 (3.1)	35 (3.3)
頭痛	31 (2.9)	34 (3.2)
インフルエンザ	33 (3.1)	30 (2.8)
喘息	24 (2.3)	34 (3.2)
背部痛	27 (2.5)	28 (2.6)
下気道感染	27 (2.5)	28 (2.6)
咽頭炎	31 (2.9)	20 (1.9)
咳嗽	23 (2.2)	24 (2.2)
咽喉頭疼痛	24 (2.3)	20 (1.9)
気道感染	23 (2.2)	21 (2.0)
関節痛	16 (1.5)	27 (2.5)
口腔カンジダ症	15 (1.4)	25 (2.3)
肺炎	16 (1.5)	23 (2.1)
嘔声	12 (1.1)	26 (2.4)

例数 (%)

(8) 海外第Ⅲ相急性気管支収縮試験 (5.3.5.1.7: SD-039-0702<20 年 月~20 年 月>)

増悪時の症状がある外国人気管支喘息患者¹⁸ (目標症例数 100 例<各群 50 例>) を対象に、発作時における ST の症状改善効果及び安全性を、サルブタモールと比較検討するため、無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ST 320/9 µg を初回 2 吸入、初回投与 5 分後に 2 吸入 (総用量 1280/36 µg のブデソニド/ホルモテロール)、又はサルブタモール pMDI 100 µg を初回 8 吸入、初回投与 5 分後に 8 吸入 (総用量 1600 µg のサルブタモール) のいずれかを、ダブルダミー法により投与することとされ、観察期間は治験薬の最終投与から 3 時間とされた。

総割付け症例 104 例から治験薬が投与されていない、又は投与開始後のデータがない 1 例を除いた 103 例 (ST 群 55 例、サルブタモール群 48 例) が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。試験中止例は、サルブタモール群 1 例に認められ、中止理由は組入れ基準への抵触であった。

発作時の症状改善効果は治験薬投与後早期の肺機能の変化により検討され、主要評価項目である最初の治験薬投与から 90 分後までの平均 FEV₁ において、ST 群とサルブタモール群の間に、有意な差は認められず、本剤の症状改善効果はサルブタモールと同程度であることが示された。

有害事象は、ST 群 9.1% (5/55 例) (低カリウム血症、徐脈、期外収縮、高血圧、頻脈各 1 例)、サルブタモール群 6.3% (3/48 例) (低カリウム血症 3 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(9) 海外第Ⅲ相急性気管支収縮試験 (5.3.5.1.8: SD-039-0693<20 年 月~20 年 月>)

増悪時の症状に対し SABA で十分な効果が得られない¹⁹外国人気管支喘息患者²⁰ (目標症例数 100 例

¹⁸ ATS1987 の定義によって気管支喘息と診断され、FEV₁ の正常予測値に対する割合が 30~60%である患者。

¹⁹ サルブタモール 400 µg 吸入 10 分後の FEV₁ の増加が正常予測値の 8%以下。

²⁰ ATS1987 の定義によって気管支喘息と診断され、FEV₁ の正常予測値に対する割合が 30~55%である患者。

＜各群 50 例＞）を対象に、発作時における ST の症状改善効果及び安全性を、ホルモテロールと比較検討するため、無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ST 320/9 µg 又はホルモテロールタービュヘイラー 9 µg を、初回 2 吸入、初回投与 5 分後に 2 吸入（総用量 1280/36 µg のブデソニド/ホルモテロール又は総用量 36 µg のホルモテロール）、ダブルダミー法により投与することとされ、観察期間は治験薬の最終投与から 3 時間とされた。

総割付け症例 115 例（ST 群 58 例、ホルモテロール群 57 例）全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。試験中止例は、ホルモテロール群 1 例に認められ、中止理由は有害事象の発現であった。

発作時の症状改善効果は治験薬投与後早期の肺機能の変化により検討され、主要評価項目である最初の治験薬投与から 90 分後までの平均 FEV₁ において、ST 群とホルモテロール群の間に、有意な差は認められず、本剤の症状改善効果はホルモテロールと同程度であることが示された。

有害事象は、ST 群 15.5%（9/58 例）、ホルモテロール群 15.8%（9/57 例）に認められ、主な事象は振戦（ST 群 6.9%＜4/58 例＞、ホルモテロール群 7.0%＜4/57 例＞）、頭痛（ST 群 5.2%＜3/58 例＞、ホルモテロール群 5.3%＜3/57 例＞）等であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例（喘息増悪各群 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、ホルモテロール群で 1 例（喘息増悪）に認められた。

（10）海外第Ⅲ相高用量忍容性試験（5.3.5.1.9: SD-039-0367＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

