審議結果報告書

平成 24 年 8 月 2 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］トービイ吸入液300mg
［一　般　名］トブラマイシン
［申　請　者］ノバルティスファーマ株式会社
［申請年月日］平成23年8月30日

［審 議 結 果］
平成24年7月20日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
日本人での投与経験が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

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

記

頁	行	訂正後	訂正前
37	下 17	本剤投与開始 20 週後（3 サイクル投与終了時）におけるベースライン（0 週）からの$\%FEV_1$ 及び%FVC の相対変化量（%）は、本剤群とプラセボ群との比較において、両試験ともに有意な増加が認められた	$\%FEV_1$ 及び%FVC は、本剤投与開始 20 週後（3 サイクル投与終了時）におけるベースライン（0 週）からの相対変化量（%）は下図のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、両試験ともに有意な増加が認められた

39	下15	主要評価項目である%FEV_1及び%FVCにおいて、ベースラインからサイクル3投与終了時への相対変化量及び3サイクルの平均的な投与開始時から投与終了時への相対変化量は統計学的に有意に増加しており、	主要評価項目である%FEV_1及び%FVCにおいて、<u>各サイクルの投与開始時から投与終了時への相対変化量（%）、</u>ベースラインからサイクル3投与終了時への相対変化量及び3サイクルの平均的な投与開始時から投与終了時への相対変化量は統計学的に有意に増加しており、

（下線部修正）

審査報告書

平成 24 年 7 月 11 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］	トービイ吸入液 300mg
［一　般　名］	トブラマイシン
［申 請 者 名］	ノバルティス ファーマ株式会社
［申請年月日］	平成 23 年 8 月 30 日
［剤形・含量］	1 アンプル（5mL）中にトブラマイシン 300mg（力価）を含有する吸入用液剤
［申 請 区 分］	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
［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 11 日

［販　売　名］　トービイ吸入液 300mg
［一　般　名］　トブラマイシン
［申 請 者 名］　ノバルティス ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 23 年 8 月 30 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤の嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状への有効性は示され、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、本剤長期投与時の有効性、安全性及び耐性化に関する情報、発声障害、第 8 脳神経障害及び腎機能障害の発現状況、入院期間及び静注抗緑膿菌薬の使用状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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］　嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善
［用法・用量］　1 回 300mg を 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
［承 認 条 件］　日本人での投与経験が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

審査報告（1）

平成 24 年 5 月 29 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	トービイ吸入液 300mg
［一　般　名］	トブラマイシン
［申 請 者 名］	ノバルティス ファーマ株式会社
［申請年月日］	平成 23 年 8 月 30 日
［剤形・含量］	1 アンプル（5mL）中にトブラマイシン 300mg（力価）を含有する吸入用液剤
［申請時効能・効果］	膵嚢胞線維症患者における緑膿菌による肺感染症
［申請時用法・用量］	1 回 300mg を 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

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

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トブラマイシン（本薬）は、放線菌 *Streptomyces tenebrarius* が産生する抗生物質複合体 nebramycin に由来するアミノグリコシド系薬である。本薬は、細菌のタンパク合成を阻害することにより殺菌的な抗菌作用を有し、*Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）を含むグラム陰性菌に対して幅広い *in vitro* 抗菌活性を示す。本邦においては、塩野義製薬株式会社が 1976 年に本薬注射剤、1981 年に本薬点眼剤の承認を取得している[1)]。

膵嚢胞線維症（Cystic fibrosis：CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）遺伝子変異を原因として発症する常染色体劣性遺伝疾患である。CFTR はクロライドイオン（Cl^-）チャネルであり、全身の上皮細胞の細胞膜に発現し、イオンと水の輸送を調節している。ヒトの気道上皮細胞は、多くの抗菌物質を含む薄い気道液（airway surface liquid：ASL）に覆われており、ASL は粘液線毛輸送系において生体防御機構の重要な役割を担っている[2)]。CF 患者では CFTR の機能異常により ASL の粘性が増し、気道粘液線毛クリアランスが損なわれ、この粘性の高い粘液中で細菌が増殖する結果、慢性的な感染が生じることになる[3)]。これによって、気管支炎、細気管支炎及び気管支拡張症を呈し、重篤な呼吸症状が進行することで、日常生活に著しい影響が生じ、多くは呼吸不全及び呼吸器感染症で死亡する。米国 Cystic Fibrosis Foundation の調査によると、10 歳までは約半数の CF 患者が *Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）に感染しているが、その後、*P. aeruginosa* の慢性感染が増加することにより、重症度と予後に大きく影響するとされている。*P. aeruginosa* 感染症が進行すると、ムコ多糖体を産生するムコイド型の菌による慢性感染が生じやすくなり、ムコ多糖体によって局所にバイオフィルムが形成されることにより、免疫機構が低下し、抗菌薬も作用しにくくなり、CF が難治化することとなる[4)]。

---

1) 現在、本薬注射剤の製造販売承認は東和薬品株式会社に、本薬点眼薬の製造販売承認は日東メディック株式会社に承継されている。
2) Inglis SK et al, *Pediatr Pulumonol*, 40: 279-284, 2005
3) Heijerman H, *J Cyst Fibros*, 4: 3-5, 2005
4) 大槻眞他編, *膵嚢胞線維症の診療の手引き*, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 2008

CFにおける*P. aeruginosa*感染の治療として、抗菌薬の静脈内注射が行われていたが、適切な濃度の抗菌薬を感染部位に直接送達可能であり、静脈内注射と比較して非侵襲的投与及び在宅療法を可能とすることを目的として、本薬吸入液（本剤）が開発された。本剤は、1997年に米国で初めて承認されて以来、2012年4月現在、海外では45カ国で承認されている。

本邦では、CF患者が極めて少数例であることから本剤の開発は行われてこなかったが、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、2010年5月に厚生労働省から申請者に開発要請がなされた（2010年5月21日付 医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号「未承認薬･適応外薬の開発の要請について」）。また、同検討会議において、本疾病の重篤性や、患者数が極端に少ないこと等を踏まえ、欧米での臨床データを用いて承認申請資料をとりまとめることを検討すべきと意見されたことから、今般、海外で実施されたCF患者に対する臨床試験成績等に基づき、「膵嚢胞線維症患者における緑膿菌による肺感染症」を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤の効能・効果における対象疾患は「膵嚢胞線維症」として申請されたが、既承認薬における効能・効果の状況も踏まえ、対象疾患名を「嚢胞性線維症」と修正するよう機構より指示し、申請者は了承した。以降の記載については、「嚢胞性線維症（CF）」と記載する。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

原薬のトブラマイシン（以下、本薬）は、[redacted]により原薬等登録番号[redacted]として原薬等登録原簿（MF）に登録されている。

1）特性

別添のとおりである。

2）製造方法

別添のとおりである。

3）原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー［TLC］）、旋光度、pH、純度試験（溶状、重金属、類縁物質）、水分、強熱残分及び定量法が日本薬局方「トブラマイシン」の規格及び試験方法に準じて設定されている。

4）原薬の安定性

原薬の安定性試験は、下表のとおりである。

表　長期保存試験及び加速試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産3ロット	25℃	60%RH	一次包装：ポリエチレンバッグ 二次包装：アルミニウムラミネートバッグ	60カ月
加速試験		40℃	75%RH		6カ月

以上より、本薬のリテスト期間は、気密容器で室温に保存するとき、リテスト期間は60カ月と設

定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 アンプル中に 300mg の本薬を含む吸入液剤である。製剤には、塩化ナトリウム、硫酸、水酸化ナトリウム、注射用水及び精製水が添加剤として含まれる。

製剤は、①保存剤及び抗酸化剤を含有しない、②無菌及びパイロジェンフリー、③容量の小さい製剤、④安定で携帯しやすい製剤という特性を有する製剤を目標として設計された。

また、本薬を患部に沈着させるためには、エアロゾル化した薬剤の粒子径が 1～5μm であることが重要であるとされており[5]、海外臨床試験で用いられた吸入機器（ネブライザー：パリ LC プラス、コンプレッサー：プロモエイド）を用いて本剤を投与した時、2～5μm の粒子径が高い割合で発生するとされている（推奨される吸入機器に関しては、「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）適正使用の推進について、1）本剤の吸入に使用するネブライザー及びコンプレッサーについて」の項参照）。

2) 製造方法

製剤は、バルク溶液調製工程、無菌ろ過及び充てん（1 次包装）工程、2 次包装工程、最終包装工程からなる製造方法により製造される。なお、[redacted]工程及び[redacted]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（TLC）、pH、浸透圧、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、製剤均一性、無菌及び定量法が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、下表のとおりである。

表　長期保存試験及び加速試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6 ロット	5℃	-	ポリエチレンアンプル 及びアルミニウム袋	36 カ月
加速試験	実生産 4 ロット	25℃	60%RH		6 カ月

さらに、光安定性試験が実施され、光照射により変色及び類縁物質の増加が認められた。

以上の結果より、製剤の貯蔵方法は「2～8℃で遮光して保存」、有効期間は「36 カ月」と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、以下のような検討を行った結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

---

5) Dennis JH. and Hendrick DJ, *J Med Eng Technol*, 16, 63-68, 1992

(1) 規格及び試験方法について

本邦における申請製剤の規格及び試験方法は、米国市販製剤の規格及び試験方法に基づいていると説明されていることを踏まえ、機構は、本邦で市販予定の製剤が海外（米国）と同等の水準の製剤であることを、設定された規格及び試験方法で担保できるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国市販製剤の規格及び試験方法のうち、[redacted]及び浸透圧が本邦の規格及び試験方法として設定されていないが、浸透圧を除き承認事項となる処方又は製造方法で規定している事項であり、規格及び試験方法で設定しなくても同等の水準が得られることから、浸透圧のみを本邦においても製剤の規格及び試験方法として追加設定すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、効力を裏付ける試験に関する参考資料として、7 試験の成績が提出された。また、安全性薬理試験に関する評価資料として、ラットの呼吸器系に及ぼす影響について、がん原性試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① 様々な臨床試料から分離された *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性（参考 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）

海外の様々な臨床試料から分離された *P. aeruginosa* を含む各種細菌に対するトブラマイシン（以下、本薬）の最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration：MIC）が、寒天平板希釈法又は液体希釈法により評価された公表文献[6]が提出された。その結果、*P. aeruginosa* に対する本薬の平均 MIC は 0.6μg/mL であり、その他の *Pseudomonas* 属（菌種：*P. polymorpha*、*P. cepacia*、*P. diminuta*、*P. pseudomalli* 及び *P. acidovorans*）に対する本薬の平均 MIC は 4.0μg/mL であった。

また、2006 年に国内の様々な臨床試料から分離された *P. aeruginosa*（106 株）に対する各種抗菌薬の抗菌活性が、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）又は日本化学療法学会の標準法に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により評価された公表文献[7]が提出された。結果は、下表のとおりであった。

---

6) Neu HC, *J. Infect Dis*, 134 Suppl:S3-19, 1976

7) 吉田勇他, *Jpn. J. Antibiot*, 63(6): 457-479, 2010

表　国内 *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する各種抗菌薬の *in vitro* 抗菌活性

抗菌薬	MIC（μg/mL）	
	範囲	MIC_{90} 値
本薬	0.25 – >64	4
PIPC	1 – >64	>64
CAZ	0.5 – >64	16
CPR	0.5 – >64	64
CZOP	0.25 – >64	16
CFPM	0.5 – >64	16
SBT/CPZ	1 – >64	32
DRPM	≦0.063 – >64	4
MEPM	≦0.063 – >64	8
IPM	0.5 – >64	32
PAPM	0.5 – >64	32
BIPM	0.125 – >64	16
AZT	0.25 – >64	32
AMK	0.5 – >64	16
CPFX	≦0.063 – >64	4
MINO	2 – >64	>64
FOM	4 – >64	>64

PIPC：ピペラシリン、CAZ：セフタジジム、CPR：セフピロム、CZOP：セフォゾプラン、CFPM：セフェピム、SBT/CPZ：スルバクタム/セフォペラゾン、DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IPM：イミペネム、PAPM：パニペネム、BIPM：ビアペネム、AZT：アズトレオナム、AMK：アミカシン、CPFX：シプロフロキサシン、MINO：ミノサイクリン、FOM：ホスホマイシン

P. aeruginosa に抗菌活性を示す抗菌薬9種に対する国内 *P. aeruginosa* 臨床分離株における耐性菌出現率（%）は下表のとおりであった。

表　国内 *P. aeruginosa* 臨床分離株の耐性菌出現率

抗菌薬	ブレイクポイント（μg/mL）[a]	耐性株数	耐性菌出現率（%）[b]
本薬	≧16	9	8.5
CAZ	≧32	9	8.5
SBT/CPZ	≧64	9	8.5
CPR	≧32	16	15.1
IPM	≧16	26	24.5
AZT	≧32	22	20.8
PIPC	>64	17	16.0
AMK	≧64	4	3.8
CPFX	≧4	14	13.2

a）CLSI で設定されたブレイクポイント
b）2006 年に国内で分離された *P. aeruginosa*（106 株）に対する耐性菌出現率（%）

② 海外嚢胞性線維症（Cystic fibrosis：CF）患者由来 *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性（参考 4.2.1.1-3）

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の CF 患者 508 例から分離した *P. aeruginosa*（1240 株）に対する各被験薬の抗菌活性が、CLSI 標準法に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により評価された公表文献[8] が提出された。結果は、下表のとおりであった。

[8] Cheer SM et al, *Drugs*, 63(22): 2501-2520, 2003

表　米国 CF 患者由来 *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する各被験薬の *in vitro* 抗菌活性

被験薬	MIC_{90}（μg/mL）	感性率（%）[a)]
本薬	8	89
AMK	64	78
GM	32	65
AZT	32	80
CAZ	32	83
CPFX	4	63
TIPC	128	83

GM：ゲンタマイシン、TIPC：チカルシリン
a）CLSI で設定されたブレイクポイントを基に算出

③ *P. aeruginosa* 形成バイオフィルムに対する作用（参考 4.2.1.1-4）

CF 気道上皮（cystic fibrosis bronchial epithelial：CFBE）細胞上に *P. aeruginosa* バイオフィルムを形成する細胞培養系[9)] を確立し、本薬のバイオフィルムに対する作用が検討された公表文献[10)] が提出された。本細胞系に本薬 1000μg/mL を処置した時、処置 5 時間後における *P. aeruginosa* バイオフィルム及び CFBE 細胞を位相差顕微鏡で観察した結果、バイオフィルムが消失した。また、本細胞系に本薬 1μg/mL を処置した時、処置 5 時間後における *P. aeruginosa* の CFBE 細胞に対する毒性を培養上清中の Lactate dehydrogenase（LDH）活性を測定した結果、無処置の細胞系と比較し、*P. aeruginosa* の CFBE 細胞に対する毒性は低下した。

2）*in vivo* 試験

① *P. aeruginosa* 急性肺感染モルモットにおける評価

i）　抗菌活性の評価（参考 4.2.1.1-5）

急性肺感染モルモットに対する本薬の *in vivo* 抗菌活性を、肺内生菌数、生存率及び生存時間に基づいて評価した公表文献[11)] が提出された。

モルモットに *P. aeruginosa* P-4 株[接種量：5×10^6 colony forming units（CFUs）又は 2×10^8 CFUs]を気管支内接種させた急性肺感染モルモットに対し、生理食塩液（0.6mL/body/日、1 日 3 回）、本薬（5mg/kg/日、1 日 3 回）、GM（5mg/kg/日、1 日 3 回）又はカルベニシリン（CBPC）（500mg/kg/日、1 日 5 回[12)]）の初回用量を接種直後に単独又は併用により筋肉内投与した。投与 3 時間後に摘出した右肺から肺ホモジネート液を調製し、寒天平板希釈法にて肺内生菌数を測定した結果は、下表のとおりであった。

9) *P. aeruginosa* PA14 株を感染させた CFBE 細胞に *P. aeruginosa* のバイオフィルム形成を促進するアルギニンを添加し、作成した。
10) Anderson GG et al, *Infect. Immun,* 76(4): 1423-1433, 2008、Caiazza NC et al, *J. Bacteriol,* 186(14): 4476-4485, 2004
11) Pennington JE et al, *J. Infect. Dis,* 140(6): 881-889, 1979
12) CBPC の投与方法は、日中 4 回 3～4 時間間隔（等量）及び夜間 1 回（2 倍量）。

表　*P. aeruginosa* 急性肺感染モルモットにおける肺内生菌数

処置	肺内生菌数	
	5×10^6 CFUs 接種群 a)	2×10^8 CFUs 接種群 b)
生理食塩液	37 ± 13	1495 ± 324
CBPC	4.2 ± 1.4	269 ± 61
GM	2.3 ± 0.6	72 ± 32
本薬	1.1 ± 0.3	13 ± 3
GM + CBPC	0.8 ± 0.2	29 ± 13
本薬 + CBPC	2.4 ± 1.1	8.3 ± 2.5
アミノグリコシド系薬処置群（合計）	1.7 ± 0.4	42.2 ± 18
併用投与群（合計）	1.5 ± 0.6	19.8 ± 7
GM 処置群（合計）	1.6 ± 0.4	50.5 ± 18
本薬処置群（合計）	1.7 ± 0.5	10.7 ± 2

a）肺内生菌数は、肺ホモジネート液中の平均値 ± 標準誤差（$\times10^3$ CFUs/mL、4 例）
b）肺内生菌数は、肺ホモジネート液中の平均値 ± 標準誤差（$\times10^3$ CFUs/mL、6 例）

モルモットに *P. aeruginosa* P-4 株（接種量：1×10^8 CFUs）を気管支内接種させた急性肺感染モルモットに対し、生理食塩液（0.6mL/body/日、1 日 3 回）、本薬（5mg/kg/日、1 日 3 回）、GM（5mg/kg/日、1 日 3 回）、CBPC（500mg/kg/日、1 日 5 回[13)]）又は TIPC（300mg/kg/日、1 日 5 回[13)]）を接種直後に単独又は併用により反復筋肉内投与（投与は初回から最大 72 時間まで）し、各投与群の生存率及び生存時間を算出した結果は、下表のとおりであった。

表　*P. aeruginosa* 急性肺感染モルモットにおける生存率及び平均生存時間

処置	生存個体数/感染個体数	生存率（%）	平均生存時間（hr） a)
生理食塩液	0/13	0	2.68 ± 0.2
β ラクタム系薬処置群（合計）	0/19	0	2.93 ± 0.3
CBPC	0/11	0	3.23 ± 0.3
TIPC	0/8	0	2.41 ± 0.2
アミノグリコシド系薬処置群（合計）	19/36	53	43.4 ± 7
GM	7/18	39	32.2 ± 9
本薬	12/18	67	54.7 ± 9
併用投与群（合計）	18/30	60	56.5 ± 4
GM + CBPC	5/11	45	51.4 ± 8
本薬 + CBPC	8/11	73	60.7 ± 6
本薬 + TIPC	5/8	63	57.6 ± 8
GM 処置群（合計）	12/29	41	41.8 ± 6
本薬処置群（合計）	25/37	68	57.7 ± 4

a）生存時間の最大値は 72 時間とされた（平均値 ± 標準誤差）

ii） 炎症性病変に対する軽減作用の評価（参考 4.2.1.1-6）

急性肺感染モルモットに対する本薬の *in vivo* 抗菌活性を、病理組織学的に評価した公表文献[14)]が提出された。

モルモットに *P. aeruginosa*（serotype 3）（接種量：1×10^8 CFUs）を気管支内接種させた急性肺感染モルモットに対し、生理食塩液又は本薬 700μg/日を 1 日 3 回に分割し、1 回につき 10 分間ネブライザーを用いて吸入投与された。評価の指標として、肺及び気管に認められた 4 つの所見（出血、毛細血管うっ血、炎症病巣数及び炎症の程度）をスコア化[15)]し、その合計スコア（範囲；0～12）が算出された。その結果、生理食塩液群及び本薬群での非感染モルモットの平均スコアは、それぞれ 1.0 及び 1.4 であった。また、急性肺感染モルモットにおける生理食塩液群で

13) CBPC 及び TIPC の投与方法は、日中 4 回 3～4 時間間隔（等量）及び夜間 1 回（2 倍量）。
14) Makhoul IR et al, *J. Infect. Dis,* 168(5): 1296-1299, 1993
15) 0：異常なし、1：軽度、2：中等度、3：重度

は、肺及び気管支部位に重度の炎症性病変が認められ、平均スコアは 11.4 であったが、本薬群での平均スコアは 6.6 であった。

② ***P. aeruginosa* 慢性肺感染ラットに対する抗菌活性の評価（参考 4.2.1.1-7）**

慢性肺感染ラットに対する本薬の *in vivo* 抗菌活性を評価した公表文献[16] が提出された。

CF 患者由来 *P. aeruginosa* のムコイド型変異株である PA508 株混入寒天ビーズ（5×10^5 CFUs/100μL）を調製後、気管支内に接種し、慢性肺感染を発症させたラットに、リン酸緩衝生理食塩液（PBS）又は本薬（粉末状のリポソーム製剤又は非リポソーム製剤）600μg が気管支内投与された。PBS 投与群及び本薬非リポソーム製剤投与群の肺内生菌数は増加したが、本薬リポソーム製剤投与群の肺内生菌数は低下した。

