

再審査報告書

令和2年8月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名*	① アドエア 100 ディスカス 28 吸入用 ② アドエア 100 ディスカス 60 吸入用 ③ アドエア 250 ディスカス 28 吸入用 ④ アドエア 250 ディスカス 60 吸入用 ⑤ アドエア 500 ディスカス 28 吸入用 ⑥ アドエア 500 ディスカス 60 吸入用 ⑦ アドエア 50 エアゾール 120 吸入用 ⑧ アドエア 125 エアゾール 120 吸入用 ⑨ アドエア 250 エアゾール 120 吸入用
有効成分名	サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル
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	①～⑨：気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合） ③④⑧：慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合）
承認の 用法・用量	<気管支喘息> 成人：①～⑨ 通常、成人にはサルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μg を 1 日 2 回吸入投与する。 ・アドエア 100 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 50 エアゾール 1 回 2 吸入 なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。 1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μg を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 250 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 125 エアゾール 1 回 2 吸入 1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 500 μg を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 500 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 250 エアゾール 1 回 2 吸入 小児：①②⑦ 小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。 1 回サルメテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 50 エアゾール 1 回 1 吸入 1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μg を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 100 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 50 エアゾール 1 回 2 吸入 <慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：③④⑧> 成人には、1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μg を 1 日 2 回吸入投与する。 ・アドエア 250 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 125 エアゾール 1 回 2 吸入

承認年月日	<ol style="list-style-type: none"> <li>平成19年4月18日（アドエア100ディスカス、同250ディスカス及び同500ディスカスの気管支喘息に係る効能・効果の承認）</li> <li>平成21年1月21日（気管支喘息の小児適応追加、慢性閉塞性肺疾患に係る効能・効果の追加、アドエア50エア―120吸入用の剤形追加）</li> <li>平成22年1月5日（アドエア125エアゾール120吸入用及び同250エアゾール120吸入用の剤形追加）</li> </ol>
再審査期間	<ol style="list-style-type: none"> <li>10年**</li> <li>1.の残余期間（平成21年1月21日～平成29年4月17日）</li> <li>1.の残余期間（平成22年1月5日～平成29年4月17日）</li> </ol>
承認条件	なし
備考	<p>*「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付医薬発第935号）に基づき、平成21年4月24日付けで、「アドエア100ディスカス」から「アドエア100ディスカス28吸入用」及び「アドエア100ディスカス60吸入用」に、「アドエア250ディスカス」から「アドエア250ディスカス28吸入用」及び「アドエア250ディスカス60吸入用」に、「アドエア500ディスカス」から「アドエア500ディスカス28吸入用」及び「アドエア500ディスカス60吸入用」に、平成21年6月30日付けで、「アドエア50エア―120吸入用」から「アドエア50エアゾール120吸入用」に変更した。なお、「アドエア100ディスカス」、「アドエア250ディスカス」、「アドエア500ディスカス」及び「アドエア50エア―120吸入用」は、平成22年7月26日付けで承認整理された。</p> <p>**初回承認時の再審査期間は平成25年4月17日まで（6年）であったが、小児集団における使用経験の情報を集積するために小児の用量設定に関する製造販売後臨床試験を実施する必要があるとの理由により、平成29年4月17日まで延長された（平成25年3月18日付け、厚生労働省発薬食0318第33号）。</p>

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アドエア 100 ディスカス 28 吸入用、同 100 ディスカス 60 吸入用、同 250 ディスカス 28 吸入、同 250 ディスカス 60 吸入、同 500 ディスカス 28 吸入、同 500 ディスカス 60 吸入、同 50 エアゾール 120 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用、同 125 エアゾール 120 吸入用及び同 250 エアゾール 120 吸入用（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2～表 4 に示す特定使用成績調査、及び表 5～表 8 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での有効性・安全性に関する問題点、疑問点の有無を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与した気管支喘息患者
実施期間	平成 19 年 9 月～平成 21 年 9 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	本剤投与開始後 6 カ月
実施施設数	491 施設
収集症例数	2,008 例
安全性解析対象症例数	1,940 例
有効性解析対象症例数	1,775 例

表 2 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査：気管支喘息）	
目的	気管支喘息患者における本剤の長期使用例での安全性・有効性等の適正使用情報の検出又は確認を行うこと。
調査方法	中央登録方式
重点調査事項	副腎皮質機能への影響 <sup>*1</sup> 、骨代謝への影響 <sup>*2</sup> （骨折、骨粗鬆症等）、白内障 <sup>*3</sup> 、緑内障 <sup>*4</sup> の発現の有無
対象患者	以下の条件を満たす気管支喘息患者 ・本調査開始前に本剤の使用経験がない患者 ・長期使用が予想される患者
実施期間	平成 19 年 9 月～平成 22 年 7 月
目標症例数	アドエア 100 ディスカスあるいは同 250 ディスカス使用症例：200 例 アドエア 500 ディスカス使用症例：400 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年
実施施設数	143 施設
収集症例数	981 例
安全性解析対象症例数	928 例
有効性解析対象症例数	858 例
備考	<sup>*1</sup> 以下の基本語とした。 ACTH 刺激試験異常、血中コルチゾール異常、尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常、アジソン病、血中コルチゾール減少、尿中ヒドロキシコルチコステロイド減少、副腎萎縮、尿中遊離コルチゾール異常、副腎機能亢進症、副腎機能不全、尿中遊離コルチゾール減少、副腎皮質機能亢進症、副腎抑制、クッシング症候群、高コルチコイド症、急性副腎皮質機能不全、クッシング様症状、視床下部一下垂体障害、血中コルチコステロン異常、デキサメタゾン抑制試験陰性、ミネラルコルチコイド欠乏症、血中コルチコステロン減少、デキサメタゾン抑制試験陽性、続発性副腎皮質機能不全、血中コルチコトロピン異常、グルココルチコイド欠乏症、ステロイド離脱症候群、血中コルチコトロピン減

