

平成 26 年 8 月 20 日  
医薬食品局 審査管理課  
医療機器・再生医療等製品審査管理室

## 審議結果報告書

【類 別】 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管  
【一般的名称】 気管支サーモプラスティ用カテーテルシステム  
【販 売 名】 Alair 気管支サーモプラスティシステム  
【申 請 者】 ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社  
【申 請 日】 平成 25 年 12 月 26 日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成 26 年 8 月 20 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。高度管理医療機器及び特定保守管理医療機器に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

#### 承認条件

喘息の治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の適応の判断が適切にできるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 26 年 7 月 22 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療機器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

- [ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [ 一般的名称 ] : 気管支サーモプラスティ用カテーテルシステム (新設予定)
- [ 販 売 名 ] : Alair 気管支サーモプラスティシステム
- [ 申 請 者 ] : ポストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 25 年 12 月 26 日
- [ 特 記 事 項 ] : 優先審査
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 26 年 7 月 22 日

- [ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的な名称] : 気管支サーモプラスティ用カテーテルシステム（新設予定）
- [販 売 名] : Alair 気管支サーモプラスティシステム
- [申 請 者] : ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 25 年 12 月 26 日

### 審査結果

「Alair 気管支サーモプラスティシステム」（以下「本品」という。）は、高周波通電により気管支壁を加熱するために使用するカテーテル、コントローラ及び附属品から構成される。カテーテルを気管支鏡の鉗子口を通じて気道に挿入し、カテーテル先端部のバスケット電極を気管支壁に接触させ、コントローラから出力される高周波電流を気管支壁に通電することにより、気管支壁を加熱する。高周波通電による加熱で気道平滑筋を減少させることにより、発作時の気道抵抗を減少させ、気道反応性を抑制し、薬物治療では喘息症状がコントロールできない重症の喘息患者の喘息症状を緩和させることを目的とする。

非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに効能を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験成績に関する資料として、海外で実施された 3 つの臨床試験成績に関する資料が提出された。ピボタル試験である AIR2 臨床試験は、高用量の吸入ステロイド薬及び長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬を服用しても喘息症状のコントロールができない持続性の喘息患者を対象として実施された、多施設共同シャム手技対照無作為化比較臨床試験（海外 6 か国 30 施設 297 症例）であった。主要評価項目には、最終手技 6、9 及び 12 か月後の AQLQ（Asthma Quality of Life Questionnaire）スコアの平均値（以下「統合 AQLQ スコア」という。）のベースライン期間（4 週間）からの変化量が設定された。ITT（Intent To Treat）解析の結果、本品群がシャム群に対して優越である事後確率（ベイジアン法による事後確率）は 96.0%であり、成功基準である 96.4%に到達しなかった。しかしながら、臨床的に意義があるとされる、統合 AQLQ スコアが 0.5 ポイント以上改善した患者について追加解析がなされたところ、統合 AQLQ スコアが 0.5 ポイント以上改善した患者の割合は、本品群で 78.9%（150/190 例）、シャム群で 64.3%（63/98 例）であった。この割合に関して本品群がシャム群に対して優越である事後確率は 99.6%であったこと、及び中等度から重度の喘息患者を対象とした AIR

臨床試験では、主要評価項目で軽度増悪（ピークフロー値の減少、夜間覚醒等の軽度な増悪）の軽減効果が薬剤群を対照として検証されたこと等から、これらの成績が総合的に評価され本品の有効性が確認された。AIR2 臨床試験における有害事象は、本品群で最終手技 6 週後までに、複数症状を伴う喘息が 52.1% (99/190 例)、喘鳴 15.3% (29/190 例)、無気肺 4.7% (9/190 例) 等が報告され、これらの有害事象の発現率については、シャム群に対して本品群で統計学的に有意に高かった ( $p < 0.05$  : フィッシャーの直接確率法)。有害事象のうち、手技に関連すると考えられた入院を要する重篤な呼吸器系の有害事象は、本品群で 14 件、シャム群で 2 件発現した。重症の喘息患者に対して気管支鏡手技を行うことのリスク及び本品による高周波通電を行うことのリスクが懸念されるものの、3 つの臨床試験においては、集中治療に至った患者及び本品との因果関係が否定できない死亡例の報告がなかったことに鑑み、重症の喘息患者に本品の治療を行うことは、手技におけるリスク対策を適切に行うことで許容できるものと判断した。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、喘息の治療を熟知した医師により、本品の適応の判断がなされ、本品手技に伴う合併症への対応ができる医療機関で本品が使用されるのであれば、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

本品は、気管支鏡手技が可能な、高用量の吸入ステロイド薬及び長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬で喘息症状がコントロールできない 18 歳以上の重症喘息患者に対し、喘息症状の緩和を目的として、気管支壁に高周波通電を行うために使用する。

#### 承認条件

喘息の治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の適応の判断が適切にできるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

以上

## 審査報告

平成 26 年 7 月 22 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管  
[ 一般的名称 ] : 気管支サーモプラスティ用カテーテルシステム (新設予定)  
[ 販 売 名 ] : Alair 気管支サーモプラスティシステム  
[ 申 請 者 ] : ポストン・サイエンティフィックジャパン株式会社  
[ 申請年月日 ] : 平成 25 年 12 月 26 日  
[申請時の使用目的] : 本品は、吸入ステロイド薬と長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬でコントロール出来ない成人重症持続型喘息患者に使用するカテーテル及びカテーテルとともに使用するコントローラである。  
[ 特 記 事 項 ] : 優先審査

### 2. 審議品目の概要

「Alair 気管支サーモプラスティシステム」(以下「本品」という。)は、高周波通電により気管支壁を加熱するために使用するカテーテル、コントローラ及び附属品から構成される(図 1~図 4)。カテーテルは、滅菌済みの単回使用品である。カテーテルを気管支鏡の鉗子口を通じて気道に挿入し、気道内径が 3mm 以上の気管支壁に対して、ハンドルを操作することにより、カテーテル先端部の 4 線のバスケット電極を接触させる。コントローラ、カテーテル、気管支壁及び対極板の間で高周波通電を行い、65℃で 10 秒間、気管支壁を加熱する。処置部の温度情報は、バスケット電極の温度センサにより測定され、カテーテルを通じてコントローラにフィードバックされる。コントローラは、カテーテルからの処置部の温度情報をモニターし、高周波通電の出力を自動的に制御する。高周波通電はフットスイッチを 1 回踏むことにより開始され、10 秒間の通電が完了すると自動的に終了する。高周波通電の設定は、使用者による変更はできない。

1 回の高周波通電で処置可能な気管支壁の長さは 5mm であり、カテーテルの位置を 5mm ずつ末梢気管支側から主気管支側に移動させながら、右中葉を除く気道内径が 10mm までの全ての気管支壁に対し高周波通電を行う。カテーテルのシャフト先端には、位置調整の補助となる 5mm 単位のマーカを有する。気管支鏡手技に伴うリスクを低減するため、手技は 3 回(右下葉、左下葉及び両上葉)に分けて行い、手技により生じ得る有害事象の回復期間を考慮し、それぞれの手技は通常 3 週間以上の間隔を空けて行う。高周波通電による加熱で気道平滑筋を減少させることにより、発作時の気道抵抗を減少させ、気道反応性を抑制し、薬物治療では喘息症状がコントロールできない、重症の喘息患者の喘息症状を緩和させることを目的とする。

本申請に当たっては、日本アレルギー学会及び日本呼吸器内視鏡学会から、「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」（厚生労働省開催）に要望が挙げられ、本品は平成 24 年 11 月に開催された第 20 回検討会において早期承認対象品目に選定された。



図 1 システム全体写真<sup>i</sup>

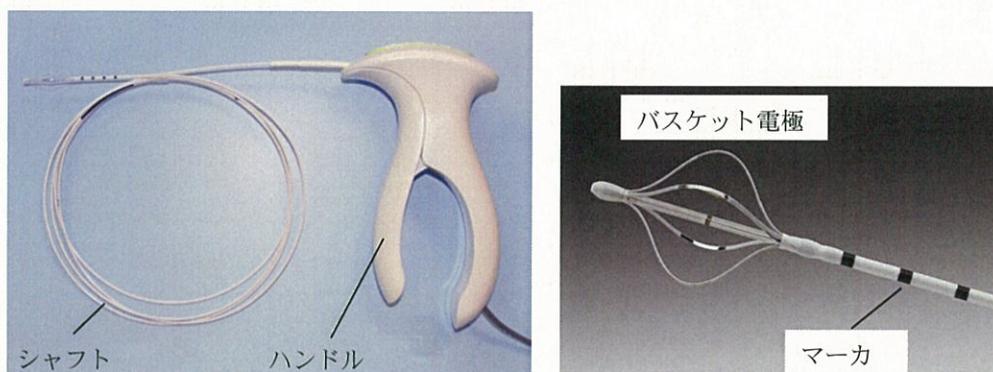


図 2 カテーテル（左：全体、右：先端部）

<sup>i</sup>「BSC ディスポーザブル対極板（ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社）」（承認番号：22400BZX00022000）と併用する。

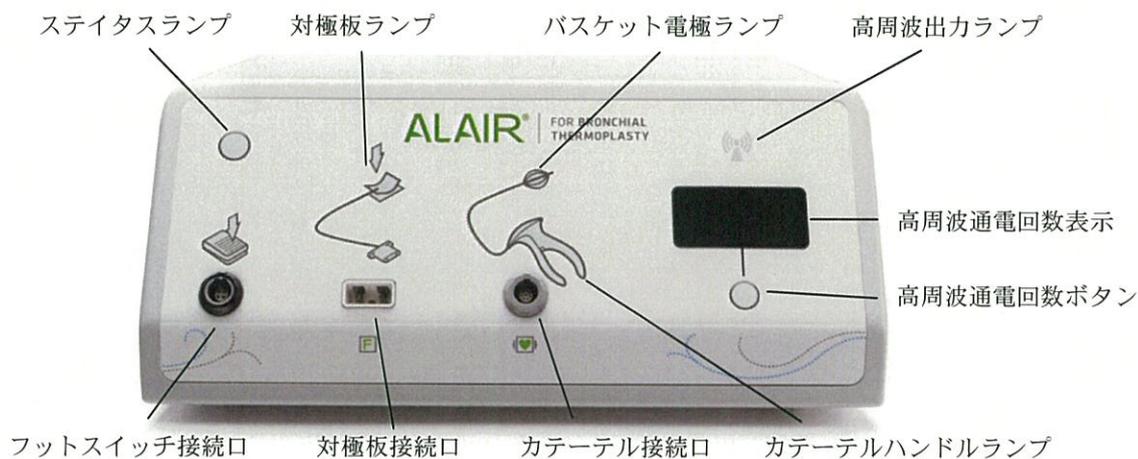


図 3 コントローラ



図 4 フットスイッチ

### 3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### イ. 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

##### 【起原又は発見の経緯】

##### ＜提出された資料の概略＞

気管支喘息（以下「喘息」という。）は、臨床的には繰り返し起こる咳、喘鳴及び呼吸困難を特徴とし、生理学的には可逆性の気道狭窄及び気道過敏性の亢進を特徴とする疾患である<sup>1</sup>。不可逆的な気道構造の変化（以下「リモデリング」という。）は、喘息における気道