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験（4.2.3.4.1-1）

本薬は、本邦において注射剤（静注及び筋注）及び点眼液が承認されていること、静注製剤と比較して、本薬を吸入投与したときの全身暴露は低いと考えられることから、本申請に際し、吸入投与による中枢神経系及び心血管系に及ぼす影響は検討されていない。なお、呼吸器系に及ぼす影響については、本薬の吸入投与によるラットがん原性試験で検討された。

ラット（SD）に[redacted]%塩化ナトリウム溶液（溶媒対照群）又は 6%本薬溶液（低用量群、中用量群及び高用量群）を、鼻部暴露により 1 日 1 回、95 週間吸入投与し呼吸数、一回換気量及び分時換気量を測定したところ[17]、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 国内外の臨床分離株の感受性の異同について

機構は、米国臨床試験成績が評価資料として提出されていることから、最新の国内 *P. aeruginosa* 臨床分離株と米国臨床試験実施時の *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する本薬の感受性の異同について説明した上で、米国臨床試験成績を日本人 CF 患者に対する本剤の試験成績として評価することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2006 年に分離された国内臨床分離株の検討（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験、①様々な臨床試料から分離された *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性」の項参照）では、国内臨床分離株に対する本薬の MIC 範囲（MIC_{90}）は 0.25～>64μg/mL（4μg/mL）であった。一方、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）における本剤投与前（本剤群：投与開始 0 日、プラセボ群：投与開始 0、140 及び 168 日）に分離された *P. aeruginosa* の MIC 範囲（MIC_{90}）は、それぞれ≦0.25～512μg/mL（8μg/mL）、≦0.25～128μg/mL（8μg/mL）、≦0.25

16) Beaulac C et al, *J. Drug Target*, 7(1): 33-41, 1999

17) フローパスト型チャンバーを用いて鼻部暴露（溶媒対照群、低用量群、中用量群及び高用量群の暴露時間は、それぞれ 90、10、30 及び 90 分間）により投与し、投与 1 日、並びに投与 4、12、26、52、80 及び 95 週に測定された（1 群 3～6 例/性/測定時点）。低用量群、中用量群及び高用量群の本薬の推定平均投与量は雄で 2.9、7.9 及び 24.5mg/kg/日、雌で 3.3、9.7 及び 30.5mg/kg/日であり、6%本薬溶液の空気動力学的中央粒子径は 2.24～6.09μm であった。

～512μg/mL（8μg/mL）及び≦0.25～64μg/mL（4μg/mL）であり、米国と比較して国内の MIC_{90} は 1～1/2 であった。また、MIC 範囲について、検討した範囲内における最小値は同程度であったが、最大値は検討した最高濃度が国内外で異なることから比較は困難であった。さらに、CLSI の判定基準（MIC≧16μg/mL）を指標にした耐性株の出現割合は 2006 年の国内臨床分離株で 8.5%、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）における本剤投与前（本剤群：投与開始 0 日、プラセボ群：投与開始 0、140 及び 168 日）に分離された *P. aeruginosa* でそれぞれ 5.6%、5.2%、8.0%及び 4.5%であったことから、耐性菌の出現率は国内外でほぼ同様と考えられる。以上より、国内外における MIC 範囲、MIC_{90} 及び耐性菌出現率は同様と考えられたことから、国内外で *P. aeruginosa* に対する本薬の感受性に差異はないと考える。

なお、2008～2010 年に国内 7 施設で分離された *P. aeruginosa*（330 株）に対する本薬の抗菌活性が、CLSI の標準法に準じた寒天平板希釈法により評価され、臨床分離株に対する本薬の感性率（ブレイクポイント MIC≦4μgmL）は 92%と報告されており[18]、2006 年に分離された国内臨床分離株に対する本薬の感性率は 90.6%（96/106 株）とほぼ同様であった。また、1996～2002 年の間に米国で採取された CF 及び一般感染症由来の *P. aeruginosa* の本薬の MIC 範囲（MIC_{90}）は、それぞれ 0.25～512μg/mL（8μg/mL）及び 0.25～>512μg/mL（2μg/mL）と報告[19]されており、2009 年に公表された文献[20]では、米国で分離された CF 及び一般感染症由来の *P. aeruginosa* の MIC 範囲（MIC_{90}）は、それぞれ 0.25～>512μg/mL（16μg/mL）及び 0.13～>512μg/mL（128μg/mL）と報告されており、CF 及び一般感染症由来の *P. aeruginosa* に対する本薬の感性率はほぼ同様であった。また、北米地域で 1981～1999 年の間に CF 患者からの *P. aeruginosa* 分離株では、CF に共通の菌株は認められず[21]、CF 及び一般感染症由来の間で、臨床分離株の表現型に特別な差はないと報告[22]されている。

さらに、海外の *P. aeruginosa* に対する本薬の感性率について、CF 由来株に対する本薬の感性率 79.1～89.0%[23]は、一般感染症由来株の感性率 82～92.3%[24]とほぼ同様であり、国内における一般感染症由来の *P. aeruginosa* の感性率は 85.7～92%[25]であり、ほぼ同様であった。

以上より、国内 CF 由来 *P. aeruginosa* に対する本薬の感受性データは報告されていないため、国内一般感染症分離株と比較することは困難であるが、一般感染症由来の *P. aeruginosa* に対する本薬の感受性に国内外で差が認められず、米国では CF 及び一般感染症由来の *P. aeruginosa* に対する本薬の感受性に差異は認められていないことから、国内の *P. aeruginosa* 臨床分離株と米国人 CF 由来の *P. aeruginosa* に対する本薬の感受性を比較することに大きな問題はないと考え、国内においても CF と一般感染症由来の *P. aeruginosa* に対する感受性に差異はないものと考える。

機構は、以下のとおり考える。

国内外の臨床分離株に対する本薬の感受性について、国内 CF 患者由来の *P. aeruginosa* に対する本薬の感受性は不明であるものの、北米では、CF と一般感染症由来の *P. aeruginosa* に対する本薬の感

---

18) 水谷哲他, *第 59 回日本化学療法学会西日本支部総会（平成 23 年 11 月 24-26 日、奈良）抄録*
19) Traczewski MM et al, *Antimicrob Agents Chemother,* 50(2): 819-821, 2006
20) MacLeod DL et al, *J. Antimicrob. Chemother,* 64(4): 829-836, 2009
21) Speert DP et al, *Am J Respir. Crit Care Med,* 166: 988-993, 2002
22) LiPuma JJ, *Clin Microbiol Rev*, 23(2): 299-323, 2010
23) Morosini MI et al, *J Clin Microbiol,* 43(9): 4480-4485, 2005、Traczewski MM et al, *Antimicrob Agents Chemother,* 50(2): 819-821, 2006
24) Eagye KJ et al, *Clin Ther,* 31: 2678-2688, 2009、Fritsche TR et al, *Diagn Microbiol Infect Dis,* 52: 195-201, 2005、Traczewski MM et al, *Antimicrob Agents Chemother,* 50(2): 819-821, 2006
25) Fujimura T et al, *Int J Antimicrob Agents,* 34: 523-528, 2009、後藤他, *Jpn J Antibiot,* 61: 209-240, 2008、水谷哲他, *第 59 回日本化学療法学会西日本支部総会（平成 23 年 11 月 24-26 日、奈良）抄録*、吉田他, *Jpn J Antibiot,* 63: 457-479, 2010

受性に大きな差異は認められていないと考えられること、国内外における *P. aeruginosa* 対する本薬のMIC に大きな差異はないことを踏まえると、国内外の *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する本薬の感受性に大きな差異はないとする申請者の説明に特段問題はないと考える。

(2) 本薬に対する耐性の情報について

機構は、本薬に対する *P. aeruginosa* の耐性化について、米国における耐性菌の出現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

米国 CF 患者における耐性菌罹患率の推移として、本剤の米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）参加施設を中心に、2006-2008 年に *P. aeruginosa* の臨床分離株が集積された 253 例（以下、Contemporary cohort）における各種抗菌薬に対する耐性 *P. aeruginosa* の罹患率と本剤の米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）で *P. aeruginosa* の臨床分離株が集積された 508 例（以下、Historical cohort）（1995 年）における各種抗菌薬に対する耐性 *P. aeruginosa* の罹患率は下表のとおりと報告されている[26)]。

表　米国 CF 患者における耐性 *P. aeruginosa* の罹患率

	Historical cohort	Contemporary cohort
耐性 *P. aeruginosa*		
総評価数 a)	508	253
本薬	60（11.8%）	77（30.4%）
AMK	123（24.2%）	108（42.7%）
AZT	111（21.9%）	71（28.1%）
CAZ	99（19.5%）	69（27.3%）
TIPC/CVA b)	145（28.5%）	91（36.0%）
CPFX	175（34.4%）	85（33.6%）
多剤耐性	59（11.6%）	43（17.0%）
CFPM	-	68（26.9%）
MEPM	-	50（19.8%）
PIPC/TAZ	-	65（25.7%）

例数（%）　TAZ：タゾバクタム、CVA：クラブラン酸

a）*P. aeruginosa* 陽性被験者

b）TIPC の感受性試験は、Historical cohort では TIPC を用い、Comtemporary cohort では TIPC/CVA が用いられた。

また、同文献において、各種抗菌薬（直近）の投与例と非投与例における耐性 *P. aeruginosa* の罹患率について投与経路別（静注及び吸入）に検討した結果は下表のとおりと報告されている。

表　耐性 *P. aeruginosa* の罹患率と直近の抗菌薬投与との関連

直近に投与された抗菌薬 a)	耐性の有無を検討した抗菌薬	非投与例での耐性菌罹患率（%）	投与例での耐性菌罹患率（%）
抗菌薬静注（253 例）	本薬	25.4	34.8
	AMK	37.4	47.4
	AZT	17.0	37.8
	CFPM	17.8	34.8
	CAZ	17.8	35.6
	MEPM	10.2	28.1
	PIPC/TAZ	17.0	33.3
	TIPC/CVA	28.0	43.0
	CPFX	27.1	39.3
	多剤耐性	11.0	22.2

26) Emerson J, et al. *Pediatric Pulmonology*, 45(4):363-370, 2010

直近に投与された抗菌薬 a)	耐性の有無を検討した抗菌薬	非投与例での耐性菌罹患率（%）	投与例での耐性菌罹患率（%）
カルバペネム系静注（215 例）	AZT	21.5	51.2
	CFPM	21.5	46.5
	CAZ	23.3	41.9
	MEPM	15.7	41.9
	PIPC/TAZ	21.5	44.2
	TIPC/CVA	33.1	53.5
	多剤耐性	12.2	37.2
本剤（224 例）	本薬	20.2	37.9
	多剤耐性	8.3	21.4
コリスチン吸入（212 例）	本薬	28.5	39.4
	多剤耐性	13.4	33.3

a）スクリーニング前 6 カ月以内に投与された抗菌薬を含む。各抗菌薬投与において、データが使用された患者数を括弧内に示す。*P. aeruginosa* 陽性の患者に限定して解析された。

機構は、米国 CF 患者における *P. aeruginosa* の臨床分離株において、本薬耐性 *P. aeruginosa* の罹患率は、1995 年では 11.8%であるのに対し、2006～2008 年では 30.4%に増加していることから、本剤の臨床的有効性の減弱が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床的な有効性に関する経年的な変化を検討する臨床試験や調査は実施していないが、PSUR では *P. aeruginosa* の耐性化による臨床的有効性の減弱を示唆する情報は得られていない。なお、本剤と同様の本薬の吸入製剤である Bramitob®のプラセボ対照比較試験[27] において、本薬 300mg 1 日 2 回投与、28 日間吸入及び 28 日間休薬を 1 サイクルとして、Bramitob®3 サイクル（24 週間）の吸入投与時の有効性及び安全性が検討されており、Bramitob®の投与期間中に *P. aeruginosa* に対する本薬の MIC は経時的に上昇したが、呼吸機能［性別、年齢及び身長から予測される 1 秒量（FEV_1）に対する実測 FEV_1 の百分率（$\%FEV_1$）、性別、年齢及び身長から予測される努力肺活量（FVC）に対する実測 FVC の百分率（%FVC）及び努力肺活量 25～75%時における努力呼気流速の予測値に対する百分率（$\%FEF_{25-75}$）の変化量］については、有意な改善が認められ、入院、休学・休職期間、静注剤の使用頻度及び他の抗 *P. aeruginosa* 薬の投与についてもプラセボとの対比較において統計学的に有意であったことが報告されている。

また、一般的に抗菌薬に対する病原菌の感受性試験は、MIC が設定されたブレイクポイントよりも低値であれば「感性」、同一であれば「低感受性」及び高値であれば「耐性」と判定されるが、設定されるブレイクポイントは、病原菌の排除に必要な抗菌薬の濃度であり、CF のように病原菌の排除は困難であるものの、抗菌薬の投与により臨床的有効性（呼吸機能の改善）が認められるような慢性呼吸器疾患については、通常の感受性試験による感性・耐性の判定を用いることは適切ではないとされている[28]。さらに、通常の感受性試験では、耐性と判定された場合、通常の投与量と投与経路（経口・静注）における耐性を示すものであり、吸入投与のように呼吸器内局所濃度が得られる状況は考慮されていない[29]。

以上のことから、CF 患者では感受性試験の結果と臨床的有効性の関連性は低く、*P. aeruginosa* の本薬に対する感受性の変化による臨床効果の減弱を示唆する報告は、現時点で報告されていないことから、現時点では申請用法・用量で有効性は示されると考える。

27) Chuchalin A, et al, *Paediatr Drugs*, 9 Suppl 1: 21-31, 2007
28) Govan JR, *J Med Microbiol,* 55(Pt 12): 1615-1617, 2006、Foweraker J, *Br Med Bull,* 89: 93-110, 2009
29) Morosini MI, et al, *J Clin Microbiol,* 43(9): 4480-4485, 2005、Gilligan PH, *Expert Rev Anti Infect Ther,* 4(5): 711-715, 2006

機構は、以下のとおり考える。

CF のように病原菌の排除は困難であるものの、抗菌薬の投与により臨床的有効性(呼吸機能の改善)が認められるような慢性呼吸器疾患については、通常の感受性試験により感受性の評価が行われた場合でも、*P. aeruginosa* の本薬に対する耐性化と本剤の臨床的有効性が必ずしも関連しないとの説明については理解できる。一方で、米国 CF 患者における耐性 *P. aeruginosa* の罹患率は 1995 年と 2006～2008 年の報告[26)]によると、経年的に増加しており、各種抗菌薬の投与によりその抗菌薬に対する耐性が高まるとされていることを踏まえると、現時点で本薬の臨床的有効性の減弱を示唆する情報等は得られていないものの、今後、本薬に対する耐性化が進行する可能性は否定できず、耐性化が進行した場合に、本剤の臨床的有効性が示されるかは明確ではないと考えることから、吸入投与における本薬に対する感受性と臨床的有効性との関連並びに本薬及び多剤耐性化に関する情報を製造販売後にも引き続き収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、本薬の非臨床薬物動態について、ラットを用いた単回吸入及び静脈内投与による薬物動態試験、ラット及びモルモットを用いた反復吸入投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験により評価された。なお、本薬溶液の吸入投与による分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用試験については、肺から体内へ吸収された後の薬物動態は全身投与時と同じと考えられていることから、実施されていない。

ラット及びモルモットの血清中及び肺中の本薬濃度は、2,4-ジニトロフルオロベンゼンによる誘導体化法を用い、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-UV 検出法[30)]により測定された。

(1) 吸収

1）ラットにおける単回投与時の血清中及び肺中本薬濃度（4.2.2.2-1）

雄性ラット（SD）に[redacted]%塩化ナトリウム溶液に溶解した 6%本薬溶液を単回静脈内投与及び鼻部暴露により単回吸入投与した際の血清中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表　雄性ラットに本薬溶液を単回投与した際の血清中薬物動態パラメータ

	静脈内投与		吸入投与	
投与量[a)] [推定送達量][b)] (mg/kg)	1.80 [–]	15.26 [–]	4.80 [2.4]	43.2 [21.6]
C_{max} (μg/mL)[c)]	6.28 ± 0.18	53.47 ± 4.40	4.21 ± 0.57	19.72 ± 1.47
AUC_{inf}[d)] (μg·hr/mL)	3.19 ± 0.08	31.03 ± 0.62	3.45 ± 0.24	32.72 ± 1.46
$t_{1/2}$[e)] (h)	0.28 ± 0.01	0.69 ± 0.13	0.24 ± 0.00	1.09 ± 0.09
バイオアベイラビリティ (%)	–	–	81[f)]	74[f)]

平均値 ± 標準誤差（3 例/時点）

–：該当せず

a）吸入投与時は推定投与量を記載。推定投与量：薬物濃度（mg/L）×分時換気量（L/min）×吸入時間（min）/体重（kg）

b）推定送達量：推定投与量×送達係数（0.5）

c）最高血清中濃度：静脈内投与時の C_{max} は、最初の採取時点（投与 5 分後）で得られた血清中濃度を用いて算出された。吸入投与時の C_{max} は、吸入投与後 30 分以内に得られた血清中濃度を用いて算出された。

d）時間 0 から無限大時間までの薬物濃度-時間曲線下面積

e）消失半減期

f）バイオアベイラビリティは、推定送達量を用いて算出された。

また、雄性ラット（SD）に[redacted]%塩化ナトリウム溶液に溶解した 6%本薬溶液を 4.80mg/kg 及び

30) 定量範囲：ラット血清中濃度 0.45～15μg/mL 又は 0.45～60μg/mL 又は 0.2～15μg/mL、モルモット血清中濃度 0.45～15μg/mL、ラット肺中濃度 5～200μg/g

43.2mg/kg の用量で鼻部暴露により単回吸入投与した際の肺中本薬濃度は、4.80mg/kg 投与で投与開始 0.4 時間後に C_{max}（12.90μg/g）及び 43.2mg/kg 投与で投与開始 1.54 時間後に C_{max}（239.07μg/g）に到達した。

2）ラットにおける 14 日間及び 6 カ月間反復吸入投与時の血清中本薬濃度（4.2.3.2-2、4.2.3.2-3）

雌雄ラット（SD）に、[redacted]%塩化ナトリウム溶液に溶解した 6%本薬溶液を、雄に 4.4～158mg/kg/日、雌に 5.5～132mg/kg/日の用量で 14 日間又は 6 カ月反復吸入投与した際、投与 5 分後の血清中本薬濃度は用量の増加に伴い増加した。また、反復投与による本薬の蓄積は認められず、血清中本薬濃度に性差は認められなかった。

3）ラットにおける 95 週間反復吸入投与時の血清中及び肺中本薬濃度（4.2.3.4.1-1）

雌雄ラット（SD）に、[redacted]%塩化ナトリウム溶液に溶解した 6%本薬溶液を、推定平均投与量として雄に 2.9mg/kg/日（低用量群）、7.9mg/kg/日（中用量群）及び 24.5mg/kg/日（高用量群）、雌に 3.3mg/kg/日（低用量群）、9.7mg/kg/日（中用量群）及び 30.5mg/kg/日（高用量群）で鼻部暴露により 95 週間反復吸入投与した。また、本薬の肺クリアランスを検討するため、投与 52 週及び投与 80 週後から 4 週間の非投与期間を経過したラットにおける血清中及び肺中の本薬濃度が測定された。

各用量群、各投与週における血清中及び肺中本薬濃度は下表のとおりであった。

血清中本薬濃度は、最初の試料採取時点である投与 5 分後に C_{max} に到達し、投与 5 分後の血清中本薬濃度は用量の増加に伴い増加したが、血清中本薬濃度に性差は認められなかった。また、投与後 24 時間の肺中本薬濃度は投与開始 12 週まで増加傾向が認められ、用量の増加に伴い増加したが、肺中本薬濃度に性差は認められなかった。

