

審議結果報告書

平成 26 年 11 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スピリーバ2.5 μ g レスピマット60 吸入
[一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 10 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 26 年 10 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〕	スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入
〔一 般 名〕	チオトロピウム臭化物水和物
〔申 請 者 名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 19 日
〔剤形・含量〕	1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 μg （チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μg ）を含有する吸入用液剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 10 月 10 日

[販 売 名] スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入
[一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、本剤の既承認の効能・効果である慢性閉塞性肺疾患と比較し、喘息患者における安全性に新たな懸念は示唆されていないと考えるものの、製造販売後調査において、使用実態下における安全性及び有効性につ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、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] 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息（重症持
続型の患者に限る）
(下線部追加)
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1
回吸入投与する。
(変更なし)
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 5 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入
〔一 般 名〕	チオトロピウム臭化物水和物
〔申 請 者 名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 19 日
〔剤形・含量〕	1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg) を含有する吸入用液剤
〔申請時効能・効果〕	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、 <u>気管支喘息</u> (下線部追加)
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能に係るものであり、「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。薬理作用は既承認資料において評価済みであることから、新たな薬理試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入」（以下、「本剤」）の有効成分であるチオトロピウム臭化物水和物（以下、「本薬」）は、ドイツ・ベーリンガーインゲルハイム社により創製された長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）である。

本邦において、専用吸入器（ハンディヘラー）を使用する本薬の粉末吸入剤「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」が 2004 年 10 月に、専用吸入器（レスピマット）と組み合わせた本薬の吸入液剤である本剤が 2010 年 1 月に、いずれも慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）に係る効能・効果で承認されている。

気管支喘息の治療においては、気管支局所の炎症を制御し発作の発現を予防することが重要であり、吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）による治療が基本とされている。さらに喘息の重症度に応じて、長時間作用性 β_2 刺激薬（以下、「LABA」）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン製剤、抗ヒスタミン薬、経口ステロイド薬、抗 IgE 抗体等が ICS との併用薬として用いられている（喘息予防・管理ガイドライン 2012、Global Initiative for Asthma (GINA) 2011）。LAMA は、COPD の薬物療法における第一選択薬の一つとして位置付け

られている一方で、本邦で気管支喘息に対する効能・効果で承認を取得している LAMA は現時点では存在しない。しかし、喘息患者においても、ICS と LAMA の併用により、ICS と LABA の併用に劣らない気管支拡張効果が報告されていること (Peters SP et al, *N Engl J Med*. 363: 1715-1726, 2010) 等を踏まえ、ICS 単剤又は ICS 及び LABA の併用治療にもかかわらず、症状の改善が不十分な患者に対する新たな追加療法を提供することを目的として、気管支喘息に対する本剤の開発が行われた。

本邦において、喘息患者を対象とした本剤の臨床開発は 2014 年 7 月より開始され、今般、日本人を含む国際共同治験の成績等に基づき気管支喘息に対する有効性及び安全性が確認されたとして、当該効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において、本剤は、2014 年 7 月現在、気管支喘息の効能・効果でチリ、コロンビア、エクアドル、ロシア及びタイで承認されており、欧州では審査中である¹。なお、COPD に係る効能・効果においては 80 カ国以上で承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、外国人喘息患者を対象とした単回及び反復投与試験 (205.380 試験<5.3.5.1-4>)、日本人及び外国人喘息患者を対象とした単回及び反復投与試験 (205.416 試験<5.3.5.1-5>、205.417 試験<5.3.5.1-6>、205.418 試験<5.3.5.1-8>、205.419 試験<5.3.5.1-9>) 等の成績が提出された。

血漿中及び尿中チオトロピウム濃度は、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (HPLC-MS/MS) により測定された (定量下限：血漿中 2.50 又は 1.00 pg/mL、尿中 10.0 pg/mL)。

なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値±標準偏差で示す。

(1) 患者における検討

1) 外国人喘息患者を対象とした単回及び反復投与試験 (5.3.5.1-4 : 205.380 試験<2010 年 11 月～2012 年 1 月>)

外国人の中等症持続型喘息患者 (単回投与 53 例、反復投与 52 例) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検 4 期クロスオーバー試験において、本剤を単回又は反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。本剤 1.25 µg、2.5 µg 又は 5 µg を 1 日 1 回、単回又は 4 週間反復吸入投与したときの血漿中及び尿中チオトロピウムの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

¹ 2014 年 9 月に、英国、ベルギー等、10 カ国において、ICS (800 µg/日以上のプロデソニド投与又は等力価の治療) 及び LABA の併用維持療法を受けており、前年に 1 回以上の重度の増悪経験のある成人の気管支喘息患者に併用する気管支拡張維持治療薬として承認された。

投与 24 時間までの尿中排泄量²（以下、「Ae₀₋₂₄」）より求めた累積係数（幾何平均値）は約 2～2.6 であった。

表 1 外国人患者に本剤を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	投与	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-tz} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	Ae ₀₋₂₄ (ng)	fe ₀₋₂₄ (%)
1.25	単回投与	13	3.83±3.86	1.97±2.84	0.196 (0.010-0.984)	107±131	8.52±10.5
	反復投与 4 週目	52	3.76±4.93	19.7±30.0	0.114 (0.014-23.7)	180±124	14.4±9.89
2.5	単回投与	14	4.17±3.91	2.08±2.79	0.072 (0.018-0.167)	241±176	9.65±7.06
	反復投与 4 週目	51	3.35±2.73	13.3±20.7	0.101 (0.017-23.7)	365±316	14.6±12.6
5	単回投与	14	9.49±15.9	5.90±6.85	0.075 (0.018-0.151)	297±202	5.94±4.03
	反復投与 4 週目	49	5.50±3.56	32.1±31.3	0.083 (0.020-23.7)	664±451	13.3±9.02

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-tz}：最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Ae：尿中排泄量、fe：尿中排泄率

2) 日本人及び外国人喘息患者を対象とした単回及び反復投与試験（5.3.5.1-5：205.416 試験＜2008 年 10 月～2011 年 7 月＞）

日本人及び外国人の重症持続型喘息患者（71 例）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を単回又は反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。本剤 5 μg を 1 日 1 回、単回又は 4 週間反復吸入投与したときの血漿中及び尿中チオトロピウムの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。Ae₀₋₂₄ より求めた累積係数（幾何平均値）は 2.25 であった。

表 2 日本人及び外国人患者に本剤を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μg)		投与	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-tz} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	Ae ₀₋₂₄ (ng)	fe ₀₋₂₄ (%)
5	日本人	単回投与	4	5.71±2.53	1.30±1.27	0.083 (0.033-0.083)	316±138	6.31±2.76
		反復投与 4 週目	4	9.22±4.39	9.22±4.78	0.033 (0.033-0.083)	754±220	15.1±4.40
	外国人	単回投与	21	7.78±9.90	2.93±2.96	0.092 (0.017-0.233)	349±274	6.97±5.47
		反復投与 4 週目	22	5.66±3.08	28.1±39.7	0.083 (0.017-1.98)	568±232	11.4±4.64

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-tz}：最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Ae：尿中排泄量、fe：尿中排泄率

3) 日本人及び外国人喘息患者を対象とした単回及び反復投与試験（5.3.5.1-6：205.417 試験

² 本剤投与後の血漿中チオトロピウム濃度は定量下限に近いこと、外国人健康成人に本剤を 15 分間持続静脈内投与したとき、投与後 24 時間以内に投与量の約 74%が未変化体として尿中に排泄されること（初回申請時資料参照）から、尿中排泄量（Ae₀₋₂₄）に基づき蓄積性が検討されている。

<2008 年 月～2011 年 7 月>)

日本人及び外国人の重症持続型喘息患者（76 例）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を単回又は反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。本剤 5 µg を 1 日 1 回、単回又は 4 週間反復吸入投与したときの血漿中及び尿中チオトロピウムの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。Ae₀₋₂₄ より求めた累積係数（幾何平均値）は 1.41 であった。

表 3 日本人及び外国人患者に本剤を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (µg)		投与	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-tz} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	Ae ₀₋₂₄ (ng)	fe ₀₋₂₄ (%)
5	日本人	単回投与	6	8.89±6.31	27.1±49.2	0.083 (0.033-0.117)	324±46.4	6.49±0.93
		反復投与 4 週目	6	12.2±8.30	77.6±87.5	0.033 (0.033-0.167)	1060±709	21.1±14.2
	外国人	単回投与	11	5.52±1.84	4.10±4.15	0.100 (0.033-1.97)	492±498	9.83±9.96
		反復投与 4 週目	11	5.20±2.77	37.1±31.3	0.184 (0.033-6.05)	502±563	10.0±11.3

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-tz}：最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Ae：尿中排泄量、fe：尿中排泄率

4) 日本人及び外国人喘息患者を対象とした単回及び反復投与試験（5.3.5.1-8：205.418 試験<2010 年 月～2012 年 11 月>）

日本人及び外国人の中等症持続型喘息患者（140 例）を対象にプラセボ及びサルメテロールを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を単回又は反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。本剤 2.5 又は 5 µg を 1 日 1 回、単回又は 4 週間反復吸入投与したときの血漿中及び尿中チオトロピウムの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。Ae₀₋₂₄ より求めた累積係数（幾何平均値）は 2.89～3.51 であった。

表 4 日本人及び外国人患者に本剤を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (µg)		投与	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-tz} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	Ae ₀₋₂₄ (ng)	fe ₀₋₂₄ (%)
2.5	日本人	単回投与	6	1.90±0.95	1.36±1.77	0.106 (0.033-0.154)	189±59.1	7.56±2.36
		反復投与 4 週目	6	2.14±0.51	13.7±15.4	0.083 (0.069-0.117)	432±127	17.3±5.08
	外国人	単回投与	27	2.61±1.33	1.65±1.95	0.075 (0.017-0.987)	159±155	6.34±6.19
		反復投与 4 週目	27	3.15±1.69	14.6±14.6	0.078 (0.019-2.05)	467±267	18.7±10.7
5	日本人	単回投与	7	5.89±2.69	15.2±18.1	0.078 (0.018-1.00)	313±129	6.27±2.58
		反復投与 4 週目	7	8.10±4.93	64.3±37.4	0.032 (0.021-0.081)	1170±470	23.3±9.40
	外国人	単回投与	28	4.47±1.91	10.1±16.1	0.079 (0.007-23.8)	267±157	5.34±3.14
		反復投与 4 週目	28	5.51±2.70	43.5±22.3	0.102 (0.018-23.7)	819±318	16.4±6.36

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-tz}：最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Ae：尿中排泄量、fe：尿中排泄率

5) 日本人及び外国人喘息患者を対象とした単回及び反復投与試験 (5.3.5.1-9 : 205.419 試験 <2010 年 8 月～2012 年 11 月>)

日本人及び外国人の中等症持続型喘息患者 (100 例) を対象にプラセボ及びサルメテロールを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を単回又は反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。本剤 2.5 又は 5 µg を 1 日 1 回、単回又は 4 週間反復吸入投与したときの血漿中及び尿中チオトロピウムの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。Ae₀₋₂₄ より求めた累積係数 (幾何平均値) は 2.73～2.97 であった。

表 5 日本人及び外国人患者に本剤を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (µg)		投与	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-tz} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	Ae ₀₋₂₄ (ng)	fe ₀₋₂₄ (%)
2.5	日本人	単回投与	7	4.15±1.89	4.00±3.14	0.032 (0.016-0.069)	194±106	7.74±4.24
		反復投与 4 週目	7	3.02±1.63	18.1±20.8	0.033 (0.019-0.117)	465±280	18.6±11.2
	外国人	単回投与	21	2.06±0.96	4.26±8.94	0.088 (0.018-0.250)	126±66.9	5.03±2.67
		反復投与 4 週目	21	2.69±1.50	17.5±17.2	0.092 (0.016-1.99)	379±236	15.2±9.42
5	日本人	単回投与	5	5.07±1.65	4.60±4.64	0.083 (0.028-0.117)	300±151	6.01±3.01
		反復投与 4 週目	5	7.48±4.37	44.4±49.4	0.067 (0.018-0.083)	1190±821	23.8±16.4
	外国人	単回投与	18	5.12±4.87	8.15±15.7	0.079 (0.018-0.496)	251±317	5.02±6.35
		反復投与 4 週目	18	5.18±2.48	50.2±31.4	0.077 (0.010-6.02)	570±290	11.4±5.80

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 (範囲)

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-tz} : 最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、Ae : 尿中排泄量、fe : 尿中排泄率

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の薬物動態に日本人及び外国人で明らかな違いは認められていないと考える。また、本剤を喘息患者に吸入投与したときの血漿中及び尿中チオトロピウム濃度は初回申請時に提出された慢性閉塞性肺疾患 (以下、「COPD」) 患者におけるデータと比較して上回る傾向は認められていないことから、喘息患者では、薬物動態の観点からは、COPD 患者を超える本剤の全身暴露に伴う安全性上の大きな懸念は示唆されていないと考える。

(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>

有効性及び安全性の評価資料として、喘息患者を対象に用量反応関係が検討された海外第Ⅱ相試験 (205.341 試験<5.3.5.1-1>、205.380 試験<5.3.5.1-4>)、喘息患者を対象に有効性及び安全性が検討された日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (205.416 試験<5.3.5.1-5>、205.417 試験<5.3.5.1-6>、205.418 試験<5.3.5.1-8>、205.419 試験<5.3.5.1-9>)、喘息患者

を対象とした海外第Ⅲ相試験（205.442 試験＜5.3.5.1-11＞）、喘息患者を対象とした国内長期投与試験（205.464 試験＜5.3.5.1-12＞）等の成績が提出された。

(1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：205.341 試験＜2006 年 8 月～2007 年 11 月＞）

高用量吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）³及び長時間作用性 β_2 刺激薬（以下、「LABA」）による治療下で症状が持続する重症持続型喘息患者⁴（目標症例数115例）を対象に、高用量 ICS及びLABAによる維持療法に本剤を追加したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検3期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤5 μ g、10 μ g又はプラセボを1日1回朝に吸入投与することと設定され、各期の投与期間は8週間と設定された。各期の間の休薬期間は設定されなかった。

ランダム化された107例のうち、治験薬が投与された全例（本剤5 μ g群104例、本剤10 μ g群103例、プラセボ群103例）がFAS（Full analysis set）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。中止例は、本剤5 μ g群3.8%（4/104例）、本剤10 μ g群1.0%（1/103例）、プラセボ群1.9%（2/103例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（本剤5 μ g群3.8%＜4/104例＞、本剤10 μ g群1.0%＜1/103例＞、プラセボ群1.0%＜1/103例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 8 週後のピーク FEV₁（吸入後 3 時間以内の FEV₁ 値）のベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、本剤 10 μ g 群とプラセボ群、本剤 5 μ g 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、本剤 10 μ g 群と本剤 5 μ g 群との対比較において、事前に設定された非劣性マージンである 0.05 L を上回らなかった。