	<p>少、グルココルチコイド減少</p> <p>※2 以下の基本語とした。</p> <p>オステオカルシン増加、仙腸関節骨折、仙骨骨折、前腕骨折、坐骨骨折、外傷後骨粗鬆症、多発骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、寛骨臼骨折、尿中デオキシピリジノリン増加、尿中ピリジノリン増加、尿中 N-テロペプチド増加、後側弯症、恥骨骨折、手首手術、手首関節骨折、椎体形成術、椎体置換、橈骨骨折、正常値を下回る身長、病的骨折、老人性骨粗鬆症、肋骨骨折、股関節形成、股関節手術、股関節部骨折、胸椎骨折、脊柱変形、脊柱後弯症、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、脊椎骨折観血的修復、腰椎骨折、腸骨骨折、身長減少、身長異常、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ減少、閉経後骨粗鬆症、閉鎖骨折徒手整復、非定型大腿骨骨折、頸椎骨折、骨代謝障害、骨吸収亢進、骨吸収試験、骨吸収試験異常、骨喪失、骨密度減少、骨密度異常、骨形成低下、骨形成試験、骨形成試験異常、骨折、骨折内固定、骨折外固定、骨折治療、骨折観血的修復、骨減少症、骨盤骨折、骨粗鬆症、骨粗鬆症予防、骨粗鬆症性骨折、骨髄浮腫症候群、C-テロペプチド、C-テロペプチド増加</p> <p>※3 以下の基本語とした。</p> <p>中毒性前眼部症候群、中毒性白内障、嚢下白内障、後囊部混濁、後天性円錐水晶体、後天性色覚異常、放射線性白内障、核性白内障、水晶体囊切開、水晶体囊切除、水晶体変色、水晶体後囊切開、水晶体混濁、水晶体色素沈着、無水晶体眼、白内障、白内障手術、白内障手術合併症、皮質白内障、眼内レンズ縫着、糖尿病性白内障、肝レンズ核変性症、虹彩緊張低下症候群、術後水晶体のフィブリン沈着</p> <p>※4 以下の基本語とした。</p> <p>ぶどう膜炎性緑内障、ぶどう膜炎-緑内障-前房出血症候群、ビスコカナロストミー、光輪視、境界域緑内障、外傷性緑内障、正常眼圧緑内障、水晶体線維柱帯切除、水晶体融解性緑内障、発達緑内障、眼圧上昇、眼圧変動、眼圧検査異常、眼底検査異常、眼部液ドレナージ、瞳孔対光反射試験異常、糖尿病性緑内障、細隙灯試験異常、緑内障、緑内障性毛様体炎発症、緑内障性視神経乳頭萎縮、緑内障手術、緑内障薬物療法、線維柱帯切除、線維柱帯形成、色素性緑内障、落屑緑内障、虹彩切開、視神経乳頭辺縁不鮮明、視神経乳頭陥凹、視神経乳頭陥凹/乳頭比増加、視覚コントラスト感度低下、視野検査異常、閉塞隅角緑内障、開放隅角緑内障、隅角鏡検査異常、高眼圧症</p>
--	---

表 3 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（小児に対する調査）	
目的	小児気管支喘息患者における本剤の長期使用例での使用実態下における安全性及び有効性に関する問題点、疑問点の有無を把握すること。
調査方法	中央登録方式
重点調査事項	<p>1) ステロイド剤の投与に伴う全身性作用 副腎皮質機能への影響※1、骨代謝への影響※2（骨折、骨粗鬆症等）、白内障※3、緑内障※4</p> <p>2) 神経系、筋骨格系及び循環器系の事象※5 振戦、頭痛、筋痙攣、頻脈等</p>
対象患者	本剤を初めて投与した気管支喘息と診断された小児（15歳未満）患者で、かつ、本剤の長期使用が予想される患者
実施期間	平成21年10月～平成23年12月
目標症例数	300例
観察期間	本剤投与開始後1年
実施施設数	58施設
収集症例数	283例
安全性解析対象症例数	270例
有効性解析対象症例数	242例
備考	※5 循環器系の事象は、基本語として、狭心症、不安定狭心症、プリンツメタル狭心症及び胸痛、並びに MedDRA 検索式「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」の事象。神経系の事象は、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の事象。筋骨格系の事象は、器官別大分類「神経系障害」の事象。

表 4 特定使用成績調査Ⅲの概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査：慢性閉塞性肺疾患）	
目的	慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）（慢性気管支炎・肺気腫）患者における本剤の長期使用例での安全性及び有効性に関する問題点、疑問点の有無を把握すること。
調査方法	中央登録方式

重点調査事項	肺炎の発現の有無
対象患者	本剤を初めて投与した COPD（慢性気管支炎・肺気腫）患者
実施期間	平成 21 年 7 月～平成 23 年 9 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年
実施施設数	426 施設
収集症例数	1,882 例
安全性解析対象症例数	1,784 例
有効性解析対象症例数	1,620 例

