

再審査報告書

平成 26 年 1 月 20 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① セレベント 25 ロタディスク ② セレベント 50 ロタディスク ③ セレベント 50 ディスカス
有 効 成 分 名 *	サルメテロールキシナホ酸塩
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の効能・効果	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）
承認の用法・用量	成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。 小児にはサルメテロールとして 1 回 25 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて 1 回 50 μ g 1 日 2 回まで増量できる。
承 認 年 月 日	①② 平成 14 年 4 月 11 日 ③ 平成 16 年 2 月 25 日
再 審 査 期 間	①② 8 年間**（平成 14 年 4 月 11 日～平成 22 年 4 月 10 日） ③ 残余期間（平成 16 年 2 月 25 日～平成 22 年 4 月 10 日）
備 考	*「キシナホ酸サルメテロール」は、「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」に係る通知（平成 19 年 8 月 6 日付、薬食審査発 0806001 号）に基づき、「サルメテロールキシナホ酸塩」に変更された。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付、薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が延長された。

1. 製造販売後調査全般について

以下の使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。なお、承認条件として、「現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。」が付されたことを踏まえて、製造販売後臨床試験 1、2、3 及び 4 が実施された。以下では、セレベント 25 ロタディスク、セレベント 50 ロタディスク及びセレベント 50 ディスカスを「本剤」、慢性閉塞性肺疾患を「COPD」という。

使用成績調査					
目 的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。				
調 査 方 式	連続中央登録方式	調 査 期 間	平成 14 年 7 月 ～平成 16 年 12 月	観 察 期 間	4 週間
施 設 数	517 施設	収 集 症 例 数	3,473 例	目 標 症 例 数	3,000 例
特定使用成績調査 1（長期使用に関する調査）					
目 的	長期使用例での安全性及び有効性等の適正使用情報を収集する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 15 年 5 月 ～平成 18 年 12 月	観 察 期 間	1 年間

施設数	気管支喘息：40 施設 COPD：45 施設	収集症例数	気管支喘息：179 例 COPD：142 例	目標症例数	400 例（気管支喘息、COPD：各 200 例） ¹
特定使用成績調査 2（その他の特定使用成績調査）：フルチカゾンプロピオン酸エステル併用使用					
目的	気管支喘息患者を対象として、フルチカゾンプロピオン酸エステル併用使用例における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 16 年 8 月～平成 17 年 8 月	観察期間	6 ヶ月間
施設数	72 施設	収集症例数	478 例	目標症例数	300 例
特定使用成績調査 3（その他の特定使用成績調査）：フルチカゾンプロピオン酸エステル併用使用					
目的	気管支喘息患者を対象として、フルチカゾンプロピオン酸エステル併用使用例における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 18 年 9 月～平成 19 年 5 月	観察期間	12 週間
施設数	342 施設	収集症例数	1,225 例	目標症例数	1,000 例
特定使用成績調査 4（その他の特定使用成績調査）：COPD					
目的	COPD 患者における使用状況並びに安全性、有効性等の適正使用情報を収集する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 19 年 5 月～平成 20 年 1 月	観察期間	12 週間
施設数	198 施設	収集症例数	664 例	目標症例数	500 例
製造販売後臨床試験 1（COPD におけるプラセボとの比較）：セレベントロタディスク					
目的	COPD 患者を対象として、プラセボに対する有効性及び安全性を比較検討する。				
試験デザイン	多施設共同二重盲検並行群間比較試験	調査期間	平成 15 年 4 月～平成 16 年 11 月	観察期間	前観察期：2 週間 試験薬投与期：24 週間
対象	COPD 患者				
施設数	30 施設	収集症例数	本剤群：85 例 プラセボ群：84 例	目標症例数	160 例（1 群 80 例）
製造販売後臨床試験 2（成人気管支喘息におけるホクナリンテープとの比較）：セレベントロタディスク					
目的	成人気管支喘息患者を対象として、ホクナリンテープに対する有効性及び安全性を比較検討する。				
試験デザイン	多施設共同二重盲検並行群間比較試験	調査期間	平成 15 年 9 月～平成 17 年 2 月	観察期間	前観察期：2 週間 試験薬投与期：4 週間
対象	成人気管支喘息患者				
施設数	46 施設	収集症例数	本剤群：186 例 ホクナリン群：181 例	目標症例数	302 例（1 群 151 例）

¹ 本調査は、本剤の 1 年間使用例を 100 例収集することを目的に、調査中止・脱落例を考慮し、目標症例数が 400 例（気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患各 200 例）と設定された。症例登録及び調査票回収過程において、1 年間投与継続率が気管支喘息 60.7%（17/28 例）及び COPD 52.0%（13/25 例）と、いずれかの疾患に大きく偏ることなく本剤の 1 年間使用例を計 100 例収集することは可能であると判断され、収集予定 400 例には到達しなかったものの症例登録が終了された。

製造販売後臨床試験 3 (小児気管支喘息) : セレベントディスク					
目 的	小児気管支喘息患者における有効性及び安全性を検討する。				
試験デザイン	多施設共同非盲検 非対照試験	調 査 期 間	平成 16 年 9 月 ～平成 17 年 5 月	観 察 期 間	前観察期：2 週間 試験薬投与期：4 週間
対 象	小児気管支喘息患者				
施 設 数	9 施設	収 集 症 例 数	47 例	目 標 症 例 数	40 例
製造販売後臨床試験 4 (小児気管支喘息) : セレベントロタディスク					
目 的	小児気管支喘息患者における用量反応関係を推定する。				
試験デザイン	多施設共同二重盲検 交叉比較試験	調 査 期 間	平成 16 年 10 月 ～平成 17 年 3 月	観 察 期 間	スクリーニング期及び各投与期各 1 日
対 象	小児気管支喘息患者				
施 設 数	5 施設	収 集 症 例 数	19 例	目 標 症 例 数	15 例
製造販売後臨床試験 5 (成人気管支喘息) : セレベントディスク					
目 的	成人気管支喘息患者を対象として、フルタイドディスク併用使用例における有効性及び安全性を検討する。				
試験デザイン	多施設共同非盲検 非対照試験	調 査 期 間	平成 16 年 9 月 ～平成 17 年 5 月	観 察 期 間	前観察期：4 週間 試験薬投与期：12 週間
対 象	喘息症状がコントロールされていない成人気管支喘息患者				
施 設 数	37 施設	収 集 症 例 数	フルチカゾン 200µg/ 本 剤 群：86 例 フルチカゾン 400µg / 本 剤 群：90 例	目 標 症 例 数	120 例 (1 群 60 例)

*セレベント 25 ロタディスク及びセレベント 50 ロタディスクの承認条件：「現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。」

2. 使用成績調査の概要

本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的とした使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例を 3,000 例、観察期間を 4 週間として連続中央登録方式により平成 14 年 7 月から平成 16 年 12 月まで実施され、517 施設から 3,473 例が収集された。

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,473 例から計 275 例(初診日以降来院のない症例 258 例、本剤未投与 8 例等)を除外した 3,198 例が解析対象とされ、疾患別の内訳は気管支喘息 2,471 例、COPD 517 例、気管支喘息・COPD 合併 203 例及びその他 7 例²であった。副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」)は 1.5% (49/3,198 例)であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例)を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類

² 喘息様気管支炎 4 例、気管支炎、肺線維症及び胃食道逆流各 1 例。

別における主な副作用発現率は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.5%（15/3,198 例）、「心臓障害」0.4%（12/3,198 例）、「胃腸障害」0.2%（7/3,198 例）、「全身障害および投与局所様態」及び「神経系障害」各 0.2%（各 6/3,198 例）、「皮膚および皮下組織障害」0.1%（4/3,198 例）等で、発現した主な基本語別の事象は、動悸 12 件、振戦 5 件、咳嗽 4 件、口腔咽頭不快感 3 件、喘息、発声障害、悪心、口腔内不快感、発疹及び口渇各 2 件等であり、転帰は回復又は軽快 49 件、未回復 1 件（振戦）及び不明 4 件（食欲減退、倦怠感、振戦及び肝障害）であった。また、承認時までの臨床試験では報告されず 2 件以上発現した事象として喘息、発声障害及び発疹各 2 件が収集されたが、いずれも非重篤で転帰は回復であった。重篤な副作用が 2 例 3 件発現し、その内訳は肺炎、倦怠感及び食欲減退各 1 件であり、転帰は軽快 1 件（肺炎）、不明 2 件（倦怠感及び食欲減退）であった。「使用上の注意」から予測できない未知の副作用が 17 件報告され、主な事象は口渇、喘息及び発声障害各 2 件であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢、疾患（気管支喘息、COPD、気管支喘息・COPD 合併）、入院・外来、投与前重症度、合併症の有無及び種類（腎機能障害、肝機能障害、心疾患）別の有無、併用薬剤の有無、平均 1 日投与量、総投与日数（累積）及び総投与量（累積）について、部分集団解析が実施された。その結果、下表のとおり、年齢、合併症の有無及び合併症（肝機能障害）の有無において、副作用発現率が異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
合計		3,198	49	1.5
性別	男	1,716	22	1.3
	女	1,482	27	1.8
年齢（歳）	15 未満	302	1	0.3
	15 以上 65 未満	1,768	20	1.1
	65 以上	1,128	28	2.5
疾患	気管支喘息	2,471	33	1.3
	COPD	517	12	2.3
	気管支喘息 ・ COPD	203	4	2.0
入院・外来	入院	73	1	1.4
	外来	3,043	46	1.5
	入院・外来	82	2	2.4
投与前重症度	軽症	973	10	1.0
	中等症	1,868	32	1.7
	重症	352	7	2.0
合併症	無	2,082	21	1.0
	有	1,116	28	2.5
合併症（腎機能障害）	無	3,158	48	1.5
	有	39	1	2.6
合併症（肝機能障害）	無	3,109	45	1.4
	有	88	4	4.5
合併症（心疾患）	無	2,911	44	1.5
	有	287	5	1.7
併用薬剤	無	126	0	0.0
	有	3,072	49	1.6
平均 1 日投与量（小児）	50µg 以下	227	1	0.4
	50µg 超 100µg 以下	72	0	0.0
	100µg 超	2	0	0.0
平均 1 日投与量（成人、高齢者）	50µg 以下	155	2	1.3
	50µg 超 100µg 以下	2,731	44	1.6