表 6 投与 8 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 5 μ g 群	本剤 10 μ g 群	プラセボ群
ベースライン	1.733 $\pm$ 0.589 (107)		
投与 8 週後	2.214 $\pm$ 0.667 (101)	2.262 $\pm$ 0.658 (102)	2.078 $\pm$ 0.657 (101)
変化量	0.459 $\pm$ 0.319 (101)	0.497 $\pm$ 0.342 (102)	0.319 $\pm$ 0.304 (101)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a)b)}	0.139 [0.096, 0.181] p<0.0001	0.170 [0.128, 0.213] p<0.0001	
本剤 5 μ g 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a)b)}		0.032 [-0.011, 0.075] p=0.4005	

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

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

- a) 投与群、投与期、実施医療機関、実施医療機関内の患者及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル
- b) 本剤 10 μ g 群とプラセボ群、本剤 5 μ g 群とプラセボ群、本剤 10 μ g 群と本剤 5 μ g 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

³ ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000 μ g/日以上、ブデソニド 800 μ g/日以上、シクレソニド 640 μ g/日以上、Flunisolide（国内未承認）2000 μ g/日以上、フルチカゾン 500 μ g/日以上、モメタゾンフランカルボン酸エステル 800 μ g/日以上、又はトリアムシノロンアセトニド 2000 μ g/日以上、又はベクロメタゾン／ハイドロフルオロアルカン 500 μ g/日以上。

⁴ ①登録時の喘息歴が 5 年以上、②スクリーニング時（Visit 1）の気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 80%以下かつ FEV₁/FVC が 70%以下、③スクリーニング時（Visit 1）前の 4 週間以上安定した高用量 ICS 及び LABA の治療下においても、スクリーニング時（Visit 1）の ACQ スコアが 1.5 以上のコントロール不十分な 18～75 歳の喘息患者。

有害事象は、本剤 5 µg 群 42.3% (44/104 例)、本剤 10 µg 群 49.5% (51/103 例)、プラセボ群 39.8% (41/103 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 µg 群 1.9% (2/104 例、肺炎/胸膜炎、胃炎各 1 例)、本剤 10 µg 群 1.0% (1/103 例、血管浮腫)、プラセボ群 1.9% (2/103 例、喘息、骨関節炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤 5 µg 群 3.8% (4/104 例、喘息 2 例、肺炎/胸膜炎、上腹部痛各 1 例)、本剤 10 µg 群 1.0% (1/103 例、喘息)、プラセボ群 1.0% (1/103 例、喘息) に認められ、このうち本剤 5 µg 群 1 例 (上腹部痛) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は、本剤 5 µg 群 1.0% (1/104 例)、本剤 10 µg 群 4.9% (5/103 例)、プラセボ群 1.0% (1/103 例) に認められた。

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

事象名	本剤 5 µg 群 (104 例)	本剤 10 µg 群 (103 例)	プラセボ群 (103 例)
喘息	10 (9.6)	9 (8.7)	11 (10.7)
鼻咽頭炎	9 (8.7)	10 (9.7)	11 (10.7)
咳嗽	6 (5.8)	4 (3.9)	3 (2.9)
呼吸困難	5 (4.8)	1 (1.0)	5 (4.9)
副鼻腔炎	3 (2.9)	2 (1.9)	2 (1.9)
頭痛	3 (2.9)	2 (1.9)	1 (1.0)
口内乾燥	2 (1.9)	7 (6.8)	1 (1.0)
嘔吐	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (2.9)
下痢	2 (1.9)	1 (1.0)	4 (3.9)
高血圧	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (2.9)
インフルエンザ	1 (1.0)	4 (3.9)	1 (1.0)

例数 (%)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4 : 205.380 試験<2010 年 11 月~2012 年 1 月>)

中用量ICS⁵による治療下で症状が持続する中等症持続型喘息患者⁶ (目標症例数120例) を対象に、中用量ICSによる維持療法に、本剤を追加したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検4期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤1.25 µg、2.5 µg、5 µg又はプラセボを1日1回夕に吸入投与することと設定され、各期の投与期間は4週間と設定された。各期の間の休薬期間は設定されなかった。

ランダム化された149例のうち、治験薬が投与された全例 (本剤1.25 µg群146例、本剤2.5 µg群147例、本剤5 µg群146例、プラセボ群144例) が安全性解析対象集団とされ、このうち

⁵ ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日以上 1000 µg/日以下、ブデソニド 400 µg/日以上 800 µg/日以下、シクレソニド 160 µg/日以上 320 µg/日以下、Flunisolide 1000 µg/日以上 2000 µg/日以下、フルチカゾン 250 µg/日以上 500 µg/日以下、モメタゾンフランカルボン酸エステル 400 µg/日以上 800 µg/日以下、又はトリアムシノロンアセトニド 1000 µg/日以上 2000 µg/日以下。

⁶ ①登録時の喘息歴が 3 ヶ月以上、②喘息の確定診断年齢が 40 歳未満、③非喫煙者又は組み入れ 1 年以上前から禁煙している元喫煙者、④スクリーニング時 (Visit 1) の気道可逆性試験 (サルブタモール 400 µg 投与 15~30 分後) で FEV₁ が 12%以上又は 200 mL 以上の増加、⑤スクリーニング時 (Visit 1) の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 60%以上 90%以下を満たし、⑥スクリーニング時 (Visit 1) 前の 4 週間以上安定した中用量 ICS の治療下においても、スクリーニング時 (Visit 1) 及びランダム化時 (Visit 2) の ACQ スコアが 1.5 以上のコントロール不十分な 18~75 歳の喘息患者。

ベースライン及びいずれかの投与期の投与4週後に有効性が評価された148例（本剤1.25 µg 群146例、本剤2.5 µg 群147例、本剤5 µg 群145例、プラセボ群144例）がFAS及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤1.25 µg 群1.4%（2/146例）、本剤2.5 µg 群2.0%（3/147例）、本剤5 µg 群2.1%（3/146例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤2.5 µg 群1.4%＜2/147例＞、本剤5 µg 群0.7%＜1/146例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与4週後のピークFEV₁のベースラインからの変化量は表8のとおりであり、本剤5 µg 群とプラセボ群、本剤2.5 µg 群とプラセボ群、本剤1.25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表8 投与4週後のピークFEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 1.25 µg 群	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2.306 ± 0.689 (149)			
投与 4 週後	2.547 ± 0.717 (144)	2.541 ± 0.719 (144)	2.589 ± 0.789 (143)	2.409 ± 0.743 (144)
変化量	0.259 ± 0.365 (144)	0.248 ± 0.309 (144)	0.303 ± 0.322 (143)	0.117 ± 0.320 (144)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a)b)}	0.138 [0.090, 0.186] p<0.0001	0.128 [0.080, 0.176] p<0.0001	0.188 [0.140, 0.236] p<0.0001	

平均値±標準偏差（例数）

- a) 投与群、投与期及びベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で Compound Symmetry の共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
b) 本剤 5 µg 群とプラセボ群、本剤 2.5 µg 群とプラセボ群、本剤 1.25 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

有害事象は、本剤 1.25 µg 群 9.6%（14/146 例）、本剤 2.5 µg 群 13.6%（20/147 例）、本剤 5 µg 群 15.8%（23/146 例）、プラセボ群 14.6%（21/144 例）に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 µg 群 1.4%（2/146 例）、アルコール乱用/パニック発作、鼠径ヘルニア各 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。

中止に至った有害事象は、本剤 5 µg 群 0.7%（1/146 例、アルコール乱用/パニック発作）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤 1.25 µg 群 1.4%（2/146 例）、本剤 5 µg 群 2.1%（3/146 例）、プラセボ群 1.4%（2/144 例）に認められた。

表9 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 1.25 µg 群 (146 例)	本剤 2.5 µg 群 (147 例)	本剤 5 µg 群 (146 例)	プラセボ群 (144 例)
頭痛	2 (1.4)	4 (2.7)	1 (0.7)	0
鼻咽頭炎	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.4)	2 (1.4)
喘息	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	5 (3.5)
呼吸困難	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)

例数 (%)

申請者は、重症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（205.341 試験）において、各投与群の安全性プロファイルは類似していたが、本剤 10 µg 群において、全身性抗コリン作用と関連する口内乾燥の有害事象の発現率が本剤 5 µg 群及びプラセボ群と比較して高い

傾向が認められた（本剤 5 µg 群 1.9%＜2/104 例＞、本剤 10 µg 群 6.8%＜7/103 例＞、プラセボ群 1.0%＜1/103 例＞）こと、本試験において本剤 5 µg 群でも十分な気管支拡張効果が得られたことを踏まえて、重症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.416 及び 205.417 試験）における本剤の用量を 5 µg と設定したこと、また、海外第Ⅱ相試験ではより低用量での長期投与時の有効性評価を実施していなかったことから、中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.418 及び 205.419 試験）においては本剤 2.5 µg 群及び 5 µg 群を設定した旨を説明している。

（3）国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5：205.416 試験＜2008 年 10 月～2011 年 7 月＞）

高用量ICS⁷及びLABAによる治療下で症状が持続する重症持続型喘息患者⁸（目標症例数 400例⁹＜各群200例＞）を対象に、高用量ICS及びLABAによる維持療法に、本剤を追加したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、オーストラリア、カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア、セルビア、南アフリカ、トルコ、ウクライナ、英国、米国の14ヵ国で実施された。

用法・用量は、本剤5 µg又はプラセボを1日1回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は48週間と設定された。

ランダム化された459例のうち、治験薬が投与された459例（本剤5 µg群237例、プラセボ群222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。中止例は、本剤5 µg群11.0%（26/237例）、プラセボ群9.0%（20/222例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（本剤5 µg群2.5%＜6/237例＞、プラセボ群2.7%＜6/222例＞）等であった。

FASにおける日本人部分集団は 27 例（本剤 5 µg 群 13 例、プラセボ群 14 例）であった。日本人部分集団における中止例は、本剤 5 µg 群 15.4%（2/13 例）、プラセボ群 7.1%（1/14 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（本剤 5 µg 群 7.7%＜1/13 例＞、プラセボ群 7.1%＜1/14 例＞）等であった。

⁷ ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000 µg/日以上、ブデソニド 800 µg/日以上、シクレソニド 320 µg/日以上、Flunisolide 2000 µg/日以上、フルチカゾン 500 µg/日以上、モメタゾンフランカルボン酸エステル 800 µg/日以上、又はトリアムシノロンアセトニド 2000 µg/日以上。

⁸ ①登録時の喘息歴が 5 年以上、②喘息の確定診断時に 40 歳未満、③非喫煙者又は組み入れ 1 年以上前から禁煙している元喫煙者、④スクリーニング時（Visit 1）の気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 80%以下かつ FEV₁/FVC が 70%以下、⑤過去 1 年以内に 1 回以上の喘息増悪が発現、⑥スクリーニング時（Visit 1）前の 4 週間以上安定した高用量 ICS 及び LABA の治療下においても、スクリーニング時（Visit 1）及びランダム化時（Visit 2）の ACQ スコアが 1.5 以上の 18 ～75 歳の喘息患者。

⁹ 中間解析結果より、目標症例数は 300 例から 400 例に変更された。

有効性の同時主要評価項目として、①投与 24 週後のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が設定され、さらに、本試験と同一の治験実施計画書で実施された 205.417 試験との併合データにおける同時主要評価項目として、③48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪¹⁰までの期間が設定された（③の結果は「(5) 205.416 及び 205.417 試験の併合解析」の項参照）。

有効性の同時主要評価項目である①投与 24 週後のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量は表 10、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表 11 のとおりであり、本剤 5 µg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 5 µg の優越性が検証された。

表 10 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.596 ± 0.546 (237)	1.558 ± 0.537 (222)
投与 24 週後	2.048 ± 0.663 (217)	1.899 ± 0.670 (211)
変化量	0.444 ± 0.426 (217)	0.351 ± 0.372 (211)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a) b)}	0.086 [0.020, 0.152] p=0.0110	

平均値±標準偏差（例数）

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 投与 24 週後のピーク FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、投与 24 週後のトラフ FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間における本剤 5 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

表 11 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.596 ± 0.546 (237)	1.558 ± 0.537 (222)
投与 24 週後	1.793 ± 0.599 (217)	1.656 ± 0.613 (211)
変化量	0.189 ± 0.366 (217)	0.107 ± 0.333 (211)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a) b)}	0.088 [0.027, 0.149] p=0.0050	

平均値±標準偏差（例数）

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 同表 10 注釈 b)

日本人部分集団における①投与 24 週後のピーク FEV₁、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表 12 及び表 13 のとおりであった。

¹⁰ 3 日間以上の全身性（経口薬を含む）ステロイド薬投与を要する、又は、全身性ステロイド薬による治療を実施中若しくは過去に実施していた場合は以前の 1 日量の 2 倍以上の全身性ステロイド薬を 3 日間以上要する喘息増悪と定義された。

表 12 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.454 ± 0.611 (14)	1.204 ± 0.371 (13)
投与 24 週後	1.830 ± 0.558 (11)	1.478 ± 0.394 (13)
変化量	0.305 ± 0.330 (11)	0.296 ± 0.361 (13)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.137 [-0.110, 0.383]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

表 13 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.454 ± 0.611 (14)	1.204 ± 0.371 (13)
投与 24 週後	1.573 ± 0.467 (11)	1.341 ± 0.372 (13)
変化量	0.048 ± 0.309 (11)	0.158 ± 0.335 (13)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.032 [-0.184, 0.248]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、本剤 5 µg 群 70.5% (167/237 例)、プラセボ群 76.6% (170/222 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 µg 群 7.6% (18/237 例)、プラセボ群 6.8% (15/222 例) に認められ、主な事象は喘息 (本剤 5 µg 群 3.8% < 9/237 例 >、プラセボ群 4.5% < 10/222 例 >) 等であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤 5 µg 群 2.5% (6/237 例、喘息 2 例、脳血管発作、気管支拡張症、関節炎、紅斑各 1 例)、プラセボ群 2.7% (6/222 例、喘息 3 例、尿失禁、頭痛、咽喉刺激感各 1 例) に認められ、このうち本剤 5 µg 群 1 例 (紅斑)、プラセボ群 2 例 (尿失禁、喘息各 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 5 µg 群 5.5% (13/237 例)、プラセボ群 4.1% (9/222 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 5 µg 群 (237 例)	プラセボ群 (222 例)
喘息	91 (38.4)	109 (49.1)
最大呼気流量減少	49 (20.7)	58 (26.1)
鼻咽頭炎	19 (8.0)	20 (9.0)
上気道感染	13 (5.5)	6 (2.7)
頭痛	12 (5.1)	13 (5.9)
気管支炎	12 (5.1)	10 (4.5)
インフルエンザ	10 (4.2)	4 (1.8)
肺炎	7 (3.0)	1 (0.5)
咳嗽	6 (2.5)	5 (2.3)
関節痛	6 (2.5)	2 (0.9)
気道感染	5 (2.1)	5 (2.3)
発声障害	5 (2.1)	4 (1.8)
口腔カンジダ症	5 (2.1)	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	5 (2.1)	1 (0.5)
副鼻腔炎	3 (1.3)	10 (4.5)
背部痛	3 (1.3)	7 (3.2)
口腔咽頭痛	3 (1.3)	5 (2.3)
胸痛	3 (1.3)	5 (2.3)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 5 µg 群 92.3% (12/13 例)、プラセボ群 92.9% (13/14 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.1% (1/14 例、蜂巣炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤 5 µg 群 7.7% (1/13 例、紅斑)、プラセボ群 7.1% (1/14 例、咽喉刺激感) に認められ、このうち本剤 5 µg 群 1 例（紅斑）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 5 µg 群 23.1% (3/13 例)、プラセボ群 7.1% (1/14 例) に認められた。

