

ドライパウダー吸入式喘息・COPD治療配合剤
ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤
シムビコート[®]タービューヘイラ[®]30吸入
シムビコート[®]タービューヘイラ[®]60吸入
Symbicort[®] Turbuhaler[®] 30・60doses

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | ドライパウダー式吸入剤 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | 1回吸入量(容器から放出される量)中ブデソニド160 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 μ gを含有する。 |
| 一般名 | 和名:ブデソニド(JAN)(日局)/ホルモテロールフマル酸塩水和物(JAN)(日局) 洋名: Budesonide(JAN)(日局)/Formoterol Fumarate Hydrate(JAN)(日局) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日:2009年10月16日 薬価基準収載年月日:2009年12月11日 販売開始年月日:2010年1月13日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:アストラゼネカ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-115 医療関係者向けホームページ(MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/ |

本IFは2024年1月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|-----------------------|----|--------------------------------------|-----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 8. トランスポーターに関する情報 | 92 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 9. 透析等による除去率 | 92 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 3 | 10. 特定の背景を有する患者 | 92 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 3 | 11. その他 | 92 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 3 | VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 93 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3 | 1. 警告内容とその理由 | 93 |
| 6. RMP の概要 | 4 | 2. 禁忌内容とその理由 | 93 |
| II. 名称に関する項目 | 5 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 93 |
| 1. 販売名 | 5 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 94 |
| 2. 一般名 | 5 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 94 |
| 3. 構造式又は示性式 | 5 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 97 |
| 4. 分子式及び分子量 | 6 | 7. 相互作用 | 101 |
| 5. 化学名 (命名法) 又は本質 | 6 | 8. 副作用 | 104 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 6 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 112 |
| III. 有効成分に関する項目 | 7 | 10. 過量投与 | 112 |
| 1. 物理化学的性質 | 7 | 11. 適用上の注意 | 112 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 9 | 12. その他の注意 | 113 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 9 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 114 |
| IV. 製剤に関する項目 | 10 | 1. 薬理試験 | 114 |
| 1. 剤形 | 10 | 2. 毒性試験 | 116 |
| 2. 製剤の組成 | 11 | X. 管理的事項に関する項目 | 118 |
| 3. 添付溶液の組成及び容量 | 11 | 1. 規制区分 | 118 |
| 4. 力価 | 11 | 2. 有効期間 | 118 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 11 | 3. 包装状態での貯法 | 118 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 12 | 4. 取扱い上の注意 | 118 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 12 | 5. 患者向け資材 | 118 |
| 8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 12 | 6. 同一成分・同効薬 | 118 |
| 9. 溶出性 | 12 | 7. 国際誕生年月日 | 118 |
| 10. 容器・包装 | 12 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 119 |
| 11. 別途提供される資材類 | 13 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 119 |
| 12. その他 | 14 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 119 |
| V. 治療に関する項目 | 15 | 11. 再審査期間 | 119 |
| 1. 効能又は効果 | 15 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 120 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 15 | 13. 各種コード | 120 |
| 3. 用法及び用量 | 16 | 14. 保険給付上の注意 | 120 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 19 | XI. 文献 | 121 |
| 5. 臨床成績 | 22 | 1. 引用文献 | 121 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 78 | 2. その他の参考文献 | 126 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 78 | XII. 参考資料 | 127 |
| 2. 薬理作用 | 78 | 1. 主な外国での発売状況 | 127 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 85 | 2. 海外における臨床支援情報 | 129 |
| 1. 血中濃度の推移 | 85 | XIII. 備考 | 133 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 86 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 133 |
| 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 | 87 | 2. その他の関連資料 | 133 |
| 4. 吸収 | 87 | | |
| 5. 分布 | 88 | | |
| 6. 代謝 | 90 | | |
| 7. 排泄 | 92 | | |

略語集

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|----------------------|------------------------------------|
| ACQ | 喘息の管理に関するアンケート |
| ACTH | 副腎皮質刺激ホルモン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ANOVA | 分散分析 |
| ATS | 米国胸部学会 (American Thoracic Society) |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-4h} | 治験薬投与から 4 時間後までの時間曲線下面積 |
| AUC _{0-12h} | 治験薬投与から 12 時間後までの時間曲線下面積 |
| AUC _{0-∞} | 治験薬投与から無限大時間までの時間曲線下面積 |
| BALF | 気管支肺胞洗浄液 |
| BDP | ベクロメタゾンプロピオン酸エステル |
| cAMP | 環状アデノシンーリン酸 |
| C _{max} | 最高血漿中濃度 |
| COPD | 慢性閉塞性肺疾患 |
| CYP | シトクロム P450 |
| EC ₅₀ | 最大反応の 50%を引き起こすアゴニストの濃度 |
| ED ₅₀ | 最大反応の 50%を引き起こすアゴニストの用量 |
| ELGV | 摘出肺ガス容積 |
| FAS | 最大の解析対象集団 |
| %FEV ₁ | FEV ₁ の正常予測値に対する割合 |
| FEV ₁ | 1 秒量 |
| fMLP | N-ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン |
| FVC | 努力性肺活量 |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 |
| GM-CSF | 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 |
| HFA | ハイドロフルオロアルカン |
| HRQL | 健康関連の生活の質 |
| IAR | 即時型喘息反応 |
| IC | 最大吸気量 |
| ICS | 吸入ステロイド薬 |
| ITT | Intention-to-treat |
| LABA | 長時間作用性吸入 β ₂ 刺激薬 |
| LAR | 遅発型喘息反応 |
| MMD | 粒子径中央値 |
| PEF | 最大吸気流量 |
| pMDI | 加圧式定量噴霧吸入器 |
| QOL | 生活の質 |
| QTc | 補正 QT 間隔 |
| RV | ライノウイルス |
| SABA | 短時間作用性 β ₂ 刺激薬 |
| SD | 標準偏差 |
| SGRQ | 聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票 |
| SGRQ-C | COPD 患者の聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票 |
| t _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TNF | 腫瘍壊死因子 |
| VC | 肺活量 |
| VEGF | 血管内皮増殖因子 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シムビコート®タービュヘイラー®は、1回の吸入で、ブデソニド160µgとホルモテロールフマル酸塩水和物(ホルモテロール) 4.5µgを放出するドライパウダー吸入器(タービュヘイラー®)を用いた配合剤である。ブデソニドは抗炎症作用を有するグルココルチコイドで、ブデソニドの吸入剤は日本を含む世界各国で気管支喘息の治療薬として承認を取得している。本邦ではパルミコート®タービュヘイラー®(1999年6月承認)及びパルミコート®吸入液(2006年7月承認)が市販されている。

ホルモテロールはβ₂受容体刺激薬(β₂刺激薬)であり、長時間効果が持続し、作用発現が速やかであることを特徴としている。ホルモテロールは、気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患(COPD)に伴う気道閉塞性症状の予防あるいは緩解を適応として世界各国で承認を取得している。本邦ではホルモテロールのドライパウダー式吸入剤が「慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」を適応として、2012年6月に承認されている。

シムビコート®タービュヘイラー®は、気管支喘息の治療薬として2000年8月にスウェーデンで初めて承認されて以降、2023年8月現在、気管支喘息の治療薬として125ヵ国以上、COPDの治療薬として105ヵ国以上で承認されている。

喘息治療において、吸入ステロイド薬(ICS)と長時間作用性吸入β₂刺激薬(LABA)の併用による治療が必要な場合、単剤をそれぞれ吸入するよりも配合剤として単一の吸入器で吸入する方が患者さんにとってより簡便であり、服薬アドヒアランスの改善に寄与すると考えられる。本邦では、シムビコート®タービュヘイラー®はICSとLABAによる併用が必要な気管支喘息患者における長期管理薬として2009年10月に承認された^{※1}。

気管支喘息は定期的に長期管理薬を使用しているにもかかわらず、季節の変わり目の気温差やウイルス感染などの刺激によって気道炎症が亢進し、症状発現/症状悪化を経験することがある。シムビコート®タービュヘイラー®を定期吸入に加えて気道炎症が亢進している発作(症状)発現時に早期に追加吸入することで、発作(症状)の改善とともに、その後の喘息増悪を抑制することが期待できる。シムビコート®タービュヘイラー®の「維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時に頓用吸入する治療法」は喘息の病態にあった治療法として、2023年8月現在、115ヵ国以上で承認されており、本邦においても、2012年6月、用法及び用量が追加承認された^{※2}。

2020年12月に医薬品、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の再審査結果が得られ、気管支喘息に関する「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された(2020年12月24日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)。

COPD治療において、シムビコート®タービュヘイラー®は、呼吸機能を改善するのみならず、運動耐容能、呼吸困難感を改善し、増悪の頻度を減少させる。シムビコート®タービュヘイラー®は、本邦におけるCOPD治療薬として臨床上有用な薬剤であり、「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用型吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)」を適応として、2012年8月に承認を取得した^{※3}。

なお、2018年3月に医薬品、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の再審査結果が得られ、慢性閉塞性肺疾患に関する「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された(2018年3月29日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)。

※1 効能又は効果

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 用法及び用量

〈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。

※3 効果又は効果:

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)

2. 製品の治療学的特性

シムビコート®タービュヘイラー®は下記のような治療学的特性を有している。

1. 喘息発作（症状）・増悪を抑制する。（「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
2. 喘息治療では、吸入1分後から効果発現を示す。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照）
3. COPD^{*1}治療では、呼吸機能改善効果を示す^{*2}。（「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項及び「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照）
4. COPD^{*1}の初回増悪までの期間を延長し、増悪頻度を抑制する。（「V. 治療に関する項目 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

※1 本剤は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使用すること。

※2 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

5. 副作用

重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）、重篤な血清カリウム値の低下（0.1～1%未満）が報告されている。

主な副作用として、嘔声が1～5%未満発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状、咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、肺炎、頭痛、振戦、神経過敏、動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、血圧上昇、筋痙攣が0.1～1%未満に報告されている。

電子添文の副作用の項および臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

シムビコートは、有効成分であるブデソニドとホルモテロールに賦形剤の乳糖水和物を加えてスフェロイドを製し、タービュヘイラーに充てんしたドライパウダー式吸入剤で、1本のタービュヘイラーで複数回吸入可能である。（「IV. 製剤に関する項目 1. (4) 製剤の物性」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| 医薬品リスク管理計画 (RMP) | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMPの概要

該当しない。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シムビコート®タービューヘイラー® 30 吸入

シムビコート®タービューヘイラー® 60 吸入

(2) 洋名

Symbicort®Turbuhaler® 30 doses

Symbicort®Turbuhaler® 60 doses

(3) 名称の由来

Symbicort : Symbiosis (共生、共存) + Cortisol (副腎皮質ホルモン) から名付けられた。

Turbuhaler: マウスピース内で作り出される Turbulence (乱気流) の Turbu と Inhaler の haler から Turbuhaler とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブデソニド (JAN) (日局)

ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN) (日局)

(2) 洋名 (命名法)

Budesonide (JAN, INN) (日局)

Formoterol Fumarate Hydrate (JAN) (日局)

Formoterol (INN)

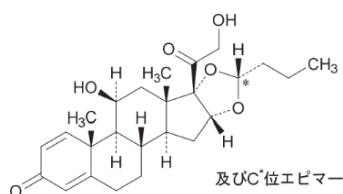
(3) ステム

アセトール誘導体の局所使用ステロイド : -onide

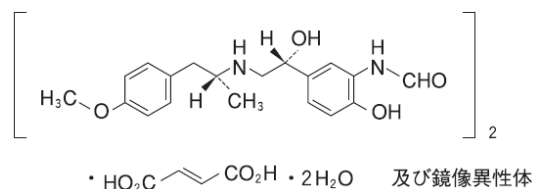
フェニチルアミン誘導体の気管支拡張剤 : -terol

3. 構造式又は示性式

ブデソニド:



ホルモテロールフマル酸塩水和物:



4. 分子式及び分子量

| | 分子式 | 分子量 |
|-----------------|--|--------|
| ブデソニド | $C_{25}H_{34}O_6$ | 430.53 |
| ホルモテロールフマル酸塩水和物 | $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$ | 840.91 |

5. 化学名 (命名法) 又は本質

ブデソニド:

16 α ,17-[(1*RS*)-Butylidenebis(oxy)]-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

N-(2-Hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(2*RS*)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl]phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