の形態的変化の一つであるとされており、気道上皮基底膜直下の線維化、気道平滑筋の肥厚、粘膜下腺過形成等がリモデリングに関与するとされている<sup>2</sup>。

2011年の厚生労働省の患者調査によると、喘息患者数は104万5千人であり、そのうち成人喘息患者数は、56万8千人であった<sup>3</sup>。喘息は死に至る重積発作の危険性もあり、吸入ステロイド薬（Inhaled Corticosteroids。以下「ICS」という。）の普及により喘息による年間死亡者数は減少してきているものの、2012年は1,874人が喘息により死亡している<sup>4</sup>。また、喘息患者は軽度の発作であっても、学業や職業上の制限、運動制限、睡眠が妨げられる等、様々な生活の制限を受ける<sup>5</sup>。通院中の成人喘息患者を対象にした調査では、喘息の重症度が高くなるにつれてQOL（Quality Of Life）スコアが低くなることが示されている<sup>6</sup>。

本邦の「喘息予防・管理ガイドライン2012」における喘息の管理及び治療の目標は、「可能な限り呼吸機能を正常化し、患者のQOLを改善して健常人と変わらない日常生活が送れるようにすること」とされており、現在は薬物治療が喘息治療の中心とされている<sup>1</sup>。喘息の長期管理では、継続的に使用して喘息症状のコントロールを目指す長期管理薬が使用される。長期管理薬の使用は段階的な薬物投与プランに基づいて行われ、ICSが薬物治療の中心となっている。最も重症の喘息患者に対する治療では、高用量のICSに加え、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（Long Acting  $\beta_2$  Agonists。以下「LABA」という。）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（Leukotriene receptor antagonist。以下「LTRA」という。）又はテオフィリン徐放製剤の複数を併用する。これら全てを併用してもコントロール不良の場合は、抗IgE抗体又は経口ステロイド薬（Oral Corticosteroids。以下「OCS」という。）のいずれか、若しくは両方の追加を検討することとされている。喘息発作時は、発作治療薬である短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（Short Acting  $\beta_2$  Agonists。以下「SABA」という。）を吸入するが、それでも症状の改善が見られない場合、中等度以上の喘息症状の場合等は、救急外来を受診する。

気道平滑筋は気管及び気管支壁内に存在し、重症の喘息患者においては気道平滑筋量が増加し、リモデリングが生じることが確認されており<sup>7</sup>、リモデリングが生じた気道では、発作時の気道抵抗が増大する<sup>8</sup>。リモデリングによって肥厚した気道平滑筋量を減少させれば、気道平滑筋の収縮による気流制限が抑制され、薬物治療ではコントロールできない重症の喘息患者の症状を軽減させることができるという仮説に基づき、米国Asthmatx社（後にボストン・サイエンティフィック社が買収）は、気管支壁に高周波通電を行い、気管支壁を加熱することにより気道平滑筋量を減少させる手技である「気管支サーモプラスティ」を考案し、それを実現するためのシステムの開発を行った。1999年から使用模擬試験（動物試験）が実施され、使用模擬試験の成績により、高周波通電の主要パラメータ（10秒及び65℃）が設定された<sup>9</sup>。臨床試験は1999年12月に開始され、3つの無作為化比較臨床試験（AIR試験<sup>10</sup>、RISA試験<sup>11</sup>及びAIR2試験<sup>12</sup>）を含む複数の臨床試験が実施された<sup>13,14</sup>。ピボタル試験であるAIR2臨床試験の後、本品は表1に示す[ ]の設計変更が行われ、海外での販売が開始された。海外販売開始後、さらに表2に示すカテーテルの設計変更が行われた。

表 1 AIR2 臨床試験から海外販売開始までの [REDACTED] の設計変更点

	変更内容	変更理由

表 2 海外販売開始後のカテーテルの設計変更点

	変更内容	変更理由

**【外国における使用状況】**

**<提出された資料の概略>**

本品は、欧州連合で 2002 年 11 月に、使用目的を「Alair システムは気道反応性を減少するため喘息の治療に使用される。これにより、喘息増悪の重度及び頻度の低減を期待する。」として CE マークを取得した。米国では 2010 年 4 月に、使用目的を「ICS と LABA でコン

トロールできない 18 歳以上の重症持続型喘息患者に使用するシステムである。」として PMA (Pre-Market Approval) を取得した。販売が開始された 20 年 月 日から 2013 年 10 月 31 日までの海外における販売状況は、コントローラが 台、カテーテルが 本であった。本品の使用において、報告されている不具合発生状況は表 3 のとおりであり、 件 事象が報告されている。

表 3 外国における不具合発生状況

不具合の内容	発生事象数	発生率 (%)
喘息増悪		1.63
肺炎		0.36
呼吸器感染		0.31
感染		0.24
気管支炎		0.23
不快感/疼痛		0.16
喀血		0.14
無気肺		0.16
喘鳴		0.14
胸痛		0.10
咳		0.10
熱傷		0.09
呼吸困難		0.07
頭痛		0.07
発熱		0.07
呼吸不全		0.02
血栓症		0.02
出血		0.03
気胸		0.02
嘔気		0.02
壊死		0.02
胸やけ/胃食道逆流		0.02
その他の合併症		0.47
バスケット電極の反転		0.10
マーカのかすれ		0.09
不良/機能不全/不適合		0.05
カテーテルハンドルランプの点滅		0.03
不適切使用		0.03
高周波通電不良		0.02
カテーテルの折れ曲がり		0.02
有効期限切れ		0.02
合計		

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、外国において報告された有害事象について、その詳細及びこれらの有害事象が臨床的に許容可能であるかについて申請者に説明を求めた。申請者は、有害事象の詳細について説明し、これらの有害事象は後述する臨床試験で報告された有害事象から予測できるものであり、その発生率の傾向についても同様であると説明した。

総合機構は、後述する臨床試験で報告された有害事象の評価を踏まえ、これを了承した。

#### ロ. 仕様の設定に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本品の性能に関する仕様として、カテーテルのデバイス通過性、温度測定精度、先端チップ接合強度、シャフト-ハンドル間接合部強度、バスケット電極接合部強度、バスケット電極-シャフト間接合部強度及び使用耐久性の項目が設定されたほか、コントローラの高周波通電の仕様（周波数、温度及び時間）が設定された。

品質及び安全性に関する仕様として、カテーテルについては、医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（EN 60601-1: 2006、EN 60601-2-2: 2009 及び IEC 60601-2-18: 2009）、生物学的安全性について定めた規格（ISO 10993-1）並びに無菌性の保証についての仕様が設定された。コントローラについては、医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（EN 60601-1: 2006 及び EN 60601-2-2: 2009）並びに電磁両立性について定めた規格（EN 60601-1-2: 2007）規格が設定された。すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

##### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、仕様の設定に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、カテーテルの 37 か月加速試験及び 6 か月実時間試験の成績に関する資料が提出された。加速試験の成績より、被験物質は 37 か月の加速試験において、設計検証試験に基づいて実施した試験項目に適合していることが確認された。電子線滅菌による材料劣化については、最大照射線量（ $\blacksquare$  kGy）で処理した検体による機器の性能を裏付ける試験及び 6 か月実時間試験の結果より、電子線滅菌により問題となる劣化傾向は認められないことが確認され、カテーテルが 37 か月の安定性及び耐久性を有することが確認された。

##### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出さ

れた。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

#### ホ. 性能に関する資料

##### 【物理的・化学的特性】

#### <提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性に関する資料として、カテーテルに関する、米国薬局方の規定に基づき実施された蒸発残留物、重金属及び緩衝能力の項目に対する試験成績に関する資料が提出され、いずれも設定された基準に適合していることが示された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

##### 【電気的安全性及び電磁両立性】

#### <提出された資料の概略>

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、カテーテルの仕様に設定した医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1: 2005、IEC 60601-2-2: 2009 及び IEC 60601-2-18: 2009）、コントローラの仕様に設定した医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1: 2005 及び IEC 60601-2-2: 2009）及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2: 2007）に基づいた試験成績に関する資料が提出された。いずれも規格に適合しており、電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

##### 【生物学的安全性】

#### <提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として、ISO 10993-1: 2009 に準拠した、カテーテルに関する試験成績に関する資料が提出された。カテーテルは、患者の粘膜に一時的に接触する医療機器に分類されることから、細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性試験が実施され、生物学的安全性が評価された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者に対し、感作性試験並びに皮内反応試験の抽出条件である 50℃及び 72 時間が、本品の使用条件に対して妥当な条件であることの説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。本品の治療時間は手技 1 回当たり ■■■ 未満であり、10 秒間の高周波通電の回数は最大で ■■■ 回であることから、通電時間は最大で ■■■ である。手技は 3 回行うことから、カテーテルの粘膜への累積接触時間は最大で ■■■ であり、累積高周波通電時間は最大で ■■■ となる。高周波通電時に粘膜と接触する電極部分は受動的に 65℃になるが、接触部分は 5mm のみであり、連続する通電は 10 秒で、高周波通電は間欠的に行われる。電極部分以外の温度は最大でも ■■■℃と十分に低く、また、3 回の手技は間隔をあけて行われることから、設定した条件での評価は妥当な方法であったと考える。

総合機構は、申請者の回答を踏まえ、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### 【機械的安全性】

##### ＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性に関する資料は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料に包括されていると説明され、機械的安全性に関する資料の提出は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の機械的安全性については医用電気機器の安全性に関する規格への適合性から確認可能であるため、これを了承した。

#### 【性能を裏付ける試験】

##### ＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、品目仕様に設定した項目についての検証試験成績に関する資料が提出された。いずれも仕様に設定された基準又は自社規格に適合することが示された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機器の性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### 【効能を裏付ける試験】

##### ＜提出された資料の概略＞

本品の効能を裏付ける試験として、表 4 に示す、動物を用いた使用模擬試験の成績に関する資料が提出された。

表 4 使用模擬試験（動物試験）の概要

試験名		評価項目
QT-00045	イヌにおける 55、65 及び 75℃での本品処置による 53 週間の安全性及び有効性評価	メサコリン刺激による気道収縮、気道内径、病理組織学的検査等
QT-00075	イヌにおける 55、65 及び 75℃での本品処置による 157 週間の安全性及び有効性評価	メサコリン刺激による気道収縮、気道内径、病理組織学的検査等
QT-00334	イヌにおける 65℃での本品処置による 2 年間安全性評価	一般状態、病理組織学的検査等