表　雌雄ラットに 95 週間本薬溶液を反復吸入投与した際の血清中本薬濃度

週	投与 5 分後の血清中本薬濃度 a)（μg/mL）					
	低用量群		中用量群		高用量群	
	雄 2.9mg/kg/日	雌 3.3mg/kg/日	雄 7.9mg/kg/日	雌 9.7mg/kg/日	雄 24.5mg/kg/日	雌 30.5mg/kg/日
1 b)	5.77 ± 0.50	4.18 ± 2.01	15.53 ± 1.77	16.41 ± 2.53	40.07 ± 4.67	29.36 ± 4.78
4	4.40 ± 0.86	6.78 ± 1.81	9.53 ± 1.72	13.02 ± 2.19	19.34 ± 4.82	41.31 ± 5.23
12	4.27 ± 0.61	8.85 ± 1.04	20.10 ± 4.88	19.85 ± 5.66	33.59 ± 8.29	32.91 ± 5.71
26	5.60 ± 1.04	6.12 ± 1.35	8.42 ± 2.94	12.16 ± 1.85	13.16 ± 2.56	21.93 ± 3.63
52	4.02 ± 1.00	3.59 ± 1.01	7.47 ± 1.09	4.61 ± 1.60	13.02 ± 2.62	12.11 ± 3.21
80	2.06 ± 0.77	1.41 ± 0.31	4.16 ± 2.00	6.60 ± 5.44	8.71 ± 0.63	4.41 ± 1.54
95	1.35 ± 0.17	0.49 ± 0.23	2.78 ± 1.30	4.25 ± 2.01	19.53 ± 11.86	8.47 ± 1.82

a）平均値 ± 標準誤差（3～6 例）、b）初回投与時

表　雌雄ラットに 95 週間本薬溶液を反復吸入投与した際の肺中本薬濃度

週	投与 24 時間後の肺中本薬濃度 a)（μg/g）					
	低用量群		中用量群		高用量群	
	雄 2.9mg/kg/日	雌 3.3mg/kg/日	雄 7.9mg/kg/日	雌 9.7mg/kg/日	雄 24.5mg/kg/日	雌 30.5mg/kg/日
1 b)	0 c)	0 c)	6.07 ± 0.03	9.65	17.57 ± 1.92	20.43 ± 2.29
4	67.07 ± 5.21	80.85 ± 11.40	171.74 ± 13.68	183.33 ± 22.84	391.95 ± 52.50	428.52 ± 34.38
12	163.33 ± 11.92	138.60 ± 14.38	456.60 ± 73.51	491.90 ± 31.91	725.97 ± 23.44	756.20 ± 91.25
26	281.17 ± 21.49	273.70 ± 20.13	567.43 ± 59.45	400.37 ± 29.58	786.28 ± 45.64	778.28 ± 45.30
52	271.66 ± 13.67	271.33 ± 35.66	568.88 ± 45.54	481.63 ± 45.52	756.52 ± 51.08	644.02 ± 26.21
80	206.28 ± 16.16	256.25 ± 12.56	486.18 ± 28.39	393.23 ± 115.40	589.95 ± 68.47	633.23 ± 39.72
95	357.85 ± 34.15	232.70 ± 10.74	512.88 ± 49.54	344.70	614.78 ± 139.62	403.98 ± 35.60

a）平均値又は平均値 ± 標準誤差（2～6 例）、b）初回投与時、c）定量下限値（5μg/g）未満

52 又は 80 週間の反復吸入投与後、4 週間の回復期間後の肺中本薬濃度は、反復吸入最終投与時と比較して 40～78%低下していた一方で、血清中本薬濃度は、定量下限値未満であったことから、本

薬の肺中からの消失は血清中と比較して遅いと申請者は説明している。

4）モルモットにおける 14 日間反復吸入投与時の血清中本薬濃度（4.2.3.2-1）

雌雄モルモット（Hartley）に[redacted]%塩化ナトリウム溶液に溶解した 6%本薬溶液を、推定平均投与量として雄に 8.6mg/kg/日（低用量群）、16.8mg/kg/日（中用量群）及び 33.6mg/kg/日（高用量群）、雌に 10.3mg/kg/日（低用量群）、20.2mg/kg/日（中用量群）及び 40.3mg/kg/日（高用量群）で鼻部暴露により 14 日間反復吸入投与した。また、硫酸アルブテロールを前処置（吸入投与）し、本薬を雄に 6.8mg/kg/日及び雌に 8.1mg/kg/日で吸入投与した（併用投与群）。これらの投与群における血清中本薬濃度は下表のとおりであった。

モルモットにおける血清中本薬濃度はラットと比較して個体差が大きかったことから、用量と血清中本薬の関係並びに硫酸アルブテロールの前投与による影響については評価できなかった。モルモットにおいて血清中本薬濃度の個体差が大きかった要因として、申請者はモルモット固有の気道反応性及び換気パターンの自発変化により、各動物の吸入量に差が生じたためと説明している。

表　雌雄モルモットに 14 日間本薬溶液を反復吸入投与した際の血清中本薬濃度

日	投与 15 分後の血清中本薬濃度 a)（μg/mL）							
	低用量群		中用量群		高用量群		併用投与群 b)	
	雄 8.6mg/kg/日	雌 10.3mg/kg/日	雄 16.8mg/kg/日	雌 20.2mg/kg/日	雄 33.6mg/kg/日	雌 40.3mg/kg/日	雄 6.8mg/kg/日	雌 8.1mg/kg/日
1	5.34 ± 0.91	3.85 ± 0.66	9.62 ± 1.79	6.85 ± 1.11	11.77 ± 0.88	6.44 ± 1.43	5.45 ± 0.89	2.59 ± 0.33
14	6.48 ± 0.91	7.41 ± 1.30	9.67 ± 1.03	7.07 ± 0.73	8.77 ± 0.96	7.33 ± 0.72	3.03 ± 0.61	2.88 ± 0.43

a）平均値 ± 標準誤差（5 例）、b）硫酸アルブテロール溶液を吸入投与後、本薬溶液を吸入投与

（2）分布

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

（3）代謝

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

（4）排泄

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

（5）薬物動態学的薬物相互作用

本申請に際し、該当する試験成績は提出されていない。

なお、本薬は代謝を受けず尿中に未変化体として排泄されることから、併用薬による代謝酵素の阻害又は誘導によって、本薬の薬物動態に影響が生じる可能性は低いと申請者は考察している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された非臨床試験の薬物動態に関する資料より、動物における本薬の薬物動態には特に問題がないことを確認した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬は本邦において注射剤（静注及び筋注）及び点眼液が承認されていることから、吸入用製剤の安全性評価のために、吸入投与による反復投与毒性試験及びがん原性試験が実施され、その他に遺伝毒性試験も実施された。

なお、静注製剤と比較して、本薬を吸入投与したときの全身暴露は低いと考えられることから、投与経路の変更に伴い、新たな全身毒性の発現の可能性は低いと考えられており、単回投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット（14 日間及び 6 カ月）及びモルモット（14 日間）における吸入投与毒性試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、呼吸器系における炎症性変化に伴う所見（炎症細胞浸潤、上皮の変性・壊死及び上皮の過形成等）、慢性腎症の発現亢進が認められた。また、ラット 6 カ月吸入投与毒性試験の無毒性量における血清中本薬濃度（雄:4.01μg/mL 及び雌:4.11μg/mL）は、本剤 300mg を CF 患者に反復投与した際の血清中本薬濃度（1.05μg/mL）の約 3.8～3.9 倍であった。

1）ラット及びモルモットを用いた 14 日間吸入投与毒性試験（4.2.3.2-1）

雌雄ラット（SD）及び雌雄モルモット（Hartley）を用いて溶媒 [redacted]%塩化ナトリウム溶液）、本薬 6%溶液（低用量群、中用量群及び高用量群）並びに本薬及び硫酸アルブテロール溶液の 14 日間単独又は併用吸入投与毒性試験が実施された。投与はフローパスト型チャンバーを用い、鼻部暴露により実施された。各投与群における本薬の推定平均投与量は、下表のとおりであった。なお、本薬 6%溶液の空気動力学的中央粒子径（mass median aerodynamic diameter : MMAD）は [redacted]～[redacted]m であった。

表　本薬の推定平均投与量

	溶媒対照群		低用量群		中用量群		高用量群		併用投与群*	
ラット（10 例）	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量（mg/kg/日）	0	0	6.8	10.3	13.4	20.2	26.9	40.3	5.4	8.1
モルモット（10 例）	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量（mg/kg/日）	0	0	8.6	10.3	16.8	20.2	33.6	40.3	6.8	8.1

*：硫酸アルブテロールの投与量は 0.124mg/kg/日

本薬の毒性に起因した死亡例は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。体重については、モルモットの高用量群で増加抑制が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検には、本薬投与に関連した変化は認められなかった。器官重量は、対照群と比較して、雄ラットのすべての本薬投与群で肺重量の高値が、モルモットでは雌の中用量群、雌雄の高用量群及び併用投与群で腎重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、雌雄モルモットの中用量群、高用量群及び併用投与群で喉頭における粘膜潰瘍が認められ、雄の高用量群では気管の粘膜潰瘍も認められている。本薬と硫酸アルブテロールを併用投与した際の毒性の明らかな増強や毒性プロファイルの変化は認められなかった。以上より、ラットの無毒性量は、高用量群の雄 26.9mg/kg/日及び雌 40.3mg/kg/日（投与後

15 分以内の血清中濃度：雄 10.62μg/mL 及び雌 12.09μg/mL）、モルモットの無毒性量は、低用量群の雄 8.6mg/kg/日及び雌 10.3mg/kg/日（投与後 15 分以内の血清中濃度：雄 6.48μg/mL 及び雌 7.41μg/mL）と判断されている。

2）ラットを用いた 14 日間吸入投与毒性試験（4.2.3.2-2）

雌雄ラット（SD）を用いて溶媒 [redacted]%塩化ナトリウム溶液）、本薬 6%溶液（低用量群）及び本薬 10%溶液（高用量群）の 14 日間吸入投与毒性試験が実施された。投与はフロースルー型チャンバーを用い、鼻部暴露により実施された。各投与群における本薬の推定平均投与量は下表のとおりである。なお、本薬 6%溶液の MMAD は [redacted]μm、本薬 10%溶液の MMAD は [redacted]μm であった。

表　本薬の推定平均投与量

	溶媒対照群		低用量群（6%）		高用量群（10%）	
投与量（mg/kg/日）（10 例）	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	0	0	116	98	158	132

本薬の毒性に起因した死亡例は認められず、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検では、本薬投与に関連した変化は認められなかった。器官重量は、対照群と比較して、低用量群及び高用量群ともに肺重量の高値が、低用量群の雄及び高用量群の雌で腎重量の高値が、高用量群の雌で副腎重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、低用量群及び高用量群ともに鼻腔で嗅上皮の壊死が、喉頭で扁平上皮の過形成及び壊死が、気管で粘膜の過形成が、肺で肺胞マクロファージの集簇及び終末気管支/細気管支上皮の過形成が認められ、鼻腔、喉頭及び気管では混合炎症細胞の限局性浸潤も認められた。以上より、本試験では無毒性量が得られなかった。

3）ラットを用いた 6 カ月吸入投与毒性試験（4.2.3.2-3）

雌雄ラット（SD）を用いて溶媒 [redacted]%塩化ナトリウム溶液）、本薬 6%溶液（低用量群、中用量群及び高用量群）の 6 カ月間吸入投与毒性試験が実施された。また、本試験では投与終了後 4 週間の休薬により回復性も検討されている。投与はフロースルー型チャンバーを用い、鼻部暴露により実施された。各投与群における本薬の推定平均投与量は下表のとおりである。なお、本薬 6%溶液の MMAD は [redacted]μm であった。

表　本薬の推定平均投与量

	溶媒対照群		低用量群		中用量群		高用量群	
投与量（mg/kg/日）（20 例）	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	0	0	4.4	5.5	14.1	15.8	51.5	63.9

本薬の毒性に起因した死亡例は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。体重では、高用量群で増加抑制が認められ、対照群と比較して体重の低値も認められたが、休薬により回復性が認められた。血液生化学的検査においては、すべての本薬投与群の雄で総タンパク及びグロブリンの低値が認められ、これらの変化については休薬期間終了時も認められた。血液学的検査及び剖検では、本薬投与に関連した変化は認められなかった。器官重量では、対照群と比較して、すべての本薬投与群で肺重量の高値が、高用量群で腎重量の高値が認められ、低及び中用量群の肺重量と高用量群の雄の腎重量については休薬による回復性が認められている。病理組織学的検査においては、すべての本薬投与群で喉頭の扁平上皮の過形成及び肺の肺胞マクロファージの浸潤が、中用量以上の群で鼻腔の嗅上皮の変性及び肺の細気管支上皮の過形成/慢性間質性炎症が、高用量群で喉頭及び気管の内腔に粘液性滲出液が認められた。また、中用量群の雌及び高用量群の雌雄で慢性腎症の発現頻度が増加し

た。低用量群における鼻腔、喉頭、気管及び肺の組織学的変化は休薬による回復が認められ、中用量及び高用量群でも同様に回復性の変化を示した。以上より、低用量群で認められた変化は軽度であり、休薬による回復も認められていることから、毒性学的意義は低く、無毒性量は雄 4.4mg/kg/日及び雌 5.5mg/kg/日（投与後 5 分以内の血清中濃度：雄 4.01μg/mL 及び雌 4.11μg/mL）と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.2-1）

遺伝毒性試験は、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた腹腔内投与による小核試験が実施された。いずれの試験においても陰性結果が得られており、本薬に遺伝毒性はないと判断されている。

(4) がん原性試験

1) ラットを用いた 95 週間吸入投与によるがん原性試験（4.2.3.4.1-1）

雌雄ラット（SD）を用いて空気、溶媒 [redacted]%塩化ナトリウム溶液）、本薬 6%溶液（低用量群、中用量群及び高用量群）の 95 週間吸入投与がん原性試験が実施された。投与はフローパスト型チャンバーを用い、鼻部暴露により実施された。各投与群における本薬の推定平均投与量は下表のとおりである。なお、本薬 6%溶液の MMAD は [redacted]～[redacted]m であった。

表　本薬の推定平均投与量

	空気対照群		溶媒対照群		低用量群		中用量群		高用量群	
投与量 a) (mg/kg/日) (50 例)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	0	0	0	0	2.67 (2.9)	3.09 (3.3)	7.48 (7.9)	7.78 (9.7)	24.71 (24.5)	26.75 (30.5)

a：本薬投与群における括弧内は、TK 用サテライト群の投与量

投与終了時の生存率について、投与群間で差は認められなかった。一般状態、体重、眼科学的検査、呼吸機能検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検において、本薬投与に関連した変化は認められなかった。腫瘤の発現頻度についても投与群間で差は認められなかった。器官重量では、対照群と比較して、低用量群の雄、中用量群及び高用量群の雌雄で肺重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、本薬投与に関連した腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、すべての本薬投与群の肺で肺胞マクロファージの浸潤及び細気管支/肺胞上皮の過形成が、中用量以上の群で鼻腔の嗅上皮粘膜腺の過形成及び喉頭の扁平上皮の過形成が、高用量群の雄で鼻腔の呼吸上皮の過形成が認められた。なお、6 カ月吸入投与毒性試験（4.2.3.2-3）において認められた腎臓の慢性腎症について、本試験では本薬投与の影響は認められていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

(6) 局所刺激性試験

本申請に際し、独立した局所刺激性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験及びがん原性試験において投与部位の刺激性評価が行われている（「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験の項及び（4）がん原性試験」の項参照）。

(7) その他の毒性試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

＜審査の概略＞

機構は、ラットにおける本薬の吸入投与により、鼻腔から肺胞に至る呼吸器系において本薬の刺激性に起因した炎症性変化に伴う所見（炎症細胞浸潤、上皮の変性・壊死及び上皮の過形成等）が発現する可能性が示唆されたことから、所見が認められた薬物濃度及び暴露量とヒトの予定臨床使用条件下における薬物濃度及び暴露量を考慮すると、ヒトにおいても呼吸器系に同様の炎症性変化が生じる可能性は否定できないと考える。また、ラットの腎臓において、自然発生性の慢性腎症を亢進させる可能性が示唆されたが、ラット特異的な病変であり、腎機能に影響は認められなかったこと、がん原性試験では慢性腎症の程度に本薬投与の影響が認められなかったことを勘案すると、腎機能に大きな影響を与える可能性は低いと判断した。しかしながら、本薬の既承認製剤では腎毒性の発現が示唆されていることから[31)]、本剤投与時においても腎毒性の発現については、注意が必要なものと考える。また、本申請に際して生殖発生毒性試験は実施されていないが、本薬は妊婦に投与した場合、新生児に第 8 脳神経障害の発現が懸念されることから、本薬の既承認製剤と同様に十分な注意が必要と考える。

(1) がん原性試験について

機構は、がん原性試験の投与期間が通常よりも短期に設定されていることから、その理由と適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

がん原性試験については、試験開始時に 2 年間の投与期間を設定していたが、投与期間中に対照群を含むすべての群で死亡例が増加したことから、がん原性評価に十分な生存数を確保するため、投与期間を 95 週に変更した。また、本試験における投与期間が短いことから、本薬のがん原性が過小に評価された可能性が考えられるが、認められた鼻腔、咽頭及び肺の過形成はラットを用いた 6 カ月間吸入投与試験（4.2.3.2-3）で認められた所見と比較して明らかな増悪は認められていない。なお、過形成所見においても異形性は認められず、他の腫瘍性病変の発現頻度の増加も認められていないことから、吸入投与における本薬のがん原性リスクは評価できたと考える。

機構は、対照群を含むすべての群で死亡例が増加したことは吸入投与の特殊な投与操作に伴ったものと考えられること、海外での使用実績、本薬に遺伝毒性が認められていない等の条件も勘案した上で、申請者の回答を了承した。

(2) 呼吸器系の炎症性変化について

機構は、臨床製剤と同一の濃度（6%）の吸入暴露により、ラットで本薬の刺激性に起因すると考えられる炎症関連所見（炎症細胞浸潤、上皮の変性・壊死及び上皮の過形成等）が発現し、6 カ月投与試験と 95 週間投与におけるがん原性試験での所見を比較した場合、投与期間の延長に伴い、より低用量から所見が認められたことから、これらの点を添付文書等に記載し、情報提供する必要はないか申請者に説明を求めた。

---

31) トブラシン®注添付文書

申請者は、以下のように説明した。

添付文書（案）の「10. その他の注意」の項に「ラットに連日長期間吸入投与した試験において、呼吸器系に本薬の刺激性に起因すると考えられる軽度の変成、炎症又は過形成がみられた。より長期間投与したラットの試験では、低用量から過形成の発現が確認された。」と記載し、注意喚起する予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

（ｉ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概略

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、試験成績は提出されていない。なお、血清中トブラマイシン（以下、本薬）濃度は蛍光偏光免疫測定法（Fluorescence polarization immunoassay：FPIA 法[32]）が、また喀痰中本薬濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-UV 検出法[33]により測定された。

（ⅱ）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、嚢胞性線維症（CF）患者を対象に本薬吸入液（以下、本剤）の薬物動態が評価された試験として第Ⅰ相単回投与試験 1 試験（TPI001 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、CF 患者を対象にネブライザーシステムを検討した第Ⅱ相試験 1 試験（PC-TNDS-001 試験）及び第Ⅲ相反復投与試験 2 試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の成績が提出された。

（1）CF 患者を対象とした単回吸入投与試験（5.3.3.2-1：TPI001 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

6 歳以上の CF 患者 20 例を対象に、パリ・LC プラスネブライザー及びデビルビス・プロモエイドコンプレッサーを用いて本剤（市販予定製剤：60mg/mL 本薬含有[redacted]mg/mL 塩化ナトリウム溶液 5mL）を単回吸入投与した際の本剤の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。

表　本剤を単回吸入投与した際の喀痰中及び血清中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	喀痰中 a)	血清中 b)
C_{max}（μg/g 又はμg/mL）c)	737 ± 1028（20.4～4736.7）	1.04 ± 0.58（0.36～2.82）
t_{max}（hr）d)	0.5 h)（0.5～2）	1（0.5～2）
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/g 又はμg·hr/mL）e)	974 ± 1143（5.1～4711.2）	4.8 ± 2.5（1.32～11.90）
AUC_{inf}（μg·hr/g 又はμg·hr/mL）f)	1302 ± 1127（342.56～4787.4）	5.3 ± 2.6（1.69～12.45）
$t_{1/2}$（hr）g)	1.7 ± 1.6（0.5～10.2）	3.0 ± 0.8（1.7～4.9）

t_{max}は中央値（範囲）、それ以外の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差（範囲）

a）14～20 例、b）20 例、c）最高血清（喀痰）中薬物濃度、d）最高血清（喀痰）中薬物濃度到達時間

e）時間 0 から 12 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積、f）時間 0 から無限大時間までの薬物濃度-時間曲線下面積

g）消失半減期、h）最初の検体採取時点

喀痰中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の CV%（それぞれ 139.5%及び 86.6%）は、血清中本薬濃度と比較して大きかった（それぞれ 55.7%及び 48.3%）が、その要因として採血の場合と異なり、喀痰採取では各被験者で同一の条件で実施することが困難であること、気道閉塞の程度、粘液性の栓塞の程度

---

32) 定量下限値：TPI001 試験 0.05μg/mL、PC-TNDS-001、PC-TNDS-002 及び PC-TNDS-003 試験 0.18～0.2μg/mL

33) 定量下限値：20μg/g

及び吸入パターンの違い等によると考えられている[34]。

(2) CF 患者を対象にネブライザーシステムを検討した単回投与試験［参考 5.3.3.2-2：PC-TNDS-001 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］

8 歳以上の CF 患者 68 例（薬物動態解析対象 61 例）を対象に、異なる 3 種のネブライザーシステム（超音波ネブライザーの UltraNeb99 又は UltraNeb100 並びにジェット式ネブライザーの Sidestream 及びパリ・LC ネブライザー）を用いて本剤を単回吸入投与した際の本剤の薬物動態が検討された。溶液として、超音波ネブライザー使用の場合は 20mg/mL 本薬含有溶液 30mL が、ジェット式ネブライザー使用の場合は 60mg/mL 本薬含有溶液 5mL が、それぞれ用いられた。なお、各ジェット式ネブライザーへの圧縮空気の送出にはデビルビス・プロモエイドコンプレッサーが用いられた。

