

## 審査報告書

平成 24 年 7 月 10 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 11 月 30 日                                                                 |
| 〔剤形・含量〕   | 1 回吸入量中にブデソニド 160 $\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 $\mu\text{g}$ 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                                                      |
| 〔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 7 月 10 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 11 月 30 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、 $\beta_2$  刺激薬及び吸入ステロイド剤のクラスエフェクトと考えられる有害事象、肺炎等の発現状況については、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] 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)  
慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)  
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 気管支喘息  
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  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5  $\mu$ g)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  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36  $\mu$ g)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  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54  $\mu$ g)まで増量可能である。  
2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解  
通常、成人には、1 回 2 吸入(ブデソニドとして 320  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9  $\mu$ g)を 1 日 2 回吸入投与する。

(下線部追加\*)

---

\* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 24 年 6 月 22 日）に伴い、変更・追記された。

## 審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 12 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 〔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 11 月 30 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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)<br><u>慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 <math>\beta_2</math> 刺激剤の併用が必要な場合)</u><br>(下線部追加) |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 〔申請時用法・用量〕 | <u>1. 気管支喘息</u><br>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。<br><u>2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解</u><br><u>通常、成人には、1 回 2 吸入(ブデソニドとして 320 µg、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。</u><br>(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、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」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、有効成分としてステロイド薬であるブデソニド及び長時間作動型  $\beta_2$  刺激薬(LABA)であるホルモテロールフマル酸塩水和物(以下、「FOR」)を配合した定量式吸入用散剤である。

本邦において、ST は、ST 160/4.5 µg 製剤(ブデソニド、FOR としてそれぞれ 160 µg、4.5 µg を放出する。以下、「本剤」)が、気管支喘息に係る効能・効果で 2009 年 10 月に承認されている。ブデソニド単剤としては、ブデソニドの吸入製剤であるパルミコートタービューヘイラーが気管支喘息に係る

効能・効果で 1999 年に承認されている。FOR 単剤としては、山之内製薬（現アステラス製薬）により開発された経口製剤（「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 年から市販されており、吸入製剤が慢性閉塞性肺疾患（COPD）に係る効能・効果で 2011 年 8 月に申請され、現在審査中である<sup>1</sup>。

今般の申請は、COPD の効能追加に係るものである。COPD の治療に用いられる主要な薬物は気管支拡張薬であり、短時間作動型  $\beta_2$  刺激薬（SABA）、LABA、長時間作動型抗コリン薬（LAMA）が使用されている。これらの気管支拡張薬は患者の重症度に応じて段階的に用いられており、まずは SABA の要時吸入より開始され、SABA の要時吸入で症状の管理が不十分な患者では、LAMA 又は／及び LABA の定期使用が推奨されている。さらに、これらの治療でも増悪を繰り返す患者には、急性増悪予防を目的として長時間作動性気管支拡張薬に加えて吸入ステロイド（ICS）の追加を考慮することが推奨されている（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 2009 年度版、以下、「JRS 2009」）。ICS/LABA 配合剤は、定期使用を要する COPD 患者においては利便性が高く、コンプライアンスやアドヒアランスを高める可能性があることとされていること（JRS 2009）、一方、COPD を効能・効果として本邦で市販されている ICS/LABA 配合剤は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配合剤（以下、「サルメテロール/フルチカゾン配合剤」）のみであることから、COPD 治療に新たな選択肢を提供することを目的として、COPD に対する本剤の開発が行われた。

海外において、ST は、2000 年 8 月にスウェーデンにて気管支喘息に係る効能・効果で初めて承認され、その後、2003 年 2 月に EU にて COPD に係る効能・効果で承認されており、2012 年 4 月現在、気管支喘息及び COPD 治療薬として、欧州等 117 カ国で承認されている<sup>2</sup>。また、ブデソニド及び FOR の加圧式定量噴霧吸入製剤（pMDI）も、本剤と同様に気管支喘息及び COPD 治療薬として、2012 年 4 月現在、米国等 26 カ国で承認されている<sup>3</sup>。

本邦における COPD に対する本剤の臨床開発は 20 年より開始され、今般、国内外臨床試験、日本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、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 非臨床に関する資料

本申請は新効能を追加するものではあるが、本剤の薬理作用については、気管支喘息の効能取得時に検討されており、COPD においても同様の作用機序に基づくことから、新たな薬理試験成績は提出されていない。

## 3. 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>

本申請に係る臨床データパッケージには、申請製剤である ST 160/4.5 µg 製剤とは異なる ST 320/9 µg

<sup>1</sup> 平成 24 年 6 月 29 日に製造販売承認された。

<sup>2</sup> 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が、このうち COPD 治療薬としては 160/4.5 µg 製剤又は 320/9 µg 製剤を使用することとされている。

<sup>3</sup> 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 の 2 つの配合比の pMDI 製剤が製造販売されているが、このうち COPD 治療薬としては 160/4.5 µg 製剤を使用することとされている。

製剤及び pMDI 160/4.5 µg 製剤を用いた海外臨床試験成績が含まれていることから、生物薬剤学試験に関する資料として、本剤及び ST 320/9 µg の生物学的同等性試験 (D5890C00012<5.3.1.2.1>) 並びに本剤、ST 320/9 µg 及び pMDI 160/4.5 µg の相対的バイオアベイラビリティ試験 (SD-039-0730<5.3.1.2.2>) の成績が提出された。血漿中ブデソニド及び FOR 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) を用いて測定された (定量限界：血漿中ブデソニド濃度<0.010 nmol/L>、血漿中 FOR 濃度<5 pmol/L>)。

#### (1) 本剤及び ST 320/9 µg の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1 : D5890C00012 試験<20 年 月>)

外国人健康成人 (男性 22 例、女性 24 例) を対象とした非盲検無作為化 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、本剤 8 吸入又は ST 320/9 µg 4 吸入を単回投与したとき (総投与量 1280/36 µg) の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  を比較することにより、両製剤の生物学的同等性が検討された。ブデソニド及び FOR の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 外国人健康成人に本剤又は ST 320/9 µg を用いて 1280/36 µg を単回吸入投与したときのブデソニド及び FOR の薬物動態パラメータ

|       |                             | 本剤 8 吸入              | ST 320/9 µg 4 吸入     |
|-------|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| ブデソニド | $C_{\max}$ (nmol/L)         | 8.34 [7.98, 8.70]    | 7.43 [7.11, 7.75]    |
|       | $t_{\max}$ (min)            | 15 (9-41)            | 19 (9-40)            |
|       | $AUC_{0-t}$ (nmol·h/L)      | 20.28 [19.77, 20.81] | 19.96 [19.45, 20.48] |
|       | $AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L) | 21.47 [20.92, 22.03] | 21.11 [20.57, 21.67] |
|       | $t_{1/2}$ (h)               | 3.15 [2.94, 3.38]    | 3.21 [3.00, 3.45]    |
|       | MRT (h)                     | 3.59 [3.47, 3.72]    | 3.60 [3.47, 3.72]    |
| FOR   | $C_{\max}$ (pmol/L)         | 173 [168, 179]       | 174 [168, 180]       |
|       | $t_{\max}$ (min)            | 10 (9-14)            | 10 (9-13)            |
|       | $AUC_{0-t}$ (pmol·h/L)      | 456 [443, 470]       | 452 [440, 466]       |
|       | $AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L) | 607 [585, 629]       | 609 [588, 632]       |
|       | $t_{1/2}$ (h)               | 6.01 [5.69, 6.34]    | 6.18 [5.86, 6.53]    |
|       | MRT (h)                     | 8.47 [8.07, 8.88]    | 8.67 [8.26, 9.08]    |

各群 46 例。幾何平均値 [90%信頼区間]、ただし MRT は算術平均値、 $t_{\max}$  は中央値 (範囲)。 $C_{\max}$  : 最高血漿中濃度、 $t_{\max}$  : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$  : 消失半減期、MRT : 平均滞留時間

本剤 8 吸入に対する ST 320/9 µg 4 吸入の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、ブデソニドについてはそれぞれ 0.89 [0.84, 0.95] 及び 0.98 [0.95, 1.02]、FOR についてはそれぞれ 1.00 [0.96, 1.05] 及び 1.00 [0.95, 1.06] であり、90%信頼区間が 0.80~1.25 に含まれたことから、両製剤に含まれるブデソニド及び FOR は生物学的に同等であることが示された。

総投与症例 46 例全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象<sup>4</sup>は、本剤 8 吸入期 30.4% (14/46 例)、ST 320/9 µg 4 吸入期 26.1% (12/46 例) に認められ、主な事象は、振戦 (本剤 8 吸入期 19.6%<9/46 例>、ST 320/9 µg 4 吸入期 17.4%<8/46 例>)、動悸 (本剤 8 吸入期 6.5%<3/46 例>、ST 320/9 µg 4 吸入期 6.5%<3/46 例>) 等であった。死亡例、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。

#### (2) 本剤を対照とした pMDI 160/4.5 µg 及び ST 320/9 µg の相対的バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.2.2 : SD-039-0730 試験<20 年 月>)

外国人健康成人 (男女各 14 例) を対象とした非盲検無作為化 3 剤 3 期クロスオーバー試験におい

<sup>4</sup> 有害事象について治験薬との因果関係の評価を行っていない。

て、本剤 8 吸入、pMDI 160/4.5 µg 8 噴霧又は ST 320/9 µg 4 吸入を単回投与したとき（総投与量 1280/36 µg）の薬物動態が比較検討された。ブデソニド及び FOR の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 外国人健康成人に本剤、pMDI 160/4.5 µg 又は ST 320/9 µg を用いて 1280/36 µg を単回吸入投与したときの  
ブデソニド及び FOR の薬物動態パラメータ

|       |                               | 本剤 8 吸入              | pMDI 160/4.5 µg 8 噴霧 | ST 320/9 µg 4 吸入     |
|-------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ブデソニド | C <sub>max</sub> (nmol/L)     | 5.48 [4.85, 6.21]    | 4.28 [3.79, 4.85]    | 5.11 [4.52, 5.79]    |
|       | t <sub>max</sub> (min)        | 10 (6-39)            | 15 (9-40)            | 12 (5-39)            |
|       | AUC <sub>0-t</sub> (nmol·h/L) | 13.96 [12.69, 15.35] | 12.51 [11.37, 13.76] | 14.07 [12.79, 15.48] |
|       | AUC <sub>0-∞</sub> (nmol·h/L) | 15.07 [13.71, 16.57] | 13.61 [12.38, 14.96] | 15.17 [13.80, 16.68] |
|       | t <sub>1/2</sub> (h)          | 3.55 [3.25, 3.87]    | 3.63 [3.33, 3.97]    | 3.54 [3.24, 3.86]    |
|       | MRT (h)                       | 4.13 [3.79, 4.48]    | 4.35 [4.00, 4.69]    | 4.08 [3.73, 4.42]    |
| FOR   | C <sub>max</sub> (pmol/L)     | 134 [118, 152]       | 186 [164, 212]       | 172 [151, 196]       |
|       | t <sub>max</sub> (min)        | 6 (4-11)             | 6 (5-11)             | 5 (4-10)             |
|       | AUC <sub>0-t</sub> (pmol·h/L) | 352 [316, 391]       | 430 [386, 478]       | 402 [361, 447]       |
|       | AUC <sub>0-∞</sub> (pmol·h/L) | 494 [441, 554]       | 574 [512, 644]       | 557 [497, 625]       |
|       | t <sub>1/2</sub> (h)          | 6.56 [5.73, 7.52]    | 5.99 [5.23, 6.86]    | 6.52 [5.69, 7.47]    |
|       | MRT (h)                       | 9.74 [8.14, 11.3]    | 8.93 [7.33, 10.5]    | 9.70 [8.10, 11.3]    |

各群 28 例。幾何平均値 [95%信頼区間]、MRT は算術平均値。t<sub>max</sub> は中央値（範囲）

本剤 8 吸入に対する pMDI 160/4.5 µg 8 噴霧の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、ブデソニドについてはそれぞれ 0.78 [0.67, 0.90] 及び 0.90 [0.81, 1.01]、FOR についてはそれぞれ 1.39 [1.19, 1.62] 及び 1.16 [1.01, 1.33] であった。本剤 8 吸入に対する ST 320/9 µg 4 吸入の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、ブデソニドについてはそれぞれ 0.93 [0.81, 1.08] 及び 1.01 [0.90, 1.13]、FOR についてはそれぞれ 1.28 [1.10, 1.50] 及び 1.13 [0.99, 1.29] であった。

総投与症例 28 例全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象<sup>5</sup>（臨床検査値異常を含む。）は、本剤 8 吸入期 67.9%（19/28 例）、pMDI 8 噴霧期 71.4%（20/28 例）、ST 320/9 µg 4 吸入期 67.9%（19/28 例）に認められ、主な事象は、振戦（本剤 8 吸入期 21.4%<6/28 例>、pMDI 8 噴霧期 35.7%<10/28 例>、ST 320/9 µg 4 吸入期 28.6%<8/28 例>）、動悸（本剤 8 吸入期 7.1%<2/28 例>、pMDI 8 噴霧期 21.4%<6/28 例>、ST 320/9 µg 4 吸入期 21.4%<6/28 例>）等であった。死亡例、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。

## <審査の概略>

機構は、本剤と pMDI 160/4.5 µg 製剤について、SD-039-0730 試験の結果、ブデソニドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> については本剤に比べ pMDI 160/4.5 µg 製剤で低く、FOR の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> については本剤に比べ pMDI 160/4.5 µg 製剤で高い傾向が認められたが、D5890C00012 試験との試験間差を踏まえれば、製剤間の差は小さいと考えたことから、本申請の審査に当たり、ブデソニドの用法・用量設定の根拠とされている pMDI 160/4.5 µg 製剤を用いた海外臨床試験 2 試験（D5899C00001、D5899C00002）の成績を利用することは許容可能であると判断した。

## （ii）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>

主要な有効性及び安全性の評価資料として、本剤の有効性（FOR に対するブデソニドの上乗せ効果）及び安全性が検討された COPD 患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

<sup>5</sup> 有害事象について治験薬との因果関係の評価は実施されていない。

(D589DC00007<5.3.5.1.3>)、日本人 COPD 患者を対象とした本剤の国内長期投与試験 (D589DC00008<5.3.5.2.2>) の成績が提出された。また、本剤に配合される FOR の用量設定根拠として、日本人 COPD 患者を対象とした FOR の国内第Ⅱ相試験 (D5892C00001<5.3.5.1.1>)、国際共同第Ⅲ相試験 (D5122C00001<5.3.5.1.2>) 及び国内長期投与試験 (D5122C00002<5.3.5.2.1>) の成績、ブデソニドの用量設定根拠として、pMDI 製剤を用いた海外第Ⅲ相試験 (D5899C00001<5.3.5.1.6>、D5899C00002<5.3.5.1.7>) の成績が提出された。さらに、外国人 COPD 患者を対象に実施された本剤の海外第Ⅲ相試験 (SD-039-0629<5.3.5.1.4>、SD-039-0670<5.3.5.1.5>) 等の成績が提出された。その他、安全性の評価資料として、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (D5890C00012<5.3.1.2.1>) 及び相対的バイオアベイラビリティ試験 (SD-039-0730<5.3.1.2.2>) の成績が提出された(「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項に記載。)。なお、FOR の臨床試験成績については、FOR 吸入単剤の承認審査時に評価済みのため、本項では記載を省略した(ホルモテロール審査報告書参照)。

### (1) 日本人患者を対象とした試験

#### 1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : D589DC00007 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人及び外国人 COPD 患者<sup>6</sup> (目標症例数 1260 例<各群 630 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を FOR と比較検討するため、FOR を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、韓国、台湾、フィリピン、ベトナム、インド、ロシア、ポーランド及びウクライナの 9 ヶ国で実施された。

用法・用量は、2 週間の観察期間<sup>7</sup>後に、本剤又は FOR 4.5 µg を 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 1293 例 (本剤群 636 例、FOR 群 657 例) 全例が、FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤群 6.6% (42/636 例)、FOR 群 8.5% (56/657 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 3.3%<21/636 例>、FOR 群 4.3%<28/657 例>)、同意撤回 (本剤群 2.4%<15/636 例>、FOR 群 4.0%<26/657 例>) 等であった。

総投与症例 1293 例中 312 例 (本剤群 147 例、FOR 群 165 例) が日本人であった。日本人部分集団における試験中止例は、本剤群 12.9% (19/147 例)、FOR 群 17.6% (29/165 例) であり、中止理由は、有害事象 (本剤群 6.1%<9/147 例>、FOR 群 9.1%<15/165 例>)、同意撤回 (本剤群 6.1%<9/147 例>、FOR 群 7.3%<12/165 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比 (%) は表 3 のとおりであり、本剤群と FOR 群との対比較において、統計学的に有意であり、FOR に対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 4 のとおりであった。

<sup>6</sup> COPD 症状が 2 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 year 以上、(2) 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が正常予測値の 50%以下で、かつ、気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、(3) 観察期間前 1～12 ヶ月の間に経口又は非経口の全身性ステロイドによる治療又は入院を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上。

<sup>7</sup> 観察期間は全例に FOR 4.5 µg を 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与することと設定された。