外国人気管支喘息患者²¹（目標症例数 12 例）において、本剤の維持用量に加えて本剤高用量を累積的に投与したときの忍容性を、プラセボ及びホルモテロールと比較検討するため、無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、維持療法期間（28～56 日間）に本剤 1 回 2 吸入 1 日 2 回（朝・夕）を投与することとされ、当該期間中に忍容性試験を計 3 回実施することとされた。忍容性試験においては、維持療法は朝の投与のみとし、本剤、ホルモテロールタービュヘイラー 4.5 µg 又はプラセボ 10 吸入を上乗せして投与することとされた。忍容性試験は維持療法期間中に 6～28 日間の間隔を置いて実施することとされ、各忍容性試験は 1 日とされた。

総割付け症例 14 例全例が安全性解析対象とされた。試験中止例は認められなかった。

有害事象は、本剤投与期 57.1%（8/14 例）、ホルモテロール投与期 71.4%（10/14 例）、プラセボ投与期 64.3%（9/14 例）に認められ、主な事象は頭痛（本剤投与期 42.9%＜6/14 例＞、ホルモテロール投与期 50.0%＜7/14 例＞、プラセボ 35.7%＜5/14 例＞）、筋痙攣（本剤投与期 7.1%＜1/14 例＞、ホルモテロール投与期 21.4%＜3/14 例＞、プラセボ 0%＜0/14 例＞）、咽頭炎（本剤投与期 14.3%＜2/14 例＞、ホルモテロール投与期 0%＜0/14 例＞、プラセボ 14.3%＜2/14 例＞）であった。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）有効性について

申請者は、本剤は肺局所での作用を期待した吸入剤であることから、内因性民族的要因の影響を受け

²¹ ATS1962 の定義によって気管支喘息と診断され、状態が安定し、ブデソニド 400～800 µg/日又は同等の ICS を組入れの 30 日以上前から一定用量で使用している患者。

にくいこと、気管支喘息の定義、診断及び治療方針、医療環境等の外因性民族的要因についても、本邦と海外で重要な差は認められないことから、国際共同試験として検証試験（D589LC00001）を実施したことは妥当と考えること、また、当該試験には 19.1%の日本人患者が組み入れられ、「＜提出された資料の概略＞」の項の記載のとおり、全体集団と日本人集団の成績は類似していたことから、当該試験成績に基づき、日本人患者における有効性を評価することは妥当と考える旨を説明している。

機構は、国際共同試験（D589LC00001）において、平均要時吸入回数は日本人（0.835 回/日）で外国人（1.45 回/日）と比較して少なかったにもかかわらず、重症急性増悪発現率については日本人で外国人と比較して高い結果となった原因について、内因性又は外因性民族的要因が影響を及ぼした可能性も踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、急性増悪の発現率は参加国によりばらつきが認められたが、明らかな地理的要因は認められず、概して、WHO により医療制度が高度と評価された国で、急性増悪がより多く報告されていたことから、高い急性増悪発現率は、医療制度の質や医療機関へのアクセスのし易さの相違に起因する可能性が示唆される旨を説明した。

また申請者は、日本人患者において重症急性増悪を発現した患者の割合は、全増悪では外国人患者の約 2.1 倍（日本人 33.3%、外国人 15.7%）であり、増悪の理由別にみると、経口ステロイド薬の使用によるものは約 1.7 倍（日本人 21.5%、外国人 12.5%）、救急外来の受診によるものは約 3.3 倍（日本人 29.0%、外国人 8.7%）、入院によるものは約 1.7 倍（日本人 3.0%、外国人 1.8%）であったことから、日本人患者では特に救急外来の受診が多く、日本人患者は喘息コントロールの不良を感じた時に、より頻回にあるいはより早期に診療を受けることを示唆していると考えられることを説明した上で、日本人患者で重症急性増悪の発現が多く認められた原因の推測には注意が必要であるが、社会経済や文化的側面及び医療資源利用における違いの存在や、患者や医師の医療及び疾患に関する見解が多様である等の、複数の要因が関与することが考えられる旨を説明した。

一方で申請者は、外国人集団と比べて日本人集団で重症急性増悪の発現が多い傾向が認められているものの、患者背景について日本人集団と外国人集団で有効性に影響を及ぼすような差異はみられず、本治療法群と対照群との比較については、表 15 及び 16 のとおり、日本人集団、外国人集団のいずれにおいても本治療法群で重症急性増悪の発現率及び発現リスクの低下が認められ、一致した傾向を示していることを併せて説明した。

表 15 試験 D589LC00001 における初回の重症急性増悪までの期間（日本人部分集団及び外国人部分集団）

	ハザード比*	95%信頼区間*	p 値**
本治療法 vs 本剤+テルブタリン（日本人部分集団）	0.701	0.497, 0.987	0.0408
本治療法 vs 本剤+テルブタリン（外国人部分集団）	0.692	0.543, 0.884	0.0043