CF 患者 61 例のうち、吸入投与 10 分後の喀痰中本薬濃度は下表のとおりであり、128μg/g（治療目標濃度）[35] 以上であった被験者の割合は、UltraNeb 使用群で 95%（58/61 例）、Sidestream 使用群で 90%（55/61 例）、パリ・LC ネブライザー使用群で 87%（53/61 例）であった。また、血清中本薬濃度の平均値及び中央値はいずれも 1μg/mL 未満であり、本薬による第 8 脳神経障害や腎毒性の発現を回避するための推奨濃度上限である 12μg/mL[31] を下回った。

表　各ネブライザーシステム別の喀痰中本薬濃度

	UltraNeb	Sidestreem	パリ・LC
例数	61		
平均値 ± 標準偏差（μg/g）	1448.0 ± 1337.6	479.2 ± 405.2	665.9 ± 651.8
範囲（μg/g）	44.3～7781.7	57.1～1997.8	46.8～3723.6

(3) CF 患者を対象とした反復投与試験［参考 5.3.5.1-1：PC-TNDS-002 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞、参考 5.3.5.1-2：PC-TNDS-003 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］

6 歳以上の CF 患者（PC-TNDS-002 試験：223 例及び PC-TNDS-003 試験：297 例）を対象に、「トブラマイシン溶液 300mg（市販予定製剤）を 1 日 2 回、4 週間反復吸入投与した後、4 週間休薬」を 1 サイクルとし、3 サイクル繰り返した際の本剤の薬物動態が検討された。吸入機器として、パリ・LC プラスネブライザー及びデビルビス・プロモエイドコンプレッサーが用いられた。

各試験における初回投与（Week 0）10 分後及び最終投与（Week 20）10 分後の喀痰中本薬濃度は、下表のとおりであった。

表　本剤を 1 日 2 回反復吸入投与した際の喀痰中本薬濃度

	PC-TNDS-002 試験		PC-TNDS-003 試験	
	初回投与時（Week 0）	最終投与時（Week 20）	初回投与時（Week 0）	最終投与時（Week 20）
例数	102	84	138	117
平均値 ± 標準偏差（μg/g）	1137.9 ± 921.3	1161.1 ± 1274.9	1309.8 ± 1198.0	1138.0 ± 1057.4
中央値（μg/g）	944.5	829.5	965.0	802.0
範囲（μg/g）	35.0～4889.0	76.0～8085.0	71.0～7417.0	定量下限値未満[a]～7395.0

a）検体の採取ミスにより、定量下限未満として扱った

両時点における喀痰中本薬濃度の平均値及び中央値は治療目標である 128μg/g を大きく上回っており、最終投与 10 分後の喀痰中濃度は、同時点における喀痰中の *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する本薬の 90%最小発育阻止濃度（MIC_{90}）である 16μg/mL の約 70 倍の値を示した。

初回投与時及び最終投与時の投与 1 時間後の血清中本薬濃度の平均値はそれぞれ 0.95μg/mL（範囲：

34) Geller DE et al, *Pediatr Pulmonol*, 42: 307–313, 2007

35) 喀痰の存在下で *P. aeruginosa* の増殖抑制を得るためには MIC の 10 倍、また殺菌活性を得るためには 25 倍の本薬濃度が必要であるとされている（Mendelman PM et al. *Am Rev Respir Dis*, 132(4): 761-765, 1985）ことから設定された。

定量下限値未満～3.62μg/mL）及び 1.05μg/mL（範囲：定量下限値未満～3.41μg/mL）であり、反復投与による本薬の蓄積は認められなかった。

（4）母集団薬物動態（PPK）解析（5.3.3.5-1）

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）における CF 患者 258 例から得られた血清中本薬濃度を用いて、2-コンパートメントモデルにより PPK 解析[36)] が行われた。見かけ上のクリアランスの推定値は 49.6L/hr であり、静脈内投与時の全身クリアランス（5.04～7.50L/hr）[37)] から算出したバイオアベイラビリティは 11.7%と推定された。また、本剤を 1 日 2 回投与した時の定常状態における血清中本薬濃度について、ピーク濃度は 2.6μg/mL、トラフ濃度は 0.2μg/mL と推定された。

＜審査の概略＞

（1）本剤のヒトにおける薬物動態について

ヒトに本剤を吸入投与した際の薬物動態について、申請者は以下のように説明している。

本剤を吸入投与した時の推定バイオアベイラビリティ（11.7%）（「＜提出された資料の概略＞（4）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）と、本薬の肺への送達量、薬物動態、安全性が検討された臨床試験成績[38)] より、本剤を吸入投与した際の表示量（300mg）に対する本薬の分布を推定した結果は下表のとおりであった。なお、CF 患者と健康被験者における肺への到達率、中咽頭、食道及び胃への到達率、ネブライザーへの残存率及び空気中への排出率はそれぞれ同程度であった。

表　本剤吸入投与時の表示量（300mg）に対する本薬の分布

	表示量に対する比率（%）		薬物量（mg）	
	健康成人（6 例）	CF 患者（6 例）	健康成人（6 例）	CF 患者（6 例）
ネブライザーカップへの残存量	58.6 ± 13.5	57.5 ± 25.5	175.8 ± 40.4	172.5 ± 76.5
空気中への排出 a)	20.5 ± 12.2	20.5 ± 15.8	61.4 ± 36.5	70.1 ± 43.3
肺（感染部位）	14.8 ± 1.8	15.1 ± 6.0	44.3 ± 5.5	45.2 ± 18.1
中咽頭、食道及び胃	8.5 ± 1.8	7.5 ± 5.8	25.4 ± 5.5	22.4 ± 17.5

平均値 ± 標準偏差

a）呼気フィルター、ネブライザーのマウスピース、T ピースの合計

機構は、本剤が咽頭へ付着し、嚥下された場合の本剤の吸収及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒトに本薬を経口投与した場合、ほとんど消化管から吸収されないことが報告されている[6)] ことから、本剤が咽頭に付着し、嚥下された場合、本薬は消化管で吸収されず、糞中に未変化体として排泄されると考えられる。

また、本剤が咽頭に付着し、嚥下された場合の安全性について、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において発現した有害事象のうち、発声障害（本剤群：12.8%、プラセボ群：6.5%）及び耳鳴（本剤群：3.1%、プラセボ群：0%）で差が認められたものの、呼吸器系障害及び消化管障害に関して、咽頭炎等の咽頭局所症状や下痢等の消化器症状では本剤群で特に発現率が高い事象は認められず、投与サイクルの増加に伴い明らかに発現が増加する事象は認められなかった。以上より、投与された本剤が咽頭へ付着した場合又は嚥下された場合であっても安全性上の懸念はない

36) NONMEM Version IV Level 2.1 が用いられた。

37) Geller DE et al, *Chest*, 122(1): 219-226, 2002

38) CF 患者及び健康被験者を対象にパリ・LC プラスネブライザーを用いて ^{99m}Tc 標識した本剤が吸入投与された（Lenney W et al, *J Cyst Fibros*, 10: 9-14, 2011）。

と考える。

機構は、本薬の薬物動態の特性から、消化管から吸収されないこと及び米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）では、発声障害及び耳鳴の発現率がプラセボ群と比較して高かったものの、呼吸器及び消化管では、本剤を吸入投与することにより、安全性上の大きな問題が生じる可能性は小さいと考えられることから、以上の申請者の説明を了承した。

（2）薬物動態の民族差について

薬物動態の民族的要因について、申請者は以下のように説明している。

日本人に対し本剤を吸入投与した際の薬物動態については評価されていないが、体内に吸収された本薬は代謝を受けず、主に未変化体として尿中排泄される[6),39)]ことより、薬物動態の民族差が生じる可能性は低いと考える。

機構は、本剤吸入投与時における薬物動態の民族差について、本薬の代謝及び排泄のみではなく、経肺吸収等の他の薬物動態に関する情報及び米国にて実施された 4 つの臨床試験（TPI001 試験、PC-TNDS-001 試験、PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の結果も踏まえて、本邦における本剤の用法・用量を海外と同一とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現時点では、米国にて実施された 4 つの臨床試験（TPI001 試験、PC-TNDS-001 試験、PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の結果も含め、本剤吸入投与時の吸収等に関する日本人と外国人との民族差についての情報は得られていないことから、本邦で市販されている他の吸入薬における薬物動態の民族差について調査した。その結果、年齢、体格又は吸入手技により吸入薬の全身暴露量に民族差が生じる可能性は否定できないものの、経肺吸収率等の内因性要因が異なることが示唆された報告はなかったことから、薬物動態について民族差が生じる可能性は小さいと考えられた。なお本剤については、本剤の吸入投与 10 分後の喀痰中及び吸入投与 1 時間後の血清中本薬濃度に対する年齢の影響は認められず[40)]、体格については検討されていないものの、本剤を吸入投与したときの喀痰中及び血清中本薬濃度が体格による影響を受ける可能性は低いと考えられる。また、吸入用粉末製剤では強制呼吸による吸入力が必要となり、吸入手技により血中濃度に差が生じると考えられるが、本剤は液体吸入製剤であり、通常呼吸により吸入可能であることから、適正に呼吸を実施する限り吸入量に大きな差異は生じないと考えられる。

以上より、本剤吸入投与時の薬物動態について、民族差が生じる可能性は低いと考えられることから、海外の臨床試験成績で得られた外国人の薬物動態プロファイルは日本人でも同様であると考え、本邦における用法・用量を海外の用法・用量と同一とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人における本剤の薬物動態に関するデータは得られていないものの、本剤は液体吸入製剤であることを踏まえると、本剤吸入投与時の薬物動態に民族差が生じる可能性は低いと考えられ、現時点

39) 石山俊次他, *Chemotherapy*, 23(3): 1151-1168, 1975

40) PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験のデータを用いて、喀痰中及び血清中本薬濃度に及ぼす年齢の影響が評価され、「6～12 歳」、「13～17 歳」及び「18 歳以上」別の喀痰中及び血清中本薬濃度は、ほぼ同様であった。

で日本人と外国人で本剤吸入投与時における本剤の薬物動態に大きな差異が生じる可能性は低いとする申請者の考えを了承する。

なお、本邦における本剤の用法・用量の適切性については「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）用法・用量について」の項で議論する。

（3）薬物相互作用について

本申請に際し、薬物相互作用試験は実施されていないが、申請者は、本剤を吸入投与した場合、肺から吸収され全身循環に移行する可能性があることから、静脈内・筋肉内投与時と同様の薬物間相互作用が生じる可能性は否定できないとし、本剤の添付文書においても薬物相互作用について本薬注射剤と同様の注意喚起を行っている。

機構は、本剤吸入投与時、肺局所で作用する薬剤であり、CF 患者には本剤を含め複数の薬剤を吸入されることが多いと想定されるから、本剤の肺局所における薬物相互作用について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の肺局所における薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していないが、気管支拡張薬（吸入 β 刺激薬）等の他の吸入剤を併用可能とした米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において、他剤（吸入β刺激薬及び吸入ステロイド剤）を併用した本剤群及びプラセボ群の症例における有害事象の発現率を比較した結果、吸入 β 刺激薬の併用でそれぞれ 96.7%（231/239 例）及び 94.5%（224/262 例）、吸入ステロイド剤の併用でそれぞれ 100%（78/78 例）及び 100%（66/66 例）と差異は認められず、これらの薬剤との併用による新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。また、本剤と併用される可能性が考えられる吸入剤［吸入β刺激薬（サルブタモール）、吸入ステロイド剤（フルチカゾン）及び去痰薬（ドルナーゼアルファ）］について、海外の添付文書では本剤とこれらの吸入剤との間の薬物相互作用に関する注意喚起はされていない。

また、本薬を含め[41] 吸入剤の経肺吸収過程にトランスポーターは関与しないことが報告されていることから[42]、本薬又は併用薬が一方の薬剤の経肺吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考える。さらに、本薬は肺で初回通過代謝を受けることなく全身循環に移行し、主に未変化体として尿中排泄されることから、本薬の肺における薬物動態は併用薬によるチトクローム P450 の阻害又は誘導による影響を受ける可能性は低いと考えられる。

以上より、本剤と併用吸入剤との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

これまで実施された海外臨床試験において、吸入β刺激薬等の他の吸入剤を併用した場合の安全性上の懸念は認められておらず、本剤は肺で初回通過代謝を受けず、未変化体として尿中排泄されるという薬物動態特性を有することから、本剤と併用吸入剤との薬物相互作用試験は実施されていないものの、本剤と併用吸入剤との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える申請者の説明を了承した。また、現時点において他の吸入剤との併用に際して、薬物相互作用の観点から特別な注意喚起を

41) 本薬のような水溶性薬物は、細胞間タイトジャンクションの水孔を介して受動拡散により吸収されるため（Patton JS et al. *Proc Am Thorac Soc,* 1: 338-344, 2004）、肺から血中への移行過程にトランスポーターは関与していないと考えられると申請者は説明している。

42) Bosquillon C, *J Pharm Sci,* 99(5): 2240-2255, 2010

行う必要は高くないと考えるが、本剤の製造販売後には引き続き他の薬剤との併用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際して、評価資料として、外国人嚢胞性線維症（CF）患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、米国第Ⅲ相試験 4 試験の成績が提出された。臨床試験概要は下表のとおりである。

表　臨床試験一覧

	実施地域	試験番号	対象	投与例数	用法・用量
評価資料	海外	TPI001	外国人 CF 患者	87	吸入粉末群：各コホートで以下の用量を単回吸入投与 コホート 1：14mg カプセル 2 個 コホート 2：14mg カプセル 4 個 コホート 3：28mg カプセル 2 個 コホート 4：28mg カプセル 4 個 コホート 5：28mg カプセル 3 個 a) 吸入液群：本薬吸入液 300mg を単回吸入投与
参考資料	海外	PC-TNDS-002	外国人 CF 患者	223	本剤 300mg 又はプラセボを BID 吸入投与。1 サイクルを 28 日投与後、28 日休薬として 3 サイクル投与。
	海外	PC-TNDS-003	外国人 CF 患者	297	本剤 300mg 又はプラセボを BID 吸入投与。1 サイクルを 28 日投与後、28 日休薬として 3 サイクル投与。
	海外	PC-TNDS-004 b)	外国人 CF 患者	396	本剤 300mgBID を吸入投与。1 サイクルを 28 日投与後、28 日休薬として 3 サイクル投与（一部の被験者は引き続き 3 サイクルの延長試験に移行）。
	海外	PC-TNDS-007 c)	外国人 CF 患者	520	本剤 300mgBID を吸入投与。1 サイクルを 28 日投与後、28 日休薬として 3 サイクル投与。

a）試験計画時には 28mg カプセル 6 個を吸入予定であったが、コホート 4（28mg カプセル 4 個）の後、データモニタリング委員会によるコホート 4 までの検討結果から、粉末吸入群で一過性の咳が認められたことから、コホート 5 における吸入量は「28mg カプセル 6 個」から「28mg カプセル 3 個」に変更された。
b）本試験は PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験の継続試験である。
c）本試験は PC-TNDS-004 試験の継続試験であり、総括報告書は、PC-TNDS-002/003/004/007 試験の併合解析結果として纏められている。

（1）臨床薬理試験

1）外国人 CF 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2-1：TPI001 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

6 歳以上の外国人 CF 患者［目標症例数 80 例（各コホート 16 例＜吸入粉末群 12 例、吸入液群 4 例＞）］を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした本薬吸入粉末製剤を対照とした無作為化非盲検群間比較試験が米国 15 施設で実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量について、各コホートにおける吸入粉末群では、コホート 1 では本薬吸入粉末 14mg を 2 カプセル、コホート 2 では本薬吸入粉末 14mg を 4 カプセル、コホート 3 では本薬吸入粉末 28mg を 2 カプセル、コホート 4 では本薬吸入粉末 28mg を 4 カプセル、コホート 5 [43)] では本薬吸入粉末 28mg を 3 カプセルの用量で単回吸入投与することと設定され、本剤群で、本薬吸入液 300mg が単回噴霧吸入投与することと設定された。

総投与症例数 87 例のうち、吸入時にカプセルに穴が開けられずに治験薬の投与が行われなかった

43) 試験計画時には 28mg カプセル 6 個を吸入予定であったが、コホート 4（28mg カプセル 4 個）の後、データモニタリング委員会によるコホート 4 までの検討結果から、粉末吸入群で一過性の咳が認められたことから、コホート 5 における吸入量は「28mg カプセル 6 個」から「28mg カプセル 3 個」に変更された。

1例を除く86例（吸入粉末群66例（コホート1：11例、コホート2：13例、コホート3：14例、コホート4：13例、コホート5：15例）及び本剤群20例）が安全性解析対象集団とされた。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び因果関係を否定できない有害事象(副作用)(いずれも臨床検査値異常を含む）は、下表のとおりであった。

表　いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用

	吸入粉末（カプセル）										本剤	
	14mg×2		14mg×4		28mg×2		28mg×3		28mg×4		300mg	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
例数	11		13		14		15		13		20	
発現例数（%）	5（45）	2（18）	7（54）	5（38）	9（64）	4（29）	10（67）	8（53）	9（69）	5（38）	6（30）	2（10）
咳嗽（咳嗽増悪）	0	0	2（15）	2（15）	2（14）	1（7）	0	0	3（23）	3（23）	0	0
咳嗽（咳嗽）	0	0	1（8）	1（8）	1（7）	1（7）	2（13）	2（13）	2（15）	0	0	0
咽頭炎	1（9）	0	0	0	3（21）	1（7）	0	0	0	0	1（5）	1（5）
ラ音	1（9）	0	0	0	0	0	0	0	2（15）	0	1（5）	0
鼻漏	0	0	2（15）	0	0	0	0	0	2（15）	1（8）	0	0
喀痰増加	0	0	0	0	0	0	1（7）	1（7）	2（15）	0	1（5）	1（5）
咽喉刺激感	0	0	1（8）	1（8）	0	0	0	0	2（15）	2（15）	0	0
味覚異常	1（9）	1（9）	1（8）	1（8）	3（21）	3（21）	3（20）	3（20）	3（23）	3（23）	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1（7）	0	0	0	2（15）	1（8）	0	0
上腹部痛	0	0	2（15）	0	1（7）	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1（7）	1（7）	0	0	2（15）	2（15）	0	0

発現例数（発現率（%））
事象名は、MedDRAver13.1を用いて読み替えられた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、吸入粉末群のコホート4（28mgカプセル4個）で1例（咳嗽及び喀痰増加）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は不変であった。

投与中止に至った有害事象は、吸入粉末群のコホート4（28mgカプセル4個）で1例（咳嗽/味覚異常/流涙増加）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 外国人CF患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考5.3.5.1-1：PC-TNDS-002試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］

6歳以上の外国人CF患者［目標症例数200例（本剤群100例及びプラセボ群100例）］を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が米国29施設で実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤300mg又はプラセボを1日2回吸入することと設定され、28日間投与後28日間休薬するサイクルを合計3サイクル実施することと設定された。

総投与症例数223例[44]（本剤群109例、プラセボ群[45] 114例）がIntent-to-treat（ITT）集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である呼吸機能検査値［性別、年齢及び身長から予測される1秒量に対する実測FEV_1の百分率（$\%FEV_1$）及び性別、年齢及び身長から予測される努力肺活量対する百分率（%FVC）］及び喀痰中*P. aeruginosa*のcolony forming units（CFUs）は下の図表のとおりである。

[44] 組み入れられた年齢（中央値）及びその範囲は、本剤群18歳（6～43歳）、プラセボ群16歳（6～56歳）であった。
[45] 本剤群に割付けられたが、治験薬の手配違いにより治験期間中プラセボが投与された1例を含む。

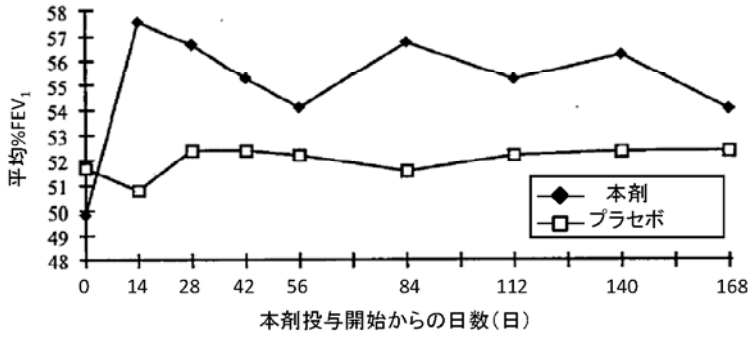

図　本剤投与開始後の平均%FEV_1の推移

表　ベースライン又は各サイクルの投与開始時からの%FEV_1の相対変化量（%）

	本剤群	プラセボ群	群間差 a)	p 値
ベースライン	49.83 ± 16.06（109）	51.68 ± 16.95（114）	-	-
サイクル 1 投与終了時（28 日目）	56.66 ± 19.46	52.38 ± 17.44	-	-
相対変化量（%）	14.96 ± 26.31（106）	1.07 ± 16.65（109）	13.89	<0.001 b)
サイクル 2 開始時（56 日目）	54.09 ± 17.94	52.20 ± 17.61	-	-
サイクル 2 投与終了時（84 日目）	56.74 ± 18.74	51.86 ± 18.09	-	-
相対変化量（%）	4.74 ± 11.79（101）	0.11 ± 16.02（106）	4.63	0.019 b)
サイクル 3 開始時（112 日目）	55.24 ± 18.47	52.21 ± 18.24	-	-
サイクル 3 投与終了時（140 日目）	56.26 ± 18.95	52.36 ± 18.88	-	-
相対変化量（%）	1.92 ± 14.78（95）	1.07 ± 20.05（97）	0.85	0.738 b)
ベースラインからの相対変化量（%）	12.02 ± 27.32（96）	-0.52 ± 20.99（98）	12.54	<0.001 b)
サイクル 3 終了時（168 日目）	54.04 ± 18.78	52.39 ± 18.26	-	-
3 サイクルの平均的な群間差	-	-	-	<0.001 c)
サイクルと群の交互作用	-	-	-	0.001 c)
サイクルの効果	-	-	-	<0.001 c)

