

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] オーキシス9 μ gタービュヘイラー28吸入、同60吸入
[一 般 名] 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4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。

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
12	上10	国際共同第Ⅲ相試験(D5122C00001)では、SABA(サルブタモール)をレスキュー薬として使用した回数を副次評価項目として設定しており、表9で示すように、本剤9 μ g群は本剤4.5 μ g群と比較して有意に減少し、SABA使用回数の減少幅は <u>-0.274</u> であった。	国際共同第Ⅲ相試験(D5122C00001)では、SABA(サルブタモール)をレスキュー薬として使用した回数を副次評価項目として設定しており、表9で示すように、本剤9 μ g群は本剤4.5 μ g群と比較して有意に減少し、SABA使用回数の減少幅は <u>2倍</u> であった。

(下線部変更)

審査報告書

平成 24 年 5 月 14 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]	オーキシス 9 µg タービュヘイラー28 吸入、同 60 吸入
[一 般 名]	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 回吸入量中にホルモテロールフマル酸塩水和物 9 µg を含有する定量式吸入用散剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10 の 3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの)
[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 14 日

[販 売 名] オーキシス 9 μg タービュヘイラー28 吸入、同 60 吸入
[一 般 名] 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、慢性閉塞性肺疾患に対する本剤の有効性は示され、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、現時点では、 β 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象及び重篤な心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られるが、製造販売後調査において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] 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 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オーキシスタービュヘイラー28 吸入、同 60 吸入 (申請時)
[一 般 名]	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 回吸入量中にホルモテロールフマル酸塩水和物 9 µg を含有する定量式吸入用散剤
[申請時効能・効果]	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 吸入 (ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 µg) を 1 日 2 回吸入投与する。

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。

なお、今回の申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床に関する資料」、「臨床薬物動態の試験成績」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

本剤は、有効成分として長時間作用性 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) を含有する、定量式吸入用散剤である。

本邦においては、ホルモテロールの経口剤として、山之内製薬 (現アステラス製薬) により開発された錠剤及びドライシロップ剤 (「アトック錠 40 µg」及び「アトックドライシロップ 40 µg」) が気管支喘息等に係る効能・効果で 1986 年から市販されている。ホルモテロールの吸入製剤は、単剤としては承認されていないが、アストラゼネカ社により開発されたステロイド薬であるブデソニドとの配合剤であるシムビコートタービュヘイラーが気管支喘息の効能・効果で 2009 年に承認されている。

海外において、本剤は、1996 年に EU で気管支喘息に係る効能・効果で初めて承認されたのを始めとして、2011 年 5 月末現在、欧州等約 90 カ国で承認されている。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に係る効能・効果では 2002 年に EU で承認されたのを始めとして、2012 年 1 月末現在、約 70 カ国で承認されている。なお、米国では、ホルモテロール単剤のタービュヘイラー製剤は承認されていないが、ノバルティス社により開発されたホルモテロール単剤の乾燥粉末吸入製剤である Foradil Aerolizer が、気管支喘息及び COPD 治療薬として承認されている。

本邦における本剤の臨床開発は 20 年より開始され、今般、国内臨床試験、本邦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。

なお、本剤の販売名については、医療過誤防止等の観点から、申請時の「オーキシスタービュヘイラー28吸入」及び「オーキシスタービュヘイラー60吸入」から「オーキシス9 µgタービュヘイラー28

吸入」及び「オーキシス9 µgタービュヘイラー60吸入」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、日本薬局方収載品であり、既承認品目であるシムビコートタービュヘイラーに含まれる原薬の一つと同一である。今回原薬に係る新たな資料は提出されていない。

(2) 製剤

製剤は、マウスピースから放出される1吸入当たりの薬剤量 (delivered dose) としてホルモテロール9 µg を含有する吸入粉末剤であり、乳糖水和物が添加剤として含まれる。タービュヘイラーは、インジケーターに表示される吸入回数及び回転グリップの色を除き、既承認品目であるシムビコートタービュヘイラーと同様である。本邦では、吸入回数が28回及び60回の2種類の製剤が申請製剤とされている。

製剤は、 、 、 、 、充てん・組立てからなる工程により製造される。なお、 及び が重要工程と位置付けられている。 は重要中間体とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (赤外吸収スペクトル測定法)、吸入量試験 (吸入量均一性<液体クロマトグラフィー、以下 HPLC>、平均吸入量<HPLC>)、微細粒子量試験 (HPLC、マルチステージリキッドインピンジャー)、定量法 (HPLC) が設定されている。

製剤の安定性試験は表1のとおりである。なお、28吸入製剤の長期保存試験ではマトリキシング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	28吸入製剤	実生産3ロット	25℃	60%RH	容器 (タービュヘイラーのみで保存)	18ヵ月
	60吸入製剤	実生産4ロット				24ヵ月
加速試験	28吸入製剤	実生産3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月
	60吸入製剤	実生産4ロット				

以上より、60吸入製剤の有効期間は室温で24ヵ月と設定され、28吸入製剤の有効期間はICH Q1Eガイドラインに準じ、12ヵ月の長期保存試験成績について統計解析を行った結果に基づき、室温で22ヵ月と設定された (申請時)。なお、28吸入製剤の長期保存試験は24ヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、本剤の品質を担保する上で平均吸入量や微粒子量は重要な規格であること、またその経時の変化の速度論は明らかではないことから、これらについて統計解析に基づく予測値により有効期間を設定することは適切ではないと考え、28吸入製剤の有効期間については長期保存試験成績に基づいて設定するよう求めた。

申請者は、28吸入製剤の有効期間については、追加で得られた18ヵ月の長期保存試験成績に基づき、ICH Q1Eガイドラインに準じて、60吸入製剤の24ヵ月の長期安定性試験成績を参考資料とした

上で、有効期間を 24 ヶ月に設定する旨を説明した。

機構は、28 吸入製剤と 60 吸入製剤の容器内の相対湿度の違いに起因して、両製剤間の安定性に違いが生じる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、XXXXXXXXXXを防ぐために薬剤の充てん量とXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXしていること、及び、ホルモテロール及び乳糖水和物は吸湿性を示さないことから、タービュヘイラー内の相対湿度はXXXXXXXXXXの影響が大きく、両製剤間で相対湿度の差はないと推定されること、また、長期保存試験成績から両製剤間で安定性が異なる傾向は認められていないことから、両製剤の安定性に違いが生じる可能性はないと考えることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、28 吸入製剤の有効期間を 24 ヶ月に設定することについて妥当と判断した。

3. 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>

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 (D5892C00001<5.3.5.1.1>) 及び日本人 COPD 患者を含む国際共同第 III 相試験 (D5122C00001<5.3.5.1.2>) の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、国内長期投与試験 (D5122C00002<5.3.5.2.1>) の成績が提出された。

(1) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1.1: D5892C00001<20XXXX年XX月~20XXXX年XX月>)

COPD 患者¹ (目標症例数 37 例) を対象として、本剤 4.5、9、18 µg 及びプラセボを反復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、各投与期に本剤 4.5、9、18 µg²又はプラセボを 1 日 2 回朝及び夜に吸入投与することとされ、投与期間は 7 日間とされた。各投与期間の間の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与症例 36 例 (本剤 4.5 µg 期 35 例、9 µg 期 36 例、18 µg 期 36 例、プラセボ期 35 例) 全例が、有効性の主たる解析対象集団である FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 18 µg 期の 1 例であり、中止理由は同意撤回であった。