*：治療を要因とし、国を層別変数とするコックスの比例ハザードモデル。

**：ログランク検定。

表 16 試験 D589LC00001 における重症急性増悪回数（日本人部分集団及び外国人部分集団）

	日本人部分集団		外国人部分集団	
	本治療法	本剤+テルブタリン	本治療法	本剤+テルブタリン
例数	201	199	848	843
平均観察期間（日）	348	335	346	346
重症急性増悪の総発現回数	94	144	165	219
重症急性増悪の発現例数（%）	58 (28.9)	75 (37.7)	112 (13.2)	154 (18.3)
経口ステロイドの使用	37 (18.4)	49 (24.6)	93 (11.0)	119 (14.1)
入院又は救急外来の受診	51 (25.4)	69 (34.7)	67 (7.9)	93 (11.0)
1 患者・年あたりの重症急性増悪回数（発生率）	0.491	0.789	0.206	0.275
本剤+テルブタリンとの発生率の比 [95%信頼区間]*	0.623 [0.480, 0.808]	-	0.750 [0.613, 0.917]	-
p 値*	0.0004	-	0.0051	-

*：治療及び国を要因とし、発現時期をオフセット変数とするポアソン回帰モデル。

機構は、外国人集団と比べて日本人集団で重症急性増悪の発現が多い傾向が認められたことについては、国内外の医療環境等の違いが有効性評価に影響を及ぼしている可能性も否定できないと考えるものの、日本人集団と外国人集団の成績は矛盾した結果とはなっていないことから、両集団の有効性に本質的な相違はなく、国際共同試験（D589LC00001）成績に基づき、日本人気管支喘息患者における本治療法の有効性を評価することは可能であると判断した。また、本試験で用いられたテルブタリン吸入剤については国内未承認であるが、国内第Ⅲ相テルブタリン臨床試験（D589LC00002）において、本邦において汎用されているサルブタモールと同程度の有効性が示されていることから、国際共同試験（D589LC00001）における対照薬との比較について、国内でも評価に耐え得るものと判断した。さらに、国際共同試験（D589LC00001）において、日本人集団と外国人集団で類似した成績が得られていることから、日本人が含まれていない海外臨床試験成績についても参考とすることは可能であると判断した。

機構は、国際共同試験（D589LC00001）において、試験期間中の維持用量としてのステロイド量（320 µg/日）は組入れ前の平均投与量（660.7 µg/日）よりも低く、SABA を要時吸入する対照群よりも本剤（ICS/LABA）を要時吸入する本治療群に有利な条件となると考えられることから、通常の治療用量よりも低いステロイド用量の条件下で試験を実施したことが、有効性評価に影響を及ぼした可能性について考察するよう求めた。

申請者は、国際共同試験（D589LC00001）において、組入れ前と比較して試験期間中の ICS 用量が減少していることが重症急性増悪の発現率にどのように影響するかを判断することは困難であるが、臨床現場において追加で抗炎症治療を必要とする場合、通常 ICS 用量を 2 倍にすることが知られているのに対し、本試験においては、本治療法群における試験期間中の平均投与量（514 µg/日）は対照群（320 µg/日）に比べて 50%増加したのみであったことから、本試験で認められた重症急性増悪の発現率及び発現リスクの低下は、ICS の平均投与量の差に基づいて認められるものではなく、症状に応じて本剤を要時吸入し、適切な用量を使用することにより効果が得られたものと考えられる旨を説明した。また、海外試験（SD-039-0735）において、本治療法の有効性を、組入れ前とほぼ同用量の ICS で本剤の固定用量を投与した対照群（組入れ前 750 µg/日、試験期間中 640 µg/日）と比較したところ、本治療法群（組入れ前 740 µg/日）では試験期間中の ICS の平均投与量が 483 µg/日と対照群よりも低かったにもかかわらず、本治療法群の重症急性増悪の発現率は低かったことから、本試験で得た結論は妥当であると考えられることを説明した。

機構は、検証試験として実施された国際共同試験（D589LC00001）について、組入れ時からの ICS 用

量を減量した上で試験を実施したことにより維持用量としてのステロイド量が不足し、SABA を要時吸入する対照群よりも本剤を要時吸入する本治療群に有利に働いた可能性は否定できないものの、海外試験（SD-039-0735）の成績も踏まえれば、本治療法により認められた重症急性増悪の発現率及び発現リスクの低下が、ICS の平均投与量の差に基づいて認められるものではなく、症状に応じて本剤を要時吸入した結果得られたとする申請者の見解については理解できるものと考ええる。