平均値 ± 標準偏差（例数）
複数の主解析が設定されており、検定の多重性の調整は考慮されていない
a）各サイクルの投与開始時から投与終了時、又はベースラインからサイクル 3 投与終了時の相対変化量（%）の差
b）分散分析
c）各サイクルの投与開始時から投与終了時への相対変化量（%）を結果変数、群、サイクル及び群とサイクルの交互作用を説明変数とした反復測定分散分析モデル

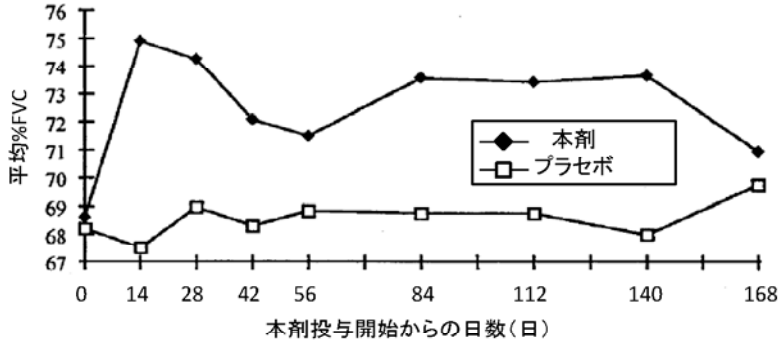

図　本剤投与開始後の平均%FVC の推移

表　ベースライン又は各サイクルの投与開始時からの%FVC の相対変化量（%）

	本剤群	プラセボ群	群間差 a)	p 値
ベースライン	68.61 ± 17.36（109）	68.21 ± 15.40（114）	-	-
サイクル 1 投与終了時（28 日目）	74.27 ± 18.19	68.97 ± 16.62	-	-
相対変化量（%）	10.11 ± 22.59（106）	1.69 ±15.07（109）	8.42	0.001 b)
サイクル 2 開始時（56 日目）	71.51 ± 17.10	68.83 ± 16.57	-	-
サイクル 2 投与終了時（84 日目）	73.56 ± 17.60	68.75 ± 17.64	-	-
相対変化量（%）	2.91 ± 9.94（101）	0.28 ± 13.26（106）	2.63	0.110 b)
サイクル 3 開始時（112 日目）	73.42 ± 17.96	68.75 ± 17.73	-	-
サイクル 3 投与終了時（140 日目）	73.66 ± 18.92	67.98 ± 18.39	-	-
相対変化量（%）	0.77 ± 12.70（95）	-0.66 ± 16.75（97）	1.43	0.507 b)
ベースラインからの相対変化量（%）	8.72 ± 23.03（96）	-0.89 ± 17.49（98）	9.61	0.001 b)
サイクル 3 終了時（168 日目）	70.95 ± 18.44	69.75 ± 18.22	-	-
3 サイクルの平均的な群間差	-	-	-	0.001 c)
サイクルの効果	-	-	-	0.001 c)

平均値 ± 標準偏差（例数）
複数の主解析が設定されており、検定の多重性の調整は考慮されていない
a）各サイクルの投与開始時から投与終了時、又はベースラインからサイクル 3 投与終了時の相対変化量（%）の差
b）分散分析
c）各サイクルの投与開始時から投与終了時への相対変化量（%）を結果変数、群、サイクル及び群とサイクルの交互作用を説明変数とした反復測定分散分析モデル

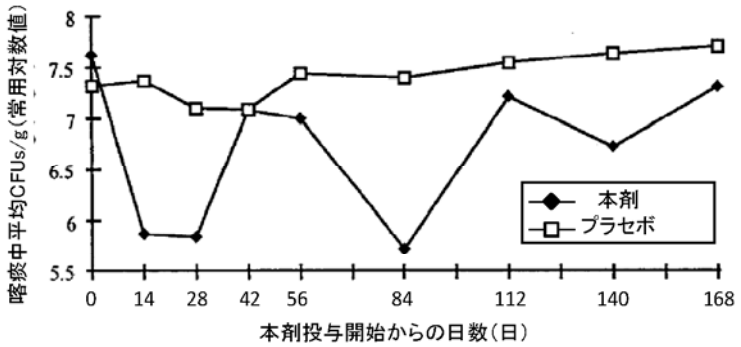

図　本剤投与開始後の喀痰中平均 CFUs の推移

表　ベースライン又は各サイクルの投与開始時からの喀痰中 CFUs の変化量（常用対数値）

	本剤群	プラセボ群	群間差 a)	p 値
ベースライン	7.62 ± 1.12（100）	7.32 ± 1.73（101）	-	-
サイクル 1 投与終了時（28 日目）	5.84 ± 1.94	7.10 ± 1.98	-	-
相対変化量	-1.66 ± 1.71（73）	-0.22 ± 1.34（69）	-1.44	<0.001 b)
サイクル 2 開始時（56 日目）	7.00 ± 1.59	7.44 ± 1.62	-	-
サイクル 2 投与終了時（84 日目）	5.72 ± 2.12	7.40 ± 1.60	-	-
相対変化量	-1.26 ± 1.65（56）	0.01 ± 1.51（51）	-1.27	<0.001 b)
サイクル 3 開始時（112 日目）	7.21 ± 1.41	7.55 ± 1.59	-	-
サイクル 3 投与終了時（140 日目）	6.73 ± 1.54	7.64 ± 1.46	-	-
相対変化量	-0.55 ± 1.70（62）	0.07 ± 0.84（54）	-0.62	0.017 b)
ベースラインからの相対変化量	-0.87 ± 1.58（71）	0.30 ± 1.16（67）	-1.17	<0.001 b)
サイクル 3 終了時（168 日目）	7.31 ± 1.68	7.71 ± 1.33	-	-
3 サイクルの平均的な群間差	-	-	-	<0.001 c)
サイクルと群の交互作用	-	-	-	0.045 c)
サイクルの効果	-	-	-	0.001 c)

平均値 ± 標準偏差（例数）
複数の主解析が設定されており、検定の多重性の調整は考慮されていない
a）各サイクルの投与開始時から投与終了時、又はベースラインからサイクル 3 投与終了時の相対変化量の差
b）分散分析
c）各サイクルの投与開始時から投与終了時への変化量を結果変数、群、サイクル及び群とサイクルの交互作用を説明変数とした反復測定分散分析モデル

安全性について、有害事象は本剤群 100%（109/109 例）及びプラセボ群 97.4%（111/114 例）に認められ、副作用は本剤群 46.8%（51/109 例）及びプラセボ群 48.2%（55/114 例）に認められた。5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表　いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

	本剤群（109例）		プラセボ群（114例）	
事象名	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	109（100）	51（46.8）	111（97.4）	55（48.2）
咳嗽	102（93.6）	25（22.9）	99（86.8）	21（18.4）
鼻炎	80（73.4）	9（8.3）	78（68.4）	5（4.4）
喀痰増加	61（56.0）	7（6.4）	67（58.8）	7（6.1）
咽頭炎	50（45.9）	9（8.3）	59（51.8）	9（7.9）
呼吸困難	47（43.1）	6（5.5）	60（52.6）	8（7.0）
無力症	46（42.2）	4（3.7）	67（58.8）	5（4.4）
肺障害	45（41.3）	4（3.7）	49（43.0）	2（1.8）
発熱	44（40.4）	3（2.8）	65（57.0）	2（1.8）
頭痛	37（33.9）	7（6.4）	54（47.4）	6（5.3）
胸痛	32（29.4）	10（9.2）	43（37.7）	7（6.1）
喀血	28（25.7）	4（3.7）	36（31.6）	5（4.4）
変色痰	26（23.9）	2（1.8）	25（21.9）	0
喘息	24（22.0）	2（1.8）	30（26.3）	10（8.8）
食欲減退	22（20.2）	3（2.8）	40（35.1）	3（2.6）
腹痛	21（19.3）	4（3.7）	40（35.1）	6（5.3）
嘔吐	18（16.5）	3（2.8）	29（25.4）	1（0.9）
肺機能検査値低下	15（13.8）	6（5.5）	14（12.3）	3（2.6）
発声障害	13（11.9）	5（4.6）	8（7.0）	3（2.6）
疼痛	13（11.9）	2（1.8）	15（13.2）	2（1.8）
悪心	12（11.0）	3（2.8）	19（16.7）	2（1.8）
倦怠感	11（10.1）	3（2.8）	7（6.1）	0
浮動性めまい	9（8.3）	2（1.8）	7（6.1）	2（1.8）
鼻出血	9（8.3）	1（0.9）	5（4.4）	1（0.9）
背部痛	9（8.3）	1（0.9）	6（5.3）	0
副鼻腔炎	8（7.3）	0	12（10.5）	1（0.9）
体重減少	8（7.3）	0	14（12.3）	1（0.9）
下痢	8（7.3）	1（0.9）	18（15.8）	1（0.9）
筋肉痛	6（5.5）	2（1.8）	4（3.5）	0
損傷	6（5.5）	0	4（3.5）	0
過換気	6（5.5）	0	13（11.4）	0
耳痛	6（5.5）	1（0.9）	10（8.8）	0
鼻茸	6（5.5）	0	4（3.5）	0
味覚異常	3（2.8）	2（1.8）	6（5.3）	6（5.3）

発現例数（発現率（%））
COSTART95を用いて集計し、MedDRA ver13.1を用いて読み替えられた。

死亡例はプラセボ群に2例（CFによる呼吸不全及び敗血症/呼吸不全各1例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は本剤群で29.4%（32/109例）及びプラセボ群で45.6%（52/114例）に認められ、主な事象（いずれかの群で10例以上に認められた有害事象）は、咳嗽（本剤群23例及びプラセボ群34例、以下同順）、呼吸困難（12例及び19例）、喀痰増加（11例及び21例）、無力症（8例及び12例）及び発熱（4例及び10例）であった。治験又は投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に1例（呼吸障害/喀血）認められ、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

2）外国人CF患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考5.3.5.1-2：PC-TNDS-003試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］

6歳以上の外国人CF患者［目標症例数200例（本剤群100例及びプラセボ群100例）］を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が米国40施設で実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤300mg又はプラセボを1日2回吸入することと設定され、投与期間は28日間

投与後 28 日間休薬するサイクルを合計 3 サイクル実施することと設定された。

総投与症例数 297 例[46]（本剤群 149 例、プラセボ群 148 例）が ITT 集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である呼吸機能検査（%FEV_1 及び%FVC）、喀痰中 *P. aeruginosa* の CFUs は下の図表のとおりである。

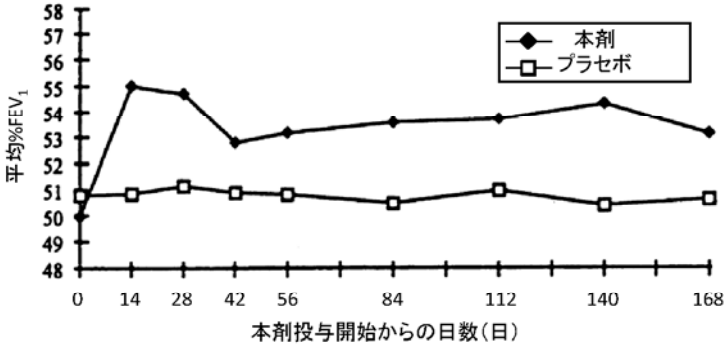

図　本剤投与開始後の平均%FEV_1 の推移

表　ベースライン又は各サイクルの投与開始時からの%FEV_1 の相対変化量（%）

	本剤群	プラセボ群	群間差 a)	p 値
ベースライン	49.94 ± 15.08（148）	50.78 ± 16.73（148）	-	-
サイクル 1 投与終了時（28 日目）	54.70 ± 18.49	51.14 ± 17.76	-	-
相対変化量（%）	9.73 ± 19.21（145）	-0.51 ± 14.11（141）	10.23	<0.001 b)
サイクル 2 開始時（56 日目）	53.16 ± 17.96	51.01 ± 17.44	-	-
サイクル 2 投与終了時（84 日目）	53.55 ± 18.81	50.47 ± 17.05	-	-
相対変化量（%）	1.08 ± 16.00（136）	-0.64 ± 17.93（133）	1.72	0.407 b)
サイクル 3 開始時（112 日目）	53.70 ± 22.24	50.97 ± 16.42	-	-
サイクル 3 投与終了時（140 日目）	54.31 ± 18.00	50.38 ± 17.47	-	-
相対変化量（%）	3.65 ± 17.06（136）	-0.94 ± 16.86（132）	4.60	0.027 b)
ベースラインからの相対変化量（%）	8.70 ± 19.91（135）	-2.72 ± 18.12（133）	11.43	<0.001 b)
サイクル 3 終了時（168 日目）	53.12 ± 18.20	50.62 ± 18.14	-	-
3 サイクルの平均的な群間差	-	-	-	<0.001 c)
サイクルと群の交互作用	-	-	-	0.009 c)
サイクルの効果	-	-	-	0.005 c)

平均値 ± 標準偏差（例数）
複数の主解析が設定されており、検定の多重性の調整は考慮されていない
a）各サイクルの投与開始時から投与終了時、又はベースラインからサイクル 3 投与終了時の相対変化量（%）の差
b）分散分析
c）各サイクルの投与開始時から投与終了時への相対変化量（%）を結果変数、群、サイクル及び群とサイクルの交互作用を説明変数とした反復測定分散分析モデル

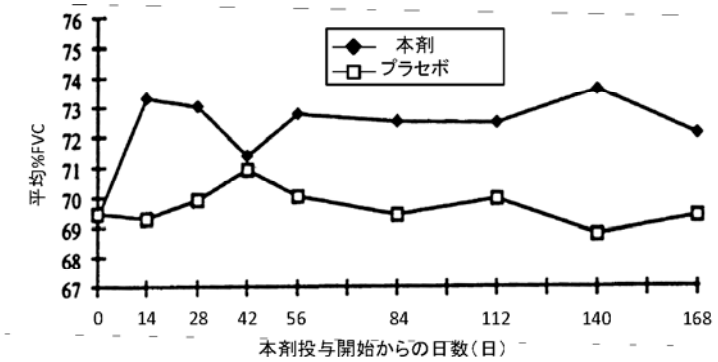

図　本剤投与開始後の平均%FVC の推移

[46] 組み入れられた年齢（中央値）及びその範囲は、本剤群 19 歳（6～48 歳）、プラセボ群 20 歳（6～63 歳）であった。

表　ベースライン又は各サイクルの投与開始時からの%FVC の相対変化量（%）

	本剤群	プラセボ群	群間差[a]	p 値
ベースライン	69.30 ± 16.03（148）	69.46 ± 16.14（147）	-	-
サイクル 1 投与終了時（28 日目）	73.02 ± 19.65	69.91 ± 17.22	-	-
相対変化量（%）	5.98 ± 16.20（145）	0.12 ± 11.94（141）	5.86	0.001[b]
サイクル 2 開始時（56 日目）	72.75 ± 18.84	70.03 ± 16.34	-	-
サイクル 2 投与終了時（84 日目）	72.49 ± 20.93	69.41 ± 16.85	-	-
相対変化量（%）	0.24 ± 14.42（136）	-0.56 ± 14.81（133）	0.80	0.655[b]
サイクル 3 開始時（112 日目）	72.45 ± 21.27	69.95 ± 15.88	-	-
サイクル 3 投与終了時（140 日目）	73.58 ± 19.42	68.76 ± 17.47	-	-
相対変化量（%）	2.61 ± 15.73（136）	-1.77 ± 15.04（132）	4.39	0.020[b]
ベースラインからの相対変化量（%）	7.07 ± 18.00（135）	-1.55 ± 16.92（133）	8.62	<0.001[b]
サイクル 3 終了時（168 日目）	72.11 ± 18.69	69.38 ± 17.39	-	-
3 サイクルの平均的な群間差	-	-	-	0.001[c]
サイクルの効果	-	-	-	0.016[c]

平均値 ± 標準偏差（例数）
複数の主解析が設定されており、検定の多重性の調整は考慮されていない
a）各サイクルの投与開始時から投与終了時、又はベースラインからサイクル 3 投与終了時の相対変化量（%）の差
b）分散分析
c）各サイクルの投与開始時から投与終了時への相対変化量（%）を結果変数、群、サイクル及び群とサイクルの交互作用を説明変数とした反復測定分散分析モデル

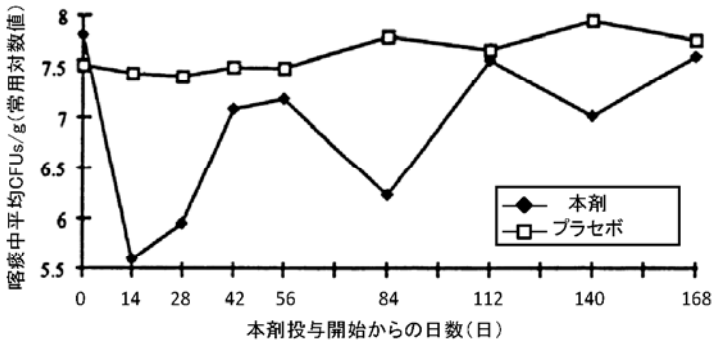

図　本剤投与開始後の喀痰中平均 CFUs の推移

表　ベースライン又は各サイクルの投与開始時からの喀痰中 CFUs の変化量（常用対数値）

	本剤群	プラセボ群	群間差[a]	p 値
ベースライン	7.81 ± 0.96（141）	7.51 ± 1.39（131）	-	-
サイクル 1 投与終了時（28 日目）	5.95 ± 1.75	7.40 ± 1.61	-	-
相対変化量	-1.82 ± 1.71（86）	-0.14 ± 1.30（88）	-1.68	<0.001[b]
サイクル 2 開始時（56 日目）	7.18 ± 1.83	7.48 ± 1.75	-	-
サイクル 2 投与終了時（84 日目）	6.23 ± 1.72	7.79 ± 0.91	-	-
相対変化量	-1.13 ± 1.78（74）	0.08 ± 1.15（73）	-1.21	<0.001[b]
サイクル 3 開始時（112 日目）	7.56 ± 1.53	7.66 ± 1.50	-	-
サイクル 3 投与終了時（140 日目）	7.01 ± 1.54	7.95 ± 1.16	-	-
相対変化量	-0.61 ± 1.51（84）	0.28 ± 1.08（81）	-0.89	<0.001[b]
ベースラインからの相対変化量	-0.62 ± 1.63（90）	0.37 ± 1.07（91）	-0.99	<0.001[b]
サイクル 3 終了時（168 日目）	7.60 ± 1.50	7.76 ± 1.78	-	-
3 サイクルの平均的な群間差	-	-	-	<0.001[c]
サイクルと群の交互作用	-	-	-	0.032[c]
サイクルの効果	-	-	-	<0.001[c]

平均値 ± 標準偏差（例数）
複数の主解析が設定されており、検定の多重性の調整は考慮されていない
a）各サイクルの投与開始時から投与終了時、又はベースラインからサイクル 3 投与終了時の相対変化量の差
b）分散分析
c）各サイクルの投与開始時から投与終了時への変化量を結果変数、群、サイクル及び群とサイクルの交互作用を説明変数とした反復測定分散分析モデル

