

再審査報告書

令和4年11月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レルベア 100 エリプタ 14 吸入用 ② レルベア 100 エリプタ 30 吸入用 ③ レルベア 200 エリプタ 14 吸入用 ④ レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
有 効 成 分 名	ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル
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	1.①～④ 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) 2.①② 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	<気管支喘息> 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入(ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg)を1日1回吸入投与する。 なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入(ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg)を1日1回吸入投与する。 <慢性閉塞性肺疾患> 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入(ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg)を1日1回吸入投与する。
承 認 年 月 日	1.①～④ 平成 25 年 9 月 20 日 2.①② 平成 28 年 12 月 2 日(効能・効果の追加)
再 審 査 期 間	1.①～④ 8 年 2.①② 1.の残余期間(平成 28 年 12 月 2 日～令和 3 年 9 月 19 日)
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。*
備 考	* 承認事項一部変更承認時(平成 28 年 12 月 2 日、効能・効果の追加:慢性閉塞性肺疾患)に承認条件が付された。

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)。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用、同 200 エリプタ 14 吸入用及び同 200 エリプタ 30 吸入用（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
<ul style="list-style-type: none"> 肺炎 アナフィラキシー反応 	<ul style="list-style-type: none"> 喘息に関連した死亡、入院及び挿管* 重篤な心血管系事象 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における有効性 		

* 再審査期間満了後の令和 4 年 1 月に、重要な潜在リスクから削除された。

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 喘息に対する使用成績調査 喘息に対する特定使用成績調査（長期） 慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）に対する特定使用成績調査（長期） 	<ul style="list-style-type: none"> 喘息に対する使用成績調査 喘息に対する特定使用成績調査（長期） COPD に対する特定使用成績調査（長期） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

気管支喘息患者を対象とした使用成績調査（表 3）及び特定使用成績調査 I（表 4）、COPD 患者を対象とした特定使用成績調査 II（表 5）が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（気管支喘息）	
目的	使用実態下にて、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
重点調査項目	過敏症、重篤な心血管系事象（心不整脈（QT 延長及び突然死を含む）、心虚血、心不全）、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）
調査方法	中央登録方式
対象患者	気管支喘息と診断され、本剤が初めて処方された患者
実施期間	平成 25 年 12 月から平成 26 年 11 月
目標症例数	900 例（安全性解析対象症例として 750 例）
観察期間	本剤投与開始後 12 週間
実施施設数	34 施設
収集症例数	908 例
安全性解析対象症例数	835 例
有効性解析対象症例数	740 例
備考	

表 4 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I (長期使用に関する調査：気管支喘息)	
目的	使用実態下にて、本剤の長期使用における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
重点調査項目	過敏症、重篤な心血管系事象（心不整脈（QT 延長及び突然死を含む）、心虚血、心不全）、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）、喘息に関連した死亡、入院及び挿管、1年以上の長期使用における安全性
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	気管支喘息と診断され、本剤が初めて処方された患者で、長期使用が想定される患者
実施期間	平成 26 年 8 月から平成 29 年 4 月
目標症例数	1,200 例（安全性解析対象症例として 750 例）
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	114 施設
収集症例数	1,224 例
安全性解析対象症例数	1,171 例
有効性解析対象症例数	1,050 例
備考	

表 5 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (長期使用に関する調査：COPD)	
目的	使用実態下にて、本剤の長期使用における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	肺炎、アナフィラキシー反応、重篤な心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	COPD（慢性気管支炎・肺気腫）と診断され、本剤が初めて処方された患者。ただし、喘息合併患者で、喘息治療のために本剤を使用した経験のある患者を除く。
実施期間	平成 29 年 8 月から令和 2 年 7 月
目標症例数	登録は 1,000 例（安全性解析対象症例として 1 年間投与症例 332 例を含む）
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	133 施設
収集症例数	1,019 例
安全性解析対象症例数	968 例
有効性解析対象症例数	889 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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. 安全性検討事項

4.1.1. 気管支喘息に係る製造販売後調査

使用成績調査及び特定使用成績調査 I において重点調査項目とされた過敏症、重篤な心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用、喘息に関連した死亡、並びに入院及び挿管に関する副作用発現状況は表 6 のとおりであった。