有効性の主要評価項目である反復投与 7 日目の FEV₁ (投与後 60 分) は表 2 のとおりであり、いずれの本剤投与期においてもプラセボ期と比較して有意な差が認められた。

表 2 反復投与 7 日目の FEV₁ (L) (投与後 60 分) (FAS)

投与期	プラセボ期	本剤 4.5 µg 期	本剤 9 µg 期	本剤 18 µg 期
例数	35	35	36	36
平均値±標準偏差 (L)	1.378±0.397	1.536±0.399	1.545±0.434	1.573±0.426
調整済み幾何平均*	1.342	1.510	1.491	1.520
プラセボ期との比*	-	1.125	1.111	1.133
[95%信頼区間]*	-	[1.097, 1.154]	[1.084, 1.140]	[1.105, 1.162]
p 値*	-	<0.001	<0.001	<0.001

*: 被験者を変量効果、時期及び治療を固定効果とする乗法分散分析モデル

¹ COPD 症状が 1 年以上前から認められ、COPD と診断されており、かつ以下の基準: (1) 喫煙歴が 10 pack years 以上、(2) 気管支拡張薬投与前の FEV₁/FVC が 70%未満、(3) 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測正常値の 40~70%を満たす COPD 患者。

² 本剤群の投与には 1 吸入当たり 4.5 又は 9 µg の欧州で承認されている従来型タービュヘイラーが用いられた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤 4.5 μg 期 5.7% (2/35 例)（鼻咽頭炎、上気道感染各 1 例）、9 μg 期 5.6% (2/36 例)（鼻咽頭炎、頭位性眩暈各 1 例）、18 μg 期 8.3% (3/36 例)（鼻咽頭炎 2 例、振戦 1 例）に認められ、このうち振戦は本剤との因果関係が否定されなかった。死亡を含む重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、主要評価項目である反復投与 7 日目の FEV_1 (投与後 60 分) について、本剤 4.5、9 及び 18 μg 1 日 2 回の用量においてプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められたが、本剤 18 μg 1 日 2 回投与を行った欧州での 2 つの 3 ヶ月投与試験において、主要評価項目であるシャトルウォーキング試験における運動能力で本剤群と対照群（プラセボ群又はイプラトロピウム群）に差が認められなかったこと等を踏まえ、本剤 18 μg 1 日 2 回投与はそれ未満の用量と比較して意義のある効果の増大は期待できないと判断し、国際共同第Ⅲ相試験 (D5122C00001) における本剤の用量として 4.5 μg 及び 9 μg 1 日 2 回を設定した旨を説明した。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : D5122C00001 試験<2007 年 12 月～2009 年 4 月>)

日本人及び外国人 COPD 患者³ (目標症例数 540 例<各群 180 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、ルーマニア、ロシア及びウクライナの 4 ヶ国で実施された。

用法・用量は、本剤 4.5 μg 、9 μg ⁴又はプラセボを 1 日 2 回朝及び夜に吸入投与することとされた。

総投与症例 613 例 (本剤 4.5 μg 群 206 例、9 μg 群 199 例、プラセボ群 208 例) 全例が有効性の主たる解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤 4.5 μg 群 5.3% (11/206 例)、本剤 9 μg 群 8.5% (17/199 例)、プラセボ群 10.6% (22/208 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 4.5 μg 群 2.9%<6/206 例>、本剤 9 μg 群 4.0%<8/199 例>、プラセボ群 4.8%<10/208 例>)、同意の撤回 (本剤 4.5 μg 群 1.9%<4/206 例>、本剤 9 μg 群 3.0%<6/199 例>、プラセボ群 5.3%<11/208 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 4、8 及び 12 週における FEV_1 (投与後 60 分) のベースライン値⁵からの変化は表 3 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。

³ 日本人は日本呼吸器学会 (JRS) 発行の COPD 診断と治療のためのガイドライン (JRS ガイドライン、2004 年版)、外国人は Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドライン (2006 年版) に従って COPD と診断され、かつ以下の基準: (1) 喫煙歴が 10 pack years 以上、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が 70%未満、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測正常値の 80%未満を満たす COPD 患者。

⁴ 本剤群の投与には 1 吸入当たり 4.5 μg の改良型タービュヘイラーが用いられた。

⁵ 割付け時における治験薬投与前の FEV_1 値。

表3 投与4、8及び12週時の平均FEV₁ (L) (投与後60分) (FAS)

投与群	プラセボ群	本剤4.5 µg 群	本剤9 µg 群
例数	208	206	199
幾何平均 (L)	1.247	1.329	1.314
変動係数 (%)	42.3	37.8	39.8
ベースラインに対する比	1.013	1.126	1.134
プラセボ群との比 [95%信頼区間]*	-	1.106 [1.077, 1.137]	1.114 [1.083, 1.145]
p 値*	-	<0.0001	<0.0001

*: 国及び治療を固定効果とし、ベースライン値を共変量として含めた乗法分散分析モデル。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤4.5 µg 群 33.5% (69/206 例)、9 µg 群 31.7% (63/199 例)、プラセボ群 33.2% (69/208 例) に認められ、主な事象は表4のとおりであった。死亡例は本剤4.5 µg 群 2 例 (心肺不全、死因不明⁶各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤4.5 µg 群 1.9% (4/206 例) (肺炎 2 例、前立腺癌、糖尿病各 1 例)、9 µg 群 3.5% (7/199 例) (肺炎 2 例、大葉性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、胃癌、低血糖性意識消失、狭心症各 1 例)、プラセボ群 1.9% (4/208 例) (慢性閉塞性肺疾患 2 例、膀胱癌、イレウス各 1 例) に認められた。このうち、本剤9 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、狭心症各 1 例は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はそれぞれ消失、改善であった。投与中止に至った有害事象は、本剤4.5 µg 群 3.4% (7/206 例)、9 µg 群 4.5% (9/199 例)、プラセボ群 5.3% (11/208 例) に認められた。このうち、本剤4.5 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、振戦、食欲不振各 1 例、本剤9 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、心房粗動、狭心症各 1 例、プラセボ群の慢性閉塞性肺疾患 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、本剤4.5 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、本剤9 µg 群の心房粗動、プラセボ群の慢性閉塞性肺疾患では症状は消失した。

表4 いずれかの群で2例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

基本語	プラセボ群 (n=208)	本剤4.5 µg 群 (n=206)	本剤9 µg 群 (n=199)
鼻咽頭炎	20 (9.6)	24 (11.7)	25 (12.6)
気管支炎	2 (1.0)	1 (0.5)	7 (3.5)
肺炎	0	2 (1.0)	3 (1.5)
インフルエンザ	0	2 (1.0)	1 (0.5)
咽頭炎	2 (1.0)	0	0
ウイルス感染	0	2 (1.0)	0
慢性閉塞性肺疾患	17 (8.2)	10 (4.9)	8 (4.0)
上気道の炎症	1 (0.5)	0	2 (1.0)
齲歯	0	0	2 (1.0)
下痢	0	2 (1.0)	0
洞性頬脈	0	0	2 (1.0)
背部痛	3 (1.4)	0	1 (0.5)
関節痛	0	2 (1.0)	1 (0.5)
骨関節炎	1 (0.5)	2 (1.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.0)	2 (1.0)	0
浮動性めまい	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
頭痛	2 (1.0)	0	0
坐骨神経痛	0	2 (1.0)	0
不明確な障害	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	2 (1.0)	1 (0.5)
胸痛	0	2 (1.0)	0
頭部損傷	0	2 (1.0)	0
湿疹	0	1 (0.5)	2 (1.0)