	100μg 超	8	0	0.0
--	---------	---	---	-----

「総投与日数」及び「総投与量」については累積にて集計された。

年齢別の副作用発現率は、「65 歳以上」2.5% (28/1,128 例) が「15 歳未満」0.3% (1/302 例)、「15 歳以上 65 歳未満」1.1% (20/1,768 例) に比べて高かったが、各群の副作用の種類や発現頻度、重篤性等について、年齢による特記すべき傾向は認められなかった。なお、年齢別の合併症「有」の構成比率は、「65 歳以上」では 53.0% (598/1,128 例) であり、「15 歳以上 65 歳未満」26.8% (473/1,768 例)、「15 歳未満」14.9% (45/302 例) に比べて高かった。合併症「有」の副作用発現率 2.5% (28/1,116 例) は、「無」1.0% (21/2,082 例) に比較して高かった。主な合併症はアレルギー性鼻炎、高血圧、高脂血症及び糖尿病であったが、副作用の種類や発現頻度、重篤性等について合併症による特記すべき傾向は認められなかった。一般的に合併症を有する症例では全身状態が悪く、合併症に対して複数の薬剤を使用している症例も多いことから、これらが副作用発現率に影響を及ぼした可能性も考えられた。肝機能障害を有する患者の副作用発現率 4.5% (4/88 例) は、肝機能障害を有しない患者 1.4% (45/3,109 例) に比して高かった。肝機能障害を有する患者で発現した事象に 2 件以上認められたものはなく、いずれも非重篤で、転帰は回復 3 件、未回復 1 件、不明 1 件であり、副作用の種類や発現頻度、重篤性等に特記すべき傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の安全性に新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 160 例（有効性評価不能³149 例、適応外使用⁴7 例等）を除いた 3,038 例が解析対象とされ、疾患別の内訳は気管支喘息 2,370 例、COPD 480 例、気管支喘息・COPD 合併 188 例であった。本調査において、有効性は、担当医師により本剤投与開始 4 週間若しくは本剤の投与中止・終了時に「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価された。本調査における気管支喘息及び COPD における有効率（有効例の割合）は 95.9% (2,274/2,370 例) 及び 85.4% (410/480 例) であった。一方、承認時までの臨床試験における有効性は、担当医師により「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化」の 7 段階⁵若しくは「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階⁶で評価され、「中等度改善」以上が有効例とされ、気管支喘息及び COPD（慢性気管支炎及び肺気腫）を対象とした臨床試験における有効率は 57.2% (351/614 例⁷) 及び 30.7% (39/127 例⁸) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が気管支喘息及び COPD 毎に行われた。その結果、気管支喘息では年齢、投与前重症度及び総投与日数、COPD では年齢、投与前重症度、平均 1 日投与量及び総投与日数の各因子について、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

気管支喘息において、年齢別の有効率は、「15 歳未満」98.6% (290/294 例)、「15 歳以上 65 歳未満」96.1% (1,488/1,549 例)、「65 歳以上」94.1% (496/527 例) と、年齢が高いほど

³ 「コンプライアンスが不十分」、「投与期間不十分」、「症状変化なし」、「来院しないため」等の理由により担当医師が効果判定不能とした症例。

⁴ 喘息様気管支炎 4 例、気管支炎、肺線維症及び胃食道逆流各 1 例。

⁵ 成人気管支喘息及び COPD を対象とした臨床試験。

⁶ 小児気管支喘息を対象とした臨床試験。

⁷ 成人及び小児の気管支喘息患者を対象とした 8 試験。

⁸ 慢性気管支炎及び肺気腫患者を対象とした 2 試験。

有効率がやや低い傾向が認められたが、いずれの有効率も 90%以上であり、临床上問題となるものではないと考えられた。投与前重症度別では、「重症」の有効率 93.3% (208/223 例) が「軽症」95.6% (716/749 例) 及び「中等症」96.6% (1,349/1,396 例) に比べて低く、原疾患の重症度の影響によるものと考えられた。総投与日数別の有効率は、「8 日未満」90.2% (46/51 例)、「8 日以上 15 日未満」91.3% (105/115 例)、「15 日以上 31 日未満」96.3% (956/993 例)、「31 日以上 61 日未満」96.1% (792/824 例) 及び「61 日以上」96.9% (374/386 例) であり、投与期間に伴い有効率がやや高くなる傾向が認められたが、いずれの有効率も 90% 以上であり、临床上問題となるものではないと考えられた。

COPD において、年齢別では、「15 歳以上 65 歳未満」の有効率 93.9% (93/99 例) に比べ、「65 歳以上」の有効率は 83.2% (317/381 例) と低かった。また、投与前重症度別では、「重症」の有効率 68.2% (45/66 例) が「軽症」89.0% (121/136 例) 及び「中等症」87.7% (242/276 例) に比べて低かった。年齢別で重症度毎に有効率を比較したところ、「65 歳以上」の重症例における有効率が特に低く (64.8%、35/54 例)、COPD は進行性の疾患であることから原疾患の重症度が有効率に影響を及ぼしたと考えられた。平均 1 日投与量別において、「50µg」の集団の有効率 64.0% (16/25 例) は、「100µg」86.5% (392/453 例) 及び「200µg」100.0% (2/2 例) と比較して低かった。本剤の「用法・用量」は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50µg を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」であることを踏まえると、投与量が不十分であったと考えられた。総投与日数では、「8 日以上 15 日未満」の有効率 66.7% (10/15 例) が「8 日未満」100.0% (2/2 例)、「15 日以上 31 日未満」83.1% (172/207 例)、「31 日以上 61 日未満」91.1% (154/169 例) 及び「61 日以上」82.8% (72/87 例) に比べて低かった。しかしながら、「8 日未満」及び「8 日以上 15 日未満」の集団では症例数が少なく、総投与日数の影響について結論付けることは困難であると考えられた。なお、気管支喘息・COPD 合併例において、本調査における有効率は 93.6% (176/188 例) であり、有効性に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の有効性に新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児 (15 歳未満) : 安全性解析対象症例として 302 例、有効性解析対象症例として 294 例が収集され、全例が気管支喘息症例であった。小児の副作用発現率は 0.3% (1/302 例) であり、成人 (15 歳以上 65 歳未満) 1.1% (20/1,768 例) 及び高齢者 (65 歳以上) 2.5% (28/1,128 例) に比べて高くはなかった。小児に発現した事象は非重篤の悪心 1 件で、転帰は回復であった。また、小児の有効率は 98.6% (290/294 例) であり、気管支喘息の成人 96.1% (1,488/1,549 例) 又は高齢者 94.1% (496/527 例) と比較して、大きな違いは認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 1,128 例、有効性解析対象症例として 1,056 例が収集された。安全性解析対象症例における疾患別の内訳は、気管支喘息 553 例、COPD 413 例、気管支喘息・COPD 合併 160 例、気管支炎及び肺線維症各 1 例であった。高齢者の副作用発現率は 2.5% (28/1,128 例) であり、発現した主な事象は動悸 6 件、喘息、咳嗽、発声障害、口腔内不快感、口渇、振戦及び口腔咽頭不快感各 2 件等であり、転帰は回復又は軽快 29 件及び不明 2 件 (食欲減退及び倦怠感) であった。高齢者の副作用発現率は小児 (0.3%)、成人 (15 歳以上 65 歳未満) (1.1%) に比べて高かったが、副作用の種類や発現頻度、重篤性に特記すべき傾向は認められなかった (「2-1 安全性」の項参照)。また、有効性

解析対象症例における疾患別の内訳は、気管支喘息 527 例、COPD 381 例及び気管支喘息・COPD 合併 148 例で、それぞれの有効率は 94.1% (496/527 例)、83.2% (317/381 例) 及び 92.6% (137/148 例) であった。いずれも成人の有効率 96.1% (1,488/1,549 例)、93.9% (93/99 例) 及び 97.5% (39/40 例) に比較して低い傾向であった(「2-2 有効性」の項参照)。この要因として、高齢者の重症例における有効率が特に低いために、原疾患の重症度の影響が考えられた。しかし、本調査における気管支喘息又は COPD 症例における有効率は 80%以上であり、臨床上問題となるものではないと考えられた。

妊産婦：安全性及び有効性解析対象症例として 8 例が収集され、全例が気管支喘息症例であった。情報が収集された 7 例について、6 例は正常分娩であり母子ともに副作用は認められなかった。残りの 1 例に自然流産が認められたが、本剤との関連は否定された。また、有効率は 100.0% (8/8 例) であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 39 例、有効性解析対象症例として 37 例が収集された。安全性解析対象症例における疾患別の内訳は、気管支喘息 25 例、COPD 9 例及び気管支喘息・COPD 合併 5 例であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 2.6% (1/39 例) であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率 1.5% (48/3,158 例) と比較して、大きな違いは認められなかった。発現した事象は非重篤の低カリウム血症で、転帰は回復であった。また、有効性解析対象症例における疾患別の内訳は、気管支喘息 25 例、COPD 8 例及び気管支喘息・COPD 合併 4 例で、それぞれの有効率は 92.0% (23/25 例)、87.5% (7/8 例) 及び 100.0% (4/4 例) であり、いずれも腎機能障害を有しない患者の有効率と比較して、大きな違いは認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 88 例、有効性解析対象症例として 81 例が収集された。安全性解析対象症例における疾患別の内訳は、気管支喘息 68 例、COPD 8 例及び気管支喘息・COPD 合併 12 例であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 4.5% (4/88 例) であり、発現した事象は咳嗽、肝障害、動悸、口渇及び振戦各 1 件であったが、いずれも非重篤で、転帰は回復 3 件、未回復 1 件(振戦) 及び不明 1 件(肝障害) であった。副作用発現率は、肝機能障害を有しない患者の 1.4% (45/3,109 例) と比較して高かったが、2 件以上発現した事象はなく、種類、重篤性にも特記すべき傾向は認められなかった(「2-1 安全性」の項参照)。また、有効性解析対象症例における疾患別の内訳は、気管支喘息 63 例、COPD 7 例及び気管支喘息・COPD 合併 11 例で、それぞれの有効率は 98.4% (62/63 例)、100.0% (7/7 例) 及び 90.9% (10/11 例) であり、いずれも肝機能障害を有しない患者の有効率と比較して、大きな違いは認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について、本剤の安全性及び有効性について臨床上問題となる所見は認められず、新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 特定使用成績調査 1-1 (長期使用に関する調査：気管支喘息)

