

再審査報告書

令和 2 年 11 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シムビコートタービューヘイラー30 吸入 ② シムビコートタービューヘイラー60 吸入
有 効 成 分 名	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合） 2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 気管支喘息 通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg ）までとする。 維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。 維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 μg ）まで増量可能である。 2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解 通常、成人には、1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。
承 認 年 月 日	1.a 平成 21 年 10 月 16 日（「気管支喘息」に係る効能・効果の承認）* 1.b 平成 24 年 6 月 22 日（「気管支喘息」に係る効能・効果について、頓用吸入の用法・用量を追加） 2. 平成 24 年 8 月 10 日（「慢性閉塞性肺疾患」に係る効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1.a 6 年 1.b 4 年 2. 4 年
承 認 条 件	なし
備 考	* 初回承認時の用法・用量は以下のとおり。 「通常、成人には、1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg ）までとする。」

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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

シムビコートタービュヘイラー30 吸入及び同タービュヘイラー60 吸入（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 及び表 2 に示す使用成績調査、並びに表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査（維持療法）の概要

使用成績調査（維持療法）	
目的	製造販売後の使用実態下において、本剤を使用した場合の以下の事項について確認することを目的とする。 (1) 副作用の発生状況 特に、 β_2 刺激剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等）の発現状況については重点的に調査する。 (2) 使用上の注意から予測できない副作用 (3) 安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因 (4) 本剤使用時の喘息コントロール状況・患者満足度
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	β_2 刺激剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用^{*1}（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等）の発現状況、甲状腺機能亢進症患者における原疾患の悪化 - ステロイドによる全身性副作用^{*2}（糖尿病、副腎皮質機能、骨代謝、眼への影響）、重篤な感染症^{*3}（肺感染症）の発現状況
対象患者	本剤の効能・効果である「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」に対し、本剤を初めて投与された患者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 24 年 6 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始時より 12 週間
実施施設数	881 施設
収集症例数	3,623 例
安全性解析対象症例数	3,188 例
有効性解析対象症例数	2,783 例
備考	^{*1} MedDRA 基本語（PT）が以下に該当する事象。 動悸、頻脈、上室性期外収縮、心房細動、心室性期外収縮、振戦、本態性振戦、筋痙攣、筋攣縮、甲状腺機能亢進症、高血圧、血圧上昇、頭痛、低カリウム血症、血中カリウム減少、糖尿病、高血糖、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加 ^{*2} MedDRA PT が以下に該当する事象及び MedDRA 器官別大分類（SOC）が「感染症および寄生虫症」の事象（非呼吸器感染症は除く）。 糖尿病、高血糖、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加、血中コルチゾール減少、クッシング様、圧迫骨折、緑内障、白内障、上気道の炎症、発声障害 ^{*3} MedDRA SOC が「感染症および寄生虫症」のうち、非呼吸器感染症を除く事象及び PT が上気道の炎症で、本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象。

表 2 使用成績調査（頓用吸入追加）の概要

使用成績調査（頓用吸入追加）	
目的	製造販売後の使用実態下において、本剤を維持療法に加えて、頓用吸入としても使用する治療法（以下、「本治療法」）を適用された患者における安全性について確認すること。
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	β_2 刺激剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用^{*1}（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等）の発現状況、甲状腺機能亢進症患者における原疾患の悪化 - ステロイド剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用^{*2}（局所作用及び全身作用）の発現状況

対象患者	本剤の効能・効果である「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」に対し、本治療法を初めて適用する患者のうち、観察期間中に頓用吸入が必要とされるような患者 なお、頻回要時吸入（維持療法と頓用吸入を合計して 1 日 9 吸入以上）を行う可能性が高い患者（以下の患者等）を優先的に登録する。 ・長期管理薬による治療中に急性の喘息の悪化を経験した患者 ・長期管理薬による治療中に喘息の悪化による入院・緊急受診等のエピソードを経験した患者 ・本治療法開始前の長期管理薬使用中に短時間作動型吸入 β_2 刺激剤の吸入回数が多かった患者
実施期間	平成 24 年 11 月～平成 27 年 8 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	本治療法開始後 12 週間
実施施設数	474 施設
収集症例数	2,383 例
安全性解析対象症例数	2,139 例
備考	※¹ 表 1 と同様。 ※² MedDRA PT が以下に該当する事象及び MedDRA SOC が「感染症および寄生虫症」の事象（非呼吸器感染症は除く）。 糖尿病、高血糖、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加、血中コルチゾール減少、クッシング様、圧迫骨折、緑内障、白内障、上気道の炎症、発声障害、口腔カンジダ症