例数 (%)

⁶ 原因は不明であるが、おそらく呼吸停止によるものと思われると治験担当医師は記載している。

副作用は、本剤 4.5 µg 群 2.9% (6/206 例)、9 µg 群 3.5% (7/199 例)、プラセボ群 3.4% (7/208 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 4.5 µg 群 1.0%<2/206 例>、9 µg 群 1.0%<2/199 例>、プラセボ群 1.0%<2/208 例>) であった。

2) 日本人部分集団の成績

本試験で治験薬が投与された 613 例中 324 例 (本剤 4.5 µg 群 106 例、9 µg 群 108 例、プラセボ群 110 例) が日本人であった。試験中止例は、本剤 4.5 µg 群 4.7% (5/106 例)、本剤 9 µg 群 10.2% (11/108 例)、プラセボ群 13.6% (15/110 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 4.5 µg 群 2.8%<3/106 例>、9 µg 群 6.5%<7/108 例>、プラセボ群 8.2%<9/110 例>)、同意の撤回 (本剤 4.5 µg 群 1.9%<2/106 例>、9 µg 群 2.8%<3/108 例>、プラセボ群 5.5%<6/110 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与後 4、8 及び 12 週における FEV₁ (投与後 60 分) のベースライン値からの変化は表 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 4、8 及び 12 週時の平均 FEV₁ (L) (投与後 60 分) (日本人部分集団) (FAS)

投与群	プラセボ群	本剤 4.5 µg 群	本剤 9 µg 群
例数	110	106	108
幾何平均 (L)	1.180	1.249	1.228
変動係数 (%)	42.8	38.	41.4
ベースラインに対する比	0.998	1.130	1.148
プラセボ群との比 [95%信頼区間]*	-	1.124 [1.083, 1.168]	1.139 [1.097, 1.183]
p 値*	-	<0.0001	<0.0001

*: 治療、集団 (日本人集団か否か) 及び治療と集団の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量として含めた乗法分散分析モデル

なお、国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団においては、外国人集団と比較して高齢者が多い、喫煙量 (pack year) が多い、罹病年数が短い、FEV₁ 可逆性が高い、主な COPD の前治療薬が異なる等の傾向がみられたが、これらの項目と治療との交互作用を含む統計モデルを用いた解析において、いずれの項目においても有意な交互作用はみられなかった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤 4.5 µg 群 39.6% (42/106 例)、9 µg 群 39.8% (43/108 例)、プラセボ群 40.9% (45/110 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 4.5 µg 群 3.8% (4/106 例) (肺炎 2 例、前立腺癌、糖尿病各 1 例)、9 µg 群 4.6% (5/108 例) (肺炎、慢性閉塞性肺疾患、胃癌、低血糖性意識消失、狭心症各 1 例)、プラセボ群 2.7% (3/110 例) (慢性閉塞性肺疾患、膀胱癌、イレウス各 1 例) に認められた。このうち、本剤 9 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、狭心症各 1 例は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はそれぞれ消失、改善であった。投与中止に至った有害事象は、本剤 4.5 µg 群 3.8% (4/106 例)、9 µg 群 8.3% (9/108 例)、プラセボ群 9.1% (10/110 例) に認められた。このうち、本剤 4.5 µg 群の振戦、食欲不振各 1 例、本剤 9 µg 群の慢性閉塞性肺疾患、心房粗動、狭心症各 1 例は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、本剤 9 µg 群の心房粗動では症状は消失した。

副作用は、本剤 4.5 µg 群 1.9% (2/106 例) (振戦、食欲不振各 1 例)、9 µg 群 3.7% (4/108 例) (慢性閉塞性肺疾患、狭心症、心房粗動、眼瞼炎各 1 例)、プラセボ群 0.9% (1/110 例) (不整脈 1 例) に認

られた。

表6 いずれかの群で2例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

基本語	プラセボ群 (n=110)	本剤 4.5 µg 群 (n=106)	本剤 9 µg 群 (n=108)
鼻咽頭炎	11 (10.0)	15 (14.2)	16 (14.8)
気管支炎	2 (1.8)	1 (0.9)	7 (6.5)
肺炎	0	2 (1.9)	2 (1.9)
咽頭炎	2 (1.8)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	9 (8.2)	1 (0.9)	5 (4.6)
上気道の炎症	1 (0.9)	0	2 (1.9)
齲歯	0	0	2 (1.9)
下痢	0	2 (1.9)	0
背部痛	2 (1.8)	0	1 (0.9)
骨関節炎	1 (0.9)	2 (1.9)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.8)	2 (1.9)	0
浮動性めまい	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)
頭痛	2 (1.8)	0	0
頭部損傷	0	2 (1.9)	0
湿疹	0	1 (0.9)	2 (1.9)

例数 (%)

以上の結果より、申請者は、主要評価項目である投与後 4、8 及び 12 週における FEV₁（投与後 60 分）のベースライン値からの平均変化量について、本剤 4.5 及び 9 µg 1 日 2 回の用量においてプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められ、当該用量は日本人及び外国人の COPD 患者に有効な治療であると考えられたが、副次評価項目である短時間作用性 β₂ 刺激薬 (SABA) 使用回数及び St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ⁷総スコアの変化の結果からは、本剤 4.5 µg 1 日 2 回投与よりも本剤 9 µg 1 日 2 回投与の方がより有用であることが示唆されたことから、本剤の日本人 COPD 患者における臨床用法・用量として 9 µg 1 日 2 回投与が妥当と判断した旨を説明した。

(3) 国内長期投与試験 (5.3.5.2.1 : D5122C00002 試験<2009 年 12 月~2011 年 7 月>)

日本人 COPD 患者⁸（目標症例数 240 例<各群 120 例>）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、COPD 標準治療群（以下、標準治療群）を対照とする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、本剤群は本剤 9 µg 1 日 2 回朝及び夜に吸入投与することとされ⁹、標準治療群は GOLD 及び JRS ガイドライン（2009 年版）に基づき治験担当医師の判断による適切な COPD 治療を受けることとされた¹⁰。投与期間は 52 週間とされた。なお、本剤群は治験薬の投与開始後の来院時に、本剤の全身性 β アドレナリン作用による許容できない忍容性上の問題が認められた場合には、治験責任医師の判断により本剤 4.5 µg 1 日 2 回に減量することが可能とされた。

総投与症例 251 例（本剤群 125 例、標準治療群 126 例）全例が有効性の主たる解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤群 13.6%（17/125 例）、標準治療群 7.1%

⁷ 質問は症状（呼吸症状による苦痛、8 問）、活動（身体活動への障害、16 問）及び影響（日常生活及び状態改善への総合的な影響、26 問）の 3 つの領域からなり、各領域別のスコア及び全質問からの総スコアを算出する。総スコアは 0（完全な健康）から 100（起こり得る最悪の状態）の範囲を取る。

⁸ JRS ガイドライン（2009 年版）及び GOLD ガイドライン（2009 年版）に従って COPD と診断され、かつ以下の基準：(1) 喫煙歴が 10 pack years 以上、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 70%未満、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 80%未満を満たす COPD 患者。