表 15 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤 5 µg 群 (13 例)	プラセボ群 (14 例)
喘息	6 (46.2)	9 (64.3)
最大呼気流量減少	3 (23.1)	7 (50.0)
アレルギー性鼻炎	3 (23.1)	2 (14.3)
鼻咽頭炎	2 (15.4)	4 (28.6)
気管支炎	2 (15.4)	1 (7.1)
肺炎	2 (15.4)	0
口腔咽頭痛	0	2 (14.3)
下痢	0	2 (14.3)
悪心	0	2 (14.3)
引っかき傷	0	2 (14.3)
糖尿病	0	2 (14.3)
疲労	0	2 (14.3)

例数 (%)

(4) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6 : 205.417 試験<2008 年 月～2011 年 7 月>)

高用量ICS⁷及びLABAによる治療下で症状が持続する重症持続型喘息患者⁸ (目標症例数 400例⁹<各群200例>)を対象に、高用量ICS及びLABAによる維持療法に、本剤を追加したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、オーストラリア、カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ロシア、セルビア、南アフリカ、トルコ、ウクライナ、英国、米国の15ヵ国で実施された。

用法・用量は、本剤5 µg又はプラセボを1日1回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は48週間と設定された。

ランダム化された453例のうち、治験薬を投与された453例 (本剤5 µg群219例、プラセボ群234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。中止例は、本剤5 µg群9.6% (21/219例)、プラセボ群13.2% (31/234例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (本剤5 µg群3.2%<7/219例>、プラセボ群5.1%<12/234例>) 等であった。

FAS における日本人は 38 例 (本剤 5 µg 群 23 例、プラセボ群 15 例) であった。日本人部分集団における中止例は、プラセボ群 13.3% (2/15 例) に認められ、中止理由は、有害事象 (プラセボ群 13.3%<2/15 例>) であった。

有効性の同時主要評価項目として、①投与 24 週後のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が設定され、さらに、本試験と同一の治験実施計画書で実施された 205.416 試験との併合データにおいて、③48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪¹⁰ までの期間が設定された (③の結果は「(5) 205.416 及び 205.417 試験の併合解析」の項参照)。

有効性の同時主要評価項目である①投与 24 週後のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量は表 16、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表 17 のとおりであり、本剤 5 µg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 5 µg の優越性が検証された。

表 16 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.659 ± 0.569 (219)	1.598 ± 0.506 (234)
投与 24 週後	2.043 ± 0.681 (205)	1.831 ± 0.615 (218)
変化量	0.388 ± 0.388 (205)	0.248 ± 0.363 (218)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a) b)}	0.154 [0.091, 0.217] p<0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 投与 24 週後のピーク FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、投与 24 週後のトラフ FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間における本剤 5 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

表 17 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.659 ± 0.569 (219)	1.598 ± 0.506 (234)
投与 24 週後	1.802 ± 0.624 (204)	1.631 ± 0.544 (218)
変化量	0.143 ± 0.355 (204)	0.048 ± 0.308 (218)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a) b)}	0.111 [0.053, 0.169] p=0.0002	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 同表 16 注釈 b)

日本人部分集団における①投与 24 週後のピーク FEV₁、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.398 ± 0.594 (23)	1.127 ± 0.335 (15)
投与 24 週後	1.733 ± 0.562 (23)	1.339 ± 0.525 (15)
変化量	0.335 ± 0.304 (23)	0.211 ± 0.302 (15)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.148 [-0.058, 0.353]	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

表 19 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.398 ± 0.594 (23)	1.127 ± 0.335 (15)
投与 24 週後	1.560 ± 0.579 (23)	1.167 ± 0.480 (15)
変化量	0.162 ± 0.278 (23)	0.039 ± 0.289 (15)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.151 [-0.053, 0.355]	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、本剤 5 µg 群 76.7% (168/219 例)、プラセボ群 83.8% (196/234 例) に認められ、主な事象は表 20 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 µg 群 8.7% (19/219 例)、プラセボ群 10.7% (25/234 例) に認められ、主な事象は喘息 (本剤 5 µg 群 3.7% < 8/219 例>、プラセボ群 4.7% < 11/234 例>) 等であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤 5 µg 群 0.9% (2/219 例、発声障害/筋痙縮、喘息各 1 例)、プラセボ群 3.4% (8/234 例、喘息 4 例、頭痛、骨の悪性新生物、気管支痙攣、交通事故各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群 2 例 (喘息、気管支痙攣各 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 5 µg 群 5.9% (13/219 例)、プラセボ群 5.1% (12/234 例) に認められた。

表 20 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 5 µg 群 (219 例)	プラセボ群 (234 例)
喘息	91 (41.6)	123 (52.6)
最大呼気流量減少	44 (20.1)	64 (27.4)
鼻咽頭炎	32 (14.6)	36 (15.4)
頭痛	17 (7.8)	20 (8.5)
副鼻腔炎	13 (5.9)	12 (5.1)
気管支炎	13 (5.9)	10 (4.3)
インフルエンザ	10 (4.6)	10 (4.3)
アレルギー性鼻炎	10 (4.6)	1 (0.4)
精神障害	8 (3.7)	16 (6.8)
上気道感染	8 (3.7)	10 (4.3)
背部痛	8 (3.7)	5 (2.1)
咳嗽	7 (3.2)	8 (3.4)
口腔咽頭痛	6 (2.7)	6 (2.6)
肺炎	5 (2.3)	6 (2.6)
筋痙縮	5 (2.3)	4 (1.7)
発声障害	5 (2.3)	4 (1.7)
鼻炎	5 (2.3)	2 (0.9)
挫傷	5 (2.3)	2 (0.9)
高血圧	4 (1.8)	8 (3.4)
関節痛	4 (1.8)	7 (3.0)
下痢	4 (1.8)	6 (2.6)
呼吸困難	3 (1.4)	8 (3.4)
不眠症	2 (0.9)	9 (3.8)
気道感染	2 (0.9)	6 (2.6)
中耳炎	2 (0.9)	5 (2.1)
歯痛	1 (0.5)	5 (2.1)
尿路感染	0	5 (2.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 5 µg 群 95.7% (22/23 例)、プラセボ群 93.3% (14/15 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 µg 群 4.3% (1/23 例、結腸ポリープ)、プラセボ群 6.7% (1/15 例、喘息) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 13.3% (2/15 例、交通事故、喘息各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤 5 µg 群 8.7% (2/23 例) に認められた。

表 21 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤 5 μ g 群 (23 例)	プラセボ群 (15 例)
喘息	12 (52.2)	10 (66.7)
鼻咽頭炎	9 (39.1)	10 (66.7)
最大呼気流量減少	5 (21.7)	6 (40.0)
気管支炎	3 (13.0)	2 (13.3)
挫傷	3 (13.0)	1 (6.7)
発声障害	2 (8.7)	2 (13.3)
湿疹	2 (8.7)	2 (13.3)
インフルエンザ	2 (8.7)	1 (6.7)
上気道の炎症	2 (8.7)	1 (6.7)
膀胱炎	2 (8.7)	0
口内乾燥	2 (8.7)	0
胃食道逆流性疾患	2 (8.7)	0
下痢	0	2 (13.3)

例数 (%)

(5) 205.416 及び 205.417 試験の併合解析 (5.3.5.1-7)

205.416 及び 205.417 試験の併合データにおいて、48 週間の投与期間中に発現した最初の重度の喘息増悪¹¹までの期間が有効性の同時主要評価項目として設定された。本試験では、独立データモニタリング委員会により、205.416 及び 205.417 試験の非盲検下の症例数再設定を目的とした中間解析が計画及び実施され、各試験の症例数が 300 例から約 400 例に変更された。

48 週間の投与期間中に発現した最初の重度の喘息増悪までの期間は、図 1 及び表 22 のとおりであり、本剤 5 μ g 群とプラセボ群の対比較において、非盲検下の症例数再設定を考慮した調整解析により統計学的に有意な差が認められ、本剤 5 μ g のプラセボに対する優越性が検証された。

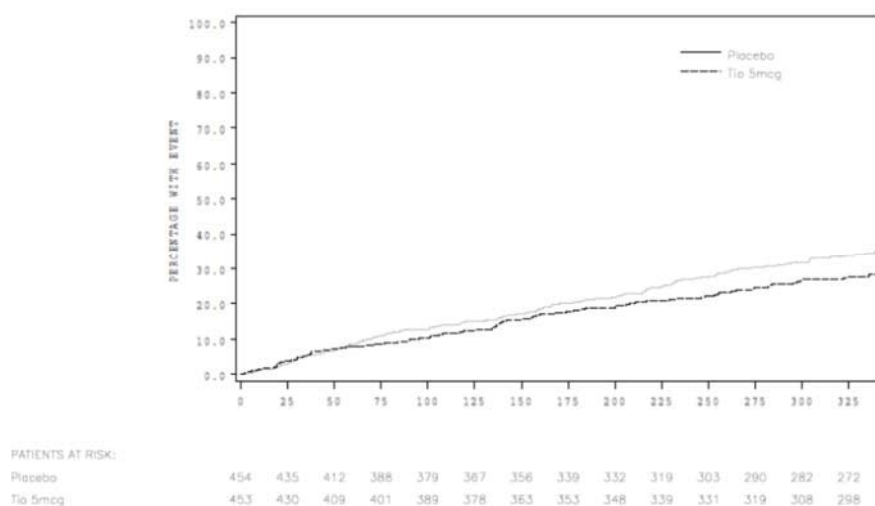


図1 最初の重度の喘息増悪までの期間のKaplan-Meier曲線 (FAS)

¹¹ ①3 日間以上の全身性（経口薬を含む）ステロイド薬投与、②全身性ステロイド薬による治療を実施中若しくは過去に実施していた場合は以前の 1 日量の 2 倍以上の全身性ステロイド薬を 3 日間以上投与のいずれかに該当する喘息増悪と定義された。

表 22 最初の重度の喘息増悪までの期間 (FAS)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
増悪割合	26.9 (122/453)	32.8 (149/454)
未調整ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.79 [0.62, 1.00]	
未調整 p 値 ^{a)}	p=0.0535	
調整済みハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.77 [0.60, 0.98]	
調整済み p 値 ^{c)}	p=0.0343	

% (例数)

a) 投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

b) 平均不偏推定量

c) Cui, Hung and Wang (1999)の重み付き Z 統計量に基づく方法 (主要解析)、多重性については同表 10、16 注釈 b)

日本人部分集団における 48 週間の投与期間中に発現した最初の重度の喘息増悪までの期間は、図 2 及び表 23 のとおりであった。申請者は、重度の喘息増悪を発現したイベント例数が少なかったことから、最初の重度の喘息増悪までの期間について全体集団と日本人部分集団との結果の一貫性は示されなかったものの、重度の喘息増悪より発現例数が多く認められた副次評価項目の喘息増悪¹²⁾については、表 24 のとおり、全体集団と日本人部分集団で同様の傾向が認められたことを説明している。

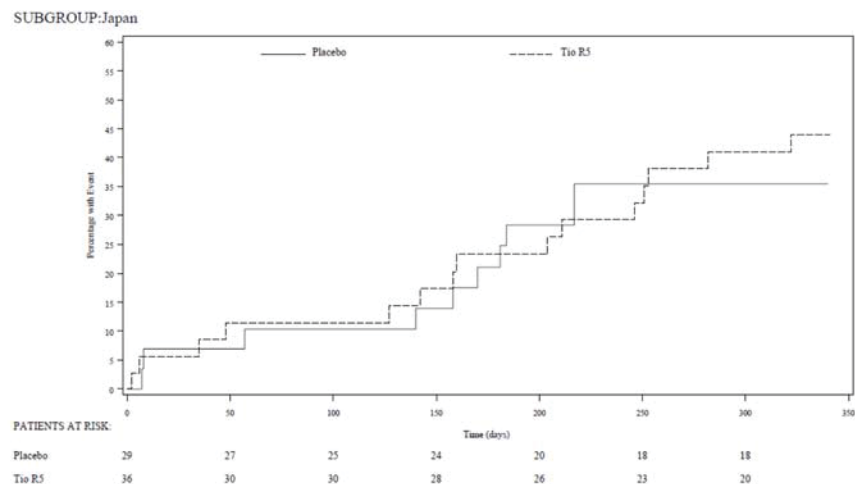


図2 最初の重度の喘息増悪までの期間のKaplan-Meier曲線 (日本人部分集団)

表 23 最初の重度の喘息増悪までの期間 (日本人部分集団)

	本剤 5 µg 群	プラセボ群
増悪割合	41.7 (15/36)	34.5 (10/29)
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.25 [0.56, 2.79]	

% (例数)

a) 投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

¹²⁾ ①喘息症状 (息切れ、咳嗽、喘鳴、胸部絞扼感、又はこれらの組み合わせ) の進行性の増大、②呼吸窮迫症候群については、通常の喘息症状の範囲を超えて連続 2 日以上持続、③朝のピークフロー (PEFam) の最良値が PEFam の平均値から 2 日連続で 30%以上低下、のいずれかが認められた場合と定義された。

表 24 最初の喘息増悪までの期間 (FAS 及び日本人部分集団)

	FAS		日本人部分集団	
	本剤 5 µg 群	プラセボ群	本剤 5 µg 群	プラセボ群
増悪割合	49.9 (226/453)	63.2 (287/454)	52.8 (19/36)	75.9 (22/29)
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.69 [0.58, 0.82]		0.52 [0.28, 0.97]	

% (例数)

a) 投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

(6) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-8 : 205.418 試験<2010 年 月~2012 年 11 月>)

中用量ICS¹³による治療下で症状が持続する中等症持続型喘息患者¹⁴(目標症例数1000例<各群250例>)を対象に、中用量ICSによる維持療法に、本剤を追加したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びサルメテロールを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、ラトビア、ポーランド、ロシア、ブラジル、中国、グアテマラ、インド、メキシコ、ペルー、米国の11カ国で実施された。

用法・用量は、本剤2.5 µg、本剤5 µg若しくはプラセボを1日1回夕に、又はサルメテロール50 µgを1日2回朝夕に吸入投与することと設定され、投与期間は24週間と設定された。なお、LABAを併用している場合はウォッシュアウトすることと設定された。