表3 全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比 (FAS、OC\*)

|                  | 本剤群 |                |                       | FOR 群 |                |                       | 本剤群の FOR 群に対する比<br>[95%信頼区間]<br>p 値*** |
|------------------|-----|----------------|-----------------------|-------|----------------|-----------------------|----------------------------------------|
|                  | 例数  | 幾何平均値<br>(CV%) | 中央値<br>(範囲)           | 例数    | 幾何平均値<br>(CV%) | 中央値<br>(範囲)           |                                        |
| ベースライン (L)       | 635 | 0.971 (38.254) | 0.980<br>(0.33-2.53)  | 657   | 0.945 (37.963) | 0.950<br>(0.31-2.61)  |                                        |
| 全投与期間中の平均 (L) ** | 619 | 1.021 (41.361) | 1.033<br>(0.35-3.29)  | 635   | 0.968 (38.628) | 0.967<br>(0.32-2.58)  |                                        |
| ベースラインに対する比 (%)  | 618 | 104.6 (18.7)   | 102.6<br>(37.4-311.1) | 635   | 101.5 (16.6)   | 100.7<br>(35.1-218.5) | 1.032<br>[1.013, 1.052]<br>(p=0.0011)  |

\* : Observed case (欠測値を補完なし、解析に必要な測定値が得られた被験者が対象)

\*\* : 投与後 4、8 及び 12 週の投与前 FEV<sub>1</sub> の幾何平均値

\*\*\* : 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル (対数線形モデル)

表4 全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比 (日本人部分集団、OC)

|                 | 本剤群 |                   |                      | FOR 群 |                   |                      | 本剤群の FOR 群に対する比<br>[95%信頼区間] |
|-----------------|-----|-------------------|----------------------|-------|-------------------|----------------------|------------------------------|
|                 | 例数  | 幾何平均値<br>(CV%)    | 中央値<br>(範囲)          | 例数    | 幾何平均値<br>(CV%)    | 中央値<br>(範囲)          |                              |
| ベースライン (L)      | 146 | 0.890<br>(35.764) | 0.900<br>(0.40-2.04) | 165   | 0.881<br>(33.796) | 0.890<br>(0.35-2.13) |                              |
| 全投与期間中の平均 (L) * | 138 | 0.899<br>(38.136) | 0.892<br>(0.41-2.17) | 156   | 0.876<br>(34.139) | 0.882<br>(0.40-2.19) |                              |
| ベースラインに対する比 (%) | 137 | 100.7 (11.6)      | 99.5<br>(72.4-152.6) | 156   | 97.9 (12.2)       | 98.6<br>(69.1-162.3) | 1.029<br>[0.989, 1.071]      |

\* : 投与後 4、8 及び 12 週の投与前 FEV<sub>1</sub> の幾何平均値

有効性の副次評価項目である増悪<sup>8</sup>回数は表 5、初回の COPD 増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロットは図 1 のとおりであった。

表5 増悪回数に関する記述統計量

|                              |       | FAS            |                  | 日本人部分集団        |                  |
|------------------------------|-------|----------------|------------------|----------------|------------------|
|                              |       | 本剤群<br>(636 例) | FOR 群<br>(657 例) | 本剤群<br>(147 例) | FOR 群<br>(165 例) |
| 全身性ステロイドの使用<br>又は入院を必要であった症例 | 増悪例数  | 76 (11.9%)     | 111 (16.9%)      | 14 (9.5%)      | 39 (23.6%)       |
|                              | 総増悪件数 | 93             | 151              | 19             | 57               |
|                              | 総増悪日数 | 653            | 1098             | 59             | 330              |
| 入院が必要であった症例                  | 増悪例数  | 24 (3.8%)      | 30 (4.6%)        | 4 (2.7%)       | 11 (6.7%)        |
|                              | 総増悪件数 | 24             | 38               | 4              | 12               |
|                              | 総増悪日数 | 214            | 334              | 8              | 104              |
| 全身性ステロイドが<br>使用された症例         | 増悪例数  | 70 (11.0%)     | 109 (16.6%)      | 11 (7.5%)      | 39 (23.6%)       |
|                              | 総増悪件数 | 87             | 149              | 16             | 57               |
|                              | 総増悪日数 | 552            | 1002             | 52             | 308              |

<sup>8</sup> 気管支炎、咳嗽、粘液分泌過多、喀痰増加、呼吸困難及び喘鳴等の COPD 症状に対して、経口又は非経口の全身性ステロイド及び入院、又はそのどちらかを要する症状の悪化と定義された。

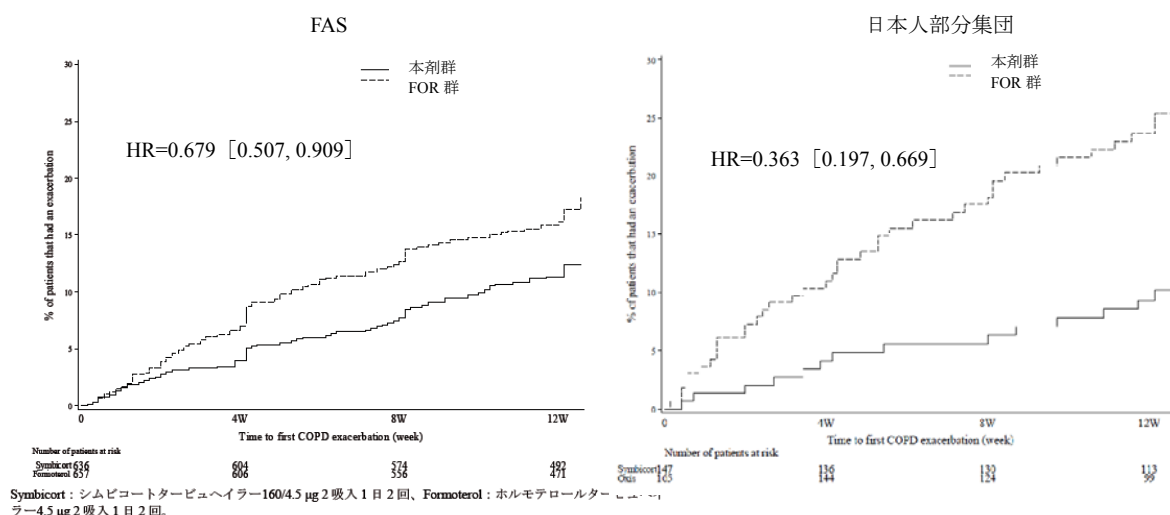


図1 初回のCOPD増悪をイベントとしたKaplan-Meierプロット（FAS、日本人部分集団）

安全性解析対象集団における有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、本剤群 30.3%（193/636 例）、FOR 群 32.6%（214/657 例）に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 基本語               | 本剤群<br>(636 例) | FOR 群<br>(657 例) |
|-------------------|----------------|------------------|
| 慢性閉塞性肺疾患          | 51 (8.0)       | 62 (9.4)         |
| 鼻咽頭炎              | 35 (5.5)       | 32 (4.9)         |
| 気管支炎              | 13 (2.0)       | 15 (2.3)         |
| 細菌性上気道感染          | 7 (1.1)        | 8 (1.2)          |
| 発声障害              | 11 (1.7)       | 2 (0.3)          |
| 高血圧               | 6 (0.9)        | 5 (0.8)          |
| 咽頭炎               | 4 (0.6)        | 6 (0.9)          |
| 発熱                | 5 (0.8)        | 5 (0.8)          |
| 肺炎                | 5 (0.8)        | 3 (0.5)          |
| ウイルス性上気道感染        | 3 (0.5)        | 5 (0.8)          |
| 便秘                | 2 (0.3)        | 6 (0.9)          |
| 下痢                | 4 (0.6)        | 4 (0.6)          |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 2 (0.3)        | 5 (0.8)          |
| 頭痛                | 1 (0.2)        | 6 (0.9)          |
| インフルエンザ           | 4 (0.6)        | 2 (0.3)          |
| 鼻漏                | 2 (0.3)        | 4 (0.6)          |
| 筋骨格系胸痛            | 2 (0.3)        | 4 (0.6)          |
| 細菌性肺炎             | 2 (0.3)        | 3 (0.5)          |
| 上室性期外収縮           | 2 (0.3)        | 3 (0.5)          |
| 尿中血陽性             | 3 (0.5)        | 2 (0.3)          |
| 不眠症               | 3 (0.5)        | 2 (0.3)          |
| 末梢性浮腫             | 0              | 4 (0.6)          |
| 筋痙攣               | 4 (0.6)        | 0                |
| 食道カンジダ症           | 3 (0.5)        | 0                |
| 上腹部痛              | 3 (0.5)        | 0                |
| 頻脈                | 0              | 3 (0.5)          |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、本剤群 50.3%（74/147 例）、FOR 群 59.4%（98/165 例）に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象（日本人部分集団）

| 基本語      | 本剤群<br>(147 例) | FOR 群<br>(165 例) |
|----------|----------------|------------------|
| 慢性閉塞性肺疾患 | 11 (7.5)       | 17 (10.3)        |
| 鼻咽頭炎     | 24 (16.3)      | 25 (15.2)        |
| 気管支炎     | 8 (5.4)        | 13 (7.9)         |
| 細菌性上気道感染 | 3 (2.0)        | 3 (1.8)          |
| 発声障害     | 11 (7.5)       | 1 (0.6)          |
| 咽頭炎      | 1 (0.7)        | 5 (3.0)          |
| 下痢       | 3 (2.0)        | 4 (2.4)          |
| 肺炎       | 3 (2.0)        | 2 (1.2)          |
| 鼻漏       | 0 (0)          | 4 (2.4)          |
| 尿中血陽性    | 3 (2.0)        | 2 (1.2)          |
| 食道カンジダ症  | 3 (2.0)        | 0                |
| 便秘       | 1 (0.7)        | 3 (1.8)          |
| 末梢性浮腫    | 0              | 3 (1.8)          |

例数 (%)

安全性解析対象集団において、死亡例は本剤群で 4 例（慢性閉塞性肺疾患 2 例、心血管不全、死因不明各 1 例）、FOR 群 5 例（急性心筋梗塞、大動脈瘤破裂、気胸、心筋虚血、冠動脈不全各 1 例）に認められた。このうち FOR 群の急性心筋梗塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、本剤群 6.1% (39/636 例)（慢性閉塞性肺疾患 22 例、肺炎 3 例、虫垂炎 2 例等）、FOR 群 6.2% (41/657 例)（慢性閉塞性肺疾患 28 例、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 3 例等）に認められた。このうち、本剤群の肺炎 2 例、慢性閉塞性肺疾患/気胸 1 例、FOR 群の慢性閉塞性肺疾患 2 例、虚血性大腸炎、気管支炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、FOR 群の慢性閉塞性肺疾患 1 例を除きいずれも回復した。投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.0% (19/636 例)、FOR 群 4.0% (26/657 例) に認められた。このうち、本剤群の慢性閉塞性肺疾患、肺の悪性新生物各 1 例、FOR 群の慢性閉塞性肺疾患、急性心筋梗塞、動悸各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤群 4.2% (27/636 例)、FOR 群 2.9% (19/657 例) に認められ、主な事象は発声障害（本剤群 1.6% <10/636 例>、FOR 群 0.2% <1/657 例>）、慢性閉塞性肺疾患（本剤群 0.5% <3/636 例>、FOR 群 0.3% <2/657 例>）等であった。

日本人部分集団において、死亡例は FOR 群 2 例（急性心筋梗塞、大動脈瘤破裂各 1 例）に認められ、このうち、急性心筋梗塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、本剤群 8.2% (12/147 例)（慢性閉塞性肺疾患 4 例、肺炎 3 例等）、FOR 群 9.1% (15/165 例)（慢性閉塞性肺疾患 11 例等）に認められた。このうち、本剤群の肺炎 2 例、FOR 群の虚血性大腸炎、気管支炎各 1 例は、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（死亡例を含む。）は、本剤群 5.4% (8/147 例)、FOR 群 8.5% (14/165 例) に認められた。このうち、本剤群の慢性閉塞性肺疾患 1 例、FOR 群の急性心筋梗塞、動悸各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

日本人部分集団における副作用は、本剤群 13.6% (20/147 例)、FOR 群 9.1% (15/165 例) に認められ、主な事象は発声障害（本剤群 6.8% <10/147 例>、FOR 群 0.6% <1/165 例>）、食道カンジダ症（本剤群 2.0% <3/147 例>、FOR 群 0% <0/165 例>）等であった。

## 2) 国内長期投与試験（5.3.5.2.2：D589DC00008 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人 COPD 患者<sup>9</sup>（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 標準治療を対照とした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、2 週間の観察期間<sup>10</sup>後、本剤群は本剤を 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与することと設定され、COPD 標準治療群は Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（以下、「GOLD」）2009 及び JRS 2009 に基づき医師判断による適切な COPD 治療<sup>11</sup>を受けることと設定された。投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例 260 例（本剤群 130 例、COPD 標準治療群 130 例）全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤群 15.4%（20/130 例）、COPD 標準治療群 13.8%（18/130 例）であり、中止理由は、有害事象（本剤群 10.8%<14/130 例>、COPD 標準治療群 6.9%<9/130 例>）、同意撤回（本剤群 4.6%<6/130 例>、COPD 標準治療群 6.9%<9/130 例>）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、本剤群 94.6%（123/130 例）、COPD 標準治療群 86.2%（112/130 例）に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

---

<sup>9</sup> COPD 症状が 2 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 year 以上、(2) 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が正常予測値の 50%以下で、かつ、気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、(3) 観察期間前 1～12 ヶ月の間に経口又は非経口の全身性ステロイドによる治療又は入院を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上。

<sup>10</sup> 組入れ以前の COPD 治療（本剤を除く）は継続することと設定された。

<sup>11</sup> 主な治療薬剤は、 $\beta_2$  刺激薬 93.1%（121/130 例、内訳は、LABA 13.8%<18/130 例>、SABA 93.1%<121/130 例>）、抗コリン薬 86.2%（112/130 例）等であり、試験期間中における治療薬の変更は可とされた。

表 8 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 基本語        | 本剤群<br>(130 例) | COPD 標準治療群<br>(130 例) |
|------------|----------------|-----------------------|
| 鼻咽頭炎       | 55 (42.3)      | 51 (39.2)             |
| 慢性閉塞性肺疾患   | 14 (10.8)      | 25 (19.2)             |
| 気管支炎       | 15 (11.5)      | 15 (11.5)             |
| 便秘         | 10 (7.7)       | 13 (10.0)             |
| 肺炎         | 14 (10.8)      | 8 (6.2)               |
| 背部痛        | 6 (4.6)        | 10 (7.7)              |
| 咽頭炎        | 9 (6.9)        | 3 (2.3)               |
| 細菌性肺炎      | 4 (3.1)        | 8 (6.2)               |
| 下痢         | 4 (3.1)        | 6 (4.6)               |
| 良性前立腺肥大症   | 5 (3.8)        | 4 (3.1)               |
| 白内障        | 3 (2.3)        | 6 (4.6)               |
| 湿疹         | 5 (3.8)        | 4 (3.1)               |
| 不眠症        | 2 (1.5)        | 7 (5.4)               |
| 発声障害       | 7 (5.4)        | 1 (0.8)               |
| ウイルス性上気道感染 | 3 (2.3)        | 5 (3.8)               |
| 挫傷         | 6 (4.6)        | 2 (1.5)               |
| 関節痛        | 2 (1.5)        | 5 (3.8)               |
| 皮脂欠乏性湿疹    | 3 (2.3)        | 4 (3.1)               |
| 带状疱疹       | 5 (3.8)        | 2 (1.5)               |
| インフルエンザ    | 6 (4.6)        | 1 (0.8)               |
| 口腔カンジダ症    | 4 (3.1)        | 3 (2.3)               |
| 頭痛         | 5 (3.8)        | 1 (0.8)               |
| 末梢性浮腫      | 2 (1.5)        | 4 (3.1)               |
| 発熱         | 4 (3.1)        | 2 (1.5)               |
| 変形性脊椎症     | 4 (3.1)        | 2 (1.5)               |
| 口内炎        | 4 (3.1)        | 2 (1.5)               |
| 食欲減退       | 1 (0.8)        | 5 (3.8)               |
| 浮動性めまい     | 3 (2.3)        | 2 (1.5)               |
| 胃炎         | 3 (2.3)        | 2 (1.5)               |
| 胃食道逆流性疾患   | 3 (2.3)        | 2 (1.5)               |
| 胃腸炎        | 3 (2.3)        | 2 (1.5)               |
| 高血圧        | 5 (3.8)        | 0                     |
| 筋痙攣        | 3 (2.3)        | 2 (1.5)               |
| 細菌性上気道感染   | 3 (2.3)        | 2 (1.5)               |
| 腹部不快感      | 4 (3.1)        | 0                     |
| 上腹部痛       | 3 (2.3)        | 1 (0.8)               |
| 心房細動       | 0              | 4 (3.1)               |
| 薬疹         | 3 (2.3)        | 1 (0.8)               |
| 鼻炎         | 3 (2.3)        | 1 (0.8)               |
| 回転性めまい     | 0              | 4 (3.1)               |
| 細菌性気管支炎    | 1 (0.8)        | 3 (2.3)               |
| 食道カンジダ症    | 3 (2.3)        | 0                     |
| 歯周炎        | 0              | 3 (2.3)               |
| 脊椎圧迫骨折     | 3 (2.3)        | 0                     |
| 上気道感染      | 3 (2.3)        | 0                     |
| 心室性期外収縮    | 3 (2.3)        | 0                     |
| 肋間神経痛      | 0              | 3 (2.3)               |
| 椎間板突出      | 3 (2.3)        | 0                     |
| 筋骨格系胸痛     | 3 (2.3)        | 0                     |
| 口腔ヘルペス     | 3 (2.3)        | 0                     |
| 口腔咽頭不快感    | 3 (2.3)        | 0                     |

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 19.2% (25/130 例) (慢性閉塞性肺疾患 8 例、肺炎 6 例等)、COPD 標準治療群 26.2% (34/130 例) (慢性閉塞性肺疾患 20 例、肺炎 5 例、細菌性肺炎 5 例等) に認められた。このうち、本剤群の慢性閉塞性肺疾患、肺炎各 2 例、慢性閉塞性肺疾患/肺炎、意識消失各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されず、慢性閉塞性肺疾患、肺炎各 2 例の転帰