⁹ 本剤群の投与には 1 吸入当たり 9 µg の申請製剤である改良型タービュヘイラーが用いられた。

¹⁰ 標準治療群における主な治療薬剤は、抗コリン薬 89.7%（113/126 例）、β₂ 刺激薬 81.7%（103/126 例、内訳は LABA 14.3%<18/126 例>、SABA 81.0%<102/126 例>）等であった。

(9/126 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 8.0% <10/125 例>、標準治療群 4.0% <5/126 例>)、同意の撤回 (本剤群 3.2% <4/125 例>、標準治療群 1.6% <2/126 例>) 等であった。

有害事象は、本剤群 80.0% (100/125 例)、標準治療群 76.2% (96/126 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。死亡例は標準治療群に 1 例 (双極性障害/自殺) に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象は、本剤群 16.0% (20/125 例)、標準治療群 13.5% (17/126 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 4.0% <5/125 例>、標準治療群 3.2% <4/126 例>)、肺炎 (本剤群 3.2% <4/125 例>、標準治療群 0.8% <1/126 例>) 等であった。本剤群の肺炎 1 例及び狭心症 1 例を除き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、本剤群 7.2% (9/125 例) (慢性閉塞性肺疾患 2 例、肺胞出血、湿疹、薬疹、潰瘍性大腸炎、胃癌、うつ病、大動脈解離各 1 例)、標準治療群¹¹4.0% (5/126 例) (慢性閉塞性肺疾患、前立腺癌、双極性障害、胸椎骨折、てんかん各 1 例) に認められた。このうち、本剤群の慢性閉塞性肺疾患及び薬疹各 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

副作用¹²は、本剤群で 5.6% (7/125 例) (咽頭炎、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、薬疹、尿中ブドウ糖陽性、狭心症、心室性期外収縮各 1 例) に認められた。

なお、本剤群において減量した例は認められなかった。

有効性評価項目である FEV₁ の投与 4、8、17、26、34、43 及び 52 週の幾何平均 (変動係数) は、本剤群で 1.395 L (38.0%)、標準治療群で 1.299 L (40.9%) であり、本剤群と標準治療群で同程度であった。

表 7 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

基本語	本剤 9 µg 群 (n=125)	標準治療群 (n=126)
鼻咽頭炎	42 (33.6)	53 (42.1)
背部痛	13 (10.4)	2 (1.6)
気管支炎	5 (4.0)	9 (7.1)
慢性閉塞性肺疾患	9 (7.2)	5 (4.0)
咽頭炎	7 (5.6)	4 (3.2)
肺炎	8 (6.4)	3 (2.4)
結膜炎	5 (4.0)	5 (4.0)
便秘	5 (4.0)	4 (3.2)
浮動性めまい	6 (4.8)	2 (1.6)
胃炎	3 (2.4)	5 (4.0)
高血圧	3 (2.4)	5 (4.0)
不眠症	3 (2.4)	4 (3.2)
鼻炎	5 (4.0)	2 (1.6)
挫傷	4 (3.2)	3 (2.4)
頭痛	2 (1.6)	4 (3.2)
上気道感染	4 (3.2)	2 (1.6)
湿疹	4 (3.2)	1 (0.8)
悪心	3 (2.4)	2 (1.6)
動悸	3 (2.4)	2 (1.6)
肝機能異常	1 (0.8)	3 (2.4)
インフルエンザ	1 (0.8)	3 (2.4)
接触性皮膚炎	3 (2.4)	0
関節周囲炎	3 (2.4)	0
口内炎	3 (2.4)	0
蕁麻疹	3 (2.4)	0

例数 (%)

¹¹ 標準治療群においては試験中止に至った有害事象。

¹² 標準治療群について因果関係は検討されていない。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、国内第Ⅱ相試験（D5892C00001）及び国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）の主要評価項目として投与後 60 分の FEV₁ を設定した理由を説明するよう求めた。

申請者は、FEV₁ は COPD 患者を対象とした臨床試験において最も意味のある肺機能評価項目として広く受け入れられているものの、測定時期及び治療効果の推定方法については標準化されておらず、試験実施者が主に試験の目的や検討薬剤の薬理学的性質に基づいて選択していることから、国内第Ⅱ相試験（D5892C00001）及び国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）では、本剤の効果が最大に近づくと考えられる投与後 60 分の FEV₁ を選択したと説明した。

また、国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）では、作用発現の早さを検討する目的で投与後 5 分の FEV₁ を、本剤の持続作用を検討する目的で投与前 FEV₁ を、いずれも副次評価項目として設定していたが、投与後 5 分及び投与前 FEV₁ は表 8 に示すとおりであり、本剤群はいずれの測定時間においてもプラセボ群に対して有意な改善が認められたことから、本剤の長時間作用性が示されていると説明した。

表 8 投与 4、8 及び 12 週時の平均 FEV₁ (L) (投与後 60 分、投与前) 及び投与 0 週時の FEV₁ (L) (投与後 5 分) (FAS)

測定時間	プラセボ群との比較*	本剤 4.5 µg 群	本剤 9 µg 群
投与後 60 分	群間比 [95%信頼区間]	1.106 [1.077, 1.137]	1.114 [1.083, 1.145]
	p 値	<0.0001	<0.0001
投与前	群間比 [95%信頼区間]	1.043 [1.016, 1.071]	1.044 [1.017, 1.072]
	p 値	0.0016	0.0015
投与後 5 分	群間比 [95%信頼区間]	1.086 [1.069, 1.103]	1.086 [1.069, 1.103]
	p 値	<0.0001	<0.0001

*: 国及び治療を固定効果とし、ベースライン値を共変量として含めた乗法分散分析モデル

機構は、本剤が LABA であることから、長期管理薬としての有効性評価として、主要評価項目は効果の持続性を裏付ける指標である投与前 FEV₁ とすることがより望ましかったと考えるが、国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）において、主要評価項目であった投与後 60 分の FEV₁ のみならず、副次評価項目である投与前 FEV₁ についてもプラセボ群に対する有意差が認められていることから、長期管理薬としての有用性も含め、本剤 4.5 µg 及び 9 µg 1 日 2 回投与における有効性が示されたと考えて大きな問題はないと判断した。また、本申請の臨床データパッケージにおいて、検証試験は国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）として実施されているが、当該試験においては、相当数の日本人 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、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、本剤 4.5 及び 9 µg 1 日 2 回の用量において、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。

(2) 用法・用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）で得られた本剤 9 µg 群と 4.5 µg 群の群間差の臨床的意義等を踏まえて、本剤の申請用法・用量を 9 µg 1 日 2 回投与とした根拠について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）において、主要評価項目である投与後 4、8 及び 12 週における FEV₁（投与後 60 分）のベースライン値からの平均変化量については本剤 9 µg 群と 4.5 µg 群間で同様であったものの、COPD における薬剤の治療効果の評価に当たっては、肺機能だけでなく、症状、患者の自己評価等から総合的に評価することも重要であり、副次評価項目のうち SABA の使用回数と SGRQ 総スコアの変化においては、以下のように本剤 9 µg 群の 4.5 µg 群に対する優位性が臨床的意義をもって示されていると考えることから、総合的に評価して本剤 9 µg 1 日 2 回投与が臨床用量として適切と判断した旨を説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）では、SABA（サルブタモール）をレスキュー薬として使用した回数を副次評価項目として設定しており、表 9 で示すように、本剤 9 µg 群は本剤 4.5 µg 群と比較して有意に減少し、SABA 使用回数の減少幅は 2 倍であった。