ランダム化された1071例のうち、治験薬が投与された1070例(本剤2.5 µg群262例、本剤5 µg群264例、サルメテロール群275例、プラセボ群269例)が安全性解析対象集団とされ、このうち有効性評価が1回以上実施された1056例(本剤2.5 µg群259例、本剤5 µg群261例、サルメテロール群271例、プラセボ群265例)がFAS及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤2.5 µg群5.0% (13/262例)、本剤5 µg群8.7% (23/264例)、サルメテロール群5.5% (15/275例)、プラセボ群7.8% (21/269例)に認められ、主な中止理由は、有害事象(本剤2.5 µg群1.5% <4/262例>、本剤5 µg群3.0% <8/264例>、サルメテロール群1.1% <3/275例>、プラセボ群3.0% <8/269例>)等であった。

FASにおける日本人部分集団は122例(本剤2.5 µg群28例、本剤5 µg群33例、サルメテロール群32例、プラセボ群29例)であった。日本人部分集団における中止例は、本剤2.5 µg群3.6% (1/28例)、本剤5 µg群3.0% (1/33例)、サルメテロール群12.5% (4/32例)、プラセボ群3.4% (1/29例)に認められ、主な中止理由は、同意撤回(本剤5 µg群3.0% <1/33例>、サルメテロール群3.1% <1/32例>)等であった。

有効性の同時主要評価項目として、①投与24週後のピークFEV₁のベースラインからの変化量、②投与24週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量が設定され、さらに、本試

¹³ バクロメタゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日以上 1000 µg/日以下、ブデソニド 400 µg/日以上 800 µg/日以下、シクレソニド 160 µg/日以上 320 µg/日以下、Flunisolide 1000 µg/日以上 2000 µg/日以下、フルチカゾン 250 µg/日以上 500 µg/日以下、モメタゾンフランカルボン酸エステル 400 µg/日以上 800 µg/日以下、又はトリアムシノロンアセトニド 1000 µg/日以上 2000 µg/日以下。

¹⁴ ①登録時の喘息歴が3ヵ月以上、②喘息の確定診断時に40歳未満、③非喫煙者又は組み入れ1年以上前から禁煙している元喫煙者、④スクリーニング時(Visit 1)の気道可逆性試験(サルブタモール 400 µg投与15~30分後)でFEV₁が12%以上又は200 mL以上の増加、⑤スクリーニング時(Visit 1)の気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の60%以上90%以下、⑥スクリーニング時(Visit 1)前の4週間以上安定した中用量ICS(LABAとの併用可)の治療下においても、スクリーニング時(Visit 1)及びランダム化時(Visit 2)のACQスコアが1.5以上の18~75歳の喘息患者。

験と同一の治験実施計画書で実施された205.419試験との併合データにおける同時主要評価項目として、③投与24週後の喘息管理質問票（ACQ）¹⁵レスポnderの割合¹⁶が設定された（③の結果は「(8) 205.418及び205.419試験の併合解析」の項参照）。

有効性の同時主要評価項目である①投与24週後のピークFEV₁のベースラインからの変化量は表25、②投与24週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は表26のとおりであり、本剤5 µg群とプラセボ群、本剤2.5 µg群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤5 µg及び本剤2.5 µgの優越性が検証された。

表 25 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.247 ± 0.651 (262)	2.154 ± 0.610 (264)	2.305 ± 0.648 (275)	2.251 ± 0.650 (269)
投与 24 週後	2.527 ± 0.744 (247)	2.411 ± 0.749 (242)	2.564 ± 0.728 (259)	2.313 ± 0.739 (250)
変化量	0.291 ± 0.350 (247)	0.261 ± 0.379 (241)	0.269 ± 0.326 (259)	0.062 ± 0.345 (250)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a) b)}	0.236 [0.181, 0.291] p<0.0001	0.198 [0.142, 0.253] p<0.0001	0.213 [0.158, 0.267]	

平均値±標準偏差（例数）

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 投与 24 週後のピーク FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、トラフ FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、ACQ レスポnderの割合における本剤 5 µg 群とプラセボ群、ピーク FEV₁ における本剤 2.5 µg 群とプラセボ群、トラフ FEV₁ における本剤 2.5 µg 群とプラセボ群、ACQ レスポnderの割合における本剤 2.5 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

表 26 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.247 ± 0.651 (262)	2.154 ± 0.610 (264)	2.305 ± 0.648 (275)	2.251 ± 0.650 (269)
投与 24 週後	2.384 ± 0.743 (247)	2.281 ± 0.732 (242)	2.381 ± 0.717 (259)	2.215 ± 0.718 (250)
変化量	0.148 ± 0.375 (247)	0.130 ± 0.370 (241)	0.085 ± 0.333 (259)	-0.035 ± 0.339 (250)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a) b)}	0.185 [0.126, 0.244] p<0.0001	0.152 [0.092, 0.211] p<0.0001	0.123 [0.064, 0.181]	

平均値±標準偏差（例数）

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 同表 25 注釈 b)

日本人部分集団における①投与 24 週後のピーク FEV₁、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表 27 及び表 28 のとおりであった。

¹⁵ 7 項目の質問で構成され、6 項目は患者が前週の状態を思い出して回答する喘息コントロール（息切れ、喘息による夜間覚醒、覚醒時の喘息症状、活動制限、喘鳴及び短時間作用性 β₂ 刺激薬（SABA）の使用頻度）についての質問であり、1 項目は実施医療機関のスタッフが当該来院日に記入する気管支拡張薬投与前 FEV₁ の予測値の割合に関する質問である。7 項目はいずれも 7 点評価尺度（0 点：支障なし～6 点：最大の支障）で評価し、スコアは各質問に対する回答の平均値で算出する。

¹⁶ ACQ スコアが 0.5 ポイント以上減少した症例の割合（レスポnder／（レスポnder＋非レスポnder））。

表 27 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.579 ± 0.573 (28)	2.217 ± 0.562 (33)	2.358 ± 0.611 (32)	2.290 ± 0.547 (29)
投与 24 週後	2.892 ± 0.524 (27)	2.546 ± 0.696 (32)	2.681 ± 0.695 (28)	2.291 ± 0.542 (28)
変化量	0.352 ± 0.291 (27)	0.342 ± 0.346 (32)	0.310 ± 0.301 (28)	-0.016 ± 0.168 (28)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.376 [0.230, 0.522]	0.343 [0.204, 0.481]	0.322 [0.180, 0.463]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

表 28 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.579 ± 0.573 (28)	2.217 ± 0.562 (33)	2.358 ± 0.611 (32)	2.290 ± 0.547 (29)
投与 24 週後	2.809 ± 0.492 (27)	2.436 ± 0.672 (32)	2.572 ± 0.650 (28)	2.243 ± 0.537 (28)
変化量	0.270 ± 0.327 (27)	0.232 ± 0.340 (32)	0.201 ± 0.289 (28)	-0.064 ± 0.200 (28)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.347 [0.193, 0.500]	0.273 [0.127, 0.419]	0.260 [0.112, 0.409]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、本剤 2.5 µg 群 53.1% (139/262 例)、本剤 5 µg 群 56.1% (148/264 例)、サルメテロール群 52.4% (144/275 例)、プラセボ群 59.5% (160/269 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2.5 µg 群 1.9% (5/262 例、心房細動、肺炎、胃腸炎、心筋梗塞/喀血、高血圧各 1 例)、本剤 5 µg 群 1.5% (4/264 例、胆石症、子宮頸部上皮異形成、唾液腺の良性新生物、人工流産各 1 例)、サルメテロール群 2.5% (7/275 例、肺塞栓症、深部静脈血栓症、喘息、完全自然流産、胃腸炎/尿路感染、脳血管発作/頭蓋内血腫、腎盂腎炎各 1 例)、プラセボ群 3.7% (10/269 例、喘息、胃腸管腺腫/脱水/脳血管発作/十二指腸閉塞/処置後胆汁漏出、変形性関節症、硝子体出血、急性心筋梗塞/冠動脈疾患、扁桃周囲膿瘍、チクングニヤウイルス感染、脳血管発作、自然流産、虫垂炎各 1 例) に認められ、このうちサルメテロール群 1 例 (尿路感染) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5 µg 群 1.5% (4/262 例、期外収縮、心房細動、胃食道逆流性疾患、心筋梗塞/喀血各 1 例)、本剤 5 µg 群 2.7% (7/264 例、副鼻腔炎/喘息、心電図 ST 部分下降、喘息、霧視/非心臓性胸痛、発声障害、蕁麻疹、喘息/咽喉乾燥/咽頭感覚鈍麻各 1 例)、サルメテロール群 1.1% (3/275 例、発疹、喘息、ヘルニア各 1 例)、プラセボ群 3.0% (8/269 例、喘息 4 例、胃腸管腺腫、急性心筋梗塞/冠動脈疾患、心室性期外収縮、自然流産各 1 例) に認められ、このうち本剤 5 µg 群 2 例 (蕁麻疹、喘息/咽喉乾燥/咽頭感覚鈍麻各 1 例)、プラセボ群 2 例 (喘息、心室性期外収縮各 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 2.5 µg 群 4.6% (12/262 例)、本剤 5 µg 群 3.8% (10/264 例)、サルメテロール群 2.9% (8/275 例)、プラセボ群 4.1% (11/269 例) に認められた。

表 29 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 2.5 µg 群 (262 例)	本剤 5 µg 群 (264 例)	サルメテロール群 (275 例)	プラセボ群 (269 例)
喘息	36 (13.7)	60 (22.7)	52 (18.9)	59 (21.9)
最大呼気流量減少	28 (10.7)	34 (12.9)	29 (10.5)	51 (19.0)
鼻咽頭炎	18 (6.9)	22 (8.3)	16 (5.8)	22 (8.2)
上気道感染	16 (6.1)	7 (2.7)	25 (9.1)	19 (7.1)
副鼻腔炎	7 (2.7)	5 (1.9)	7 (2.5)	4 (1.5)
頭痛	7 (2.7)	3 (1.1)	0	5 (1.9)
高血圧	6 (2.3)	2 (0.8)	2 (0.7)	3 (1.1)
気管支炎	4 (1.5)	7 (2.7)	5 (1.8)	3 (1.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 2.5 µg 群 57.1% (16/28 例)、本剤 5 µg 群 72.7% (24/33 例)、サルメテロール群 56.3% (18/32 例)、プラセボ群 62.1% (18/29 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2.5 µg 群 3.6% (1/28 例、肺炎)、本剤 5 µg 群 3.0% (1/33 例、唾液腺の良性新生物)、サルメテロール群 3.1% (1/32 例、完全自然流産)、プラセボ群 3.4% (1/29 例、扁桃周囲膿瘍) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.4% (1/29 例、心室性期外収縮) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤 2.5 µg 群 14.3% (4/28 例)、本剤 5 µg 群 6.1% (2/33 例)、サルメテロール群 12.5% (4/32 例)、プラセボ群 10.3% (3/29 例) に認められた。

表 30 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤 2.5 µg 群 (28 例)	本剤 5 µg 群 (33 例)	サルメテロール群 (32 例)	プラセボ群 (29 例)
鼻咽頭炎	4 (14.3)	15 (45.5)	5 (15.6)	8 (27.6)
喘息	3 (10.7)	8 (24.2)	6 (18.8)	7 (24.1)
最大呼気流量減少	1 (3.6)	5 (15.2)	3 (9.4)	3 (10.3)
気管支炎	2 (7.1)	4 (12.1)	2 (6.3)	2 (6.9)
頭痛	0	1 (3.0)	0	2 (6.9)
発声障害	2 (7.1)	0	0	1 (3.4)
背部痛	0	2 (6.1)	1 (3.1)	0
浮動性めまい	0	2 (6.1)	0	0

例数 (%)

(7) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-9：205.419 試験＜2010 年 8 月～2012 年 11 月＞）

中用量ICS¹³による治療下で症状が持続する中等症持続型喘息患者¹⁴（目標症例数1000例＜各群250例＞）を対象に、中用量ICSによる維持療法に、本剤を追加したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びサルメテロールを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、ポーランド、ルーマニア、ブラジル、中国、コロンビア、ドイツ、インド、メキシコ、ペルー、米国の11ヵ国で実施された。

用法・用量は、本剤2.5 µg、本剤5 µg若しくはプラセボを1日1回夕に、又はサルメテロール50 µgを1日2回朝夕に吸入投与することと設定され、投与期間は24週間と設定された。なお、LABAを併用している場合はウォッシュアウトすることと設定された。

ランダム化された1032例のうち、治験薬が投与された1030例（本剤2.5 µg群257例、本剤5 µg群253例、サルメテロール群266例、プラセボ群254例）が安全性解析対象集団とされ、このうち1回以上の有効性評価がなされた1025例（本剤2.5 µg群256例、本剤5 µg群252例、サルメテロール群264例、プラセボ群253例）がFAS及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤2.5 µg群4.7%（12/257例）、本剤5 µg群5.1%（13/253例）、サルメテロール群6.4%（17/266例）、プラセボ群5.5%（14/254例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（本剤2.5 µg群0.8%＜2/257例＞、本剤5 µg群0.8%＜2/253例＞、サルメテロール群2.6%＜7/266例＞、プラセボ群2.0%＜5/254例＞）等であった。

FASにおける日本人部分集団は118例（本剤2.5 µg群30例、本剤5 µg群29例、サルメテロール群30例、プラセボ群29例）であった。日本人部分集団における中止例は、本剤2.5 µg群6.7%（2/30例）、本剤5 µg群6.9%（2/29例）、サルメテロール群3.3%（1/30例）、プラセボ群3.4%（1/29例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（サルメテロール群3.3%＜1/30例＞）、プロトコール不遵守（本剤2.5 µg群3.3%＜1/30例＞）等であった。

有効性の同時主要評価項目として、①投与24週後のピークFEV₁のベースラインからの変化量、②投与24週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量が設定され、さらに、本試験と同一の治験実施計画書で実施された205.418試験との併合データにおける同時主要評価項目として、③投与24週後のACQレスポnderの割合が設定された（③の結果は「(8) 205.418及び205.419試験の併合解析」の項参照）。

有効性の同時主要評価項目である①投与24週後のピークFEV₁のベースラインからの変化量は表31、②投与24週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は表32のとおりであり、本剤5 µg群とプラセボ群、本剤2.5 µg群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤5 µg及び本剤2.5 µgの優越性が検証された。

表 31 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.284 ± 0.651 (257)	2.257 ± 0.647 (253)	2.367 ± 0.665 (266)	2.268 ± 0.693 (254)
投与 24 週後	2.561 ± 0.750 (245)	2.488 ± 0.725 (240)	2.611 ± 0.760 (252)	2.330 ± 0.722 (243)
変化量	0.277 ± 0.322 (245)	0.239 ± 0.308 (240)	0.244 ± 0.344 (251)	0.063 ± 0.348 (242)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a)b)}	0.211 [0.159, 0.264] p<0.0001	0.169 [0.116, 0.222] p<0.0001	0.176 [0.124, 0.229]	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) 投与 24 週後のピーク FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、トラフ FEV₁ における本剤 5 µg 群とプラセボ群、ACQ レスポnderの割合における本剤 5 µg 群とプラセボ群、ピーク FEV₁ における本剤 2.5 µg 群とプラセボ群、トラフ FEV₁ における本剤 2.5 µg 群とプラセボ群、ACQ レスポnderの割合における本剤 2.5 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