シムビコートタービューヘイラー:ST (治験薬記号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ブデソニド:

ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

ブデソニドはメタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

ブデソニド:

| 溶 媒 | 溶解性 | |
|-------------|-------------------------|-------------|
| | 1gを溶かすために要する溶媒量 (mL) | 日本薬局方の溶解度表記 |
| クロロホルム | 3.1 | 溶けやすい |
| メタノール | 29 | やや溶けやすい |
| アセトニトリル | 66 | やや溶けにくい |
| エタノール(95) | 31 | やや溶けにくい |
| アセトン | 36 | やや溶けにくい |
| エタノール(99.5) | 41 | やや溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 910 | 溶けにくい |
| 水 | 10000以上 | ほとんど溶けない |

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

| 溶 媒 | 溶解性 | |
|-----------|-------------------------|-------------|
| | 1gを溶かすために要する溶媒量 (mL) | 日本薬局方の溶解度表記 |
| 酢酸(100) | 4 | 溶けやすい |
| メタノール | 11 | やや溶けやすい |
| 水 | 6000 | 極めて溶けにくい |
| エタノール(95) | 7000 | 極めて溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 10000以上 | ほとんど溶けない |

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当資料なし。

(3) 吸湿性

ブデソニド:

本品は相対湿度93%以下の条件下では吸湿性を示さない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点:

ブデソニド: 約240 °C (分解)

ホルモテロールフマル酸塩水和物: 約138 °C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

ブデソニド:

pKa: 化学構造上解離基がなく、また、水にほとんど溶けないため、測定していない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

pKa1: 7.9、pKa2: 9.2

(6) 分配係数

ブデソニド:

(n-オクタノール/水系)

| 濃度 | 分配係数 |
|----------|-------------------|
| 0.1 w/v% | 5.4×10^2 |
| 1.0 w/v% | 6.2×10^2 |

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

n-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH7.4) での分配係数 (25°C) : 2.6 (イオン強度0.2)

(7) その他の主な示性値

ブデソニド:

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: 102~+109° (0.25g、クロロホルム、25mL、100mm)

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

本品のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) ブデソニド: 長期保存及び苛酷試験

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|----------|----------------|-----|-------|-----------------|------------|-----|-----|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | | |
| 長期保存試験 | 室温 | - | - | ガラス瓶・ 密栓 | 60ヵ月 | 規格内 | |
| 苛酷 試験 | 温度 | 40℃ | - | | 6ヵ月 | 規格内 | |
| | | 50℃ | - | | 3ヵ月 | 規格内 | |
| | 温度 及び 湿度 | 30℃ | 75%RH | - | 開放 | 3ヵ月 | 規格内 |
| | 光 | - | - | 室内散光 (500lx) | 開放 シャーレ | 3ヵ月 | 規格内 |

試験項目: 外観、乾燥減量、含量、総類縁物質量

(2) ホルモテロールフマル酸塩水和物: 長期保存及び加速試験

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------|-------|---|--------------|------|-----|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | - | アルミニウム 容器 | 36ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | - | | 6ヵ月 | 規格内 |

試験項目: 外観、確認試験、水分、含量、類縁物質量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:

ブデソニド:

日局「ブデソニド」による。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

定量法:

ブデソニド:

日局「ブデソニド」による。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

1回吸入量 (容器から放出される量) がブデソニド160 μ g及びホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 μ gのドライパウダー式吸入剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | シムビコート®タービュヘイラー® 30 吸入 | シムビコート®タービュヘイラー® 60 吸入 |
|-----|--|---|
| 外観 |  |  |
| 性状 | 本体白色、回転グリップ赤色の合成樹脂製の吸入器 (タービュヘイラー) に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒 | |

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

一般的に肺に到達させるために粒子は空気力学径0.5～5 μ mでなければならないとされている。この条件を満たすため、ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物を粒子径中央値 (MMD) が3 μ m以下になるよう微細化している。ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物/乳糖水和物の混合物は粉体流動性を高めるために、スフェロイド化と呼ばれる工程において造粒される。スフェロイド化するにあたり、それぞれの成分の粒子サイズは同程度でなくてはならないため乳糖水和物の粒子径中央値 (MMD) も3 μ m以下になるよう微細化している。

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

| 販売名 | シムビコート®タービュヘイラー® 30 吸入 | シムビコート®タービュヘイラー® 60 吸入 |
|------|---|---------------------------|
| 有効成分 | 1 回吸入量 (容器から放出される量) : ブデソニド 160µg ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5µg | |
| 添加剤 | 乳糖水和物 ^{注)} | |

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

(2) 電解質等の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある類縁物質及び分解物は次のとおりである。

ブデソニド由来の不純物

| 名称 | 由来 |
|-------------------------|--------------|
| 16α-hydroxyprednisolone | 原材料 |
| D-homobudesonide | 合成不純物 |
| 21-dehydrobudesonide | 合成不純物 分解物 |
| 14,15-dehydrobudesonide | 合成不純物 |

ホルモテロールフマル酸塩水和物由来の不純物

| 名称 | 由来 |
|-------|-----|
| D2537 | 分解物 |

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存、加速及び苛酷試験

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|------|-------|---|-------------------------|------|---|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 25°C | 60%RH | - | キャップ付 キタービュー ヘイラー | 24ヵ月 | 規格内 |
| 中間的試験 | 30°C | 75%RH | - | | 24ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | - | | 6ヵ月 | 規格内 |
| 苛酷 試験 | 光 | - | - | | 曝光 | 総照度 120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上 |

試験項目：性状、確認試験、吸入量試験、微細粒子量試験、定量法、純度試験、微生物限度試験
 苛酷試験(光)については30吸入のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない。

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 11. 適用上の注意 14.1.4」の項参照

(2) 包装

〈シムビコートタービューヘイラー30吸入〉

[1本、乾燥剤入り]

[10本、乾燥剤入り]

〈シムビコートタービューヘイラー60吸入〉

[1本、乾燥剤入り]

[10本、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

タービュヘイラー材質

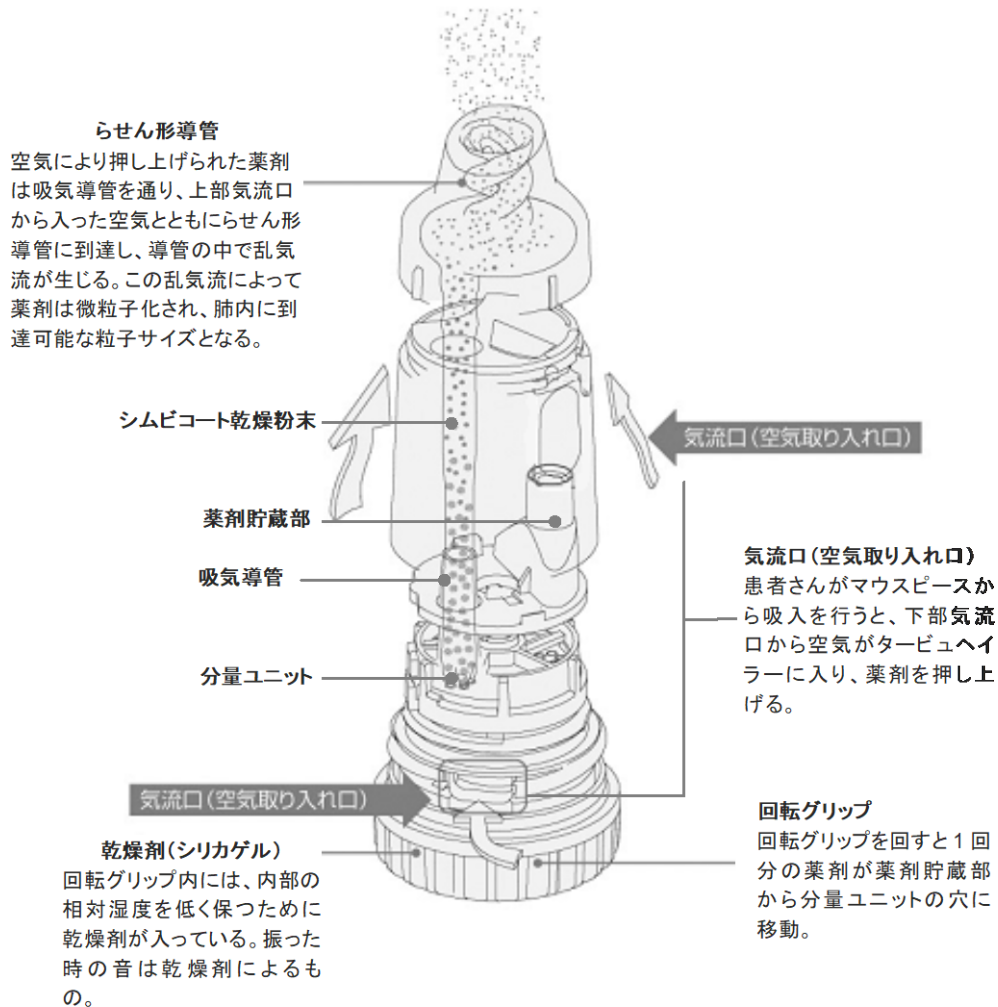
| | |
|---------------|---|
| 本体 | ポリプロピレン、ポリカーボネート、高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、ポリブチレン・テレフタレート樹脂、スチール、直鎖状低密度ポリエチレン |
| キャップ (カバー) | 高密度ポリエチレン |
| 乾燥剤 (回転グリップ内) | シリカゲル |

11. 別途提供される資材類

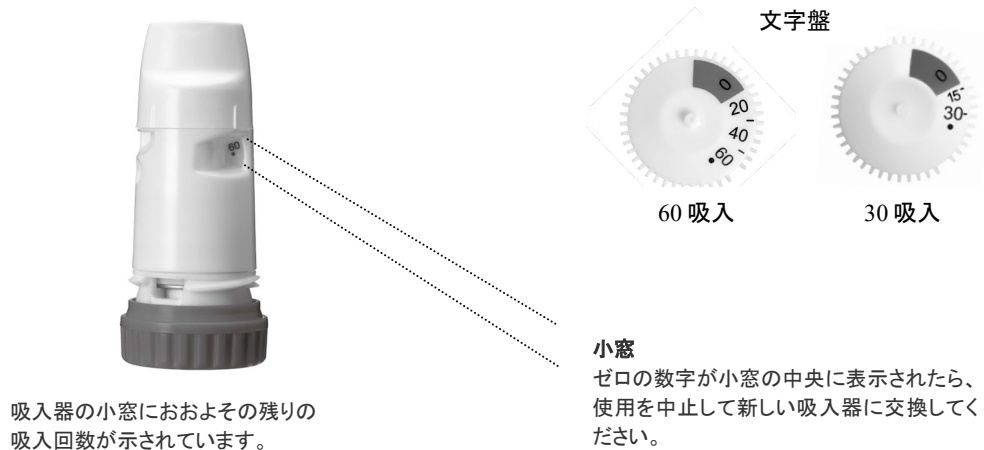
該当資料なし。

12. その他

タービュヘイラーの内部構造と薬剤フローのイメージ



薬の残量・終了の目安



V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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)
- 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)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉

5.2 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

<解説>

5.1 本剤は気管支喘息の長期管理を目的とした薬剤であるので(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1)の項参照)、特に喘息発作重積状態*又は喘息の急激な悪化状態においては原則として本剤は使用しないこと。

喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態にある患者には、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤、酸素吸入、ステロイド剤静注、インプレナリン持続吸入等による即効性が期待される処置を行い、悪化状態を改善することが必要である。

[用語解説]

*喘息発作重積状態

各種の治療に対して、中発作以上の喘息発作状態が24時間以上持続する致死的状态を示す。

5.2 本剤は「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第5版」において、安定期の慢性閉塞性肺疾患の管理に使用する薬剤として位置づけられている。慢性閉塞性肺疾患増悪時における急性期治療を目的とする場合には、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤、ステロイド剤、及び抗菌剤などにより適切な治療を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 μ g)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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 μ g)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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g)まで増量可能である。

(参考)

| 維持療法として用いる場合 | 維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合 (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で可能) | | |
|---------------------------------------|---|-------------------|--|
| 用法・用量 | 発作発現時の頓用吸入としての用法・用量 | 1回の発作発現における吸入可能回数 | 1日最高量 |
| 通常1回1吸入1日2回、 症状に応じ1回4吸入 1日2回まで。 | 1吸入行い、数分経過しても発作が持続する場合、さらに1吸入する。必要に応じてこれを繰り返す。 | 6吸入まで。 | 通常合計8吸入まで、 一時的に合計12吸入まで ^{注)} 。 |