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査：維持療法）	
目的	本剤は長期に使用される薬剤であるため、製造販売後の使用実態下において本剤を長期使用された場合の以下の事項について確認することを目的とする。 (1) 長期使用時の副作用発生状況 (2) 最高用量（8 吸入／日）投与時の安全性 (3) 長期使用時の喘息コントロール状況
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	・最高用量（8 吸入／日）投与時の安全性 ・β_2 刺激剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用※¹（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等）の発現状況、甲状腺機能亢進症患者における原疾患の悪化 ・ステロイドによる全身性副作用※²（糖尿病、副腎皮質機能、骨代謝、眼への影響）、重篤な感染症※³（肺感染症）の発現状況
対象患者	本剤の効能・効果である「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」に対し本剤を初めて使用された患者で、本剤の高用量が使用されると想定される患者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 25 年 5 月
目標症例数	1,200 例
観察期間	本剤投与開始時より 1 年間
実施施設数	274 施設
収集症例数	1,464 例
安全性解析対象症例数	1,380 例
有効性解析対象症例数	990 例※ ⁴
備考	※¹ 表 1 と同様。 ※² 表 1 と同様。 ※³ 表 1 と同様。 ※⁴ 安全性解析対象症例から有効性未評価症例 390 例を除外した。

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（維持療法）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,188 例のうち、87 例に 98 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 4 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 2.7%（87/3,188 例）であり、本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 18.5%（58/314 例）に比べて高くなかった。

表 4 使用成績調査（維持療法）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	14	(0.4)
気管支炎	4	(0.1)
神経系障害	16	(0.5)
味覚異常	4	(0.1)
振戦	8	(0.3)
心臓障害	12	(0.4)
動悸	10	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	(1.1)
喘息	8	(0.3)
発声障害	18	(0.6)
口腔咽頭不快感	3	(0.1)
口腔咽頭痛	3	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.1)
筋痙攣	3	(0.1)

MedDRA/J version 15.0

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象 3,188 例のうち、 β_2 刺激剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用は 25 例に 26 件認められ、その内訳は動悸 10 例（発現割合 0.3%）、振戦 8 例（0.3%）、筋痙攣 3 例（0.1%）等であった。承認時までの臨床試験における発現状況と比べて特段の増加傾向はなく、新たな対応は不要と考えた。なお、甲状腺機能亢進症を合併していた 15 例のうち 1 例に悪化が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

ステロイドによると考えられる副作用は 32 例に 34 件認められ、その内訳は発声障害 18 例（発現割合 0.6%）、気管支炎 4 例（0.1%）等であった。承認時までの臨床試験における発現状況と比べて特段の増加傾向はなく、新たな対応は不要と考えた。また、重篤な感染症（肺感染症）として肺炎及び肺結核が各 1 例みられたが、いずれも本剤との関連性は明確ではなかった。

4.2. 使用成績調査（頓用吸入追加）

4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 2,139 例のうち、53 例に 64 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 5 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 2.5%（53/2,139 例）であり、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相高用量忍容性試験）における日本人患者での副作用発現割合 11.5%（26/226 例）に比べて高くなかった。

表 5 使用成績調査（頓用吸入追加）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 (%))
神経系障害	9 (0.4)
振戦	6 (0.3)
心臓障害	13 (0.6)
動悸	8 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (0.7)
発声障害	10 (0.5)
口腔咽頭痛	3 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.1)
筋痙縮	3 (0.1)