は未回復であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 10.0% (13/130 例) に認められ、このうち、肺炎 2 例、意識消失、薬疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった<sup>12</sup>。

副作用は、本剤群 25.4% (33/130 例) に認められ、主な事象は発声障害 3.8% (5/130 例)、肺炎 3.8% (5/130 例) 等であった。

有効性の評価項目である全投与期間中の平均投与後 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比 (%) は表 9 のとおりであった。

表 9 全投与期間中の平均投与後 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比 (FAS)

|                 | 本剤群 |                                | COPD 標準治療群 |                               |
|-----------------|-----|--------------------------------|------------|-------------------------------|
|                 | 例数  | 幾何平均値 (CV%)<br>(範囲)            | 例数         | 幾何平均値 (CV%)<br>(範囲)           |
| ベースライン (L)      | 130 | 0.977 (31.479)<br>(0.30-1.90)  | 130        | 0.968 (37.276)<br>(0.40-2.49) |
| 全投与期間中の平均 (L) * | 129 | 1.020 (30.641)<br>(0.46-1.93)  | 129        | 0.953 (35.883)<br>(0.37-2.13) |
| ベースラインに対する比 (%) | 129 | 104.25 (15.07)<br>(60.8-182.9) | 129        | 98.43 (15.70)<br>(35.8-168.2) |

\*: 投与後 4、8、17、26、34、43 及び 52 週の投与後 FEV<sub>1</sub> の幾何平均値

初回の COPD 増悪<sup>13</sup>をイベントとした Kaplan-Meier プロットは図 2 のとおりであり、増悪回数は、本剤群で 0.35、COPD 標準治療群で 0.88 (/人・年) であった。

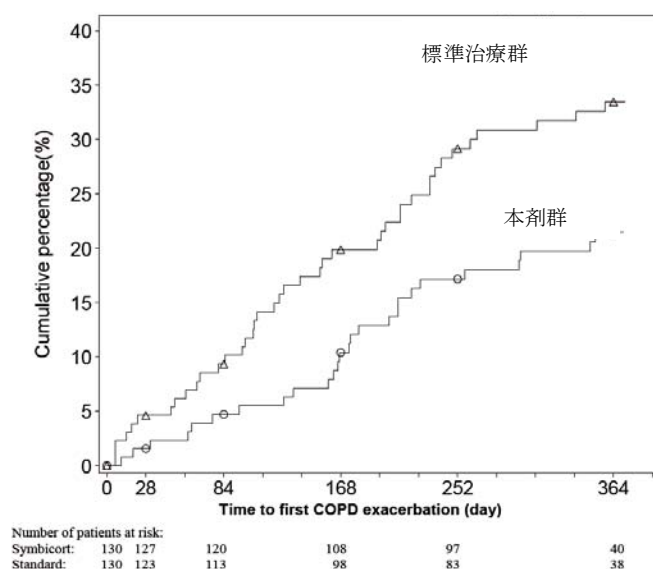


図 2 初回の COPD 増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット (FAS)

## (2) 外国人患者を対象とした試験

### 1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4 : SD-039-0629 試験<19 年 月～20 年 月>)

外国人 COPD 患者<sup>14</sup> (目標症例数 750 例<各群 150 例の評価対象例数>) を対象に、本剤の有効性及び安全性をブデソニド又は FOR と比較検討するため、プラセボ、ブデソニド及び FOR を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

<sup>12</sup> COPD 標準治療群では投与中止に至った有害事象及び標準治療との因果関係の有無の評価は実施されていない。

<sup>13</sup> 気管支炎、咳嗽、粘液分泌過多、喀痰増加、呼吸困難及び喘鳴等の COPD 症状に対して、経口又は非経口の全身性ステロイド及び入院、又はそのどちらかを要する症状の悪化と定義された。

<sup>14</sup> COPD 症状が 2 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 year 以上、(2) 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が正常予測値の 50%以下で、かつ、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/VC が 70%以下、(3) 観察期間前 2～12 ヶ月の間に経口ステロイド又は抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上。

用法・用量は、2週間の観察期間<sup>15</sup>後に、本剤、ブデソニド 200 µg（metered dose、本剤の容器から放出されるブデソニド 160 µg に相当する。）、FOR 4.5 µg 又はプラセボのいずれかを 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は 12 ヶ月間と設定された。

総投与症例 812 例（プラセボ群 205 例、本剤群 208 例、ブデソニド群 198 例、FOR 群 201 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、プラセボ群 43.9% (90/205 例)、本剤群 28.4% (59/208 例)、ブデソニド群 31.3% (62/198 例)、FOR 群 31.8% (64/201 例) であり、主な中止理由は、対象疾患の悪化（プラセボ群 21.0% <43/205 例>、本剤群 9.6% <20/208 例>、ブデソニド群 11.6% <23/198 例>、FOR 群 14.4% <29/201 例>）、対象疾患の悪化以外の有害事象（プラセボ群 8.3% <17/205 例>、本剤群 7.7% <16/208 例>、ブデソニド群 6.6% <13/198 例>、FOR 群 6.0% <12/201 例>）等であった。

有効性の主要評価項目<sup>16</sup>である重度増悪<sup>17</sup>の回数（/人・年）及び全投与期間中の平均投与後 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比（%）はそれぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 全投与期間中の重度増悪回数（ITT 集団、OC）

|        | 例数  | 平均回数 <sup>a)</sup> （/人・年） | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | p 値 <sup>a), b)</sup> |
|--------|-----|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| 本剤群    | 204 | 1.42                      | -                                   | -                     |
| プラセボ群  | 201 | 1.87                      | 0.758 [0.586, 0.981]                | 0.035                 |
| ブデソニド群 | 192 | 1.59                      | 0.889 [0.682, 1.159]                | 0.385                 |
| FOR 群  | 199 | 1.84                      | 0.771 [0.599, 0.992]                | 0.043                 |

a) 国及び投与群を因子とし、観察期間（対数）をオフセット変数とし、overdispersion を調整したソーン分布（log リンク）を仮定した一般化線形モデル（ポアソン回帰モデル）

b) 両側 p 値、ただし、事前の計画では片側 5%、各対比較間の多重性は調整されていなかった。

表 11 全投与期間中の平均投与後 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比（ITT 集団、OC）

|        | 例数  | ベースライン <sup>a)</sup> (L) | 全投与期間中の平均 <sup>a, b)</sup> (L) | ベースラインに対する調整済み比 <sup>c)</sup> | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) <sup>c)</sup> | p 値 <sup>c)</sup> |
|--------|-----|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| 本剤群    | 201 | 0.96 (0.4-2.0)           | 1.08 (0.4-2.9)                 | 111.52                        | -                                       | -                 |
| プラセボ群  | 185 | 0.98 (0.4-2.8)           | 0.95 (0.4-2.3)                 | 97.03                         | 114.94 [110.96, 119.06]                 | <0.001            |
| ブデソニド群 | 182 | 0.98 (0.4-2.3)           | 1.01 (0.5-2.4)                 | 102.14                        | 109.18 [105.38, 113.12]                 | <0.001            |
| FOR 群  | 191 | 1.00 (0.4-2.7)           | 1.10 (0.4-3.2)                 | 110.15                        | 101.25 [97.76, 104.86]                  | 0.487             |

a) 幾何平均値（範囲）

b) 投与後 1、2、3、6、9 及び 12 ヶ月の幾何平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル（対数線形モデル）

有害事象は、プラセボ群 61.5% (126/205 例)、本剤群 65.4% (136/208 例)、ブデソニド群 62.6% (124/198 例)、FOR 群 65.2% (131/201 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

<sup>15</sup> SABA を除く COPD 治療薬の使用は禁止することと設定された。

<sup>16</sup> 重度増悪回数及び FEV<sub>1</sub> 変化量が主要評価項目と設定され、双方とも統計学的に有意な場合、有効性が示されたと判断することが計画された。

<sup>17</sup> 呼吸器症状による、経口ステロイドの投与、抗生物質の投与又は入院と定義された。

表 12 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 基本語        | プラセボ群<br>(205 例) | 本剤群<br>(208 例) | ブデソニド群<br>(198 例) | FOR 群<br>(201 例) |
|------------|------------------|----------------|-------------------|------------------|
| 慢性閉塞性気道疾患  | 53 (25.9)        | 35 (16.8)      | 26 (13.1)         | 38 (18.9)        |
| 呼吸器感染      | 14 (6.8)         | 24 (11.5)      | 11 (5.6)          | 19 (9.5)         |
| 肺炎         | 11 (5.4)         | 11 (5.3)       | 9 (4.5)           | 4 (2.0)          |
| 頭痛         | 7 (3.4)          | 11 (5.3)       | 2 (1.0)           | 7 (3.5)          |
| 筋痙攣        | 2 (1.0)          | 10 (4.8)       | 5 (2.5)           | 4 (2.0)          |
| 胸痛         | 6 (2.9)          | 8 (3.8)        | 5 (2.5)           | 2 (1.0)          |
| 背部痛        | 6 (2.9)          | 7 (3.4)        | 7 (3.5)           | 7 (3.5)          |
| 鼻炎         | 5 (2.4)          | 7 (3.4)        | 7 (3.5)           | 5 (2.5)          |
| 咽頭炎        | 5 (2.4)          | 7 (3.4)        | 4 (2.0)           | 7 (3.5)          |
| ウイルス感染     | 0                | 6 (2.9)        | 6 (3.0)           | 6 (3.0)          |
| モニリア症      | 0                | 6 (2.9)        | 4 (2.0)           | 0                |
| 下痢         | 3 (1.5)          | 5 (2.4)        | 4 (2.0)           | 4 (2.0)          |
| 腹痛         | 2 (1.0)          | 5 (2.4)        | 3 (1.5)           | 3 (1.5)          |
| 関節痛        | 3 (1.5)          | 5 (2.4)        | 3 (1.5)           | 2 (1.0)          |
| 事故による負傷    | 4 (2.0)          | 5 (2.4)        | 3 (1.5)           | 0                |
| 尿路感染       | 4 (2.0)          | 5 (2.4)        | 2 (1.0)           | 3 (1.5)          |
| 発声障害       | 1 (0.5)          | 5 (2.4)        | 2 (1.0)           | 1 (0.5)          |
| 狭心症        | 2 (1.0)          | 5 (2.4)        | 1 (0.5)           | 1 (0.5)          |
| 消化不良       | 0                | 5 (2.4)        | 0                 | 1 (0.5)          |
| 疼痛         | 4 (2.0)          | 4 (1.9)        | 6 (3.0)           | 8 (4.0)          |
| 発熱         | 0                | 3 (1.4)        | 6 (3.0)           | 1 (0.5)          |
| 咳嗽         | 1 (0.5)          | 2 (1.0)        | 4 (2.0)           | 5 (2.5)          |
| 呼吸困難（増悪）   | 7 (3.4)          | 2 (1.0)        | 4 (2.0)           | 3 (1.5)          |
| 高血圧        | 3 (1.5)          | 1 (0.5)        | 5 (2.5)           | 6 (3.0)          |
| 副鼻腔炎       | 3 (1.5)          | 1 (0.5)        | 5 (2.5)           | 1 (0.5)          |
| 結膜炎        | 1 (0.5)          | 0              | 5 (2.5)           | 1 (0.5)          |
| 骨折         | 3 (1.5)          | 2 (1.0)        | 3 (1.5)           | 5 (2.5)          |
| うつ病        | 5 (2.4)          | 2 (1.0)        | 3 (1.5)           | 2 (1.0)          |
| 胃炎         | 5 (2.4)          | 2 (1.0)        | 1 (0.5)           | 1 (0.5)          |
| インフルエンザ様疾患 | 0                | 3 (1.4)        | 4 (2.0)           | 3 (1.5)          |
| 湿疹         | 2 (1.0)          | 2 (1.0)        | 0                 | 4 (2.0)          |
| 心筋梗塞       | 1 (0.5)          | 2 (1.0)        | 4 (2.0)           | 0                |
| 浮動性めまい     | 4 (2.0)          | 4 (1.9)        | 2 (1.0)           | 0                |

例数 (%)

死亡例はプラセボ群 9 例（慢性閉塞性気道疾患 5 例、敗血症/肺炎、胃潰瘍、肺塞栓症/胆管癌、慢性閉塞性肺疾患/敗血症性ショック/心停止/肺炎各 1 例）、本剤群 6 例（慢性閉塞性気道疾患、敗血症/慢性閉塞性気道疾患、肺癌、突然死、心筋梗塞、急性腎不全/心房粗動各 1 例）、ブデソニド群 5 例（心筋梗塞 2 例、突然死、肺炎、腸管穿孔各 1 例）、FOR 群 6 例（大動脈瘤、女性乳房の悪性新生物、下痢、慢性閉塞性気道疾患、大脳塞栓症、小脳出血各 1 例）に認められた。このうち、プラセボ群の慢性閉塞性気道疾患、本剤群の心房粗動は、治験薬との因果関係が否定されなかった<sup>18</sup>。死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群 17.1% (35/205 例)、本剤群 19.7% (41/208 例)、ブデソニド群 15.2% (30/198 例)、FOR 群 16.9% (34/201 例) に認められ、主な事象は、慢性閉塞性気道疾患（プラセボ群 10.2% <21/205 例>、本剤群 10.1% <21/208 例>、ブデソニド群 6.1% <12/198 例>、FOR 群 9.5% <19/201 例>）、肺炎（プラセボ群 2.4% <5/205 例>、本剤群 1.4% <3/208 例>、ブデソニド群 2.5% <5/198 例>、FOR 群 1.5% <3/201 例>）等であった。死亡を除く重篤な有害事象のうち、ブデソニド群の慢性閉塞性気道疾患 1 例、FOR 群の心房細動 1 例、プラセボ群の心室性頻脈/肺水腫/心不全 1 例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、プラセボ群 29.3% (60/205 例)、本剤群 17.3% (36/208 例)、ブデソニド群 18.2% (36/198 例)、FOR 群 20.4% (41/201 例) に認められた。

<sup>18</sup> 非重篤な有害事象については治験薬との因果関係の評価は実施されていない。



## 2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5 : SD-039-0670 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人 COPD 患者<sup>19</sup> (目標症例数 750 例<各群 150 例の評価対象例数>) を対象に、本剤の有効性及び安全性をブデソニド又は FOR と比較検討するため、プラセボ、ブデソニド及び FOR を対照とした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、2 週間の観察期間にプレドニゾロン 30 mg を 1 日 1 回経口投与及び FOR 4.5 µg を 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与した後、本剤、ブデソニド 200 µg (metered dose)、FOR 4.5 µg 又はプラセボを 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は 12 ヶ月間と設定された。

総投与症例 1022 例 (プラセボ群 256 例、本剤群 254 例、ブデソニド群 257 例、FOR 群 255 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。試験中止例はプラセボ群 41.4% (106/256 例)、本剤群 29.1% (74/254 例)、ブデソニド群 39.7% (102/257 例)、FOR 群 43.5% (111/255 例) であり、主な中止理由は、対象疾患の悪化 (プラセボ群 23.4%<60/256 例>、本剤群 11.0%<28/254 例>、ブデソニド群 17.9%<46/257 例>、FOR 群 23.1%<59/255 例>)、対象疾患の悪化以外の有害事象 (プラセボ群 4.3%<11/256 例>、本剤群 7.9%<20/254 例>、ブデソニド群 8.2%<21/257 例>、FOR 群 7.8%<20/255 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目は、初回の重度増悪<sup>20</sup>までの期間及び全投与期間中の平均投与後 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量と設定された。本試験の主目的として、2 つの主要評価項目の両方においてプラセボ群に対する本剤群の優越性を示すこと及び各単剤群に対する優越性を示すことが計画された<sup>21</sup>。

有効性の結果は、図 3 及び、表 13 及び表 14 のとおりであり、本剤群のプラセボ群及び各単剤群に対する優越性が示された。

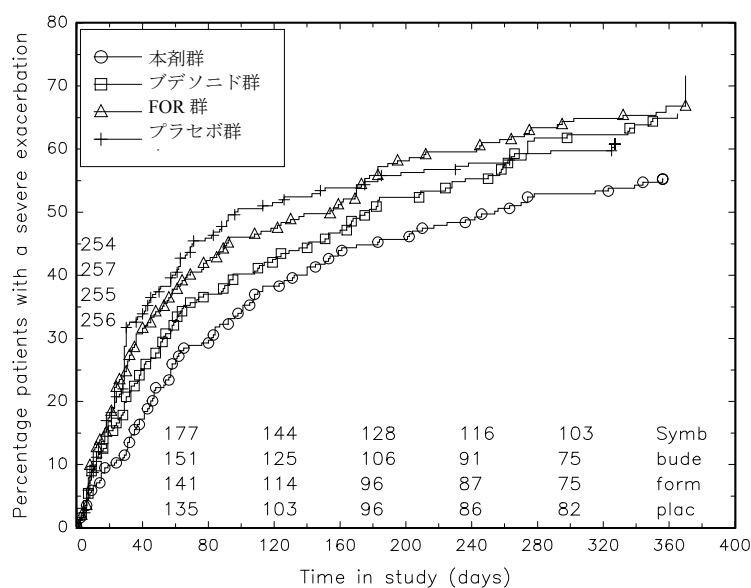


図 3 初回の重度増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット (ITT 集団)

<sup>19</sup> COPD 症状が 2 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 year 以上、(2) 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が正常予測値の 50%以下で、かつ、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/VC が 70%以下、(3) 観察期間前 2~12 ヶ月の間に経口ステロイド又は抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上。