本剤の気管支喘息患者を対象とした長期使用例での安全性及び有効性等の適正使用情報を収集することを目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例を 200 例、観察期間を 1 年間として中央登録方式により平成 15 年 5 月から平成 18 年 12 月まで実施され、40 施設から 179 例が収集された。

3-1-1 安全性

安全性については、収集された 179 例から初診日以降来院のない症例 6 例を除外した 173 例が解析対象とされた。副作用発現率は 5.2% (9/173 例) であった。投与期間、患者背景等

が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) と比較して高い傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「神経系障害」、「全身障害および投与局所様態」及び「皮膚および皮下組織障害」各 1.2% (各 2/173 例) 等で、発現した基本語別の事象は、浮腫 2 件、頻脈、好酸球数増加、低蛋白血症、感覚鈍麻、振戦、発声障害、発疹及びそう痒症各 1 件であり、いずれも非重篤で、転帰は回復 7 件及び不明 3 件 (好酸球数増加、低蛋白血症及び浮腫) であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、使用成績調査の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施され、集団間で副作用発現率に大きな相違が認められた背景因子はなかった。

また、投与期間と副作用発現率に関連は認められず、長期使用時 (183 日以降) に発現した副作用は低蛋白血症及び好酸球数増加の 2 件であり、いずれも非重篤で、転帰は不明⁹であった。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児 3 例、高齢者 67 例、妊産婦 1 例、腎機能障害を有する患者 1 例及び肝機能障害を有する患者 3 例が収集され、副作用は高齢者に 6.0% (4 例 5 件/67 例) 及び腎機能障害を有する患者に 1 例 1 件発現した。高齢者で発現した事象は感覚鈍麻、発声障害、そう痒症、好酸球数増加及び低蛋白血症各 1 件であり、いずれも非重篤で、不明 2 件 (好酸球数増加及び低蛋白血症) を除いて転帰は回復であった。また、腎機能障害を有する患者に発現した事象は非重篤の浮腫で、転帰は不明であった。

3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から有効性評価不能¹⁰23 例を除いた 150 例が解析対象とされた。有効性は、担当医師により投与開始 1 年後若しくは本剤の投与中止・終了時に「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価された。本調査における有効率 (改善例の割合) は 81.3% (122/150 例) であった。なお、本調査と承認時までの臨床試験とは患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの気管支喘息を対象とした臨床試験における有効率は 57.2% (351/614 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、性別、罹患歴、総投与日数及び総投与量の各因子について、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

性別において、「女性」の有効率 73.4% (47/64 例) は「男性」87.2% (75/86 例) に比べて低かった。罹患歴では、「2 年以下」の有効率 95.3% (41/43 例) が「3～5 年」72.4% (21/29 例)、「6～10 年」75.0% (18/24 例)、「11 年以上」76.5% (39/51 例) に比べて高く、早期治療が奏効する可能性を示唆するものと考えられた。総投与日数別の有効率は「15 日未満」0.0% (0/3 例)、「15 日以上 29 日未満」85.7% (6/7 例)、「29 日以上 85 日未満」80.0% (8/10 例)、「85 日以上 183 日未満」76.9% (20/26 例)、「183 日以上 365 日未満」84.6% (88/104 例)、総投与量別の有効率は「1,500µg 未満」0.0% (0/3 例)、「1,500µg 以上 2,900µg 未満」85.7% (6/7 例)、「2,900µg 以上 8,500µg 未満」81.8% (9/11 例)、「8,500µg 以上 18,300µg 未満」79.3% (23/29 例)、「18,300µg 以上 36,500µg 未満」84.0% (84/100 例) であり、総投与日数及び総投与量の低い集団において有効率が低い傾向が認められたが、「15 日未満」若しくは「1,500µg 未満」の 3 例は同一症例で、全例無効症例 (内訳：不変 2 例、悪化 1 例) のため有効率は 0.0% であった。「15 日未満」若しくは「1,500µg 未満」を除いた場合に大きな違いは認められず、総投与日数「15 日未満」若しくは総投与量「1,500µg 未満」の有効例が 0 例であった。

⁹ 来院せず転帰不明となった。

¹⁰ 「来院せず」、「治療拒否」等の理由により担当医師が効果判定不能とした症例。

ことによる影響と考えられた。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、小児 3 例、高齢者 65 例、妊産婦 1 例、腎機能障害を有する患者 1 例及び肝機能障害を有する患者 3 例が収集された。高齢者の有効率は 80.0% (52/65 例) であり、成人 (15 歳以上 65 歳未満) の有効率 81.7% (67/82 例) と比較し大きな違いは認められなかった。また、小児 3 例、妊産婦 1 例及び肝機能障害を有する患者 2 例はいずれも改善であったが、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者各 1 例は不変又は悪化であった。

以上より、申請者は、本調査において気管支喘息患者における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2 特定使用成績調査 1-2 (長期使用に関する調査 : COPD)

本剤の COPD 患者を対象とした長期使用例での安全性及び有効性等の適正使用情報を収集することを目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例を 200 例、観察期間を 1 年間として中央登録方式により平成 15 年 5 月から平成 18 年 12 月まで実施され、45 施設から 142 例が収集された。

3-2-1 安全性

安全性については、収集された 142 例から初診日以降来院のない症例 4 例を除外した 138 例が解析対象とされた。副作用発現率は 5.8% (8/138 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) と比較して高い傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「代謝および栄養障害」4.3% (6/138 例)、「筋骨格系および結合組織障害」2.9% (4/138 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2.2% (3/138 例)、「感染症および寄生虫症」1.4% (2/138 例) 等で、発現した主な基本語別の事象は、肺炎 2 件等であり、転帰は回復又は軽快 13 件、死亡 1 例 (胃癌)、未回復 3 件 (低蛋白血症、低ナトリウム血症、低クロール血症) 及び不明 5 件 (肺炎 2 件、低カリウム血症、低コレステロール血症及び低カルシウム血症各 1 件) であった。重篤な副作用は 1 例に 5 件 (肺炎 2 件、低カリウム血症、胃癌及び急性呼吸不全各 1 件) 発現した。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、「特定使用成績調査 1-1」の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われ、集団間で副作用発現率に大きな相違が認められた背景因子はなかった。

また、投与期間と副作用発現率に関連は認められなかったが、全副作用 8 例 22 件中 2 例 13 件が長期使用時 (183 日以降) に発現した。このうち 1 例 1 件は非重篤の胸部不快感で転帰は回復であった。他の 1 例 12 件のうち 4 件 (肺炎 2 件、低カリウム血症及び急性呼吸不全各 1 件) は重篤で、胃癌の転帰は死亡であった。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、高齢者 116 例、腎機能障害を有する患者 4 例及び肝機能障害を有する患者 6 例が収集された。副作用は高齢者に 6 例 19 件、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者にそれぞれ 1 例 1 件発現した。高齢者の副作用発現率は 5.2% (6/116 例) で、成人 (48 歳¹¹以上 65 歳未満) 9.1% (2/22 例) に比べて低かった。高齢者において 2 件以上収集された事象は肺炎の 2 件であり、重篤な副作用は 1 例 5 件 (肺炎 2 件、低カリウム血症、胃癌及び急性呼吸不全各 1 件) に認められた。腎機能障害及び肝機能障害を有する患者各 1 例において発現した副作用は、非重篤な筋痙攣であり、転帰は回復であった。

¹¹ 最低年齢。

3-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 12 例（有効性評価不能¹²10 例等）を除いた 126 例が解析対象とされた。有効性は、担当医師により投与開始 1 年後若しくは本剤の投与中止・終了時に「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価された。本調査における有効率（改善例の割合）は 61.9%（78/126 例）であった。なお、本調査と承認時までの臨床試験とは患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの COPD（慢性気管支炎及び肺気腫）を対象とした臨床試験における有効率は 30.7%（39/127 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析結果では、年齢について、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢において、「65 歳以上」の有効率 57.4%（62/108 例）は「54 歳¹¹以上 65 歳未満」88.9%（16/18 例）と比べて低かった。年齢別に投与前重症度を比較した結果、「ステージⅡ」以上の症例比率が「65 歳以上」では 77.8%（84/108 例）と、「65 歳未満」55.6%（10/18 例）と比較して高く、原疾患の重症度が有効率に影響を及ぼしたと考えられた。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、高齢者 108 例、腎機能障害を有する患者 4 例及び肝機能障害を有する患者 6 例が収集された。上述したように、高齢者の有効率 57.4%は、成人（54 歳以上 65 歳未満）88.9%に比べて低く、高齢者では「ステージⅡ」以上の重症例の割合が高く、原疾患の重症度が有効率に影響を及ぼしたと考えられた。腎機能障害を有する患者では改善 1 例並びに不変 2 例及び悪化 1 例であり、肝機能障害を有する患者では改善及び不変各 3 例であった。

以上より、申請者は、本調査において COPD 患者における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-3 特定使用成績調査 2（その他の特定使用成績調査：フルチカゾンプロピオン酸エステル併用使用）