注) 維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

〈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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 μ g)を1日2回吸入投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 〈気管支喘息〉維持療法として用いる場合

①ブデソニドの用量設定

ブデソニドの吸入剤であるパルミコートタービューヘイラーは、成人気管支喘息を適応として以下の用法及び用量で承認されている。

通常、成人には、ブデソニドとして1回100～400 μ g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1600 μ gまでとする。

また、パルミコートタービューヘイラーの市販後調査の結果から、シムビコートにおけるブデソニドの用量としては、400 μ g/日 (metered dose^{*}) 以上、最大1600 μ g/日 (metered dose) まで必要であると考えた。

なお、シムビコートの日本人第Ⅰ相単回投与試験及び反復投与試験の結果、シムビコートは最大640/18 μ g 1日2回 (1280/36 μ g/日) までの用量で忍容性が確認された。

以上から、シムビコートにおけるブデソニドの用量は160～640 μ g 1日2回 (320～1280 μ g/日) とするのが適切であると考えた。

(「5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照)

②ホルモテロールの用量設定

ホルモテロール^{*1} においては、タービューヘイラーを用いて吸入投与した時の、日本人気管支喘息患者における用量を設定するため、ホルモテロール4.5、9、18 μ g^{*2}を用いて第Ⅱ相単回投与試験及び4週間投与の後期第Ⅱ相試験を実施した。その結果、肺機能では4.5 μ g 1日2回からプラセボに優る改善効果がみられ、喘息コントロールでは最高用量18 μ g 1日2回まで増量する意義が示唆された。よって、ホルモテロール4.5～18 μ gの1日2回 (9～36 μ g/日) は、日本人気管支喘息の維持治療における臨床用量として適切であることが示された。

(「5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験」の項参照)

③シムビコートの配合比、用法及び用量の設定

シムビコートの配合比は各単剤の臨床用量範囲を基に160/4.5 μ g (ブデソニド/ホルモテロール) と設定した。

シムビコートを用いた第Ⅲ相比較試験において160/4.5 μ g 1回1吸入1日2回の有効性、安全性が検証され、さらに長期投与試験において最大用量として1回4吸入1日2回までの有用性が確認されたことから、シムビコートの用法及び用量について160/4.5 μ gの1～4吸入を1日2回投与と設定した。

*1ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

*2ホルモテロール4.5、18 μ gは本邦未承認

※シムビコートのブデソニド/ホルモテロールの用量、ホルモテロールタービューヘイラーのホルモテロールの用量はdelivered dose (吸入器から放出される薬物量) として、パルミコートタービューヘイラーのブデソニドの用量はmetered dose (吸入器内で量り取られる薬物量) として記載している。

(「5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

2)〈気管支喘息〉維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合

日本人を含む気管支喘息患者を対象に本治療法の有効性及び安全性を検討した臨床試験、並びにシムビコートの発作治療薬としての有効性及び安全性を検討した臨床試験の結果から、本治療法においては、維持治療として通常シムビコート 160/4.5 μ g 1 吸入を 1 日 2 回投与し、発作治療として症状に応じ追加吸入を行うことが適切と判断した。また海外臨床試験の結果から、より高い用量の吸入ステロイドによる維持治療が必要とされる患者では、維持治療として 160/4.5 μ g 2 吸入を 1 日 2 回投与することも可能と判断した。

本邦及び海外における維持治療としての最高承認用量は 1 日 8 吸入であることから、これに準じ、本治療法においても 1 日最高量を通常 1 日 8 吸入と設定することが適切と判断した。また短期間における高用量投与時の忍容性を検討した臨床試験では、日本人及び外国人の気管支喘息患者を対象に、1 日最高 12 吸入までの忍容性が確認されていることから、一時的に 1 日合計 12 吸入まで増量が可能とした。

1 度に可能なシムビコートの要時吸入の回数については、吸入ホルモテロール製剤* (Oxis®Turbuhaler®) の海外の添付文書の記載に準じ、最高 6 回までと記載した。

*ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

(「5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

3)〈慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解〉

①ホルモテロールの用量設定

日本人を対象とした3つのホルモテロール単剤の臨床試験より、ホルモテロール単剤の日本人COPD患者における臨床用量は9 μ g 1日2回投与が妥当と考えられた。

(「5.臨床成績 (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験」の項参照)

②シムビコートの用法及び用量の設定

日本人COPD患者を対象にシムビコートタービューヘイラーのCOPDの維持治療における有効性及び安全性を検討した臨床試験として、第Ⅲ相比較試験と長期投与試験が実施されている。これらの試験では、上述したホルモテロール単剤の臨床試験成績と先行して実施されたシムビコートタービューヘイラーの海外臨床試験成績などに基づいて、シムビコートの用法及び用量を160/4.5 μ g 2吸入1日2回 (ブデソニド/ホルモテロールとして320/9 μ g 1日2回投与) と設定した。

第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の結果から、COPD治療における本剤の用法及び用量は、2吸入1日2回投与 (ブデソニド/ホルモテロールとして320/9 μ g 1日2回投与) とすることが適切と判断した。

(「5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息〉

- 7.1 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- 7.2 β 刺激剤の薬理学的作用による症状(動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等)の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

〔本剤を維持療法として使用する場合〕

- 7.3 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の 1 日最高量(1 回 4 吸入 1 日 2 回(1,280/36 μ g/日))の使用経験は少ないため、最高用量(1 回 4 吸入 1 日 2 回)の投与は慎重に行うこと。

〔本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合〕

- 7.4 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。
- 7.5 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大 6 吸入までとすること。
- 7.6 維持療法として 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと(1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない)。
- 7.7 喘息患者を対象とした国際共同臨床試験(日本人患者を含む)において、本剤の通常 1 日最高量である合計 8 吸入超の使用経験、及び発作発現時に 1 回 6 吸入した使用経験は少ないため、1 日最高量の投与は慎重に行うこと。

〈解説〉

- 7.1 本剤の配合成分であるブデソニドは吸入ステロイド剤であり、必要量以上の吸入ステロイド剤を漫然と使用した場合、副腎皮質系機能抑制等の副作用発現をまねくおそれがあるので、症状の緩解がみられた場合は、適切な医学的判断に基づいて、治療上必要最小限の用量にまで減量すること。また、必要に応じて吸入ステロイド剤単剤への切り替えも考慮すること。
- なお、「喘息予防・管理ガイドライン2018」¹⁾において、喘息の長期管理における重症度に対応した段階的薬物療法のステップダウンについて、以下の記載がある。

ステップダウン:

喘息のコントロール良好状態が 3~6 ヶ月間持続されたら、治療のステップダウンを試みる。

最小限の薬剤でコントロール良好な状態を維持することを目標に、一般的には 1~3 ヶ月を目安にコントロール状態の評価と治療の調節を繰り返す。

- 7.2 患者の喘息症状の緩解がみられず本剤の用量を増量した場合に、本剤の配合成分であるホルモテロールフルマル酸塩水和物による β 受容体刺激作用により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛、筋痙攣等の症状が発現する可能性がある。このような症状の発現のために治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。
- 7.3 承認時までに実施された喘息患者を対象とした国内臨床試験において、本剤を維持療法として定期吸入する場合の 1 日最高量である 1 回 4 吸入 1 日 2 回(合計 8 吸入:ブデソニドとして 1280 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として 36 μ g)を使用した患者での有効性及び安全性が評価された。しかし、本用量における本剤の使用経験は限られていることから、患者に本剤の 1 日最高量を投与する場合は、患者の状態を十分観察しながら、慎重に投与すること。

- 7.4 持続型喘息患者に対して長期管理薬として使用することに追加して発作発現時に発作治療薬として頓用吸入するステロイド剤と長時間作動型吸入 β_2 刺激剤との配合剤であるため、本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤を頓用吸入のみに使用しないこと。
- 7.5 ホルモテロールフマル酸塩水和物を連続投与した海外臨床試験に基づいて設定した。健康被験者あるいは気管支喘息患者を対象としたクロスオーバー試験²⁾において、吸入ホルモテロールを1回27 μ gまで投与した時の忍容性が確認された。ホルモテロールを1回あたり6吸入を超えて投与した時の安全性は確認されていないので、本剤の1回あたりの投与回数は、維持療法と頓用吸入の合計で最大6吸入までとすること。
- 7.6 本治療法においても1日最高量は通常1日8吸入であり、維持療法として1回2吸入1日2回を超える用量を投与している時に頓用吸入を行うと日常的に1日8吸入を超える可能性があること、及び、維持療法として1回2吸入1日2回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がないことから、維持療法として1回2吸入1日2回を超える患者には本投与方法は勧められない。維持療法として1回2吸入1日2回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと。
- 7.7 承認時までには実施された喘息患者を対象とした国際共同臨床試験(日本人を含む)において、本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する場合の1日最高量である合計12吸入/日(ブデソニドとして1920 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g)を使用した患者での有効性及び安全性が評価された。しかし、本用量における本剤の使用経験は限られていることから、患者に本剤の1日最高量を投与する場合は、患者の状態を十分観察しながら、慎重に投与すること。

【参考情報】

ブデソニドに関するパルミコートタービュヘイラーとシムビコートタービュヘイラーの用量表示の違いについて

パルミコートタービュヘイラーのブデソニド用量は、容器（タービュヘイラー）内で量り取られる薬剂量（metered dose）として記載している。一方、シムビコートタービュヘイラーのブデソニド用量は、タービュヘイラーから放出される薬剂量（delivered dose）として記載している。シムビコート投与によるブデソニド160 μ g（delivered dose）の臨床的な有効性及び安全性は、パルミコート投与によるブデソニド200 μ g（metered dose）に相当することが確認されている³⁾⁴⁾⁵⁾。

以下に両薬剤のブデソニド用量の対応表を示した。パルミコートタービュヘイラーからシムビコートタービュヘイラーに、あるいはシムビコートタービュヘイラーからパルミコートタービュヘイラーに投与を変更する際の参考にすること。

なお、シムビコートに使用されているタービュヘイラーは、パルミコートのタービュヘイラーを改良したものである。マウスピースの形状や薬剤の残量を示す文字盤等がパルミコートのタービュヘイラーから改善されているが、基本的な機能や構造はパルミコートのタービュヘイラーと同じである。

シムビコートタービュヘイラーとパルミコートタービュヘイラーのブデソニドに関する用量対応表

| | ブデソニドの用量 | |
|-------|---|---|
| | シムビコートタービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose) | パルミコート 200 μ g タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose) |
| 1 回吸入 | 160 μ g | 200 μ g |
| 2 回吸入 | 320 μ g | 400 μ g |
| 4 回吸入 | 640 μ g | 800 μ g |
| 8 回吸入 | 1280 μ g | 1600 μ g |

シムビコートタービュヘイラーとパルミコートタービュヘイラーのブデソニド用量がそれぞれ異なる方法で表記されることとなった経緯

1995年、ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia) へのドライパウダー吸入剤の収載に際して、吸入剤の薬物量を「delivered dose」で規格することに統一された。それに伴い、1996年以降に開発を開始したシムビコートタービュヘイラーについては、製品規格及び表示投与量に「delivered dose」を用いた。そのため、本邦においても、本剤の製品規格及び表示投与量として「delivered dose」を採用した。

一方、パルミコートタービュヘイラーは1995年以前に開発が開始されたため、ヨーロッパにおいて、製品規格に「metered dose」を設定し、表示投与量にも「metered dose」が用いられている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈気管支喘息〉