(1) QT-00045

麻酔導入後、人工呼吸下にある健常な雑種犬 2 匹（体重約 20kg）の肺を左上、左下、右上及び右下の 4 領域に区分し、そのうち 3 領域の気道内径が 3mm 以上の気管支壁に対し、最大出力 ■W での高周波通電により、55、65 又は 75℃で 1 か所あたり 10 秒間の加熱が行われた。残りの 1 領域は無処置の対照とされた。処置前並びに処置 2、4、7、16、30、40 及び 53 週後に、メサコリンによる気道収縮反応及び気道内径が評価された。また、病理組織学的検査が処置 53 週後に行われた。

試験の結果、65 及び 75℃の処置では、気道収縮の抑制が確認され、処置 53 週後まで維持されることが確認された。気道内径については、処置 2 週後に気道内径が減少したが、処置 4 週後までに回復した。また、処置 53 週後において、温度依存的に気道平滑筋量の減少が認められた。

(2) QT-00075

麻酔導入後、人工呼吸下にある健常な雑種犬 12 匹（体重約 20kg）の肺を左上、左下、右上及び右下の 4 領域に区分し、そのうち 3 領域の気道内径が 3mm 以上の気管支壁に対し、最大出力 ■W での高周波通電により、55、65 又は 75℃で 1 か所あたり 10 秒間の加熱が行われた。残りの 1 領域は無処置の対照とされた。処置前並びに処置 1、6、12、30、40、58、105、128 及び 157 週後に、メサコリンによる気道収縮反応及び気道内径が評価された。また、病理組織学的検査が処置 1、6、12 及び 157 週後にそれぞれ 3 匹について行われた。

試験の結果、65 及び 75℃の処置では、気道収縮の抑制が確認され、処置 157 週後まで維持されることが確認された。65 及び 75℃の処置では、処置 1 週後に気道内径が減少したが、処置 6 週後までに回復した。また、処置 1 週後から 157 週後まで、温度依存的に気道平滑筋量の減少が認められた。炎症については、温度依存的に炎症深度は深くなる傾向が認められたが、処置 157 週後ではいずれの処置温度においても炎症は認められなかった。

(3) QT-00334

QT-00045 及び QT-00075 の使用模擬試験の成績から、65 及び 75℃の高周波通電により気道収縮の抑制及び気道平滑筋量の減少が確認されたこと、及び温度依存的に侵襲性が高くなる傾向が確認されたことから、本品の高周波通電の温度仕様を 65℃に設定し、臨床使用

と類似した条件で使用模擬試験が行われた。

麻酔導入後、人工呼吸下にある健常なクロズドコロニーのハウンド系犬 30 匹（体重約 25kg）が、本品による高周波通電が行われる群（以下「Alair 群」という。）又は高周波通電は行われませんが、同様の操作が行われる群（以下「シャム群」という。）のいずれかに 15 匹ずつ無作為に割り付けられた。Alair 群では、気道内径が 3mm 以上の気管支壁に対し、65℃ で 1 か所あたり 10 秒間又は最大 ■■■■での高周波通電が行われた。処置は 2 回に分けられ、右中葉以外の気管支が処置された。気管支鏡及び胸部 X 線検査が処置前、処置期間並びに処置 0.5、1、1.5 及び 2 年後に行われ、病理組織学的検査が処置 1 年後に各群 5 匹ずつ並びに処置 2 年後に各群 10 匹ずつ行われた。

試験の結果、処置期間において Alair 群で咳、痰及び聴診音の異常の増加が認められ、シャム群では咳の増加が認められた。これらの事象は、いずれも処置 1 年後は処置前のレベルまで低下した。気道内径は、両群において処置後は処置前に比べ高値を示した。胸部 X 線検査においては、両群とも異常所見は認められなかった。また、Alair 群では処置 1 年及び 2 年後に、気道平滑筋量が減少していることが確認され、シャム群では同様の変化はなかったことが確認された。

以上の使用模擬試験成績により、本品での高周波通電による気管支壁の加熱は気道平滑筋量を減少させ、メサコリン刺激に対する気道反応を抑制することが確認された。安全性については、本品での処置において、咳などの症状が一過性に認められるものの、それらの症状は可逆性であり、臨床使用時においてリスクは許容可能と考えられた。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、効能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### 【使用方法を裏付ける試験】

#### <提出された資料の概略>

本品の使用方法に関する資料は、効能を裏付ける試験及び後述の臨床試験に関する資料に包括されていると説明され、使用方法を裏付ける試験に関する資料の提出は省略された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の使用方法を裏付ける試験については効能を裏付ける試験及び後述の臨床試験に関する資料から確認可能であるため、これを了承した。

#### へ. リスク分析に関する資料

#### <提出された資料の概略>

ISO14971: 2007「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い規定され、

本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料並びに滅菌条件に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

臨床試験成績に関する資料として、表 5 に示す、海外で実施された 3 つの多施設共同無作為化比較臨床試験の成績に関する資料が提出された。

表 5 臨床試験の概要

試験名	対象	症例数	主要評価項目	試験期間
AIR2 臨床試験 (ピボタル試験)	重度の喘息患者	Alair 群 190 例 シヤム群 98 例	AQLQ スコア <sup>ii</sup> の変化量	2005 年 10 月 ～ 2008 年 7 月
AIR 臨床試験	中等度から重度の喘息患者	Alair 群 55 例 薬剤群 54 例	軽度増悪の発現頻度 変化	2002 年 10 月 ～ 2005 年 11 月
RISA 臨床試験	重度の喘息患者	Alair 群 15 例 薬剤群 17 例	安全性評価 (有害事象の評価)	2004 年 5 月 ～ 2006 年 2 月

(1) AIR2 臨床試験

ピボタル試験である AIR2 臨床試験は、高用量の ICS (1 日量 1,000µg 超のベクロメタゾン又は同等品) 及び LABA (1 日量 100µg 以上のサルメテロール又は同等品) の 2 剤を服用しても喘息症状のコントロールができない持続性の喘息患者を対象に、海外 6 か国 30 施設で実施された、多施設共同無作為化シヤム手技対照比較臨床試験である。患者選択基準及び患者除外基準を表 6 に示す。4 週間のベースライン期間が設けられ、ベースライン期間に

<sup>ii</sup> Asthma Quality of Life Questionnaire (喘息 QOL アンケート)。過去 2 週間を対象として、喘息症状、活動制限、感情及び環境の領域に関する計 32 項目の質問に 7 ポイントスケールで回答し、32 項目のスコアの平均が AQLQ スコアとなる。AQLQ スコアが高いほど、QOL の向上を意味する。

において喘息症状が2日以上見られる被験者が試験に組み入れられた。被験者は、Alair 群又はシャム群のいずれかに2対1の割合で無作為に割り付けられ、297例が登録され、196例がAlair群に、101例がシャム群に割り付けられた。Alair群では、高周波通電が3週間以上の間隔を空けて3回（右下葉、左下葉及び両上葉）行われた。シャム群では、高周波電流を発生しないシステムを用いたシャム手技が行われた。最終の高周波通電又はシャム手技（以下「最終手技」という。）の、6週、12週、6か月、9か月及び12か月後の来院時に、表7に示す内容のフォローアップが実施された。手技は非盲検下で実施されたが、フォローアップをする評価者及び被験者は盲検化された。被験者の割り付けの流れを図5に、Intent To Treat（以下「ITT」という。）集団の患者背景を表8に示す。

表6 AIR2臨床試験の患者選択基準及び患者除外基準

<p>&lt;患者選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 18歳から65歳までの成人である。</li> <li>2. 文書による説明・同意を行う意思及び能力がある。</li> <li>3. ICS（1日量1,000<math>\mu</math>g超のベクロメタゾン又は同等品）及びLABA（1日量100<math>\mu</math>g以上のサルメテロール又は同等品）を含む長期管理薬を必要とする（他の喘息治療薬の有無は問わない）喘息がある。1日量が10mg以下又は隔日20mgのOCSは可とする。</li> <li>4. ベースライン期間のAQLQスコアが6.25ポイント以下である。</li> <li>5. 気管支拡張薬使用前の予測値に対する一秒量が60%以上である（ベースライン期間のICS及びLABAの投薬が安定後）。</li> <li>6. 標準方法を用いたメサコリン吸入試験において、一秒量をベースライン期間の値から20%以上低下させる誘発濃度が8mg/mL未満である。</li> <li>7. 4週間のベースライン時の日誌記入期間に、喘息症状が2日以上みられる。</li> <li>8. 1年以上喫煙していない（過去の喫煙者では、喫煙歴が10パッケイヤー<sup>iii</sup>未満である）。</li> <li>9. 試験責任医師の評価又は施設内のガイドラインに従って、気管支鏡手技が適応と判断される。</li> <li>10. 薬剤の使用及び休薬に関する要件を含む、試験実施計画書の要件に従う意思及び能力がある。</li> </ol> <p>&lt;患者除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本試験の評価項目に影響を及ぼす可能性のある呼吸器インターベンションに関する他の臨床試験に、ベースライン期間前の6週間以内に参加している。</li> <li>2. ベースライン時の日誌記入期間、運動のための予防的使用を除く発作治療薬の使用必要量が、以下の平均を超えている。 1日当たりの短時間作用性気管支拡張薬の吸入回数が8回 又は1日当たりの長時間作用性発作治療薬の吸入回数が4回 又は1日当たりのネブライザーの使用回数が2回</li> <li>3. 気管支拡張薬使用後の予測値に対する一秒量が65%未満である。</li> <li>4. 前年に喘息の増悪による入院が3回以上あること、若しくは喘息に対する挿管歴又は24か月以内の喘息による、集中治療室への入室による生命を脅かす喘息の既往歴がある。</li> <li>5. 抗生物質投与を要する下気道感染の既往歴又は再発（12か月以内に3回を超える）がある。</li> <li>6. 喘息に対するOCSの使用歴又は反復使用（12か月以内のOCS治療法が4回を超える）がある。</li> <li>7. 気管支鏡手技の実施に必要なリドカイン、アトロピン、ベンゾジアゼピン等の薬剤に対する既知の過敏症がある。</li> <li>8. 塩化メサコリン又は他の副交感神経興奮薬に対する既知の全身性過敏症があること、若しくはそれらが禁忌である。</li> <li>9. 免疫抑制薬（例：メトトレキサート）を使用している。</li> <li>10. 全身性<math>\beta</math>アドレナリン遮断薬を使用している。</li> </ol>
---