表 5 製造販売後臨床試験 I の概要

日本人の COPD 患者を対象として本剤（サルメテロール（SLM）として 50 µg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）として 250 µg）の抗炎症効果を評価する 12 週投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	
目的	日本人 COPD 患者を対象に本剤による抗炎症効果を、プラセボを対照として評価すること。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群、並行群間比較試験
対象	日本人 COPD 患者
実施期間	平成 24 年 5 月～平成 25 年 7 月
用法・用量	本剤群：本剤（SLM 50 µg/FP 250 µg）をディスクス製剤にて 1 回 1 吸入、1 日 2 回投与 プラセボ群：プラセボをディスクス製剤にて 1 回 1 吸入、1 日 2 回投与
観察期間	前観察期：4 週間 試験薬投与期（治療期間）：12 週間 後観察期：1 週間（治療期間終了 1 週間後に観察期間（電話連絡）を実施する。）
予定症例数	60 例（1 群 30 例）
評価項目	主要評価項目： 細胞固定標本を用いた評価 ・誘発喀痰中の好中球数 安全性評価項目： 有害事象、妊娠、COPD の増悪、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
投与症例数	56 例（本剤群：28 例、プラセボ群：28 例）
安全性解析対象症例数	56 例（本剤群：28 例、プラセボ群：28 例）
有効性解析対象症例数	52 例（本剤群：26 例、プラセボ群：26 例）

表 6 製造販売後臨床試験 II の概要

日本人 COPD 患者を対象として本剤（SLM 50 µg/FP 250 µg）1 日 2 回及びチオトロピウム臭化物 18 µg、1 日 1 回の併用療法と単独療法（チオトロピウム臭化物 18 µg 単独療法並びに本剤単独療法）の有効性を比較する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、3 群 3 期クロスオーバー試験	
目的	本剤（1 日 2 回投与）とチオトロピウム臭化物 18 µg（1 日 1 回投与）の 4 週間併用投与が COPD 患者の気道コンダクタンス（気道抵抗の逆数）に及ぼす影響を、本剤（1 日 2 回投与）又はチオトロピウム臭化物 18 µg（1 日 1 回投与）と比較すること。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、3 群 3 期クロスオーバー試験
対象	日本人 COPD 患者
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 26 年 3 月
用法・用量	併用療法： 本剤（SLM 50 µg/FP 250 µg）1 日 2 回とチオトロピウム臭化物 18 µg 1 日 1 回の併用療法 単独療法： ・本剤（SLM 50 µg/FP 250 µg）（1 日 2 回）の単独療法 ・チオトロピウム臭化物 18 µg（1 日 1 回）の単独療法
観察期間	前観察期：2 週間 試験薬投与期間は各期 4 週間（全 3 期、ウォッシュアウト期間は各 2 週間） 後観察期：2 週間（全試験薬投与期終了 2 週間後に安全性のフォローアップのために電話連絡又は来院する。）

予定症例数	48 例
評価項目	主要評価項目： 朝の試験薬投与後の気道コンダクタンス (sGaw(1/kPa*s)の AUC(0-4 hr)) 安全性評価項目： 有害事象、理学的検査、妊娠、臨床検査値異常
投与症例数	53 例 (本剤+チオトロピウム臭化物投与群：52 例、本剤投与群：51 例、チオトロピウム臭化物投与群 51 例)
安全性解析対象症例数	53 例 (本剤+チオトロピウム臭化物投与群：52 例、本剤投与群：51 例、チオトロピウム臭化物投与群 51 例)
有効性解析対象症例数	50 例 (本剤+チオトロピウム臭化物投与群：50 例、本剤投与群：50 例、チオトロピウム臭化物投与群 50 例)
備考	sGaw：特異的気道コンダクタンス、kPa：キロパスカル、AUC：曲線下面積

表 7 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

COPD 患者を対象として本剤 (1 日 2 回) の単独療法、チオトロピウム臭化物 18 µg (1 日 1 回) の単独療法又は本剤とチオトロピウム臭化物 18 µg の併用療法による COPD 症状コントロールを評価する試験	
目的	GOLD2011 <sup>**6</sup> が推奨する「症状及び増悪リスクに基づく COPD 治療戦略」に従い、COPD 症状のコントロールを評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、ダブルダミー試験
対象	日本人 COPD 患者
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 27 年 12 月
用法・用量	本剤及びチオトロピウム臭化物 (以下、「チオトロピウム」) は、いずれも既承認の COPD 治療薬であることから、COPD の適用で承認済みの用法・用量で治療を行う。 24 週間の試験薬投与期間中に COPD の症状をコントロールできない場合や被験者が治療に満足していない場合は、本剤 (1 日 2 回) とチオトロピウム (1 日 1 回) の併用治療 (以下、「TRIPLE 治療」) への切り替えを行う。
観察期間	前観察期：4 週間 試験薬投与期：24 週間 後観察期：2 週間 (試験薬投与終了の 2 週間後に安全性のフォローアップのために電話連絡又は来院する。)
予定症例数	400 例 (各群 200 例)
評価項目	主要評価項目： 割り付け時の治療を維持した被験者の割合 安全性評価項目： 有害事象、医師が診断した COPD の増悪
投与症例数	405 例 (本剤群：204 例、チオトロピウム群：201 例)
安全性解析対象症例数	405 例 (本剤群：204 例、チオトロピウム群：201 例)
有効性解析対象症例数	405 例 (本剤群：204 例、チオトロピウム群：201 例)
備考	<sup>**6</sup> COPD の国際ガイドラインの 2011 年改訂版

表 8 製造販売後臨床試験Ⅳの概要

生後 6 カ月から 4 歳以下の日本人小児気管支喘息患者を対象とした本剤エアゾール剤の有効性及び安全性の評価試験	
目的	生後 6 カ月から 4 歳以下の日本人小児気管支喘息患者を対象に本剤 (サルメテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 µg、以下、「FP/SLM 50/25 µg」) 1 回 1 噴霧又は 2 噴霧、1 日 2 回を 8 週間投与した際の有効性及び安全性をフルチカゾンプロピオン酸エステル 50 µg 1 回 1 噴霧又は 2 噴霧、1 日 2 回と比較する。また、延長投与にて、FP/SLM 50/25 µg の 1 回 1 噴霧又は 2 噴霧、1 日 2 回を 16 週間投与した際の安全性も検討する。
試験デザイン	多施設共同、層別、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験 並びにそれに引き続き非盲検、非対照、延長投与試験
対象	生後 6 カ月から 4 歳以下の日本人小児気管支喘息患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 5 月
用法・用量	前観察期間： FP 50 µg を 1 回 1 噴霧又は 2 噴霧で 1 日 2 回 2 週間投与した。1 回当たりの FP