1) 本剤を維持療法として使用する場合

評価資料

| 試験の種類 | 試験番号 実施国 | 試験の主要目的 | 対象 | 試験デザイン 及び対照の種類 | 投与期間 |
|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------|----------------------------------|--------------|
| シムビコート臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅰ相 ⁶⁾ | SD-039-0740 日本 | 安全性の検討 | 日本人 健康成人 42 例 | 単盲検、無作為化、 プラセボ対照 | 単回投与 |
| 第Ⅰ相 ⁶⁾ | SD-039-0741 日本 | 安全性の検討 | 日本人 健康成人 50 例 | 単盲検、無作為化、 プラセボ対照、 並行群間 | 7 日 |
| 第Ⅰ相 ⁷⁾ | SD-039-0259 スウェーデン | 定常状態における 薬物動態の検討 | 外国人 健康成人 14 例 | オープン、無作為化、 実薬対照、 クロスオーバー | 7 日×3 期 |
| 第Ⅰ相 ⁸⁾ | SD-039-0675 スウェーデン | 血漿コルチゾール 抑制作用が単剤 併用投与時と同 等かについて検 討 | 外国人 健康成人 45 例 | オープン、無作為化、 実薬対照、 クロスオーバー | 1 日×3 期 |
| 第Ⅲ相 ⁹⁾¹⁰⁾ | D5890C00010 日本 | 有効性の検討 | 日本人成人 気管支喘息患者 346 例 | 二重盲検、無作為化、 実薬対照、並行群間 | 8 週 |
| 第Ⅲ相 ¹¹⁾¹²⁾ | D5890C00009 日本 | 安全性の検討 | 日本人成人 気管支喘息患者 138 例 | オープン、対照なし | 52 週 |
| ホルモテロール*2 臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅰ相 ¹³⁾ | 37-3032 日本 | 安全性の検討 | 日本人 健康成人 9 例 | オープン、 プラセボ対照、 用量漸増法 | 単回投与 |
| 第Ⅰ相 ¹⁴⁾ | 37-3033 日本 | 安全性の検討 | 日本人 健康成人 24 例 | 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 並行群間 | 7 日 |
| 第Ⅱ相 ¹⁵⁾ | 37-0018 日本 | 気管支拡張作用 の検討 | 日本人成人 気管支喘息患者 28 例 | 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 クロスオーバー | 単回投与 ×4 期 |
| 第Ⅱ相 ¹⁶⁾ | SD-037-0745 日本 | 有効性の検討 | 日本人成人 気管支喘息患者 282 例 | 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 並行群間 | 4 週 |

参考資料

| 試験の相 種類 | 試験番号 実施国 | 試験の主要目的 | 対象 | 試験デザイン 及び対照の種類 | 投与期間 |
|------------|---|--------------------------------------|---|---|-----------|
| シムビコート臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅰ相 | SD-039-0722 スウェーデン | ブデソニドとホルモテロールでの薬物相互作用の有無を薬物動態の観点から検討 | 外国人 健康成人 28 例 | オープン、無作為化、クロスオーバー、実薬対照 | 単回投与 |
| 第Ⅰ相 | SD-039-0367 スウェーデン | 高用量投与時の急性忍容性の検討 | 外国人成人 気管支喘息患者 14 例 | 維持治療： オープン、対照薬なし 忍容性試験： 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 クロスオーバー | 28-56 日 |
| 第Ⅲ相 | SD-039-0618 ドイツ、ギリシャ、イスラエル、オランダ、ポルトガル、南アフリカ | フルチカゾンと比較した有効性の比較 | 外国人成人 気管支喘息患者 344 例 | 二重盲検、無作為化、 並行群間、実薬対照、 ダブルダミー | 12 週 |
| 第Ⅲ相 | SD-039-0349 フィンランド、ドイツ、アイルランド、ノルウェー、スペイン、スウェーデン | ブデソニド及びブデソニド+ホルモテロール併用と比較した有効性の検討 | 外国人成人 気管支喘息患者 362 例 | 二重盲検、無作為化、 並行群間、実薬対照、 ダブルダミー | 12 週 |
| 第Ⅲ相 | SD-039-0664/ 0664B デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン (SD-0664B はスウェーデンのみ) | 別個の吸入器によるブデソニド+ホルモテロールの併用と比較した安全性の検討 | 外国人成人 気管支喘息患者 試験 0664:586 例 試験0664B:321例 | オープン、無作為化、 並行群間、実薬対照 | 26 週/52 週 |
| 第Ⅲ相 | SD-039-0686 デンマーク、フィンランド、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン | 標準的定期治療又は用量を調節する用法の有効性を Seretide と比較 | 外国人*1 気管支喘息患者 658 例 | 二重盲検/オープン、 無作為化、並行群間、 実薬対照、 ダブルダミー | 7 ヶ月 |

参考資料 (続き)

| 試験の相 種類 | 試験番号 実施国 | 試験の主要目的 | 対象 | 試験デザイン 及び対照の種類 | 投与期間 |
|----------------|---|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|------|
| ブデソニド臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅲ相 | SD-004-0210 チェコ、フランス、イスラエル、ポーランド、ハンガリー、南アフリカ | 吸入デバイス間での有効性の比較 | 外国人成人 気管支喘息患者 589 例 | 二重盲検、無作為化、 並行群間、 ダブルダミー | 12 週 |
| ホルモテロール*2 臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅰ相 | SD-037-0602 スウェーデン | 吸入デバイス間での肺沈着の比較 | 外国人 健康成人 15 例 | オープン、無作為化 クロスオーバー、 実薬対照 | 単回投与 |
| 第Ⅰ相 | SD-037-0255 スウェーデン | mass balance 及び 代謝の検討 | 外国人 健康成人 6 例 | オープン、対照なし | 単回投与 |
| 第Ⅱ相 | 37-3002 オランダ | 有効性の検討 | 外国人成人 気管支喘息患者 222 例 | 二重盲検、無作為化、 並行群間、 プラセボ対照、 | 4 週 |
| 第Ⅱ相 | 37-3005 ベルギー、ノルウェー | 用量反応曲線の 検討 | 外国人成人 気管支喘息患者 31 例 | 二重盲検、無作為化、 クロスオーバー、 プラセボ対照 | 単回投与 |

*1 12歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合

評価資料

| 試験の種類 | 試験番号 実施国 | 試験の 主要目的 | 対象 | 試験デザイン 及び対照の種類 | 投与期間 |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------|--|--------------------------------|-----------------------------|
| シムビコート臨床試験 (本治療法を検討した試験) | | | | | |
| 第Ⅲ相 ¹⁷⁾¹⁸⁾ | D589LC00001 日本並びにアジア、米国及び欧州の12カ国 | 有効性の検討 | 日本人及び外国人成人 気管支喘息患者 2091例 (日本人400例) | 無作為化、二重盲検、 並行群間、実薬対照 | 52週 |
| 第Ⅲ相 ¹⁹⁾ | SD-039-0734 南アフリカ他合計20カ国 | 有効性の検討 | 外国人成人及び思春期* ¹ 気管支喘息患者 3394例 | 二重盲検、並行群間、 実薬対照 | 12ヵ月 |
| 第Ⅲ相 ²⁰⁾ | SD-039-0735 ポーランド他合計16カ国 | 有効性の検討 | 外国人成人及び思春期* ¹ 気管支喘息患者 3335例 | 二重盲検、並行群間、 実薬対照 | 6ヵ月 |
| 第Ⅲ相 ²¹⁾ | D5890C00002 フランス他合計17カ国 | 有効性の検討 | 外国人成人及び思春期* ¹ 気管支喘息患者 2309例 | 二重盲検、並行群間、 実薬対照 | 26週 |
| 第Ⅲ相 ²²⁾ | SD-039-0691 ドイツ他合計16カ国 | 有効性の検討 | 外国人成人及び思春期* ¹ 気管支喘息患者 2143例 | オープン、並行群間、 実薬対照 | 12ヵ月 |
| シムビコート臨床試験 (高用量忍容性試験) | | | | | |
| 第Ⅲ相 ²³⁾ | D589LC00003 日本 | 安全性の検討 | 日本人成人 気管支喘息患者 25例 | 二重盲検、 クロスオーバー、 実薬対照 | 3日 |
| 臨床薬理 ²⁴⁾ | SD-039-0367 スウェーデン | 安全性の検討 | 外国人成人 気管支喘息患者 14例 | 二重盲検、 クロスオーバー、 実薬/プラセボ対照 | 1日 |
| シムビコート臨床試験 (海外急性気管支収縮試験) | | | | | |
| 第Ⅲ相 ²⁵⁾ | SD-039-0702 アジアの合計5カ国 | 有効性の検討 | 外国人成人及び思春期* ¹ 気管支喘息患者 104例 | 二重盲検、並行群間、 実薬対照 | 5分間隔で 2回及び 3時間の 評価 |
| 第Ⅲ相 ²⁶⁾ | SD-039-0693 アルゼンチン、南アフリカ、メキシコ | 有効性の検討 | 外国人成人及び思春期* ¹ 気管支喘息患者 115例 | 二重盲検、並行群間、 実薬対照 | 5分間隔で 2回及び 3時間の 評価 |

評価資料 (続き)

| 試験の種類 | 試験番号 実施国 | 試験の 主要目的 | 対象 | 試験デザイン 及び対照の種類 | 投与期間 |
|---------------------------------------|-------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|------|
| テルブタリン*2 臨床試験 (気管支喘息患者における有効性を検討した試験) | | | | | |
| 第Ⅲ相 ²⁷⁾ | D589LC00002 日本 | 有効性の検討 | 日本人成人 気管支喘息患者 24例 | 単盲検、 クロスオーバー、 実薬対照 | 単回投与 |

*1 12歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービューヘイラー) は本邦未承認

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

評価資料

| 試験の種類 | 試験番号 実施国 | 試験の主要目的 | 対象 | 試験デザイン 及び対照の種類 | 投与期間 |
|-----------------------|----------------------|------------------|---|---|-------|
| ホルモテロール臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅱ相 ²⁸⁾ | D5892C00001 日本 | 有効性の検討 | 日本人 COPD 患者 36 例 | 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 4 期クロスオーバー | 1 週 |
| 第Ⅲ相 ²⁹⁾³⁰⁾ | D5122C00001 日本/海外 | 有効性の検討 | 日本人を含む COPD 患者 613 例(日本人 324 例) | 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 並行群間 | 12 週 |
| 第Ⅲ相 ³¹⁾³²⁾ | D5122C00002 日本 | 長期投与時の 安全性の検討 | 日本人 COPD 患者 251 例 | 非盲検、無作為化、 実薬対照、並行群間 | 52 週 |
| シムビコート臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅲ相 ³³⁾³⁴⁾ | D589DC00007 日本/海外 | 有効性の検討 | 日本人を含む COPD 患者 1293 例(日本人 312 例) | 二重盲検、 無作為化、 実薬対照、並行群間 | 12 週 |
| 第Ⅲ相 ³⁵⁾ | D589DC00008 日本 | 長期投与時の 安全性の検討 | 日本人 COPD 患者 260 例 | 非盲検、無作為化、 実薬対照、並行群間 | 52 週 |
| シムビコート海外臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅲ相 ³⁶⁾³⁷⁾ | SD-039-0670 海外 | 有効性の検討 | COPD 患者 1022 例 | 二重盲検、 無作為化、 実薬/プラセボ対照、 並行群間 | 12 ヶ月 |
| 第Ⅲ相 ³⁸⁾³⁹⁾ | SD-039-0629 海外 | 有効性の検討 | COPD 患者 812 例 | 二重盲検、 無作為化、 実薬/プラセボ対照、 並行群間 | 12 ヶ月 |
| シムビコート pMDI*1 海外臨床試験 | | | | | |
| 第Ⅲ相 ⁴⁰⁾ | D5899C00001 海外 | 有効性の検討 | COPD 患者 1964 例 | 二重盲検、 無作為化、 実薬/プラセボ対照、 並行群間 | 12 ヶ月 |
| 第Ⅲ相 ⁴¹⁾ | D5899C00002 海外 | 有効性の検討 | COPD 患者 1704 例 | 二重盲検、 無作為化、 実薬/プラセボ対照、 並行群間 | 6 ヶ月 |