特定使用成績調査 I（観察期間 1 年間）の安全性解析対象症例における副作用発現割合 6.5%（76/1,171 例）は、使用成績調査（観察期間 12 週間）の安全性解析対象症例における副作用発現割合 5.0%（42/835 例）と比較して高かったものの、観察期間の違いを考慮すれば、長期投与においても安全性上の新たな懸念はないと判断した。また、承認時までの国内長期投与試験における本剤 100/25 µg 及び 200/25 µg 投与群の副作用発現割合は、それぞれ 23.3%（14/60 例）及び 28.0%（26/93 例）であり、両調査結果はこれを上回ることはなかった。以上より、本剤の安全性について、特段の懸念はないと判断した。

表 6 使用成績調査及び特定使用成績調査 I における副作用発現状況

使用成績調査又は 特定使用成績調査	使用成績調査		特定使用成績調査 I	
安全性解析対象症例数	835 例		1,171 例	
重点調査項目	発現症例数（発現割合%）		発現症例数（発現割合%）	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
過敏症※ ¹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な心血管系事象※ ²	0 (0)	—	1 (0.1)	—
副腎皮質ステロイド剤の全身作用	—	—	—	—
（副腎皮質機能抑制※ ³ ）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
（骨障害※ ⁴ ）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
（眼障害※ ⁵ ）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
（肺炎※ ⁶ ）	2 (0.2)	0 (0)	3 (0.3)	0 (0)
（グルコースへの作用※ ⁷ ）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
喘息関連の死亡、入院及び挿管※ ⁸			1 (0.1)	—
MedDRA/J version	17.1		20.1	

※¹～※⁸：各リスクの定義は別添 1 参照。

4.1.2. COPD に係る製造販売後調査

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、特定使用成績調査 II（観察期間 1 年間）の安全性解析対象症例における副作用発現状況は表 7 のとおりであった。副作用発現割合は 4.4%（43/968 例）であり、気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査 I の 6.5%（76/1,171 例）を上回ることはなかった。また、承認時までの国内長期投与試験における本剤 100/25 µg 投与群及び 200/25 µg 投与群の副作用発現割合は、それぞれ 20.0%（12/60 例）及び 23.6%（30/127 例）であり、本調査結果はこれを上回ることはなかった。以上より、本剤の安全性について、特段の懸念はないと判断した。

表 7 特定使用成績調査 II における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	968 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
肺炎※ ¹	10 (1.0)	0 (0)
アナフィラキシー反応※ ²	0 (0)	2 (0.2)

表7 特定使用成績調査Ⅱにおける副作用発現状況（続き）

重要な潜在的リスク	—		—	
重篤な心血管系事象 ^{※3}	1	(0.1)	—	—
副腎皮質ステロイド剤の全身作用				
（副腎皮質機能抑制 ^{※4} ）	0	(0)	0	(0)
（骨障害 ^{※5} ）	0	(0)	0	(0)
（眼障害 ^{※6} ）	1	(0.1)	0	(0)

※1～※6：各リスクの定義は別添2参照。

MedDRA/J version 23.1

4.2. 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、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は165例182件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は237例289件、未知の非重篤な副作用は2,428例3,577件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA基本語別で総数25件以上の副作用の発現状況は表8のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]
合計	2,564	3,866	237	289	2,428	3,577
一般・全身障害および投与部位の状態	493	555	19	19	474	536
体調不良	37	37	1	1	36	36
倦怠感	53	53	2	2	51	51
口渇	60	60	1	1	59	59
状態悪化	49	49	1	1	48	48
異常感	47	49	0	0	47	49
異物感	28	28	0	0	28	28
胸痛	39	39	0	0	39	39
胸部不快感	72	75	1	1	71	74
呼吸器、胸郭および縦隔障害	717	814	47	54	680	760
呼吸困難	202	202	3	3	199	199
咽喉刺激感	74	74	0	0	74	74
喉頭不快感	51	51	0	0	51	51
喘息	92	92	11	11	81	81
痰貯留	64	64	0	0	64	64
心臓障害	53	66	38	47	18	19
不整脈	30	30	23	23	7	7
感染症および寄生虫症	106	113	25	27	83	86
カンジダ感染	25	25	0	0	25	25
皮膚および皮下組織障害	145	180	5	5	141	175
そう痒症	56	56	1	1	55	55
湿疹	25	25	1	1	24	24
紅斑	32	33	1	1	31	32