気管支喘息患者を対象として、本剤とフルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、「FP」）併用使用例における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集することを目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例を 300 例、観察期間を 6 ヶ月間として中央登録方式により平成 16 年 8 月から平成 17 年 8 月まで実施され、72 施設から 478 例が収集された。

3-3-1 安全性

安全性については、収集された 478 例から計 42 例（併用開始日以降来院のない症例 39 例、本剤未投与 3 例）を除外した 436 例が解析対象とされた。副作用発現率は 2.1%（9/436 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの FP 非併用下における臨床試験の副作用発現率 6.8%（110/1,615 例）と比較して高い傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.7%（3/436 例）、「神経系障害」0.5%（2/436 例）等で、発現した基本語別の事象は、動悸、口の錯感覚、胸痛、頭痛、振戦、息詰まり感、発声障害、口腔咽頭不快感及び高血圧各 1 件であった。いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、「特定使用成績調査 1-1」の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、下表のとおり、年齢により副作用発現率が異なる傾向が認められ、これについて、申請者は以下のように説明した。「65 歳

¹² 「投与期間が短い」、「投与中断」、「来院せず」等の理由により担当医師が効果判定不能とした症例。

以上」の副作用発現率 6.3% (4/63 例) は、「15 歳未満」0.0% (0/66 例) 及び「15 歳以上 65 歳未満」1.6% (5/307 例) と比べて高かったが、「65 歳以上」で発現した事象は、口の錯感覚、振戦、発声障害及び口腔咽頭不快感各 1 件で、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。「65 歳以上」で発現した副作用の種類や重篤性に特記すべき傾向は認められず、臨床上問題となるものではないと考えられた。

患者背景因子			症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
合計			436	9	2.1
性別	男		199	3	1.5
	女		237	6	2.5
年齢 (歳)	15 未満		66	0	0.0
	15 以上 65 未満		307	5	1.6
	65 以上		63	4	6.3
入院・外来	入院		8	0	0.0
	外来		428	9	2.1
併用前重症度	軽症		192	5	2.6
	中等症		214	4	1.9
	重症		30	0	0.0
罹患歴	2 年以下		115	1	0.9
	3～5 年		86	2	2.3
	6～10 年		84	0	0.0
	11 年以上		134	4	3.0
合併症	無		172	3	1.7
	有		264	6	2.3
合併症 (腎機能障害)	無		435	9	2.1
	有		1	0	0.0
合併症 (肝機能障害)	無		428	9	2.1
	有		8	0	0.0
併用薬剤 (フルタイド以外の薬剤)	無		82	2	2.4
	有		354	7	2.0
平均 1 日投与量 (成人、高齢者)	本剤	フルタイド			
	100µg 以下	200µg 以下	97	3	3.1
		200µg 超 400µg 以下	244	6	2.5
		400µg 超 800µg 以下	27	0	0.0
	100µg 超	400µg 超 800µg 以下	2	0	0.0

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児 66 例、高齢者 63 例、妊産婦 4 例、腎機能障害を有する患者 1 例及び肝機能障害を有する患者 8 例が収集された。副作用は高齢者に 4 例 4 件発現し、小児、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者には発現しなかった。高齢者の副作用発現率 (6.3%) は、成人 (15 歳以上 65 歳未満) (1.6%) に比べて高いものの、前述のように、副作用の種類や重篤性に特記すべき傾向は認められなかった。

3-3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 167 例 (FP 併用期間 6 ヶ月未満 162 例等) を除いた 269 例 が解析対象とされた。有効性は、FP 併用開始前 6 ヶ月間、FP 併用開始後 6

ヵ月間における喘息エピソード¹³の有無及び回数より、喘息エピソードを経験した症例比率が経験率として評価された。解析対象症例において、「いずれかの喘息エピソード」が認められた割合は併用開始前 43.9% (118/269 例) から併用開始後には 11.5% (31/269 例) に減少し、個々の喘息エピソードも同様に併用開始後に減少した。また、「いずれかの喘息エピソード」が認められた割合は、性別、年齢、併用前重症度、罹患歴及び平均 1 日投与量 (本剤と FP の組み合わせ) にかかわらず、併用開始後に減少した。また、1 症例あたりの「いずれかの喘息エピソード」が認められた回数 (平均) は、併用開始前 6.0 回 (740 回/124 例) から併用開始後 1.4 回 (172 回/124 例) に減少し、個々の喘息エピソードも同様に併用開始後に減少した。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、小児 52 例、高齢者 48 例、妊産婦 3 例及び肝機能障害を有する患者 5 例が収集された。「いずれかの喘息エピソード」が認められた割合は、併用開始前後で、小児では 67.3% (35/52 例) から 19.2% (10/52 例) に、高齢者では 25.0% (12/48 例) から 8.3% (4/48 例) に、妊産婦では 33.3% (1/3 例) から 0.0% (0/3 例) に、肝機能障害を有する患者では 60.0% (3/5 例) から 0.0% (0/5 例) にそれぞれ減少した。

以上より、申請者は、気管支喘息患者における本剤と FP 併用使用時の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-4 特定使用成績調査 3 (その他の特定使用成績調査 : FP 併用使用)

気管支喘息患者を対象として、本剤と FP 併用使用時における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集することを目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例を 1,000 例、観察期間を 12 週間として中央登録方式により平成 18 年 9 月から平成 19 年 5 月まで実施され、342 施設から 1,225 例が収集された。

3-4-1 安全性

安全性については、収集された 1,225 例から計 98 例 (併用開始日以降来院のない症例 89 例、本剤未投与の症例 5 例等) を除外した 1,127 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 0.7% (8/1,127 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの FP 非併用下における臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) と比較して高い傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.4% (5/1,127 例) 等で、発現した基本語別の事象は、不規則月経 2 件、動悸、気管支炎、口腔ヘルペス、息詰まり感、発声障害、気胸、咳嗽及び咽喉刺激感各 1 件であり、重篤な副作用は気胸 1 件であった。転帰は全例回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、「特定使用成績調査 1-1」の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、下表のとおり、合併症 (肝機能障害) の有無で副作用発現率が異なる傾向が認められ、これについて、申請者は以下のように説明した。「合併症 (肝機能障害) 有」の副作用発現率 9.1% (2/22 例) は、「合併症 (肝機能障害) 無」0.5% (6/1,104 例) に比べて高かったが、発現した事象は 2 例 3 件 (気胸、気管支炎及び口腔ヘルペス各 1 件) で、転帰はいずれも回復であり、重篤な副作用は気胸 1 件であった。「合併症 (肝機能障害) 有」で発現した副作用の種類や発現頻度、重篤性等に特記すべき傾向は認められず、临床上問題となるものではないと考えられた。

¹³ 「気管支喘息の悪化により入院した経験」、「気管支喘息の悪化により救急治療室で喘息治療を受けた経験」、「気管支喘息の悪化による予定外の外来受診の経験」及び「気管支喘息の悪化により職場 (家事を含む) あるいは学校を 1 日中休んだ経験」の有無及び回数 (日数)。

患者背景因子			症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
合計			1,127	8	0.7
性別	男		472	3	0.6
	女		655	5	0.8
年齢（歳）	15 未満		108	0	0.0
	15 以上 65 未満		728	4	0.5
	65 以上		290	4	1.4
入院・外来	入院		16	0	0.0
	外来		1,111	8	0.7
併用前重症度	軽症		266	0	0.0
	中等症		717	6	0.8
	重症		140	2	1.4
罹患歴	2 年以下		251	1	0.4
	3～5 年		232	2	0.9
	6～10 年		214	3	1.4
	11 年以上		375	2	0.5
合併症	無		429	1	0.2
	有		697	7	1.0
合併症（腎機能障害）	無		1,120	8	0.7
	有		6	0	0.0
合併症（肝機能障害）	無		1,104	6	0.5
	有		22	2	9.1
併用薬剤（フルタイド以外の薬剤）	無		182	0	0.0
	有		945	8	0.8
平均 1 日投与量（成人、高齢者）	本剤	フルタイド			
	100μg 以下	200μg 以下	181	1	0.6
		200μg 超 400μg 以下	643	5	0.8
		400μg 超 800μg 以下	169	1	0.6
		800μg 超	5	0	0.0
	100μg 超	200μg 超 400μg 以下	6	0	0.0
		400μg 超 800μg 以下	5	0	0.0
		800μg 以下			

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児 108 例、高齢者 290 例、妊産婦 7 例、腎機能障害を有する患者 6 例及び肝機能障害を有する患者 22 例が収集され、副作用は高齢者に 4 例 5 件及び肝機能障害を有する患者に 2 例 3 件認められた。高齢者（65 歳以上）の副作用発現率は 1.4%（4/290 例）で、成人（15 歳以上 65 歳未満）の副作用発現率 0.5%（4/728 例）と比較して大きな違いは認められなかった。高齢者において発現した事象は息詰まり感、動悸、気胸、気管支炎及び口腔ヘルペス各 1 件で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現率（9.1%）は肝機能障害を有しない患者（0.5%）に比べて高かったものの、前述のように、報告された事象はいずれも各 1 件であり、副作用の種類や発現頻度、重篤性等に特記すべき傾向は認められなかった。

3-4-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 803 例（喘息コントロールテスト＜Asthma