安全性について、有害事象は本剤群 100%（149/149 例）、プラセボ群 98.6%（146/148 例）に認められ、副作用は本剤群 47.0%（70/149 例）、プラセボ群 47.3%（70/148 例）に認められた。5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表　いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	本剤群（149例）		プラセボ群（148例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	149（100）	70（47.0）	146（98.6）	70（47.3）
咳嗽	131（87.9）	35（23.5）	132（89.2）	34（23.0）
鼻炎	95（63.8）	18（12.1）	103（69.6）	12（8.1）
喀痰増加	95（63.8）	10（6.7）	94（63.5）	16（10.8）
無力症	72（48.3）	9（6.0）	72（48.6）	8（5.4）
呼吸困難	70（47.0）	5（3.4）	78（52.7）	15（10.1）
肺障害	66（44.3）	9（6.0）	74（50.0）	10（6.8）
咽頭炎	64（43.0）	22（14.8）	65（43.9）	22（14.9）
発熱	57（38.3）	3（2.0）	68（45.9）	5（3.4）
頭痛	57（38.3）	4（2.7）	48（32.4）	9（6.1）
胸痛	53（35.6）	8（5.4）	48（32.4）	11（7.4）
喀血	42（28.2）	13（8.7）	44（29.7）	15（10.1）
変色痰	39（26.2）	3（2.0）	35（23.6）	2（1.4）
喘息	36（24.2）	10（6.7）	38（25.7）	8（5.4）
食欲減退	36（24.2）	1（0.7）	51（34.5）	5（3.4）
肺機能検査値低下	29（19.5）	10（6.7）	29（19.6）	10（6.8）
腹痛	25（16.8）	5（3.4）	43（29.1）	3（2.0）
発声障害	21（14.1）	10（6.7）	9（6.1）	5（3.4）
嘔吐	20（13.4）	4（2.7）	36（24.3）	6（4.1）
悪心	18（12.1）	1（0.7）	24（16.2）	5（3.4）
体重減少	18（12.1）	0	28（18.9）	0
味覚異常	15（10.1）	14（9.4）	12（8.1）	10（6.8）
副鼻腔炎	14（9.4）	1（0.7）	14（9.5）	1（0.7）
耳痛	14（9.4）	1（0.7）	14（9.5）	2（1.4）
疼痛	13（8.7）	1（0.7）	19（12.8）	3（2.0）
鼻出血	11（7.4）	1（0.7）	12（8.1）	1（0.7）
下気道感染	11（7.4）	0	10（6.8）	0
低酸素症	10（6.7）	0	8（5.4）	0
背部痛	10（6.7）	2（1.3）	16（10.8）	0
下痢	10（6.7）	0	12（8.1）	1（0.7）
過換気	10（6.7）	1（0.7）	20（13.5）	1（0.7）
発疹	10（6.7）	1（0.7）	9（6.1）	1（0.7）
消化不良	8（5.4）	2（1.3）	5（3.4）	1（0.7）
上気道感染	8（5.4）	0	11（7.4）	0
喉頭炎	8（5.4）	2（1.3）	1（0.7）	0
筋肉痛	8（5.4）	1（0.7）	7（4.7）	0
倦怠感	7（4.7）	1（0.7）	7（4.7）	2（1.4）
浮動性めまい	7（4.7）	2（1.3）	13（8.8）	2（1.4）

発現例数（発現率（%））
COSTART95を用いて集計し、MedDRA ver13.1を用いて読み替えられた。

死亡例はプラセボ群に2例（呼吸不全及び下気道感染症/呼吸不全各1例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は本剤群で43.0%（64/149例）、プラセボ群で46.6%（69/148例）に認められ、主な事象（いずれかの群で10例以上に認められた有害事象）は、咳嗽（本剤群31例及びプラセボ群43例、以下同順）、呼吸困難（19例及び37例）、喀痰増加（14例及び29例）、肺障害（11例及び17例）、無力症（10例及び15例）、発熱（9例及び11例）、食欲減退（3例及び13例）、体重減少（5例及び12例）、喀血（4例及び10例）及び鼻炎（4例及び11例）であった。治験又は投与中止に至った有害事象は、本剤群3例（咽頭炎/咳嗽増加/倦怠感/発熱、咽頭痙攣/喀血/呼吸困難及び気管支痙攣各1例）及びプラセボ群1例（食欲不振/胸痛/喘息/呼吸困難/咳嗽増加/発熱/喀痰増加/胃アトニー/便秘/悪心/嘔吐）に認められ、このうち咽頭痙攣及び喀血が治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

3) 外国人 CF 患者を対象とした継続投与試験［参考 5.3.5.2-1 : PC-TNDS-004 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験又は PC-TNDS-003 試験）を完了した外国人 CF 患者を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が米国 66 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 300mg を 1 日 2 回吸入することと設定され、投与期間は 28 日間投与後 28 日間休薬するサイクルを合計 3 サイクル実施することと設定された。また、一部の被験者については、さらに 3 サイクル投与が可能と設定された。

総投与症例数 396 例[47]［先行試験本剤群（以下、先行本剤群）192 例、先行試験プラセボ群（以下、先行プラセボ群）204 例］が ITT 集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。なお、延長試験へ移行した CF 患者は 312 例（先行本剤群 157 例、先行プラセボ群 155 例）であった。

有効性について、呼吸機能検査（%FEV_1 及び%FVC）の先行試験開始からの相対変化量（%）は下図のとおりであった[48]。

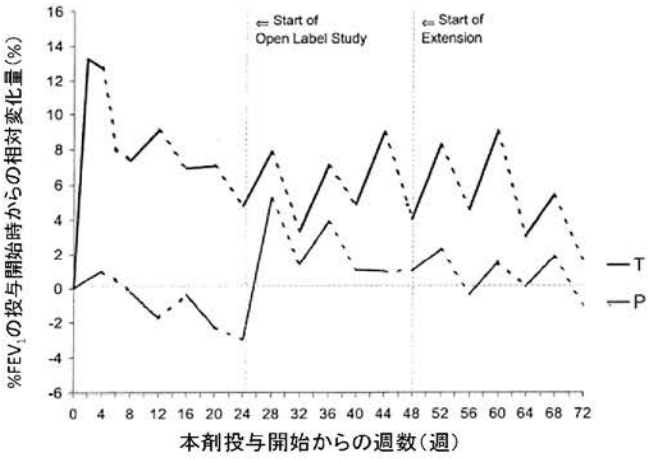

図　投与開始時からの%FEV_1 相対変化量（%）

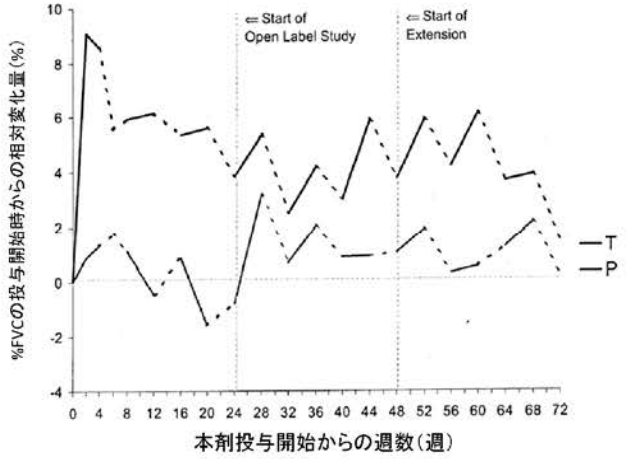

図　投与開始時からの%FVC の相対変化量（%）

T＝先行本剤群（PC-TNDS-002/003 試験での本剤群の被験者）
P＝先行プラセボ群（PC-TNDS-002/003 試験でプラセボ群に割付けられ、PC-TNDS-004 試験で本剤が投与された被験者）
注：破線は休薬期間を表わす

---

47) 組み入れられた年齢（中央値）及びその範囲は、本剤群 18 歳（6～46 歳）、プラセボ群 17 歳（6～56 歳）であった。
48) 本試験は、安全性評価のための非盲検非対照試験として実施されたため、有効性解析の結果は要約データのみ示された。

安全性について、有害事象は先行本剤群 98.4%（189/192 例）、先行プラセボ群 98.0%（200/204 例）に認められた。5%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。なお、本試験では副作用の集計は行われていない。

表　いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象 a)

事象名	先行本剤群（192 例）	先行プラセボ群（204 例）	合計（396 例）
全体	189（98.4）	200（98.0）	389（98.2）
咳嗽	95（49.5）	98（48.0）	193（48.7）
咽頭炎	92（47.9）	89（43.6）	181（45.7）
発熱	76（39.6）	93（45.6）	169（42.7）
無力症	85（44.3）	78（38.2）	163（41.2）
喀痰増加	84（43.8）	78（38.2）	162（40.9）
呼吸困難	80（41.7）	69（33.8）	149（37.6）
胸痛	70（36.5）	72（35.3）	142（35.9）
鼻炎	72（37.5）	68（33.3）	140（35.4）
肺障害	66（34.4）	73（35.8）	139（35.1）
頭痛	56（29.2）	69（33.8）	125（31.6）
喀血	60（31.3）	55（27.0）	115（29.0）
食欲減退	56（29.2）	56（27.5）	112（28.3）
喘息	54（28.1）	48（23.5）	102（25.8）
肺機能検査値低下	55（28.6）	47（23.0）	102（25.8）
腹痛	41（21.4）	55（27.0）	96（24.2）
変色痰	47（24.5）	39（19.1）	86（21.7）
疼痛	35（18.2）	48（23.5）	83（21.0）
嘔吐	34（17.7）	44（21.6）	78（19.7）
体重減少	30（15.6）	40（19.6）	70（17.7）
悪心	30（15.6）	38（18.6）	68（17.2）
下痢	32（16.7）	26（12.7）	58（14.6）
上気道感染	26（13.5）	20（9.8）	46（11.6）
発疹	20（10.4）	25（12.3）	45（11.4）
副鼻腔炎	14（7.3）	29（14.2）	43（10.9）
発声障害	23（12.0）	13（6.4）	36（9.1）
耳痛	15（7.8）	18（8.8）	33（8.3）
鼻出血	16（8.3）	17（8.3）	33（8.3）
下気道感染	14（7.3）	19（9.3）	33（8.3）
背部痛	20（10.4）	12（5.9）	32（8.1）
リンパ節症	16（8.3）	14（6.9）	30（7.6）
呼吸障害	12（6.3）	18（8.8）	30（7.6）
過換気	17（8.9）	11（5.4）	28（7.1）
悪寒	13（6.8）	12（5.9）	25（6.3）
浮動性めまい	11（5.7）	13（6.4）	24（6.1）
傾眠	11（5.7）	13（6.4）	24（6.1）
低酸素症	11（5.7）	12（5.9）	23（5.8）
損傷	10（5.2）	12（5.9）	22（5.6）
耳の障害	8（4.2）	14（6.9）	22（5.6）
筋肉痛	11（5.7）	11（5.4）	22（5.6）
多汗症	11（5.7）	10（4.9）	21（5.3）
消化不良	10（5.2）	10（4.9）	20（5.1）
倦怠感	5（2.6）	15（7.4）	20（5.1）
インフルエンザ	8（4.2）	11（5.4）	19（4.8）
鼻茸	7（3.6）	11（5.4）	18（4.5）
喉頭炎	10（5.2）	7（3.4）	17（4.3）
口腔カンジダ症	12（6.3）	5（2.5）	17（4.3）
中耳炎	10（5.2）	4（2.0）	14（3.5）

発現例数（発現率（%））
COSTART95 を用いて集計し、MedDRA ver13.1 を用いて読み替えられた。
a）新規（ベースライン時点では存在していない）有害事象が発現、又は投与開始後 52 週以降に悪化（ベースラインと比べて重症度が増加）が観察された有害事象

死亡例は、先行本剤群 3 例（心不全/呼吸不全、多臓器不全及び交通事故後の敗血症による肺膿瘍

各 1 例）、先行プラセボ群 2 例（呼吸不全 2 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、211 例報告され、すべて入院に関連するものであり、大部分は原疾患である CF に関連していた[49]。治験又は投与中止に至った有害事象は、先行本剤群で 1 例（細菌性感染）先行プラセボ群 1 例（咽頭炎）に認められ、このうち先行プラセボ群で認められた咽頭炎が治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

＜審査の概略＞

（1）海外臨床試験成績の利用の妥当性について

申請者は、CF 患者の病態の民族差及び治療法の比較等を踏まえて、日本人 CF 患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、海外臨床試験成績を利用して、日本人 CF 患者における本剤の有効性及び安全性を評価できると判断した根拠について、以下のとおり説明している。

CF の病態及び臨床的特徴について、ヒトの気道上皮細胞は、多くの抗菌物質を含む薄い気道液（airway surface liquid、ASL）の層に覆われており、ASL は粘液線毛輸送系において生体防御機構の重要な役割を担っている[50]が、CF 患者では CFTR（cystic fibrosis transmembranc conductancc rcgulator）の機能異常により、ASL の粘性が増し、細菌がこの粘性の高い粘液中で増殖することにより、慢性的な感染が生じることが報告されている[3]。また、臨床症状としては、咳嗽、粘稠な膿性痰喀出及び呼吸困難等の呼吸器系症状が認められる。

米国 Cystic Fibrosis Foundation の調査によると、10 歳までは CF 患者の約半数が *S. aureus* に感染しているが、その後、*P. aeruginosa* の慢性感染が増加し、重症度と予後に大きく影響することが報告されている[51]。本邦でも、CF 患者の多くで *P. aeruginosa*（94%）と *S. aureus*（65%）が検出され、メチシリン耐性 *S. aureus*（MRSA）は 47%の患者に検出されたことが報告されている[52]。

P. aeruginosa の初期感染では、抗菌薬によって排除できることが多い非ムコイド型の菌の感染であるが、病状の進行により、ムコ多糖体を産生するムコイド型の菌による慢性感染が起こりやすくなり、ムコ多糖体により局所にバイオフィルムが形成されると、免疫機構が機能せず、抗菌薬も作用しにくくなることで、CF が難治化することとなると報告されている[4]。

本邦の CF に関する疫学調査結果[53]では、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行するとともに、栄養状態の悪化、入院治療を要する期間が長くなり、15～20 歳で死亡する症例が典型的であり、臨床経過についても欧米と同様であることが報告されている[4]。

以上より、CF の病態及び臨床的特徴について国内外で大きな差異はないと考える。

また、外国人 CF 患者由来の *P. aeruginosa* 臨床分離株と国内の種々の臨床試料から分離された *P. aeruginosa* 臨床分離株との比較で、MIC 及び本薬の感受性に差異は認められていないこと［「3. 非臨床に関する資料、（ｉ）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験、① 様々な臨床試料から分離された *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性及び② 海外嚢胞性線維症（Cystic fibrosis：CF）患者由来 *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性」の項参照］、本剤は *P. aeruginosa* に感染している気管支や肺の表面に局所的に作用する吸

---

[49] 入院例数は、先行本剤群が 54.7%（105/192 例）199 件、先行プラセボ群が 49.0%（100/204 例）202 件であった。入院理由の大部分は下気道疾患によるもので 362 件（91%）であった。

[50] Inglis SK and Wilson SM, *Pediatr Pulmonol*, 40: 279-284, 2005

[51] Conway S and Denton. *Prog Respir Res*, 34: 153-159, 2006

[52] 成瀬達, *第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査（個人調査票の解析）*, 139-151, 2007

[53] 厚生労働省の難治性膵疾患と疫学の研究班が行った過去 3 回（1994 年、1999 年及び 2004 年）の計 63 例の結果

入製剤であること、体内に吸収された本薬は代謝を受けず、主に未変化体として尿中に排泄されること[6),39)]及び本剤の海外の承認用法・用量では体重及び年齢による用量調節は必要とされておらず、小児から成人まで同一の用法・用量で投与された時の有効性が示されていることを踏まえると、本剤の吸入投与時の薬物動態に民族差が生じる可能性は低いと考える。

以上より、本邦における CF 患者は少数であり[54)]、本邦で海外臨床試験と同様の臨床試験を実施することは困難と考えられたが、CF の病態、臨床的特徴、本剤の *P. aeruginosa* の感受性及び薬物動態学的特性に国内外で大きな差異はないと考えられたことから、海外臨床試験成績を利用して本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、CF 患者における肺の *P. aeruginosa* 感染病変の病態について、国内外で大きな差異はないと考えられること、*P. aeruginosa* に対する本薬の感受性に国内外で特段の差異はないと考えること[「3. 非臨床に関する資料、（ｉ）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外の臨床分離株の感受性の異同について」の項参照]、本剤は局所投与により気管支及び肺の感染病変に直接送達されること及び全身への吸収はほとんどされないこと[（ii）臨床薬理試験の概要、＜審査の概略＞（1）本剤のヒトにおける薬物動態について及び（2）薬物動態の民族差について」の項参照]等を踏まえると、日本人と外国人で本剤の有効性及び安全性に大きな差異が認められる可能性は低いと考えられることから、海外臨床試験成績を利用して、日本人 CF 患者における有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと判断した。

（2）有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において、$\%FEV_1$ 及び%FVC は、本剤投与開始 20 週後（3 サイクル投与終了時）におけるベースライン（0 週）からの相対変化量（%）は下図のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、両試験ともに有意な増加が認められた（「＜提出された資料の概略＞、（2）第Ⅲ相試験、1）外国人 CF 患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考 5.3.5.1-1：PC-TNDS-002 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］及び 2）外国人 CF 患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考 5.3.5.1-2：PC-TNDS-003 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］」の項の$\%FEV_1$ 及び%FVC の表中のサイクル 3 投与終了時（140 日）におけるベースラインからの相対変化量（%）に対する結果を参照）。

また、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において喀痰中 CFUs についても、プラセボ群と比較して本剤群では有意な低下を示した（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験、1）外国人 CF 患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考 5.3.5.1-1：PC-TNDS-002 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］及び 2）外国人 CF 患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考 5.3.5.1-2：PC-TNDS-003 試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞］」の項の喀痰中 CFUs の表を参照）。さらに副次評価項目である入院日数及び静注抗 *P. aeruginosa* 薬の投与日数については下表のとおり本剤投与により短縮する傾向が認められ、同様に最初の入院までの期間及び最初の静注抗 *P. aeruginosa* 薬の投与までの期間についても、ハザード比が 1 を下回り、本剤投与により延長する傾向が認められたことから、本剤の有効性は示されていると考えられた。

54) 第 4 回全国疫学調査（2009 年）によると、2009 年中の患者数は 15 例、過去 10 年間の患者数は 44 例と推計されている。

表　米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）入院日数

	PC-TNDS-002 試験		PC-TNDS-003 試験		2 試験併合	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	109	114	149	148	258	262
入院例数（%）	31（28.4）	51（44.7）	64（43.0）	66（44.6）	95	117
入院日数（日）	4.6 ± 9.2	9.1 ± 15.9	5.5 ± 8.2	7.4 ± 12.2	5.1 ± 8.6	8.1 ± 13.9
最小値, 最大値	0, 46	0, 98	0, 38	0, 63	0, 46	0, 98
p 値 [a)]	0.008		0.571		0.034	
ハザード比 [b)] ［95%信頼区間］	0.557 ［0.356, 0.871］		0.878 ［0.622, 1.238］		0.744 ［0.576, 0.975］	

a）Wilcoxon 順位和検定、b）最初の入院をイベントとした Cox 比例ハザードモデル

表　米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）静注抗 *P. aeruginosa* 薬の投与日数

	PC-TNDS-002 試験		PC-TNDS-003 試験		2 試験併合	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	109	114	149	148	258	262
投与例数（%）	36（33.0）	61（53.5）	64（43.0）	74（50.0）	100	135
投与日数（日）	8.8 ± 17.3	14.6 ± 20.3	10.1 ± 15.5	13.7 ± 20.2	9.6 ± 16.3	14.1 ± 20.2
最小値, 最大値	0, 104	0, 126	0, 84	0, 129	0, 104	0, 129
p 値 [a)]	0.002		0.112		0.001	
ハザード比 [b)] ［95%信頼区間］	0.512 ［0.339, 0.773］		0.746 ［0.533, 1.045］		0.640 ［0.494, 0.830］	

a）Wilcoxon 順位和検定、b）最初の抗 *P. aeruginosa* 薬の投与をイベントとした Cox 比例ハザードモデル

さらに申請者は、本剤の吸入投与により、*P. aeruginosa* に対する本薬の感受性の変化について、以下のように説明している。

投与開始時及び投与 96 週時（12 サイクル）における本薬の MIC について、*P. aeruginosa* に対する本薬 MIC_{50} は、それぞれ 1μg/mL 及び 2μg/mL、MIC_{90} はそれぞれ 8μg/mL 及び 32μg/mL であり、経時的に MIC が上昇する傾向が認められた。また、*P. aeruginosa* の対する本薬の MIC により本薬 MIC 上昇（投与開始前 MIC より 4 倍以上増加）、不変（±2 倍以内）又は低下（投与開始前 MIC より 4 倍以上減少）に分類した頻度集計結果は下表のとおりであり、本薬 MIC が上昇した被験者の割合は、サイクルを経るごとに増加したが、各投与サイクルの投与終了時の MIC の最高値が 16μg/mL 以上の症例では、休薬終了時の *P. aeruginosa* に対する MIC 最高値の変動を確認したところ、多くは不変（±2 倍以内）又は低下（投与開始前 MIC より 4 倍以上減少）に分布する傾向が示された。

表　各サイクル後の本剤投与終了時におけるベースラインからの MIC の上昇度別の分布

	3 サイクル後	6 サイクル後	9 サイクル後	12 サイクル後	最終来院時
例数	376	288	238	104	426
4 倍以上増加	91（24.2）	107（37.2）	97（40.8）	46（44.2）	156（36.6）
不変（±2 倍以内）	246（65.4）	147（51.0）	122（51.3）	52（50.0）	234（54.9）
4 倍以上減少	39（10.4）	34（11.8）	19（8.0）	6（5.8）	36（8.5）