MedDRA/J version 18.0

4.2.2. 重点調査項目

安全性解析対象 2,139 例のうち、 β_2 刺激剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用は 22 例に 24 件認められ、その内訳は動悸 8 例（発現割合 0.4%）、振戦 6 例（0.3%）、筋痙縮 3 例（0.1%）、心房細動及び頻脈 各 2 例（0.1%）等であった。承認時までの臨床試験における発現状況と比べて特段の増加傾向はなく、新たな対応は不要と考えた。なお、甲状腺機能亢進症を合併していた 5 例に原疾患の悪化は認められなかった。

ステロイド剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用（局所作用及び全身作用）は 17 例に 18 件認められ、その内訳は発声障害 10 例（発現割合 0.5%）、気管支炎及び口腔カンジダ症 各 2 例（0.1%）等であった。いずれも非重篤な副作用であり、承認時までの臨床試験における発現状況と比べて特段の増加傾向はなく、新たな対応は不要と考えた。

4.3. 特定使用成績調査

4.3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,380 例のうち、143 例に 180 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 6 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 10.4%（143/1,380 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 31.9%（44/138 例）に比べて高くなく、発現した副作用の種類にも特に異なる傾向はなかった。

表 6 特定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	18 (1.3)
気管支炎	3 (0.2)
口腔カンジダ症	6 (0.4)
咽頭炎	3 (0.2)
肺炎	3 (0.2)
神経系障害	17 (1.2)
振戦	12 (0.9)
心臓障害	28 (2.0)
動悸	27 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (3.7)
喘息	7 (0.5)

咳嗽	4	(0.3)
発声障害	25	(1.8)
喉頭不快感	4	(0.3)
口腔咽頭不快感	4	(0.3)
口腔咽頭痛	3	(0.2)
胃腸障害	22	(1.6)
口腔内不快感	4	(0.3)
口内炎	5	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	11	(0.8)
筋痙攣	8	(0.6)

MedDRA/J version 16.0

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、「12 週未満」、「12 週以上 24 週未満」、「24 週以上 36 週未満」、「36 週以上 1 年（48 週）未満」及び「1 年（48 週）以上」でみられた副作用の発現割合はそれぞれ 7.3%（101/1,380 例）、2.8%（28/998 例）、1.4%（12/884 例）、1.6%（13/803 例）及び 0.9%（7/749 例）であり、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。

4.3.2. 重点調査項目

安全性解析対象 1,380 例中、1 日あたりの最高吸入回数が「8 吸入」の症例は 726 例であった。副作用発現割合は 13.5%（98/726 例）であり、その内訳は、動悸 19 例、発声障害 15 例、振戦 12 例等であった。本剤吸入回数が多いほど副作用発現割合が高くなる傾向が認められていたが、当該 726 例における副作用の発現時期は、全体での副作用発現状況と同様に「12 週未満」が 9.6%（70/726 例）と最も高く、長期投与による副作用発現の増加はみられなかったことから、本剤の最高用量（8 吸入/日）使用例においても特段の問題はないと考える。

β₂ 刺激剤の薬理作用に関連すると考えられる副作用は 51 例に 59 件認められ、その内訳は動悸 27 例（発現割合 2.0%）、振戦 12 例（0.9%）、筋痙攣 8 例（0.6%）等であった。承認時までの臨床試験における発現状況と比べて特段の増加傾向はなく、新たな対応は不要と考えた。なお、甲状腺機能亢進症を合併していた 9 例に原疾患の悪化は認められなかった。

ステロイドによると考えられる副作用は 45 例に 52 件認められ、その内訳は発声障害 25 例（発現割合 1.8%）、口腔カンジダ症 6 例（0.4%）気管支炎、咽頭炎及び肺炎 各 3 例（0.2%）等であった。承認時までの臨床試験における発現状況と比べて特段の増加傾向はなく、新たな対応は不要と考えた。また、重篤な感染症（肺感染症）として肺炎 3 例及び気管支肺炎 2 例みられたが、いずれも本剤との関連性は明確ではなかった。