<sup>iii</sup> 長期間にわたって吸ったタバコの量を測定する方法。例えば、10パッケイヤーは、1日1箱を10年間又は1日2箱を5年間吸った量に相当する。

11. 抗凝固薬を使用している。
12. インスリン依存性の糖尿病がある。
13. 妊婦、授乳婦又は1年以内に妊娠を希望している。
14. 肺気腫、嚢胞性線維症、声帯機能障害、上気道の機械的閉塞、閉塞性睡眠時無呼吸、チャージェストラウス症候群、心機能障害、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等の他の呼吸器疾患が存在する。
15. X線写真で確認される区域性無気肺、肺葉の硬化、著明若しくは不安定な肺浸潤又は気胸が存在する。
16. 間質性肺疾患がある。
17. 過去12か月における5回以上の副鼻腔炎の症状発現又は副鼻腔感染（膿性分泌物）の症状持続若しくは過去6週間における鼻用ステロイド薬用量の著明な変化による慢性副鼻腔疾患がある。
18. 過去6週間における薬剤使用量の著明な増加による、コントロール不良の胃食道逆流性疾患がある。
19. 癌、腎不全、肝疾患、脳血管疾患等の重大な合併症がある。
20. てんかんの既往歴がある。
21. 心筋梗塞、狭心症、不整脈、伝導障害、心筋症、脳卒中等の臨床的に重大な心血管疾患が存在する。
22. 出血傾向、血小板機能異常、血小板数が $125,000/\text{mm}^3$ 未満の血小板減少症又は既知の凝固障害（国際標準比1.5超）がある。
23. コントロール不良の高血圧（収縮期圧 $200\text{mmHg}$ 超又は拡張期圧 $100\text{mmHg}$ 超）がある。
24. 既知の大動脈瘤がある。
25. ペースメーカ、除細動器、神経深部/脳深部刺激装置等の植込み型電気刺激機器を使用している。
26. 同意書の提出や試験、治療又はフォローアップ調査の完了を妨げるおそれがあると試験責任医師が判断する精神障害がある。
27. 試験参加が不適格と試験責任医師が判断するその他の身体状態が存在する。

表7 AIR2 臨床試験のフォローアップ項目

- <最終手技6週後>  
問診、気管支拡張薬使用前後のスパイロメトリー、喘息症状、増悪、薬物療法の再検討、有害事象発現の有無の調査及び日誌の点検。
- <最終手技12週、6か月及び12か月後>  
AQLQとACQ<sup>iv</sup>の評価、問診、喘息症状、増悪、薬物療法の再検討、有害事象発現の有無の調査、気管支拡張薬使用前後のスパイロメトリー、メサコリン吸入試験及び日誌の点検。
- <最終手技9か月後>  
AQLQの評価、喘息症状、増悪、薬物療法の再検討及び有害事象発現の有無の調査。
- <最終手技4、5、7、8、10及び11か月後>  
被験者に連絡をとり、有害事象発現の有無（呼吸器系症状のための予定外の外来受診、救急治療室受診及び入院を含む）、前回連絡時以降の喘息治療薬の変更、並びに前回の連絡時以降の期間での喘息症状による仕事、学校及びその他日常活動ができなかった日数を聴取して記録。

<sup>iv</sup> Asthma Control Questionnaire（喘息コントロールアンケート）。喘息症状、活動制限、毎日のSABAの使用状況及び一秒量に関連する6つの質問で構成され、各質問に対して6ポイントのスコアで回答する。6つのスコアの平均をACQスコアとする。ACQスコアの減少は、喘息コントロールの向上を意味する。

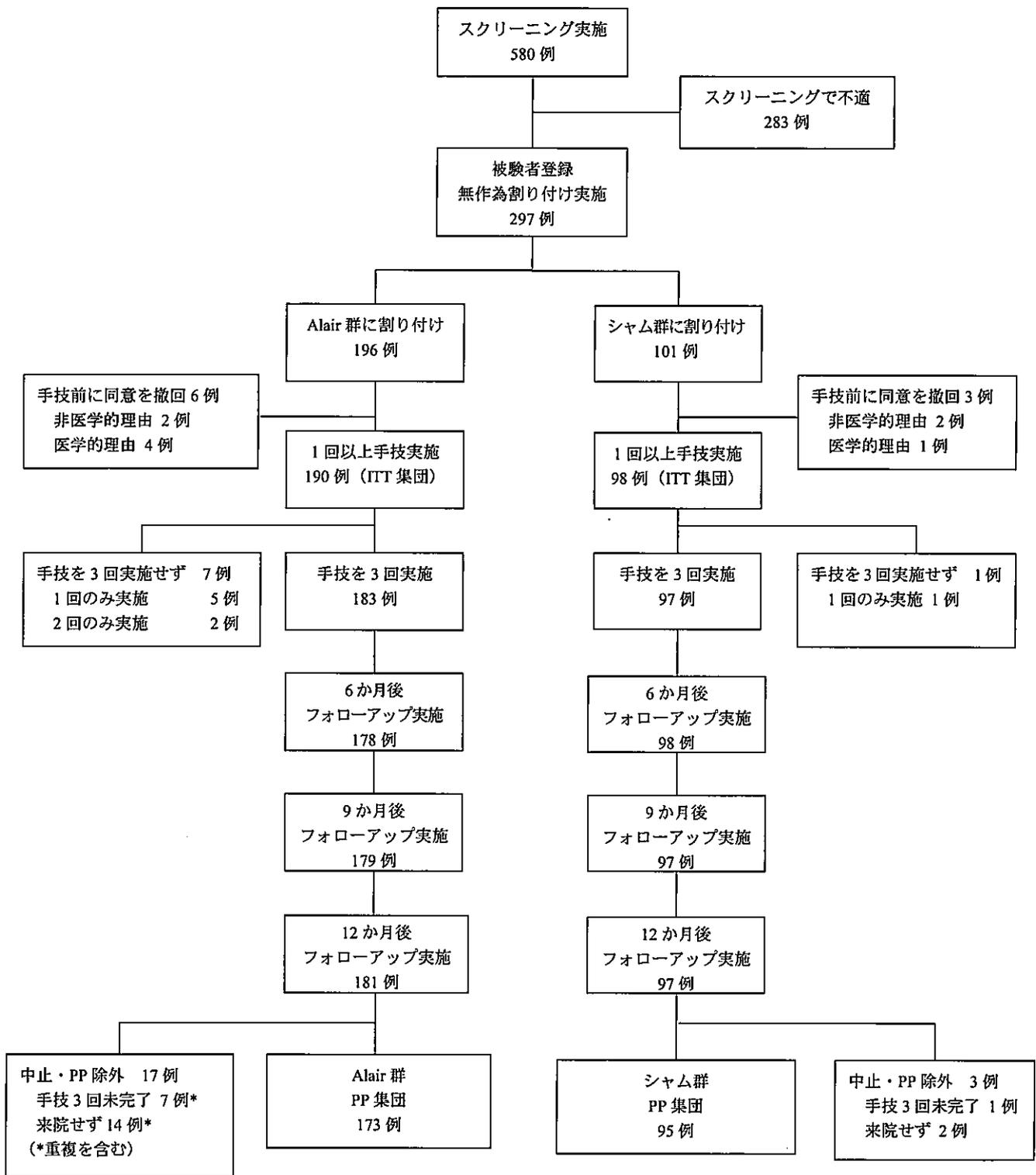


図 5 AIR2 臨床試験の被験者割り付け

表 8 AIR2 臨床試験の患者背景 (ITT 集団)

	Alair 群 (n=190)	シャム群 (n=98)
年齢 (歳)	41 ± 12	41 ± 12
性別 (男性対女性の被験者割合)	43:57	39:61
身長 (cm)	167 ± 9	167 ± 10
体重 (kg)	82 ± 18	82 ± 20
ICS の 1 日量 (µg)	1,961 ± 745	1,835 ± 659
LABA の 1 日量 (µg)	117 ± 34	110 ± 27
その他の喘息長期管理薬を使用している症例数と割合		
OCS	7 (3.7%)	1 (1.0%)
キサントリン誘導体	6 (3.2%)	5 (5.1%)
LTRA	47 (24.7%)	18 (18.4%)
抗 IgE 抗体	2 (1.1%)	3 (3.1%)
その他	15 (7.9%)	9 (9.2%)
その他の喘息長期管理薬のいずれか	59 (31.1%)	25 (25.5%)

「±」の付くものは、平均値±標準偏差で示した。

有効性の主要評価項目には、最終手技 6、9 及び 12 か月後の AQLQ スコアの平均値 (以下「統合 AQLQ スコア」という。) に関するベースライン期間からの変化量が設定され、Alair 群がシャム群に対して優越であることを、ベイズ法による事後確率により検証することとされた。全被験者の登録後に 2 回の間解分析を実施することとされ、想定される統合 AQLQ スコアの群間差、月ごとの症例登録数、脱落の状況等の仮説を立てて実行されたシミュレーションに基づき、中間解分析の実施を考慮して、第一種の過誤が 0.05 未満になるよう、主要評価項目における事後確率の成功基準は 96.4%以上と設定された。なお、主要評価項目以外の項目の成功基準は 95.0%以上と設定された。有効性解析は、ITT 集団及び Per Protocol (以下「PP」という。) 集団の両方で実施された。

主要評価項目の結果を表 9 に、副次的評価項目を含めた成績を表 10 に示す。ITT 集団における統合 AQLQ スコアのベースライン期間からの変化は、Alair 群では平均 (±標準偏差) で 1.35 (±1.10) ポイント、シャム群では 1.16 (±1.23) ポイントであった。Alair 群とシャム群の統合 AQLQ スコアの平均変化量の群間差 (ベイズ法による事後平均値) は、0.210 ポイントであり、Alair 群がシャム群に対して優越である事後確率は 96.0%であり、成功基準に到達しなかった。PP 集団では、Alair 群がシャム群に対して優越である事後確率は 97.9%で、成功基準に到達した。

表 9 AIR2 臨床試験 主要評価項目の結果

解析集団	統合 AQLQ スコアにおける両群間の差の事後平均値 (95%信用区間)	Alair 群がシャム群に対して優越である事後確率 (%)
ITT 集団 (Alair 群 n=190、シャム群 n=98)	0.210 (-0.025, 0.445)	96.0
PP 集団 (Alair 群 n=173、シャム群 n=95)	0.244 (0.009, 0.478)	97.9

表 10 AIR2 臨床試験 主要及び副次的評価項目の結果 (ITT 集団)