評価資料 (続き)

| 試験の種類 | 試験番号 実施国 | 試験の主要目的 | 対象 | 試験デザイン 及び対照の種類 | 投与期間 |
|---|-----------------------|---------------------------|------------------|---|-----------------|
| シムビコート海外市販後臨床試験 | | | | | |
| 第IV相 ⁴²⁾ | D5892C00014 海外 | 有効性の検討 | COPD 患者 111 例 | 二重盲検、 無作為化、 実薬/プラセボ対照、 3期クロスオーバー | 1 週 |
| 第IV相 ⁴³⁾⁴⁴⁾ | D5892C00015 海外 | 有効性の検討 | COPD 患者 660 例 | 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 並行群間 | 12 週 |
| 第IV相 ⁴⁵⁾ | D5892C00016 海外 | 有効性の検討 | COPD 患者 442 例 | 二重盲検、 無作為化、 実薬対照、 2期クロスオーバー | 1 週 |
| シムビコート相対的バイオアベイラビリティ試験 (320/9 μ g 製剤 ^{*2} と 160/4.5 μ g 製剤の比較) | | | | | |
| 第 I 相 ⁴⁶⁾ | D5890C00012 スウェーデン | 生物学的同等性 の検討 | 外国人健康成人 46 例 | 非盲検、無作為化、 2期クロスオーバー | 単回 投与 ×2回 |
| 第 I 相 ⁴⁷⁾ | SD-039-0730 スウェーデン | 相対的バイオア ベイラビリティの 検討 | 外国人健康成人 28 例 | 非盲検、無作為化、 2期クロスオーバー | 単回 投与 ×3回 |

*1 シムビコートpMDI製剤は本邦未承認

*2 シムビコート320/9 μ g製剤は本邦未承認

[用語解説]

*pMDI 加圧式定量噴霧吸入器 (pressurized metered dose inhaler) の略。

(2) 臨床薬理試験

1) 第 I 相単回投与試験⁶⁾

日本人健康成人42例を対象に本剤2吸入 (ブデソニド:320 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:9 μ g)、4吸入 (ブデソニド:640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:18 μ g) 及びプラセボを単回吸入投与したときのブデソニド及びホルモテロールの忍容性を検討した。

有害事象の発現例数と発現件数はともに少なく、有害事象発現件数とブデソニド又はホルモテロールの用量との関連は特にみられなかった。重篤な有害事象、他の重要な有害事象、並びに有害事象による治験中止は認められなかった。臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図の評価で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2) 第 I 相反復投与試験⁶⁾

日本人健康成人50例を対象に本剤2吸入 (ブデソニド:320 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:9 μ g)、4吸入 (ブデソニド:640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:18 μ g) 及びプラセボを1日2回7日間反復投与したときのブデソニド及びホルモテロールの忍容性を検討した。

重篤な有害事象は報告されなかった。投与量に依存して有害事象の発現が増加することはなかった。身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の評価で臨床的に重要な異常はみられなかった。

(3) 用量反応探索試験

〈気管支喘息〉

1) ホルモテロール: 第 II 相単回投与試験¹⁵⁾

日本人成人気管支喘息患者28例を対象として、単施設無作為化二重盲検クロスオーバー試験により、ホルモテロールフマル酸塩水和物*4.5 μ g、9 μ g及び18 μ gをタービュヘイラーを用いて単回吸入投与した際の気管支拡張効果と安全性についてプラセボを対照として評価した。ホルモテロールタービュヘイラーの単回吸入投与は、4.5～18 μ gの範囲で用量依存的に気管支拡張効果を示し、効果発現は迅速で、その効果には持続性が認められた。

*ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| 試験デザイン | 単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4期クロスオーバー試験 |
| 治験対象 | 日本人気管支喘息患者 28 例 |
| 主要選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> - 16 歳以上の男女外来患者 - %FEV₁ (FEV₁ の予測値に対する割合) が 35%以上、かつ FEV₁ が 1L 以上の患者 - FEV₁ がサルブタモール 200μg の吸入 15 分後に 15%以上改善する患者 |
| 主要除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> - 悪性腫瘍の既往又は重篤な合併症を有する患者 - 過去 1 ヶ月以内に喘息治療を変更又は過去 2 ヶ月以内に喘息悪化のため入院した患者 - 重篤な薬物又は食物アレルギーを有する患者 - 臨床的問題となる臨床検査値異常が認められる患者 - 妊娠を予定している患者、あるいは妊婦又は授乳婦 - ホルモテロールとの相互作用が考えられる薬剤や呼吸器用剤を使用する必要のある患者 |
| 方法 | <p>各投薬期に以下の用量をタービュヘイラーを用いて単回吸入した (各投薬期の間の休薬期間は 48 時間以上)。</p> <ul style="list-style-type: none"> - プラセボ - ホルモテロール 4.5μg - ホルモテロール 9μg - ホルモテロール 18μg |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|--|-------------------|--|-------------------|---------------|------|----|-----------|---|---|-------|----|------------|------------------|----------|-----|----|------------|------------------|----------|------|----|------------|------------------|----------|
| 主要評価項目 | 投与後 12 時間までの FEV ₁ の時間曲線下面積 (AUC _{0-12 hr}) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | <p><u>有効性</u> FEV₁ の投与前値からの最大変化量及び最大変化率、FEV₁ がピークに達する時間、効果発現時間 (FEV₁ が投与前値に比べ 15%改善するために要する時間)、効果持続時間 (FEV₁ が投与前値に比べ 15%以上改善している時間)、改善率 (呼吸機能検査値及び喘息症状を統合した全般改善度が「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合)</p> <p><u>安全性</u> 有害事象等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p><u>有効性</u> 各用量投与時における FEV₁ の AUC_{0-12 hr} の平均値を表 1 に示した。これらの値をプラセボ投与時と比較した結果、すべての用量において、プラセボ投与時と比べて有意に大きく (p<0.0001)、用量依存的に増加した。</p> <p>表 1. FEV₁ の AUC_{0-12 hr} 及び共分散分析の結果</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与薬剤</th> <th>症例数</th> <th>FEV₁ の AUC_{0-12 hr} (mL・min) *</th> <th>プラセボとの比 (95%信頼区間)</th> <th>共分散分析 vs プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>26</td> <td>932776.44</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>4.5µg</td> <td>27</td> <td>1096152.93</td> <td>1.18 (1.11~1.25)</td> <td>p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>9µg</td> <td>27</td> <td>1166982.54</td> <td>1.25 (1.18~1.33)</td> <td>p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>18µg</td> <td>27</td> <td>1195751.99</td> <td>1.28 (1.21~1.36)</td> <td>p<0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*調整済み幾何平均値</p> <p>本剤投与 15 分後に投与前値と比較して FEV₁ が 15%以上改善した症例の割合は、4.5µg で 39.3%、9µg で 53.6%、18µg で 57.1%であり、いずれもプラセボ投与時 (3.6%) に比較して高かった。投与 12 時間後の FEV₁ は、本剤のいずれの用量でもプラセボと比較し有意に大きく (4.5µg では p=0.0366、他の用量では p<0.0001)、気管支拡張効果が 12 時間持続することが示された。</p> <p><u>安全性</u> 本剤投与時に、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は、のべ 84 例中 15 例に 20 件発現したが、重篤な事象は無かった。</p> | 投与薬剤 | 症例数 | FEV ₁ の AUC _{0-12 hr} (mL・min) * | プラセボとの比 (95%信頼区間) | 共分散分析 vs プラセボ | プラセボ | 26 | 932776.44 | — | — | 4.5µg | 27 | 1096152.93 | 1.18 (1.11~1.25) | p<0.0001 | 9µg | 27 | 1166982.54 | 1.25 (1.18~1.33) | p<0.0001 | 18µg | 27 | 1195751.99 | 1.28 (1.21~1.36) | p<0.0001 |
| 投与薬剤 | 症例数 | FEV ₁ の AUC _{0-12 hr} (mL・min) * | プラセボとの比 (95%信頼区間) | 共分散分析 vs プラセボ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 26 | 932776.44 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.5µg | 27 | 1096152.93 | 1.18 (1.11~1.25) | p<0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9µg | 27 | 1166982.54 | 1.25 (1.18~1.33) | p<0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18µg | 27 | 1195751.99 | 1.28 (1.21~1.36) | p<0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【参考】

ブデソニド：パルミコートタービューハイラー承認時の用量反応試験

① 軽症から中等症の喘息患者⁴⁸⁾

軽症から中等症の喘息患者267例を対象に二重盲検法によって、本剤1日量200、400及び800µg 1日2回6週間投与における有効性、安全性及び有用性をプラセボとの比較により検討した。本試験の主要評価項目である朝のPEF値の変化量は、プラセボ群16.2L/分、本剤200µg群43.8L/分、400µg群53.4L/分及び800µg群70.1L/分と用量相関性がみられ、本剤400µg群及び800µg群はプラセボ群に比し有意な増加がみられた (p=0.0057及びp=0.0004)。本剤200µg群はプラセボ群に比し投与1、2、4及び6週後では有意な増加がみられたが (p=0.0367、p=0.0176、p=0.0383及びp=0.0415)、3及び5週後で有意な変化はなかった。更に、全般改善度や有用度においても用量相関性がみられた。

副作用発現率はプラセボ群12.3% (8/65例)、本剤200µg群8.1% (5/62例)、400µg群7.6% (5/66例) 及び800µg群7.8% (5/64例)であった。

② 中等症から重症のステロイド依存性喘息患者⁴⁹⁾

中等症から重症のステロイド依存性喘息患者113例を対象に二重盲検法によって、本剤1日量800及び1600 μ g 1日2回6ヵ月投与における有効性、安全性及び有用性をプラセボとの比較により検討した。本試験の主要評価項目である経口ステロイド薬の減量率は、プラセボ群8.5%、本剤800 μ g群35.4%及び1600 μ g群59.8%と用量相関性がみられ、本剤投与群はいずれもプラセボ群に比し有意に高かった($p=0.0009$ 及び $p<0.0001$)。本剤投与群は、経口ステロイド薬の減量にもかかわらず肺機能の改善がみられた。中等度改善以上の改善率は、プラセボ群16.7% (5/30例)、本剤800 μ g群64.7% (22/34例) 及び1600 μ g群53.3% (16/30例)であった。有用以上の有用度はプラセボ群16.7% (5/30例)、本剤800 μ g群64.7% (22/34例) 及び1600 μ g群51.6% (16/31例)であった。また、本剤投与群では血漿コルチゾール値の改善がみられた。

副作用発現率はプラセボ群5.3% (2/38例)、本剤800 μ g群2.7% (1/37例) 及び1600 μ g群2.7% (1/37例)であった。

2) 配合剤における該当資料なし。

注：本剤の承認されている気管支喘息の用法及び用量

「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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 μ g)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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 μ g)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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g)まで増量可能である。」

※シムビコート投与によるブデソニド160 μ g (delivered dose) の臨床的な有効性及び安全性は、パルミコート投与によるブデソニド200 μ g (metered dose) に相当する。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

1) ホルモテロール: 第Ⅱ相反復投与試験²⁸⁾

日本人慢性閉塞性肺疾患患者36例を、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により、ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 μ g*、9 μ g及び18 μ g*をタービュヘイラーを用いて1日2回7日間反復投与した時の気管支拡張効果と安全性についてプラセボを対照として評価した。

FEV₁ (最終投与60分後) は、全ての用量でプラセボに比して有意に高い値を示し (p<0.001)、肺機能に関する他の評価項目 (朝及び夕のPEF値等) においても、全ての用量でプラセボに比して有意な改善が認められた。