4.4. 副作用及び感染症

気管支喘息に係る効能・効果の初回承認時の再審査期間中（平成 21 年 10 月 16 日～平成 27 年 10 月 15 日）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 51 例 65 件、予測できない重篤な副作用は 58 例 80 件、予測できない非重篤な副作用は 1,078 例 1,388 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」から予測できない副作用のうち、主な副作用は喘息 54 例 90 件（うち重篤 8 例 17 件）、口内炎 57 例 58 件（重篤なし）及び呼吸困難 53 例 53 件（う

ち重篤 6 例 6 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。口内炎については、口腔カンジダ症による二次的なものと考えられる症例、抗がん剤等の併用薬が影響した可能性のある症例、評価に必要な詳細情報が不足している症例等であった。呼吸困難については、原疾患や合併症又はそれらに付随して起こった可能性が考えられる症例が多く認められた。その他の副作用についても、本剤との関連性が明確な症例は集積していなかったことから、新たな安全対策は不要と考えた。

また、維持療法に加えて頓用吸入の用法・用量が承認された気管支喘息の再審査期間中(平成 24 年 6 月 22 日～平成 28 年 6 月 21 日)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 4 例 4 件、予測できない重篤な副作用は 9 例 10 件、予測できない非重篤な副作用は 26 例 35 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」から予測できない副作用のうち、主な副作用は喘息 6 例 6 件(うち重篤 3 例 3 件)及び感覚鈍麻 3 例 3 件(うち重篤 1 例 1 件)であった。喘息については、いずれも原疾患や合併症との関連が考えられた。感覚鈍麻については、いずれも評価に必要な詳細情報が得られなかった。その他の副作用についても、本剤との関連性が明確な症例は集積していなかったことから、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 8 月までの期間に収集した添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 68 例 79 件、予測できない非重篤な副作用は 1,156 例 1,741 件であった。このうち、主な副作用は喘息 134 件(うち重篤 8 件)及び呼吸困難 152 件(うち重篤 5 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(維持療法)

有効性解析対象 2,783 例のうち、本剤投与開始時と 12 週時の ACQ スコア¹⁾が得られた 1,883 例における、本剤開始時及び 12 週時の ACQ スコアはそれぞれ 2.48 ± 1.23 (平均値±標準偏差、以下同様)及び 0.85 ± 0.85 であった。ACQ スコア平均変化量は -1.62 ± 1.23 であり、開始時に比べ 12 週時には有意に低下した。

また、有効性解析対象のうち、本剤投与開始時及び 12 週時ともにピークフローが測定されていた症例における、起床時ピークフロー(以下、「mPEF」)及び就寝前ピークフロー(以下、「ePEF」)、並びにその変化量は表 7 のとおりであり、いずれも開始時に比べ 12 週時に改善が認められた。評価方法が異なることから直接比較はできないものの、承認時までの国内臨床試験(第Ⅲ相比較試験)における本剤投与前後での変化量²⁾(mPEF で 15.2 ± 31.2 L/min (176 例)、ePEF で 13.7 ± 27.4 L/min (176 例))を踏まえると、本調査の結果に特段の問題はないと考える。

¹⁾ ぜんそくの管理に関するアンケート(Asthma Control Questionnaire; ACQ)の日本語版を使用。5 項目の質問事項に対し各々 7 段階(スコア 0～6)で回答される。

²⁾ 投与前(本剤投与前の観察期間の最後の 10 日間の平均値)からの、8 週間の全本剤投与期間における mPEF 又は ePEF の平均値の変化量。

表 7 本剤投与前後における PEF 及び変化量

	解析対象 症例数	肺機能検査値 (L/min)		変化量 (L/min) (12 週時－投与開始時)
		投与開始時	12 週時	
mPEF	216	304.1±118.9	371.6±120.7	67.4±67.4
ePEF	154	320.1±119.6	378.2±119.6	58.1±62.6

5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象 990 例のうち、本剤投与開始時と 1 年後の ACQ スコア^リが得られた 578 例における、本剤開始時及び 1 年後の ACQ スコアはそれぞれ 2.56 ± 1.46 及び 0.85 ± 0.96 であった。ACQ スコア平均変化量は -1.70 ± 1.52 であり、開始時に比べ 1 年後には有意に低下した。