表 32 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.284 ± 0.651 (257)	2.257 ± 0.647 (253)	2.367 ± 0.665 (266)	2.268 ± 0.693 (254)
投与 24 週後	2.440 ± 0.754 (245)	2.369 ± 0.707 (240)	2.452 ± 0.758 (252)	2.247 ± 0.720 (243)
変化量	0.156 ± 0.352 (245)	0.120 ± 0.301 (240)	0.088 ± 0.364 (251)	-0.019 ± 0.349 (242)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a) b)}	0.176 [0.120, 0.233] p<0.0001	0.133 [0.076, 0.190] p<0.0001	0.106 [0.050, 0.162]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) 同表 31 注釈 b)

日本人部分集団における①投与 24 週後のピーク FEV₁、②投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表 33 及び表 34 のとおりであった。

表 33 投与 24 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.444 ± 0.717 (30)	2.493 ± 0.741 (29)	2.813 ± 0.682 (30)	2.455 ± 0.700 (29)
投与 24 週後	2.708 ± 0.738 (28)	2.773 ± 0.884 (27)	3.058 ± 0.743 (29)	2.599 ± 0.710 (28)
変化量	0.255 ± 0.238 (28)	0.242 ± 0.353 (27)	0.259 ± 0.195 (29)	0.136 ± 0.332 (28)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.114 [-0.041, 0.269]	0.094 [-0.062, 0.250]	0.121 [-0.035, 0.278]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

表 34 投与 24 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
ベースライン	2.444 ± 0.717 (30)	2.493 ± 0.741 (29)	2.813 ± 0.682 (30)	2.455 ± 0.700 (29)
投与 24 週後	2.643 ± 0.743 (28)	2.680 ± 0.836 (27)	2.949 ± 0.669 (29)	2.534 ± 0.722 (28)
変化量	0.190 ± 0.249 (28)	0.149 ± 0.333 (27)	0.151 ± 0.192 (29)	0.071 ± 0.358 (28)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.111 [-0.052, 0.274]	0.062 [-0.102, 0.227]	0.085 [-0.079, 0.250]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、本剤 2.5 µg 群 63.4% (163/257 例)、本剤 5 µg 群 58.5% (148/253 例)、サルメテロール群 56.4% (150/266 例)、プラセボ群 58.7% (149/254 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2.5 µg 群 2.7% (7/257 例)、本剤 5 µg 群 2.8% (7/253 例)、サルメテロール群 1.5% (4/266 例)、プラセボ群 1.6% (4/254 例) に認められ、主な事象は喘息 (本剤 2.5 µg 群 0.8% < 2/257 例 >、本剤 5 µg 群 0.4% < 1/253 例 >、サルメテロール群 0.4% < 1/266 例 >、プラセボ群 0.8% < 2/254 例 >) 等であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5 µg 群 0.8% (2/257 例、喘息、口腔咽頭痛各 1 例)、本剤 5 µg 群 0.8% (2/253 例、大腸炎、薬物過敏症各 1 例)、サルメテロール群 2.6% (7/266 例、喘息 3 例、ウイルス性上気道感染、頻脈、好酸球性肺炎、そう痒症各 1 例)、プラセボ群 2.0% (5/254 例、喘息 3 例、振戦/呼吸困難、脳出血各 1 例) に認められ、このうち本剤 2.5 µg 群

1 例（喘息）、本剤 5 µg 群 1 例（薬物過敏症）、サルメテロール群 2 例（頻脈、そう痒症各 1 例）、プラセボ群 1 例（喘息）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 2.5 µg 群 9.3% (24/257 例)、本剤 5 µg 群 11.1% (28/253 例)、サルメテロール群 7.5% (20/266 例)、プラセボ群 6.7% (17/254 例) に認められた。

表 35 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 2.5 µg 群 (257 例)	本剤 5 µg 群 (253 例)	サルメテロール群 (266 例)	プラセボ群 (254 例)
喘息	46 (17.9)	51 (20.2)	53 (19.9)	56 (22.0)
鼻咽頭炎	31 (12.1)	19 (7.5)	25 (9.4)	26 (10.2)
最大呼気流量減少	21 (8.2)	25 (9.9)	18 (6.8)	28 (11.0)
上気道感染	11 (4.3)	12 (4.7)	16 (6.0)	22 (8.7)
頭痛	11 (4.3)	5 (2.0)	6 (2.3)	9 (3.5)
咽頭炎	6 (2.3)	8 (3.2)	5 (1.9)	2 (0.8)
副鼻腔炎	6 (2.3)	3 (1.2)	5 (1.9)	2 (0.8)
口腔咽頭痛	5 (1.9)	6 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.6)
咳嗽	4 (1.6)	6 (2.4)	3 (1.1)	2 (0.8)
口渇	2 (0.8)	6 (2.4)	4 (1.5)	2 (0.8)
発声障害	0	6 (2.4)	1 (0.4)	2 (0.8)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 2.5 µg 群 80.0% (24/30 例)、本剤 5 µg 群 62.1% (18/29 例)、サルメテロール群 60.0% (18/30 例)、プラセボ群 72.4% (21/29 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2.5 µg 群 3.3% (1/30 例、高血圧)、サルメテロール群 3.3% (1/30 例、好酸球性肺炎)、プラセボ群 3.4% (1/29 例、腎盂腎炎) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、サルメテロール群 3.3% (1/30 例、好酸球性肺炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤 2.5 µg 群 13.3% (4/30 例)、本剤 5 µg 群 13.8% (4/29 例)、サルメテロール群 3.3% (1/30 例)、プラセボ群 10.3% (3/29 例) に認められた。

表 36 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤 2.5 µg 群 (30 例)	本剤 5 µg 群 (29 例)	サルメテロール群 (30 例)	プラセボ群 (21 例)
鼻咽頭炎	11 (36.7)	3 (10.3)	7 (23.3)	8 (27.6)
喘息	7 (23.3)	7 (24.1)	3 (10.0)	4 (13.8)
最大呼気流量減少	3 (10.0)	2 (6.9)	3 (10.0)	1 (3.4)
咽頭炎	2 (6.7)	3 (10.3)	1 (3.3)	0
口腔咽頭痛	2 (6.7)	1 (3.4)	1 (3.3)	0
背部痛	2 (6.7)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
頭痛	2 (6.7)	0	0	1 (3.4)
腹部不快感	2 (6.7)	0	0	0
腸炎	2 (6.7)	0	0	0
胃炎	2 (6.7)	0	0	0
食欲減退	2 (6.7)	0	0	0
発声障害	0	4 (13.8)	0	1 (3.4)
上気道の炎症	0	2 (6.9)	0	3 (10.3)
そう痒症	0	2 (6.9)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (3.4)	2 (6.7)	1 (3.4)
インフルエンザ	0	0	0	3 (10.3)

例数 (%)

(8) 205.418 及び 205.419 試験の併合解析 (5.3.5.1-10)

205.418 及び 205.419 試験の併合データにおいて、投与 24 週後の ACQ レスポンダーの割合が有効性の同時主要評価項目として設定された。

投与 24 週後の ACQ レスポンダーの割合は表 37 のとおりであり、本剤 5 µg 群とプラセボ群、本剤 2.5 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、本剤 2.5 µg 及び本剤 5 µg のプラセボに対する優越性が検証された。日本人部分集団における投与 24 週間の ACQ レスポンダーの割合は、表 38 のとおりであった。

表 37 投与 24 週後の ACQ レスポンダーの割合 (FAS、NRI)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
レスポンダーの割合	64.5 (332/515)	64.3 (330/513)	66.5 (356/535)	57.7 (299/518)
プラセボ群とのオッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.33 [1.03, 1.72]	1.32 [1.02, 1.71]		
p 値 ^{a) b)}	p=0.0308	p=0.0348		
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	6.7 [0.7, 12.8]	6.6 [0.5, 12.7]		

% (例数)

a) Fisher の正確検定、多重性については同表 25、31 注釈 b)

表 38 投与 24 週後の ACQ レスポンダーの割合（日本人部分集団、NRI）

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群	プラセボ群
レスポンダーの割合	78.9 (45/57)	79.0 (49/62)	79.0 (49/62)	79.3 (46/58)
プラセボ群とのオッズ比 [95%信頼区間]	0.98 [0.36, 2.66]	0.98 [0.37, 2.61]		
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-0.4 [-18.1, 18.1]	-0.3 [-18.3, 17.5]		

% (例数)

(9) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-11 : 205.442 試験<2011 年 月～2012 年 4 月>)

低用量ICS¹⁷⁾による治療下で症状が持続する軽症持続型喘息患者¹⁸⁾ (目標症例数450例<各群150例>)を対象に、低用量ICSによる維持療法に、本剤を追加したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2.5 µg、5 µg又はプラセボを1日1回夕に吸入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。

ランダム化された465例のうち、治験薬を1回以上投与された464例 (本剤2.5 µg群154例、本剤5 µg群155例、プラセボ群155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。中止例は、本剤2.5 µg群3.2% (5/154例)、本剤5 µg群1.9% (3/155例)、プラセボ群0.6% (1/155例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (本剤2.5 µg群1.3%<2/154例>、本剤5 µg群0.6%<1/155例>)、同意撤回 (本剤2.5 µg群1.3%<2/154例>、プラセボ群0.6%<1/155例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与12週後のピークFEV₁のベースラインからの変化量は表39のとおりであり、本剤5 µg群とプラセボ群、本剤2.5 µg群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤5 µg及び本剤2.5 µgの優越性が検証された。

表 39 投与 12 週後のピーク FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2.401 ± 0.771 (154)	2.482 ± 0.677 (155)	2.376 ± 0.682 (155)
投与 12 週後	2.708 ± 0.884 (151)	2.755 ± 0.759 (152)	2.522 ± 0.754 (154)
変化量	0.300 ± 0.347 (151)	0.271 ± 0.380 (152)	0.141 ± 0.377 (154)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a) b)}	0.159 [0.088, 0.230] p<0.0001	0.128 [0.057, 0.199] p=0.0005	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で 1 次自己回帰共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 本剤 5 µg 群とプラセボ群、本剤 2.5 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

副次評価項目である投与12週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は表40のとおりであった。

¹⁷⁾ バクロメタゾンプロピオン酸エステル 200 µg/日以上 500 µg/日以下、ブデソニド 200 µg/日以上 400 µg/日以下、シクレソニド 80 µg/日以上 160 µg/日以下、Flunisolide 500 µg/日以上 1000 µg/日以下、フルチカゾン 100 µg/日以上 250 µg/日以下、モメタゾンフランカルボン酸エステル 200 µg/日以上 400 µg/日以下、又はトリアムシノロンアセトニド 400 µg/日以上 1000 µg/日以下。

¹⁸⁾ ①登録時の喘息歴が 3 ヶ月以上、②喘息の確定診断時に 40 歳未満、③非喫煙者又は組み入れ 1 年以上前から禁煙している元喫煙者、④スクリーニング時 (Visit 1) での気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 60%以上 90%以下、⑤スクリーニング時 (Visit 1) の気道可逆性試験 (サルブタモール 400 µg 投与 15～30 分後) で FEV₁ が 12%以上又は 200 mL 以上の増加、⑥スクリーニング時 (Visit 1) 前の 4 週間以上安定した低用量 ICS の治療下においても、スクリーニング時 (Visit 1) 及びランダム化時 (Visit 2) の ACQ スコアが 1.5 以上の 18～75 歳の喘息患者。

表 40 投与 12 週後のトラフ FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2.401 ± 0.771 (154)	2.482 ± 0.677 (155)	2.376 ± 0.682 (155)
投与 12 週後	2.547 ± 0.878 (151)	2.634 ± 0.751 (152)	2.407 ± 0.746 (154)
変化量	0.139 ± 0.342 (151)	0.150 ± 0.401 (152)	0.026 ± 0.340 (154)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.110 [0.038, 0.182]	0.122 [0.049, 0.194]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 同表 39 注釈 a)

有害事象は、本剤 2.5 µg 群 31.2% (48/154 例)、本剤 5 µg 群 32.3% (50/155 例)、プラセボ群 29.0% (45/155 例) に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 µg 群 0.6% (1/155 例、乳房の上皮内癌)、プラセボ群 0.6% (1/155 例、喘息) 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。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5 µg 群 1.3% (2/154 例、喘息 2 例)、本剤 5 µg 群 0.6% (1/155 例、乳房の上皮内癌) に認められ、このうち本剤 2.5 µg 群 1 例 (喘息) 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 2.5 µg 群 1.3% (2/154 例)、本剤 5 µg 群 1.3% (2/155 例)、プラセボ群 1.3% (2/155 例) に認められた。

表 41 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 2.5 µg 群 (154 例)	本剤 5 µg 群 (155 例)	プラセボ群 (155 例)
喘息	24 (15.6)	17 (11.0)	20 (12.9)
最大呼気流量減少	9 (5.8)	6 (3.9)	6 (3.9)
副鼻腔炎	4 (2.6)	3 (1.9)	1 (0.6)
上気道感染	2 (1.3)	7 (4.5)	7 (4.5)
鼻咽頭炎	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (3.2)
咽頭炎	1 (0.6)	5 (3.2)	3 (1.9)

例数 (%)

(10) 国内長期投与試験 (5.3.5.1-12 : 205.464 試験<2011 年 4 月～2013 年 4 月>)

中用量ICS¹⁹単独又はLABAとの併用による治療下で症状が持続する中等症～重症持続型喘息患者²⁰ (目標症例数280例<本剤2.5 µg群112例、本剤5 µg群112例、プラセボ群56例>) を対象に、中用量ICS単独又はLABAとの併用による維持療法に、本剤を追加したときの安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2.5 µg、本剤5 µg又はプラセボを1日1回夕に吸入投与することと設定され、投与期間は52週間と設定された。

¹⁹ バクロメタゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日以上 1000 µg/日以下、ブデソニド 400 µg/日以上 800 µg/日以下、シクレソニド 160 µg/日以上 320 µg/日以下、フルチカゾン 250 µg/日以上 500 µg/日以下、モメタゾンフランカルボン酸エステル 400 µg/日以上 800 µg/日以下。

²⁰ ①登録時の喘息歴が 3 ヶ月以上、②喘息の確定診断時に 40 歳未満、③非喫煙者又は組み入れ 1 年以上前から禁煙している元喫煙者、④スクリーニング時 (Visit 1) の気道可逆性試験 (サルブタモール 400 µg 投与 15～30 分後) で FEV₁ が 12%以上又は 200 mL 以上の増加、⑤スクリーニング時 (Visit 1) の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 60%以上 90%以下、⑥スクリーニング時 (Visit 1) 前の 4 週間以上安定した中用量 ICS (LABA との併用可) の治療下においても、スクリーニング時 (Visit 1) 及びランダム化時 (Visit 2) の ACQ スコアが 1.5 以上の 18～75 歳の喘息患者。