*ホルモテロールの吸入剤 (ホルモテロールタービュヘイラー) 4.5 μ g及び18 μ g製剤は本邦未承認

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4期クロスオーバー試験 |
| 治験対象 | 日本人慢性閉塞性肺疾患患者 36 例 (割付け例数) |
| 主要選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> - 40歳以上の男性又は女性 - 気管支拡張薬投与前 FEV₁が予測正常値の40~70%の中等症~重症慢性閉塞性肺疾患患者 - 気管支拡張薬投与前 FEV₁/FVCが70%未満の患者 - 10 pack-years*以上の現喫煙者又は喫煙経験者 <p>* pack-year =1日の喫煙箱数×喫煙年数 1日の喫煙箱数=1日のタバコ数/20本 (1箱入数)</p> |
| 主要除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> - 気管支喘息又はアレルギー性鼻炎を有する患者 - COPD以外に臨床的に重篤な呼吸器疾患を有する患者 - 重篤又は不安定な虚血性心疾患、その他関連のある心血管疾患を有する患者 - 患者を危険にさらす、あるいは試験結果又は試験参加に影響を及ぼすその他の重篤な疾患を有する患者 - 観察期間中若しくは試験登録30日以内に薬剤介入を必要とするCOPDの増悪 - 試験登録30日以内のステロイドの使用、β遮断剤の使用、酸素療法の定期使用 |
| 方法 | <p>1週間の観察期間の後、患者を以下のいずれかの治療に割り付け、タービュヘイラーを用いて1週間吸入投与した。(各投薬期の間の休薬期間は1週間)</p> <ul style="list-style-type: none"> - プラセボ 1日2回投与 - ホルモテロール 4.5μg 1日2回投与 - ホルモテロール 9μg 1日2回投与 - ホルモテロール 18μg 1日2回投与 |
| 主要評価項目 | 投与開始7日後のFEV ₁ (投与60分後) |
| 副次的評価項目 | 朝及び夕のPEF、投与60分後の努力性肺活量 (以下 FVC) 及び最大吸気量 (以下 IC)、並びにSABA (サルブタモール) 使用回数とした。 |
| 結果 | <p><u>有効性</u> 主要評価項目である1週間投与の最終日の投与の1時間後のFEV₁が、いずれの実薬群もプラセボ群に比べて有意に高かった (いずれの用量群も p<0.001)。調整後の幾何平均は、ホルモテロールの4.5μg群で1.510L、9μg群で1.491L、18μg群で1.520L、プラセボ群で1.342Lであった。また、いずれの用量群も、副次的評価項目であるFVC、IC、朝及び夕のPEFにおいてプラセボ群に比べて有意に増加した (FVC:いずれの用量群も p<0.001、IC:4.5μg群 p=0.017、9μg群 p=0.005、18μg群 p<0.001、朝のPEF:いずれの用量群も p<0.001、夕のPEF:いずれの用量群も p<0.001)。ICと朝及び夕のPEFについては、高用量群で改善が高い傾向にあった (IC:18μg群 vs 4.5μg群: p<0.05、朝のPEF:18μg群 vs 4.5μg群: p<0.05 及び vs 9μg群: p<0.01、夕のPEF:18μg群 vs 4.5μg群: p=0.01 及び vs 9μg群: p<0.05)。SABAの使用回数はプラセボ群と比較し、4.5μg群及び9μg群で有意に減少した (それぞれ p=0.007、p=0.031)。</p> <p><u>安全性</u> 18μg 1日2回までの用量の1週間のホルモテロールによる治療において報告された有害事象は軽度で、重篤な有害事象はなかった。報告された有害事象に関して用量依存性は認められなかった。</p> |

2) 配合剤における該当資料なし。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(i) 無作為化並行用量反応試験

〈気管支喘息〉

① ホルモテロール:後期第Ⅱ相試験¹⁶⁾

日本人成人気管支喘息患者282例を対象として、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により、タービュヘイラーを用いてホルモテロールフマル酸塩水和物*1 4.5 μ g、9 μ g、18 μ gを1日2回4週間吸入投与した時の有効性及び安全性について評価した。朝・夜のPEF値などの呼吸機能や喘息症状に関する評価項目では、プラセボと比べ、4.5 μ g 1日2回投与から効果がみられ、また、18 μ g 1日2回投与まで増量する意義が示された。

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 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 |
| 試験対象 | 日本人気管支喘息患者 282 例 |
| 主要選択基準 | <ul style="list-style-type: none">- 20歳以上の男女外来患者- FEV₁が予測値の40~80%の患者- 吸入ステロイド剤(観察期間の30日以上前より固定用量)による治療を受けている患者- FEV₁がサルブタモール 200μgの吸入15分後に15%以上かつ200mL以上改善する患者 |
| 主要除外基準 | <ul style="list-style-type: none">- 観察期間の4週間前以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染症に罹患した患者- 点眼剤も含めβ遮断薬を使用中の患者- 観察期間の30日前以内に全身性ステロイド薬を使用した患者- 臨床的に重大な合併症を有する患者- 観察期間の30日前以内に喘息治療のために入院した患者- ホルモテロールや乳糖吸入に対して過敏症を有する患者- 喫煙患者- 妊娠を予定しているあるいは妊娠している患者- 観察期間2ヵ月前以内に他の臨床試験に参加した患者- 本試験に組み入れ又は無作為割付けされたことがある患者 |
| 方法 | 2週間の観察期間の後、患者を以下のいずれかの治療に割り付け、タービュヘイラーを用いて4週間吸入投与した。 <ul style="list-style-type: none">- プラセボ 1日2回投与- ホルモテロール*1 4.5μg *2 1日2回投与- ホルモテロール 9μg 1日2回投与- ホルモテロール 18μg *2 1日2回投与 |
| 主要評価項目 | 投与前値からの朝のピークフロー値 (mPEF) の変化量 |
| 副次的評価項目 | <u>有効性</u> 夜のピークフロー値 (ePEF)、FEV ₁ 、喘息症状スコア、短時間作動型 β_2 刺激剤の使用回数、夜間覚醒回数、無症状日数及び喘息コントロール日数の変化量 <u>安全性</u> 有害事象等 |

| 項目 | 内容 |
|------|---|
| 解析方法 | <p>主要評価項目は投与前値からの朝の PEF 値の変化量とした。投与開始直前の 10 日間の平均値を投与前値、全投与期間の平均値を投与後値として、投与前値、投与後値及び投与前後での変化量について投与群毎に記述統計量を算出した。ホルモテロールタービュヘイラーの各用量とプラセボとの比較には、治療を固定効果、投与前値を共変量とする共分散分析モデルを用いた。有意水準は両側 5% とし、検定の多重性は「閉手順」を用いて調整した。</p> <p>副次的有効性評価項目についても、朝の PEF 値と同様の解析を実施した。来院時に測定する FEV₁ に関しては、各測定時の検査値および投与前値からの変化量について記述統計量を算出し、ホルモテロールタービュヘイラーの各用量とプラセボとの比較には朝の PEF 値と同様の解析を行った。朝の PEF 値について、ホルモテロールタービュヘイラーの各用量とプラセボとの差の値を 20L/min、共通標準偏差を 40L/min と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力 80%とした場合に、本剤とプラセボとの差を検出するには 1 群 64 例が必要と算出された。これに脱落例を考慮し、1 群 70 例、合計 280 例を目標症例数とした。</p> |
| 結果 | <p>有効性 ホルモテロール吸入投与開始後の mPEF は、いずれの用量群においても投与前値から 32.2～40.8L/min 増加し、プラセボ群に比較し統計学的な有意差が認められた (p<0.001)。ePEF も同様の改善がみられた (p<0.001)。すべてのホルモテロール投与群における FEV₁ はプラセボ群に比較し有意に増加した (p<0.05)。また、ホルモテロール 18μg 投与群では、喘息症状スコアの減少、発作治療薬使用頻度の減少、無症状日数の増加、並びに喘息コントロール日数 (喘息症状をコントロールできた日数) の増加がプラセボ群に比較し有意に改善した (p<0.05)。</p> <p>安全性 ホルモテロール 4.5μg 群に 29 例中 39 件 (41.4%)、ホルモテロール 9μg 群に 26 例中 39 件 (37.1%)、ホルモテロール 18μg 群に 26 例中 47 件 (37.7%)、並びにプラセボ群に 27 例中 34 件 (37.0%) の有害事象が発現した。担当医師の判断で治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) の発現は、ホルモテロール 4.5μg 群に 4 例中 5 件 (5.7%)、ホルモテロール 9μg 群に 4 例中 5 件 (5.7%)、ホルモテロール 18μg 群に 7 例中 11 件 (10.1%)、並びにプラセボ群に 3 例中 3 件 (4.1%) 認められた。比較的多く認められた副作用は振戦及び動悸で、用量依存的に増加する傾向が示唆された死亡、その他の重篤な有害事象、临床上重要な有害事象や臨床検査値異常変動は認められなかった。</p> |