また、有効性解析対象のうち、本剤投与開始時及び 24 週時（又は 1 年後）ともにピークフローが測定されていた症例における mPEF 及び ePEF、並びにその変化量はそれぞれ表 8、表 9 のとおりであった。いずれの評価時点においても投与開始時に比べて改善が認められており、1 年間の観察期間を通して本剤の有効性が確認できたと考える。

表 8 本剤投与前後における PEF 及び変化量（24 週時）

	解析対象 症例数	肺機能検査値 (L/min)		変化量 (L/min) (24 週時－投与開始時)
		投与開始時	24 週時	
mPEF	182	305.6±130.5	356.8±146.6	51.2±77.5
ePEF	131	324.6±120.6	375.7±136.6	51.1±77.7

表 9 本剤投与前後における PEF 及び変化量（1 年後）

	解析対象 症例数	肺機能検査値 (L/min)		変化量 (L/min) (1 年後－投与開始時)
		投与開始時	1 年後	
mPEF	139	305.2±125.4	353.3±136.6	48.2±70.0
ePEF	107	318.3±129.8	366.9±136.1	48.6±68.7

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。

気管支喘息に係る効能・効果の初回承認時の再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 19 件であり、維持療法に加えて頓用吸入の用法・用量が承認された気管支喘息の再審査期間中に機構へ報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 12 件（うち 11 件は初回承認時の再審査期間中の報告と重複）であった（表 10）。また、維持療法に加えて頓用吸入の用法・用量に係る承認事項一部変更承認時の再審査期間終了後、令和 2 年 9 月までに報告した研究報告は 1 件であった。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が、長時間作用型 β 刺激剤（以下、「LABA」）含有製剤の製造企業に対し、添付文書改訂、リスク管理戦略（REMS）改訂、
------	---

	及び、吸入ステロイド（以下、「ICS」）と併用した場合の LABA の安全性を更に評価するための製造販売後臨床試験の実施を求めたとの報告（平成 22 年 3 月）
研究報告	① 中等度から重度のクローン病患者におけるステロイド等の通常治療による有害事象に関する報告（平成 21 年 12 月） ② 慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）患者における、LABA/ICS 併用療法と LABA 単独療法の安全性及び有効性を比較した臨床試験のメタ分析に関する報告（平成 22 年 1 月） ③ ICS 治療による肺炎の発現リスクに関する報告（7 件） ④ LABA 投与による喘息関連事象のリスク上昇に関する報告（2 件） ⑤ カナダの医療保険データベースを用いた、呼吸器疾患患者での ICS 使用による糖尿病の発症及び進行リスクに関する報告（平成 23 年 1 月） ⑥ 米国の小児喘息管理プログラム参加者の成人身長を測定した研究で、小児の喘息に対する ICS 治療に関連した身長の低下が成人期まで持続することが示されたとの報告（平成 24 年 9 月） ⑦ ICS 治療における非結核性抗酸菌症リスク、結核リスクに関する報告（3 件） ⑧ デンマーク国内データベースを用いた、ICS の使用による静脈血栓塞栓症のリスクに関する報告（平成 25 年 6 月） ⑨ COPD 患者での LABA と抗コリン作用薬の新たな使用による心血管イベントリスクに関する報告（平成 25 年 7 月） ⑩ カナダのヘルスケア・データベースを用いた研究で、経口コルチコステロイド療法を受けた高齢の炎症性腸疾患患者では重篤な感染症のリスク増加がみられたとの報告（平成 27 年 3 月） ⑪ 頸動脈内膜剥離術後のグルココルチコイドの全身投与が、心血管イベントの発現リスク上昇に関連するとの報告（平成 27 年 11 月）
備考	令和 2 年 9 月までに報告された 1 件の研究報告は以下のとおり。 ① カナダの医療保険データベースを用いて、喘息患者における ICS による肺炎リスクを検討した疫学研究報告（平成 29 年 10 月）

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。

以上