ランダム化された285例のうち、治験薬が投与された285例（本剤2.5 µg群114例、本剤5 µg群114例、プラセボ群57例）が安全性解析対象集団とされ、このうち有効性評価が1回以上実施された284例（本剤2.5 µg群114例、本剤5 µg群114例、プラセボ群56例）がFAS及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤2.5 µg群7.0%（8/114例）、本剤5 µg群7.0%（8/114例）、プラセボ群8.8%（5/57例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（本剤2.5 µg群0.9%＜1/114例＞、本剤5 µg群1.8%＜2/114例＞、プラセボ群1.8%＜1/57例＞）等であった。

有害事象は、本剤 2.5 µg 群 86.8%（99/114 例）、本剤 5 µg 群 88.6%（101/114 例）、プラセボ群 89.5%（51/57 例）に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2.5 µg 群 3.5%（4/114 例、蜂巣炎、インフルエンザ、口腔乳頭種、四肢痛各 1 例）、本剤 5 µg 群 3.5%（4/114 例、喘息、亜イレウス、椎間板突出、卵巣嚢胞各 1 例）、プラセボ群 15.8%（9/57 例、憩室炎、細菌性肺炎、食欲減退、意識消失、大動脈解離、深部静脈血栓症、喘息、嚢胞、腸間膜出血/肋骨骨折/胸骨骨折各 1 例）に認められたが、プラセボ群 1 例（喘息）を除き治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5 µg 群 0.9%（1/114 例、喘息）、本剤 5 µg 群 1.8%（2/114 例、気管支炎/喘息、第一度房室ブロック/期外収縮/動悸/上室性期外収縮/心室性期外収縮/高血圧各 1 例）、プラセボ群 1.8%（1/57 例、大動脈解離）に認められた。このうち本剤 5 µg 群 1 例（第一度房室ブロック/期外収縮/動悸/上室性期外収縮/心室性期外収縮/高血圧）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 2.5 µg 群 5.3%（6/114 例）、本剤 5 µg 群 8.8%（10/114 例）、プラセボ群 5.3%（3/57 例）に認められた。

表 42 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 2.5 µg 群 (114 例)	本剤 5 µg 群 (114 例)	プラセボ群 (57 例)
鼻咽頭炎	51 (44.7)	55 (48.2)	24 (42.1)
喘息	34 (29.8)	33 (28.9)	22 (38.6)
気管支炎	15 (13.2)	11 (9.6)	4 (7.0)
咽頭炎	15 (13.2)	9 (7.9)	2 (3.5)
最大呼気流量減少	9 (7.9)	18 (15.8)	12 (21.1)
上気道感染	8 (7.0)	5 (4.4)	2 (3.5)
上気道の炎症	7 (6.1)	7 (6.1)	4 (7.0)
インフルエンザ	7 (6.1)	5 (4.4)	2 (3.5)
頭痛	7 (6.1)	4 (3.5)	1 (1.8)
下痢	5 (4.4)	5 (4.4)	0
アレルギー性結膜炎	5 (4.4)	2 (1.8)	1 (1.8)
胃腸炎	4 (3.5)	12 (10.5)	3 (5.3)
背部痛	4 (3.5)	4 (3.5)	3 (5.3)
口腔咽頭痛	4 (3.5)	1 (0.9)	2 (3.5)
胃炎	3 (2.6)	6 (5.3)	4 (7.0)
膀胱炎	3 (2.6)	5 (4.4)	1 (1.8)
副鼻腔炎	3 (2.6)	4 (3.5)	1 (1.8)
アレルギー性鼻炎	3 (2.6)	2 (1.8)	4 (7.0)
口腔カンジダ症	3 (2.6)	1 (0.9)	0
中耳炎	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (1.8)
発熱	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (3.5)
带状疱疹	3 (2.6)	0	0
上腹部痛	3 (2.6)	0	2 (3.5)
発声障害	2 (1.8)	7 (6.1)	0
扁桃炎	2 (1.8)	4 (3.5)	0
齲歯	2 (1.8)	4 (3.5)	1 (1.8)
感染性腸炎	2 (1.8)	3 (2.6)	1 (1.8)
蕁麻疹	2 (1.8)	3 (2.6)	0
靱帯捻挫	2 (1.8)	3 (2.6)	3 (5.3)
挫傷	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (3.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	6 (5.3)	1 (1.8)
高血圧	1 (0.9)	5 (4.4)	0
季節性アレルギー	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (3.5)
筋肉痛	0	3 (2.6)	1 (1.8)
発疹	0	3 (2.6)	1 (1.8)
眼瞼炎	0	3 (2.6)	1 (1.8)
悪心	0	3 (2.6)	0

例数 (%)

有効性の評価項目であるトラフ FEV₁ の投与 52 週間の経時推移及び投与 52 週後のベースラインからの変化量は表 43 のとおりであった。

表 43 投与 52 週間のトラフ FEV₁ (L) の経時推移 (FAS、OC)

	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2.259 ± 0.593 (114)	2.364 ± 0.658 (114)	2.168 ± 0.706 (57)
投与 12 週後	2.380 ± 0.658 (111)	2.568 ± 0.752 (108)	2.238 ± 0.707 (55)
投与 24 週後	2.390 ± 0.654 (108)	2.556 ± 0.755 (105)	2.237 ± 0.748 (52)
投与 36 週後	2.371 ± 0.679 (107)	2.546 ± 0.689 (104)	2.270 ± 0.735 (52)
投与 52 週後	2.336 ± 0.673 (107)	2.547 ± 0.741 (104)	2.262 ± 0.724 (49)
投与 52 週後のベースラインからの変化量 ^{a)}	0.090 ± 0.291 (107)	0.183 ± 0.336 (104)	0.064 ± 0.236 (49)

a) 平均値 ± 標準偏差 (例数)

＜審査の概略＞

(1) 有効性について

機構は、本剤の有効性について、長期管理薬としての気管支拡張薬の薬効評価に特に重要と考えられるトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量を中心に評価を行った結果、高用量 ICS+LABA 治療下でも症状の持続する重症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.416 及び 205.417 試験）並びに中用量 ICS 治療下でも症状の持続する中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.418 及び 205.419 試験）において、プラセボに対する本剤の優越性が示されていること、また、低用量 ICS 治療下でも症状の持続する軽症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（205.442 試験）においては、主要評価項目として設定されたピーク FEV₁ のベースラインからの変化量においてプラセボに対する本剤の優越性が示され、重要な副次評価項目として設定されたトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量においても、主要評価項目と同様にプラセボを上回る結果が認められていることから、重症度にかかわらず喘息患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験として実施された検証的試験（205.416、205.417、205.418 及び 205.419 試験）において、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能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。

205.416 及び 205.417 試験において、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、前治療薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬：全体集団 21.9%、日本人部分集団 64.6%、テオフィリン：全体集団 19.1%、日本人部分集団 61.5%、オマリズマブ（遺伝子組換え）：全体集団 4.1%、日本人部分集団 15.4%、気道粘液溶解薬：全体集団 1.8%、日本人部分集団 16.9%、抗生物質：全体集団 1.3%、日本人部分集団 6.2%）、性別（女性患者割合：全体集団 60.4%、日本人部分集団 73.8%）、体重（全体集団 78.8 kg、日本人部分集団 59.7 kg）等であった。

205.418 及び 205.419 試験において、全体集団と日本人部分集団で分布が異なる傾向が認められた背景因子は、前治療薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬：全体集団 8.7%、日本人部分集団 21.7%、抗生物質：全体集団 1.0%、日本人部分集団 4.6%、気道粘液溶解薬：全体集団 0.7%、日本人部分集団 5.4%）、喫煙歴のある患者の割合（全体集団 16.4%、日本人部分集団 25.8%）等であった。

これらの因子に加え、年齢、BMI、喫煙状況、喘息罹患期間、%FEV₁ についても因子として、それぞれ部分集団解析を行った結果は表 44 のとおりであった。例数が顕著に少ない部分集団では比較は困難であるが、本剤 5 µg 群とプラセボ群との群間差の傾向は各部分集団でおおむね一致しており、個々の試験における部分集団解析結果でも同様の傾向が認められたことから、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子が本剤の有

効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 44 投与 24 週後におけるトラフ FEV₁ (L) の患者背景因子別の部分集団解析結果

背景因子			205.416 及び 205.417 試験の 併合データ		205.418 及び 205.419 試験の併合データ		
			例数 (本剤 5 µg 群/プラセボ 群)	本剤 5 µg 群と プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]	例数 (本剤 2.5 µg 群/本剤 5 µg 群/プラ セボ群)	本剤 2.5 µg 群と プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]	本剤 5 µg 群と プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間]
年齢	40 歳未満		61/60	0.153 [0.007, 0.299]	194/177/199	0.184 [0.110, 0.259]	0.143 [0.067, 0.219]
	40 歳以上 60 歳未満		242/225	0.058 [-0.002, 0.117]	251/245/247	0.184 [0.130, 0.238]	0.153 [0.099, 0.207]
	60 歳以上		118/144	0.125 [0.065, 0.186]	47/59/46	0.144 [0.049, 0.239]	0.132 [0.042, 0.222]
性別	男性		172/163	0.117 [0.037, 0.196]	191/199/200	0.238 [0.161, 0.316]	0.193 [0.117, 0.270]
	女性		249/266	0.080 [0.031, 0.129]	301/282/292	0.142 [0.097, 0.187]	0.109 [0.064, 0.155]
体重	60 kg 未満		46/63	0.102 [-0.004, 0.209]	122/109/121	0.118 [0.030, 0.206]	0.136 [0.052, 0.221]
	60 kg 以上		375/366	0.087 [0.037, 0.138]	370/372/371	0.199 [0.148, 0.250]	0.157 [0.107, 0.207]
BMI	20 kg/m ² 未満		13/18	0.107 [-0.251, 0.464]	43/30/44	0.147 [0.005, 0.289]	0.268 [0.110, 0.426]
	20 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未 満		118/127	0.118 [0.046, 0.189]	178/177/172	0.163 [0.093, 0.233]	0.142 [0.072, 0.212]
	25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未 満		154/160	0.098 [0.022, 0.175]	162/157/158	0.180 [0.105, 0.255]	0.108 [0.032, 0.183]
	30 kg/m ² 以上		136/124	0.058 [-0.017, 0.134]	109/117/118	0.215 [0.134, 0.296]	0.167 [0.088, 0.247]
喫煙状況	喫煙歴なし		310/334	0.060 [0.010, 0.110]	413/391/428	0.166 [0.121, 0.211]	0.135 [0.089, 0.181]
	過去に喫煙		111/95	0.195 [0.108, 0.283]	79/90/64	0.260 [0.156, 0.364]	0.202 [0.101, 0.302]
喘息罹患 期間	5 年未満				60/62/61	0.061 [-0.077, 0.198]	0.026 [-0.111, 0.164]
	5 年以上 20 年未満		102/96	0.177 [0.073, 0.282]	157/153/174	0.216 [0.142, 0.290]	0.194 [0.119, 0.269]
	20 年以上		319/333	0.067 [0.020, 0.113]	275/266/257	0.184 [0.131, 0.236]	0.145 [0.092, 0.197]
%FEV ₁ ^{a)}	60%未満		164/171	0.139 [0.063, 0.215]			
	60%以上 80%未満		255/251	0.061 [0.009, 0.113]	112/137/113	0.093 [0.013, 0.173]	0.159 [0.083, 0.234]
	80%以上				380/344/379	0.204 [0.156, 0.252]	0.139 [0.090, 0.189]
FEV ₁ 可逆性	あり ^{b)}		192/213	0.089 [0.024, 0.154]			
	なし		229/216	0.100 [0.042, 0.158]			
前治療薬	ロイコトリエン 受容体拮抗薬	あり	82/100	0.096 [0.002, 0.190]	46/40/38	0.165 [0.014, 0.316]	0.142 [-0.013, 0.296]
		なし	339/329	0.091 [0.042, 0.140]	446/441/454	0.180 [0.137, 0.223]	0.147 [0.104, 0.190]
	テオフィリン	あり	84/80	0.126 [0.035, 0.218]			
		なし	337/349	0.086 [0.037, 0.136]			
	オマリズマブ	あり	16/26	0.116 [-0.067, 0.300]			
		なし	405/403	0.093 [0.048, 0.137]			
	気道粘液溶解薬	あり	8/6	0.015 [-0.294, 0.324]	3/6/4	0.666 [0.149, 1.182]	0.482 [-0.006, 0.970]
		なし	413/423	0.095 [0.052, 0.139]	489/475/488	0.176 [0.134, 0.217]	0.142 [0.101, 0.184]
	抗生物質	あり	5/8	0.248 [-0.146, 0.642]	6/5/6	0.192 [-0.141, 0.525]	-0.115 [-0.485, 0.255]
		なし	416/421	0.092 [0.048, 0.136]	486/476/486	0.179 [0.137, 0.221]	0.149 [0.107, 0.190]

a) スクリーニング時のサルブタモール 400 µg 投与 15～30 分後の%FEV₁

b) スクリーニング時のサルブタモール 400 µg 投与 15～30 分後の FEV₁ が 12%以上又は 200 mL 以上の増加

c) 斜線：該当患者が少数又は 0 であるか、全体集団と日本人部分集団で偏りが認められなかったため解析が実施されていない

機構は、以上の説明を了承し、重症持続型及び中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.416、205.417、205.418 及び 205.419 試験）において、下記の点等から、国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、重症持続型及び中等症持続型の日本人喘息患者における本剤の有効性は期待できると判断した。

- トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量について、全体集団における成績と日本人部分集団における成績との一貫性が確認され、全体集団と日本人部分集団で分布に差異が認められた患者背景因子別の部分集団解析においても、本剤の有効性評価に

影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかったこと。

- 本剤投与時の暴露量についても日本人と外国人とで臨床上問題となる差異は認められなかったこと（「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞」の項参照）。

また、軽症持続型の日本人喘息患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、重症持続型及び中等症持続型喘息患者を対象とした上記の国際共同第Ⅲ相試験において全体集団と日本人部分集団の有効性成績の一貫性が確認され、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかったこと、軽症～重症持続型喘息は一連の疾患であることを踏まえれば、軽症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（205.442 試験）成績でプラセボに対する本剤の優越性が示されたことを参考に、軽症持続型の日本人喘息患者においても本剤の有効性は期待できると類推することは可能と判断した。

（2）安全性について

機構は、既承認効能・効果である COPD における安全性プロファイルとの比較を踏まえ、本剤の喘息患者における安全性について、特に、長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）の副作用として知られている心血管系有害事象及び抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象の発現リスク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。