	<p>噴霧回数は、2歳未満の被験者を除く被験者について、症状の程度に応じて試験責任（分担）医師が判断し決定した。なお、2歳未満の被験者は1回1噴霧とした。</p> <p>第1治療期： FP 50 µg 又は FP/SLM 50/25 µg を1回1噴霧又は2噴霧で1日2回、8週間投与した。被験者は前観察期間と同じ噴霧回数にて吸入した。</p> <p>第2治療期： FP/SLM 50/25 µg を1回1噴霧又は2噴霧で1日2回、16週間投与した。第2治療期開始時は、第1治療期と同じ噴霧回数にて投与を開始した。被験者（Visit 1において2歳未満を含む）の症状の程度に応じて、試験責任（分担）医師の判断による診察の上でFP/SLMの用量の増減を可能とした（1日当たり2噴霧又は4噴霧）。</p>
観察期間	<p>前観察期間：2週間 第1治療期（二重盲検期）：8週間 第2治療期（非盲検期）：16週間 後観察期間：1週間（第2治療期完了後あるいは試験薬投与中止後、1週間の後観察期間を開始し、後観察を実施する。）</p>
予定症例数	296例（各群148例）
評価項目	<p>主要評価項目： 患者日記（保護者日記）における夜間及び日中の喘息症状スコア（合計）の、第1治療期を8週間実施した被験者での第1治療期終了時におけるベースライン<sup>*7</sup>からの平均変化量</p> <p>安全性： ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び血漿コルチゾール） ・バイタルサイン（血圧及び脈拍数） ・12誘導心電図検査 ・口腔咽頭検査（視診）</p>
投与症例数	300例（二重盲検期の本剤群：150例、FP群：150例）
安全性解析対象症例数	300例（二重盲検期の本剤群：150例、FP群：150例）
有効性解析対象症例数	300例（二重盲検期の本剤群：150例、FP群：150例）
備考	<sup>*7</sup> ベースラインとは、前観察期間（Visit 2を含まない）の最後の7日間の平均値とし、第1治療期終了時とは、第1治療期（第1治療期の最終日を含まない）の最後の7日間の平均値とする。なお、欠測がある場合は、少なくとも5日間の平均値とする。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 1,940 例のうち、74 例に 101 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 件以上）は表 9 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 3.8%（74/1,940 例）であり、承認時までの気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 17.4%（75/432 例）に比べて高くなかった。

表 9 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
感染症および寄生虫症	12 (0.6)
口腔カンジダ症	8 (0.4)

	肺炎	3	(0.2)
神経系障害		6	(0.3)
	味覚異常	3	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		46	(2.4)
	喘息	3	(0.2)
	咳嗽	3	(0.2)
	発声障害	24	(1.2)
	上気道の炎症	6	(0.3)
	口腔咽頭不快感	6	(0.3)
	口腔咽頭痛	5	(0.3)
胃腸障害		7	(0.4)
	口内炎	5	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		3	(0.2)
	筋骨格硬直	3	(0.2)

MedDRA/J version 19.1

## 4.2. 特定使用成績調査 I

### 4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 928 例のうち、93 例に 158 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 件以上）は表 10 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 10.0% (93/928 例) であり、承認時までの国内長期臨床試験における副作用発現割合 25.2% (38/151 例) に比べて高くなかった。

表 10 特定使用成績調査 I における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	27 (2.9)	
	気管支炎	4 (0.4)
	鼻咽頭炎	3 (0.3)
	口腔カンジダ症	6 (0.6)
	肺炎	11 (1.2)
心臓障害	3 (0.3)	
	動悸	3 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (5.8)	
	喘息	12 (1.3)
	慢性閉塞性肺疾患	3 (0.3)
	咳嗽	11 (1.2)
	発声障害	27 (2.9)
	呼吸困難	5 (0.5)
	上気道の炎症	3 (0.3)
	口腔咽頭不快感	4 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.1)	
	発熱	7 (0.8)

MedDRA/J version 19.1

副作用発現までの本剤投与期間について検討したところ、本剤の長期投与に伴って副作用発現割合が高くなる傾向は認められず、本剤投与開始 180 日以降に副作用が認められたのは全体の 28.0% (26/93 例) であった。また、本剤長期使用例に特徴的な副作用が発現する傾向もなかった。

#### 4.2.2. 重点調査事項

安全性解析対象 928 例のうち、「副腎皮質機能への影響」に関連した有害事象として、1 例に副腎機能不全及び血中コルチゾール減少 各 1 件が、「骨代謝への影響」に関連した有害事象として、骨粗鬆症 1 件が認められ、いずれも副作用であった。本調査における発現割合はいずれも 0.1% (1/928 例) と低く、副腎皮質機能への影響や骨密度の低下に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」項で注意喚起していることから、現時点で新たな対策は必要ないと考えた。白内障及び緑内障に関連した有害事象は認められなかった。

#### 4.3. 特定使用成績調査Ⅱ

##### 4.3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 270 例のうち、3 例に 4 件の副作用が認められ、その内訳は、味覚異常、動悸、悪心及び嘔吐が各 1 件であった。本調査における副作用発現割合は 1.1% (3/270 例) であり、承認時までの小児気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 2.2% (2/91 例) に比べて高くなかった。また、副作用の発現時期については、本剤投与開始後 8 日以内に 2 例 3 件、30 日以上 90 日未満に 1 例 1 件であり、長期使用に伴う安全性上の問題は認められなかった。