	ベースライン期間		最終手技 12 か月後 <sup>y</sup>		Alair 群 がシヤム 群に対し て優越で ある事後 確率 (%)
	Alair 群 (n = 190)	シヤム群 (n = 98)	Alair 群 (n = 190)	シヤム群 (n = 98)	
主要評価項目					
統合 AQLQ スコア	4.30 ± 1.17	4.32 ± 1.21	5.66 ± 1.06	5.48 ± 1.15	
ベースラインからの変化			1.35 ± 1.10	1.16 ± 1.23	96.0
副次的評価項目					
AQLQ 症状領域スコア	4.38 ± 1.20	4.39 ± 1.29	5.64 ± 1.04	5.49 ± 1.11	72.9
AQLQ 活動制限領域スコア	4.54 ± 1.18	4.53 ± 1.21	5.79 ± 1.08	5.60 ± 1.21	80.3
AQLQ 感情領域スコア	3.89 ± 1.51	3.99 ± 1.71	5.59 ± 1.28	5.38 ± 1.48	95.1
AQLQ 環境領域スコア	3.94 ± 1.52	3.95 ± 1.64	5.41 ± 1.33	5.24 ± 1.42	83.2
ACQ スコア	2.13 ± 0.87	2.09 ± 0.90	1.31 ± 0.94	1.32 ± 0.91	63.8
予測値に対する一秒量 (気管支拡張薬投与前) (%)	77.8 ± 15.7	79.7 ± 15.1	76.6 ± 17.7	79.1 ± 16.0	24.1
予測値に対する一秒量 (気管支拡張薬投与後) (%)	86.1 ± 15.8	87.4 ± 13.2	83.4 ± 16.4	85.2 ± 14.1	37.1
午前のピークフロー (L/分)	383.8 ± 104.3	386.3 ± 112.6	411.6 ± 110.5	408.7 ± 117.6	80.6
総症状スコア <sup>vi</sup>	3.8 ± 2.3	3.9 ± 2.5	2.1 ± 2.2	2.3 ± 2.2	63.7
症状のない日 (%)	16.4 ± 24.0	16.8 ± 23.1	40.8 ± 38.2	37.9 ± 37.0	77.6
発作治療薬の使用 (吸入数/週)	13.4 ± 19.2	11.8 ± 11.2	7.4 ± 15.0	7.5 ± 12.6	81.3
発作治療薬使用日 (%)	52.1 ± 36.5	51.8 ± 35.4	28.0 ± 36.1	29.8 ± 35.0	68.0
その他の評価項目					
重度増悪 (ステロイド増悪 <sup>vii</sup> ) (1 年当たりの事象)	—	—	0.48 ± 0.07	0.70 ± 0.12	95.7
重度増悪 (ステロイド増悪) を 発現した被験者割合 (%)	—	—	26.3	39.8	99.0
喘息のために仕事、学校、その他の 日常活動ができなかった日数	—	—	1.315 ± 0.361	3.915 ± 1.553	99.3
呼吸器症状による予定外の受診 (事象/例/年)	—	—	0.28	0.36	78.7
呼吸器症状による救急治療室受診 (事象/例/年)	—	—	0.07	0.43	99.9
追加で実施した解析					
統合 AQLQ スコアが 0.5 ポイント 以上改善した症例 (%)	—	—	78.9	64.3	99.6

「±」の付くものは、平均値±標準偏差で示した。

安全性評価項目として有害事象の情報が収集され、Alair 群及びシヤム群でその種類並びに発現率が比較された。短期的安全性の評価は、1 回目の気管支鏡手技実施日から最終手技の 6 週間までの期間 (以下「手技期間」という。) の有害事象を、Alair 群とシヤム群で比較

<sup>y</sup> AQLQ スコアについては、最終手技 6、9 及び 12 か月後のフォローアップ時での AQLQ スコアの平均値。

<sup>vi</sup> 日誌に記録された 6 つの喘息症状の測定項目 (夜間の喘鳴、夜間の咳嗽、日中の喘鳴、日中の咳嗽、日中の息切れ及び日中の喀痰) の合計スコア。それぞれの項目が 0 から 3 のスコアで評価され、6 つのスコアの合計が総症状スコアとなり、スコアが低いほど、喘息コントロールが良好なことを示す。

<sup>vii</sup> OCS 又は静脈内ステロイド薬による治療を要する喘息の悪化、ベースライン時の ICS の服用量が 3 日間以上倍増すること、又は試験登録時に OCS を服用していた場合は OCS 量が一時的に増加すること。

することにより行われた。長期的安全性の評価は、最終手技の6週後から12か月後までの期間（以下「フォローアップ期間」という。）の有害事象をAlair群とシャム群で比較することにより行われた。

手技期間及びフォローアップ期間における有害事象を表11に示す。手技期間においては、Alair群で喘息（複数症状）（52.1%）、喘鳴（15.3%）、無気肺（4.7%）等の呼吸器系有害事象が発現し、これらの有害事象の発現率は、シャム群に対してAlair群で統計学的に有意に高かった。手技に関連すると考えられた入院を要する重篤な呼吸器系の有害事象は、Alair群で14件（喘息増悪8件、無気肺3件、咯血1件、気道内異物1件及び一秒量低値1件）及びシャム群で2件（喘息増悪）発現し、このうちAlair群での13件及びシャム群での1件は、手技当日から翌日までに入院となった。Alair群での咯血の1件は、手技より31日後に少量の咯血が生じたため、精査のための気管支鏡検査が行われた。気管支鏡検査では病変は認められず、気管支粘膜が部分的に白くなっていたが気管支分泌物の細胞診は陰性だった。患者は一度帰宅したが、再度咯血したため入院となった。発現から5日後に出血は自然消失したが、重大な事象であるため同日気管支動脈塞栓術が施行された。

フォローアップ期間においては、Alair群における喘息（複数症状）及びインフルエンザの発現率は、シャム群に対して統計学的に有意に低かった。手技に関連すると考えられた、入院を要する重篤な有害事象はなかった。また、Alair群の1例で最終手技の約10週間後に交通事故による死亡例が報告されたが、手技との関連性はないと治験責任医師により判断された。

表 11 AIR2 臨床試験における有害事象 (ITT 集団で発現率が 3%以上)

有害事象	手技期間		フォローアップ期間	
	Alair群 (n=190) 被験者数(%)	シヤム群 (n=98) 被験者数(%)	Alair群 (n=187) 被験者数(%)	シヤム群 (n=98) 被験者数(%)
平均観察期間 (日)	84		322	
耳、鼻及び咽頭				
上気道感染	38 (20.0%)	11 (11.2%)	56 (29.9%)	25 (25.5%)
ウイルス性上気道感染	8 (4.2%)	2 (2.0%)	11 (5.9%)	7 (7.1%)
鼻咽頭炎	9 (4.7%)	7 (7.1%)	20 (10.7%)	5 (5.1%)
咽喉刺激感	9 (4.7%*)	12 (12.2%)	2 (1.1%)	3 (3.1%)
副鼻腔炎	6 (3.2%)	5 (5.1%)	12 (6.4%)	7 (7.1%)
急性副鼻腔炎	5 (2.6%)	2 (2.0%)	7 (3.7%)	8 (8.2%)
咽頭痛	6 (3.2%)	5 (5.1%)	1 (0.5%)	2 (2.0%)
鼻炎	3 (1.6%)	0 (0.0%)	8 (4.3%)	6 (6.1%)
アレルギー性鼻炎	3 (1.6%)	3 (3.1%)	7 (3.7%)	4 (4.1%)
下気道				
喘息 (複数症状)	99 (52.1%*)	38 (38.8%)	51 (27.3%*)	42 (42.9%)
喘鳴	29 (15.3%*)	6 (6.1%)	8 (4.3%)	3 (3.1%)
呼吸困難	21 (11.1%)	6 (6.1%)	4 (2.1%)	1 (1.0%)
咳嗽	23 (12.1%)	14 (14.3%)	5 (2.7%)	5 (5.1%)
湿性咳嗽	14 (7.4%)	9 (9.2%)	5 (2.7%)	4 (4.1%)
気管支炎	7 (3.7%)	2 (2.0%)	13 (7.0%)	5 (5.1%)
胸部不快感	17 (8.9%)	10 (10.2%)	3 (1.6%)	1 (1.0%)
無気肺	9 (4.7%*)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喀血	6 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下気道感染	15 (7.9%)	2 (2.0%)	6 (3.2%)	6 (6.1%)
胸痛	26 (13.7%)	13 (13.3%)	5 (2.7%)	1 (1.0%)
神経系				
不安	7 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (2.0%)
頭痛	27 (14.2%)	9 (9.2%)	9 (4.8%)	3 (3.1%)
消化器系				
消化不良	7 (3.7%)	2 (2.0%)	3 (1.6%)	4 (4.1%)
悪心	6 (3.2%)	4 (4.1%)	2 (1.1%)	1 (1.0%)
部位不特定				
発熱	8 (4.2%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
インフルエンザ	8 (4.2%)	2 (2.0%)	8 (4.3%*)	12 (12.2%)
その他				
背部痛	9 (4.7%)	6 (6.1%)	6 (3.2%)	5 (5.1%)
尿路感染	2 (1.1%)	1 (1.0%)	6 (3.2%)	1 (1.0%)
高血圧	6 (3.2%)	2 (2.0%)	6 (3.2%)	3 (3.1%)

\* : フィッシャーの直接確率法で p 値が 0.05 未満のものを示す (追加解析)。

## (2) AIR 臨床試験

AIR 臨床試験は、中等度から重度の喘息患者を対象に、AIR2 臨床試験に先駆け海外 4 か国 11 施設で開始された、多施設共同無作為比較臨床試験である。対象は、ICS (1 日量 200 $\mu$ g 以上のベクロメタゾン又は同等品) 及び LABA (1 日量 100 $\mu$ g 以上のサルメテロール又は同等品) の 2 剤の服用が必要な喘息患者であった。6 週間以上のベースライン期間 (日誌記入期間 2 週間以上、LABA 服用期間 2 週間及び LABA 休薬期間 2 週間) が設けられ、LABA 休薬 2 週後に喘息の悪化を示している患者が組み入れられ、被験者は Alair 群又は薬剤治療群 (薬剤群) のいずれかに無作為に割り付けられた。Alair 群では、ICS 及び LABA

を併用する薬剤治療に加えて、3回の高周波通電が2週間以上の間隔を空けて行われた。薬剤群では、ICS及びLABAを併用する薬剤治療が行われた。112例が登録され、56例がAlair群に、56例が薬剤群に割り付けられた。

主要評価項目は、手技後に設けられたLABA休薬期間（最終手技又は比較のための来院（以下「比較来院」という。）12週、6か月及び12か月後に設けられた各2週間）での、ベースライン期間からの軽度増悪の発現頻度変化が設定され、2群間の差を検証することが目的とされた。軽度増悪の定義は、ベースライン期間と比較し午前の最大ピークフロー値が20%以上減少すること、発作治療薬が4吸入以上必要であること、又は喘息症状による夜間の覚醒があることのうち、少なくともいずれか1つが2日間連続して発現することと定義された。