Control Test : ACT¹⁴>14未回収 355 例、評価時期違反¹⁵283 例、FP 併用期間 12 週間未満 105 例等)を除いた 324 例が有効性解析対象とされた、有効性の評価は、FP 併用前及び観察期間終了時に ACT 調査が実施され、ACT 合計スコア 19 点以下が「コントロール不十分」、20～24 点が「良好な状態」、25 点が「完全な状態」とされた。解析対象症例において、ACT 合計スコア(平均値±標準偏差)は、併用開始前 14.2±3.6 から観察期間終了時は 21.6±3.2 に増加した。また、観察期間終了時の喘息コントロール状態は、「完全な状態」18.8% (61/324 例)、「良好な状態」59.6% (193/324 例)、「コントロール不十分」21.6% (70/324 例)であり、78.4%の症例で喘息状態が「良好な状態」以上であった。さらに、ACT 合計スコアは、性別、年齢、投与前重症度、罹患歴及び平均 1 日投与量¹⁶にかかわらず、FP 併用開始前から観察期間終了時に増加した。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、小児 39 例、高齢者 106 例、妊産婦 1 例、腎機能障害を有する患者 3 例及び肝機能障害を有する患者 6 例が収集された。ACT 合計スコア(平均値±標準偏差)は、FP 併用開始前から観察期間終了時で、小児では 16.3±2.4 から 22.7±2.3 に、高齢者では 13.6±3.8 から 21.0±3.5 に、妊産婦では 12 から 18 に、腎機能障害を有する患者では 16.7±2.5 から 23.0±2.0 に、肝機能障害を有する患者では 15.3±2.7 から 22.5±2.1 にそれぞれ増加した。

以上より、申請者は、気管支喘息患者における本剤と FP 併用使用時の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-5 特定使用成績調査 4 (その他の特定使用成績調査 : COPD)

COPD 患者を対象として、本剤の使用状況並びに安全性、有効性等の適正使用情報を収集することを目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例を 500 例、観察期間を 12 週間として中央登録方式により平成 19 年 5 月から平成 20 年 1 月まで実施され、198 施設から 664 例が収集された。

3-5-1 安全性

安全性については、収集された 664 例から計 19 例(初診日以降来院のない症例 18 例、契約期間外 1 例)を除外した 645 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 2.9%(19/645 例)であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例)と比較して高い傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「心臓障害」0.9% (6/645 例)、「胃腸障害」0.8% (5/645 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.5% (3/645 例)、「全身障害および投与局所様態」0.3% (2/645 例)等で、発現した主な基本語別の事象は、動悸 3 件、心房細動、口内炎及び口腔咽頭不快感各 2 件等であり、転帰は未回復 2 件(多臓器不全及び心房細動)を除き回復又は軽快であった。重篤な副作用は心不全、多臓器不全及び肺炎の 3 件であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、「特定使用成績調査 1-1」の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われ、集団間で副作用発現率に大きな相違が認められた背景因子はなかった。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、高齢者 513 例、腎機能障害を有する患者 15 例及び肝機能障害を有する患者 24 例が収集された。副作用は高齢者で 17 例 19 件及び腎機能障害を有する患者で 1 例 1 件認められ、肝機能障害を有する患者では認められなかった。高齢者の副作用発現率は 3.3% (17/513 例)で、成人(25 歳¹¹以

¹⁴喘息症状に関する 5 項目からなり、各項目 5 点満点で最高 25 点。

¹⁵ ACT 記入日が併用開始 10 週間未満若しくは 14 週超。

¹⁶ 本剤と FP の組合せ。

上 65 歳未満)の副作用発現率 1.5% (2/132 例)と大きな違いは認められなかった。高齢者で発現した主な事象は、心房細動、動悸、口内炎及び口腔咽頭不快感各 2 件等であり、重篤な副作用は心不全、多臓器不全及び肺炎の 3 件で、転帰は多臓器不全の未回復を除き回復又は軽快であった。また、腎機能障害を有する患者に発現した事象は非重篤の高カリウム血症であり、転帰は回復であった。

3-5-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 63 例 (有効性評価不能¹⁷52 例等)を除いた 582 例が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により投与開始 12 週後若しくは本剤の投与中止・終了時に、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価され、有効率 (有効例の割合)は 90.0% (524/582 例)であった。なお、本調査と評価方法や患者背景等が異なるが、承認時まで実施された COPD (慢性気管支炎及び肺気腫)を対象とした臨床試験における有効率は 30.7% (39/127 例)であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、投与前重症度、総投与日数及び総投与量の各因子について、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

「最重症 (ステージⅢ)」の有効率 73.1% (19/26 例)は、「軽症 (ステージ 0)」90.8% (167/184 例)、「中等症 (ステージⅠ)」91.2% (229/251 例)及び「重症 (ステージⅡ)」90.1% (109/121 例)に比べて低かった。「最重症」では、原疾患が影響を及ぼした可能性のほか、他の集団に比べて例数が少なかったことも要因として考えられた。また、総投与日数別の有効率は「15 日未満」54.5% (6/11 例)、「15 日以上 29 日未満」55.0% (11/20 例)、「29 日以上 57 日未満」80.0% (24/30 例)、「57 日以上」92.7% (483/521 例)、総投与量別の有効率は「1,500µg 未満」54.5% (6/11 例)、「1,500µg 以上 2,900µg 未満」57.1% (12/21 例)、「2,900µg 以上 5,700µg 未満」81.1% (30/37 例)、「5,700µg 以上」92.8% (476/513 例)であり、本剤の投与期間が長いほど、また総投与量が多いほど有効率が高くなる傾向が認められた。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、高齢者 466 例、腎機能障害を有する患者 14 例及び肝機能障害を有する患者 22 例が収集された。高齢者の有効率は 89.3% (416/466 例)であり、成人 (25 歳以上 65 歳未満)93.1% (108/116 例)と比べて大きな違いは認められなかった。また、腎機能障害を有する患者の有効率は 92.9% (13/14 例)であり、腎機能障害を有しない患者の有効率 90.0% (511/568 例)と比べて大きな違いは認められなかった。さらに、肝機能障害を有する患者は全例「有効」であった。

以上より、申請者は、本調査において COPD 患者における本剤の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

4-1 製造販売後臨床試験 1 (COPD、本剤とプラセボとの比較)

既存治療薬 (抗コリン薬及び／又はキサンチン製剤)で治療中の COPD 患者に本剤を追加投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的に、製造販売後臨床試験が多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として実施された。本剤の用法・用量は、1 回 50µg、1 日 2 回 (100µg/日)吸入することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

無作為化された 171 例から被験薬未投与 2 例 (プラセボ群 2 例)を除いた 169 例 (本剤群 85 例、プラセボ群 84 例)が安全性解析対象とされ、安全性解析対象症例から試験薬投

¹⁷ 「投与期間が短い」、「患者来院せず」等の理由により担当医師が効果判定不能とした症例。

与開始後 12 週までの肺機能のデータのない 5 例（本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）を除いた 164 例（本剤群 83 例、プラセボ群 81 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、有効性解析対象とされた。

4-1-1 有効性

1) 主要評価項目

試験薬投与開始 12 週後の試験薬吸入前 FEV_{1.0}¹⁸のベースラインからの変化量（L）は、下表のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

投与後 12 週時の試験薬吸入前 FEV_{1.0}（L）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] p 値*
症例数	83	81	
ベースライン	1.15±0.546	1.12±0.527	
最終評価時	1.22±0.597	1.12±0.523	
変化量	0.076±0.1740	0.000±0.134	0.073 [0.025, 0.121] p=0.0031

平均値±標準偏差

*：投与群、性別、年齢、ベースライン値及びエリア＜東北・北陸・関西＞を説明変数とした共分散分析モデル

2) 副次評価項目

(1) スパイロメトリー（FEV_{1.0}、FVC¹⁹）

試験薬投与開始 24 週後の試験薬吸入前 FEV_{1.0} 及び FVC のベースラインからの変化量（L）は、下表のとおりであった。

投与後 24 週時の試験薬吸入前 FEV_{1.0} 及び FVC（L）のベースラインからの変化量（FAS）

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] p 値*
試験薬吸入前 FEV _{1.0} （L）			
変化量	0.122±0.042 (70)	0.034±0.039 (74)	0.088 [0.036, 0.14], p=0.0011
試験薬吸入前 FVC（L）			
変化量	0.263±0.105 (70)	0.091±0.098 (74)	0.17 [0.04, 0.30], p=0.0096

平均値±標準偏差、（）：症例数

*：投与群、性別、年齢、ベースライン値及びエリア＜東北・北陸・関西＞を説明変数とした共分散分析モデル

(2) 臨床症状等

息苦しさの程度、咳の程度、痰の量、救済薬の吸入回数、重症度別の増悪の回数、最初の症状増悪までの日数及び試験継続率は、下表のとおりであった。

投与後 24 週時のベースラインからの変化量（FAS）

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
息苦しさの程度			
変化量	-0.1±0.79 (69)	0.0±0.64 (73)	-0.099 [-0.34, 0.14]
咳の程度			
変化量	0.0±0.73 (69)	0.0±0.50 (73)	-0.004 [-0.21, 0.20]
痰の量			
変化量	0.0±0.57 (69)	0.0±0.59 (73)	-0.046 [-0.24, 0.15]
救済薬の吸入回数			
変化量	0.1±0.55 (67)	-0.1±0.65 (73)	0.122 [-0.08, 0.32]

平均値±標準偏差、（）：症例数

¹⁸ Forced Expiratory Volume of One Second（1 秒量）

¹⁹ Forced Vital Capacity（努力性肺活量）

重症度別の増悪の回数（回、FAS）

重症度	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
軽度	0.0±0.11 (83)	0.0±0.22 (81)	-0.013 [-0.07, 0.04]
中等度	0.1±0.24 (83)	0.1±0.28 (81)	-0.026 [-0.11, 0.05]
重度	0.1±0.81 (83)	0.0±0.16 (81)	0.108 [-0.07, 0.29]

平均値±標準偏差、()：症例数

24 週試験完了率（%、FAS）

評価時期	本剤群	プラセボ群
24 週完了時	85.5 (71)	91.4 (74)