以上の検討も踏まえた上で、機構は、海外第Ⅲ相急性気管支収縮試験より、本剤の要時吸入により、SABA と同様に肺機能の改善が早期に発現し、同程度の改善効果を有することが示されていることに加え、国際共同試験（D589LC00001）において、本剤+テルブタリン群と比較し、本治療法群において急性増悪発現リスク及び発現率の低下が認められていることから、日本人気管支喘息患者において、発作治療薬として SABA の代わりに本剤を用いることが可能であるだけでなく、本剤の要時吸入により SABA を上回るベネフィットが得られることが示されたと考えられ、本剤を維持療法に加え発作治療にも使用する本治療法の意義は認められるものと判断した。

（2）本治療法の位置付け及び用法・用量について

機構は、本治療法と本剤を維持療法のみで用いる治療法（以下、承認用法）との位置付けの違いを踏まえて、申請用法・用量の設定根拠について、より詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同試験（D598LC00001）及び SD-039-0734 試験において、維持用量（160/4.5 µg 1 吸入 1 日 2 回）として本剤の投与を受けている患者に対し、テルブタリンの代替として本剤を要時吸入にも使用したときの効果を検討した結果、本治療法は、重症急性増悪発現率及び発現リスクを低下させることが示され、更に要時吸入の対照薬としてホルモテロール単剤も設定した SD-039-0734 試験の結果から、当該効果の発現には、ブデゾニド及びホルモテロールの両成分が寄与していることが確認された。

SD-039-0735 試験においては、国際共同試験（D598LC00001）及び SD-039-0734 試験における結果が、要時吸入に本剤を用いることで、本剤の総投与量が増加することよりも、本剤の投与時期（要時吸入）が寄与することで得られることを特に検討した。その結果、本治療法群では、固定維持用量として 2 倍の用量の本剤を用いた承認用量群と比較した場合にも、重症急性増悪発現率及び発現リスクを低下させることが示されたことから、本治療法では、より低い本剤の平均使用量でより良好な効果を発現し、要時吸入時に本剤の用量が変更可能であることが、当該効果の発現に寄与していることが確認された。

D5890C00002 試験においては、上記の試験よりも高用量の維持用量（160/4.5 µg 2 吸入 1 日 2 回）を用いた場合の本治療法の効果を、サルメテロール/フルチカゾンの 100/1000 µg/日（最高承認用量）+サルブタモールと比較した。その結果、本治療法は、重症急性増悪発現率及び発現リスクについて、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモールと同程度又はそれ以上の効果を示し、より高い用量の ICS による維持療法が必要とされる患者では、維持用量として 160/4.5 µg 2 吸入を 1 日 2 回投与した上で本治療法を適用することが可能であることが確認された。

これらの試験成績より、本治療法は、承認用法に比べ、より優れた有効性をもたらし、本剤の平均用量を減少する機会を提供することが可能であること、また他の発作治療薬を必要としないため簡便であり、承認用法よりも改善された治療法として位置付けられると考えられる。

また、気管支喘息は本来病態が変化しやすい疾患であり、患者は定期的に喘息コントロールが良好な

安定期とコントロールが不良な不安定期を繰り返すが、固定用量による維持療法では、比較的炎症の軽い安定期にも必要以上の治療薬が使用されている場合や、炎症の亢進した不安定期に必要な用量が使用されていない等、重症度に応じた用量の調節が適切にできていないことがあるため、本治療法により患者の症状の程度に応じた柔軟な本剤の用量調節を可能にすることは、臨床的に重要なベネフィットを提供できると考えられる。

以上の検討及び欧州等における承認用法・用量等も踏まえ、本治療法では1回1吸入1日2回を通常の維持用量とし、これを超える維持用量を用いている患者が本治療法に切り替える際には1回1吸入1日2回へのステップダウンを行った上で本治療法に移行することが妥当と考え、申請用法・用量は下記のように設定した。

【用法・用量】

本剤を維持療法として定期吸入する場合

通常、成人には、1回1吸入（ブデソニドとして160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 µg）を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は1回4吸入1日2回（合計8吸入：ブデソニドとして1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 µg）までとする。

本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、症状発現時に頓用で吸入する場合

通常、成人には、維持療法として1回1吸入（ブデソニドとして160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 µg）を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて、維持療法として1回2吸入を1日2回吸入投与することができる。本剤を頓用で吸入する場合は症状発現時に1吸入する。数分経過しても症状が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。1回の吸入回数は最大6吸入までとする。本剤の1日の最高量は、維持療法及び頓用としての使用を含め通常合計8吸入（ブデソニドとして1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 µg）までとするが、一時的に1日合計12吸入（ブデソニドとして1920 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 µg）まで増量可能である。