表 9 投与期間の SABA 平均使用回数（/日）（FAS）

	プラセボ群	本剤 4.5 µg 群	本剤 9 µg 群
観察期間***	1.86±2.09	2.09±2.32	2.40±2.64
投与期間*	1.63±1.94	1.52±2.05	1.50±2.23
観察期間からの変化量*	-0.23±1.25	-0.60±1.47	-0.97±1.88
プラセボ群との差 [95%信頼区間]***	-	-0.274 [-0.516, -0.032]	-0.548 [-0.794, -0.302]
p 値***	-	0.0268	<0.0001
本剤 4.5 µg 群との差 [95%信頼区間]***	-	-	-0.274 [-0.520, -0.028]
p 値***	-	-	0.0293

*：平均値±標準偏差

**：観察期間の最後の 10 日間の平均値

***：国及び治療を固定効果とし、観察期間平均値を共変量とした共分散分析（加法モデル）

また、表 10 に示すように、SABA 平均使用回数のベースラインから投与期間の変化量は、日本人集団及び外国人集団ともに、本剤 4.5 µg 群ではプラセボ群と比較して有意な減少は認められなかったのに対して、本剤 9 µg 群では有意に減少していた。

表 10 日本人集団及び外国人集団における投与期間の SABA 平均使用回数（/日）の変化量の群間比較（FAS）

		群間差 [95%信頼区間]*	p 値*
日本人集団	本剤 9 µg 群 vs プラセボ群	-0.506 [-0.842, -0.170]	0.0032
	本剤 4.5 µg 群 vs プラセボ群	-0.297 [-0.632, 0.038]	0.0825
	本剤 9 µg 群 vs 本剤 4.5 µg 群	-0.209 [-0.547, 0.129]	0.2247
外国人集団	本剤 9 µg 群 vs プラセボ群	-0.590 [-0.952, -0.227]	0.0015
	本剤 4.5 µg 群 vs プラセボ群	-0.242 [-0.595, 0.111]	0.1781
	本剤 9 µg 群 vs 本剤 4.5 µg 群	-0.348 [-0.709, 0.014]	0.0593

*：国及び治療を固定効果とし、観察期間平均値を共変量とした共分散分析（加法モデル）。

SABA 使用回数の臨床的意義があると考えられる減少幅について確立された評価基準は報告されていないが、COPD 患者において LABA 投与により SABA の必要性が減少することは今回の国内外臨床試験のみならず広く報告されており（Mahler DA et al. *Chest*. 115: 957-965, 1999、Rossi A et al. *Chest*. 121: 1058-1069, 2002、van Noord JA et al. *Eur Respir J*. 15: 878-885, 2000、Wadbo M et al. *Eur Respir J*. 20: 1138-1146, 2002）、SABA 使用回数は定期的治療によって得られる COPD 症状のコントロールの程度を反映していると考えられること、また、中等症から最重症の COPD 患者を対象に 6 ヶ月及び 12 ヶ月投与した臨床試験の統合解析（2331 例）において、COPD 増悪の発現リスクの増加を予測する患者

背景因子が事後的に検討されており (Make BJ et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: A5363, 2011)、試験期間中の初回 COPD 増悪までの期間に対して、性別、COPD 前治療薬数、過去 1 年の増悪回数、喫煙歴、気管支拡張薬投与前 FEV₁ に加え、レスキュー治療薬の使用回数も増悪発現の予測因子の一つであることが示されていること等を踏まえると、SABA の使用回数に減少が認められることの臨床的意義は高いと考えられ、本剤 9 µg 群において 4.5 µg 群に比べ SABA の使用回数の更なる減少が認められたことは、本剤 9 µg の方がより臨床的に意義のある効果を有することを示唆するものと考えられる。なお、社外の医学専門家からも、COPD の治療において最重要課題である増悪の抑制に関連する SABA の使用回数について減少が認められることは臨床的意義が高く、本試験で認められた SABA の使用回数の群間差より、本剤 9 µg の方が 4.5 µg 群に比べ臨床的観点から優位性があると考えられることは妥当であるとの見解を得ている。

また、COPD 特異的な健康関連 QOL 評価指標である SGRQ 総スコアにおいても、表 11 に示すとおり、本剤 9 µg 群は本剤 4.5 µg 群と比較して改善傾向が認められた。

SGRQ 総スコアは 4 ポイントの変化が臨床的に意味のある最小有意差 (Minimum Important Difference) とされており (Jones PW. *Eur Respir J.* 19: 398-404, 2002)、プラセボ群と比較して本剤 9 µg 群では 4 ポイント以上の減少が認められたのに対し、本剤 4.5 µg 群では 4 ポイントの差に達しておらず (表 11)、SGRQ 総スコアの改善率 (4 ポイント以上の減少が認められた患者の割合) も、本剤 4.5 µg 群の 50.2% (102/203 例) に対し、本剤 9 µg 群では 59.2% (113/191 例) と数値的に高かった。さらに、SGRQ 総スコアの改善率は、日本人集団では本剤 4.5 µg 群 52.8% (56/106 例)、本剤 9 µg 群 58.5% (62/106 例)、外国人集団では本剤 4.5 µg 群 47.4% (46/97 例)、本剤 9 µg 群 60.0% (51/85 例) であり、いずれの集団においても本剤 9 µg 群では本剤 4.5 µg 群と比較して数値的に高い傾向がみられたことから、SGRQ の評価においても、本剤 4.5 µg に比べ 9 µg の方がより臨床的に意義のある効果を有することが示唆されたと考える。

表 11 投与期間のうち最終観測時点の SGRQ 総スコア (FAS)

	プラセボ群	本剤 4.5 µg 群	本剤 9 µg 群
ベースライン*	44.90±16.04	43.41±16.12	44.01±17.30
最終観測時点*	42.94±17.81	38.19± 18.76	38.20±19.26
ベースラインからの変化量*	-2.02±12.98	-5.46±12.12	-6.38±10.77
プラセボ群との差 [95%信頼区間]**	-	-3.741 [-6.036, -1.445]	-4.448 [-6.777, -2.118]
p 値**	-	0.0014	0.0002
本剤 4.5 µg 群との差 [95%信頼区間]**	-	-	-0.707 [-3.048, 1.633]
p 値**	-	-	0.5531

*: 平均値±標準偏差

** : 国及び治療を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (加法モデル)

機構は、以下のように考える。

SABA の使用回数及び SGRQ 総スコアについては、独立した評価項目として十分に確立しているとは言えないと考えるものの、特に SABA の使用回数については、COPD の有効性評価項目として、現時点で最も臨床的意義が高いと考えられる COPD の増悪との関連が示唆される指標であることを踏まえると、国際共同第Ⅲ相試験 (D5122C00001) において、本剤 9 µg 群で 4.5 µg 群に比べ SABA 使用回数の有意な減少を示した点については一定の意義があるのではないかと考える。また、SABA の使用回数及び SGRQ 総スコアともに、日本人集団及び外国人集団で同様の用量反応性がみられていることから、9 µg 群の優位性に一定の頑健性は認められると考えられる。以上の点、並びに、国内外