()：症例数

4-1-2 安全性

本試験における有害事象発現率は、本剤群 64.7% (55/85 例) 及びプラセボ群 73.8% (62/84 例) であった。器官別大分類別における主な有害事象発現率は、本剤群では「感染症および寄生虫症」37.6% (32/85 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」20.0% (17/85 例) 及び「胃腸障害」17.6% (15/85 例) 等であり、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」33.3% (28/84 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」22.6% (19/84 例) 及び「胃腸障害」15.5% (13/84 例) 等であった。発現した主な事象は、本剤群では鼻咽頭炎 27.1% (23/85 例)、慢性閉塞性気道疾患増悪 8.2% (7/85 例) 及び上気道の炎症 5.9% (5/85 例) 等であり、プラセボ群では鼻咽頭炎 21.4% (18/84 例)、上気道の炎症 10.7% (9/84 例) 及び慢性閉塞性気道疾患増悪 7.1% (6/84 例) 等であった。重篤な有害事象は、本剤群で 10 例認められ、プラセボ群では 2 例認められた。本剤群で発現した事象は脳梗塞 2 例、右室不全、再発肺癌・細胞タイプ不明、肺炎、静脈瘤、結腸ポリープ及び慢性閉塞性気道疾患増悪の各 1 例、気管支肺炎・感染の 1 例、労作性呼吸困難・痰貯留・気管支炎の 1 例であり、いずれも本剤との関連性は否定され、転帰は未回復 1 例（再発肺癌・細胞タイプ不明）及び後遺症あり 1 例（脳梗塞）を除いて、回復であった。また、プラセボ群で発現した事象は急性気管支炎及び肺扁平上皮癌・病期不明各 1 例であった。副作用はプラセボ群に嘔声 1 例（1.2%）が認められたが、本剤群には認められなかった。なお本試験において死亡例は認められなかった。

申請者は、以下のように説明した。既存治療で治療中の COPD 患者を対象に、FEV_{1.0} のベースラインからの変化量について、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、本剤群では副作用は認められず、安全性にも特段の問題はないと考えられた。以上より、既存薬で治療中の患者に本剤を追加投与することは有用であると考えられた。

4-2 製造販売後臨床試験 2（成人気管支喘息、本剤とホクナリンテープとの比較）

FP400µg 相当/日の吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）で治療中の成人気管支喘息患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、ホクナリンテープを対照とした製造販売後臨床試験が多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された。用法・用量は、本剤は 1 回 50µg を 1 日 2 回（100µg/日）、ホクナリンテープは 1 回 2 mg を 1 日 1 回吸入することと設定され、投与期間は 4 週間と設定された。

無作為化された 372 例から被験薬未投与 5 例（本剤群 1 例、ホクナリンテープ群 4 例）を除いた 367 例（本剤群 186 例、ホクナリンテープ群 181 例）が安全性解析対象及び FAS とされ、プロトコル逸脱例 26 例を除く 341 例（本剤群 176 例、ホクナリンテープ群 165 例）が PPS（Per Protocol Set）とされ、有効性解析対象とされた。

4-2-1 有効性

1) 主要評価項目

被験薬投与期間における起床時 PEF²⁰ のベースラインからの変化量 (L/min) は、下表のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである -15L/min を下回らなかったことから、ホクナリンテープに対する本剤の非劣性が検証された。

試験薬投与期間における起床時 PEF (L/min) のベースラインからの変化量 (PPS)

	本剤群	ホクナリンテープ群	群間差 [95%信頼区間]
症例数	176	164	
ベースライン	299.28±99.85	314.15±100.4	
被験薬投与期間	337.71±104.93	340.05±106.48	
変化量	38.43±31.50	25.90±24.86	

平均値±標準偏差

*：投与群、性別、年齢、ベースライン値及びエリア<東日本（東北・関東・東海）・西日本（北陸・関西・九州）>を説明変数とした共分散分析モデル

2) 副次評価項目

(1) PEF（夜）

試験薬投与期間における夜の PEF のベースラインからの変化量 (L/min) は、下表のとおりであった。

試験薬投与期間における夜の PEF (L/min) のベースラインからの変化量 (PPS)

	本剤群	ホクナリンテープ群	群間差 [95%信頼区間]	p 値*
変化量	31.6±33.0 (176)	15.4±24.7 (164)	15.37 [9.11, 21.63]	p<0.0001

平均値±標準偏差、()：症例数

*：投与群、性別、年齢、ベースライン値及びエリア<東日本（東北・関東・東海）・西日本（北陸・関西・九州）>を説明変数とした共分散分析モデル

(2) 臨床症状等

喘息による夜間覚醒性が認められなかった日数の割合、発作治療薬の使用回数、発作治療薬を使用しなかった日数の割合、症状スコア（日中、夜間）及び無症状日数の割合は、下表のとおりであった。

試験薬投与期間におけるベースラインからの変化量 (PPS)

	本剤群	ホクナリンテープ群
喘息による夜間覚醒性が認められなかった日数の割合 (%)		
変化量	3.74±17.36 (176)	0.30±12.74 (164)
発作治療薬の使用回数		
変化量	-0.2±0.64 (176)	0.0±0.42 (165)
発作治療薬を使用しなかった日数の割合 (%)		
変化量	10.49±25.58 (176)	3.38±20.0 (165)
症状スコア（日中）		
変化量	-0.2±0.46 (176)	0.0±0.39 (164)
症状スコア（夜間）		
変化量	-0.1±0.24 (176)	0.0±0.16 (164)
無症状日数の割合 (%)		
変化量	10.59±25.67 (176)	3.46±23.17 (164)

平均値±標準偏差、()：症例数

4-2-2 安全性

本試験における有害事象発現率は、本剤群 45.2% (84/186 例) 及びホクナリンテープ群 50.3% (91/181 例) であった。器官別大分類別における主な有害事象発現率は、本剤群では

²⁰ Peak Expiratory Flow（最大呼気流量）

「感染症および寄生虫症」19.4% (36/186 例) 及び「全身障害および投与局所様態」13.4% (25/186 例) 等で、ホクナリンテープ群では「臨床検査」17.1% (31/181 例)、「全身障害および投与局所様態」13.8% (25/181 例) 及び「感染症および寄生虫症」13.3% (24/181 例) 等であった。発現した主な事象は、本剤群では鼻咽頭炎 14.5% (27/186 例)、投与部位皮膚炎 6.5% (12/186 例)、投与部位そう痒感 3.8% (7/186 例) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.2% (6/186 例) 等で、ホクナリンテープ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 14.9% (27/181 例)、鼻咽頭炎 8.8% (16/181 例)、投与部位そう痒感 6.1% (11/181 例)、上気道の炎症 5.0% (9/181 例) 及び振戦 4.4% (8/181 例) 等であった。重篤な有害事象は、本剤群の 1 例に子宮脱、膀胱脱及び直腸脱の 3 件が、ホクナリンテープ群では肺炎 2 例が認められた。いずれも試験薬との関連性は否定され、転帰は回復であった。本試験における副作用発現率は、本剤群 18.8% (35/186 例) 及びホクナリンテープ群 30.9% (56/181 例) であり、発現した主な基本語別の事象は、本剤群では投与部位皮膚炎 5.9% (11/186 例)、投与部位そう痒感 3.8% (7/186 例) 及びそう痒症 2.2% (4/186 例) 等で、ホクナリンテープ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 12.7% (23/181 例)、投与部位そう痒感 6.1% (11/181 例)、投与部位皮膚炎及び振戦各 3.9% (各 7/181 例) 等であった。なお本試験において死亡例は認められなかった。

申請者は、以下のように説明した。ICS で治療中の成人気管支喘息患者を対象に、起床時 PEF の改善において、ホクナリンテープに対する本剤の非劣性が検証された。安全性においては、副作用発現率において本剤群はホクナリンテープ群に比して低値を示し、本剤では本試験において両群で多く認められたテープ製剤に起因する吸入部位の副作用を除外すること、重篤な副作用が認められなかったことから、本剤の忍容性は高いと考えられた。以上より、ICS で治療している成人気管支喘息患者に本剤を併用することは有用であると考えられた。

4-3 製造販売後臨床試験 3 (小児気管支喘息、セレベントディスク)

小児気管支喘息患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、製造販売後臨床試験が多施設共同非盲検非対照試験として実施された。用法・用量は、本剤 1 回 50 μ g を 1 日 2 回 (100 μ g/日)、4 週間吸入することと設定された。総投与例 47 例が安全性解析対象及び FAS とされ、プロトコル逸脱例 5 例を除く 42 例が PPS とされ、有効性解析対象とされた。

4-3-1 有効性

主要評価項目である試験薬投与期間における起床時 PEF のベースラインからの変化量 (L/min) は、下表のとおりであった。

試験薬投与期間における起床時 PEF (L/min) のベースラインからの変化量 (PPS)

症例数	42
ベースライン	193.12 $\pm$ 71.84
試験薬投与期間	225.87 $\pm$ 89.08
変化量 [95%信頼区間]	32.76 $\pm$ 31.04 [23.08, 42.43]

平均値 $\pm$ 標準偏差

また、起床時 PEF の変化量についての年齢別の結果は、「6 歳未満」、「6 歳以上 10 歳未満」及び「10 歳以上 15 歳未満」において、下表のとおりであった。

試験薬投与期間における起床時 PEF (L/min) のベースラインからの変化量 (PPS)

	6 歳未満	6 歳以上 10 歳未満	10 歳以上 15 歳未満
症例数	4	23	15

ベースライン	106.92±49.44	163.78±51.78	261.09±43.47
試験薬投与期間	130.32±72.80	186.04±56.58	312.43±61.89
変化量 [95%信頼区間]	23.40±25.87 [-17.76, 64.56]	22.26±22.73 [12.43, 32.09]	51.34±35.93 [31.45, 71.24]

平均値±標準偏差

申請者は、年齢別のベースライン平均値が大きく異なることを考慮すると、6歳未満の患者においても年長児と同様の改善が認められると考えられた旨を説明した。

4-3-2 安全性

本試験における解析対象 47 例の年齢分布は、「6 歳未満」14.9% (7/47 例)、「6 歳以上 10 歳未満」53.2% (25/47 例)、「10 歳以上 15 歳未満」31.9% (15/47 例) であった。有害事象発現率は 44.7% (21/47 例) であり、器官別大分類別における主な有害事象発現率は、「感染症および寄生虫症」25.5% (12/47 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「全身障害および投与局所様態」各 6.4% (各 3/47 例) 等で、発現した主な事象は、鼻咽頭炎 6.4% (3/47 例)、中耳炎、上気道の炎症及び発熱各 4.3% (各 2/47 例) 等であった。本試験において、重篤な有害事象、副作用及び死亡例は認められなかった。