（下線部追加）

なお、承認用法と本治療法の使い分けについては、患者及び医師の選択によるものと考えられるが、本治療法は主に以下のような患者に用いられることが想定される。

- 承認用法（固定維持用量は不問）では喘息コントロールが不良で、本治療法により喘息コントロールの改善及び急性増悪リスクの軽減が期待できる患者
- 本剤1回2吸入又は4吸入1日2回を固定維持用量とする承認用法にて喘息コントロールが良好であり、本治療法を用いることでより低い維持用量にステップダウンして喘息コントロールを維持でき、本剤の平均1日使用量の低減が期待できる患者
- 本剤1回1吸入1日2回を固定維持用量とする承認用法により喘息コントロールが良好な患者で、本治療法を用いることで更に急性増悪リスクの軽減を期待できる患者

機構は、一連の海外臨床試験成績より、本治療法では承認用法と比較し本剤の平均用量の低減が期待できるとの申請者の考えについては理解する。しかしながら、1回1吸入1日2回を超える維持用量を

用いている患者について、喘息コントロールが不良な場合においても維持用量をステップダウンして本治療法を導入できるとする点については、以下の理由により適切ではないと考えられ、維持療法のステップダウンを前提とした申請用法・用量については再検討が必要であると考ええる。

- 喘息の治療においては喘息コントロールが適切に維持されることが最重要課題であり、維持用量をステップダウンして本治療法を適用した場合には、喘息コントロールが十分に維持され通常のステップダウン基準²²を満たすと判断される場合を除き、症状が不安定となることから、特に適用初期において急性増悪を発現しやすくなることが懸念されること。
- 更に維持用量として本剤1回2吸入1日2回を超える高用量が投与されている重症患者では、急性増悪をより発現しやすい状態にあると考えられ、安易なステップダウンにより、生命を脅かす悪化を来すおそれがあること。
- 本邦では一般に海外に比べ喘息治療におけるICSの使用量が少ないことが報告されており、より低い維持用量が選択されている傾向がある（足立満ら、アレルギー 55: 1340-1343, 2006）ことを踏まえると、維持用量のステップダウンによる上記の懸念は、日本人患者においてよりあらわれやすい可能性も考えられること。
- 気管支喘息の国際ガイドラインであるGINA2010においても、本治療法の適用に当たり維持用量をステップダウンすることは特に推奨されていないこと。
- 本治療法によるステロイドの平均用量の低減は症状発現時に本剤の要時吸入を繰り返すことにより治療経過を通じて総括的に得られる結果であり、維持用量をステップダウンした上で本治療法を開始することが、本剤の平均用量の低減効果を得るための必須要件ではなく、喘息治療の通常のステップアップ・ステップダウンの考え方にに基づき、本治療法開始後の全般的な喘息のコントロール状況に応じて、維持用量を調節する場合の方が、より安全性を確保しつつ、本剤の平均用量の低減効果も十分に期待できると考えられ、実際に患者が得ることのできるメリットにも大きな違いはないと考えられること。

機構は、特に維持療法として本剤1回2吸入1日2回を超える高用量を用いている患者への本治療法の適用を治療の選択肢として加えることの可否を含め、専門協議において慎重に議論した上で、用法・用量の記載について最終的に判断することとしたい。

(3) 安全性について

1) 要時吸入回数による安全性への影響について

機構は、国内外の臨床試験において、要時吸入回数が多かった患者集団（1日の要時吸入回数が6回又は10回を超えた被験者集団等）、少なかった患者集団、要時吸入を行わなかった患者集団等の別での安全性プロファイル（全有害事象、重篤な有害事象、 β_2 刺激薬関連事象、ICS関連事象、心臓系事象等）の差異について、本治療法群と対照群との比較にも言及しながら説明するよう求めた。

申請者は、国際共同試験（D589LC00001）における1日平均要時吸入回数ごとの有害事象発現状況は

²² JGL2009において、喘息のコントロールが良好（①喘息症状（日中及び夜間）なし、②発作治療薬の使用なし、③運動を含む活動制限なし、④呼吸機能（FEV₁及びPEF）が正常範囲内、⑤PEFの日（週）内変動が20%未満、⑥増悪なし、のすべてに該当）な状態が3～6ヵ月程度持続していればステップダウンを考慮するとされている。

表 17 のとおりであり、1 日平均要時吸入回数が 6 回を超える症例が少なかったことから、明確な結論付けは困難であるが、全有害事象、重篤な有害事象、 β_2 刺激薬関連事象²³、ICS 関連事象²⁴及び心臓系事象²⁵について、要時吸入回数が少なかった患者集団と多かった患者集団とで安全性プロファイルに明らかな差異は認められず、本剤+テルブタリン群との比較においても大きな差異は認められなかったことを説明した。また、海外試験（SD-039-0734、SD-039-0735 及び D5890C00002）においても国際共同試験と同様に、要時吸入回数が多かった患者集団において安全性の懸念は示唆されていない旨を説明した。