の COPD 治療ガイドライン (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011、COPD 診断と治療のためのガイドライン 第 3 版 2009 年) において、COPD の安定期の管理には、呼吸機能だけでなく、臨床症状の程度も加味し、重症度を総合的に判断した上で、治療法を選択すべきとされていることを踏まえると、主要評価項目である FEV₁ については本剤 4.5 µg 群と 9 µg 群で同程度であったものの、これらの副次評価項目の結果も勘案した総合的な評価として、本剤 4.5 µg 群と比べ 9 µg 群の優位性が示唆されたとする申請者の回答は了承し得ると考える。また、国内長期投与試験 (D5122C00002) において忍容性に問題のある被験者に対しては 9 µg から 4.5 µg に減量可能とされていたが、実際に減量した被験者はおらず、日本人 COPD 患者における本剤 9 µg 1 日 2 回の忍容性は比較的良好であると考えられること、さらに、海外では本剤は COPD に対して 9 µg 1 日 2 回の用量で広く使用されており、これまでに安全性上の大きな問題は示唆されていないことも踏まえれば、本剤 9 µg 1 日 2 回を臨床用量とすることに大きな問題はないものとする。

なお、以上の機構の判断の妥当性については、専門協議において確認することとしたい。

(3) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、既存の LABA であるサルメテロール及びインダカテロール、並びに長期間作用性吸入コリン薬 (LAMA) であるチオトロピウムとの使い分けの観点から、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、COPD 治療薬の中心は気管支拡張薬であり、SABA、LABA、LAMA が主に使用されているが、まず、症状緩和を目的に SABA の頓用が行われ、その後、SABA の頓用でも COPD 症状が適切に管理されない患者には LABA 及び LAMA の各単剤投与あるいは両剤の併用投与による定期的治療が推奨されることを説明した上で、本剤は、その速やかな作用発現により症状緩和の点でサルメテロールに比べて臨床的な利点があること、また海外での広範な使用経験から、最近承認されたインダカテロールに比べてより確立された安全性プロファイルを有すること、さらに、ホルモテロールとチオトロピウムを併用した試験の結果、両剤は相補的な気管支拡張作用を有することが示されている (Cazzola et al. *Eur Resp J.* 31: 416-468, 2004、Van Noord et al. *Eur Resp J.* 26: 214-222, 2005) こと等を踏まえると、本剤は、SABA の頓用で COPD 症状が適切に管理されていない患者に対しては、サルメテロール、インダカテロール及びチオトロピウムの代替薬として、また、本剤又はチオトロピウムの単剤による定期的治療で COPD 症状が適切に管理されていない患者においては、チオトロピウムと併用して用いることが可能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れば、本剤を他の LABA と同様の位置付けとみなすことに特段の問題はないと考える。ただし、既存の LABA との比較については本邦では検討されておらず、海外においても長期投与による比較はなされていないことから、今後、本邦における有効性及び安全性データを十分に集積した上で、各剤の特性及び使い分け等についてさらに明らかにしていく必要があると考える。

(4) 安全性について

1) 外国人と日本人の安全性プロファイルについて

機構は、国際共同第Ⅲ相試験において、外国人と日本人の安全性プロファイルについて差異が認められた理由について説明するよう求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）で認められた日本人及び外国人の集団別有害事象の概略は表 12 のとおりであり、全有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれも外国人集団と比較して日本人集団で高く、個々の有害事象では、鼻咽頭炎、気管支炎及び肺炎の発現率が日本人集団で外国人集団と比較してわずかに高かったが、いずれの事象も、本剤群のみならずプラセボ群においても日本人集団の方が外国人集団と比較して発現率が高い傾向がみられたことを説明した。

表 12 国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）で認められた有害事象の発現状況

	プラセボ群			本剤4.5 µg群			本剤9 µg群		
	日本人 (n=110)	外国人 (n=98)	計 (n=208)	日本人 (n=106)	外国人 (n=100)	計 (n=206)	日本人 (n=108)	外国人 (n=91)	計 (n=199)
全有害事象	45 (40.9)	24 (24.5)	69 (33.2)	42 (39.6)	27 (27.0)	69 (33.5)	43 (39.8)	20 (22.0)	63 (31.7)
死亡	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	3 (2.7)	1 (1.0)	4 (1.9)	4 (3.8)	0	4 (1.9)	5 (4.6)	2 (2.2)	7 (3.5)
投与中止に至った有害事象	10 (9.1)	1 (1.0)	11 (5.3)	4 (3.8)	3 (3.0)	7 (3.4)	9 (8.3)	0	9 (4.5)
因果関係の否定できない事象	1 (0.9)	6 (6.1)	7 (3.4)	2 (1.9)	4 (4.0)	6 (2.9)	4 (3.7)	3 (3.3)	7 (3.5)

例数 (%)

その上で、65 歳以上の高齢者の割合は、日本人集団で 77.2% (250/324 例)、外国人集団で 44.3% (128/289 例) と、日本人で高齢者の割合が高く、年齢が高い方が自然老化過程として健康問題を訴えることがより多いと予想されること、喫煙量は、日本人集団で 56.2±27.5 pack year、外国人集団で 36.1±16.0 pack year と、日本人集団で多く、喫煙が心臓や肺に影響を与える多くの疾患や癌などのリスクファクターと考えられること、また、既往歴及び合併症の報告率も、日本人集団でそれぞれ 54.0% (175/324 例) 及び 82.4% (267/324 例)、外国人集団でそれぞれ 24.2% (70/289 例) 及び 76.1% (220/289 例) と、日本人集団で高かったことから、このような日本人集団と外国人集団の患者背景の差異が有害事象の発現率に影響を及ぼした可能性が考えられる旨を説明した。

機構は、以上の説明を了承し、日本人集団と外国人集団で安全性プロファイルが大きく異なる傾向は示唆されていないと考えるものの、日本人 COPD 患者は高齢者や既往歴・合併症を有する患者が多く、相対的に有害事象の発現リスクが高いと考えられることから、本剤の日本人 COPD 患者への投与時には安全性により留意が必要と考える。

2) 年齢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、65 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、国内長期投与試験（D5122C00002）において、全有害事象、重篤な有害事象（死亡を含

む)、中止に至った有害事象、 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、心臓に関連した有害事象、重篤な心血管系有害事象及び COPD に関連した有害事象について、年齢別に層別集計したところ、表 13 のとおり、年齢により発現頻度が顕著に異なるような傾向は認められなかったと説明した。また、6 ヶ月以上の海外の無作為化二重盲検プラセボ対照長期臨床試験¹³(D5899C00001、D5899C00002、SD-039-0629、SD-039-0670、SD-037-0709) の併合解析(以下、海外併合データ)に基づいた集計においても表 13 のとおり同様の傾向であったことを説明した。