なお、MIC と臨床効果（$\%FEV_1$）との関連性について、米国第Ⅲ相試験及び継続投与試験（PC-TNDS-002 試験、PC-TNDS-003 試験、PC-TNDS-004 試験及び PC-TNDS-007 試験）の併合解析結果における本剤群の投与開始時点での *P. aeruginosa* に対する本薬 MIC（最高値）別の$\%FEV_1$の相対変化量（%）は下表のとおりであり、3 サイクル終了時点の評価では MIC が高い被験者（16μg/mL 以上）では MIC が低い（8μg/mL 以下）被験者よりも$\%FEV_1$の相対変化量（%）は小さかったが、$\%FEV_1$の改善が認められた被験者の割合は、臨床分離株の MIC が 16～64μg/mL の被験者（58.1%）と 8μg/mL 以下の被験者（61.9%）でほぼ同様であり、6、9 及び 12 サイクル終了時の$\%FEV_1$の相対変化量（%）は MIC に依存せず、改善率はいずれの集団でもほぼ同様であった。

表　米国第Ⅲ相試験及び継続投与試験（PC-TNDS-002 試験、PC-TNDS-003 試験、PC-TNDS-004 試験及び PC-TNDS-007 試験）の併合解析における本剤投与開始時点での *P. aeruginosa* に対する本薬 MIC（最高値）別の%FEV_1の相対変化量（%）

	本薬の MIC（μg/mL）		
	8 以下	16～64	128 以上
3 サイクル目の投与開始時から投与終了時の評価			
例数	333	62	13
%FEV_1の変化量（%）	7.7 ± 22.1	4.7 ± 24.7	-0.4 ± 24.8
%FEV_1の改善 a)が認められた被験者	206（61.9）	36（58.1）	4（30.8）
6 サイクル目の投与開始時から投与終了時の評価			
例数	187	87	37
%FEV_1の変化量（%）	9.6 ± 26.5	4.3 ± 28.1	9.6 ± 34.1
%FEV_1の改善 a)が認められた被験者	111（59.4）	45（51.7）	22（59.5）
9 サイクル目の投与開始時から投与終了時の評価			
例数	132	77	41
%FEV_1の変化量（%）	4.2 ± 24.7	7.9 ± 26.2	2.0 ± 25.0
%FEV_1の改善 a)が認められた被験者	70（53.0）	44（57.1）	16（39.0）
12 サイクル目の投与開始時から投与終了時の評価			
例数	49	37	25
%FEV_1の変化量（%）	6.4 ± 37.0	3.3 ± 26.0	3.5 ± 27.5
%FEV_1の改善 a)が認められた被験者	28（57.1）	18（48.6）	14（56.0）

平均値 ± 標準偏差　例数（%）

a）%FEV_1の改善は、変化量（%）＞0%と定義。

また、日本人患者 1 例において、3 又は 4 週間吸入、4 週間休薬のサイクルで本薬注射剤又は本剤を含む本薬吸入投与が合計約 7.5 年なされており、多剤耐性 *P. aeruginosa* が検出されたものの、*P. aeruginosa* 臨床分離株は本薬に対する感受性を有しており、医師の判断においても、本薬注射液及び本剤の吸入投与により、有効性が得られたと報告されている[55)]。

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の主要解析において、検定の多重性の調整が考慮されていないものの、本剤群ではプラセボ群と比較して、主要評価項目である%FEV_1及び%FVC において、各サイクルの投与開始時から投与終了時への相対変化量（%）、ベースラインからサイクル 3 投与終了時への相対変化量及び 3 サイクルの平均的な投与開始時から投与終了時への相対変化量は統計学的に有意に増加しており、休薬期を含む経時推移についてもプラセボ群を上回る傾向が認められたことから、本剤の投与による臨床的有効性（呼吸機能の改善）が示されたと考える。また、主要評価項目の 1 つである細菌学的有効性に関して、本剤群ではプラセボ群と比較して喀痰中 *P. aeruginosa* の CFUs について統計学的に有意な減少が認められていること、副次評価項目において、本剤群ではプラセボ群と比較し、入院日数及び最初の入院までの期間、並びに静注抗 *P. aeruginosa* 薬の投与日数及び最初の投与までの期間がそれぞれ減少及び延長する傾向が認められたことから、CF 患者における *P. aeruginosa* による肺感染に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、本剤の長期投与において、*P. aeruginosa* に対する本薬の MIC の上昇が示唆されていることは、臨床現場に対し情報提供する必要があると考える。また、本邦における本剤吸入投与時の有効性は検討されていないことから、本剤長期投与時の有効性の推移に関する検討も含めて、製造販売後調査において情報収集することが必要であると考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

55)　参考 5.3.5.4-1：TOBI 使用経験を持つ膵嚢胞線維症患者の症例報告

(3) 安全性について

機構は、本剤投与時の安全性について、提出された米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験、PC-TNDS-003 試験）の結果［「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅲ相試験、1）外国人 CF 患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考 5.3.5.1-1：PC-TNDS-002 試験＜19[redacted]月～19[redacted]月＞］及び 2）外国人 CF 患者を対象とした第Ⅲ相試験［参考 5.3.5.1-2：PC-TNDS-003 試験＜19[redacted]月～19[redacted]月＞］」の項参照］及び以下の議論を踏まえ、現時点までの情報から特段の懸念となるような事象は認められていないと考える。しかしながら、日本人 CF 患者における本剤の安全性は検討されていないことから、製造販売後調査において、本剤投与時の安全性について情報収集を行うことが必要であると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1）発声障害について

機構は、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の併合解析において、発声障害が本剤群 12.8%（33/258 例）及びプラセボ群 6.5%（17/262 例）と本剤群で多く認められたことから、認められた事象の重症度及び転帰等について申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験において、本剤投与後に発声障害が認められた症例について、本剤投与後の発声障害に重篤な症例は認められず、ほとんどは軽度から中等度であり、当該事象の発現時期について特徴的な傾向は認められず、ほとんどの被験者が処置なしで回復していた。

また、米国第Ⅲ相試験及び継続投与試験（PC-TNDS-002 試験、PC-TNDS-003 試験、PC-TNDS-004 試験及び PC-TNDS-007 試験）の併合解析結果においても、投与期間の延長に伴い発現率が増加する傾向は認められていない。

以上より、特に大きな問題はないと考える。

機構は、発声障害について、認められた事象の多くは軽度から中等度であり、多くは処置なしで回復していることを踏まえると、現時点で特段の問題はないと考える。

2）第 8 脳神経障害について

申請者は、本剤投与時の第 8 脳神経障害（耳鳴、難聴及びめまい）について、以下のように説明している。

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において、耳鳴は、PC-TNDS-002 試験の本剤群 5 例及び PC-TNDS-003 試験の本剤群 3 例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。認められた事象は一過性であり、本剤を投与中止することなく回復した。また、耳鳴が認められた症例において、聴力検査結果に異常は認められなかった。

難聴は、PC-TNDS-002 試験では認められず、PC-TNDS-003 試験では本剤群 4 例、プラセボ群 3 例で認められた。これらの症例では 1 例（本剤群）を除く全例で聴力検査が実施されたが、異常は認められなかった。

さらに浮動性めまいは、PC-TNDS-002 試験では本剤群 9 例及びプラセボ群 7 例に認められ、PC-TNDS-003 試験では本剤群 7 例及びプラセボ群 13 例に認められたが、本剤投与との関連は否定されている。

また、米国第Ⅲ相試験及び継続投与試験（PC-TNDS-002 試験、PC-TNDS-003 試験、PC-TNDS-004 試験及び PC-TNDS-007 試験）の併合解析結果において、96 週間を通じての評価では、耳鳴、難聴及びめまい（回転性めまい及び浮動性めまい）の発現状況はプラセボ群（0 サイクル）とほぼ同程度であり、投与期間の延長とともに発現率が増加する傾向は認められなかった。これらの有害事象は本剤投与によるとは考えられず、併用している静注アミノグリコシド系薬剤による影響と考えられた。

機構は、海外臨床試験で認められた第 8 脳神経障害に関連する事象（耳鳴、難聴及びめまい）は、投与期間の延長に伴い発現率が増加する傾向は認められていないが、第 8 脳神経障害はアミノグリコシド系薬剤で認められる代表的な有害事象であり、症状によっては、不可逆的な聴力障害等が認められることから、本剤の投与に際して十分留意するよう注意喚起することが必要と考える。

3）腎機能障害について

申請者は、腎毒性はアミノグリコシド系薬剤の注射剤では重要なリスクとされており、本剤投与時の腎毒性の発現状況について、以下のとおり説明している。

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）では、本剤群の尿素窒素及び血清クレアチニン値は、投与開始前（ベースライン）から大きな変化は認められておらず、米国第Ⅲ相試験及び継続投与試験（PC-TNDS-002 試験、PC-TNDS-003 試験、PC-TNDS-004 試験及び PC-TNDS-007 試験）の併合解析結果において、腎毒性に関連した有害事象として、アルブミン尿、腎不全、血尿、急性腎不全及び中毒性ネフロパシーが認められたが、本剤の投与期間の延長に伴い、明らかな増加は認められなかった。なお、本剤の製造販売後の使用経験では、腎機能障害が認められた患者の多くは腎機能障害発現のリスク因子を有する又は腎毒性を有する薬剤が併用されており、本剤との因果関係は明確ではないものの、本剤使用患者における腎機能障害の発現が報告されていることから、本剤の添付文書において、腎機能障害のある患者又は腎機能障害の発現が疑われる患者を慎重投与の項で注意喚起する予定である。

機構は、海外臨床試験では腎毒性に関連する有害事象が認められており、海外製造販売後においても腎機能障害の発現が報告されていることから、本剤投与により腎機能障害が生じる可能性は否定できないと考えられるため、腎機能障害を有する又は疑われる患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要と考える。

4）長期投与時の安全性について

機構は、本剤は長期間にわたって投与されることが想定されることから、本剤の長期投与により問題となる事象がないか、現時点までに得られている情報を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

申請者の有害事象データベースに集積されている製造販売後のデータ（2011 年 11 月 15 日時点）のうち、本剤投与開始から 1 年（365 日）以上経過した後に有害事象が発現した症例は 88 例であり、本剤が投与された理由は CF 48 例、不明 26 例、*P. aeruginosa* 感染症 11 例、気管支拡張症、気管支炎及び肺障害各 1 例であった。また、性別は男性 51 例及び女性 37 例で、年齢は 3～83 歳であった。

主な有害事象は、上気道感染及び CF における肺感染増悪各 14 件、肺炎 8 件、腹痛 7 件、嚢胞性線維症 6 件、肺感染及び呼吸困難各 5 件、疾患進行/状態悪化 4 件、呼吸不全、シュードモナス感染、

喀血、感染症及び肺障害各3件等であり、いずれの事象もCF患者では発現が予測され得る事象であり、基礎疾患に起因して発症したと考えられた。

以上より、本剤の長期投与に対し、特筆すべき問題点は認められないと考える。

機構は、本剤は投与を開始すると長期間投与することが考えられるものの、現時点で得られている情報からは、長期投与に伴い新たな事象が発現する傾向は認められていないことから、現時点では大きな問題はないと考えられるが、本剤の長期投与における安全性は限定されたものであることから、本剤の製造販売後にも引き続き情報の収集を行い、新たな知見が得られた場合には適宜、臨床現場に情報提供することが必要と考える。

(4) 用法・用量について

申請者は、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の用法・用量は、「1 回 300mg を 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。」と設定されており、その根拠について、以下のように説明している。

① 用量について

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）における本剤の用量（1 回 300mg）については、CF 患者の *P. aeruginosa* に対する本薬の MIC_{90} が、8～16μg/mL の範囲であると報告されており[56)]、*P. aeruginosa* に対する本薬の MIC_{90}、喀痰中本薬濃度及び過去の臨床研究成績の 3 点について考慮し、設定した。

喀痰中本薬濃度について、CF 患者の喀痰中にはアミノグリコシドの抗菌活性を阻害する成分が含まれていることから、喀痰の存在下で *P. aeruginosa* の増殖抑制を得るためには MIC の 10 倍の本薬濃度が必要であり、殺菌活性を得るには MIC の 25 倍の濃度が必要であったことが報告されていることから[35)]、*P. aeruginosa* の増殖抑制を得る濃度として喀痰中本薬濃度は 128μg/mL 以上とすることが適切と考え、本剤 300mg 単回投与時の薬物動態を検討した TPI001 試験における喀痰中本薬濃度（C_{max}）の平均値は、737μg/g（範囲：20.4, 4736.7）であり、1 回 300mg の吸入量で目標濃度が達成された。

また、過去の臨床研究成績について、*P. aeruginosa* が検出された CF 患者に 1 日 2000mg 又は 1800mg のエアロゾル化された本薬を 30 日間投与後の FEV_1 について、平均 17%の相対的な改善が示されたが[57)]、本薬 80mg 1 日 2 回又は 3 回（1 日 160～240mg）投与では肺機能の維持又はベースラインよりわずかな改善のみが認められた[58)]と報告されたことから、これらの研究成績を参考とし、中間用量である 1 日 600mg 投与（1 日 2 回吸入投与）により、十分な有効性が得られ、吸入投与後の安全性及びその頻度が許容できる用量と考えた。

② 用法について

本剤の用法（1 日 2 回）は、米国 Cystic Fibrosis Foundation のデータから、1 日 2 回を超える吸入療法では長期のコンプライアンスが不良となることが示されており、吸入時間が長いと欠勤や学校の欠席につながり生活の質を損ねることが懸念されたことから、本剤の用法は 1 日 2 回と設定し、本剤の用法・用量として 1 回 300mg、1 日 2 回を吸入投与（1 日 600mg）と設定した。

---

56) Baltch AL et al, *Chemotherapy*,40: 391-398, 1994、Ford AS et al, *J Antimicrob Chemother*, 31: 523-532, 1993

57) Smith AL et al, *Pediatr Plumonol*, 7: 265-271, 1989、Ramsey BW et al, *N Engl J Med*, 328(24): 1740-1746, 1993

58) Steinkamp G et al, *Pediatr Pulmonol*, 6(2): 91-98, 1989、MacLusky IB et al, *Pediatr Pulmonol*, 7(1): 42-48, 1989

③ 休薬期間（28 日間）について

休薬期間（28 日間）については、以下の報告に基づき、本薬を無制限に吸入することにより、耐性菌出現の可能性を高めることとなるが、休薬期間を設定することで耐性発現を遅らせることができると考えたことから、投与期間及び休薬期間を、28 日間連続投与し、28 日間休薬する間欠投与とすることを選択した。また、本レジメンは 1 カ月単位のスケジュールとなることから、スケジュールを遵守しやすく、CF 患者における通常の通院サイクルとも一致すると考えた。

- 本薬 600mg 1 日 3 回吸入の有効性及び安全性をクロスオーバーデザインで検討された報告[59]では、4 週間継続吸入した際には吸入開始後の FEV_1 はベースラインを上回る値が示されたが、4 週間以上の継続投与時において、効果の減弱が示唆されたこと
- 4 週間継続吸入した際の耐性 *P. aeruginosa* 株の発現頻度はプラセボ投与時と同様であったと報告[60] されていたこと
- 本薬 600mg 1 日 3 回吸入を 12 週間継続した際には、患者の 73%に本薬耐性 *P. aeruginosa* が検出され、吸入開始 4 週間後に認められた呼吸機能改善はその後持続せず、減弱したと報告[61] されていたこと

また、米国Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において、本剤の有効性が示されたことから、申請用法・用量として、「1 回 300mg を 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。」と設定することは適切と考える。

機構は、休薬期間中に $\%FEV_1$ が低下していることを踏まえ、休薬期間（28 日間）を設定する投与方法とした場合の本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

米国第Ⅲ相試験及び継続投与試験（PC-TNDS-002 試験、PC-TNDS-003 試験、PC-TNDS-004 試験及び PC-TNDS-007 試験）の併合解析結果において、最終投与終了時（92 週後）における本剤群の $\%FEV_1$ は、初回投与開始時の値よりも 4.7%高値を示し、$\%FEV_1$ の相対変化量の推移を回帰直線を用いて検討したところ、プラセボ群の低下率から予測される 92 週後時点の値よりも約 20%高かった。また、慢性的に *P. aeruginosa* が検出される CF 患者では抗菌薬治療を継続する必要があり、*P. aeruginosa* の耐性化の進行を回避しながら最大の効果が得られる投与方法を選択する必要があり、休薬期間中の $\%FEV_1$ は低下することが認められるものの、休薬期間（28 日間）が設定された本剤のレジメンは、臨床的に有用と考える。なお、本剤の投与期間は呼吸機能の改善が期待される 28 日間を 1 サイクルと設定したが、米国臨床試験で検討された用法・用量において、*P. aeruginosa* の本薬に対する耐性化の進行を抑制しつつ、長期的に治療を継続できることが示されたと考える。

なお、製造販売後の継続投与の実績から、本薬の間欠投与を長期間継続することにより入院リスクが低下すること[62]、並びに本薬吸入により死亡率が減少すること[63] が報告されている。

以上より、本剤の間欠投与は長期的な有効性の観点からも適切と考える。

---

59) プラセボを対照として、グループ 1 には実薬（4 週間投与）・プラセボ（4 週間投与）・プラセボ（4 週間投与）の順で、グループ 2 にはプラセボ（4 週間投与）・実薬（4 週間投与）・実薬（4 週間投与）の順で投与が行われた。

60) Ramsey BW and Smith AL, *N Engl J Med*, 329(22): 1659-1660, 1993

61) Smith AL et al, *Pediatr Plumonol*, 7: 265-271, 1989

62) Briesacher BA et al, *BMC Pulm Med*, 20: 11:5, 2011

63) Sawicki GS et al, *Pediatr Pulmonol*, 47(1): 44-52, 2012

機構は、本剤投与中に呼吸器症状の改善が認められた場合、本剤の投与を中止する可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CF 患者では、慢性的な感染が認められ、細菌を完全に除去することは不可能と報告されている[64]ことから、1 回の検査で菌が検出されなかった場合でも除菌されたかどうかの判断は困難と考えられる。喀痰培養検査において継続的に（例えば 3～4 回の検査で連続して）菌が検出されなかった場合や、気管支肺胞洗浄（BAL）で菌が検出されなかった場合には、投与継続の必要性を検討する機会となると考えられるが、慢性感染状態となった CF 患者では、本剤の投与を行うことにより細菌数をコントロールできるものの、継続的に菌が検出されることから、本剤の投与を継続する必要があると考える。

また、CF 患者における *P. aeruginosa* 感染は、呼吸機能の低下を来たし、予後不良であることからも、本剤の投与については、臨床効果が得られている限り継続すべきと考える。

機構は、休薬期間中に耐性菌の発現状況等も変化することが考えられることから、休薬の期間についても検討することが望ましかったと考えるが、本疾患は希少疾病であり、予後不良の疾患であることから、臨床試験における詳細な休薬期間の検討を実施することは困難と考えられ、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において設定された用法・用量において、本剤の有効性が示され、安全性については忍容可能と考えることから、現時点で用法・用量を「1 回 300mg を 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。」と設定することに大きな問題はないと考える。なお、日本人 CF 患者における本用法・用量での有効性及び安全性は検討されていないことから、製造販売後調査において、引き続き情報を収集し、本剤の有効性及び安全性に係わる知見が得られた場合には、臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 小児における有効性及び安全性について

申請者は、小児における有効性及び安全性について、以下のように説明した。

米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において、主要評価項目（$\%FEV_1$、%FVC 及び喀痰中 CFUs）における年齢別（6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 17 歳以下及び 18 歳以上）の本剤群とプラセボ群とベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、$\%FEV_1$ 及び%FVC の相対変化量（%）は増加し、喀痰中 CFUs は低下していることから、いずれの年齢においても本剤の有効性は認められると考えられた。

表　年齢別の主要評価項目（$\%FEV_1$、%FVC 及び喀痰中 CFUs）のベースラインから 3 サイクル終了後（投与 140 日目）における本剤群とプラセボ群との群間差

年齢	$\%FEV_1$		%FVC		喀痰中 CFUs	
	治療効果	p 値	治療効果	p 値	治療効果	p 値
6 歳以上 12 歳以下	8.59	0.076	8.33	0.045	-1.70	0.001
13 歳以上 17 歳以下	23.03	<0.001	18.37	<0.001	-1.24	<0.001
18 歳以上	8.16	<0.001	4.88	0.010	-0.80	<0.001

治療効果：本剤群でのベースラインからの平均変化量のプラセボ群との群間差

また、安全性について、年齢別（6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下及び 19 歳以上）における

64) Chambers HF and Sande MA, *Goodman & Gilman's The PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*.19th Ed: 1103-1131, 1996