表 17 国際共同試験 D589LC00001 における 1 日の要時吸入回数別の有害事象発現状況

	本治療法群（1049 例）				本剤+テルブタリン群（1042 例）			
	1 日平均要時吸入回数				1 日平均要時吸入回数			
	0 回 (28 例)	1 - ≤6 回 (999 例)	>6 - ≤10 回 (10 例)	>10 回 (0 例)	0 回 (16 例)	1 - ≤6 回 (1005 例)	>6 - ≤10 回 (15 例)	>10 回 (1 例)
全有害事象	11 (39.3)	563 (56.4)	6 (60.0)	0	9 (56.3)	564 (56.1)	6 (40.0)	1 (100.0)
重篤な有害事象	2 (7.1)	41 (4.1)	0	0	1 (6.3)	72 (7.2)	1 (6.7)	0
β_2 刺激薬関連事象	0	45 (4.5)	0	0	1 (6.3)	38 (3.8)	1 (6.7)	0
ICS 関連事象	0	19 (1.9)	0	0	0	12 (1.2)	1 (6.7)	1 (100.0)
心臓系事象	1 (3.6)	19 (1.9)	0	0	1 (6.3)	15 (1.5)	0	0

例数 (%)

また機構は、要時吸入の増加が長期間にわたった症例について、投与日数が増えるに従い有害事象が増加する傾向がみられないか説明するよう求めた。

申請者は、国際共同試験（D589LC00001）における 1 日 6 回及び 10 回を超えて要時吸入を行った日数が長期間（14 日間以上の連続使用）及び短期間（1～3 日の連続使用）の場合別の有害事象発現状況は表 18 のとおりであり、長期間使用した患者数が少なかったため、使用日数の延長に伴い安全性に差が認められるか否かについて、明確な結論を導くことは困難であるが、短期間及び長期間の頻回使用のいずれにおいても最も頻度の高かった有害事象は呼吸器系の感染症であり、安全性プロファイルに明らかな差異は認められず、本剤+テルブタリン群との比較においても大きな差異は認められなかったことを説明した。また、海外試験（SD-039-0734、SD-039-0735 及び D5890C00002）においても国際共同試験と同様、長期間の頻回使用による安全性の懸念は示唆されていない旨を説明した。

表 18 国際共同試験 D589LC00001 において、1 日 6 回及び 10 回を超えて要時吸入を行った期間中及び最終日より 30 日以内に認められた有害事象

	本治療法群（1049 例）				本剤+テルブタリン群（1042 例）			
	>6 吸入		>10 吸入		>6 吸入		>10 吸入	
連続要時吸入日数	1-3 日 (108 例)	>14 日 (22 例)	1-3 日 (27 例)	>14 日 (4 例)	1-3 日 (149 例)	>14 日 (32 例)	1-3 日 (37 例)	>14 日 (3 例)
全有害事象	23 (21.3)	8 (36.4)	7 (25.9)	1 (25.0)	40 (26.8)	12 (37.5)	4 (10.8)	2 (66.7)

例数 (%)

²³ 激越、不安、びくびく感、神経過敏、緊張、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、高血糖、血中ブドウ糖変動、頭痛、筋痙攣、動悸、血中カリウム異常、血中カリウム減少、低カリウム血症、初期不眠症、不眠症、睡眠障害、頻脈、振戦

²⁴ カンジダ症、口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、口腔真菌感染、真菌性口腔咽頭炎、失声症、発声障害、アジソン病、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、血中コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少、続発性副腎皮質機能不全、尿中コルチゾール/クレアチニン比減少、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、1 型糖尿病、インスリン必要 2 型糖尿病、2 型糖尿病、寛骨臼骨折、足関節部骨折、鎖骨骨折、複雑骨折、圧迫骨折、顔面骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、足骨折、前腕骨折、骨折の遷延治癒、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、坐骨骨折、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節部骨折、上腕骨折、腸骨骨折、顎の骨折、開放骨折、骨粗鬆症性骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、恥骨骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、肩甲骨骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、脛骨骨折、尺骨骨折、手首関節骨折、尾骨骨折、外傷性骨折、頸椎骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、粉碎骨折、転位骨折、骨端骨折、骨盤骨折、頭蓋骨骨折、上肢骨折、下肢骨折、成長遅延、正常値を下回る身長、身長減少、骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、骨密度減少、オステオカルシン増加、オステオカルシン減少、骨密度増加、白内障、皮質白内障、糖尿病性白内障、核性白内障、囊下白内障、緑内障、眼圧上昇、水晶体混濁、高眼圧症、緑内障性視神経乳頭萎縮、眼圧検査異常