表 13 国内長期投与試験 (D5122C00002) 及び 6 ヶ月以上の長期海外臨床試験における年齢別有害事象発現率

	年齢	国内長期投与試験		6 ヶ月以上の長期海外臨床試験	
		本剤 9 μ g 群	標準治療群	本剤群	プラセボ群
全有害事象	65 歳未満	76.2 (16/21)	78.6 (22/28)	51.9 (485/934)	52.1 (407/781)
	65~70 歳未満	78.6 (22/28)	65.4 (17/26)	60.3 (179/297)	59.3 (166/280)
	70~75 歳未満	77.8 (28/36)	84.0 (21/25)	64.7 (176/272)	58.1 (132/227)
	75~80 歳未満	78.3 (18/23)	77.8 (28/36)	60.7 (85/140)	64.6 (84/130)
	80 歳以上	94.1 (16/17)	72.7 (8/11)	59.4 (19/32)	56.1 (23/41)
重篤な有害事象 (死亡を含む)	65 歳未満	4.8 (1/21)	3.6 (1/28)	13.7 (128/934)	10.5 (82/781)
	65~70 歳未満	14.3 (4/28)	11.5 (3/26)	16.5 (49/297)	19.6 (55/280)
	70~75 歳未満	13.9 (5/36)	0 (0/25)	20.6 (56/272)	15.4 (35/227)
	75~80 歳未満	8.7 (2/23)	22.2 (8/36)	21.4 (30/140)	20.0 (26/130)
	80 歳以上	35.3 (6/17)	36.4 (4/11)	15.6 (5/32)	26.8 (11/41)
試験中止に至った 有害事象*	65 歳未満	4.8 (1/21)	14.3 (4/28)	11.5 (107/934)	12.2 (95/781)
	65~70 歳未満	7.1 (2/28)	3.8 (1/26)	17.5 (52/297)	20.0 (56/280)
	70~75 歳未満	8.3 (3/36)	0 (0/25)	17.6 (48/272)	18.5 (42/227)
	75~80 歳未満	4.3 (1/23)	5.6 (2/36)	21.4 (30/140)	23.1 (30/130)
	80 歳以上	11.8 (2/17)	9.1 (1/11)	12.5 (4/32)	26.8 (11/41)
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	65 歳未満	0 (0/21)	3.6 (1/28)	6.9 (64/934)	6.1 (48/781)
	65~70 歳未満	10.7 (3/28)	3.8 (1/26)	6.1 (18/297)	5.4 (15/280)
	70~75 歳未満	8.3 (3/36)	8.0 (2/25)	5.9 (16/272)	5.7 (13/227)
	75~80 歳未満	4.3 (1/23)	8.3 (3/36)	6.4 (9/140)	4.6 (6/130)
	80 歳以上	17.6 (3/17)	9.1 (1/11)	0 (0/32)	7.3 (3/41)
心臓に関連した有 害事象、重篤な心 血管系有害事象	65 歳未満	9.5 (2/21)	17.9 (5/28)	4.8 (45/934)	3.6 (28/781)
	65~70 歳未満	7.1 (2/28)	0 (0/26)	6.4 (19/297)	6.1 (17/280)
	70~75 歳未満	5.6 (2/36)	12.0 (3/25)	7.0 (19/272)	6.2 (14/227)
	75~80 歳未満	4.3 (1/23)	0 (0/36)	7.1 (10/140)	9.2 (12/130)
	80 歳以上	11.8 (2/17)	0 (0/11)	6.3 (2/32)	4.9 (2/41)
COPD に関連した 有害事象	65 歳未満	9.5 (2/21)	17.9 (5/28)	19.2 (179/934)	19.1 (149/781)
	65~70 歳未満	10.7 (3/28)	11.5 (3/26)	20.5 (61/297)	29.6 (83/280)
	70~75 歳未満	8.3 (3/36)	8.0 (2/25)	23.2 (63/272)	26.9 (61/227)
	75~80 歳未満	17.4 (4/23)	11.1 (4/36)	27.1 (38/140)	26.9 (35/130)
	80 歳以上	11.8 (2/17)	18.2 (2/11)	21.9 (7/32)	36.6 (15/41)

% (発現例数/評価例数)

*: 長期海外臨床試験のうち、SD-039-0629、SD-039-0670 試験は投与中止に至った有害事象

また、申請者は、2011 年 10 月 31 日までに報告された海外市販後使用経験(推定 17 億治療日、COPD の成人患者の他、気管支喘息の成人及び小児患者を含む)に基づいた年齢別の集計では、主な器官別大分類(SOC)別の副作用報告件数の全報告に占める割合は表 14 のとおりであり、65 歳未満と 65 歳以上で大きな違いはなかったこと、また、主にみられた副作用は、65 歳未満、65 歳以上ともに振戦(65 歳未満 54 件、65 歳以上 15 件)、頭痛(65 歳未満 41 件、65 歳以上 19 件)、筋痙縮(65 歳未満 37 件、65 歳以上 18 件)、動悸(65 歳未満 31 件、65 歳以上 14 件)等であったことから、高齢者と非高齢者の比較において大きな不均衡は認められず、報告された事象のプロファイルは類似していると

¹³ いずれもレスキュー薬として SABA が用いられている。

考えられる旨を説明した。

表 14 市販後使用経験における器官別大分類別の副作用報告件数の割合

器官別大分類	全年齢 (n=1478)	65 歳以上 (n=343)	65 歳未満 (n=751)
神経系障害	18.3 (270)	19.8 (68)	19.0 (143)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14.7 (218)	17.8 (61)	12.1 (91)
一般・全身障害および投与部位の状態	10.5 (155)	7.0 (24)	9.3 (70)
皮膚および皮下組織障害	10.3 (152)	11.7 (40)	10.5 (79)
心臓障害	8.8 (130)	9.0 (31)	9.1 (68)
筋骨格系および結合組織障害	8.2 (121)	7.6 (26)	10.0 (75)
胃腸障害	7.8 (115)	7.6 (26)	7.2 (54)
精神障害	7.4 (110)	5.2 (18)	9.2 (69)
臨床検査	3.1 (46)	2.9 (10)	2.9 (22)
傷害、中毒および処置合併症	2.1 (31)	2.0 (7)	1.7 (13)
眼障害	1.8(26)	2.9 (10)	1.2 (9)

% (件数)

機構は、現時点では、高齢患者における安全性に特段の問題は示唆されていないと考えるが、COPD 患者は高齢者が多く、前述のとおり、特に本邦では高齢者の割合が高いこと、また、本剤の臨床試験において、日本人の高齢患者における検討は限られていることから、高齢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情報収集する必要があると考える。

3) 長期投与時の安全性について

機構は、海外における本剤の長期投与試験成績等に基づき、 β 刺激作用に関連する有害事象（特に重篤な心血管系有害事象）の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、海外併合データ¹⁴に基づき、 β_2 刺激作用に関連すると考えられる有害事象を検討した結果は表 15 のとおりであり、有害事象の種類及び発現率は本剤群及びプラセボ群で同様であったことを説明した。

表 15 6 ヶ月以上の長期海外臨床試験における β_2 刺激作用に関連すると考えられる有害事象

基本語	本剤群 (n=1675)	プラセボ群 (n=1459)
不安	14 (1)	10 (1)
びくびく感	1 (<0.5)	0
神経過敏	3 (<0.5)	3 (<0.5)
血中ブドウ糖増加	7 (<0.5)	3 (<0.5)
高血糖	6 (<0.5)	3 (<0.5)
頭痛	34 (2)	30 (2)
筋痙縮	16 (1)	11 (1)
動悸	6 (<0.5)	8 (1)
低カリウム血症	3 (<0.5)	5 (<0.5)
不眠症	21 (1)	17 (1)
睡眠障害	2 (<0.5)	1 (<0.5)
頻脈	6 (<0.5)	3 (<0.5)
振戦	1 (<0.5)	2 (<0.5)

例数 (%)

¹⁴ いずれもレスキュー薬として SABA が用いられている。

同様に、重篤な心血管系有害事象を検討した結果は表 16 のとおりであり、重篤な心血管系有害事象の種類及び発現率は本剤群及びプラセボ群で同様であり、いずれの群でも虚血性心疾患など COPD 患者でよくみられる心血管系の合併疾患が認められたことを説明した。