##### 4.3.2. 重点調査事項

安全性解析対象 270 例のうち、「副腎皮質機能への影響」に関連した有害事象、白内障及び緑内障に関連した有害事象の発現は認められなかった。「骨代謝への影響」に関連した有害事象として、橈骨骨折 1 件を収集したが、調査担当医師により本剤との関連性は否定された。

また、「神経系、筋骨格系及び循環器系の事象」に関連した有害事象として味覚異常及び動悸を各 1 例 1 件収集したが、発現割合はそれぞれ 0.4% (1/270 例) と低く、添付文書の「副作用」項において味覚異常、心悸亢進等を注意喚起していることから、現時点で新たな対策は必要ないと考えた。

#### 4.4. 特定使用成績調査Ⅲ

##### 4.4.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,784 例のうち、253 例に 366 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 件以上）は表 11 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 14.2% (253/1,784 例) であり、承認時までの COPD 患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 33.0% (116/352 例) に比べて高くなかった。

表 11 特定使用成績調査Ⅲにおける主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	118	(6.6)
気管支炎	22	(1.2)
口腔カンジダ症	12	(0.7)
咽頭炎	4	(0.2)
肺炎	16	(0.9)
上気道感染	3	(0.2)
細菌性肺炎	91	(5.1)

神経系障害	7	(0.4)
浮動性めまい	3	(0.2)
心臓障害	9	(0.5)
動悸	5	(0.3)
血管障害	4	(0.2)
高血圧	4	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	101	(5.7)
慢性閉塞性肺疾患	8	(0.4)
発声障害	62	(3.5)
呼吸困難	6	(0.3)
上気道の炎症	6	(0.3)
口腔咽頭不快感	4	(0.2)
口腔咽頭痛	7	(0.4)
胃腸障害	24	(1.3)
口腔内不快感	5	(0.3)
口内炎	6	(0.3)
肝胆道系障害	3	(0.2)
肝機能異常	3	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	9	(0.5)
蕁麻疹	3	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(0.3)
発熱	3	(0.2)

MedDRA/J version 19.1

副作用発現が報告された 253 例について、副作用発現までの本剤投与期間について検討したところ、「30 日未満」、「30～90 日未満」、「90～180 日未満」、「180～270 日未満」及び「270～360 日未満」における副作用発現割合はそれぞれ 2.7% (48/1,756 例)、4.2% (70/1,651 例)、4.1% (62/1,504 例)、3.5% (47/1,353 例) 及び 2.9% (37/1,262 例) であり、長期使用に伴う副作用発現割合の増加は認められなかった。また、本剤長期使用例に特徴的な副作用が発現する傾向もなかった。

#### 4.4.2. 重点調査事項

安全性解析対象 1,784 例のうち、画像診断で確認され、本剤との関連性が否定されなかった肺炎<sup>1)</sup> の発現割合は 4.1% (74/1,784 例) であった。承認時までの COPD 患者を対象とした国内臨床試験 (投与期間 52 週間の臨床試験) において報告された肺炎の有害事象は 15.6% (19/122 例)、副作用は 3.3% (4/122 例) であり、本調査における発現頻度はこれらに比べ特段高いものではない。

<sup>1)</sup> 肺炎もしくは肺炎が疑われる症状「有」で成因による分類が「細菌性肺炎」、「非細菌性肺炎」、「不明」及び「その他」のうち、以下の MedDRA/J Version 19.0 の PT コードに合致した場合に「肺炎」として集計した。  
急性肺ヒストプラズマ症、非定型マイコバクテリア肺炎、異型肺炎、プラストミセス症、気管支肺炎、カンジダ性肺炎、コクシジオイデス症、クリプトコッカス症、蓄膿、エンテロバクター性肺炎、ヒストプラズマ症、感染性胸水、レジオネラ検査陽性、放線菌性肺炎、スポロトリコーシス、結核性胸膜炎、野兔病、肺硬化、肺感染、シュードモナス菌性肺炎、粟粒肺炎、マイコバクテリウム検査陽性、ノカルジア症、器質化肺炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、肺炎、アデノウイルス性肺炎、炭疽性肺炎、誤嚥性肺炎、細菌性肺炎、プラストミセス菌性肺炎、百日咳肺炎、アスペルギルス感染、肺エキノコッカス症、播種性結核、クラミジア性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、大腸菌性肺炎、真菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、蠕虫性肺炎、ヘルペスウイルス肺炎、インフルエンザ性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、レジオネラ菌性肺炎、麻疹性肺炎、モラクセラ菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、壊死性肺炎、ムコール症、シュードモナス菌性肺炎、マイコバクテリア感染、パラインフルエンザウイルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、RS ウイルス肺炎、サルモネラ菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、トキソプラズマ性肺炎、野兔病性肺炎、ウイルス性肺炎、肺ペスト、肺臓炎、肺結核、膿気胸、Q 熱、結核、バラコキシジオイデス感染、単純ヘルペス性肺炎、水痘帯状疱疹性肺炎

いと考える。

#### 4.5. 製造販売後臨床試験 I

試験薬が投与された 56 例のうち、本剤群では 50.0% (14/28 例)、プラセボ群では 42.9% (12/28 例) の症例に有害事象が発現した。本剤群で認められた有害事象のうち、試験薬と関連があると判断されたのは、発声障害 5 件、口腔カンジダ症 2 件、口腔咽頭不快感、咽頭炎及び口内炎 各 1 件であった。