<sup>20</sup> 呼吸器症状による、経口ステロイドの投与、抗生物質の投与又は入院と定義された。

<sup>21</sup> プラセボ群に対する本剤群の優越性は、両方の主要評価項目において、統計学的に有意であった場合にのみ示されると判断することが計画され、プラセボ群における 2 つの対比較の間で検定の多重性を考慮する必要はない。また、各評価項目における対比較について、本剤群とプラセボ群との対比較、各単剤群とプラセボ群との対比較、本剤群と各単剤群との対比較の順に検定を行うことが計画されたが、評価項目の間に生じる検定の多重性を考慮することは計画されていない。

表 13 初回の重度増悪までの期間（日）（ITT 集団）

|        | 中央値（日） | 本剤群の各群に対する<br>ハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] | p 値 <sup>b)</sup> |
|--------|--------|---------------------------------------------|-------------------|
| 本剤群    | 254    | -                                           | -                 |
| プラセボ群  | 96     | 0.715 [0.562, 0.910]                        | 0.017             |
| ブデソニド群 | 178    | 0.773 [0.611, 0.980]                        | 0.037             |
| FOR 群  | 154    | 0.705 [0.558, 0.891]                        | 0.002             |

a) Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

b) ログランク検定

表 14 全投与期間中の平均投与後 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比（ITT 集団、OC）

|        | 例数  | ベースライン (L) <sup>a)</sup> | 全投与期間中の平均 (L) <sup>a, b)</sup> | ベースラインに対する調整済み比 (%) <sup>c)</sup> | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) <sup>c)</sup> | p 値 <sup>c)</sup> |
|--------|-----|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| 本剤群    | 234 | 1.11 (0.3-3.1)           | 1.10 (0.4-2.8)                 | 98.96                             | -                                       | -                 |
| プラセボ群  | 214 | 1.14 (0.4-3.3)           | 0.98 (0.4-3.2)                 | 86.74                             | 114.09<br>[110.45, 117.84]              | <0.001            |
| ブデソニド群 | 223 | 1.13 (0.3-3.3)           | 1.00 (0.4-2.8)                 | 88.88                             | 111.34<br>[107.82, 114.97]              | <0.001            |
| FOR 群  | 213 | 1.18 (0.4-2.7)           | 1.09 (0.4-3.0)                 | 93.93                             | 105.36<br>[101.99, 108.84]              | 0.002             |

a) 幾何平均値（範囲）

b) 投与後 1、2、3、6、9 及び 12 ヶ月の幾何平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル（対数線形モデル）

有害事象は、プラセボ群 60.9% (156/256 例)、本剤 160/4.5 µg 群 61.8% (157/254 例)、ブデソニド群 65.0% (166/257 例)、FOR 群 67.8% (173/255 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 2%以上に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<br>(256 例) | 本剤群<br>(254 例) | ブデソニド群<br>(257 例) | FOR 群<br>(255 例) |
|-----------|------------------|----------------|-------------------|------------------|
| 慢性閉塞性気道疾患 | 79 (30.9)        | 49 (19.3)      | 62 (24.1)         | 73 (28.6)        |
| 呼吸器感染     | 24 (9.4)         | 36 (14.2)      | 34 (13.2)         | 33 (12.9)        |
| 背部痛       | 7 (2.7)          | 8 (3.1)        | 4 (1.6)           | 6 (2.4)          |
| 腹痛        | 7 (2.7)          | 4 (1.6)        | 3 (1.2)           | 4 (1.6)          |
| 鼻炎        | 1 (0.4)          | 11 (4.3)       | 3 (1.2)           | 6 (2.4)          |
| 肺炎        | 2 (0.8)          | 8 (3.1)        | 5 (1.9)           | 7 (2.7)          |
| 振戦        | 2 (0.8)          | 8 (3.1)        | 5 (1.9)           | 0                |
| 胸痛        | 5 (2.0)          | 8 (3.1)        | 4 (1.6)           | 6 (2.4)          |
| 不眠症       | 2 (0.8)          | 8 (3.1)        | 3 (1.2)           | 6 (2.4)          |
| 咽頭炎       | 5 (2.0)          | 7 (2.8)        | 5 (1.9)           | 8 (3.1)          |
| 高血圧       | 5 (2.0)          | 6 (2.4)        | 9 (3.5)           | 3 (1.2)          |
| ウイルス感染    | 3 (1.2)          | 6 (2.4)        | 4 (1.6)           | 6 (2.4)          |
| 発熱        | 2 (0.8)          | 5 (2.0)        | 9 (3.5)           | 11 (4.3)         |
| 頭痛        | 3 (1.2)          | 4 (1.6)        | 6 (2.3)           | 7 (2.7)          |
| 筋痙攣       | 1 (0.4)          | 5 (2.0)        | 6 (2.3)           | 3 (1.2)          |
| 不安        | 4 (1.6)          | 4 (1.6)        | 6 (2.3)           | 1 (0.4)          |
| 呼吸困難      | 5 (2.0)          | 5 (2.0)        | 5 (1.9)           | 12 (4.7)         |
| 咳嗽        | 1 (0.4)          | 1 (0.4)        | 2 (0.8)           | 6 (2.4)          |
| 筋肉痛       | 1 (0.4)          | 5 (2.0)        | 2 (0.8)           | 5 (2.0)          |
| 発声障害      | 1 (0.4)          | 5 (2.0)        | 5 (1.9)           | 1 (0.4)          |
| 消化不良      | 2 (0.8)          | 5 (2.0)        | 2 (0.8)           | 3 (1.2)          |
| 便秘        | 1 (0.4)          | 5 (2.0)        | 2 (0.8)           | 2 (0.8)          |
| 呼吸不全      | 1 (0.4)          | 1 (0.4)        | 0                 | 6 (2.4)          |
| 狭心症       | 1 (0.4)          | 0              | 0                 | 5 (2.0)          |

例数 (%)

死亡例は、プラセボ群 5 例（心筋梗塞/うつ病、心筋梗塞、慢性閉塞性気道疾患、心停止/慢性閉塞性気道疾患/薬物毒性、脳血管障害各 1 例）、本剤群 5 例（脳の悪性新生物/肺癌、心筋梗塞、膿胸、食欲不振/呼吸困難/発熱/慢性閉塞性気道疾患、腎不全各 1 例）、ブデソニド群 6 例（慢性閉塞性気道疾患 3 例、肺癌、肺炎、死因不明各 1 例）、FOR 群 14 例（慢性閉塞性気道疾患 6 例、死因不明 3 例、突

然死、呼吸不全、慢性閉塞性気道疾患/呼吸不全、脳血管障害/循環不全/下肢動脈血栓症/呼吸不全/不全片麻痺、肺炎/発熱/呼吸困難各 1 例) に認められた。このうち、プラセボ群の心筋梗塞/うつ病 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった<sup>22</sup>。死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群 19.1% (49/256 例)、本剤群 18.1% (46/254 例)、ブデソニド群 22.2% (57/257 例)、FOR 群 24.3% (62/255 例) に認められ、主な事象は、慢性閉塞性気道疾患 (プラセボ群 13.7% <35/256 例>、本剤群 12.6% <32/254 例>、ブデソニド群 12.5% <32/257 例>、FOR 群 16.1% <41/255 例>)、肺炎 (プラセボ群 0.4% <1/256 例>、本剤群 1.6% <4/254 例>、ブデソニド群 0.8% <2/257 例>、FOR 群 2.0% <5/255 例>) 等であった。死亡を除く重篤な有害事象のうち、プラセボ群の慢性閉塞性気道疾患 3 例、本剤群の肺炎、大葉性肺炎、慢性閉塞性気道疾患/呼吸器感染各 1 例、ブデソニド群の慢性閉塞性気道疾患/呼吸器感染の 1 例、FOR 群の慢性閉塞性気道疾患 2 例、脱毛症、不整脈各 1 例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、プラセボ群 27.7% (71/256 例)、本剤群 18.9% (48/254 例)、ブデソニド群 26.1% (67/257 例)、FOR 群 31.0% (79/255 例) に認められた。

### 3) pMDI 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.6 : D5899C00001 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

外国人 COPD 患者<sup>23</sup> (目標症例数 2000 例 <各群 400 例>) を対象に、pMDI の有効性及び安全性を FOR と比較検討するため、プラセボ及び FOR を対照とした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、2 週間の観察期間<sup>24</sup>後、pMDI 80/4.5 µg <pMDI 80/4.5 µg 群>、pMDI 160/4.5 µg <pMDI 160/4.5 µg 群>、FOR 4.5 µg 又はプラセボを 1 回 2 噴霧又は 2 吸入 1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は 12 ヶ月間と設定された。

総投与症例 1964 例 (プラセボ群 481 例、pMDI 80/4.5 µg 群 494 例、pMDI 160/4.5 µg 群 494 例、FOR 群 495 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、プラセボ群 36.4% (175/481 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 28.9% (143/494 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 27.1% (134/494 例)、FOR 群 31.7% (157/495 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (プラセボ群 13.5% <65/481 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 13.2% <65/494 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 12.1% <60/494 例>、FOR 群 13.1% <65/495 例>)、同意撤回 (プラセボ群 16.0% <77/481 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 9.1% <45/494 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 8.3% <41/494 例>、FOR 群 10.5% <52/495 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目は、全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量及び全投与期間中の平均投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量と設定された。本試験の主目的として、pMDI 80/4.5 µg 群及び pMDI 160/4.5 µg 群それぞれについて、投与前 FEV<sub>1</sub> における FOR 群及びプラセボ群に対する優越性を示すこと、投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> におけるプラセボ群に対する優越性を示すことが計画された<sup>25</sup>。

有効性の結果は、表 16 及び表 17 のとおりであり、pMDI 160/4.5 µg 群では、投与前 FEV<sub>1</sub> における FOR 群及びプラセボ群に対する優越性、投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> におけるプラセボ群に対する優越性が示

<sup>22</sup> 非重篤な有害事象については治験薬との因果関係の評価は実施されていない。

<sup>23</sup> COPD 症状が 2 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 year 以上、(2) 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が正常予測値の 50% 以下で、かつ、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70% 未満、(3) 観察期間前 1~12 ヶ月の間に経口ステロイドによる治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上。

<sup>24</sup> 組入れ以前の COPD 治療薬のうち LABA 及び LAMA は短時間作用型の気管支拡張薬に変更された。

<sup>25</sup> 2 つの主要評価項目に対する各用量群とプラセボ群との 4 つの対比較及び投与前 FEV<sub>1</sub> に対する各用量群と FOR 群との 2 つの対比較の計 6 つの対比較が主要解析と計画された。検定の多重性の調整は、閉検定手順により、pMDI 160/4.5 µg 群 (プラセボ群との対比較：投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub>、投与前 FEV<sub>1</sub>、FOR 群との対比較の順) ですべて有意かつ副次評価項目における対比較のいずれかが有意となった場合、pMDI 80/4.5 µg 群についても同様の順で逐次検定することと計画された。

された。pMDI 80/4.5 µg 群では、投与前 FEV<sub>1</sub> における FOR 群に対する優越性は示されず、投与前 FEV<sub>1</sub> 及び投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> について、プラセボ群に対する優越性が示された。

表 16 全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (L) (ITT 集団、OC)

|                   | 例数  | ベースライン <sup>a)</sup> | 全投与期間中の平均 <sup>b)</sup> | 変化量       | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | FOR 群との差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> |
|-------------------|-----|----------------------|-------------------------|-----------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| pMDI 160/4.5 µg 群 | 471 | 1.03±0.39            | 1.13±0.46               | 0.10±0.24 | 0.09 [0.06, 0.12]<br>p<0.001        | 0.04 [0.01, 0.07]<br>p=0.008        |
| pMDI 80/4.5 µg 群  | 479 | 1.04±0.39            | 1.13±0.43               | 0.08±0.21 | 0.07 [0.05, 0.10]<br>p<0.001        | 0.02 [-0.01, 0.05]<br>p=0.161       |
| FOR 群             | 465 | 1.03±0.40            | 1.09±0.45               | 0.06±0.22 | 0.05 [0.03, 0.08]                   | -                                   |
| プラセボ群             | 436 | 1.08±0.42            | 1.08±0.42               | 0.01±0.22 | -                                   | -                                   |

平均値±標準偏差

a) 初回投与前の最後の測定値

b) 投与後 1、2、4、6、9 及び 12 カ月の平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

表 17 全投与期間中の平均投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (L) (ITT 集団、OC)

|                   | 例数  | ベースライン <sup>a)</sup> | 投与期間中の平均 <sup>b)</sup> | 変化量       | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | p 値 <sup>c)</sup> |
|-------------------|-----|----------------------|------------------------|-----------|-------------------------------------|-------------------|
| pMDI 160/4.5 µg 群 | 494 | 1.02±0.39            | 1.24±0.47              | 0.22±0.23 | 0.18 [0.16, 0.21]                   | <0.001            |
| pMDI 80/4.5 µg 群  | 494 | 1.04±0.39            | 1.24±0.45              | 0.20±0.21 | 0.16 [0.13, 0.19]                   | <0.001            |
| FOR 群             | 495 | 1.03±0.40            | 1.22±0.48              | 0.19±0.22 | 0.15 [0.12, 0.18]                   | <0.001            |
| プラセボ群             | 479 | 1.08±0.42            | 1.12±0.44              | 0.04±0.22 | -                                   | -                 |

平均値±標準偏差

a) 初回投与前の最後の測定値

b) 投与後 1、2、4、6、9 及び 12 カ月の平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

有害事象は、プラセボ群 55.7% (268/481 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 65.4% (323/494 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 65.2% (322/494 例)、FOR 群 60.4% (299/495 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 2%以上に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<br>(481 例) | pMDI<br>80/4.5 µg 群<br>(494 例) | pMDI<br>160/4.5 µg 群<br>(494 例) | FOR 群<br>(495 例) |
|------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------|
| 慢性閉塞性肺疾患   | 77 (16.0)        | 93 (18.8)                      | 66 (13.4)                       | 83 (16.8)        |
| 肺炎         | 23 (4.8)         | 15 (3.0)                       | 15 (3.0)                        | 17 (3.4)         |
| 鼻咽頭炎       | 22 (4.6)         | 44 (8.9)                       | 35 (7.1)                        | 30 (6.1)         |
| 気管支炎       | 18 (3.7)         | 22 (4.5)                       | 24 (4.9)                        | 24 (4.8)         |
| ウイルス性上気道感染 | 17 (3.5)         | 22 (4.5)                       | 21 (4.3)                        | 22 (4.4)         |
| 呼吸困難       | 13 (2.7)         | 10 (2.0)                       | 8 (1.6)                         | 6 (1.2)          |
| 背部痛        | 11 (2.3)         | 5 (1.0)                        | 18 (3.6)                        | 14 (2.8)         |
| 高血圧        | 11 (2.3)         | 9 (1.8)                        | 13 (2.6)                        | 14 (2.8)         |
| 頭痛         | 10 (2.1)         | 12 (2.4)                       | 12 (2.4)                        | 10 (2.0)         |
| 末梢性浮腫      | 10 (2.1)         | 7 (1.4)                        | 12 (2.4)                        | 13 (2.6)         |
| 口腔カンジダ症    | 8 (1.7)          | 21 (4.3)                       | 36 (7.3)                        | 2 (0.4)          |
| 副鼻腔炎       | 8 (1.7)          | 19 (3.8)                       | 19 (3.8)                        | 19 (3.8)         |
| 筋痙攣        | 6 (1.2)          | 16 (3.2)                       | 16 (3.2)                        | 4 (0.8)          |
| 細菌性上気道感染   | 5 (1.0)          | 16 (3.2)                       | 14 (2.8)                        | 10 (2.0)         |
| 咽頭炎        | 7 (1.5)          | 12 (2.4)                       | 9 (1.8)                         | 7 (1.4)          |
| 心房細動       | 0                | 11 (2.2)                       | 6 (1.2)                         | 4 (0.8)          |
| 発声障害       | 4 (0.8)          | 6 (1.2)                        | 16 (3.2)                        | 1 (0.2)          |
| 咽喉頭疼痛      | 7 (1.5)          | 5 (1.0)                        | 12 (2.4)                        | 3 (0.6)          |
| 尿路感染       | 6 (1.2)          | 4 (0.8)                        | 11 (2.2)                        | 5 (1.0)          |

例数 (%)

死亡例は、プラセボ群 4 例 (股関節部骨折、肺非小細胞癌、移行上皮癌、ショック各 1 例)、pMDI

80/4.5 µg 群 6 例（転移性新生物、脳血管発作、ブドウ球菌性肺炎/呼吸不全、交通事故、死因不明、肺塞栓症各 1 例）、pMDI 160/4.5 µg 群 3 例（肺の悪性新生物、腎不全、腹膜炎各 1 例）、FOR 群 2 例（心肺停止、脳血管発作各 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。死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群 12.1% (58/481 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 13.6% (67/494 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 15.6% (77/494 例)、FOR 群 17.8% (88/495 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（プラセボ群 5.6%<27/481 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 6.7%<33/494 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 7.1%<35/494 例>、FOR 群 7.9%<39/495 例>）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 12.5% (60/481 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 12.3% (61/494 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 11.3% (56/494 例)、FOR 群 12.3% (61/495 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（プラセボ群 6.0%<29/481 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 6.1%<30/494 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 4.0%<20/494 例>、FOR 群 7.3%<36/495 例>）であった。

副作用は、プラセボ群 6.2% (30/481 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 10.3% (51/494 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 12.8% (63/494 例)、FOR 群 8.5% (42/495 例) に認められ、主な事象は口腔カンジダ症（プラセボ群 1.2%<6/481 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 2.6%<13/494 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 4.5%<22/494 例>、FOR 群 0%<0/495 例>）、慢性閉塞性肺疾患（プラセボ群 2.1%<10/481 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 2.4%<12/494 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 1.0%<5/494 例>、FOR 群 2.4%<12/495 例>）、発声障害（プラセボ群 0%<0/481 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 1.0%<5/494 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 2.6%<13/494 例>、FOR 群 0.2%<1/495 例>）等であった。