試験の結果を表12に示す。最終手技又は比較来院12週、6か月及び12か月後に設けられたLABA休薬期間の、軽度増悪発現率のベースライン時からの変化の平均は、薬剤群では1週当たり0.04回増加したのに対し、Alair群では1週当たり0.16回減少し、有意に軽度増悪を低減させた。

表 12 AIR 臨床試験 主要評価項目の結果 (LABA 休薬時の軽度増悪率)

	Alair 群 (n=55)	薬剤群 (n=54)	p 値
ベースライン期間	0.34 ± 0.31 (n=53)	0.31 ± 0.32 (n=47)	0.585
ベースライン期間から最終手技又は比較来院 12 週後までの変化	-0.19 ± 0.42 (n=46)	0.01 ± 0.38 (n=39)	0.026
ベースライン期間から最終手技又は比較来院 6 か月後までの変化	-0.14 ± 0.45 (n=43)	-0.01 ± 0.38 (n=35)	0.166
ベースライン期間から最終手技又は比較来院 12 か月後までの変化	-0.17 ± 0.44 (n=43)	0.02 ± 0.33 (n=40)	0.025
上記 3 期間の、ベースライン期間からの変化の平均	-0.16 ± 0.37 (n=48)	0.04 ± 0.29 (n=43)	0.005

平均値±標準偏差、単位は1週当たりの軽度増悪発現回数、p値はt検定による結果を示す。

安全性については、手技期間<sup>viii</sup>とフォローアップ期間<sup>ix</sup>における有害事象が評価された。手技期間における有害事象を表13に示す。Alair群では、呼吸困難(69.1%)、喘鳴(61.8%)、咳嗽(52.7%)、夜間呼吸困難(40.0%)、湿性咳嗽(36.4%)、胸痛(25.5%)、変色痰(16.4%)等の有害事象が発現し、これらの有害事象の発現率は、薬剤群と比較して統計学的に有意に高かった。本品手技に関連すると考えられた入院を要する重篤な有害事象は、Alair群で2件(喘息増悪並びに胸痛、呼吸困難及び左上葉虚脱)発現した。

フォローアップ期間における有害事象を、表14に示す。本品手技に関連すると考えられた入院を要する重篤な有害事象はなく、各有害事象の発生率について、統計学的に有意な差は認められなかった。

<sup>viii</sup> 1回目の手技又は比較来院から、最終手技又は最終比較来院6週後までの期間。

<sup>ix</sup> 最終手技又は最終比較来院6週後から12か月後までの期間。

表 13 AIR 臨床試験の手技期間における呼吸器系有害事象（発現率が5%以上）

有害事象	Alair群 (n=55)		薬剤群 (n=54)	
	被験者数	被験者割合	被験者数	被験者割合
呼吸困難*	38	69.1%	17	31.5%
喘鳴*	34	61.8%	7	13.0%
咳嗽*	29	52.7%	10	18.5%
夜間呼吸困難*	22	40.0%	5	9.3%
湿性咳嗽*	20	36.4%	5	9.3%
胸部不快感	16	29.1%	10	18.5%
胸痛*	14	25.5%	3	5.6%
変色痰*	9	16.4%	1	1.9%
鼻閉	7	12.7%	6	11.1%
上気道感染	7	12.7%	2	3.7%
気道感染	6	10.9%	1	1.9%
気管支刺激	5	9.1%	0	0.0%
気管支痙攣	4	7.3%	0	0.0%
呼吸困難増悪	4	7.3%	1	1.9%
肺音異常	3	5.5%	0	0.0%
鼻咽頭炎	3	5.5%	2	3.7%
咽喉頭疼痛	3	5.5%	3	5.6%
鼻炎	0	0.0%	3	5.6%

\*：フィッシャーの直接確率法で p 値が 0.05 未満のものを示す（追加解析）。

表 14 AIR 臨床試験のフォローアップ期間における呼吸器系有害事象（発現率が5%以上）

有害事象	Alair群 (n=55)		薬剤群 (n=54)	
	被験者数	被験者割合	被験者数	被験者割合
呼吸困難	26	47.3%	28	54.9%
咳嗽	21	38.2%	19	37.3%
喘鳴	16	29.1%	12	23.5%
鼻閉	15	27.3%	14	27.5%
胸部不快感	11	20.0%	7	13.7%
湿性咳嗽	11	20.0%	11	21.6%
上気道感染	10	18.2%	3	5.9%
夜間呼吸困難	7	12.7%	5	9.8%
鼻咽頭炎	6	10.9%	3	5.9%
咽喉頭疼痛	6	10.9%	7	13.7%
気道うっ血	5	9.1%	2	3.9%
気道感染	5	9.1%	9	17.6%
変色痰	4	7.3%	2	3.9%

### (3) RISA 臨床試験

RISA 臨床試験は、難治性の重度の喘息患者に対する本品の安全性を確認する目的で、AIR2 臨床試験に先駆け、海外 3 か国 8 施設で開始された、多施設共同無作為化比較臨床試験である。対象は、ICS（1 日量 750 $\mu$ g 超のフルチカゾン又は同等品）及び LABA（1 日量 100 $\mu$ g 以上のサルメテロール又は同等品）の 2 剤の服用が必要な喘息患者であり、1 日量 30mg 以下の OCS（経口プレドニゾン）服用患者も登録できるとされた。試験登録前の 14 日間のうち 8 日以上 SABA を使用している又は登録前の 14 日間のうち 10 日以上、日中に喘息症

状が認められる患者が組み入れられた。被験者は、Alair 群又は薬剤治療群（薬剤群）のいずれかに無作為に割り付けられ、Alair 群では、ICS 及び LABA を併用する薬剤治療に加えて、3 回の高周波通電が 2 週間以上の間隔をあけて実施された。薬剤群では、ICS 及び LABA を併用する薬剤治療が行われた。34 例が登録され、17 例ずつ Alair 群又は薬剤群に割り付けられた。最終手技又は比較来院の 6 週、12 週、22 週及び 52 週後に被験者の評価が行われた。最終手技又は比較来院の 22 週間後に評価を行うまで、すべての被験者がベースライン時の薬剤を継続し、この期間は「ステロイド薬安定期間」と定義された。その後、最終手技又は比較来院の 22 週後から 36 週後までに、ICS からの離脱を試みる、又は OCS を服用している場合には OCS からの離脱を試みることとされ、この期間は「ステロイド薬離脱期間」と定義された。最終手技又は比較来院の 36 週後から 52 週後までに、すべての被験者が減量後のステロイド薬用量を維持し、この期間は「ステロイド薬減量期間」と定義された。ステロイド薬減量期間の評価完了後に、すべての被験者が試験を終了した。

RISA 臨床試験の主要評価項目は、有害事象の種類と発現率を両群間で記述的に比較することであった。手技期間における有害事象を表 15 に示す。Alair 群では、咳嗽（73.3%）、喘鳴（73.3%）等の呼吸器系有害事象が発現し、これらの有害事象の発現率は、薬剤群と比較して統計学的に有意に高かった。本品手技に関連すると考えられた入院を要する重篤な有害事象は、Alair 群で 7 件（喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、呼吸困難、咳嗽、左下葉虚脱又は胸痛）発現した。

ステロイド薬安定期間における有害事象を表 16 に示す。報告された有害事象の発現率について、Alair 群と薬剤群で統計学的に有意なものはなかった。本品手技に関連すると考えられた入院を要する重篤な有害事象は、Alair 群で 1 件（呼吸困難及び喘鳴）発現した。

ステロイド薬離脱及び減量期間における有害事象を表 17 に示す。湿性咳嗽が報告され、Alair 群での発現率は薬剤群と比較して統計学的に有意に高かった。本品手技に関連すると考えられた入院を要する重篤な有害事象はなかった。

表 15 RISA 臨床試験の手技期間\*における呼吸器系有害事象（発現率が 10%以上）

有害事象	Alair群 (n=15)		薬剤群 (n=17)	
	被験者数	被験者割合	被験者数	被験者割合
咳嗽*	11	73.3%	6	35.3%
喘鳴*	11	73.3%	4	23.5%
呼吸困難	9	60.0%	5	29.4%
湿性咳嗽	8	53.3%	4	23.5%
変色痰	6	40.0%	2	11.8%
胸痛	5	33.3%	1	5.9%
胸部不快感	4	26.7%	1	5.9%
鼻閉	3	20.0%	3	17.6%
鼻咽頭炎	3	20.0%	3	17.6%
咽喉頭疼痛	3	20.0%	1	5.9%
気管支刺激	2	13.3%	0	0.0%
インフルエンザ	2	13.3%	0	0.0%
下気道感染	2	13.3%	5	29.4%
上気道感染	1	6.7%	3	17.6%
呼吸困難増悪	0	0.0%	2	11.8%

\*：フィッシャーの直接確率法で p 値が 0.05 未満のものを示す（追加解析）。

表 16 RISA 臨床試験のステロイド薬安定期間における呼吸器系有害事象（発現率が 10%以上）

有害事象	Alair群 (n=15)		薬剤群 (n=17)	
	被験者数	被験者割合	被験者数	被験者割合
喘鳴	6	40.0%	2	11.8%
呼吸困難	5	33.3%	7	41.2%
夜間呼吸困難	3	20.0%	0	0.0%
上気道感染	3	20.0%	1	5.9%
咳嗽	2	13.3%	4	23.5%
呼吸困難増悪	2	13.3%	0	0.0%
下気道感染	2	13.3%	2	11.8%
鼻閉	2	13.3%	1	5.9%
鼻咽頭炎	2	13.3%	1	5.9%
湿性咳嗽	2	13.3%	4	23.5%
胸部不快感	1	6.7%	2	11.8%
変色痰	0	0.0%	2	11.8%

\* 1 回目の手技又は比較来院から、最終手技又は最終比較来院 6 週間までの期間。

表 17 RISA 臨床試験のステロイド薬離脱及び減量期間における  
呼吸器系有害事象（発現率が 10%以上）

有害事象	Alair群 (n=15)		薬剤群 (n=17)	
	被験者数	被験者割合	被験者数	被験者割合
呼吸困難	8	53.3%	10	58.8%
湿性咳嗽*	8	53.3%	1	5.9%
咳嗽	6	40.0%	4	23.5%
下気道感染	6	40.0%	2	11.8%
上気道感染	6	40.0%	4	23.5%
喘鳴	5	33.3%	10	58.8%
頭痛	4	26.7%	2	11.8%
鼻咽頭炎	4	26.7%	4	23.5%
鼻閉	3	20.0%	4	23.5%
変色痰	3	20.0%	4	23.5%
胸部不快感	2	13.3%	6	35.3%
鼻出血	2	13.3%	0	0.0%
咽喉頭疼痛	2	13.3%	0	0.0%
鼻炎	2	13.3%	1	5.9%
呼吸困難増悪	0	0.0%	4	23.5%