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

神経系障害	395	434	15	16	382	418
味覚不全	126	127	0	0	126	127
味覚障害	71	71	2	2	69	69
感覚鈍麻	34	34	0	0	34	34
浮動性めまい	57	59	1	1	56	58
精神障害	74	89	8	8	69	81
不眠症	35	35	0	0	35	35
胃腸障害	752	999	13	16	745	983
口の感覚鈍麻	43	45	0	0	43	45
口の錯感覚	67	70	0	0	67	70
口内炎	120	120	1	1	119	119
口腔内不快感	97	97	0	0	97	97
口腔内痛	30	30	0	0	30	30
口腔粘膜のあれ	42	42	0	0	42	42
悪心	57	58	0	0	57	58
舌変色	38	38	0	0	38	38
舌痛	36	36	0	0	36	36
臨床検査	156	173	9	10	150	163
血圧上昇	36	36	1	1	35	35

MedDRA/J version 24.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数で集計した。

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. 気管支喘息に係る製造販売後調査

5.1.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例において、本剤投与開始時から 12 週後の観察期間終了時（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、臨床症状の経過、ACT スコア¹⁾等の経過を考慮した調査担当医師の総合的評価に基づく有効症例の割合²⁾は 94.6%（700/740 例）であり、ACT スコアの変化は表 9 のとおりであった。承認時までの臨床試験の有効性は呼吸機能検査の 1 秒量（FEV_{1.0}）³⁾の変化で評価されており、評価方法、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、本調査において、本剤投与後に ACT スコアの改善が確認されていることから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 9 使用成績調査における ACT スコアの変化

	症例数	ACT スコア※
投与開始時	646	16.9±4.4
12 週後又は中止時	646	22.0±3.3

※ 平均値±標準偏差

¹⁾ 喘息コントロールテスト（Asthma control test）の略：5 項目からなる患者向け質問表で、喘息のコントロール状態を簡単に把握することができるもので、スコアが高いほどコントロール状態が良いことを示す。

²⁾ 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、臨床症状の経過、ACT スコアの推移等を総合的に評価した上で、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定した。「判定不能」は有効性解析対象外とし、有効症例割合は有効性解析対象における割合とした。

³⁾ 努力肺活量で、最初の 1 秒間に吐き出した空気量（L）

5.1.2. 特定使用成績調査 I

有効性解析対象症例における有効症例の割合¹⁾は95.4% (1,002/1,050 例) であり、ACT スコアの推移は表 10 のとおりであった。本剤の長期投与によって効果の減弱等は認められなかった。

表 10 特定使用成績調査 (気管支喘息) における ACT スコアの推移

	症例数	ACT スコア※
投与開始時	781	19.6±4.6
3 カ月後	652	22.4±3.2
6 カ月後	590	22.4±3.3
12 カ月後	513	22.6±3.2
観察終了又は中止時	781	22.5±3.3

※ 平均値±標準偏差

5.2. COPD に係る製造販売後調査

特定使用成績調査 II の有効性解析対象症例における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、臨床症状の経過、COPD の増悪、呼吸機能検査値の推移、CAT スコア⁴⁾ の推移等の経過を考慮した調査担当医師の総合的評価に基づく有効症例の割合⁵⁾は89.3% (794/889 例) であった。また、本調査で CAT スコアが得られた症例における CAT スコアの推移は表 11 のとおりであり、本剤の長期投与によって効果の減弱等は認められなかった。承認時までの臨床試験の有効性は呼吸機能検査の 1 秒量 (FEV_{1.0})⁶⁾ の変化で評価されており、評価方法、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査において、本剤投与後に CAT スコアの改善が確認されていることから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 11 特定使用成績調査 (COPD) における CAT スコアの推移

	症例数	CAT スコア※
投与開始時	330	16.3±8.7
3 カ月後	270	13.5±8.3
1 年後又は中止・終了時	330	12.6±8.1

※ 平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人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 2 件、研究報告は 1 件であった。その概要は表 12 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