#### 4) pMDI 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7 : D5899C00002 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人 COPD 患者<sup>26</sup>（目標症例数 1500 例<各群 250 例>）を対象に、pMDI の有効性及び安全性をブデソニド又は FOR と比較検討するため、プラセボ、ブデソニド、FOR 及びその併用を対照とした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、2 週間の観察期間<sup>27</sup>後に、pMDI 80/4.5 µg<pMDI 80/4.5 µg 群>、pMDI 160/4.5 µg<pMDI 160/4.5 µg 群>、ブデソニド pMDI 160 µg+FOR 4.5 µg<ブデソニド pMDI+FOR 群>、ブデソニド pMDI 160 µg<ブデソニド pMDI 群>、FOR 4.5 µg<FOR 群>又はプラセボを 1 回 2 噴霧又は 2 吸入 1 日 2 回投与することと設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。

総投与症例 1704 例（プラセボ群 300 例、pMDI 80/4.5 µg 群 281 例、pMDI 160/4.5 µg 群 277 例、ブデソニド pMDI+FOR 群 287 例、ブデソニド pMDI 群 275 例、FOR 群 284 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、データの信頼性の観点から 1 施設（7 例）を除いた 1697 例（プラセボ群 299 例、pMDI 80/4.5 µg 群 280 例、pMDI 160/4.5 µg 群 275 例、ブデソニド pMDI+FOR 群 286 例、ブデソニド pMDI 群 274 例、FOR 群 283 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、プラセボ群 25.7% (77/300 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 13.5% (38/281 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 14.1% (39/277 例)、ブデソニド pMDI+FOR 群 16.7% (48/287 例)、ブデソニド pMDI 群 22.9% (63/275 例)、FOR 群 21.5% (61/284 例) であり、主な中止理由は、有害事象（プラセボ群 9.3%<28/300 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 7.1%<20/281 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 7.6%<21/277 例>、ブデソニド pMDI+FOR 群 4.9%<14/287 例>、

<sup>26</sup> COPD 症状が 2 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 year 以上、(2) 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が正常予測値の 50%以下で、かつ、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、(3) 観察期間前 1～12 ヶ月の間に経口ステロイドによる治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上。

<sup>27</sup> 組入れ以前の COPD 治療薬のうち LABA 及び LAMA は短時間作用型の気管支拡張薬に変更された。

ブデソニド pMDI 群 9.5%<26/275 例>、FOR 群 12.0%<34/284 例>、同意撤回（プラセボ群 9.0%<27/300 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 2.8%<8/281 例>）、pMDI 160/4.5 µg 群 2.2%<6/277 例>、ブデソニド pMDI+FOR 群 4.9%<14/287 例>、ブデソニド pMDI 群 7.3%<20/275 例>、FOR 群 4.2%<12/284 例>）等であった。

有効性の主要評価項目は、全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量及び全投与期間中の平均投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量と設定された。本試験の主目的として、pMDI 80/4.5 µg 群及び pMDI 160/4.5 µg 群各々について、投与前 FEV<sub>1</sub> における FOR 群に対する優越性を示し、かつ投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> におけるブデソニド pMDI 群に対する優越性を示すことが計画された<sup>28</sup>。

有効性の主要な結果は、表 19 及び表 20 のとおりであり、pMDI 160/4.5 µg 群では、FOR 群に対する優越性及びブデソニド pMDI 群に対する優越性が示され、各単剤の配合剤への寄与が示された。一方、pMDI 80/4.5 µg 群では、FOR 群に対する優越性は示されず、ブデソニド pMDI 群に対する優越性は示された。

表 19 全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (L) (FAS、OC)

|                                                 | pMDI<br>160/4.5 µg 群              | pMDI<br>80/4.5 µg 群                | FOR 群                | ブデソニド<br>pMDI 群        | ブデソニド<br>pMDI+FOR 群 | プラセボ群       |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|-------------|
| 例数                                              | 266                               | 275                                | 263                  | 265                    | 279                 | 270         |
| ベースライン <sup>a)</sup>                            | 1.04 ± 0.42                       | 1.04 ± 0.40                        | 1.03 ± 0.40          | 1.04 ± 0.39            | 1.05 ± 0.37         | 1.10 ± 0.39 |
| 全投与期間 <sup>b)</sup>                             | 1.13 ± 0.45                       | 1.11 ± 0.42                        | 1.08 ± 0.41          | 1.05 ± 0.40            | 1.12 ± 0.42         | 1.11 ± 0.41 |
| 変化量                                             | 0.09 ± 0.22                       | 0.07 ± 0.19                        | 0.05 ± 0.19          | 0.01 ± 0.19            | 0.08 ± 0.21         | 0.01 ± 0.21 |
| FOR 群との群間差<br>[95%信頼区間] (p 値) <sup>c), d)</sup> | 0.04<br>[0.00, 0.07]<br>(p=0.026) | 0.02<br>[-0.02, 0.05]<br>(p=0.335) | -                    | -                      | -                   | -           |
| ブデソニド群との<br>群間差[95%信頼区間] <sup>c)</sup>          | 0.08<br>[0.04, 0.11]              | 0.06<br>[0.02, 0.09]               | -                    | -                      | -                   | -           |
| プラセボ群との群間差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup>           | 0.08<br>[0.04, 0.11]              | 0.05<br>[0.02, 0.09]               | 0.04<br>[0.00, 0.07] | -0.00<br>[-0.04, 0.03] | -                   | -           |

平均値±標準偏差

a) 初回投与前の最後の測定値、b) 投与後 1、2、4 及び 6 ヶ月の平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル、d) 主要な対比較

表 20 全投与期間中の平均投与後 1 時間 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (L) (FAS、OC)

|                                                  | pMDI<br>160/4.5 µg 群              | pMDI<br>80/4.5 µg 群               | FOR 群                | ブデソニド<br>pMDI 群       | ブデソニド<br>pMDI+FOR 群 | プラセボ群       |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-------------|
| 例数                                               | 275                               | 280                               | 283                  | 274                   | 286                 | 299         |
| ベースライン <sup>a)</sup>                             | 1.04 ± 0.41                       | 1.04 ± 0.40                       | 1.02 ± 0.40          | 1.04 ± 0.40           | 1.05 ± 0.36         | 1.08 ± 0.38 |
| 全投与期間 <sup>b)</sup>                              | 1.25 ± 0.48                       | 1.24 ± 0.45                       | 1.19 ± 0.44          | 1.08 ± 0.43           | 1.25 ± 0.45         | 1.12 ± 0.44 |
| 変化量                                              | 0.21 ± 0.21                       | 0.20 ± 0.20                       | 0.17 ± 0.19          | 0.04 ± 0.19           | 0.20 ± 0.23         | 0.04 ± 0.21 |
| FOR 群との群間差<br>[95%信頼区間] (p 値) <sup>c), d)</sup>  | 0.04<br>[0.00, 0.07]              | 0.03<br>[-0.01, 0.06]             | -                    | -                     | -                   | -           |
| ブデソニド群との<br>群間差<br>[95%信頼区間] (p 値) <sup>c)</sup> | 0.17<br>[0.14, 0.21]<br>(p<0.001) | 0.16<br>[0.13, 0.20]<br>(p<0.001) | -                    | -                     | -                   | -           |
| プラセボ群との群間差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup>            | 0.17<br>[0.14, 0.20]              | 0.16<br>[0.13, 0.20]              | 0.14<br>[0.10, 0.17] | 0.00<br>[-0.03, 0.03] | -                   | -           |

平均値±標準偏差

a) 初回投与前の最後の測定値、b) 投与後 1、2、4 及び 6 ヶ月の平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル、d) 主要な対比較

有害事象は、プラセボ群 50.7% (152/300 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 52.3% (147/281 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 57.4% (159/277 例)、ブデソニド pMDI+FOR 群 49.5% (142/287 例)、ブデソニド pMDI 群 57.5%

<sup>28</sup> pMDI 各用量群の対比較における棄却すべき帰無仮説は、「FOR 群又ブデソニド pMDI 群と等しい」と設定されており、各用量内の対比較間で検定の多重性を考慮する必要はない。用量間における検定の多重性を考慮するため、pMDI 160/4.5 µg 群で FOR 群及びブデソニド pMDI 群に対する優越性が示された場合のみ、pMDI 80/4.5 µg 群についても同様の検討を実施することが計画された。

(158/275 例)、FOR 群 56.7% (161/284 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 2%以上に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<br>(300 例) | pMDI 80/4.5 µg 群<br>(281 例) | pMDI 160/4.5 µg 群<br>(277 例) | ブデソニド pMDI +FOR 群<br>(287 例) | ブデソニド pMDI 群<br>(275 例) | FOR 群<br>(284 例) |
|------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------|
| 慢性閉塞性肺疾患   | 35 (11.7)        | 34 (12.1)                   | 37 (13.4)                    | 30 (10.5)                    | 34 (12.4)               | 50 (17.6)        |
| 鼻咽頭炎       | 16 (5.3)         | 11 (3.9)                    | 21 (7.6)                     | 12 (4.2)                     | 9 (3.3)                 | 15 (5.3)         |
| 口腔カンジダ症    | 6 (2.0)          | 7 (2.5)                     | 10 (3.6)                     | 8 (2.8)                      | 12 (4.4)                | 7 (2.5)          |
| 気管支炎       | 6 (2.0)          | 4 (1.4)                     | 10 (3.6)                     | 10 (3.5)                     | 8 (2.9)                 | 8 (2.8)          |
| 副鼻腔炎       | 6 (2.0)          | 9 (3.2)                     | 8 (2.9)                      | 9 (3.1)                      | 4 (1.5)                 | 5 (1.8)          |
| 急性気管支炎     | 3 (1.0)          | 3 (1.1)                     | 8 (2.9)                      | 5 (1.7)                      | 5 (1.8)                 | 3 (1.1)          |
| 頭痛         | 5 (1.7)          | 7 (2.5)                     | 6 (2.2)                      | 5 (1.7)                      | 4 (1.5)                 | 7 (2.5)          |
| ウイルス性上気道感染 | 4 (1.3)          | 7 (2.5)                     | 6 (2.2)                      | 3 (1.0)                      | 5 (1.8)                 | 6 (2.1)          |
| インフルエンザ    | 2 (0.7)          | 6 (2.1)                     | 6 (2.2)                      | 3 (1.0)                      | 5 (1.8)                 | 3 (1.1)          |
| 悪心         | 3 (1.0)          | 3 (1.1)                     | 6 (2.2)                      | 1 (0.3)                      | 2 (0.7)                 | 5 (1.8)          |
| 発声障害       | 1 (0.3)          | 1 (0.4)                     | 6 (2.2)                      | 1 (0.3)                      | 4 (1.5)                 | 3 (1.1)          |
| 咽喉頭疼痛      | 4 (1.3)          | 2 (0.7)                     | 5 (1.8)                      | 2 (0.7)                      | 7 (2.5)                 | 6 (2.1)          |
| 咳嗽         | 8 (2.7)          | 4 (1.4)                     | 3 (1.1)                      | 2 (0.7)                      | 2 (0.7)                 | 4 (1.4)          |
| 細菌性上気道感染   | 7 (2.3)          | 3 (1.1)                     | 3 (1.1)                      | 3 (1.0)                      | 5 (1.8)                 | 5 (1.8)          |
| 呼吸困難       | 7 (2.3)          | 3 (1.1)                     | 3 (1.1)                      | 2 (0.7)                      | 6 (2.2)                 | 4 (1.4)          |
| 背部痛        | 1 (0.3)          | 6 (2.1)                     | 3 (1.1)                      | 6 (2.1)                      | 1 (0.4)                 | 5 (1.8)          |
| 肺炎         | 3 (1.0)          | 6 (2.1)                     | 3 (1.1)                      | 3 (1.0)                      | 5 (1.8)                 | 3 (1.1)          |
| 下痢         | 1 (0.3)          | 5 (1.8)                     | 3 (1.1)                      | 4 (1.4)                      | 3 (1.1)                 | 9 (3.2)          |
| 高血圧        | 3 (1.0)          | 6 (2.1)                     | 2 (0.7)                      | 8 (2.8)                      | 4 (1.5)                 | 1 (0.4)          |
| 不眠症        | 5 (1.7)          | 7 (2.5)                     | 1 (0.4)                      | 1 (0.3)                      | 4 (1.5)                 | 3 (1.1)          |
| 糖尿病        | 2 (0.7)          | 2 (0.7)                     | 1 (0.4)                      | 1 (0.3)                      | 2 (0.7)                 | 6 (2.1)          |

例数 (%)

死亡例は、プラセボ群 1 例 (くも膜下出血)、pMDI 80/4.5 µg 群 4 例 (慢性閉塞性肺疾患 2 例、心停止、うっ血性心不全/慢性閉塞性肺疾患各 1 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 3 例 (神経根病変/転移性肺癌、心不全、股関節部骨折/心肺不全各 1 例)、ブデソニド pMDI 群 2 例 (慢性閉塞性肺疾患、脳血管発作各 1 例)、FOR 群 1 例 (心筋梗塞) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群 8.3% (25/300 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 10.7% (30/281 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 11.2% (31/277 例)、ブデソニド pMDI+FOR 群 9.1% (26/287 例)、ブデソニド pMDI 群 9.5% (26/275 例)、FOR 群 8.1% (23/284 例) に認められ、最もよくみられた主な事象は、慢性閉塞性肺疾患 (プラセボ群 4.3%<13/300 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 4.6%<13/281 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 6.1%<17/277 例>、ブデソニド pMDI+FOR 群 4.5%<13/287 例>、ブデソニド pMDI 群 3.6%<10/275 例>、FOR 群 3.9%<11/284 例>) であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.3% (25/300 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 6.8% (19/281 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 6.9% (19/277 例)、ブデソニド pMDI+FOR 群 4.5% (13/287 例)、ブデソニド pMDI 群 9.1% (25/275 例)、FOR 群 11.3% (32/284 例) に認められた。このうち、最も多くみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (プラセボ群 5.0%<15/300 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 3.6%<10/281 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 2.9%<8/277 例>、ブデソニド pMDI+FOR 群 3.8%<11/287 例>、ブデソニド pMDI 群 5.8%<16/275 例>、FOR 群 7.4%<21/284 例>) であった。

副作用は、プラセボ群 6.0% (18/300 例)、pMDI 80/4.5 µg 群 8.5% (24/281 例)、pMDI 160/4.5 µg 群 8.7% (24/277 例)、ブデソニド pMDI+FOR 群 5.9% (17/287 例)、ブデソニド pMDI 群 8.0% (22/275 例)、FOR 群 7.7% (22/284 例) に認められ、主な事象は口腔カンジダ症 (プラセボ群 1.3%<4/300 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 1.8%<5/281 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 2.5%<7/277 例>、ブデソニド pMDI+FOR 群 1.4%<4/287 例>、ブデソニド pMDI 群 2.9%<8/275 例>、FOR 群 1.8%<5/284 例>)、慢性閉塞性肺疾患 (プラセボ群 1.0%<3/300 例>、pMDI 80/4.5 µg 群 1.4%<4/281 例>、pMDI 160/4.5 µg 群 0.7%<2/277 例>、

ブデソニド pMDI+FOR 群 0.3%<1/287 例>、ブデソニド pMDI 群 0%<0/275 例>、FOR 群 2.8%<8/284 例> 等であった。

## <審査の概略>

### (1) 有効性及び用法・用量について

#### 1) 国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) における用法・用量の設定について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) における本剤群の用法・用量を 160/4.5 µg 2 吸入 1 日 2 回投与と設定した根拠について、以下のように説明している。

FOR の用法・用量について、日本人 COPD 患者を含む国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : D5122C00001 試験) において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> (投与後 60 分) は、FOR 4.5 及び 9 µg 1 日 2 回投与群は 1.329 及び 1.314 L (幾何平均値) であり、いずれもプラセボ群 1.247 L と比較して統計学的に有意 (p<0.0001、国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル<乗法モデル>) な改善効果が示されたことから、いずれの用量も日本人及び外国人 COPD 患者に有効と考えられたが、副次評価項目である SABA の 1 日平均使用回数については、FOR 4.5 µg 及び FOR 9 µg 1 日 2 回投与群の差 [95%信頼区間] は -0.274 [-0.520, -0.028] 回/日であり、FOR 9 µg 1 日 2 回投与群で少なかったこと、副次評価項目である、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコア<sup>29</sup>の変化については、FOR 4.5 µg 及び FOR 9 µg 1 日 2 回投与群のプラセボ群との差 [95%信頼区間] はそれぞれ、-3.741 [-6.036, -1.445] 及び -4.448 [-6.777, -2.118] であり、FOR 9 µg 1 日 2 回投与群で臨床的に意味のある最小群間差とされる 4 ポイント以上の減少が認められたことから、FOR 9 µg 1 日 2 回投与は FOR 4.5 µg 1 日 2 回投与と比較してより有用であると考えられ、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1 : D5122C00002 試験) の成績で、日本人 COPD 患者における FOR 9 µg 1 日 2 回投与の長期の安全性が確認されたこと等から、9 µg 1 日 2 回投与と設定した。