#### 4.6. 製造販売後臨床試験 II

試験薬が投与された 53 例のうち、本剤+チオトロピウム投与群では 32.7% (17/52 例)、本剤投与群では 21.6% (11/51 例)、チオトロピウム投与群では 15.7% (8/51 例) の症例に有害事象が発現した。このうち、試験薬と関連があると判断された有害事象は、本剤+チオトロピウム投与群では発声障害 (4 例、発現割合 7.7%)、本剤投与群では発声障害 (3 例、5.9%) 及び口内乾燥 (1 例、2.0%)、チオトロピウム投与群では発声障害 (1 例、2.0%) であった。

#### 4.7. 製造販売後臨床試験 III

試験薬が投与された 405 例のうち、本剤群では 64.7% (88/136 例)、本剤-TRIPLE 群 (本剤単独治療から TRIPLE 治療へ移行した症例) では 66.2% (45/68 例)、チオトロピウム群では 51.6% (65/126 例)、チオトロピウム-TRIPLE 群 (チオトロピウム単独治療から TRIPLE 治療へ移行した症例) では 70.7% (53/75 例) の症例に有害事象が発現した。このうち、試験薬と関連があると判断された有害事象は、本剤群では発声障害 (18 例、発現割合 13.2%) 及び口腔カンジダ症 (3 例、2.2%)、本剤-TRIPLE 群では発声障害 (5 例、7.4%) 及び口腔カンジダ症 (3 例、4.4%)、チオトロピウム投与群では発声障害 (5 例、4.0%)、チオトロピウム-TRIPLE 群では発声障害 (5 例、6.7%) 及び肺炎 (2 例、2.7%) あった。

#### 4.8. 製造販売後臨床試験 IV

第 I 治療期 (二重盲検期) では、本剤群の 74.0% (111/150 例)、FP 群の 73.3% (110/150 例) に有害事象が認められた。試験薬と関連があると判断された有害事象は、FP 群で 1 例 (口内炎) に認められたが、本剤群ではみられなかった。

第 II 治療期 (非盲検期) において本剤を投与された 288 例のうち、91.0% (262/288 例) の症例に有害事象が認められた。試験薬と関連があると判断された有害事象は 2 例で認められ、いずれも血漿コルチゾール減少であった。

#### 4.9. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 294 例 356 件、予測できない重篤な副作用は 275 例 352 件、予測できない非重篤な副作用は 2,593 例 3,555 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用のうち、主な副作用は喘息 43 例 50 件、狭心症及びカンジダ感染 各 9 例 9 件であった。喘息については、大部分が

原疾患による症状と考えられ、本剤との明確な関連性が認められた症例はなかった。狭心症については、9例中5例が心臓の痛みを主訴とする報告であり、他の4例も同様に詳細情報は得られなかった。カンジダ感染については、9例中3例に関しては感染部位の情報も得られなかったが、他の6例は口腔と関連するカンジダ症であり、「口腔及び呼吸器カンジダ症」については添付文書の「その他の副作用」項に記載して注意喚起していることから、現時点で更なる安全確保措置は必要ないと考えた。また、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用のうち、主な副作用は口内炎 179例 181件、口腔内不快感 114例 114件及び口の錯感覚 107例 110件であった。口内炎及び口腔内不快感については、嗝声、口内乾燥、口渇等を併発している症例が多かったことから、それらの影響が考えられた。口の錯感覚については、具体的な症状として、口内、舌、口唇等のピリピリとした刺激感が多く報告された。これらの副作用については、添付文書の「その他の副作用」項において、「嗝声」、「口内乾燥」及び「口腔及び咽喉刺激感（異和感、疼痛、不快感等）」及を記載して注意喚起していることから、現時点で更なる安全確保措置は必要ないと考えた。いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用ではなかったことから、新たな安全対策は不要と考えた。

再審査期間終了後、令和2年3月までの期間に収集した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は92例 107件、予測できない重篤な副作用は102例 118件、予測できない非重篤な副作用は513例 714件であった。添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用は喘息 63例 63件（うち重篤13例 13件）、胸部不快感 21例 21件（重篤なし）及び倦怠感 18例 18件（うち重篤1例 1件）であった。本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと判断した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自覚症状の経過、喘息コントロールテスト（以下、「ACT」）のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定した。有効性解析対象症例 1,775例のうち、「改善」と判定された症例は 1,566例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は 209例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は 88.2%（1,566/1,775例）であった。

また、有効性解析対象のうち、肺機能検査に関する解析が可能な症例は 278例であった。このうち、各肺機能検査値の前後比較が可能であった症例（努力性肺活量（以下、「FVC」）：275例、努力性呼気時の1秒間の呼出量（以下、「FEV<sub>1</sub>」）：274例、最大呼気流量（以下、「PEF」）：210例）における本剤投与前後の肺機能検査値の平均値は表12のとおりであり、いずれも本剤投与後に改善した。本調査におけるPEFの変化量は 41.0 L/min であり、評価方法が異なることから直接比較はできないものの、国内長期臨床試験（アレルギー・免疫 2007; 14: 635-47）での本剤投与 52週時のPEFの変化量である 37 L/min（123例）と同程度であることから、特段の問題はないと考える。

表 12 本剤投与前後における肺機能検査値

	解析対象 症例数	肺機能検査値	
		投与前	投与後
FVC	275	2.63 L	2.81 L
FEV <sub>1</sub>	274	1.84 L	2.05 L
PEF	210	276.93 L/min	318.00 L/min

## 5.2. 特定使用成績調査 I

有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、ACT のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定した。有効性解析対象症例 858 例のうち、「改善」と判定された症例は 621 例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は 237 例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は 72.4%（621/858 例）であった。