²⁵ 心臓障害（器官別大分類）の基本語すべて。

さらに機構は、海外市販後安全性情報に基づき、EU での本治療法の承認前後で、本剤の安全性プロファイル（特に ICS 及び β_2 刺激薬の使用に関連して発現する可能性のある有害事象、心臓系の有害事象及び喘息に関連した有害事象）に異なる傾向がみられていないか説明するよう求めた。

申請者は、EU での本治療法の承認前（2003～2007 年）と承認後（2007～2011 年）で安全性プロファイルと比較したところ、承認後においては発声障害、失声症、頻脈、呼吸困難、咳嗽、喘息の副作用報告数の増加がみられたものの、本治療法承認後では使用実績が 52%増加していることから、それに伴う増加と考えられ、本治療法の承認前後で安全性プロファイルに大きな変化はないと考える旨を説明した。

さらに申請者は、本治療法のコンセプトに基づいて使用したシムビコートについて観察した Cochrane 共同計画における解析において、重篤な気管支喘息関連事象のリスクは本治療法群及び対照群で同程度である（Cates CJ and Lasserson TJ, *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 1: CD007085, 2009）ことが報告されていることを併せて説明した。

機構は、以上の回答より、本治療法による本剤 1 日合計 12 吸入までの安全性について、承認用法と比べ特段の問題は示唆されていないと考えるものの、臨床試験において 1 日合計 8 吸入を超えて吸入した症例は限られていることから、製造販売後調査において、頻回要時吸入時の安全性を重点的に確認する必要があると考える。また、頻回な要時吸入が継続的に行われることのないよう、1 日使用量が合計 8 吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与え、治療のステップアップ等喘息維持治療の内容について再検討を行う旨を添付文書において注意喚起することも必要と考える。

2) 適正使用のための方策について

機構は、本剤の過度の要時吸入に起因することが示唆される有害事象の集積状況について、海外市販後安全性情報に基づいて説明するとともに、1 日最大用量の遵守、過量投与の防止、頓用のみの使用の防止等を含めた本剤の適正使用徹底のための方策について説明するよう求めた。

申請者は、本治療法のすべての市販後症例報告に関してデータベース検索を行ったところ、1 日 12 吸入を超える過量投与の報告は 6 例のみであり、これら 6 例において過量投与による新たな安全性上の懸念はみられなかったこと、また、本治療法の潜在的リスクとして過量投与の可能性を検討した EU における市販後の患者リスク監視計画においても、過量投与に関連するリスクは示唆されなかったことを説明した。

さらに申請者は、適正使用のための方策としては、本治療法に関連した本剤の誤使用（用法・用量の逸脱）として想定される、① 1 日最大用量を超えた本剤の使用、② 1 度に行える要時吸入回数の不遵守、③ 本剤を発作治療薬のみとして使用、④ 症状発現時における本剤要時吸入と SABA の併用、⑤ 1 日 8 吸入を超える高用量の慢性的な使用について、添付文書において注意喚起するとともに、医師及び患者向け資材等においても情報提供を行う予定である旨を説明した。

機構は、以上の回答より、海外における使用実態を踏まえれば、過量投与の懸念は大きくないと考えるものの、前述のとおり、本邦では ICS の使用量が海外に比べ不十分な傾向があり、要時吸入への依存が大きくなる可能性も考えられることから、本邦における製造販売後の過量投与等の実態についても、製造販売後調査等を通じて情報収集する必要があると考える。また、本治療法は、症状の程度に応じて

患者自身が要時吸入の判断を行うものであることから、患者自身が本治療法について適切に理解した上で実施されることが重要であり、本治療法に関する情報を分かりやすく記載した資料等を提供するとともに、患者が一日の総投与回数を把握できるよう考慮すべきと考える。

(4) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本治療法を適用された患者における安全性を確認することを目的として、 β_2 刺激薬の薬理作用に関連すると考えられる副作用（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等）、ステロイドの薬理作用に関連すると考えられる副作用（局所作用及び全身作用）の発現状況を重点調査項目とした製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、本治療法は、SABA に代わって ICS/LABA を要時吸入に用いるという、従来の喘息治療とは異なる新規の治療法であることを踏まえると、製造販売後調査において、使用実態下における安全性について、既存の治療法との比較も踏まえさらに確認する必要がある、「(3) 安全性について」の項における議論を踏まえ、特に臨床試験における検討例数が限られている頻回要時吸入時の安全性を重点的に確認する必要があると考える。また、過量投与等の実態についても情報収集する必要があると考える。