喘息患者を対象とした並行群間比較試験（205.442、205.418、205.419、205.416、205.417 及び 205.342²¹試験）の併合データ（以下、「喘息患者対象試験」）において、本剤群（本剤 5 µg 及び 2.5 µg 群）全体での発現率が 1%以上認められた有害事象の発現状況を、COPD 患者を対象とした臨床試験（205.251、205.252、205.254、205.255、205.372、1205.4 及び 1205.14 試験）の併合データ（以下、「COPD 患者対象試験」）と比較したところ、表 45 のとおり、喘息患者対象試験では喘息、アレルギー性鼻炎及び最大呼気流量減少の発現率が COPD 患者対象試験と比較して高かったが、これらは喘息患者と COPD 患者の基礎疾患の差異によるものと考えられた。なお、喘息患者対象試験において、喘息の有害事象が比較的多く認められたものの、喘息に関連する死亡は認められず、重篤な有害事象としての喘息の発現率は本剤 2.5 µg 群 0.3% (2/673 例)、本剤 5 µg 群 1.4% (18/1256 例)、プラセボ群 2.1% (26/1260 例) であり、本剤群の発現率はプラセボ群と比較して低かった。

²¹ B-16-Arg/Arg ホモ接合型を有する外国人中等症持続型喘息患者（目標症例数 360 例＜各群 120 例＞）を対象に、本剤 5 µg 又はプラセボを 1 日 1 回夕に、又はサルメテロール 50 µg を 1 日 2 回朝夕に、16 週間吸入投与したランダム化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1-2）。

表 45 喘息患者又は COPD 患者を対象とした臨床試験における有害事象^{a)}

事象名	喘息患者対象試験 ^{a)}			COPD患者対象試験 ^{b)}	
	本剤 2.5 µg 群 (673 例)	本剤 5 µg 群 (1256 例)	プラセボ群 (1260 例)	本剤 5 µg 群 (3282 例)	プラセボ群 (3283 例)
喘息	106 (15.8)	326 (26.0)	384 (30.5)	0	0
最大呼気流量減少	58 (8.6)	158 (12.6)	207 (16.4)	0	1 (<0.1)
鼻咽頭炎	51 (7.6)	98 (7.8)	118 (9.4)	293 (8.9)	270 (8.2)
上気道感染	29 (4.3)	49 (3.9)	67 (5.3)	152 (4.6)	184 (5.6)
気管支炎	9 (1.3)	43 (3.4)	27 (2.1)	113 (3.4)	136 (4.1)
頭痛	19 (2.8)	41 (3.3)	49 (3.9)	109 (3.3)	96 (2.9)
副鼻腔炎	17 (2.5)	31 (2.5)	33 (2.6)	75 (2.3)	67 (2.0)
インフルエンザ	1 (0.1)	29 (2.3)	25 (2.0)	82 (2.5)	88 (2.7)
咳嗽	8 (1.2)	24 (1.9)	21 (1.7)	175 (5.3)	154 (4.7)
口腔咽頭痛	8 (1.2)	22 (1.8)	15 (1.2)	75 (2.3)	58 (1.8)
アレルギー性鼻炎	9 (1.3)	20 (1.6)	8 (0.6)	4 (0.1)	3 (0.1)
咽頭炎	11 (1.6)	19 (1.5)	15 (1.2)	28 (0.9)	17 (0.5)
気道感染	4 (0.6)	19 (1.5)	20 (1.6)	38 (1.2)	34 (1.0)
発声障害	2 (0.3)	19 (1.5)	11 (0.9)	38 (1.2)	23 (0.7)
背部痛	4 (0.6)	16 (1.3)	18 (1.4)	87 (2.7)	77 (2.3)
関節痛	6 (0.9)	15 (1.2)	11 (0.9)	47 (1.4)	50 (1.5)
高血圧	12 (1.8)	14 (1.1)	16 (1.3)	78 (2.4)	67 (2.0)

例数 (%)

- a) 喘息患者を対象とした臨床試験において本剤群全体（本剤 5 µg 及び 2.5 µg 群）で 1%以上発現が認められた有害事象（投与期間中及び投与後 30 日のフォローアップ）
b) 205.442、205.418、205.419、205.416、205.417 及び 205.342 試験の併合データ
c) 205.251、205.252、205.254、205.255、205.372、1205.4 及び 1205.14 試験の併合データ

重大な心血管系有害事象²²（Major adverse cardiovascular events、以下、「MACE」）については、喘息患者対象試験では致死性の MACE が発現した患者は認められなかった。非致死性の MACE として、脳卒中及び虚血性心疾患/心筋梗塞が認められたが、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向は認められず、COPD 患者対象試験と比較しても発現率が高い傾向は認められなかった（表 46）。

表 46 喘息患者又は COPD 患者を対象とした臨床試験における MACE（重大な心血管系有害事象）

事象名	喘息患者対象試験 ^{a)}			COPD 患者対象試験 ^{b)}	
	本剤 2.5 µg 群 (673 例)	本剤 5 µg 群 (1256 例)	プラセボ群 (1260 例)	本剤 5 µg 群 (3282 例)	プラセボ群 (3283 例)
死亡	0	0	0	0	0
致死性 MACE	0	0	0	0	0
全 MACE	1 (0.1)	4 (0.3)	4 (0.3)	46 (1.4)	49 (1.5)
心臓障害	0	0	0	23 (0.7)	12 (0.4)
血管障害	0	0	0	0	1 (<0.1)
虚血性心疾患/心筋梗塞	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	16 (0.5)	21 (0.6)
脳卒中	0	2 (0.2)	3 (0.2)	13 (0.4)	17 (0.5)
突然死	0	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
心臓死	0	0	0	0	0
心突然死	0	0	0	-	-

例数 (%)

- a) 205.442、205.418、205.419、205.416、205.417 及び 205.342 試験の併合データ
b) 205.251、205.252、205.254、205.255、205.372、1205.4 及び 1205.14 試験の併合データ

国内長期投与試験（205.464 試験）で認められた心臓障害（器官別大分類）の発現率は、

²² 心臓障害、血管障害、虚血性心疾患/心筋梗塞、脳卒中、突然死、心臓死、心突然死。

本剤 5 µg 群で 4.4% (5/114 例、動悸、プリンツメタル狭心症、頻脈、心室性期外収縮、第一度房室ブロック/期外収縮/上室性期外収縮/心室性期外収縮/動悸各 1 例) であり、本剤 2.5 µg 群 (0.9% < 1/114 例>、動悸) 及びプラセボ群 (0% < 0/57 例>) より高かったが、いずれの事象も軽度であり、本剤 5 µg 群 1 例 (第一度房室ブロック/期外収縮/上室性期外収縮/心室性期外収縮/動悸) を除き、投与中止に至った事象はなく、治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されず投与中止に至った本剤 5 µg 群 1 例は、スクリーニング時に背部痛、C 型慢性肝炎、貧血の合併症を有しており、そのうち肝炎は心臓障害との関連性が示唆されているペグインターフェロン及びリバビリンによる治療中であった。

治験薬投与期間中の LABA の併用を必須とした国際共同第Ⅲ相試験 (205.416 及び 205.417 試験、以下「LABA 併用試験」) 並びに治験薬投与期間中の LABA の併用を禁止した海外第Ⅲ相試験 (205.442 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (205.418 及び 205.419 試験、以下「LABA 非併用試験」) において、心血管系有害事象²³の発現状況を比較したところ、LABA 併用試験及び非併用試験のいずれにおいても、本剤群における心血管系有害事象の発現は動悸、高血圧を除いて 2 例以下であり、動悸、高血圧についても、LABA 併用試験及び非併用試験での発現率はほぼ同様であった (動悸: LABA 併用試験: 本剤 5 µg 群 0.7% < 3/456 例>、プラセボ群 0.9% < 4/456 例>、LABA 非併用試験: 本剤 2.5 µg 群 0.4% < 3/673 例>、本剤 5 µg 群 0.3% < 2/672 例>、プラセボ群 0.1% < 1/678 例>、高血圧: LABA 併用試験: 本剤 5 µg 群 1.3% < 6/456 例>、プラセボ群 2.2% < 10/456 例>、LABA 非併用試験: 本剤 2.5 µg 群 1.8% < 12/673 例>、本剤 5 µg 群 0.9% < 6/672 例>、プラセボ群 0.7% < 5/678 例>)。LABA の併用を可能とした国内長期投与試験 (205.464 試験) においても、本剤群での当該事象の発現は心室性期外収縮 (LABA 併用集団: 本剤 5 µg 群 3.1% < 2/65 例>)、高血圧 (LABA 併用集団: 本剤 5 µg 群 7.7% < 5/65 例>、LABA 非併用集団: 本剤 2.5 µg 群 2.0% < 1/49 例>) を除いて 1 例のみの発現であった。

さらに、COPD 患者を対象とした本剤の製造販売後の使用成績調査においても、LABA 併用例が少なく厳密な評価は困難であるものの、安全性解析症例 340 例中 LABA を併用した 36 例及び ICS/LABA 配合剤を併用した 51 例において、心血管系有害事象²⁴の発現は認められなかった。また、スピリーバ吸入用カプセル 18 µg の COPD 患者を対象とした使用成績調査では、安全性解析症例 3340 例における心血管系有害事象の発現率は、LABA 併用集団で 0.36% (4/1108 例)、LABA 非併用集団で 0.22% (5/2229 例) であり、ICS/LABA 配合剤を併用した 4 例では心血管系有害事象は認められなかった。同剤の長期投与に係る特定使用成績調査では、安全性解析症例 373 例中 LABA を併用した 132 例において心血管系有害事象

²³ LABA に関連する可能性のある心血管系有害事象として、高位語 (HLT) の振戦 (先天性振戦を除く)、医薬品安全性監視 (PV) エンドポイントの動悸、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の不整脈、及び基本語 (PT) の心電図 QT 延長、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、突然死、脳血管発作及び高血圧が定義された。

²⁴ MedDRA 器官別大分類の心臓障害、及び臨床検査のうち QT 延長を含む不整脈に関する基本語に分類される事象が定義された。

の発現は認められず、LABA 非併用集団における心血管系有害事象の発現率は 0.41% (1/241 例) であった。当該調査において ICS/LABA 配合剤を併用した症例は認められなかった。以上より、本剤と LABA を併用した場合にも心血管系有害事象の発現リスクが上昇する懸念は小さいことが示唆された。

また、抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象については、喘息患者対象試験における発現率は、COPD 患者対象試験と比較しておおむね低く、本剤を投与した喘息患者で抗コリン作用に関連する特有の懸念は認められなかった（表47）。

表 47 喘息患者又は COPD 患者を対象とした臨床試験における抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象

事象名	喘息患者対象試験 ^{a)}			COPD 患者対象試験 ^{b)}	
	本剤 2.5 µg 群 (673 例)	本剤 5 µg 群 (1256 例)	プラセボ群 (1260 例)	本剤 5 µg 群 (3282 例)	プラセボ群 (3283 例)
頭痛	19 (2.8)	42 (3.3)	58 (4.6)	119 (3.6)	104 (3.2)
消化不良	11 (1.6)	25 (2.0)	18 (1.4)	97 (3.0)	74 (2.3)
口内乾燥	3 (0.4)	19 (1.5)	8 (0.6)	134 (4.1)	52 (1.6)
尿路感染	8 (1.2)	17 (1.4)	21 (1.7)	62 (1.9)	59 (1.8)
胃食道逆流性疾患	5 (0.7)	17 (1.4)	12 (1.0)	65 (2.0)	52 (1.6)
腹痛	6 (0.9)	16 (1.3)	7 (0.6)	49 (1.5)	48 (1.5)
浮動性めまい	6 (0.9)	11 (0.9)	8 (0.6)	78 (2.4)	64 (1.9)
うつ病及び自傷	1 (0.1)	8 (0.6)	9 (0.7)	29 (0.9)	30 (0.9)
睡眠障害	3 (0.4)	7 (0.6)	14 (1.1)	42 (1.3)	47 (1.4)
不眠症	3 (0.4)	7 (0.6)	13 (1.0)	37 (1.1)	42 (1.3)
高血糖/糖尿病の発症	1 (0.1)	4 (0.3)	7 (0.6)	42 (1.3)	28 (0.9)
便秘	1 (0.1)	3 (0.2)	5 (0.4)	55 (1.7)	48 (1.5)
口内炎	0	3 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.2)	7 (0.2)
失神	0	2 (0.2)	2 (0.2)	15 (0.5)	12 (0.4)
霧視	0	3 (0.2)	1 (0.1)	9 (0.3)	15 (0.5)
落ち着きのなさ/激越	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
緑内障	0	1 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.2)
脱水	1 (0.1)	0	4 (0.3)	1 (<0.1)	7 (0.2)
消化管の穿孔、潰瘍、出血 あるいは閉塞	0	0	3 (0.2)	6 (0.2)	3 (0.1)
排尿困難	0	0	1 (0.1)	15 (0.5)	8 (0.2)
嚥下障害	0	0	1 (0.1)	7 (0.2)	5 (0.2)
錯乱	0	0	0	5 (0.2)	4 (0.1)
認知障害	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 205.442、205.418、205.419、205.416、205.417 及び 205.342 試験の併合データ

b) 205.251、205.252、205.254、205.255、205.372、1205.4 及び 1205.14 試験の併合データ

国内長期投与試験（205.464 試験）の本剤群（本剤 5 µg 及び 2.5 µg 群）で発現率が 2%以上認められた抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象は、胃食道逆流性疾患（本剤 5 µg 群 5.3%<6/114 例>、本剤 2.5 µg 群 0.9%<1/114 例>、プラセボ群 1.8%<1/57 例>）及び頭痛（本剤 5 µg 群 3.5%<4/114 例>、本剤 2.5 µg 群 6.1%<7/114 例>、プラセボ群 1.8%<1/57 例>）であった。

以上より、COPD 患者と比較して喘息患者で発現率が顕著に増加する有害事象は認められず、MACE 及び抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象の本剤投与による発現リスクを含め、喘息患者における新たな懸念は認められていないと考える。

機構は、現時点までに得られているデータからは、喘息患者に対する本剤の安全性について、既承認の COPD 患者と比較して特段の新たな懸念は認められていないと考えるものの、特に LAMA の副作用として発現する可能性のある心血管系有害事象及び抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象の発現については、喘息患者への本剤の使用に当たっても COPD 患者と同様の注意が必要であると考え。また、製造販売後調査においても、これらの有害事象の発現状況等について、LABA 併用時の安全性も含めた使用実態下での安全性を引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の臨床的位置付けについて

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ている。

喘息予防・管理ガイドライン2012では、喘息長期管理薬の第一選択薬としてICSが推奨されており、患者の重症度に応じて、他の追加療法（LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン製剤、抗ヒスタミン薬、経口ステロイド薬、抗IgE抗体等）を行うこととされている。追加療法には多様な選択肢があるものの、多くの患者で症状の改善が不十分であることから、新たな喘息治療薬の医療上の必要性は高いと考えられること、及びLAMAは喘息患者においても、ICSとの併用により、LABAに劣らない気管支拡張効果が報告されていること（Peters SP et al, *N Engl J Med.* 363: 1715–1726, 2010）を踏まえて、本剤の喘息患者を対象とした開発を行った。低用量ICS治療下でも症状の持続する軽症持続型喘息患者、中用量ICS治療下でも症状の持続する中等症持続型喘息患者、高用量ICS+LABA治療下でも症状の持続する重症持続型喘息患者を対象に、試験期間中は患者の重症度に応じた喘息維持療法（低用量ICS、中用量ICS又は高用量ICS+LABA）を継続可能とした上で、205.442試験、205.418及び205.419試験、並びに205.416及び205.417試験をそれぞれ実施したところ、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して、ピークFEV₁、トラフFEV₁の変化量等の肺機能パラメータで統計学的に有意な改善が示された。中等症持続型喘息患者を対象とした205.418及び205.419試験では、本剤5 µg 1日1回投与の肺機能に対する効果は、サルメテロール50 µg 1日2回投与と同程度であった。安全性についても、抗コリン作用に関連する有害事象の発現率は低く、臨床上許容できる程度であった。