⁴⁾ COPD アセスメントテスト (COPD assessment test) の略: 8 項目からなる患者向け質問票で、COPD の状態が健康と日常生活にどのような影響を与えているかを調べるもの。スコアが低いほど、影響が小さいことを示す。

⁵⁾ 「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定した。「判定不能」は有効性解析対象から除外された。

⁶⁾ 努力肺活量で、最初の 1 秒間に吐き出した空気量 (L)

表 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 英国医薬品・医療製品規制庁は副腎皮質ステロイドによる中心性漿液性脈絡網膜症のリスクについて情報提供した（平成 29 年 8 月）。 ② ニュージーランド当局は、小児、成人共にステロイドの局所使用による副腎機能不全発現のリスクがある等の注意喚起を行った（平成 29 年 12 月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 出生前のコルチコステロイド治療と出生児の精神障害及び行動障害との関連性に関する報告（令和 2 年 5 月）。
備考	

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。

また、機構は、本剤の承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

安全性検討事項の定義 I (気管支喘息)

以下の各リスクの定義において、MedDRAを省略し、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

- ※1 過敏症： SMQ「アナフィラキシー反応」(狭域)又はSMQ「血管浮腫」(狭域)のいずれかに該当する事象
- ※2 重篤な心血管系事象： SMQ「不整脈」(狭域)、SMQ「心不全」(狭域)、SMQ「心筋梗塞」(狭域)、SMQ「その他の虚血性心疾患」(狭域)又はSMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」(狭域)のいずれかに該当する事象
- ※3 副腎皮質機能抑制： PT アジソン病、副腎萎縮、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、血中コルチコステロン異常、血中コルチコステロン減少、血中コルチコトロピン異常、血中コルチコトロピン減少、血中コルチゾール異常、血中コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少、クッシング症候群、クッシング様症状、尿中ヒドロキシコルチコステロイド減少、副腎機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、高コルチコイド症、視床下部一下垂体障害、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群、デキサメタゾン抑制試験陽性、デキサメタゾン抑制試験陰性、グルココルチコイド減少、尿中遊離コルチゾール異常、尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常、ACTH 刺激試験異常、グルココルチコイド欠乏症又はミネラルコルチコイド欠乏症のいずれかに該当する事象
- ※4 骨障害： PT 寛骨臼骨折、閉鎖骨折徒手整復、骨折外固定、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、前腕骨折、骨折、坐骨骨折、仙骨骨折、股関節形成、股関節部骨折、腸骨骨折、骨折内固定、後側弯症、脊柱後弯症、多発骨折、骨折観血的整復、脊椎骨折観血的整復、骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、骨粗鬆症性骨折、病的骨折、外傷後骨粗鬆症、橈骨骨折、骨吸収亢進、肋骨骨折、老人性骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、手首関節骨折、骨減少症、骨密度減少、骨粗鬆症予防、頸椎骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、オステオカルシン増加、股関節手術、手首手術、尿中N-テロペプチド増加、骨形成低下、正常値を下回る身長、身長減少、身長異常、脊柱変形、骨代謝障害、尿中ピリジノリン増加、骨盤骨折、骨折治療、椎体形成術、骨髄浮腫症候群、尿中デオキシピリジノリン増加、骨喪失、C-テロペプチド、骨吸収試験、骨密度異常、C-テロペプチド増加、骨吸収試験異常、骨形成試験異常、恥骨骨折、非定型大腿骨骨折又は仙腸関節骨折のいずれかに該当する事象
- ※5 眼障害： PT 閉塞隅角緑内障、境界域緑内障、白内障、皮質白内障、核性白内障、嚢下白内障、眼痛、緑内障、緑内障性毛様体炎発症、眼圧上昇、水晶体混濁、高眼圧症、開放隅角緑内障、水晶体融解性緑内障、色素性緑内障、中毒性白内障、緑内障手術、緑内障薬物療法、眼内レンズ摘出、緑内障性視神経乳頭萎縮、眼圧検査異常、眼毒性、水晶体障害、白内障手術、正常眼圧緑内障、アトピー性白内障又は水晶体変色のいずれかに該当する事象
- ※6 肺炎： PT 急性肺ヒストプラズマ症、異型肺炎、プラストミセス症、気管支肺炎、コクシジオイデス症、クリプトコッカス症、蓄膿、ヒストプラズマ症、大葉性肺炎、肺硬化、ノカルジア症、肺炎、アデノウイルス性肺炎、炭疽性肺炎、誤嚥性肺炎、プラストミセス菌性肺炎、百日咳肺炎、クラミジア性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、大腸菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、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、パラインフルエンザウイルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、シュードモナス菌性肺炎、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、野兔病性肺炎、ウイルス性肺炎、肺臓炎、肺結核、Q熱、結核、肺ペスト、カンジダ性肺炎、気管支肺炎、エンテロバクター性肺炎、粟粒肺炎、壊死性肺炎、膿気胸、細菌性肺炎、肺感染、真菌性肺炎、蠕虫性肺炎、器質性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、トキソプラズマ性肺炎、レジオネラ検査陽性、マイコバクテリウム検査陽性、非定型マイコバクテリア肺炎、感染性胸水又はニューモシスチス・イロベチイ肺炎のいずれかに該当する事象
- ※7 グルコースへの作用： PT 血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、炭水化物耐性低下、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、妊娠糖尿病、耐糖能低下、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、ブドウ糖負荷試験異常、糖尿、妊娠糖尿、グリコヘモグロビン増加、高血糖、インスリン必要量の増加、インスリン抵抗性糖尿病、血中ブドウ糖変動、インスリン必要2型糖尿病、空腹時血中ブドウ糖不良、1型糖尿病又は2型糖尿病のいずれかに該当する事象
- ※8 喘息関連の死亡、入院及び挿管： 調査項目の気管支喘息に関連した死亡/気管支喘息の悪化に伴う挿管/気管支喘息の悪化により入院した経験が「有」で、かつ該当する有害事象と本剤との関連性が「有」の事象