以上より、申請者は、6 歳未満の患者を含めた小児気管支喘息患者における、本剤 1 回 50µg 1 日 2 回投与時の有効性が確認され、安全性についても、重篤な有害事象及び副作用は認められず、忍容性は高いと考えられた旨を説明した。

4-4 製造販売後臨床試験 4 (小児気管支喘息、セレVENTロタディスク)

小児気管支喘息患者を対象に、本剤の用量反応関係を検討する目的で、製造販売後臨床試験が多施設共同無作為化二重盲検 3 群 3 期交叉比較試験として実施された。投与期として、第 1 期から第 3 期が設定され、それぞれ、本剤 25µg、50µg 又はプラセボを単回吸入することと設定された。19 例の被験者が無作為化され、第 2 期の移行基準に不適合の 2 例 (本剤 25µg、プラセボ群各 1 例) を除く 17 例が完了例であった。本剤 25µg、50µg 及びプラセボ群でそれぞれの被験薬が投与された 18、17 及び 18 例が安全性解析対象であり、完了例の各群 17 例が有効性解析対象とされた。

4-4-1 有効性

1) 主要評価項目

FEV_{1.0} の変化率に対する 8 時間までの AUC_{0-8h} について、分散分析表は下表のとおりであり、本剤 25µg、50µg 及びプラセボ群の用量反応関係が示された。

FEV_{1.0} 変化率の AUC_{0-8h} に関する分散分析表 (PPS)

	F 値	p 値
順序効果	0.22	0.8090
時期効果	0.79	0.4643
薬剤群	5.94	0.0067

2) 副次評価項目

(1) FEV_{1.0} の変化率の AUC₀₋₈ における用量反応関係及びプラセボ群と各用量群との比較
FEV_{1.0} の変化率の AUC₀₋₈ における用量反応曲線の推定では、下表のとおり、「-1, 0, 1」及び「-1, -1, 2」と比較して「-2, 1, 1」が最適なパターンであることが推定された。

FEV_{1.0} 変化率の AUC₀₋₈ における用量反応曲線の推定 (PPS)

対比	F 値	p 値
-1 0 1 (線形)	9.13	0.0051

-2	1	1 (中用量飽和)	11.87	0.0017
-1	-1	2 (高用量飽和)	3.20	0.0837

また、FEV_{1.0} の変化率の AUC_{0-8h} の比較は、下表のとおりであった。

FEV_{1.0} 変化率の AUC_{0-8h} におけるプラセボ群と各薬剤群との比較 (PPS)

投与群	プラセボ群	25μg 群	50μg 群
症例数	17	17	17
平均値±標準偏差 (%・hr)	100.02±110.33	151.57±117.09	153.95±122.73
Paired t-test	-	p=0.0016	p=0.0105

4-4-2 安全性

本試験において、有害事象が本剤 25μg 投与日に 1 例 1 件、プラセボ投与日に 2 例 2 件発現したが、本剤 50μg 投与日には発現しなかった。発現した事象は、本剤 25μg 群の皮膚乾燥、プラセボ群の紫斑及び鼻咽頭炎で、いずれも非重篤であり、転帰は紫斑の未回復を除き回復であった。本試験において副作用及び死亡例は認められなかった。

以上より、申請者は、小児気管支喘息患者において、プラセボ、本剤 25μg 及び 50μg の単回投与により、有効性について用量反応関係が示唆され、安全性についても特段の問題は認められなかった旨を説明した。

4-5 製造販売後臨床試験 5 (成人気管支喘息、セレベントディスク)

ICS 未使用あるいは低用量 (FP200μg/日以下相当) 使用患者のうち Well Controlled に達していない成人気管支喘息患者を対象に、FP 及び本剤の使用により Total Control に達する割合を検討することを目的に、製造販売後臨床試験が多施設共同非盲検非対照試験として実施された。

用法・用量は、ICS 未使用の患者に対しては FP200μg/日及び本剤 100μg/日 (以下、「FP200/本剤投与例」) を、FP200μg/日以下相当の ICS を使用中の患者に対しては FP400μg/日及び本剤 100μg/日 (以下、「FP400/本剤投与例」) を、それぞれ 12 週間併用吸入投与することと設定された。

総投与例は FP200/本剤投与例及び FP400/本剤投与例として、88 例及び 91 例であり、評価不能とされたそれぞれ 2 例及び 1 例²¹を除いた 86 例及び 90 例が安全性解析対象とされた。また、FP200/本剤投与例では安全性解析対象症例から 3 例 (患者日記が得られず評価不能の症例及び/又は間違った試験薬が交付された症例) を除いた 83 例、FP400/本剤投与例では 4 例 (患者日記が得られず評価不能の症例) を除いた 86 例がそれぞれ FAS であり、有効性解析対象とされた。

4-5-1 有効性

主要評価項目である投与開始 12 週における Total Control に達した症例の割合は、FP200/本剤投与例及び FP400/本剤投与例で下表のとおりであった。

Total Control に達した症例の割合 (FAS)

	症例数	達成例数	達成率 (%)	95%信頼区間
FP200/本剤	83	18	21.7	[13.39, 32.09]
FP400/本剤	86	11	12.8	[6.56, 21.73]

4-5-2 安全性

FP200/本剤投与例において、有害事象発現率は 79.1% (68/86 例) であり、発現した主な事象は鼻咽頭炎 26.7% (23/86 例)、上気道の炎症及びインフルエンザ各 8.1% (各 7/86 例)、

²¹ いずれも責任医師死亡のため評価不能の症例

急性気管支炎 7.0% (6/86 例)、急性扁桃炎及び咽喉頭炎各 4.7% (各 4/86 例)、嘔声 3.5% (3/86 例) 等であった。重篤な有害事象は背部損傷及びリンパ節炎の各 1 例 1 件で、いずれも本剤及び FP との因果関係なしと判断され、転帰は回復であった。副作用発現率は 5.8% (5/86 例) であり、発現した事象は口腔カンジダ症及び嘔声各 2.3% (各 2/86 例) 及び口渴 1.2% (1/86 例) であった。嘔声 1 例は本剤及び FP と、他の事象は全て FP と因果関係ありと判断された。

FP400/本剤投与例において、有害事象発現率は 66.7% (60/90 例) であり、発現した主な事象は鼻咽頭炎 33.3% (30/90 例)、インフルエンザ 8.9% (8/90 例)、上気道の炎症及び喘息各 5.6% (各 5/90 例)、咽喉頭炎 4.4% (4/90 例)、頭痛、下痢及び咽喉頭疼痛各 3.3% (各 3/90 例) 等であり、重篤な有害事象は認められなかった。副作用発現率は 6.7% (6/90 例) であり、発現した事象は動悸 2.2% (2/90 例)、口腔内不快感、口腔カンジダ症、嘔声及び冷汗各 1.1% (各 1/90 例) であった。動悸及び冷汗は本剤と、口腔内不快感は本剤及び FP と、口腔カンジダ症及び嘔声は FP と、それぞれ因果関係ありと判断された。なお、本試験において死亡例は認められなかった。

以上より、申請者は、経口の喘息治療薬を中心とした治療で喘息症状が十分にコントロールされていない患者において、FP と本剤の併用療法に切り替えることにより、喘息予防・管理ガイドラインで定義されている治療目標に早期に到達することができる可能性が示唆され、安全性についても特段の問題はないと考えられた旨を説明した。

機構は、承認条件「現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。」を踏まえ実施された、以上の製造販売後臨床試験の結果について、以下のように判断した。

今般実施された製造販売後臨床試験において、COPD については、本剤の主な適用対象と考えられる、既存治療薬（抗コリン薬及び／又はキサンチン製剤）で治療中の患者に対して本剤を追加投与したときの有効性及び安全性が確認され、喘息については、既承認の類薬と比較した本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を踏まえると、本剤の臨床的位置付けについて一定の情報が得られたものとする。また、小児を対象とした製造販売後臨床試験における検討例数は限られており、解釈に限界があるものの、本剤 50 μ g 投与までの有効性及び安全性に特段の問題は示唆されておらず、小児の気管支喘息に対する承認用法・用量である「小児にはサルメテロールとして 1 回 25 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて 1 回 50 μ g 1 日 2 回まで増量できる。」を支持し得る結果が得られたものとする。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 61 例 85 件（使用成績調査 2 例 3 件、特定使用成績調査 5 例 9 件、自発報告 54 例 73 件）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 15 例 18 件であった。その内訳は低カリウム血症 6 件、心房細動 3 件、振戦 2 件、動悸、心室粗動、アナフィラキシー反応、血中カリウム減少、筋痙縮、薬疹及び蕁麻疹各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 14 件、未回復 1 件（心房細動）、不明 3 件（血中カリウム減少、低カリウム血症、薬疹）であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 46 例 67 件であった。その内訳は喘息 10 件（喘息発作重積 1 件含む）、肺炎 4 件、心不全、浮動性めまい及び多形紅斑各 3 件等であり、転帰は回復又は軽快 44 件、未回復 5 件（多指症、喘息発作重積、ファロー四徴、嗅覚減退、多臓器不全）、死亡 3 件（突然死、胃癌、悪性症候群）及び不明 15 件であった。多指症及びファロー四徴は自然分娩で出産された出生児に認められたもので、いずれの妊産婦も気管支喘息治療のために本剤及び FP を使用していた。