\*：フィッシャーの直接確率法で p 値が 0.05 未満のものを示す（追加解析）。

#### <総合機構における審査の概要>

##### <海外臨床試験成績の国内外挿性について>

総合機構は、海外臨床試験成績により本邦での臨床評価を行うに当たっては、当該疾患の患者背景、病態、治療背景、医療環境等の国内外差が有効性及び安全性に与える影響を考慮する必要があると考える。AIR2 臨床試験が実施された各国における喘息治療の背景は、医療制度及び生活環境の違いもあることから、本邦の喘息治療の背景と異なる面は否定できない。また、AIR2 臨床試験で用いられた AQLQ は、主観的に判断される指標であり、国民性の違い等にも影響を受ける可能性が高いと考える。しかしながら、慢性の重症喘息における病態に大きな差異はなく、喘息の診断及び治療の国際ガイドラインである「Global strategy for asthma management and prevention<sup>15</sup>」と、本邦のガイドラインである「喘息予防・管理ガイドライン 2012<sup>1</sup>」を比較した場合、喘息症状のコントロールの評価等に若干の差が見られるものの、基本的な診断及び治療にあたり考慮すべき項目は共通のものが多い。また、AQLQ は、本邦で喘息 QOL 調査用に開発された質問票「AHQ-33 Japan」とほぼ同様の内容である<sup>16,17</sup>ことを踏まえると、海外臨床試験成績を本邦へ外挿し、有効性及び安全性の評価を行うことに特段の問題はないと判断した。

##### <AIR2 臨床試験のエンドポイントについて>

総合機構は、本邦の「喘息予防・管理ガイドライン 2012<sup>1</sup>」における喘息の管理・治療の目標は、「可能な限り呼吸機能を正常化し、患者の QOL を改善して健常人と変わらない日

常生活を送れるようにすること」とされていることから、QOL の改善を主要評価項目に設定することは妥当と考える。AIR2 試験において主要評価項目として設定された AQLQ スコアは、喘息の QOL 評価として研究報告も多く、これを主要評価項目に設定したことはおおむね妥当と考える。一方で、AQLQ スコアは主観的評価であるため客観性に乏しいこと、及び AQLQ スコアの改善のみをもって喘息の QOL の改善と判断することは困難であることから、呼吸機能、喘息のコントロール状態、喘息症状の緩和を示す指標等を総合的に評価した上で、本品の有効性及び安全性を評価する必要があると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

#### <本品の有効性について>

総合機構は、AIR2 臨床試験の主要評価項目（ITT 解析）において、Alair 群がシャム群に対して優越である事後確率が、事前に定められた成功基準に到達しなかったことを踏まえ、その理由及び成功基準に到達していなくても、本品の有効性が担保できると考える根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。AIR2 臨床試験の主要評価項目の ITT 解析の結果は成功基準に到達しなかったが、PP 解析の結果は成功基準に到達したことを踏まえ、ITT 集団に含まれていたが PP 集団に含まれなかった症例の成績を解析し、評価を行った。ITT 集団に含まれ PP 集団には含まれなかった症例は、Alair 群とシャム群を合わせ 20 例存在したが、そのうち手技を規定回数実施していない症例は 8 例（Alair 群 7 例及びシャム群 1 例）存在した。Alair 群における手技は気道平滑筋量の減少をもたらすため、規定回数未満の手技では治療効果が十分に得られなかった可能性がある。一方、シャム群では気道平滑筋の減少が生じないため、シャム群は規定回数未満の手技であっても結果に影響を及ぼしにくいと考える。ITT 解析では、手技を規定回数実施していない被験者については、手技を規定回数実施した被験者と同様の解析を実施することとしていた。したがって、ITT 解析では、手技を規定回数実施していない症例の存在により、有効性の群間差が PP 解析に比べて小さくなった可能性があり、事後確率が成功基準に到達しなかったことの要因となったと考える。AQLQ スコアについては、同一症例で 0.5 ポイント以上改善することが臨床的に意義のある改善とされている<sup>18</sup>。統合 AQLQ スコアが 0.5 ポイント以上改善した患者の割合について追加解析したところ、Alair 群では 78.9%（150/190 例）、シャム群では 64.3%（63/98 例）であり、Alair 群がシャム群に対して優越である事後確率は 99.6%であった。副次的評価項目及びその他の評価項目の結果では、重度増悪（ステロイド増悪）を発現した被験者の割合、呼吸器系症状により仕事、学校又はその他の日常活動ができなかった日数及び呼吸器系症状による救急治療室受診頻度については、成功基準を上回る事後確率が示された。これらの成績をもって、本品の有効性が示されたと考える。

総合機構は、以下のように考える。統合 AQLQ スコアの変化については、Alair 群がシャム群に対して優越であることが示せなかったことについて、手技を規定回数実施しなかつ

た症例の影響があったとする申請者の説明は理解できるが、詳細は不明である。一方、臨床的に意義のある AQLQ スコアの改善については、Juniper らが同一症例で 0.5 ポイント以上の改善が臨床的に意義のあることと報告しており<sup>18</sup>、重症の喘息患者に対する抗 IgE 抗体の治療効果に関する文献においても、AQLQ スコアが 0.5 ポイント以上改善した症例数の割合が報告されていること等を踏まえると<sup>19</sup>、統合 AQLQ スコアが 0.5 ポイント以上改善した症例の割合をもって、本品の有効性を評価することについては理解できる。

総合機構は、統合 AQLQ スコアのベースライン期間からの変化は、Alair 群では平均で 1.35 ポイントと、臨床的に意義のある改善を認めていること、ITT 解析において、Alair 群がシャム群に対して優越である事後確率は成功基準に到達しなかったものの、96.0%と高い水準に達していたこと、及び追加解析ではあるものの、Alair 群の統合 AQLQ スコアが 0.5 ポイント以上改善した症例の割合は Alair 群で 78.9%、シャム群で 64.3%であり、Alair 群がシャム群に対して優越である事後確率が 99.6%であったことから、本品の有効性は期待できると考える。申請者が副次的評価項目の成績で有効性を説明している、重度増悪（ステロイド増悪）、救急治療室受診頻度等への影響については、臨床試験前の情報が得られておらず、評価に足るデータが示されたとはいえないが、AIR 臨床試験では、主要評価項目で軽度増悪の軽減効果が薬剤群を対照として検証されており、これらを総合的に評価して本品の有効性は示されたと判断した。AIR2 臨床試験の長期フォローアップ試験においては、シャム群との比較はされていないため正確な判断はできないが、重度増悪<sup>xi</sup>の頻度が 5 年間にわたり悪化していないという結果が得られており、本品による喘息症状の緩和効果が長期に持続することも示唆されている<sup>20,21</sup>。総合機構は、後述する本品のリスクが臨床上許容可能であれば、通常の薬物療法では喘息症状のコントロールができない重症の喘息患者へ治療の選択肢として、本品を医療現場へ提供する臨床的意義はあると判断した。

#### <本品の安全性について>

##### (1) 重症の喘息患者に気管支鏡手技を行うことに関するリスクについて

総合機構は、喘息患者においては気道過敏性が亢進しており、軽症であっても、呼吸器感染症、ストレス等で喘息発作が生じること、及び臨床試験においても気管支鏡手技を受けた患者において、手技期間に呼吸器症状の有害事象が発現したことから、重症の喘息患者に気管支鏡手技を行うことで、重積発作を誘発するリスクがあると考えます。手技期間に、気管支鏡手技との因果関係が否定できない呼吸器系の重篤な有害事象が発現した割合は、AIR2 試験で 1.9%（850 手技中 16 件）（シャム手技を含む）、AIR 試験で 1.2%（161 手技中 2 件）及び RISA 試験では 15.6%（45 手技中 7 件）であったが、抗生剤、OCS 及び SABA の投与等による治療により有害事象は消失しており、重積発作に至るまでの患者は存在しなかった。手技の前処置として、AIR2 臨床試験においては、全ての被験者に OCS（経口プレ

<sup>xi</sup> OCS 又は静脈内投与ステロイド薬による治療若しくはベースライン時の ICS の服用量が、3 日間以上倍増すること、若しくは AIR2 臨床試験登録時の OCS 量が一時的に増量すること。

ドニゾロン又は同等薬 1 日量 50mg) が手技 3 日前から 5 日間投与され、手技直前にネブライザーを使用して SABA (アルブテロール) が 2.5~5mg 投与されたが、局所麻酔薬、気道粘液分泌抑制薬及び手技時鎮静薬の使用は各施設の判断に任せられていた。一方、日本呼吸器内視鏡学会が実施した 2010 年のアンケート調査においては、「気管支喘息発作の危険性のある症例に気管支鏡検査を行う時は、76.2%の施設で気管支拡張薬やステロイドを使用するとし、23.8%は薬剤を使用していないとしている」とあり<sup>22</sup>、本邦においては前処置方法の明確な基準はないと考える。総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、AIR2 臨床試験での処置方法を参考に、重症の喘息患者に対する気管支鏡手技のリスク対策を実施する必要があると考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。気管支鏡手技に伴うリスク対策については、手技の前処置が適切に行われるよう、OCS の投与、肺機能検査、手技中の気道分泌抑制薬の使用及び Mayse らが報告している本品手技のための手順を添付文書に記載する。また、AIR2 臨床試験の Alair 群における、手技実施後の呼吸器系有害事象の発現までの時間の中央値は 1 日だったことを踏まえ、合併症への対応が可能な施設での入院を前提として経過観察することを推奨する。

総合機構は、申請者からの回答を踏まえ、重症の喘息患者に気管支鏡手技を行うリスクは、手技時のリスク対策及び合併症への対応を適切に行うことで許容できるものと考え、これを了承した。

## (2) 高周波通電に伴うリスクについて

総合機構は、AIR2 臨床試験で手技期間の呼吸器系有害事象の発現率が、シャム群と比較して高周波通電を受けた患者において有意に高かったことから、高周波通電のリスクが懸念されると考える。本品は気管支壁を広範囲に通電することから、手技後に一時的な気管支壁の浮腫や気道内粘液の増加が起こり得るため、呼吸器症状の悪化、喀血、無気肺等は想定される有害事象であり、これらが喘息発作を誘発する可能性もあることから、入院により手技を行うとする申請者の見解は妥当と考える。喀血症例のうち遅発性に喀血が生じた症例については、塞栓治療を要しており、喀血の原因が手技と関連している可能性は否定できないと考え、さらなるリスク低減措置について申請者に見解を求めた。