安全性検討事項の定義 II (COPD)

以下の各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

- ※¹ 肺炎：SMQ「感染性肺炎」(狭域)に該当する事象
- ※² アナフィラキシー反応：SMQ「血管浮腫」(狭域)、SMQ「アナフィラキシー反応」(狭域)又は SMQ「過敏症」(狭域)のいずれかに該当する事象
- ※³ 重篤な心血管系事象：SMQ「不整脈」(広域)に該当する事象(ただし、SMQ「先天性および新生児不整脈」に該当する事象を除く)、SMQ「心不全」(広域)、SMQ「虚血性心疾患」(広域)、SMQ「高血圧」(広域)、又は SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」(広域)のいずれかに該当する事象のうち重篤症例
- ※⁴ 副腎皮質機能抑制：表6の副腎皮質機能抑制で定義したPTのうち、高コルチコイド症、血中コルチゾール及びデキサメタゾン抑制試験陰性を除き、視床下部-下垂体-副腎系抑制、副腎アンドロゲン欠乏、コルチゾール異常、コルチゾール減少及びデキサメタゾン抑制試験を追加した定義のいずれかに該当する事象
- ※⁵ 骨障害：SMQ「骨粗鬆症/骨減少症」(広域)に該当する事象、又はPTオステオカルシン減少、ストレス骨折、チャンス骨折、圧迫骨折、下肢骨折、開放骨折、外傷性骨折、顎の骨折、顎骨壊死、顔面骨骨折、胸骨骨折、肩甲骨骨折、骨の分断化、骨壊死、骨格損傷、骨障害、骨折による偽関節、骨折の遷延治癒、骨折の変形治癒、骨折整復、骨折内固定、骨脱灰、骨端骨折、骨軟骨骨折、鎖骨骨折、四肢骨折、尺骨骨折、若木骨折、手骨折、上肢骨折、上腕骨骨折、人工関節周囲骨折、脊椎内固定、脊椎癒合部骨折、足関節部骨折、足骨折、転位骨折、頭蓋骨陥没骨折、頭蓋骨骨折、頭蓋底骨折、剥離骨折、非定型骨折、尾骨骨折、膝蓋骨骨折、複雑骨折、粉碎骨折、隆起骨折、嵌入骨折、楔状椎、脛骨骨折、腓骨骨折のいずれかに該当する事象
- ※⁶ 眼障害：SMQ「緑内障」(広域)又はSMQ「水晶体障害」(広域)のいずれかに該当する事象