また、ブデソニドの用法・用量は、pMDI を用いた海外臨床試験 (5.3.5.1.6 : D5899C00001) において、主要評価項目である投与前 FEV<sub>1</sub> について、320/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 160/4.5 µg 群) では FOR 9 µg 1 日 2 回 (FOR 群) と比較して統計学的に有意な差が認められた (p=0.008、国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析) のに対して、160/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 80/4.5 µg 群) では統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.161、国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析) こと、320/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 160/4.5 µg 群)、160/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 80/4.5 µg 群) 及び FOR 9 µg 1 日 2 回 (FOR 群) における COPD 増悪回数 (/人・年) はそれぞれ 0.626、0.584 及び 0.826 であり、いずれの群でも低下が認められたこと、初回の COPD 増悪<sup>30</sup>までの期間については 320/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 160/4.5 µg 群) のみ FOR 9 µg 1 日 2 回 (FOR 群) と比較して統計学的に有意な延長を示し (ハザード比 0.765、p=0.015、国を層とした Cox 回帰モデル)、160/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 80/4.5 µg 群) では統計学的に有意な差は認められなかった (ハザード比 0.831、p=0.090、国を層とした Cox 回帰モデル) こと、D5899C00001 試験の 320/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 160/4.5 µg 群) 及び 160/9 µg 1 日 2 回投与 (pMDI 80/4.5 µg 群) の安全性の結果に大きな違いはなく、口腔カ

<sup>29</sup> 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。

<sup>30</sup> 呼吸器症状による、経ロステロイドの投与、抗生物質の投与又は入院と定義された。



ンジダ症を除いてブデソニドの用量依存的な有害事象は認められなかったこと等より、160 µg 2 吸入 (320 µg) 1 日 2 回投与と設定した。

なお、本剤は、肺局所での作用を期待した吸入製剤であり、全身循環血中の薬物濃度が標的臓器での薬効を直接示すものではなく、ブデソニドの薬剤特性は内因性・外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられ、本邦におけるブデソニド製剤（パルミコートタービュヘイラー）の気管支喘息に対する承認用量範囲（metered dose として 1 日 200～1600 µg）は海外と同様であり、日本人患者を対象に用量を調節する必要はなく、本剤含有のブデソニドの用法・用量である 320 µg 1 日 2 回投与は十分な安全域を有すると考えられる。

機構は、FOR の用法・用量については、FOR の国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：D5122C00001 試験）において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> については FOR 4.5 µg 及び FOR 9 µg 1 日 2 回投与群で同程度であったものの、副次評価項目である SABA の 1 日平均使用回数は FOR 9 µg 1 日 2 回投与群で少なく、呼吸症状、ADL 等の総合尺度である SGRQ 総スコアの変化量のプラセボ群との群間差は FOR 9 µg 1 日 2 回投与群で大きかったこと、また国内外の COPD 治療ガイドライン（JRS 2009、GOLD 2011）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等も踏まえ、9 µg 1 日 2 回を日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）における用法・用量と設定したことに大きな問題はないものとする。

一方、ブデソニドの用法・用量については、本邦においてブデソニド単剤は COPD の効能を有していないことから、日本人 COPD 患者における用量反応関係を検討すべきであったと考えるものの、ブデソニド吸入投与時の薬剤特性は内因性・外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられること、さらに類薬であるサルメテロール/フルチカゾン配合剤の COPD に係る承認用量は本邦及び米国で同様であること等も踏まえ、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）における用法・用量として海外用量設定試験より選択された 320 µg 1 日 2 回投与を設定したことは許容し得ると判断した。

## 2) 国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）における有効性について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）について、本剤は肺局所での作用を期待した吸入製剤であり、内因性民族的要因の影響を受けにくいこと、COPD の疾患概念、診断及び薬物治療方針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等から、当該試験を国際共同試験として実施したこと、また、本試験の結果、当該試験には約 24%の日本人患者が組入れられ、＜提出された資料の概略＞の項の記載のとおり、全体集団と日本人部分集団の主要評価項目である投与前 FEV<sub>1</sub> の成績は同程度であり、さらに投与群と患者集団の間に交互作用は有意でなかったことから、全体集団と日本人部分集団の一貫性は示されたと考えることを説明している。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）における全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比について、外国人部分集団における本剤群及び FOR 群では、105.8 及び 102.7%と増加が認められたのに対し、日本人部分集団における本剤群では 100.7%、FOR 群では 97.9%であり（表 22）、異なる推移を示したこと、また、日本人部分集団及び外国人部分集団の患者背景において年齢、

前治療薬の使用割合等に異なる傾向が認められていることから、患者背景の相違による有効性評価への影響を検討し、両集団の結果の一貫性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

投与前 FEV<sub>1</sub> 及び投与後 1 時間の FEV<sub>1</sub> の経時推移について、ベースライン値及び各評価時期における値は、表 23 及び表 24 のとおりであり、日本人部分集団では外国人部分集団と比較して小さく、ベースラインに対する比も小さかったが、本剤群と FOR 群の群間差（本剤群の FOR 群に対する比）は、日本人部分集団で 1.029、外国人部分集団で 1.032 と同程度であり、投与群と集団（日本人部分集団及び外国人部分集団）間の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

表 22 全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub>

|       | 投与群   | ベースラインに対する比 (%) |       | 本剤群の FOR 群に対する比<br>[95%信頼区間] | 交互作用<br>p 値 |
|-------|-------|-----------------|-------|------------------------------|-------------|
|       |       | 例数              | 幾何平均値 |                              |             |
| 日本人集団 | 本剤群   | 137             | 100.7 | 1.029 [0.989, 1.071]         | 0.8899      |
|       | FOR 群 | 156             | 97.9  |                              |             |
| 外国人集団 | 本剤群   | 481             | 105.8 | 1.032 [1.010, 1.055]         |             |
|       | FOR 群 | 479             | 102.7 |                              |             |

投与群、部分集団、投与群×部分集団の交互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル（対数線形モデル）  
欠測値の補完なし

表 23 投与前 FEV<sub>1</sub> の経時推移

|       |          | FEV <sub>1</sub> (L) |       |       |       | ベースラインに対する比 (%) |         |       |         |
|-------|----------|----------------------|-------|-------|-------|-----------------|---------|-------|---------|
|       |          | 本剤群                  |       | FOR 群 |       | 本剤群             |         | FOR 群 |         |
|       |          | 例数                   | 幾何平均値 | 例数    | 幾何平均値 | 例数              | 幾何平均値   | 例数    | 幾何平均値   |
| FAS   | ベースライン   | 635                  | 0.971 | 637   | 0.945 | -               | -       | -     | -       |
|       | 投与 4 週後  | 619                  | 1.020 | 635   | 0.969 | 618             | 104.612 | 635   | 101.627 |
|       | 投与 8 週後  | 619                  | 1.022 | 635   | 0.962 | 618             | 104.760 | 635   | 100.878 |
|       | 投与 12 週後 | 619                  | 1.005 | 635   | 0.956 | 618             | 103.015 | 635   | 100.200 |
| 日本人集団 | ベースライン   | 146                  | 0.890 | 165   | 0.881 | -               | -       | -     | -       |
|       | 投与 4 週後  | 138                  | 0.906 | 156   | 0.878 | 137             | 101.555 | 156   | 98.081  |
|       | 投与 8 週後  | 138                  | 0.900 | 156   | 0.876 | 137             | 100.829 | 156   | 97.867  |
|       | 投与 12 週後 | 138                  | 0.886 | 156   | 0.862 | 137             | 99.000  | 156   | 96.332  |
| 外国人集団 | ベースライン   | 489                  | 0.997 | 492   | 0.968 | -               | -       | -     | -       |
|       | 投与 4 週後  | 481                  | 1.056 | 479   | 1.001 | 481             | 105.500 | 479   | 102.809 |
|       | 投与 8 週後  | 481                  | 1.060 | 479   | 0.992 | 481             | 105.907 | 479   | 101.879 |
|       | 投与 12 週後 | 481                  | 1.042 | 479   | 0.988 | 481             | 104.188 | 479   | 101.494 |

表 24 投与後 1 時間の FEV<sub>1</sub> の経時推移

|       |          | FEV <sub>1</sub> (L) |       |       |       | ベースラインに対する比 (%) |         |       |         |
|-------|----------|----------------------|-------|-------|-------|-----------------|---------|-------|---------|
|       |          | 本剤群                  |       | FOR 群 |       | 本剤群             |         | FOR 群 |         |
|       |          | 例数                   | 幾何平均値 | 例数    | 幾何平均値 | 例数              | 幾何平均値   | 例数    | 幾何平均値   |
| FAS   | ベースライン   | 635                  | 0.971 | 657   | 0.945 | -               | -       | -     | -       |
|       | 投与 1 時間後 | 636                  | 1.077 | 657   | 1.043 | 635             | 110.977 | 657   | 110.342 |
|       | 投与 4 週後  | 636                  | 1.114 | 657   | 1.049 | 635             | 114.865 | 657   | 111.015 |
|       | 投与 8 週後  | 636                  | 1.109 | 657   | 1.043 | 635             | 114.344 | 657   | 110.369 |
|       | 投与 12 週後 | 636                  | 1.098 | 657   | 1.042 | 635             | 113.060 | 657   | 110.235 |
| 日本人集団 | ベースライン   | 146                  | 0.890 | 165   | 0.881 | -               | -       | -     | -       |
|       | 投与 1 時間後 | 147                  | 0.981 | 165   | 0.984 | 146             | 110.687 | 165   | 111.747 |
|       | 投与 4 週後  | 147                  | 0.983 | 165   | 0.956 | 146             | 110.976 | 165   | 108.545 |
|       | 投与 8 週後  | 147                  | 0.975 | 165   | 0.943 | 146             | 110.029 | 165   | 107.029 |
|       | 投与 12 週後 | 147                  | 0.977 | 165   | 0.941 | 146             | 109.900 | 165   | 106.824 |
| 外国人集団 | ベースライン   | 489                  | 0.997 | 492   | 0.968 | -               | -       | -     | -       |
|       | 投与 1 時間後 | 489                  | 1.107 | 492   | 1.063 | 489             | 111.064 | 492   | 109.875 |
|       | 投与 4 週後  | 489                  | 1.157 | 492   | 1.083 | 489             | 116.053 | 492   | 111.856 |
|       | 投与 8 週後  | 489                  | 1.153 | 492   | 1.079 | 489             | 115.665 | 492   | 111.513 |
|       | 投与 12 週後 | 489                  | 1.137 | 492   | 1.078 | 489             | 114.022 | 492   | 111.403 |

また、国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) における日本人部分集団の患者背景の主な特徴として、65 歳以上の高齢者が多いこと（日本人部分集団 78.2%、外国人部分集団 44.8%）、喫煙量が多いこと（日本人部分集団 55.0 pack year、外国人部分集団 37.0 pack year）、FEV<sub>1</sub>/FVC (%) が低いこと（日本人部分集団 40.41%、外国人部分集団 46.00%）、前治療薬について、抗コリン薬の使用割合が多いこと（日本人部分集団 76.6%＜239/312 例＞、外国人部分集団 35.7%＜350/981 例＞）、SABA 配合剤（本邦未承認）の使用割合が少ないこと（日本人部分集団 0%＜0/312 例＞、外国人部分集団 32.1%＜315/981 例＞）、ICS の使用割合が少ないこと（日本人部分集団 10.6%＜33/312 例＞、外国人部分集団 26.2%＜257/981 例＞）が挙げられ、これらの患者背景因子が有効性（全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub>）の結果に及ぼす影響を検討するため、これらの因子と投与群との交互作用を含む統計モデルを用いた解析を行ったところ、いずれの項目における交互作用も統計学的に有意ではなく（ $p>0.05$ ）、サブグループ解析結果は表 25 のとおりであったことから、本試験の結果を解釈する上で大きな影響はないものと考えられる。

表 25 全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比 (%)

| 背景因子                      |                 | 投与群   | 日本人 |                         | 外国人 |                         |
|---------------------------|-----------------|-------|-----|-------------------------|-----|-------------------------|
|                           |                 |       | 例数  | 幾何平均値 (範囲)              | 例数  | 幾何平均値 (範囲)              |
| 年齢                        | 65 歳未満          | 本剤群   | 30  | 102.123 (81.52, 148.04) | 273 | 106.802 (37.44, 311.11) |
|                           |                 | FOR 群 | 37  | 94.821 (75.05, 114.91)  | 258 | 103.428 (53.85, 218.45) |
|                           | 65 歳以上          | 本剤群   | 107 | 100.265 (72.41, 152.59) | 208 | 104.466 (62.25, 246.19) |
|                           |                 | FOR 群 | 119 | 98.815 (69.05, 162.3)   | 221 | 101.823 (35.05, 192.80) |
| 喫煙量                       | 40 pack year 未満 | 本剤群   | 23  | 99.359 (77.27, 126.86)  | 269 | 106.516 (37.44, 311.11) |
|                           |                 | FOR 群 | 39  | 97.551 (69.05, 151.69)  | 246 | 103.488 (53.85, 192.80) |
|                           | 40 pack year 以上 | 本剤群   | 114 | 100.936 (72.41, 152.59) | 212 | 104.865 (62.25, 246.19) |
|                           |                 | FOR 群 | 117 | 97.954 (77.27, 162.30)  | 233 | 101.843 (35.05, 218.45) |
| %FEV <sub>1</sub>         | 30%以下           | 本剤群   | 46  | 100.933 (76.73, 148.04) | 142 | 106.20 (37.44, 311.11)  |
|                           |                 | FOR 群 | 48  | 97.866 (77.27, 151.69)  | 148 | 102.212 (35.05, 187.27) |
|                           | 30%超            | 本剤群   | 91  | 100.536 (72.41, 152.59) | 339 | 105.612 (62.25, 246.19) |
|                           |                 | FOR 群 | 108 | 97.847 (69.05, 162.30)  | 331 | 102.896 (53.85, 218.45) |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%) | 44%未満           | 本剤群   | 97  | 99.410 (72.41, 152.59)  | 203 | 105.619 (37.44, 311.11) |
|                           |                 | FOR 群 | 99  | 98.077 (77.27, 162.30)  | 224 | 102.907 (35.05, 218.45) |
|                           | 44%以上           | 本剤群   | 40  | 103.789 (82.22, 135.36) | 278 | 105.907 (63.55, 234.72) |
|                           |                 | FOR 群 | 57  | 97.465 (69.05, 151.69)  | 255 | 102.489 (53.85, 192.80) |
| 抗コリン薬の使用の有無               | 有               | 本剤群   | 104 | 99.903 (72.41, 152.59)  | 177 | 106.442 (62.25, 311.11) |
|                           |                 | FOR 群 | 119 | 97.290 (69.05, 162.30)  | 168 | 99.690 (61.16, 218.45)  |
|                           | 無               | 本剤群   | 33  | 103.123 (77.27, 126.86) | 304 | 105.405 (37.44, 234.72) |
|                           |                 | FOR 群 | 37  | 99.684 (78.51, 151.69)  | 311 | 104.339 (35.05, 192.80) |
| ICS 使用の有無                 | 有               | 本剤群   | 13  | 100.264 (72.41, 135.36) | 122 | 104.696 (62.25, 162.96) |
|                           |                 | FOR 群 | 19  | 97.397 (75.05, 128.42)  | 130 | 102.134 (61.16, 218.45) |
|                           | 無               | 本剤群   | 124 | 100.712 (76.73, 152.59) | 359 | 106.158 (37.44, 311.11) |
|                           |                 | FOR 群 | 137 | 97.916 (69.05, 162.30)  | 349 | 102.890 (35.05, 187.27) |
| SABA 配合剤の使用の有無            | 有               | 本剤群   | 0   | -                       | 146 | 104.385 (37.44, 215.87) |
|                           |                 | FOR 群 | 0   | -                       | 162 | 103.279 (53.85, 187.27) |
|                           | 無               | 本剤群   | 137 | 100.669 (72.41, 152.59) | 335 | 106.402 (62.25, 311.11) |
|                           |                 | FOR 群 | 156 | 97.853 (69.05, 162.30)  | 317 | 102.382 (35.05, 218.45) |

欠測値の補完はなし

以上より、全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比について、日本人部分集団と外国人部分集団で異なる傾向がみられた要因については明らかではないが、日本人部分集団と外国人部分集団のいずれにおいても、本剤群のベースライン値に対する比は FOR 群と比較して高く、両集団の結果は一貫していると考えられる。

機構は、以上の回答をおおむね了承し、日本人集団及び外国人集団における本剤群の FOR 群に対する比が同程度であることから、日本人集団と外国人集団間での本質的な差異は示唆されていないと考え、国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) の成績に基づき、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。

また機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) の主要評価項目である全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> について、本剤群の FOR 群に対する優越性は検証されているものの、本剤群と FOR 群の群間差 (本剤群の FOR 群に対する比 1.032、約 27 mL) は小さいことから、当該差異の臨床的意義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 (D589DC00007) においては、LABA である FOR は気道平滑筋を弛緩させて気管支を拡張することにより、肺機能に対して速やかな効果を示すことが期待されるのに対し、ステロイドであるブデソニドでは、気道の炎症を抑制することによって気道内腔を拡張させ、

より緩徐で穏やかな肺機能改善効果を長時間維持することが期待できることから、FOR に対するブデソニドの上乗せ効果を示すためには、本剤投与による気道閉塞への長期間の効果について FOR 単剤に対する優越性を検証することが適切と考え、主要評価項目として全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> を選択し、さらにブデソニドの治療効果を検討するために副次評価項目として COPD の増悪に関する評価項目等を設定したことを説明した。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）における全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> について、FOR に対する本剤の優越性が検証されており、また試験成績として示された群間差は、投与前 FEV<sub>1</sub> を主要評価項目として設定した海外臨床試験（D5899C00001、D5899C00002）における、pMDI 160/4.5 µg 群と FOR 群の群間差（約 40 mL<調整差、算術平均値>）と大きな違いはなく、さらに類薬であるサルメテロール/フルチカゾン配合剤における臨床試験においても、サルメテロールと比較したサルメテロール/フルチカゾンの投与前 FEV<sub>1</sub>（最終評価時点）の改善の程度は軽度であったことが報告されている（Calverley P et al, *Lancet*. 361: 449-456, 2003、Hanania NA et al, *Chest*. 124: 834-843, 2003、Mahler DA et al, *Am J Resp Crit Care Med*. 166: 1084-1091, 2002）ことを併せて説明した。