*1 ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

*2 ホルモテロール 4.5μg 及び 18μg 製剤は本邦未承認

② 配合剤における該当資料なし。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

該当資料なし。

(ii) 比較試験

〈気管支喘息〉

① 本剤を維持療法として使用する場合

国内第Ⅲ相試験⁹⁾¹⁰⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | 気管支喘息患者 346 例 |
| 主要選択基準 | <ul style="list-style-type: none">- 16 歳以上の男女外来患者- FEV₁ が予測値の 50%以上- 試験組入れ 12 週間以上前から吸入ステロイドによる治療を受けており、かつ組入れ 30 日前より投与量が固定されている- 試験組入れ 8 週間以上前からテオフィリン徐放性製剤を服用しており(又は組入れ前 8 週間以内にテオフィリン血中濃度が 5~15µg/mL であることが確認されている)、かつテオフィリン徐放性製剤の用量が組入れ前 4 週間以内から固定(1 日量として 400mg)されている- FEV₁ がプロカテロール 20µg の吸入後に 12%以上改善する |
| 主要除外基準 | <ul style="list-style-type: none">- 観察期間の 4 週間前以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染症に罹患した患者- 点眼剤も含め β 遮断薬を使用中の患者- 観察期間の 4 週間前以内に全身性ステロイド薬を使用した患者- 臨床的に重大な合併症を有する患者- 喫煙及び 10 pack-years 以上の喫煙歴のある患者- 妊娠を予定している、あるいは妊娠、授乳している患者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none">- 本剤 160/4.5µg (ブデソニド 160µg [delivered dose] 及びホルモテロール 4.5 µg/1 吸入)- シムビコートプラセボタービュヘイラー- パルミコートタービュヘイラー (ブデソニド 200µg [metered dose]/1 吸入)- パルミコートプラセボタービュヘイラー- テオフィリン徐放製剤 200mg 錠- テオフィリン徐放製剤プラセボ錠 <p><u>用法・用量</u>^注</p> <p>患者を以下のいずれかの治療に割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none">- 本剤群: 本剤 160/4.5µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回、パルミコートプラセボタービュヘイラー 1 回 1 吸入 1 日 2 回、テオフィリン徐放製剤プラセボ錠 1 回 1 錠 1 日 2 回- パルミコート+テオフィリン徐放製剤群: シムビコートプラセボタービュヘイラー 1 回 1 吸入 1 日 2 回、パルミコートタービュヘイラー 1 回 1 吸入 1 日 2 回、テオフィリン徐放製剤 200mg 錠 1 回 1 錠 1 日 2 回 <p><u>投与期間</u></p> <p>投与期間は 8 週間とした。なお、観察期は吸入ステロイド (パルミコートタービュヘイラー 200~400µg 又はこれに相当する吸入ステロイド) +テオフィリン徐放製剤 200mg 錠 1 錠の 1 日 2 回投与を行った。</p> |
| 主要評価項目 | 投与前値からの朝のピークフロー値 (mPEF) の変化量 |
| 副次的評価項目 | <p><u>有効性</u></p> <p>夜のピークフロー値 (ePEF)、FEV₁、喘息症状スコア、短時間作動型 β₂ 刺激剤の使用回数、夜間覚醒回数、無症状日数及び喘息コントロール日数の変化量</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象等</p> |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | |
|------------------------|--|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----|-----|-----------|-----------------------|------------------------|-----|----------|
| 解析方法 | <p>解析対象 有効性に対する主要な解析対象集団は Full Analysis Set (FAS: 全ての登録例から重大な GCP 違反例、主要登録基準を満たしていない症例、及び治験薬投与後の全てのデータがない症例を除いた集団) とした。安全性の解析対象集団は治験薬が投与された全ての患者としたが、治験薬投与後の安全性に関するデータが全くない症例は除外することとした。</p> <p>統計解析法 主要評価項目である mPEF について、投与開始直前の 10 日間の平均値を投与前値、全投与期間の平均値を投与後値として、投与前値、投与後値及び投与前後での変化量について投与群毎に記述統計量を算出した。ホルモテロールの各用量とプラセボとの比較には、治療を固定効果、投与前値を共変量とする共分散分析モデルを用いた。有意水準は両側 5%とし、検定の多重性は閉手順により調整した。喘息日誌の記載内容に基づく副次的有効性評価項目についても、mPEF と同様の解析を実施した。FEV₁ 等の来院時に測定する肺機能検査値に関しては、各測定時の検査値及び投与前値からの変化量について記述統計量を算出し、ホルモテロールの各用量とプラセボとの比較には mPEF と同様の解析を行った。</p> | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>患者背景 患者背景因子に関し特に問題となる偏りはみられなかった。</p> <p>有効性 主要評価項目：mPEF の投与前からの変化量、及び mPEF の変化量に関する投与群間での比較結果を下記表に示した。本剤群ではパルミコート+テオフィリン徐放製剤群に比較して統計学的に有意な mPEF の増加が認められた (p=0.0051)。</p> <p>朝のピークフロー値の投与前からの変化量 (L/min)</p> <table border="1" data-bbox="427 981 1425 1211"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 981 778 1070">投与群</th> <th data-bbox="778 981 890 1070">症例数</th> <th data-bbox="890 981 1137 1070">投与前からの変化量^{a)}</th> <th data-bbox="1137 981 1425 1070">群間差^{b)} (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 1070 778 1126">本剤</td> <td data-bbox="778 1070 890 1126">176</td> <td data-bbox="890 1070 1137 1126">15.2±31.2</td> <td data-bbox="1137 1070 1425 1211" rowspan="2">8.76 (2.64, 14.88)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1126 778 1211">対照 (パルミコート+テオフィリン徐放製剤)</td> <td data-bbox="778 1126 890 1211">170</td> <td data-bbox="890 1126 1137 1211">6.5±26.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 算術平均±標準偏差 b) 投与前値で調整した平均値の差</p> <p>副次的評価項目の投与前値からの平均変化量を下記表に要約した。ePEF の改善について、パルミコート+テオフィリン徐放製剤群と比較して統計学的に有意な改善が本剤群で認められた (p=0.0355)。他の項目では投与前値からの変化量について投与群間で有意な差はみられなかった。</p> | 投与群 | 症例数 | 投与前からの変化量 ^{a)} | 群間差 ^{b)} (95%信頼区間) | 本剤 | 176 | 15.2±31.2 | 8.76 (2.64, 14.88) | 対照 (パルミコート+テオフィリン徐放製剤) | 170 | 6.5±26.2 |
| 投与群 | 症例数 | 投与前からの変化量 ^{a)} | 群間差 ^{b)} (95%信頼区間) | | | | | | | | | |
| 本剤 | 176 | 15.2±31.2 | 8.76 (2.64, 14.88) | | | | | | | | | |
| 対照 (パルミコート+テオフィリン徐放製剤) | 170 | 6.5±26.2 | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 | | | |
|--|--|----------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | 副次的評価項目の投与前値からの平均変化量 ^{a)} | | | |
| | 投与前値からの平均変化量 (±標準偏差) | | 変化量に関する両群の差の推定値 ^{b)} (±標準誤差) | p 値 ^{b)} |
| 項目 | シムビコート群 (n=176) | パルミコート+テオフィリン徐放製剤群 (n=170) | | |
| ePEF (L/min) | 13.7±27.4 | 7.5±27.4 | 6.23±2.95 | 0.0355 |
| FEV ₁ (L) | 0.080±0.290 (n=172) | 0.028±0.245 (n=168) | 0.05±0.03 | 0.0685 |
| 喘息症状スコア ^{c)} (/日) | -0.339±0.737 | -0.261±0.678 | -0.10±0.07 | 0.1437 |
| 短時間作用性β ₂ 刺激薬の使用頻度 ^{c)} (/日) | -0.169±0.741 | -0.105±0.661 | -0.04±0.07 | 0.5812 |
| 短時間作用性β ₂ 刺激薬を使用しなかった日数 (%) | 9.83 ± 24.70 | 9.12 ± 24.14 | -0.78 ± 2.14 | 0.7148 |
| 夜間覚醒日数 (%) | -2.78±17.23 | -3.33±14.82 | 1.06±1.26 | 0.4013 |
| 無症状日数 ^{d)} (%) | 19.50±30.14 | 15.01±25.56 | 4.77±2.96 | 0.1082 |
| 喘息コントロール日数 ^{e)} (%) | 19.72±29.96 | 14.95±25.52 | 4.98±2.95 | 0.0919 |
| | a) FEV ₁ は4週時及び8週時の平均値と0週時との差、他の項目は全投与期間の平均値と観察期間の最後の10日間の平均値との差 b) 統計解析は治療を固定効果、投与前値を共変量とする共分散分析を用いた c) 日中及び夜間の合計 d) 日中及び夜間の喘息症状及び夜間覚醒が認められなかった日数 e) 日中及び夜間の喘息症状及び夜間覚醒が認められず、かつ発作治療薬を使用しなかった日数 | | | |
| 安全性 | 投与開始後に認められた有害事象に関する集計を下表に示した。 投与開始後に認められた有害事象の発現例数に関する集計 | | | |
| | | 本剤群 (n=176) | パルミコート+テオフィリン徐放製剤群 (n=170) | |
| | 有害事象発現例数 | 81 (46.0%) | 69 (40.6%) | |
| | 有害事象発現件数 | 133 | 126 | |
| | 重篤な有害事象の発現例数 | 1 (0.6%) | 1 (0.6%) | |
| | 有害事象による中止例 | 6 (3.4%) | 5 (2.9%) | |
| | 副作用発現例数 | 14 (8.0%) | 7 (4.1%) | |
| | 最も高頻度で報告された有害事象は両投与群ともに鼻咽頭炎であった (本剤群 9.7%、パルミコート+テオフィリン徐放製剤群 15.9%)。当試験で死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は本剤群で1例に1件 (肺炎)、パルミコート+テオフィリン徐放製剤群で1例に2件 (背部痛及び椎間板変性症) それぞれ認められた。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。 | | | |

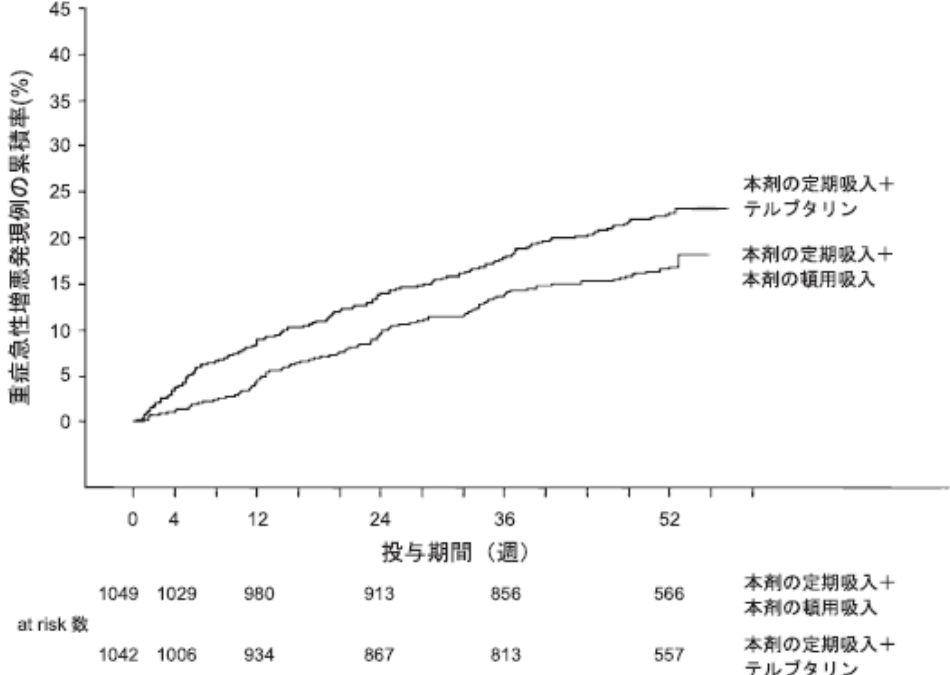
注:シムビコートタービュヘイラーの用量は delivered dose (吸入器から放出される薬剤量)、パルミコートタービュヘイラーの用量は metered dose (吸入器内で量り取られる薬剤量) でそれぞれ表記している。シムビコート投与によるブデソニド 160µg (delivered dose) の臨床的な有効性及び安全性は、パルミコート投与によるブデソニド 200µg (metered dose) に相当する。