また、有効性解析対象のうち、肺機能検査に関する解析が可能な症例は 285 例であった。このうち、各肺機能検査値の前後比較が可能であった症例（FVC：248 例、FEV<sub>1</sub>：248 例、PEF：70 例）における本剤投与前後の肺機能検査値の平均値は表 13 のとおりであった。本調査における PEF の変化量は 24.7 L/min であり、国内長期臨床試験（アレルギー・免疫 2007; 14: 635-47）での PEF の変化量である 37 L/min（123 例）と比べてやや低いものの、本剤投与後に明確な改善が認められた。

表 13 本剤投与前後における肺機能検査値

	解析対象 症例数	肺機能検査値	
		投与前	投与後
FVC	248	2.81 L	2.87 L
FEV <sub>1</sub>	248	1.91 L	2.02 L
PEF	70	318.35 L/min	343.05 L/min

## 5.3. 特定使用成績調査 II

有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、ACT のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定した。有効性解析対象症例 242 例のうち、「改善」と判定された症例は 231 例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は 11 例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は 95.5%（231/242 例）であった。

また、有効性解析対象のうち、肺機能検査に関する解析が可能な症例は 20 例であった。このうち、各肺機能検査値の前後比較が可能であった症例（FVC：17 例、FEV<sub>1</sub>：16 例、PEF：10 例）における本剤投与前後の肺機能検査値の平均値は表 14 のとおりであった。本調査における PEF の変化量は 28.3 L/min であり、国内小児臨床試験（日本小児アレルギー学会誌 2008; 22: 379-90）での本剤投与 24 週時及び投与後 1～24 週における PEF の平均変化量（それぞれ 40.2 L/min（33 例）及び 32.9 L/min（40 例））と比べてやや低いものの、本剤投与後に明確な改善が認められた。

表 14 本剤投与前後における肺機能検査値

	解析対象 症例数	肺機能検査値	
		投与前	投与後
FVC	17	2.11 L	2.29 L
FEV <sub>1</sub>	16	1.77 L	1.93 L
PEF	10	209.08 L/min	237.38 L/min

#### 5.4. 特定使用成績調査Ⅲ

有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自覚症状の経過、慢性閉塞性肺疾患に関する臨床的質問票（Clinical COPD Questionnaire、以下、「CCQ」）のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定した。有効性解析対象症例 1,620 例のうち、「改善」と判定された症例は 1,178 例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は 442 例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は 72.7%（1,178/1,620 例）であった。

また、有効性解析対象のうち、肺機能検査に関する解析が可能な症例は 559 例であった。このうち、各肺機能検査値の前後比較が可能であった症例（FVC：558 例、FEV<sub>1</sub>：555 例、1 秒率（FEV<sub>1</sub>/FVC）：554 例）における本剤投与開始時及び観察期間終了時の肺機能検査値の平均値は表 15 のとおりであった。臨床試験成績との比較は、対象患者や評価方法等が異なることから困難であるが、COPD 患者を対象とした国内長期投与試験における FVC 及び FEV<sub>1</sub> のベースラインから投与 52 週後又は中止時の変化量の平均値はそれぞれ 0.096 L 及び 0.067 L であり、本調査における結果（それぞれ 0.07L 及び 0.12L）はこれらと大きな差異はないと考える。

表 15 本剤投与前後における肺機能検査値

		解析対象 症例数	肺機能検査値		
			本剤投与開始時	観察期間終了時	
FVC	全体	558	2.87 L	2.94 L	
	投与前 重症度	軽症（Ⅰ期）	91	3.76 L	3.64 L
		中等症（Ⅱ期）	238	2.98 L	3.05 L
		重症（Ⅲ期）	165	2.49L	2.65 L
		最重症（Ⅳ期）	61	2.08 L	2.24 L
		不明	3	3.56 L	3.28 L
FEV <sub>1</sub>	全体	555	1.48 L	1.60 L	
	投与前 重症度	軽症（Ⅰ期）	90	2.48 L	2.53 L
		中等症（Ⅱ期）	237	1.62 L	1.74 L
		重症（Ⅲ期）	164	1.01 L	1.16 L
		最重症（Ⅳ期）	61	0.69 L	0.85 L
		不明	3	2.77 L	2.56 L
1 秒率	全体	554	51.63%	54.31%	
	投与前 重症度	軽症（Ⅰ期）	90	66.56%	69.69%
		中等症（Ⅱ期）	237	56.18%	58.22%
		重症（Ⅲ期）	163	42.36%	45.15%
		最重症（Ⅳ期）	61	35.46%	39.75%
		不明	3	77.39%	77.69%

### 5.5. 製造販売後臨床試験 I

本剤群及びプラセボ群における喀痰中の好中球数とそのベースライン（試験薬投与開始時）からの変化量は表 16 のとおりであり、Wilcoxon の順位和検定に対する Van Elteren 拡張法により群間比較を行ったが、有意差はみられなかった ( $p=0.5146$ )。

表 16 喀痰中の好中球数とその変化量

	Placebo	Adoair250
Number of subjects	21	24
Baseline median	23.50	41.50
Raw Median	20.50	19.00
Raw Median Change from Baseline	1.35	-6.00

### 5.6. 製造販売後臨床試験 II

試験薬投与開始時 (Day 1) 及び投与開始から 28 日目 (Day 28) における、本剤とチオトロピウムの併用投与群、チオトロピウム投与群及び本剤投与群での Gaw  $AUC_{(0-4hr)}$  とその変化量は表 17 に示したとおりであり、本剤とチオトロピウムの併用投与群では、本剤投与群又はチオトロピウム投与群と比べて気道抵抗性の改善効果が高いことが示された。

表 17 ラルテグラビルの薬物動態パラメータ

	ADOAIR+Tio	Tio	ADOAIR
Number of subjects	50	50	50
Baseline raw geometric Mean (SD log) at Day1	0.511 (0.4773)	0.476 (0.5474)	0.501 (0.5680)
Endpoint raw geometric Mean (SD log) at Day28	0.850 (0.4054)	0.742 (0.4513)	0.662 (0.4581)
Endpoint adjusted geometric Mean(SE log) at Day28	0.854 (0.0183)	0.737 (0.0183)	0.663 (0.0182)
Ratio of ADOAIR+Tio to individual treatment(SE log)		1.158 (0.0260)	1.288 (0.0258)