さらに、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）において、副次評価項目として設定した COPD 増悪に関する評価は表 26 のとおりであり、本剤群は FOR 群と比較して増悪回数の減少及び初回増悪までの期間の延長が示されており、当該結果は海外 SD-039-0629 試験及び海外 SD-039-0670 試験の結果と同様であったことから、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）の成績に基づき、FOR にブデソニドを追加したときの、臨床的に意義のあるブデソニドの寄与が裏付けられたと考える旨を説明した。

表 26 国内外臨床試験の COPD 増悪に関する評価項目

|                               | 対照群        | 増悪率比/<br>ハザード比 [95%信頼区間] | p 値    |
|-------------------------------|------------|--------------------------|--------|
| 国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）        |            |                          |        |
| 増悪回数 <sup>a)</sup>            | vs. FOR 群  | 0.638 [0.493, 0.826]     | 0.0006 |
| 初回 COPD 増悪までの期間 <sup>b)</sup> | vs. FOR 群  | 0.679 [0.507, 0.909]     | 0.0094 |
| 海外第Ⅲ相試験（SD-039-0629）          |            |                          |        |
| 重度の増悪回数 <sup>a)</sup>         | vs. プラセボ群  | 0.758 [0.586, 0.981]     | 0.035  |
|                               | vs. ブデソニド群 | 0.889 [0.682, 1.159]     | 0.385  |
|                               | vs. FOR 群  | 0.771 [0.599, 0.992]     | 0.043  |
| 初回 COPD 増悪までの期間 <sup>b)</sup> | vs. プラセボ群  | 0.865 [0.672, 1.113]     | 0.259  |
|                               | vs. ブデソニド群 | 0.917 [0.711, 1.184]     | 0.508  |
|                               | vs. FOR 群  | 0.994 [0.768, 1.287]     | 0.966  |
| 海外第Ⅲ相試験（SD-039-0670）          |            |                          |        |
| 重度の増悪回数 <sup>a)</sup>         | vs. プラセボ群  | 0.764 [0.600, 0.973]     | 0.029  |
|                               | vs. ブデソニド群 | 0.864 [0.679, 1.100]     | 0.236  |
|                               | vs. FOR 群  | 0.745 [0.587, 0.945]     | 0.015  |
| 初回 COPD 増悪までの期間 <sup>b)</sup> | vs. プラセボ群  | 0.715 [0.562, 0.910]     | 0.006  |
|                               | vs. ブデソニド群 | 0.773 [0.611, 0.980]     | 0.033  |
|                               | vs. FOR 群  | 0.705 [0.558, 0.891]     | 0.003  |

COPD 増悪については、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）：「COPD 症状に対する全身性ステロイドの使用、又は入院を要する症状の悪化」、海外第Ⅲ相試験（SD-039-0629）、海外第Ⅲ相試験（SD-039-0670）：「呼吸器症状に対する経口ステロイドの使用、抗生物質の使用、又は入院を要する症状の悪化」と定義された。

a) 国及び投与群を因子とし、観察期間（対数）をオフセット変数とし、overdispersion を調整したポアソン分布（log リンク）を仮定した一般化線形モデル（ポアソン回帰モデル）、b) Cox 比例ハザードモデル

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）の COPD 増悪に関する評価については、日本人部分集団と外国人部分集団で乖離した結果が得られていることから、その要因について考察するよう求めた。

申請者は、日本人及び外国人の部分集団別の初回増悪までの期間についての Kaplan-Meier プロットは図 4、増悪回数についての記述統計量は表 27 に示すとおりであり、日本人部分集団では本剤群は FOR 群と比較して増悪抑制が認められたが（ハザード比 [95%信頼区間] 0.363 [0.197, 0.669]）、外国人部分集団では（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.848 [0.604, 1.190]）、日本人部分集団と比較して、ハザード比は小さく、投与群と集団（日本人部分集団と外国人部分集団）間の交互作用は、統計学的に有意であった（ $p=0.0170$ 、Cox 比例ハザードモデル）ことを説明した。

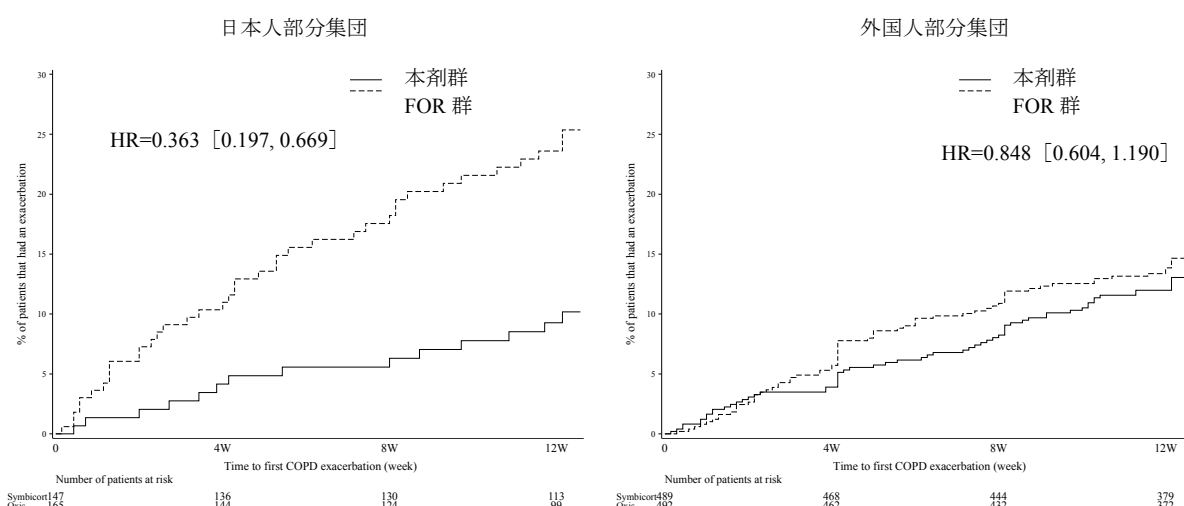


図 4 初回の COPD 増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット (D589DC00007 試験)

表 27 増悪回数についての記述統計量 (国際共同第Ⅲ相試験 D589DC00007)

|                               |       | 日本人部分集団        |                  | 外国人部分集団        |                  |
|-------------------------------|-------|----------------|------------------|----------------|------------------|
|                               |       | 本剤群<br>(147 例) | FOR 群<br>(165 例) | 本剤群<br>(489 例) | FOR 群<br>(492 例) |
| 全身性ステロイドの使用、<br>又は入院が必要であった症例 | 増悪例数  | 14 (9.5%)      | 39 (23.6%)       | 62 (12.7%)     | 72 (14.6%)       |
|                               | 総増悪件数 | 19             | 57               | 74             | 94               |
|                               | 総増悪日数 | 59             | 330              | 594            | 768              |
| 入院が必要であった症例                   | 増悪例数  | 4 (2.7%)       | 11 (6.7%)        | 20 (4.1%)      | 19 (3.9%)        |
|                               | 総増悪件数 | 4              | 12               | 20             | 26               |
|                               | 総増悪日数 | 8              | 104              | 206            | 230              |
| 全身性ステロイドの使用が必<br>要であった症例      | 増悪例数  | 11 (7.5%)      | 39 (23.6%)       | 59 (12.1%)     | 70 (14.2%)       |
|                               | 総増悪件数 | 16             | 57               | 71             | 92               |
|                               | 総増悪日数 | 52             | 72               | 500            | 694              |

その上で申請者は、日本人部分集団では外国人部分集団に比べて、平均年齢が高く（日本人部分集団 70.7 歳、外国人部分集団 63.2 歳）、ベースラインにおける平均 FEV<sub>1</sub> がやや低かった（日本人部分集団 1.065 L、外国人部分集団 1.142 L）こと、また高齢及び FEV<sub>1</sub> が低いことは COPD の増悪のリスク因子であるとの報告（Miravittles M et al, *Respiration*. 67: 495-501, 2000、Niewoehner DE et al, *Chest*. 131: 20-28, 2007）を踏まえると、日本人部分集団及び外国人部分集団で乖離した結果が得られた要因として、日本人部分集団は外国人部分集団と比較して増悪リスクの高い集団であったことが推察されたと説明した。

さらに、医療経済及び文化に基づく医療機関の利用に対する概念の相違、並びに医師及び患者の COPD に対する概念の相違等、医療環境の差異が関与した可能性も考えられる旨を説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）で示された FOR に対するブデソニドの全投与期間中の平均投与前 FEV<sub>1</sub> への上乗せ効果は大きくないものの、本剤の FOR に対する優越性は検証されていること、また、ステロイドによる肺機能に対する改善効果は、気管支拡張剤のように直接的な作用ではなく、気道の炎症抑制を介した間接的な作用であると考えられ、本試験で認められた FEV<sub>1</sub> の群間差は海外臨床試験、類薬の臨床試験成績等とも大きな違いがないことから、FOR に対するブデソニドの上乗せ効果は示されており、本剤の呼吸機能に対する一定の有効性は示されたと判断した。

また、副次評価項目である初回の COPD 増悪までの期間については、日本人部分集団及び外国人部分集団間で乖離した結果が得られているものの、外国人部分集団と比較して日本人部分集団で FEV<sub>1</sub> のベースライン値が小さく、COPD 増悪が惹起されやすい状態にあった可能性があり、さらに日本人部分集団の FOR 群では投与期間中の FEV<sub>1</sub> が経時的に減少する傾向が示されていることを踏まえると、日本人部分集団ではブデソニドの追加による COPD 増悪の抑制効果が示されやすい傾向があった可能性も考えられる。また、COPD 増悪に対する治療は医療機関へのアクセスのし易さにも関連すると考えられる（Abrams TE et al, *Ann.Intern.Med.* 155(2): 80-86, 2011）ことを踏まえると、本邦では医療機関へのアクセスが比較的容易であり、それに伴い増悪に対する治療が行われやすい傾向があった可能性も考えられ、医療経済及び文化に基づく医療機関の利用に対する概念の相違、全身性ステロイドの使用時の医師の判断基準の相違等の医療環境の差異が試験成績に影響したことも推察される。さらに、COPD 増悪リスクについては季節変動が存在することが報告されている（Donaldson GC et al, *Chest*, 141(1): 94-100, 2012）ことを踏まえると、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）では観察期間が 12 週間と短かったことにより、組み入れ時期の違い等により日本人部分集団と外国人部分集団の結果にバイアスが生じた可能性も考えられ、本試験において日本人部分集団で示唆された本剤の COPD 増悪の抑制効果は、観察期間が 52 週間と設定された海外 SD-039-0670 試験成績と同様の傾向であることを勘案すると、COPD 増悪の抑制についても、日本人 COPD 患者における本剤の有効性は期待できると判断した。

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。

## （2）安全性について

### 1) 日本人と外国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（D589DC00007）において、外国人部分集団に比べて日本人部分集団で発声障害、感染症の有害事象が多い傾向が認められることから、その要因について考察するよう求めた。

申請者は、発声障害が日本人部分集団でのみ認められた（日本人部分集団 7.5%<11/147 例>、外国人部分集団 0%<0/489 例>）ことについては、そのリスク因子は特定できていないものの、ICS 吸入投与時に発現することが予測可能な事象であること、認められた発声障害はすべて軽度及び非重篤であったこと、当該事象による中止例は認められなかったことから、日本人においても臨床上大きな問題とはならないと考えることを説明した。

また、感染症の有害事象が日本人部分集団で高い（日本人部分集団 28.6%<42/147 例>、外国人部分集団 9.0%<44/489 例>）傾向が認められた理由としては、感染症等の合併症を併発するリスクの高い 65 歳以上の高齢者の割合が日本人集団で多かった（日本人部分集団 78.9%<116/147 例>、外国人部分集団 43.1%<211/489 例>）こと、また、喫煙により引き起こされる呼吸器官の損傷及び免疫力低下が

感染症のリスクを増大させることが報告されており（Murin S and Bilello KS, *Clev Clin J Med.* 72: 916-920, 2005、Arcavi L and Benowitz NL, *Arch Intern Med.* 164:2206-2216, 2004）、日本人部分集団の方が喫煙量（中央値）が多かった（日本人部分集団 57.0 pack year、外国人部分集団 35.0 pack year）ことも要因と考えられるが、感染症の発現率は、本剤群のみならず FOR 群においても日本人部分集団で高い（日本人部分集団 32.1%<53/165 例>、外国人部分集団 6.3%<31/492 例>）傾向が認められることから、集団間の発現率の差異の要因は本剤投与によるものではないと考えられることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、現時点では、日本人部分集団と外国人部分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) ブデソニドによる全身への影響について

### ① 視床下部一下垂体一副腎皮質機能、眼及び骨への影響について

機構は、COPD 患者に本剤を長期投与した際のブデソニドによる視床下部一下垂体一副腎（HPA）系、眼及び骨に対する影響について、詳細に説明するよう求めた。

申請者は、日本人 COPD 患者を対象とした本剤の臨床試験において認められた HPA 系<sup>31</sup>、眼<sup>32</sup>及び骨<sup>33</sup>に関連する有害事象は表 28 のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007）及び国内長期投与試験（D589DC00008）のいずれにおいても HPA 系に関連する有害事象は認められず、眼及び骨に関連する有害事象についても本剤群及び対照群の発現状況は同様であったことを説明した。

表 28 国内臨床試験における HPA 系、眼及び骨に関連する有害事象の発現状況

| 基本語     | 国際共同第Ⅲ相試験（D589DC00007） |                  | 国内長期投与試験（D589DC00008） |                       |
|---------|------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
|         | 本剤群<br>(636 例)         | FOR 群<br>(657 例) | 本剤群<br>(130 例)        | COPD 標準治療群<br>(130 例) |
| 白内障     | 1 (0.2)                | 0                | 3 (2.3)               | 6 (4.6)               |
| 閉塞隅角緑内障 | 0                      | 0                | 0                     | 1 (0.8)               |
| 圧迫骨折    | 0                      | 0                | 0                     | 1 (0.8)               |
| 脊椎圧迫骨折  | 0                      | 0                | 3 (2.3)               | 0                     |
| 肋骨骨折    | 0                      | 1 (0.2)          | 1 (0.8)               | 0                     |
| 手首関節骨折  | 0                      | 0                | 1 (0.8)               | 0                     |

例数 (%)

また、COPD 患者及び気管支喘息患者等を含む吸入ブデソニドの海外臨床試験において報告されている HPA 系、眼及び骨に関連する有害事象について、公表文献等に基づき以下のように説明した。

HPA 系に関連する有害事象については、気管支喘息患者にブデソニドを 12 週間もしくは 6 週間投

<sup>31</sup> 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

<sup>32</sup> 白内障、皮質白内障、糖尿病性白内障、核性白内障、嚢下白内障、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

<sup>33</sup> 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、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



与した臨床試験において、ACTH 刺激に対する血漿コルチゾール濃度の低下が報告されている (Busse WW et al, *J Allergy Clin Immunol.* 101: 457-463, 1998、Aaronson D et al, *J Allergy Clin Immunol.* 101: 312-319, 1998) もの、気管支喘息患者にブデソニドを 52 週間投与した臨床試験においては、朝の基礎値及び ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値は試験期間中、維持されていたことが示されている (Tinkelman DG et al, *J Asthma.* 40(3): 225-236, 2003)。

眼に関連する有害事象については、疫学研究では ICS と白内障との関連が報告されている (Cumming RG et al, *N Engl J Med.* 337:8-14, 1997、Garbe E et al, *JAMA.* 280: 539-543, 1998、Jick SS et al, *Epidemiology.* 12: 229-234, 2001) もの、交絡因子等の影響が不明であること、白内障の罹患率は年齢に伴い増加し、COPD 患者における臨床試験においてはステロイド治療とは関連なく、白内障の発現が報告されている (Calverley PMA et al, *N Engl J Med.* 356: 775-789, 2007) こと、報告されている白内障リスクの増大は高用量の ICS 投与時の比較的少数の患者のデータに基づいていること等より、当該報告から ICS と白内障発現の関連は不明と考える。また、小児喘息患者を対象とした長期試験 (観察期間: 3 ~6 年間<平均 4.4 年>) において、ブデソニド投与時の後囊下白内障の発現は、試験開始前に診断された 1 例を除いて認められなかったことが報告されている (Agertoft L et al, *Eur Respir J.* 12:130-135, 1998)。

骨に関連する有害事象については、大規模試験である HUNT 試験 (the Nord-Trøndelag Health study、65225 例の気管支喘息患者が対象) において、骨ミネラルの濃度が、ICS 使用歴のある患者 (78%がブデソニドを吸入投与されており、1 日平均用量は 670  $\mu\text{g}$ ) で 0.008  $\text{g}/\text{cm}^2$ 、6 ヶ月以上の経口ステロイドを使用している患者では 0.038  $\text{g}/\text{cm}^2$  減少することが報告されている (Langhammer A et al, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 13: 569-579, 2004)。また、プラセボ又は実薬対照比較試験においても、ブデソニドは気管支喘息及び COPD 患者の骨折及び骨ミネラル濃度に明確な影響を及ぼさないことが報告されている (Struijs A and Mulder H, *Netherland J Med.* 50: 233-237, 1997、Tattersfield AE et al, *Thorax.* 56:272-278, 2001、Johnell O et al, *Eur Respir J.* 19: 1058-1063, 2002、Sheffer AL et al, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 94: 48-54, 2005)。さらに、COPD 患者を対象とした EUROSCOP 試験 (ブデソニドを 3 年間投与) において、骨折はブデソニド群で 5 例 (1.55%)、プラセボ群で 3 例 (0.91%) に認められたが、骨ミネラル密度に対する影響は認められなかったことが報告されている (Pauwels RA et al, *N Engl J Med.* 340: 1948-1953, 1999、Johnell O et al, *Eur Respir J.* 19: 1058-1063, 2002)。