申請者は、喀血及び無気肺を含む有害事象については手技後に発現する可能性があることを添付文書に記載し情報提供を行う、また、血液凝固障害が疑われる患者、抗凝固薬の中止ができない患者は禁忌とすると回答した。

総合機構は、申請者からの回答を踏まえ、これを了承した。

## (3) 適応の判断について

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、重症の喘息患者における本品手技については、気管支拡張症の鑑別、感染症がある場合等における適応の判断を慎重に行う必要があると

考える。また、本品が不可逆的な治療であり、一定のリスクを有していることに鑑み、喘息の治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の適応の判断が適切にできるよう、以下の条件を付すことが妥当と、専門協議の議論も踏まえ判断した。

申請者はこれを了承した。

条件 喘息の治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の適応の判断が適切にできるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

#### (4) 長期的安全性について

総合機構は、AIR2 臨床試験において、手技期間にシャム群に比べ Alair 群で有意に高い発現率で見られた有害事象は、フォローアップ期間ではシャム群と同程度又はそれ以下の発現率であったこと、並びに AIR 試験及び RISA 試験のフォローアップ期間では、Alair 群における有害事象の発現率は薬剤群のものと同様であったことから、手技後から 12 か月までの安全性はおおむね許容可能と考える。また、手技 12 か月以降の安全性については、参考文献として 3 つの臨床試験（AIR2 臨床試験、AIR 臨床試験及び RISA 臨床試験）の長期安全性成績が論文発表されており、AIR2 臨床試験については、前述のとおり、Alair 群において 5 年間重度増悪の頻度が増加しないこと<sup>20,21</sup>、AIR 臨床試験及び RISA 臨床試験については、Alair 群で 5 年間有害事象が増加しないことが示されており<sup>23,24</sup>、これらの成績は本品の長期安全性を示唆していると考えられる。

#### <本品の対象患者及び使用目的について>

申請者は、本品の対象患者を使用目的欄において「ICS と LABA でコントロールできない成人重症持続型喘息患者」とした。具体的には、「喘息予防・管理ガイドライン 2012<sup>1</sup>」の薬剤治療の治療ステップ 4 においても、喘息症状をコントロールできない喘息患者が本品の対象患者であると説明した。本邦の喘息治療ガイドラインにおける薬剤治療ステップを表 18 に示す。

表 18 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」における薬剤治療ステップ

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
		ICS (低用量)	ICS (低～中用量)	ICS (中～高用量)	ICS (高用量)
長期 管理 薬	基本 治療	上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる  LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀ならば必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか 1 剤を併用  LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか 1 剤、あるいは複数剤を併用  LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数剤を併用  LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤  上記のすべてでも管理不良の場合は、下記のいずれかあるいは両方を追加 抗 IgE 抗体 OCS
	追加 治療	LTRA 以外の抗アレルギー薬	LTRA 以外の抗アレルギー薬	LTRA 以外の抗アレルギー薬	LTRA 以外の抗アレルギー薬
発作治療		吸入 SABA	吸入 SABA	吸入 SABA	吸入 SABA

総合機構は、本品の対象患者は、AIR2 臨床試験の患者選択基準及び組入れ患者の背景を基に設定することが妥当と考える。AIR2 臨床試験の患者選択基準においては、ICS 服用量がベクロメタゾン又は同等品の 1 日量で 1,000 $\mu$ g 超とされ、組み入れられた患者 (Alair 群の ITT 集団) のベースライン時における ICS 服用量は 1 日量の平均で 1,961 $\mu$ g であったことから、服用していた ICS の量は薬剤治療における治療ステップ 4 に相当すると考える。一方、治療ステップ 4 では高用量の ICS に加え、LABA、LTRA 又はテオフィリン徐放製剤の複数剤を併用することとされ、それでもコントロール不良の場合は、抗 IgE 抗体又は OCS を追加することとされている。AIR2 臨床試験においては、ICS 及び LABA を除く長期管理薬の使用について患者選択基準が設けられなかったため、これらの併用薬と本品治療の臨床的位置付けについては評価が困難であり、本品の対象患者を治療ステップ 4 の患者とすることは妥当ではなく、「高用量の ICS 及び LABA で喘息症状がコントロールできない重症の喘息患者」とすべきと、専門協議の議論も踏まえ判断した。ただし、薬物治療が中心とされている喘息治療の実態に鑑み、追加の薬物治療が可能な患者に対する本品の適応については、本品手技が気道平滑筋量を加熱により減少させる不可逆的なコンセプトに基づく治療であることを踏まえ、本品のリスク及びベネフィットを、追加可能な薬物治療と比較し、十分に検討した上で適応の判断をすべきであるとする。また、使用目的については、本品の治療コンセプト及び AIR2 臨床試験における主要評価項目を踏まえ、「喘息症状の緩和を目的として使用する」とすることが妥当と考える。

以上の点を踏まえ、申請時の本品の使用目的を以下のとおりに修正する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

## 使用目的

本品は、気管支鏡手技が可能な、高用量の吸入ステロイド薬及び長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬で喘息症状がコントロールできない 18 歳以上の重症喘息患者に対し、喘息症状の緩和を目的として、気管支壁に高周波通電を行うために使用する。

## <製造販売後調査について>

申請者は、本品の市販後の使用成績調査について、各症例の追跡調査期間を本品による最終手技から 1 年間とし、手技時の調査項目として、高周波通電による処置部位、高周波通電の回数、手技時間、手技前後の投薬情報等を、手技後の調査項目として、喘息の状況（重度増悪、入院、救急治療室受診）、AQLQ スコア、呼吸機能、有害事象等を調査すると説明した。

総合機構は、これを了承した。

## 4. 総合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総合機構の判断

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総合機構は判断した。

## 5. 総合評価

本品は、吸入ステロイド薬及び長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬で喘息症状がコントロールできない 18 歳以上の重症の喘息患者に対し、喘息症状の緩和を目的として、気管支壁に高周波通電を行うことにより、気管支壁を加熱するために使用するカテーテル、カテーテルとともに使用するコントローラ及び付属品から構成される。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

総合機構は、臨床試験及び非臨床試験の成績に関する資料を審査した結果、本品の有効性について、薬剤治療では喘息症状がコントロールできない重症の喘息患者に対する喘息症状の緩和効果が期待できると判断した。したがって、他に有効な治療方法がない患者を対象とした本品を、臨床現場へ提供する意義はあると判断した。安全性については、重症の喘息患者に、気管支鏡手技を実施することのリスク及び高周波通電を行うことによるリスクについては注意喚起の上、手技前後のリスク対策を周知徹底することが必要と判断した。また、喘息の治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により本品の適応の判断がされること、及び本品の使用に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されることが妥当と判断した。なお、本品の有効性及び安全性に関する十分な情報を市販後の使用成績調査において収集し、臨床現場へ提供する必要があると判断した。

以上の点を踏まえ、本品の有効性及び安全性は許容できると判断し、本品の使用目的については以下に示すように変更するとともに、以下に示す承認条件を付した上で本品を承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

本品は、気管支鏡手技が可能な、高用量の吸入ステロイド薬及び長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬で喘息症状がコントロールできない 18 歳以上の重症喘息患者に対し、喘息症状の緩和を目的として、気管支壁に高周波通電を行うために使用する。

#### 承認条件

喘息の治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の適応の判断が適切にできるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

なお、本品は新性能医療機器であることから、再審査期間は 3 年とすることが適当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

## 参考文献

- <sup>1</sup> 喘息予防・管理ガイドライン 2012、一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会
- <sup>2</sup> Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. An SS, et al., *Eur Respir J.* (2007); 29, 834-860
- <sup>3</sup> 平成 23 年患者調査 患者調査 上巻(全国) 2011 年 表番号 63 総患者数 性・年齢階級×傷病小分類別、政府統計の総合窓口 (e-Stat) ホームページ  
(<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167>) (2014 年 7 月 22 日アクセス)
- <sup>4</sup> 平成 24 年 (2012) 人口動態統計 (確定数) の概況 第 7 表「死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対)」、厚生労働省ホームページ  
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/index.html>) (2014 年 7 月 22 日アクセス)
- <sup>5</sup> 日本における喘息患者実態電話調査 2011、足立満ほか、アレルギー・免疫 (2012)、19 巻、60-68
- <sup>6</sup> 成人気管支ぜん息患者の重症度等に応じた健康管理支援、保健指導の実践及び評価手法に関する調査研究 (平成 18 年度)、大田健 (代表者)、独立行政法人環境再生保全機構ホームページ  
([http://www.erca.go.jp/yobou/zensoku/investigate/pdf/18\\_2-3.pdf](http://www.erca.go.jp/yobou/zensoku/investigate/pdf/18_2-3.pdf)) (2014 年 7 月 22 日アクセス)
- <sup>7</sup> Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. James AL, et al., *Eur Respir J.* (2009); 34, 1040-1050
- <sup>8</sup> Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. Kaminska M, et al., *J Allergy Clin Immunol.* (2009); 124, 45-51
- <sup>9</sup> Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. Danek CJ, et al., *J Appl Physiol.* (2004); 97, 1946-1953
- <sup>10</sup> Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. Cox G, et al., *N Engl J Med.* (2007); 356, 1327-1337
- <sup>11</sup> Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Pavord ID, et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2007); 176, 1185-1191
- <sup>12</sup> Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Castro M, et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2010); 181, 116-124
- <sup>13</sup> A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. Miller JD, et al., *Chest.* (2005); 127, 1999-2006
- <sup>14</sup> Bronchial thermoplasty for asthma. Cox G, et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2006); 173, 965-969
- <sup>15</sup> Global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma. (2012)
- <sup>16</sup> Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. Juniper EF, et al., *Thorax.* (1992); 47, 76-83
- <sup>17</sup> 気管支喘息と QOL、有岡宏子、日本内科学会雑誌 (2006)、95 巻、1507-1513
- <sup>18</sup> Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. Juniper EF, et al., *J Clin Epidemiol.* (1994); 47, 81-87
- <sup>19</sup> Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. Chipps B, et al., *Curr Med Res Opin.* (2006); 22, 2201-2208
- <sup>20</sup> Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Castro M, et al., *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2011); 107, 65-70
- <sup>21</sup> Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. Wechsler ME, et al., *J Allergy Clin Immunol.* (2013); 132, 1295-1302
- <sup>22</sup> 手引き書－呼吸器内視鏡診療を安全に行うために－ (Ver. 3.0)、日本呼吸器内視鏡学会安全対策委員会編、2013 年 4 月改訂
- <sup>23</sup> Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial.

---

Thomson NC, et al., *BMC Pulm Med.* (2011); 11, 8

<sup>24</sup> Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. Pavord ID, et al., *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2013); 111, 402-407