以上の臨床試験成績から、ICS 又は ICS+LABA 治療下においても症状が持続する喘息患者に対する追加の併用治療の選択肢として、LAMA である本剤を提供することは意義があると考え。

機構は、現時点までに得られている本剤の臨床試験成績を踏まえると、本剤は LABA と同様の長期管理薬の一つと位置付けられると考える。なお、気管支喘息の治療における LABA 及び LAMA の使い分け（それぞれの適切な投与対象、治療の優先順位等）について、今後、各剤の有効性及び安全性データを十分に集積し、検討していくことが望ましいと考え

る。

(4) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量を5 μ g 1日1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。

高用量ICS+LABA治療下でも症状の持続する重症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅱ
相試験（205.341試験）において、本剤10 μ g群では本剤5 μ g群と比較してピークFEV₁のベー
スラインからの変化量は漸増したものの、本剤10 μ g群において抗コリン作用に関連する可
能性のある口内乾燥の発現率が本剤5 μ g群及びプラセボ群と比較して高い傾向が認められ
たこと、及び本剤5 μ g群でも十分な気管支拡張効果が得られたことを踏まえて、重症持続型
喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.416及び205.417試験）における本剤の用量
を5 μ gと設定した。当該試験においてプラセボに対する本剤5 μ gの優越性が示されたことか
ら、重症持続型喘息患者に対する本剤の用法・用量として5 μ g 1日1回投与が適切であると考
えた。

中用量ICS治療下でも症状の持続する中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ
相試験（205.418及び205.419試験）において、主要評価項目の一つである投与24週後のトラ
フFEV₁のベースラインからの変化量について、本剤5 μ g群及び本剤2.5 μ g群はいずれもプラ
セボ群に対して統計学的な有意差が認められた。本剤5 μ g群とプラセボ群との差は、本剤2.5
 μ g群とプラセボ群との差と比較して同程度又は数値的に小さい傾向が認められたが（＜提
出された資料の概略＞の項参照）、205.418及び205.419試験の併合データにおける投与24週
後のトラフFEV₁について、投与群と、スクリーニング時のサルブタモール投与後のFEV₁の
予測値に対する割合（%FEV₁）に基づく部分集団（%FEV₁80%以上及び%FEV₁60%以上80%
未満）別の解析結果において、表48のとおり、%FEV₁が80%以上の集団ではトラフFEV₁のプ
ラセボ群との調整平均差が本剤5 μ g群に比べ本剤2.5 μ g群で大きいのに対し、気道閉塞の程
度がより高度と考えられる%FEV₁が60%以上80%未満の集団では本剤5 μ g群のほうが大きい
傾向が認められた。さらに%FEV₁が60%以上80%未満の集団で本剤2.5 μ g群よりも本剤5 μ g
群の治療効果が大きい傾向は、他の評価項目（FEV₁ AUC_{0-3h}、朝及び夜のピークフロー＜
PEF_{am}及びPEF_{pm}＞、ピークFVC、トラフFVC、FVC AUC_{0-3h}等）についての%FEV₁別の部分
集団解析結果（表48）においても認められ、特に投与間隔（1日1回）終了時のパラメータで
あるトラフFEV₁、トラフFVC及びPEF_{pm}で顕著に認められたことから、%FEV₁が低く気道閉
塞の程度がより高度と考えられる患者に対しては、本剤2.5 μ gでは気管支拡張作用が24時間
維持できない可能性が示唆された。一方、本剤5 μ g群については、いずれの評価項目におい
ても、%FEV₁が80%以上の集団及び60%以上80%未満の集団でプラセボ群との変化量の差が
同程度であり、%FEV₁にかかわらず一貫した治療効果が示されていたことから、中等症持続
型喘息患者に対する本剤の用法・用量についても5 μ g 1日1回投与が適切であると考えた。

表 48 投与 24 週後の各評価項目における%FEV₁ 別の部分集団解析結果 (205.418 及び 205.419 試験の併合データ)

	%FEV ₁	本剤 2.5 µg 群	本剤 5 µg 群	サルメテロール群
患者数 ^{a)}	80%以上	400 例	365 例	407 例
	60%以上 80%未満	115 例	148 例	128 例
プラセボ群との調整平均差 [95%信頼区間] ^{b)}				
ピーク FEV ₁ (L)	80%以上	0.237 [0.192, 0.282]	0.179 [0.133, 0.225]	0.188 [0.143, 0.233]
	60%以上 80%未満	0.178 [0.107, 0.250]	0.198 [0.130, 0.266]	0.227 [0.157, 0.298]
トラフ FEV ₁ (L)	80%以上	0.204 [0.156, 0.252]	0.139 [0.090, 0.189]	0.105 [0.057, 0.152]
	60%以上 80%未満	0.093 [0.013, 0.173]	0.159 [0.083, 0.234]	0.149 [0.071, 0.227]
FEV ₁ AUC _{0-3h} (L)	80%以上	0.229 [0.186, 0.273]	0.178 [0.133, 0.222]	0.190 [0.147, 0.233]
	60%以上 80%未満	0.155 [0.085, 0.225]	0.188 [0.122, 0.255]	0.227 [0.158, 0.296]
PEF _{am} (L/min)	80%以上	28.9 [21.6, 36.1]	23.6 [16.1, 31.0]	21.9 [14.7, 29.2]
	60%以上 80%未満	14.5 [1.7, 27.3]	26.0 [14.0, 38.0]	35.2 [22.7, 47.7]
PEF _{pm} (L/min)	80%以上	25.4 [18.2, 32.7]	24.0 [16.6, 31.5]	18.9 [11.6, 26.1]
	60%以上 80%未満	10.5 [-2.1, 23.1]	20.2 [8.3, 32.0]	26.4 [14.0, 38.7]
ピーク FVC (L)	80%以上	0.155 [0.106, 0.205]	0.085 [0.035, 0.135]	0.104 [0.056, 0.153]
	60%以上 80%未満	0.090 [0.006, 0.174]	0.124 [0.044, 0.203]	0.176 [0.094, 0.258]
トラフ FVC (L)	80%以上	0.133 [0.082, 0.185]	0.070 [0.017, 0.122]	0.054 [0.003, 0.106]
	60%以上 80%未満	0.014 [-0.077, 0.105]	0.106 [0.019, 0.192]	0.110 [0.020, 0.199]
FVC AUC _{0-3h} (L)	80%以上	0.153 [0.106, 0.200]	0.085 [0.037, 0.133]	0.112 [0.066, 0.159]
	60%以上 80%未満	0.065 [-0.014, 0.145]	0.134 [0.059, 0.209]	0.186 [0.108, 0.264]

a) プラセボ群の%FEV₁ が 80%以上の患者 401 例、60%以上 80%未満の患者 117 例

b) 投与群、試験、来院、ベースライン、来院と投与群の交互作用、ベースラインと来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とした混合効果反復測定モデル

低用量 ICS 治療下でも症状の持続する軽症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (205.442 試験) においては、主要評価項目である投与 12 週後のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量及び副次評価項目である投与 12 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量について、本剤 5 µg 群と本剤 2.5 µg 群で大きな差異は認められなかった (<提出された資料の概略>の項参照) が、安全性について、喘息患者を対象とした並行群間比較試験 (205.442、205.418、205.419、205.416、205.417 及び 205.342 試験) の併合データにおける本剤 2.5 µg 群及び 5 µg 群の有害事象の発現状況はプラセボ群と類似しており、用量に依存すると考えられる所見は認められなかったこと (「(2) 安全性について」の項参照) から、軽症持続型喘息患者も含めて、5 µg 1 日 1 回投与が喘息患者に対する本剤の用量・用量として適切であると考えた。

機構は、気管支喘息患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように考える。

重症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (205.416 及び 205.417 試験) では、投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量についてプラセボに対する本剤 5 µg の優越性が示されていること、中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (205.418 及び 205.419 試験) では、全体集団における投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量に本剤 5 µg と 2.5 µg で大きな差異は認められないものの、気道閉塞の程度が高度と考えられる部分集団においては本剤 5 µg により本剤 2.5 µg を上回る改善効果が得られることが示唆されていることを踏まえると、一定以上の重症度の喘息患者に対する本剤の用法・用量を 5 µg と設定することは可能と考える。

一方、申請用法・用量では、重症度にかかわらず一律に 5 µg 1 日 1 回投与と設定されているが、軽症持続型の外国人喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（205.442 試験）における本剤 2.5 µg の有効性は本剤 5 µg と同程度であり、中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における気道閉塞の程度が軽度と考えられる部分集団においても同様の傾向が示されていること、さらに、LAMA は潜在的に心血管系有害事象の発現リスクを有していることを踏まえると、本剤投与時の暴露量は可能な限り低くとどめるべきと考えることから、喘息の重症度が比較的軽度の患者に対する本剤の用法・用量は 2.5 µg 1 日 1 回投与と設定することが適切と考える。

しかしながら、本申請に当たり実施された臨床試験において、本剤 2.5 µg 群に用いられた製剤（1 噴霧中にチオトロピウム 1.25 µg を含有する製剤）は承認されていない。また、現行製剤（1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 µg を含有する）は 1 回 2 噴霧によりチオトロピウム 5 µg を吸入することを前提に品質が担保されており、XXXXXXXXXXによりXXXXXXXXXXをXXXXXXできることをXXXXXXXXXX。したがって、本申請においては、本剤の用法・用量として 5 µg 1 日 1 回投与が適切と考えられ、新規の追加治療の必要性がより高い重症持続型喘息の患者に限定して本剤を承認することが妥当と考える。なお、喘息の重症度がより軽度の患者に対する本剤の用法・用量として 2.5 µg 1 日 1 回投与も必要と考えることから、今後早急に追加申請する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

(5) 効能・効果について

機構は、「(4) 用法・用量について」の項における議論のとおり、本申請における効能・効果は本剤 5 µg の用量が適切と考える重症持続型喘息に限定し、下記のように設定することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断することとしたい。

[効能・効果]

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息（重症持続型の患者に限る）

（下線部追加）

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、「(2) 安全性について」の項における議論のとおり、臨床試験成績からは安全性に新たな特段の問題は示されていないと考えるものの、LAMA の副作用として発現する可能性のある心血管系有害事象、抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、及び有効性について、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。

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（5.3.5.1-5、5.3.5.1-8、5.3.5.1-9、5.3.5.1-12）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては GCP に従って治験が行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（肺機能検査に係る規定の不遵守）

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の気管支喘息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、ICS 単剤又は ICS 及び LABA の併用治療においても症状の改善が不十分な喘息患者に対し、LAMA と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える。ただし、用法・用量及び効能・効果については、喘息の重症度が比較的軽度の患者に対する本剤の用量は 2.5 µg が適切と考えるが、臨床試験において本剤 2.5 µg 群に用いられた製剤は申請されていないこと、 の により を できることを ことから、本申請においては、用法・用量を 5 µg 1 日 1 回投与のみとした上で、効能・効果を本剤の用量として 5 µg が適切と考えられる重症持続型喘息に限定して承認することが妥当と考える。安全性については、本剤の既承認の効能・効果である COPD と比較し、喘息患者における安全性に新たな懸念は示唆されていないものの、製造販売後調査において、心血管系有害事象、抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、及び有効性についてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 10 月 10 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	スピリーバ 2.5 μ g レスピマット 60 吸入
〔一 般 名〕	チオトロピウム臭化物水和物
〔申 請 者 名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 用法・用量及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の用法・用量及び効能・効果に関する機構の判断は支持され、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- 本剤の用法・用量について、一定以上の重症度の喘息患者には 5 μ g 1 日 1 回投与、比較的軽度の患者には 2.5 μ g 1 日 1 回投与が適切との機構の判断は妥当であり、現時点において 2.5 μ g 1 日 1 回投与が可能な製剤を提供することが困難であることを踏まえると、本申請においては、用法・用量を 5 μ g 1 日 1 回投与のみとし、効能・効果を重症持続型喘息の患者に限定して本剤を承認することでやむを得ないと考える。
- LAMA の潜在的リスクである心血管系有害事象の発現を可能な限り低減させる必要があること、及び抗コリン作用に関連する口内乾燥等の副作用は一般的に外国人と比較して日本人で発現しやすい傾向があること等を踏まえると、2.5 μ g 1 日 1 回投与の用法・用量は、より軽度の患者に対する推奨用法・用量としてのみでなく、5 μ g 1 日 1 回投与で症状が改善した患者に対する治療のステップダウン若しくは副作用が発現した患者に対する用量調節のためにも必要と考えることから、早期に開発される必要があると考える。

以上の専門委員の意見も踏まえ、機構は、本剤の用法・用量及び効能・効果について、下記のとおりとすることが適切と判断した。

[用法・用量] 通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5 μ g）を1日1回吸入投与する。

（変更なし）

[効能・効果] 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息（重症持続型の患者に限る）

（下線部追加）

（2）医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ.2. 臨床に関する資料（ii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討並びに既承認効能・効果である COPD を対象とした臨床試験及び製造販売後調査等における安全性データも踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・心不全、心房細動、期外収縮 ・イレウス ・閉塞隅角緑内障 ・アナフィラキシー	・心障害（虚血性心疾患、心筋梗塞、不整脈、狭心症）	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性の確認		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・重症持続型の気管支喘息患者における使用成績調査	・市販直後調査に基づく情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 51 のとおり、重症持続型の気管支喘息患者 300 例を対象に、観察期間を 52 週間とする使用成績調査を実施し、心血管系有害事象、抗コリン作用に関連する有害事象、並びに喘息に関連する死亡、入院及び挿管を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

表 51 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	連続調査方式
対象患者	重症持続型の気管支喘息患者
観察期間	52 週間
予定症例数	本剤投与例 300 例
重点調査項目	・心血管系有害事象 ・抗コリン作用に関連する有害事象 ・喘息に関連する死亡、入院、挿管
主な調査項目	・患者背景 ・調査対象薬剤の投与状況 ・前治療薬/併用薬、併用療法 ・既往歴/合併症 ・喘息重症度 ・有効性評価 ・有害事象

機構は、本調査を実施し、得られた結果について、適切に医療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、下記の承認条件を付した上で、効能・効果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。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果等に係る再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]	<u>下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解</u> <u>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息（重症持続型の患者に限る）</u> （下線部追加）
[用法・用量]	通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。 （変更なし）
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。