以上より、ブデソニド吸入投与により、臨床的に関連のある HPA 系に関連する事象が発現することは非常にまれであり、白内障、眼圧や緑内障、骨折等のリスクも低いと考えられる。

機構は、ブデソニドの吸入投与による HPA 系、眼及び骨に対する影響について、喘息患者を中心に一定の情報が集積されており、現時点で大きな問題は示唆されていないと考えるものの、COPD 患者は高齢患者が多く、種々の全身性の合併症を伴うことが多いこと、特に骨粗鬆症のリスクが高いと報告されていること (GOLD 2011) 等を踏まえると、ブデソニドによる全身性の影響については注意が必要と考えられ、今後、COPD 患者に特化した情報についても集積していく必要があると考える。本剤の製造販売後調査においても、HPA 系、眼及び骨に関連する有害事象について情報収集を行い、COPD 患者における発現リスクについて検討する必要があると考える。

## ② 肺炎について

機構は、ICS 治療を受ける COPD 患者において肺炎のリスクの増大が示唆されている (Calverley PM et al, *N Engl J Med.* 356: 775-789, 2007、Ernst P et al, *Am J Respir Crit Care Med.* 176: 162-166, 2007) ことから、本剤の国内外の長期投与試験成績等に基づき、肺炎の発現リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) 及び国内長期投与試験 (D589DC00008) における肺炎の発現例数は表 29 のとおりであり、いずれの試験でも、本剤群と対照群の発現状況は同様であったことを説明した。また、肺炎を発現した集団及び肺炎を発現しなかった集団で、ベースラインにおける平均年齢及び%FEV<sub>1</sub>を比較したところ、ベースラインにおける平均年齢は、国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) では、70.5 歳及び 65.0 歳集団、国内長期投与試験 (D589DC00008) では、72.0 歳及び 70.7 歳であり、大きな差異は認められなかったこと、また、%FEV<sub>1</sub> (平均値) は、国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) では、35.6%及び 35.8%、長期投与試験 (D589DC00008) では、31.3%及び 35.0%であり、いずれの試験においても肺炎発現の有無により肺機能に明らかな差異は認められなかったことを説明した。

表 29 国内臨床試験における肺炎の発現状況

| 基本語      | 国際共同第Ⅲ相試験 (D589DC00007) |                  | 国内長期投与試験 (D589DC00008) |                       |
|----------|-------------------------|------------------|------------------------|-----------------------|
|          | 本剤群<br>(636 例)          | FOR 群<br>(657 例) | 本剤群<br>(130 例)         | COPD 標準治療群<br>(130 例) |
| 肺炎 (計) * | 8 (1.3)                 | 7 (1.1)          | 17 (13.1)              | 16 (12.3)             |
| 肺炎       | 5 (0.8)                 | 3 (0.5)          | 14 (10.8)              | 8 (6.2)               |
| 細菌性肺炎    | 2 (0.3)                 | 3 (0.5)          | 4 (3.1)                | 8 (6.2)               |
| 肺炎球菌性肺炎  | 0                       | 0                | 0                      | 1 (0.8)               |
| 気管支肺炎    | 1 (0.2)                 | 1 (0.2)          | 0                      | 0                     |

例数 (%)

\*: 同一症例に複数の基本語に属する有害事象が発現した場合は発現症例として扱った。D589DC00008 試験において、複数事象が発現した本剤投与群の 1 例 (肺炎と細菌性肺炎を発現)、COPD 標準治療群の 1 例 (細菌性肺炎と肺炎球菌性肺炎を発現) はそれぞれの発現症例として扱った。

また、COPD 患者を対象にブデソニド投与による肺炎の発現リスクを検討することを目的とした、6 ヶ月以上の観察期間が設定された大規模海外臨床試験 7 試験のメタアナリシスにおいて (Sin DD et al, *Lancet.* 374: 712-719, 2009)、FOR 併用又は非併用時のブデソニド投与群 (320-1280 µg/日) 群と対照群 (プラセボ又は FOR 単剤) を比較したところ、有害事象として肺炎のハザード比 [95%信頼区間] は 1.01 [0.77, 1.33]、重篤な有害事象としての肺炎のハザード比 [95%信頼区間] は 0.86 [0.57, 1.31] であり、ブデソニド群で肺炎リスクが高くなる傾向は認められなかったこと、肺炎のリスク因子の検討においては、高年齢及び%FEV<sub>1</sub>の低値が肺炎の発現に関連することが示唆された旨を説明した。

以上の本剤の長期投与試験に基づく解析結果及び文献報告を踏まえれば、COPD 患者における本剤投与時の肺炎の発現リスクの増大は示唆されていないと考えることを説明した。

機構は、現時点では、本剤の投与により肺炎の発現リスクが増大する傾向は示唆されていないものの、ICS 投与時に発現リスクが大きくなる傾向を踏まえれば、本剤投与時にも肺炎の発現リスクが増大する可能性は否定できないと考える。COPD 患者で肺炎が発現した場合、COPD の急激な増悪を誘発し死亡に至る場合もあることから重要な問題であること、特に日本人 COPD 患者では高齢患者が多いことを踏まえれば、一般的に肺炎を発現しやすいと考えられることから、個々の患者のリスク・ベネフィットを十分に検討した上で、本剤の投与の必要性を慎重に判断することが重要と考える。また、本剤の製造販売後調査において、肺炎の発現状況とともにリスク因子についても更に検討し、臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

### 3) 年齢による影響について

機構は、本剤の主な対象患者は高齢患者と想定されることから、高齢患者における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（D589DC00008）、6 ヶ月以上の長期の海外臨床試験（SD-039-0670、SD-039-0629、D5899C00001、D5899C00002）の併合データ（以下、海外併合データ）に基づき、全有害事象、重篤な有害事象（死亡を含む）、試験中止に至った有害事象、β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及び重篤な心血管系有害事象、COPDに関連した有害事象、ICSの使用に関連して発現する可能性のある有害事象並びに肺炎に関連した有害事象を集計したところ、表 30 のとおり、いずれの事象も年齢の影響により発現頻度が顕著に異なる傾向は認められなかったと説明した。

表 30 国内長期投与試験（D589DC00008）及び 6 ヶ月以上の長期海外臨床試験における年齢層別の有害事象発現状況

|                                          | 年齢        | 国内長期投与試験<br>(D589DC00008) |               | 6 ヶ月以上の<br>長期海外臨床試験 |                |
|------------------------------------------|-----------|---------------------------|---------------|---------------------|----------------|
|                                          |           | 本剤群                       | COPD<br>標準治療群 | 本剤群                 | プラセボ群          |
| 全有害事象                                    | 65 歳未満    | 27/30 (90.0)              | 19/23 (82.6)  | 631/1056 (59.8)     | 354/645 (54.9) |
|                                          | 65~70 歳未満 | 31/32 (96.9)              | 26/29 (89.7)  | 260/396 (65.7)      | 147/238 (61.8) |
|                                          | 70~75 歳未満 | 25/25 (100)               | 26/31 (83.9)  | 219/326 (67.2)      | 119/202 (58.9) |
|                                          | 75~80 歳未満 | 24/26 (92.3)              | 25/27 (92.6)  | 120/170 (70.6)      | 77/117 (65.8)  |
|                                          | 80 歳以上    | 16/17 (94.1)              | 16/20 (80.0)  | 39/60 (65.0)        | 23/40 (57.5)   |
| 重篤な有害事象（死亡を含む）                           | 65 歳未満    | 5/30 (16.7)               | 3/23 (13.0)   | 145/1056 (13.7)     | 75/645 (11.6)  |
|                                          | 65~70 歳未満 | 8/32 (25.0)               | 4/29 (13.8)   | 79/396 (19.9)       | 54/238 (22.7)  |
|                                          | 70~75 歳未満 | 4/25 (16.0)               | 8/31 (25.8)   | 61/326 (18.7)       | 34/202 (16.8)  |
|                                          | 75~80 歳未満 | 3/26 (11.5)               | 12/27 (44.4)  | 44/170 (25.9)       | 26/117 (22.2)  |
|                                          | 80 歳以上    | 5/17 (29.4)               | 7/20 (35.0)   | 11/60 (18.3)        | 11/40 (27.5)   |
| 試験中止に至った有害事象*                            | 65 歳未満    | 3/30 (10.0)               | 0/23 (0)      | 99/1056 (9.4)       | 88/645 (13.6)  |
|                                          | 65~70 歳未満 | 3/32 (9.4)                | 2/29 (6.9)    | 59/396 (14.9)       | 54/238 (22.7)  |
|                                          | 70~75 歳未満 | 1/25 (4.0)                | 2/31 (6.5)    | 55/326 (16.9)       | 41/202 (20.3)  |
|                                          | 75~80 歳未満 | 2/26 (7.7)                | 4/27 (14.8)   | 32/170 (18.8)       | 30/117 (25.6)  |
|                                          | 80 歳以上    | 4/17 (23.5)               | 1/20 (5.0)    | 5/60 (8.3)          | 11/40 (27.5)   |
| β <sub>2</sub> 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    | 3/30 (10.0)               | 3/23 (13.0)   | 89/1056 (8.4)       | 43/645 (6.7)   |
|                                          | 65~70 歳未満 | 2/32 (6.3)                | 1/29 (3.4)    | 46/396 (11.6)       | 13/238 (5.5)   |
|                                          | 70~75 歳未満 | 4/25 (16.0)               | 3/31 (9.7)    | 41/326 (12.6)       | 13/202 (6.4)   |
|                                          | 75~80 歳未満 | 4/26 (15.4)               | 2/27 (7.4)    | 20/170 (11.8)       | 5/117 (4.3)    |
|                                          | 80 歳以上    | 1/17 (5.9)                | 1/20 (5.0)    | 6/60 (10.0)         | 3/40 (7.5)     |
| 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    | 3/30 (10.0)               | 1/23 (4.3)    | 49/1056 (4.6)       | 26/645 (4.0)   |
|                                          | 65~70 歳未満 | 0/32 (0)                  | 1/29 (3.4)    | 44/396 (11.1)       | 13/238 (5.5)   |
|                                          | 70~75 歳未満 | 2/25 (8.0)                | 2/31 (6.5)    | 25/326 (7.7)        | 12/202 (5.9)   |
|                                          | 75~80 歳未満 | 3/26 (11.5)               | 2/27 (7.4)    | 20/170 (11.8)       | 12/117 (10.3)  |
|                                          | 80 歳以上    | 2/17 (11.8)               | 3/20 (15.0)   | 5/60 (8.3)          | 2/40 (5.0)     |
| COPD に関連した有害事象                           | 65 歳未満    | 8/30 (26.7)               | 2/23 (8.7)    | 221/1056 (20.9)     | 141/645 (21.9) |
|                                          | 65~70 歳未満 | 7/32 (21.9)               | 8/29 (27.6)   | 80/396 (20.2)       | 81/238 (34.0)  |
|                                          | 70~75 歳未満 | 4/25 (16.0)               | 9/31 (29.0)   | 89/326 (27.3)       | 59/202 (29.2)  |
|                                          | 75~80 歳未満 | 4/26 (15.4)               | 9/27 (33.3)   | 49/170 (28.8)       | 35/117 (29.9)  |
|                                          | 80 歳以上    | 3/17 (17.6)               | 6/20 (30.0)   | 17/60 (28.3)        | 15/40 (37.5)   |
| ICS 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    | 5/30 (16.7)               | 1/23 (4.3)    | 107/1056 (10.1)     | 31/645 (4.8)   |
|                                          | 65~70 歳未満 | 4/32 (12.5)               | 1/29 (3.4)    | 40/396 (10.1)       | 12/238 (5.0)   |
|                                          | 70~75 歳未満 | 4/25 (16.0)               | 3/31 (9.7)    | 30/326 (9.2)        | 14/202 (6.9)   |
|                                          | 75~80 歳未満 | 4/26 (15.4)               | 7/27 (25.9)   | 16/170 (9.4)        | 6/117 (5.1)    |
|                                          | 80 歳以上    | 6/17 (35.3)               | 1/20 (5.0)    | 5/60 (8.3)          | 2/40 (5.0)     |
| 肺炎に関連した有害事象                              | 65 歳未満    | 2/30 (6.7)                | 0/23 (0)      | 42/1056 (4.0)       | 18/645 (2.8)   |
|                                          | 65~70 歳未満 | 8/32 (25.0)               | 3/29 (10.3)   | 20/396 (5.1)        | 14/238 (5.9)   |
|                                          | 70~75 歳未満 | 2/25 (8.0)                | 5/31 (16.1)   | 13/326 (4.0)        | 6/202 (3.0)    |
|                                          | 75~80 歳未満 | 3/26 (11.5)               | 5/27 (18.5)   | 10/170 (5.9)        | 8/117 (6.8)    |
|                                          | 80 歳以上    | 2/17 (11.8)               | 4/20 (20.0)   | 2/60 (3.3)          | 1/40 (2.5)     |

発現例数/評価例数 (%)

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

さらに、申請者は、海外市販後安全性データベースに基づき、COPD 及び肺気腫の適応症における副作用発現件数を 65 歳以上（高齢者）又は 16～64 歳（非高齢者）の年齢別に集計したところ、主な器官別大分類（SOC）別の海外市販後副作用発現状況は表 31 のとおりであり、高齢者では感染症及び眼障害、非高齢者では皮膚及び皮下組織障害、精神障害並びに血管障害の発現率が高かったものの、これらの事象は年齢に伴い増加が想定される事象であることを説明した。

また、高齢者では、非高齢者と比較して COPD、咳嗽、死亡及び心不全の発現頻度が高かったが、COPD が経時的に進行する疾患であること、咳嗽は COPD の一般的な症状の 1 つであること、喫煙歴は COPD 発症の主なリスク因子であると同時に心血管系疾患の重要なリスク因子でもあることを踏まえれば、当該事象が高齢患者においてより多く発現することが予測され、当該事象の各年齢集団における発現頻度の差異は年齢に伴う相違の範疇であると考える旨を説明した。

表 31 COPD 及び肺気腫の適応症とした器官別大分類別の海外市販後副作用発現状況（いずれかの群で 2%以上）

| 器官別大分類                       | 16-64 歳  | 65 歳以上   | 合計*  |
|------------------------------|----------|----------|------|
| 合計                           | 585      | 1057     | 1900 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                 | 142 (24) | 254 (24) | 462  |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態             | 93 (16)  | 159 (15) | 314  |
| 神経系障害                        | 46 (8)   | 72 (7)   | 137  |
| 感染症及び寄生虫症                    | 29 (5)   | 92 (9)   | 131  |
| 心臓障害                         | 40 (7)   | 76 (7)   | 124  |
| 胃腸障害                         | 36 (6)   | 64 (6)   | 124  |
| 傷害、中毒及び処置合併症                 | 37 (6)   | 53 (5)   | 108  |
| 皮膚及び皮下組織障害                   | 46 (8)   | 48 (5)   | 104  |
| 筋骨格系及び結合組織障害                 | 28 (5)   | 56 (5)   | 90   |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む） | 18 (3)   | 35 (3)   | 54   |
| 臨床検査                         | 15 (3)   | 27 (3)   | 52   |
| 精神障害                         | 22 (4)   | 21 (2)   | 49   |
| 血管障害                         | 13 (2)   | 14 (1)   | 34   |
| 眼障害                          | 7 (1)    | 21 (2)   | 32   |

発現件数 (%)

\*: 年齢不明を含む

機構は、現時点では、高齢患者における本剤の安全性に特段の問題は示唆されていないと考えるものの、前述のとおり、特に本邦ではより高齢の患者が多いこと、また、国内臨床試験において、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更に確認する必要があると考える。

#### (4) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後に本剤の長期間の使用が想定されることから、使用実態下における長期の安全性及び有効性を確認することを目的として、 $\beta_2$  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）、ICS 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長期の特定使用成績調査の実施を予定している。

機構は、「(3) 安全性について」の項における議論を踏まえ、肺炎についても製造販売後調査の重点調査項目に加えることが適切と考える。また、高齢患者における安全性についても、年齢層別の検討が可能になるよう配慮した上で、合併症、既往歴等の背景因子との関連も含め、更に確認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（5.3.5.1.3、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、治験実施計画書からの逸脱（スパイロメトリー測定に係る規定の不遵守、観察期維持治療薬の誤投与）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 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、 $\beta_2$  刺激薬及び ICS のクラスエフェクトと考えられる有害事象、肺炎等の発現状況については、製造販売後調査において、引き続き検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、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 7 月 9 日

### I. 申請品目

|           |                              |
|-----------|------------------------------|
| 〔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 11 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。

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、COPD 患者への吸入ステロイド剤（ICS）投与時に発現リスクが高くなることが示唆されている肺炎についても重点調査項目とし、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、 $\beta_2$  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、筋痙縮等）、ICS 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）に加えて、肺炎（肺炎、細菌性肺炎、気管支肺炎等）及び重篤な心血管系有害事象（不整脈、心房細動、上室性頻脈、期外収縮、狭心症等）を重点調査項目とし、観察期間を 1 年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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合） |
|---------|--------------------------------------------------|

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合）

（下線部追加）

[用法・用量]

1. 気管支喘息

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  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5  $\mu$ g）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  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36  $\mu$ g）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  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54  $\mu$ g）まで増量可能である。

2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解

通常、成人には、1回2吸入（ブデソニドとして320  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9  $\mu$ g）を1日2回吸入投与する。

（下線部追加\*）

\* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成24年6月22日）に伴い、変更・追記された。