再審査期間終了日以降（平成 22 年 4 月 11 日～平成 25 年 5 月 15 日）に、重篤な副作用 12 例 12 件が収集された。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は低カリウム血症の 1 例 1 件であり、転帰は未回復であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 11 例 11 件で、その内訳は喘息 4 件、緑内障 2 件、急性冠動脈症候群、食道カンジダ症、眼圧上昇、意識消失及び不正子宮出血各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 2 件、未回復 2 件（食道カンジダ症、不正子宮出血）、不明 7 件であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

アナフィラキシー反応については、平成 17 年 6 月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。

「使用上の注意」から予測できない未知の副作用のうち、報告例数の多かった発声障害、舌炎・口内炎、味覚異常・味覚減退及び喘息関連事象（急性呼吸不全、喘息、息詰まり、息詰まり感、慢性呼吸不全、呼吸困難、労作性呼吸困難、喉頭気管浮腫、呼吸不全、喘息発作重積、死亡、突然死）について新たな対応の必要性について検討した。その結果、喘息は原疾患である気管支喘息又は COPD との関連も疑われる症例であった。また、発声障害、舌炎・口内炎、味覚異常・味覚減退は集積例数が多かったが、多くは詳細情報が不足している症例、併用薬の影響が考えられる症例等であり、本剤との関連性を明確にすることは困難であった。また、喘息関連事象についても現時点で「使用上の注意」改訂等適正使用確保措置を講ずる必要があると判断された事象はなかった。その他の症例については、集積例数が少なく、本剤との関連性が明確ではなかった。以上より、現時点において「使用上の注意」への反映等の安全確保措置を講じる必要はないものと考え、今後とも安全性情報の収集・伝達に努力し、同様の副作用発現状況に留意する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間以降に相互作用の報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 24 年 10 月 31 日現在、米国、欧州を含む世界 134 カ国において承認されている。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された海外における措置報告は 24 件あった。このうち 11 件は米国で実施された喘息患者における本剤の安全性を検討するための製造販売後臨床試験（SMART 試験）の成績に関する報告であり、3 件は米国食品医薬品局（FDA）による小児における追加の安全性評価を行うことの勧告、長時間作用型 β_2 刺激薬（Long Acting Beta Agonists: LABA）を含有する製品の小児及び成人の喘息治療におけるベネフィット/リスク評価及び LABA を含有する製品の喘息治療に関しての添付文書改訂の要求に関する報告であり、10 件はディスカス製剤の不具合等に関する措置（回収）情報であった。SMART 試験では、本剤投与群において、呼吸関連死、喘息関連死及び喘息関連死と喘息関連の生命を脅かす事象の増加が認められ、部分集団解析によってアフリカ系米国人では「呼吸器に関連する死亡」及び「呼吸器に関連する生命を脅かす事象」に関する発現率は、本剤群 0.84%（20/2,366 例）及びプラセボ群 0.22%（5/2,319 例）、プラセボ群に対する本剤群の相対リスク [95%信頼区間] は、4.10 [1.54, 10.90] であり、統計学的に有意に高いことが示された。また、副次評価項目のひとつである喘息に関連する死亡率は、本剤群 0.1%

(13/13,176 例) 及びプラセボ群 0.02% (3/13,179 例)、プラセボ群に対する本剤群の相対リスク [95%信頼区間] は、4.37 [1.25, 15.34] であり、統計学的に有意に高かった。

再審査期間終了日以降（平成 22 年 4 月 11 日～平成 25 年 5 月 15 日）に、安全性に関する措置報告が 4 件あった。1 件は、サウジアラビア SFDA (The Saudi Food and Drug Authority) が、米国 FDA のメタアナリシスにより LABA を使用した患者において喘息に関連した死亡、挿管、入院のリスク増加が示されたことに基づき、本剤、Foradil、Oxix（ホルモテロール）の承認取り消しを決定した旨の報告であった。2 件目は、米国 FDA が、喘息治療において LABA 単独で使用すべきでないとの添付文書に注意喚起を行うよう要求し、LABA 製造業者に対して ICS と LABA との併用療法と ICS 単独療法を比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験の 5 試験を行うよう要求した旨の報告であった。3 件目は、米国 GlaxoSmithKline (GSK) が米国添付文書を改訂し、米国とイタリアにおいて情報提供のために Dear Healthcare Professional Letter を配布した旨の報告であった。4 件目は、ブラジルほか 4 カ国においてアドエアディスカス 50/250 製剤の回収が行われた旨の報告であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における海外における措置報告に対して以下のように説明した。米国 SMART 試験は部分集団（人種の違い、ICS 併用の有無）の差について検討することを目的に計画されていなかったが、ICS 併用の有無による部分集団解析の結果、ICS 併用の有無が有効性に影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、喘息治療には本剤を単剤で使用するのではなく、定期的に適切な用量の ICS を併用することが重要と考えられた。このため、平成 18 年 3 月に「使用上の注意」に SMART 試験成績を新たに記載するとともに、気管支喘息においては、ICS と併用して使用し、本剤を単独で用いることがないように注意する旨、記載内容を改訂し、適正使用確保措置を講じており、現時点においては新たな添付文書改訂は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、引き続き関連する報告に留意する必要があると考える。

8. 研究報告

本剤の安全性に関する 6 報及び有効性に関する 1 報の計 7 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。

番号	内 容
安全性に関する研究報告	
1	ミルクアレルギー患者において、ラクトースを含むドライパウダーインヘラー製剤の吸入により、急性の気管支攣縮又は全身性アレルギー反応が生じる可能性がある。
2	喘息患者における本剤の安全性を検討するための製造販売後臨床試験（SMART 試験）の中間解析において、副次評価項目である呼吸器関連の死亡、喘息関連の死亡、喘息関連死及び生命を脅かす事象に関する発現率について、プラセボ群と比較して本剤群に多いことが認められた。また、実施計画書に規定されていないが、部分集団解析の結果、アフリカ系米国人における安全性に疑問が見出された。
3	LABA のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスの結果、LABA 群において重度な喘息の増悪及び喘息関連死の発現が高いことが認められた。
4	COPD を対象とする β_2 刺激薬のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスの結果、 β_2 刺激薬使用時の下気道事象に起因すると思われる死亡例が多いことが認められた。また、COPD を対象とした β_2 刺激薬と抗コリン薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした比較試験成績を用いたメタアナリシスの結果、 β_2 刺激薬使用時の中止例については、COPD の増悪、入院治療を必要とする重度の COPD の増悪例が多いことが認められた。
5	β_2 刺激薬群の呼吸関連死に関する危険率増加はプラセボ群の 2.5 倍であった。また、 β_2 刺激薬群では、抗コリン薬に比し、重度の増悪が 2 倍、全死亡数が 6.5 倍であった。
6	LABA の臨床試験をレビューした結果、LABA 単独投与群において喘息関連死が増加していた。また、小児、本剤投与群は、成人、ホルモテロール投与群と比較し重篤な転帰となるリスクが有

	意に高いことが認められた。
有効性に関する研究報告	
7	4歳未満の喘息患者を対象としたプラセボ対照二重盲験比較試験の2試験において、本剤群とプラセボ群の有効性に有意差が認められなかった。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。

ミルクアレルギーに関する報告（番号1）については、更なる情報の収集・検討が必要と考えられ、ミルクアレルギーを有する喘息患者における安全性に関し、今後も情報の収集に努める。喘息患者における喘息関連死に関する報告（番号2、3、6）については、本剤投与群で、呼吸関連死、喘息関連死及び喘息関連死と喘息関連の生命を脅かす事象の総数に増加が認められたとの報告（SMART試験）に基づき、平成18年3月に、「使用上の注意」に SMART 試験成績を新たに記載するとともに吸入ステロイド剤との併用に関する注意についても記載内容を改訂し、適正使用確保措置を講じている。COPD患者を対象とした報告（番号4、5）については、検討対象となった事象を調査するためにデザインされていない臨床試験から得られた極めて少数の事象に基づいて結論が導かれている等の理由により本剤との関連性を明確にすることは困難であると考えられた。今後とも安全性情報の収集・伝達に努力する。また、有効性に関する研究報告（番号7）は、英国において実施された4歳未満の喘息患者を対象としたプラセボ対照二重盲験比較試験の2試験において、本剤投与群とプラセボ投与群の有効性に有意差が認められなかった旨の報告である。本剤の喘息患者に対する有効性は、本邦（6歳以上）及び海外（4歳以上）の臨床試験において確認されている。さらに、本剤は国内外の学会により作成された喘息治療ガイドラインにおいても喘息の有効な治療薬として位置付けられており、本剤の有効性に関して問題はないものとする。今後とも、情報の収集・伝達に努力し、同様の事象の発現状況に留意する。

再審査期間終了日以降（平成22年4月11日～平成25年5月15日）に、安全性に関する研究報告が2件あった。1件は、母親の妊娠前後の期間（妊娠の1ヵ月前から妊娠3ヵ月まで）における喘息薬使用と先天異常（肛門直腸閉鎖症、食道閉鎖症及び臍ヘルニア）との間に関連性が認められた旨の報告であり、2件目は、米国FDAに提出された本剤に関する臨床試験データのメタアナリシスの結果、喘息患者における本剤単剤療法は喘息死のリスクを増大させ、このリスクはICSの併用によって低下した旨の報告であった。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。1件目の報告は、情報収集の方法（電話）と時期（分娩後長期間経過後）に問題があった上に、すべての喘息薬を一緒にまとめている、未治療の喘息女性を対象に含めていない、合併症又は併用薬を考慮に入っていない、喘息の重症度を評価していない、症例数が少ない点等で限界があると考えられた。「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において注意喚起しており、新たな対応の必要はないと判断した。2件目の報告において、35件の喘息関連死のうち16件がSMART試験から得られたものであった。これまで報告を行っている範囲内の情報であり、本剤の「使用上の注意」に適切に反映されていると考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 承認条件

機構は、「4. 製造販売後臨床試験の概要」の項の記載のとおり、製造販売後臨床試験成績に基づき、承認条件「現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。」について、満たされたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上