ADOAIR+Tio：本剤とチオトロピウムの併用投与群、Tio：チオトロピウム投与群、ADOAIR：本剤投与群、Ratio：Tio 又は ADOAIR に対する ADOAIR+Tio 比の推定値

### 5.7. 製造販売後臨床試験 III

試験期間を通して割付け時の治療を維持した被験者の割合は、本剤群で 66.7% (136/204 例)、チオトロピウム群で 62.7% (126/201 例) であり、2 群間の TRIPLE 治療への切替え率に差は認められなかった。

### 5.8. 製造販売後臨床試験 IV

第 1 治療期 (二重盲検期) 終了時における夜間及び日中の喘息症状スコア (7 日間の合計スコア) のベースラインからの平均変化量は、本剤群で -3.97 点 (148 例)、FP 群で -3.01 点 (142 例) であり、明確な群間差は示されなかった。なお、当該臨床試験結果については、本剤の添付文書において、情報提供する予定である。

また、小児を対象とした特定使用成績調査 II 及び生後 6 カ月から 4 歳以下の日本人小児気管支

喘息患者を対象とした製造販売後臨床試験Ⅳでの本剤の投与実績及びそれらの結果から、本剤の添付文書の「使用上の注意」の 9.7.1 項における「なお、小児等に対しては国内での 24 週間を超える使用経験はない。」を削除すること、及び、9.7.2 項の「5 歳未満の幼児等」を「低出生体重児、新生児又は生後 8 カ月未満の乳児」に変更することができる。と考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 14 件、研究報告は 8 件であり（表 18）、再審査申請時点に対処中の事案はなかった。また、再審査期間終了後、令和 2 年 3 月までに報告した外国の措置報告は 4 件で、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点に対処中の事案はない。

表 18 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の小児諮問委員会が本剤を含むサロメテロール含有製剤の小児への使用における喘息関連死のリスク等を指摘し、小児における追加の安全性評価を行うことを勧告（平成 19 年 12 月）</li> <li>② FDA の合同諮問委員会にて、長時間作用型 <math>\beta</math> 作動薬（以下、「LABA」）を含有する製品の成人及び小児の喘息治療におけるベネフィット／リスクについて評価されたことに関する報告（平成 20 年 12 月）</li> <li>③ 海外で製造され、国内で流通していない本剤及び他社の製品についての回収報告（7 件）</li> <li>④ LABA が小児及び成人の喘息症状悪化のリスク増加と関連していることを示した臨床試験を解析した結果に基づき、FDA が、LABA 単独製剤及び LABA と吸入ステロイド（以下、「ICS」）の配合剤の添付文書に LABA 単独で使用すべきではないとの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 単独療法を比較する 5 つの無作為化二重盲検比較試験を行うよう要求したとの報告（2 件）</li> <li>⑤ サウジアラビア当局が LABA 製剤であるセレベントの承認を取り消したとの報告（平成 22 年 11 月）</li> <li>⑥ 米国 GlaxoSmithKline 社（以下、「GSK 社」）が LABA 製剤であるセレベントについて Dear Healthcare Professional Letter の配布を行ったとの報告（平成 23 年 1 月）</li> <li>⑦ Health Canada が、フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入剤及び点鼻剤の使用との関連が疑われる骨壊死が報告されていること等について情報提供を行ったとの報告（平成 23 年 4 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① LABA の臨床試験レビューに関する報告（平成 21 年 6 月）</li> <li>② FDA に提出された GSK 社のサルメテロールに関する臨床試験データについてメタアナリシスを実施した結果に関する報告（平成 22 年 6 月）</li> <li>③ ICS の使用によるリスク上昇（糖尿病発症・進行リスク、非結核性抗酸菌感染のリスク等）に関する報告（3 件）</li> <li>④ 妊娠前後の期間における母親の喘息薬使用と、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との報告（平成 24 年 5 月）</li> <li>⑤ ICS と LABA の併用療法を行っている喘息患者のうち、高齢、高用量、喫煙の程度が少ない患者において口腔咽頭及び咽頭の局所副作用の発現リスクが増加するとの報告（平成 25 年 2 月）</li> <li>⑥ 台湾での大規模健康保険データベースを使用したコホート研究において、長時間作用型抗コリン薬及び LABA の配合剤を投与された COPD 患者では、いずれかの単剤投与と比較して、脳卒中のリスクが増加することが示唆されたとの報告（平成 28 年 6 月）</li> </ul>

備考	<p>令和2年3月までに報告された4件の外国の措置は以下のとおり。</p> <p>① 英国医薬品庁（MHRA）より、副腎皮質ステロイド投与による中心性漿液性脈絡網膜症のリスクに関する情報提供がなされたとの報告（平成29年8月）</p> <p>② ニュージーランド当局より、副腎皮質ステロイドの局所使用による副腎機能不全を含む全身性作用に関する情報提供がなされたとの報告（平成29年12月）</p> <p>③ フランス、イギリス等において、フランスの製造所で製造された本剤の該当ロットが回収されたとの報告該当ロットが回収されたとの報告（平成30年2月）</p> <p>④ 米国の会社の鼻腔用FPスプレーの該当ロットが回収されたとの報告（平成30年6月）</p>
----	---

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「9.7 小児等」項において、小児等に対する注意喚起を改訂すること、及び、小児気管支喘息患者を対象とした製造販売後臨床試験について情報提供することは差し支えないと判断した。

以上