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を実施した。その結果、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。

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（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3）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、治験施設支援機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項に関する不備が認められた。また、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知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、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、気管支喘息に対する本治療法の有効性は示され、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。気管支喘息患者に対し、本治療法は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。用法・用量の記載については、更に検討が必要と考える。安全性については、ステロイド及び β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象の発現状況については引き続き留意が必要であり、製造販売後調査において、頻回要時吸入時の安全性も含め、使用実態下における安全性をさらに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、本申請を承認して差し支えない

と考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 21 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	シムビコートタービュヘイラー30 吸入、同 60 吸入
〔一 般 名〕	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 8 月 31 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 用法・用量について

1 回 1 吸入 1 日 2 回を超える維持用量を用いている患者について、喘息コントロールが不良な場合においても維持用量をステップダウンして本治療法を導入できるとする点については適切ではなく、維持療法のステップダウンを前提とした申請用法・用量については再検討が必要との機構の判断に対して、専門委員からは、維持療法のステップダウンはガイドラインに従って慎重に行うべきであるとの意見、喘息治療では発作が起きないように吸入ステロイド（ICS）による維持治療を十分に行うことが重要であるが、本邦においては足立らの論文（アレルギー 55: 1340-1343, 2006）のとおり、特に呼吸器の専門以外の医療施設等において、ICS の使用量が少ない傾向があり、十分な喘息コントロールに至っていないという実態があることから、喘息コントロールが不十分又は不良の場合に維持用量を減量して本治療法を適用することは急性増悪を招く恐れがあり適切ではないとの意見が出され、機構の判断はおおむね支持された。

また、ステップダウンを前提とした用法・用量を設定しない場合、維持療法として本剤 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える高用量を用いている患者に対してステップダウンを行わずに本治療法を行った臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対しては本治療法の適用を推奨しないことが適切と考え、この点について専門委員の意見を求めたところ、維持用量として 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える高用量を用いている患者に本治療法を適用した場合には、1 日 8 吸入を超えることが一時的では止まらないことが予測され、安全性に懸念があるため、適用しないことが妥当と考えたとの意見が出され、機構の判断は支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように変更すること、また、用法・用量に関連する使用上の注意において以下のような注意喚起を行うことが適切と判断した。なお、申請用法・用量における「症状発現」及び「要時吸入」の記載については、従来の発作治療薬である短時間作動型 β_2 刺激薬 (SABA) における添付文書等での記載と同様にそれぞれ「発作発現」及び「頓用吸入」とすることが適切と判断し、併せて記載整備を行った。

【用法・用量】

通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 µg）までとする。

維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 µg）まで増量可能である。

（下線部追加）

【用法・用量に関連する使用上の注意】

維持療法として 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと（1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない）。

（2）製造販売後の安全対策について

専門協議において、本治療法の安全性に関する機構の判断は支持され、呼吸器専門医でない医師や本治療法について十分に理解していない患者により不適正使用がなされた場合には、安全性について懸念があることから、喘息治療においては ICS による維持治療を十分に行うことが基本であることを患者に十分に理解させ、頓用への過度の依存等による不適正使用がなされないよう、適切な情報提供を行うことが重要であるとの意見が出された。

専門協議における議論も踏まえ、機構は、本治療法の特性及び使用法等の適切な理解を促すための分かりやすい患者向け説明資材及び医療関係者向け説明資材を作成するよう指示した。

申請者は、ICS による維持治療の重要性、本治療法の概念、本治療法と発作治療薬として SABA を用いる従来の治療法との相違点、適切な頓用方法、注意すべき事項等を分かり易く記載した患者向け説明資材を作成すること、また、医療関係者に対しても、同様に十分な記載を行った説明資材を作成するとともに、患者に対して適切な指導を行うよう依頼すること等を回答した。

機構は、以上の情報提供等については、患者及び医療関係者に周知徹底されるよう、継続して行われることが重要と考える。

また機構は、臨床試験における検討例数が限られている頻回要時吸入時の安全性について、重点的に検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、β₂ 刺激薬の薬理作用に関連すると考えられる副作用（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等）、ステロイドの薬理作用に関連すると考えられる副作用（局所作用及び全身作用）の発現状況を重点調査項目とし、観察期間を 12 週とする製造販売後調査を実施し、使用実態下における本治療法適用時の安全性及び有効性について検討すること、特に頻回要時吸入（維持療法と頓用吸入を合計して 1 日 8 吸入を

超えた吸入)が行われる患者が多く含まれるよう、長期管理薬による治療中に喘息増悪に伴う入院・緊急受診等を経験した患者を優先的に登録すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

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、本申請を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

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

維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に1吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1920 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g)まで増量可能である。

(下線部追加)