表 16 6 ヶ月以上の長期海外臨床試験における重篤な心血管系有害事象の基本語別集計

基本語	本剤群 (n=1675)	プラセボ群 (n=1459)
狭心症	6 (<0.5)	2 (<0.5)
心房細動	6 (<0.5)	5 (<0.5)
心不全	6 (<0.5)	4 (<0.5)
心筋梗塞	4 (<0.5)	4 (<0.5)
冠動脈疾患	3 (<0.5)	2 (<0.5)
急性心筋梗塞	2 (<0.5)	0
肺性心	2 (<0.5)	2 (<0.5)
急性冠動脈症候群	1 (<0.5)	1 (<0.5)
不安定狭心症	1 (<0.5)	0
不整脈	1 (<0.5)	0
冠動脈硬化症	1 (<0.5)	0
第二度房室ブロック	1 (<0.5)	0
心停止	1 (<0.5)	3 (<0.5)
うっ血性心不全	1 (<0.5)	1 (<0.5)
心肺停止	1 (<0.5)	0
伝導障害	1 (<0.5)	0
心筋虚血	1 (<0.5)	1 (<0.5)
動悸	1 (<0.5)	0
洞不全症候群	1 (<0.5)	0
心室細動	1 (<0.5)	0
心房頻脈	0	1 (<0.5)
冠動脈不全	0	1 (<0.5)
無症候性心筋梗塞	0	1 (<0.5)
頻脈性不整脈	0	1 (<0.5)
心室性期外収縮	0	1 (<0.5)
心室性頻脈	0	1 (<0.5)

例数 (%)

さらに機構は、海外における本剤の長期投与試験成績等に基づき、COPD に関連する入院、COPD 関連死、COPD 増悪等の発現状況を説明した上で、喘息患者への LABA 単剤投与で懸念されている喘息関連死等と同様のリスクが、COPD 患者においても高まる可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

COPD 患者を対象に LABA、ICS/LABA 併用又は LAMA を投与した 6 ヶ月以上の長期投与試験のメタ解析では、LABA 及び LAMA 単剤による全死因死亡率はプラセボ群と比較して影響は認められず、また、LABA/ICS の配合剤による全死因死亡率はプラセボ群と比較して約 20%低下したことが報告されている (Kliber A et al. *Respiratory Research*. 11: 56, 2010)。

また、COPD 患者を対象とした本剤の 6 ヶ月以上の海外併合データに基づき、全死因死亡率、COPD 関連死、COPD 関連の重篤な有害事象、COPD 増悪を検討したところ、表 17 のとおり、いずれの評価項目においても本剤群とプラセボ群間で有意差は認められず、Kliber らの報告と一致していた。一方、数値的には、プラセボ群に対し本剤群で全死因死亡及び COPD 関連死の件数にわずかな増加が認められたが、海外併合データ及び海外併合データから SD-039-0670 試験を除いたデータセットで比較した場合には、表 18 のとおり、プラセボ群に対するリスク比の増加は認められなかったことから、

SD-039-0670 試験の本剤群でプラセボ群に比べ死亡件数が高かったことが原因と考えられた。

表 17 安全性評価項目について併合解析した結果

		例数	曝露量 (治療年)	発現件数	発現率 (%)	1000 治療年当たりの 発現件数
全死因死亡	本剤群	1675	1051	34	2.0	32.4
	プラセボ群	1459	897	24	1.6	26.8
COPD 関連死	本剤群	1675	1051	13	0.8	12.4
	プラセボ群	1459	897	9	0.6	10.0
COPD 関連の重 篤な有害事象	本剤群	1675	1051	138	8.2	131
	プラセボ群	1459	897	114	7.8	127
COPD 増悪	本剤群	1675	1051	568	33.9	540
	プラセボ群	1459	897	551	37.8	614

COPD 関連事象：急性呼吸不全、気管支炎、慢性気管支炎、心肺不全、心肺停止、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、呼吸不全と報告された全ての事象と定義した (Sears et al. *Eur Respir J.* 33: 21-32, 2009)。

表 18 安全性評価項目について本剤群とプラセボ群を比較したときの Mantel-Haenzel 法によるリスク比

	SD-039-0670 試験を含む全 5 試験		SD-039-0670 試験を除く 4 試験	
	RR [95%信頼区間]	p 値	RR [95%信頼区間]	p 値
全死因死亡	1.31 [0.77, 2.21]	0.31	0.93 [0.49, 1.77]	0.83
COPD 関連死	1.38 [0.60, 3.18]	0.46	0.39 [0.10, 1.50]	0.17
COPD 関連の重篤な有害事象	1.14 [0.89, 1.46]	0.31	1.05 [0.77, 1.44]	0.74
COPD 増悪	0.93 [0.82, 1.04]	0.20	0.87 [0.76, 1.00]	0.049

なお、SD-039-0670 試験では他の試験と比べ患者背景に大きな相違はなく、試験デザインについては、本試験では、被験者の状態を安定させるために、組入れ後 2 週間の観察期間中、プレドニゾロン 30 mg 1 日 1 回投与、本剤 9 µg 1 日 2 回投与及びテルブタリン 0.5 mg の要時投与を行っており、増悪を有さない COPD 患者における通常治療とは異なる治療を行っているのに対して、他試験の観察期間では経口ステロイド投与は行っていないという差異はあるものの、当該差異が、SD-039-0670 試験の本剤群における死亡件数の増加に及ぼした影響については不明であり、個々の死因に関する検討においても、群間差の明らかな原因は認められなかった。

以上より、本剤の長期投与試験に基づく解析結果及び Kliber らの報告を踏まえれば、COPD 患者に対する本剤の投与により、COPD に関連する入院、COPD 関連死、COPD 増悪等の発現リスクが高まる可能性は低いと考える。

機構は、現時点までの情報からは、本剤投与により β 刺激薬の薬理作用に関連する有害事象、重篤な心血管系有害事象及び COPD 関連死等の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、本剤の薬理作用を踏まえると、本剤投与による β 刺激作用に関連する事象についての潜在的リスクは否定できないと考えること、また、LABA による COPD 関連死等の発現リスクについても現時点での結論付けは困難と考えることから、LABA 各剤、更に LABA 全体としての当該リスクとの関連については、今後十分にデータを集積した上での検討課題であると考えられる。本剤の製造販売後調査の中でも、上記の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。

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、治験依頼者と臨床検査業務の委託先との契約において、契約書の記載内容に係る不備が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、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（5.3.5.1.2）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及び治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与及び併用制限薬に係る規定の不遵守）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、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、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。安全性については、現時点で特に大きな問題は認められないと考えるが、 β 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象、重篤な心血管系有害事象等の発現リスクについては、製造販売後調査において、引き続き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 24 年 5 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オーキシス 9 µg タービュヘイラー28 吸入、同 60 吸入
[一 般 名]	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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対策を行った。

(1) 製造販売後調査等について

機構は、β 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象等の発現状況について年齢等との関連も含めて検討が可能であり、さらに、重篤な心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、β 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、筋痙縮等）及び重篤な心血管系有害事象を重点調査項目とし、観察期間を 12 週間とする使用成績調査を実施し、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、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、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。本申請の再審査期間は 4 年、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吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 μg）を1日2回吸入投与する。