有害事象の発現状況は下表のとおりであり、年齢によりプロファイルが大きく異なる傾向は認められなかった。

表　年齢別の有害事象発現状況（いずれの年齢でも本剤群で 10%以上の発現率が認められた事象）

	6 歳以上 12 歳未満		13 歳以上 18 歳以下		19 歳以上	
	本剤群（55 例）	プラセボ群（61 例）	本剤群（63 例）	プラセボ群（67 例）	本剤群（140 例）	プラセボ群（134 例）
有害事象発現率	55（100）	59（96.7）	63（100）	67（100）	139（99.3）	130（97.0）
咳嗽	25（45.5）	31（50.8）	31（49.2）	28（41.8）	63（45.0）	65（48.5）
咽頭炎	22（40.0）	21（34.4）	26（41.3）	26（38.8）	50（35.7）	56（41.8）
発熱	19（34.5）	23（37.7）	23（36.5）	35（52.2）	43（30.7）	56（41.8）
喀痰増加	19（34.5）	21（34.4）	30（47.6）	32（47.8）	48（34.3）	51（38.1）
鼻炎	18（32.7）	21（34.4）	23（36.5）	20（29.9）	48（34.3）	47（35.1）
無力症	14（25.5）	23（37.7）	18（28.6）	21（31.3）	60（42.9）	59（44.0）
呼吸困難	13（23.6）	21（34.4）	17（27.0）	21（31.3）	57（40.7）	59（44.0）
肺障害	12（21.8）	12（19.7）	15（23.8）	22（32.8）	54（38.6）	48（35.8）
頭痛	12（21.8）	23（37.7）	14（22.2）	24（35.8）	43（30.7）	37（27.6）
胸痛	6（10.9）	11（18.0）	14（22.2）	17（25.4）	47（33.6）	50（37.3）
肺機能検査値低下	11（20.0）	13（21.3）	7（11.1）	19（28.4）	24（17.1）	8（6.0）
食欲減退	9（16.4）	19（31.1）	12（19.0）	17（25.4）	27（19.3）	37（27.6）
嘔吐	9（16.4）	19（31.1）	12（19.0）	14（20.9）	15（10.7）	25（18.7）
変色痰	9（16.4）	13（21.3）	10（15.9）	10（14.9）	36（25.7）	29（21.6）
喀血	6（10.9）	9（14.8）	10（15.9）	11（16.4）	34（24.3）	42（31.3）

発現例数（発現率（%））

以上より、本剤の有効性は小児でも認められており、安全性についても小児で特有の事象は認められなかったことから、本剤の小児に対する有効性及び安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、本剤の小児における有効性及び安全性について、年齢別の解析結果からいずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められており、安全性についても小児特異的に発現する事象は認められていないことを踏まえると、小児における有効性及び安全性に大きな問題はないと考える。なお、本薬はアミノグリコシド系抗菌薬であり、第 8 脳神経障害等のリスクを有すること、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）は 6 歳以上の小児を対象として臨床試験が実施されていることを踏まえると、6 歳未満の小児における本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える。

(6) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

CF の主な治療は対症療法であり、肺機能の経時的悪化を抑制する目的で抗炎症鎮痛剤や気管支拡張薬の経口又は吸入投与、ステロイドが吸入投与され、呼吸器感染症に対する喀痰中細菌量の減少及び炎症性エピソードと肺組織破壊の頻度の低下を目的として抗菌薬が投与される。抗菌薬について、吸入投与は喀痰中の薬物濃度を上昇させることが可能であるため、全身投与に追加する療法として有用であり、噴霧器によるアミノグリコシド系抗生物質の吸入は静注投与に替わる方法であることが海外の教科書・ガイドライン[65]で示されており、CF の予後の改善に寄与する治療上不可欠な薬剤として、欧米では標準的治療法として位置付けられている。

以上を踏まえると、本剤は CF の重篤性及び有効な治療方法という観点から、本邦においても欧米

[65] de Abreu e Silva FA, Dodge JA, *GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CYSTIC FIBROSIS.* WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996、Flume PA et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(10): 957-969, 2007、Döring G, Hoiby N for the Consensus Study Group. *J Cyst Fibros*, 3: 67-91, 2004、Boat TF, *Nelson Textbook of pediatrics*, 17th ed; 1437-1450, 2004

と同様に標準的治療法として位置付けられるものと考える。

機構は、本剤の投与対象となる症例について、疾患の重症度等を規定する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

米国の Cystic Fibrosis Foundation のガイドラインでは、呼吸器感染症の重症度の指標である%FEV_1による 4 分類［正常（90%以上）、軽度（70～89%）、中等度（40～69%）及び重度（40%未満）］のいずれに対しても本薬の長期吸入投与が推奨されている。

また、本剤の米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）の対象患者は、*P. aeruginosa* が検出された CF 患者のうち、%FEV_1が 25%以上、75%以下の患者と設定されており、ベースラインの%FEV_1が 50%をカットオフ値としたサブグループ解析の結果は下表のとおりであり、ベースラインの%FEV_1の程度に係わらず、いずれの治療効果（%FEV_1、%FVC 及び CFUs）についてもプラセボ群と比較して本剤群で改善が認められた。

表　%FEV_1、%FVC 及び CFUs のベースラインからの相対変化量（%）の群間差（PC-TNDS-002 及び PC-TNDS-003 試験併合）

	%FEV_1 群間差 a)	p 値 b)	%FVC 群間差 a)	p 値 b)	CFUs 群間差 a)	p 値 b)
%FEV_1 < 50%	12.21	< 0.001	9.72	0.001	-0.75	< 0.001
%FEV_1 ≥ 50%	11.62	< 0.001	8.48	< 0.001	-1.44	< 0.001

a）ベースラインからの相対変化量（%）に関する本剤群とプラセボ群との群間差　b）分散分析

以上より、本剤の治療対象となる患者について、肺感染症の重症度から規定する必要はないと考えるが、米国第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）では%FEV_1が 25%以上で 75%以下の患者を対象に実施しており、それ以外の患者における有効性及び安全性については検討していないことから、本剤の添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項において、「1 秒量（FEV_1）が予測正常値に対し< 25%又は> 75%の患者、バークホルデリア・セパシア感染を合併している患者における有効性及び安全性は確立していない」と記載し、注意喚起することとしている。

機構は、呼吸器症状の急性増悪時における本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

米国の Cystic Fibrosis Foundation のガイドラインでは、CF の急性増悪時には、抗菌薬の静注及び肺理学的療法が推奨されているが、本剤の吸入投与を継続することについて、リスク・ベネフィットの評価は十分ではないものの、推奨される維持療法を急性増悪時に中止すべきとする明らかな理由はないとして、急性増悪期にも吸入療法を継続することが推奨されている[66)]。

CF では、気道から肺の深部にわたって *P. aeruginosa* の感染が認められ、静脈内投与では、血管から肺の深部（肺胞等）へは到達するが、喀痰中薬物濃度は極端に低いため、吸入投与を継続することにより呼吸器全体への暴露を高めることができると考えられ[67)]、急性増悪期の治療とともに本剤の吸入投与を継続することで急性増悪に対する効果も期待できる可能性はあると考える。

しかしながら、本剤は急性増悪に対する使用を目的としておらず、急性増悪に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、急性増悪時の対処については米国 Cystic Fibrosis Foundation のガイドラインで推奨されているように静注抗菌薬を用いた対応が必要であり、本剤投与の可否については

66) Flume PA et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 180(9): 802-808, 2009
67) Hoiby N, *BMC Med*, 9(32): 2011

担当医師の医学的判断のもとに行われるべきと考える。

機構は、本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明は了承可能と考える。

また、CF 患者における *P. aeruginosa* の肺感染症の治癒ではなく、*P. aeruginosa* の感染状態をコントロールすることで、CF 患者の呼吸機能を改善することから、本剤の効能・効果として「嚢胞性線維症患者における緑膿菌による肺感染症に伴う症状の改善」とすることが適切と考える。なお、疾患の重症度については、ベースラインの$\%FEV_1$の程度に係わらず治療効果が認められていることから、特に規定する必要はないとすることに大きな問題はないと考える。また、急性増悪時には、本剤以外の加療が必要になることについて、医師等の医療従事者に対し十分に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 適正使用の推進について

1) 本剤の吸入に使用するネブライザー及びコンプレッサーについて

機構は、本剤の投与に用いる吸入用の機器に関して申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

吸入したエアロゾルが呼吸器内のどの程度深部まで到達するかは、エアロゾルの粒子径が影響を及ぼすと考えられており[68]、ジェット式ネブライザーより放出されるエアロゾルの粒子径は、コンプレッサーからの空気量や圧力、ネブライザーのノズルの構造によって決定される[69]。したがって、ジェット式ネブライザーにおいてノズル部分の形態が異なるネブライザーを使用した場合、コンプレッサーからの圧縮空気を変えた場合、超音波式及びメッシュ式等の異なる方式のネブライザーを使用した場合、及び同じ方式のネブライザーであっても機種ごとに投与時の液滴特性は異なると考えられる[70]。

CF 患者を対象に実施した海外臨床試験（PC-TNDS-001 試験、PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において、4 種のネブライザーシステムを用いて本剤を吸入投与させた際の薬物到達量を検討したところ、いずれのネブライザーシステムを用いた場合であっても、肺への薬物到達量に差異はあるものの、目標濃度を大きく上回る喀痰中本薬濃度が得られている（「（ⅱ）臨床薬理試験の概要、＜提出された資料の概略＞（2）CF 患者を対象にネブライザーシステムを検討した単回投与試験及び（3）CF 患者を対象とした反復投与試験」の項参照）。また、パリ・LC プラスネブライザーを用いた第Ⅲ相試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）において、本剤の有効性が示されていることから、少なくとも検討した 4 種のネブライザーシステムに関して、有効性にはネブライザーシステムの違いによる差異はないものと推察される。

しかしながら、パリ・LC プラスネブライザー以外のネブライザーを使用した本剤の有効性及び安全性は検討されておらず、パリ・LC プラスネブライザー以外のネブライザーで長期の有効性及び安全性を評価できる情報はなく、他の吸入機器を用いた際の有効性及び安全性について判断することは不可能であることから、本邦においてもパリ・LC プラスネブライザー以外のネブライザーの使用を推奨することは考えておらず、ジェット式ネブライザーのノズル部分を変更することは、噴霧量、噴

---

[68] Köhler D, *近畿喘息と吸入療法講演会講演論文*, 平成 9 年 9 月 18 日, 1997

[69] Martin K, *近畿喘息と吸入療法講演会講演論文*, 平成 9 年 9 月 18 日, 1997

[70] 本製剤を用いて本薬を患部に沈着させるためには、エアロゾル化した薬剤の粒子径が 1～5μm であることが重要であるとされている。海外臨床試験で用いられた吸入機器（パリ LC プラスネブライザー、プロモエイドコンプレッサー）を使用した時、2～5μm の粒子径が高い割合で発生することが確認されている。

霧時間及び噴霧時の粒度分布等の投与時の製剤特性に影響を与え、本剤の有効性、安全性及び薬物動態に影響を及ぼす可能性があることから、海外においてはパリ・LC プラスネブライザーを使用するよう推奨している。

なお、ジェット式ネブライザーの特性から、コンプレッサーについては、海外臨床試験で使用されたデビルビス社のプロモエイドと同等の圧縮空気をパリ・LC プラスネブライザーに供給できるコンプレッサーであれば、代替することが可能と考える。

以上を踏まえ、米国の添付文書にあるように海外承認時の臨床試験で使用したデビルビス社のプロモエイドコンプレッサーを本剤投与に際して使用することが基本ではあることに変わりはないものの、欧州の添付文書にあるように使用可能なコンプレッサーの条件[71]（流量や背圧）を、本剤の添付文書の使用上の注意に追記することで、使用できるコンプレッサーに自由度を持たせることが適切と考える。

機構は、使用するコンプレッサーについて、申請者の対応に特段の問題はないと考える。また、ジェット式ネブライザーについて、海外臨床試験ではパリ-LC プラスネブライザーが使用されており、本剤の粒子径が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があることを踏まえると、現時点で他のネブライザーを使用した際の本剤の有効性及び安全性は検討されていないことについて注意喚起する必要があると考える。

2）本剤の使用医師について

機構は、本剤の使用を CF の治療に精通した医師に限定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦における CF の診断方法（鑑別診断の難易度）や治療経験、本剤の使用を CF の治療に精通している医師に限定する必要性について、医学専門家の意見を聴取したところ、①CF は、本邦では非常に稀な疾患であることから、治療経験を持つ医師は少数であり、診断・治療に精通している医師は限定される。②総合病院等での診断確定後は、治療は長期に亘ること、患者の状態が良好な場合、通院・通学が可能な場合もあることから、患者の利便性を考慮すると総合病院等と連携し、近医で治療が継続されることが必要と考えられる。以上を踏まえると、本剤を使用する医師を限定することにより、患者に不利益が生じると考えられ、本剤は主治医が患者の健康状態を判断しながら用いることが適切と考えられるとの意見であった。

以上の意見を踏まえ、本邦では CF の診断・治療に精通した医師・医療機関は非常に限られること、使用の制限により患者の治療機会が限定される可能性があることを考慮すると、本剤の使用を特定の医療機関又は医師に限定することは現実的ではないと考える。

なお、本剤の適正使用を推進するため、医師等の医療従事者及び患者に対する教育資材を作成する予定である。

機構は、CF は患者数が少なくかつ予後不良の疾患であることを踏まえると、CF に対する治療が適切になされるよう、本剤の投与は CF の診断及び治療に精通した医師が行うことが望ましいと考えるが、CF の診断及び治療に精通した医師が限られている現状を踏まえると、CF の診断及び治療に精通

[71] パリLC プラスネブライザーに装着した際に、流量4～6L/分及び/又は背圧110～217kPaが得られるもの

した医師による診断後の治療では、近医において本剤を使用することも差し支えないと考える。ただし、その場合においても、本剤を使用する医師は CF について一定の知識を有し、CF の診断及び治療に精通する医師との連携が十分に取られる体制を構築することが必要と考える。また、関連する学会等と連携しながら、診療ガイドライン等を作成して、CF の疾患概念、診断方法及び治療方法等を医療現場に適切に情報提供することも検討すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後の検討内容について、以下のように説明している。

本剤を使用した全例を対象に使用成績調査（調査期間：5.5 年、観察期間：本剤投与開始から 24 週間）を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討する。

なお、目標症例数については、国内患者数が極めて限られていることを踏まえ、設定していない。

- 調査項目：
  患者背景、前治療の状況、本剤の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象（臨床検査値異常も含む）、有効性評価（本剤の使用意義に関する医師の総合評価、喀痰検査（CFU、感受性）、肺機能検査（FVC、FEV_1）
  なお、重点調査項目として第 8 脳神経障害及び腎機能障害の発現状況を調査する。

機構は、以上の申請者の考えは概ね了承できると考えるが、以下の点についても検討が必要であると考える。なお、これらの事項については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

- 本剤の長期投与時の有効性及び安全性
- 本剤の吸入に用いた機器に関する情報
- 入院期間及び静注抗 *P. aeruginosa* 薬の使用状況
- 発声障害の発現状況

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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、CF 患者における *P. aeruginosa* の肺感染症に伴う症状の改善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考える。本剤は、CF の肺病変に対して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る。安全性については、発声障害、第 8 脳神経障害及び腎障害等が発現する可能性があることから、本剤の投与に際しては患者の状態等を十分に観察する必要があると考える。また、本邦における本剤の使用経験は非常に限られていることから、製造販売後には投与患者全例を対象に、本剤の長期使用に関する使用成績調査を実施し、CF 患者における安全性及び有効性を検討できるよう、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないも

のと考える。

審査報告（2）

平成 24 年 7 月 11 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　トービイ吸入液 300mg
［一　般　名］　トブラマイシン
［申 請 者 名］　ノバルティス ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 23 年 8 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）に記載した有効性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 効能・効果について

機構は、「審査報告（1）、4．臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、CF 患者における *P. aeruginosa* の肺感染症の治癒ではなく、*P. aeruginosa* の感染状態をコントロールすることで、CF 患者の呼吸機能を改善することから、本剤の効能・効果として「嚢胞性線維症患者における緑膿菌による肺感染症に伴う症状の改善」とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- *P. aeruginosa* 感染に伴う症状の改善とした判断は適切であると考える。一方で、CF 患者においては、*P. aeruginosa* による感染は、肺のみではなく、気道においても生じることから、「呼吸器感染」とすることが適切と考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、本剤の効能・効果を「嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善」とすることが適切と考え、申請者に修正を指示し、申請者は了解した。

(2) 適正使用の推進について

機構は、「審査報告（1）、4．臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）適正使用の推進について」の項における検討の結果、コンプレッサーについては、使用可能な条件（流量や背圧）を、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し、使用できるコンプレッサーに自由度を持たせることについては、問題はないと考える。ネブライザーについては、海外臨床試験における有効性及び安全性の検討で用いられたパリ・LC プラスネブライザーのみが使用されており、本剤の粒子径が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があることを踏ま

えると、他のネブライザーを使用した際の本剤の有効性及び安全性は検討されていないことを注意喚起する必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- CF は希少疾病であることから、本剤の投与に際し、ネブライザーの機種が限定されてしまうことはやむを得ないと考えるものの、目的とする粒度分布及び粒子径を踏まえた上で、本剤が使用可能と考えられるネブライザーを数機種提示することが適切と考える。
- 本剤の使用に関しては、関連学会等と協力してガイドラインの作成を検討すべきと考える。

機構は、以上の専門委員からの指摘を踏まえ、本剤投与時のネブライザーについてパリ・LC プラスネブライザー以外の機種についても情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

パリ・LC プラスネブライザーは、海外第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が確認されている唯一のネブライザーであり、他のネブライザーを使用した臨床試験（PC-TNDS-001 試験）では、2 種類のジェット式ネブライザー（Sidestreem 及びパリ・LC）が使用されているが、吸入投与 10 分後の喀痰中本薬濃度はパリ・LC プラスネブライザーと比較して約 1/3～1/2 であったこと、本剤の効果は速やかに判断することができず、肺内に本薬が十分量到達しない場合には、病状の悪化を招くおそれがあることを踏まえると、本剤の投与には、原則としてパリ・LC プラスネブライザーを使用するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明並びに海外添付文書においても本剤の投与にはネブライザーとしてパリ・LC プラスネブライザーを使用することとされていることを踏まえると、本剤の投与に使用するネブライザーは、原則としてパリ・LC プラスネブライザーとすることはやむを得ないと考える。

機構は、CF の診断及び治療に関するガイドラインの作成は今後の CF 患者に対する適正使用を推進する上でも重要な課題であり、可能な限り速やかに検討すべきと考えることから、具体的な方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CF を専門とする学会はないものの、現在、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班において、「膵嚢胞性線維症に関する会議」[72)] が開催され、CF の主治医の登録制度を構築することが決定されたこと、CF 患者の主治医に対し助言ができる相談医、CF の診断（汗中 Cl^- 濃度の測定、遺伝子診断など）ができる協力施設、本剤を含めた CF の治療方法の情報が公開される予定であることを説明し、研究班と副作用情報の共有等を行い、CF 患者に使用される他剤の製造販売業者とともに、研究班と相談しながら、本剤の適正使用ガイドラインについて検討していく予定であることを説明した。また、本剤の適正使用を目的とした、医療現場向け並びに患者向けの情報提供資材については、本剤の上市に合わせて作成する予定であることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。ただし、本剤の適正使用の推進及び他剤も含めた CF の治療方法の情報提供のためにも、CF の診断及び治療に関するガイドラインの作成は積極的に行うべきであり、少なくとも主治医の登録制度の構築、主治医に対し助言ができる相談医の設置、CF の診断ができる協力施設の選定及び公開、並びに本剤を含めた CF の治療方法の情報公開は、可能な

72) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班

限り速やかに臨床現場に情報提供すべきと考える。

(3) 製造販売後調査について

機構は、「審査報告（1）、4．臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（8）製造販売後調査等について」の項における検討の結果、申請者から提示された計画に加え、本剤の長期投与時の有効性及び安全性、本剤の吸入に用いた機器に関する情報、入院期間及び静注抗 *P. aeruginosa* 薬の使用状況及び発声障害の発現状況について検討が必要と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 日本人に対する本剤の有効性及び安全性等の情報を適切に評価するためには、可能な限り海外臨床試験と同様の検査測定間隔及び測定項目にて製造販売後調査を実施することが重要と考える。また、長期継続投与時における耐性化率等の情報も重要と考える。
- 本剤による治療開始後、採取検体から *P. aeruginosa* 以外の菌も持続的に分離される場合、当該菌種に対する本薬の感受性及び菌量推移を確認することも重要と考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、海外臨床試験成績と比較することができるよう、検査の測定間隔及び測定項目を海外臨床試験と揃えること及び本剤の長期投与時の有効性、安全性及び耐性化率等に関する情報を得るため、観察期間を 2 年間とし、投与開始の 3 サイクル（24 週間）はサイクルごと、その後は 3 サイクルごとに調査を実施することが適切と考え、以上の点を踏まえた製造販売後調査を実施するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

また、申請者から提示された計画に加え、検討する必要があると考えた点については、以下のように対応されることとなった。

- 本剤の吸入に用いた機器に関する項目を追加する。
- 入院期間に関する項目を追加する。
- *P. aeruginosa* 以外の菌種に対する感受性情報及び菌量推移に関する項目を追加する。
- 静注抗 *P. aeruginosa* 薬の使用状況及び発声障害の発現状況は、それぞれ収集した併用薬情報及び有害事象情報から該当情報を抽出する。

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善
[用法・用量]	1 回 300mg を 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
[承認条件]	日本人での投与経験が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。