② 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合

A) 国際共同第Ⅲ相試験^{17) 18) 50)}

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | 吸入ステロイド薬の使用にもかかわらずコントロールが不十分な症状を有する気管支喘息患者 2091 例 (日本人患者 400 例を含む) |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 16 歳以上の男女外来患者 Visit 2 の 6 ヶ月以上前から気管支喘息と診断されている者 (GINA 2007) 気管支拡張薬投与前の 1 秒量 (FEV₁) が正常予測値の 50%以上である者 Visit 2 の気道可逆性試験でテルブタリン吸入剤 0.4mg (delivered dose) 2 回吸入 15~30 分後に、FEV₁ が 12%以上ベースラインから増加した者 Visit 2 の 12 週間以上前から吸入ステロイドを使用している者 Visit 2 前 4 週間の吸入ステロイドの 1 日用量は一定で、その用量については以下のとおり。 - プロピオン酸フルチカゾンエステル 400µg/日又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル 400µg/日以上 - ブデソニド 600µg/日以上 - その他のジプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate, BDP) 1000µg/日以上又はその他の吸入ステロイドの同等用量 (GINA 2007) Visit 2 前 12 ヶ月以内に治験実施計画書で定義された重症急性増悪の既往が 1 回以上ある者 <p><u>Visit 3 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 喘息症状のために発作治療薬 (テルブタリン) の要時吸入を観察期間終了前 7 日間のうち少なくとも 5 日使用した者 (ただし、Visit 3 当日の記録は含めない) 最大呼気流速 (PEF) 測定及びタービュヘイラーの使用並びに日誌の正確な記録が可能なる者 起床時の最大呼気流速 (mPEF) を観察期間終了前 10 日間のうち少なくとも 8 日記録している者 (Visit 3 の朝を含む) 観察期間中に 1 日 10 吸入を超える発作治療薬 (テルブタリン) の要時吸入が必要でなかった者 観察期間中に治験実施計画書で定義された重症急性増悪の発現がない者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> Visit 2 の前 4 週間以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染を有していたと治験責任医師等によって判断された者 Visit 2 の 4 週間前以内にステロイドの経口剤、注射剤又は坐剤による治療又は Visit 2 の 12 週間前以内にステロイドのデポ注射剤を受けた者 β 遮断薬 (点眼剤を含む) による治療を受けている者 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する喫煙者又は喫煙経験者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 本剤 160/4.5µg - テルブタリンタービュヘイラー 0.4mg*¹ <p><u>用法・用量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 本治療法: 本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回吸入 (維持用量) + 本剤 1 回 1 吸入 (要時吸入) - 本剤+テルブタリン: 本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回吸入 (維持用量) + テルブタリンタービュヘイラー 0.4mg 1 回 1 吸入 (要時吸入) <p><u>投与期間</u></p> <p>1 週間の組入れ期間、2 週間の観察期間、52 週間の投与期間</p> |
| 主要評価項目 | 初回の重症急性増悪までの期間 |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|--------------------|----------|---------|-------|---------|----|------|-----|----------|---------|--|-----|----|----|----------------|---------|--------------------|---|---|---|--------|---------------|--------------------|-------|-------|-------|--------|----------|--------|--------------------|-------|-------|-------|---------|
| 副次的評価項目 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 重症急性増悪回数 - 起床時の最大呼気流速 (mPEF) - 就寝前の最大呼気流速 (ePEF) - 1 秒量 (FEV₁) - 要時吸入の回数 (日中、夜間、合計) - 喘息症状スコア (日中、夜間、合計) - 無症状日数の割合 - 要時吸入が不要であった日数の割合 - 喘息がコントロールされていた日数の割合 等 <p><u>被験者の自己評価による医療効果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 喘息の管理に関するアンケート (ACQ5) <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 有害事象の種類 等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析方法 | <p>有効性に関する解析対象集団は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E9 ガイドラインで定義された最大解析対象集団 (FAS) とした。初回の重症急性増悪までの期間は Kaplan-Meier 曲線で示し、ログランク検定を用いて治療群間で比較した。被験者毎の重症急性増悪回数の平均を、ポアソン回帰モデルを用いて治療群間で比較した。患者日誌の項目については、観察期間から投与期間の変化量の平均を、共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて治療群間で比較した。FEV₁ の変化量についても ANCOVA モデルを用いて治療群間で比較した。初回の軽症急性増悪までの期間は、初回の重症急性増悪までの期間と同一の手法で解析した。</p> <p>治験薬投与後に発現した有害事象を要約し、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び朝の血漿 cortisol 値については主に記述統計量を用いて要約した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p><u>患者背景</u></p> <p>無作為割り付けした 2091 例のうち 677 例 (32.4%) は男性、1414 例 (67.6%) は女性であった。また、日本人は 19.1%、外国人は 80.9%であった。罹病期間の中央値は 12 年 (範囲:1~74 年) であった。試験参加時に全ての患者が吸入ステロイドを使用しており、吸入ステロイド使用量の平均値は 660.7µg (範囲:160~1600µg) であった。試験参加時の FEV₁ の平均値は 1.93L で、正常予測値の 69.9%であった。気道可逆性の平均値は 22.8%であった。観察期間中の 1 日の要時吸入回数は、平均で 2.42 回であった。全般的に、人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、治療群間で類似していた。本試験で無作為割り付けした患者は、治験実施計画書で定義した患者を反映していた。</p> <p><u>有効性</u></p> <p>本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用で吸入する治療法により、初回の重症急性増悪までの期間を有意に延長し (ログランク検定: $p=0.0007$)、初回の重症急性増悪の発現リスクを約 30%低下させた (Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.695、$p=0.0003$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">解析方法</th> <th rowspan="2">治療群</th> <th rowspan="2">ハザード比/率比</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> <th rowspan="2">P 値</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">初回の重症急性増悪までの期間</td> <td>ログランク検定</td> <td>本治療法 vs 本剤 +テルブタリン</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.0007</td> </tr> <tr> <td>Cox 比例ハザードモデル</td> <td>本治療法 vs 本剤 +テルブタリン</td> <td>0.695</td> <td>0.570</td> <td>0.848</td> <td>0.0003</td> </tr> <tr> <td>重症急性増悪回数</td> <td>ポアソン回帰</td> <td>本治療法 vs 本剤 +テルブタリン</td> <td>0.696</td> <td>0.592</td> <td>0.818</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | 項目 | 解析方法 | 治療群 | ハザード比/率比 | 95%信頼区間 | | P 値 | 下限 | 上限 | 初回の重症急性増悪までの期間 | ログランク検定 | 本治療法 vs 本剤 +テルブタリン | - | - | - | 0.0007 | Cox 比例ハザードモデル | 本治療法 vs 本剤 +テルブタリン | 0.695 | 0.570 | 0.848 | 0.0003 | 重症急性増悪回数 | ポアソン回帰 | 本治療法 vs 本剤 +テルブタリン | 0.696 | 0.592 | 0.818 | <0.0001 |
| 項目 | 解析方法 | 治療群 | ハザード比/率比 | 95%信頼区間 | | P 値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 下限 | 上限 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 初回の重症急性増悪までの期間 | ログランク検定 | 本治療法 vs 本剤 +テルブタリン | - | - | - | 0.0007 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Cox 比例ハザードモデル | 本治療法 vs 本剤 +テルブタリン | 0.695 | 0.570 | 0.848 | 0.0003 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症急性増悪回数 | ポアソン回帰 | 本治療法 vs 本剤 +テルブタリン | 0.696 | 0.592 | 0.818 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|------|-----|-----|-----|-----|---------------------|----|--|-----------|------|------|-----|-----|-----|-----|---------------------|--|------|------|-----|-----|-----|-----|--------------------|
| | <p>また対照群と比較して患者 1 人・年あたりの重症急性増悪回数は有意に少なかった (0.214 回/年 対 0.307 回/年、ポアソン回帰: $p < 0.0001$)。重症急性増悪を発現した患者の割合は本治療法群 16.2%に対し、対照群は 22.0%であった。</p>  <table border="1" data-bbox="443 1008 1396 1108"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>24</td> <td>36</td> <td>52</td> <td></td> </tr> <tr> <td>at risk 数</td> <td>1049</td> <td>1029</td> <td>980</td> <td>913</td> <td>856</td> <td>566</td> <td>本剤の定期吸入+ 本剤の頓用吸入</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1042</td> <td>1006</td> <td>934</td> <td>867</td> <td>813</td> <td>557</td> <td>本剤の定期吸入+ テルブタリン</td> </tr> </table> <p>初回の重症急性増悪までの期間</p> <p>また、本治療法群の結果は本剤+テルブタリン要時吸入群より、統計学的に有意に、要時吸入の回数の減少 ($p < 0.001$)、要時吸入が不要であった日数の増加 ($p = 0.003$)、朝のピークフロー値 (mPEF) ($p = 0.002$) 及び夜のピークフロー値 (ePEF) ($p = 0.002$)、FEV₁ ($p < 0.001$)、無症状日数 ($p = 0.016$)、喘息の管理日数の増加 ($p = 0.005$)、喘息症状の減少 ($p = 0.025$)、並びに喘息の管理に関するアンケート (ACQ5) スコアの改善 ($p < 0.001$) がみられた。</p> <p>また、日本人 400 例を対象とした再解析⁵⁰⁾において、本治療法は対照群と比較し、初回の重症急性増悪までの期間を有意に延長し (ログランク検定: $p = 0.0408$)、初回の重症急性増悪の発現リスクを約 30%低下させた (Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.70, $p = 0.0420$)。また、対照群と比較して患者 1 人/年あたりの重症急性増悪回数は有意に少なかった (0.491 回/年 対 0.789 回/年、ポアソン回帰: $p = 0.0004$)。さらに、重症急性増悪を発現した患者の割合は対照群 38%に対し、本治療法群 29%であった。重症急性増悪回数は本治療法群の方が有意に少なかった (ポアソン回帰, $p = 0.0004$)。</p> <p>安全性</p> <p>副作用発現頻度は、本治療法群で 3.9% (41/1049 例)、本剤+テルブタリン群で 3.5% (36/1042 例) であった。主な副作用は、本治療法群で口腔カンジダ症及び動悸各 0.5% (5/1049 例)、発声障害及び細菌性上気道感染各 0.3% (3/1049 例)、本剤+テルブタリン群で筋攣縮 0.4% (4/1042 例)、振戦 0.3% (3/1042 例) であった。</p> <p>本治療法群及び本剤+テルブタリン群の各 1 例が重篤な有害事象 (本治療法群の敗血症性ショック、並びに本剤+テルブタリン群の上腹部痛及び急性心筋梗塞) により死亡に至った。いずれの死亡についても、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与開始後、本治療法群の 1049 例中 42 例 (4.0%) に 45 件、本剤+テルブタリン群の 1042 例中 74 例 (7.1%) に 85 件の重篤な有害事象が報告された。本治療法群の 2 例で認められた各 1 件の重篤な有害事象 (喘息、気管支肺炎) 及び本剤+テルブタリン群の 1 例で認められた 2 件の重篤な有害事象 (喘息、細菌性下気道感染) が治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。</p> | | 0 | 4 | 12 | 24 | 36 | 52 | | at risk 数 | 1049 | 1029 | 980 | 913 | 856 | 566 | 本剤の定期吸入+ 本剤の頓用吸入 | | 1042 | 1006 | 934 | 867 | 813 | 557 | 本剤の定期吸入+ テルブタリン |
| | 0 | 4 | 12 | 24 | 36 | 52 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| at risk 数 | 1049 | 1029 | 980 | 913 | 856 | 566 | 本剤の定期吸入+ 本剤の頓用吸入 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1042 | 1006 | 934 | 867 | 813 | 557 | 本剤の定期吸入+ テルブタリン | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*1 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービューヘイラー) は本邦未承認

B) 海外第Ⅲ相試験¹⁹⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | 吸入ステロイド薬を使用する中等症から重症の気管支喘息患者 3394 例 |
| 主要選択基準 | <p><u>Visit 1 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 12 歳以上*¹の男女外来患者 ATS の定義に従って、6 ヶ月以上の喘息既往歴を有する者 (ATS 1987) 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50~100%である者 Visit 1 の気道可逆性試験でテルブタリンタービュヘイラー 1mg の吸入後に、FEV₁ が 12%以上ベースラインから増加した可逆性気道閉塞を有する者、かつ 18 歳以上の患者ではベースラインから 200mL 以上の増加が認められた者 Visit 1 の 3 ヶ月以上前から吸入ステロイドを毎日使用している者 Visit 1 前 30 日間の吸入ステロイド (製品は問わず) 1 日用量は一定である者 Visit 1 前の 1~12 ヶ月の間に治験実施計画書で定義された重症急性増悪の既往が 1 回以上ある者 (すなわち Visit 1 の前 30 日以内に既往がないこと) <p><u>Visit 2 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 喘息症状のために、要時吸入用の薬剤を観察期間終了前 7 日間のうち少なくとも 5 日使用した者 観察期間中に、1 日 10 回を超える要時吸入が必要でなかった者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> Visit 1 の前 30 日以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染を有していた者 Visit 1 の前 30 日以内に経ロステロイドによる治療を受けた者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 本剤 (維持療法) - 本剤 (要時吸入) - ホルモテロールタービュヘイラー*²4.5µg (要時吸入) - テルブタリンタービュヘイラー*³0.4mg (要時吸入: 治療期間) - テルブタリンタービュヘイラー0.5mg (要時吸入: 観察期間) <p>維持療法及び要時吸入の両方に本剤を使用する治療群は本治療法群、維持療法としてシムビコート + 要時吸入としてホルモテロールを用いる治療群は本剤 + ホルモテロール群、維持療法としてシムビコート + 要時吸入としてテルブタリンを用いる治療群は本剤 + テルブタリン群と表示する。</p> <p><u>用法・用量</u></p> <p>観察期間には、全ての被験者に維持療法として本剤 1 吸入 1 日 2 回と、喘息症状を緩解させるためにテルブタリン 0.5mg の投与を行った。</p> <p>投与期間には、全ての被験者を以下の治療群のいずれかに無作為割付けした。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本治療法群: 本剤 1 吸入 1 日 2 回吸入 (維持療法) + 本剤 (要時吸入) - 本剤 + ホルモテロール群: 本剤 1 吸入 1 日 2 回吸入 (維持療法) + ホルモテロール 4.5µg (要時吸入) - 本剤 + テルブタリン群: 本剤 1 吸入 1 日 2 回吸入 (維持療法) + テルブタリン 0.4mg (要時吸入) <p>投与の制限</p> <p>投与期間中に、維持療法又は要時吸入を 1 日に計 10 回を超えて吸入した患者は、評価のために医師の診察を受けることとした。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>2 週間の観察期間、12 ヶ月の投与期間</p> |
| 主要評価項目 | <p>初回の重症急性増悪までの期間とし、喘息の悪化により以下の条件を少なくとも 1 つ満たした場合を初回の重症急性増悪と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 喘息による入院又は救急治療室での治療 - 治験責任医師の判断で、経ロステロイド薬を喘息治療目的で 3 日以上投与 |
| 副次的評価項目 | <p><u>有効性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 重症急性増悪回数 等 |

| 項目 | 内容 |
|----|---|
| 結果 | <p><u>患者背景</u> 本剤治療群 1113 例のうち、437 例 (39%) が男性であった。平均年齢は 42 歳 (範囲: 12~89 歳) であり、罹病期間の中央値は 9 年 (範囲: 0~64 年) であった。吸入ステロイドの平均使用量は 757μg (範囲: 160~1600μg) であった。</p> <p>本剤+ホルモテロール群 1140 例のうち、458 例 (40%) が男性であった。平均年齢は 42 歳 (範囲: 12~81 歳) であり、罹病期間の中央値は 10 年 (範囲: 1~77 年) であった。吸入ステロイドの平均使用量は 758μg (範囲: 320~1600μg) であった。</p> <p>本剤+テルブタリン群 1141 例のうち、450 例 (39%) が男性であった。平均年齢は 43 歳 (範囲: 12~83 歳) であり、罹病期間の中央値は 10 年 (範囲: 1~69 年) であった。吸入ステロイドの平均使用量は 751μg (範囲: 250~1600μg) であった。</p> <p><u>有効性</u> 本剤治療群は、対照群と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し (ログランク検定: $p=0.0048$, $p<0.001$)、初回の重症急性増悪のリスクはそれぞれ 27%又は 45%低下した (Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.73 ($p=0.038$)、0.55 ($p<0.001$))。また、対照群と比較して、患者 1 人・年あたりの重症急性増悪回数は有意に少なかった (0.19 回/人・年対 0.29 回/人・年、0.19 回/人・年対 0.37 回/人・年、ポアソン回帰: いずれも $p<0.001$)。</p> <p><u>安全性</u> 本治療法群の 1107 例中 70 例 (6.3%)、本剤+テルブタリン群の 1138 例中 65 例 (5.7%)、本剤+ホルモテロール群の 1137 例中 55 例 (4.8%) の重篤な有害事象が認められた。</p> |

*1 12 歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

*3 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービュヘイラー) は本邦未承認

C) 海外第Ⅲ相試験²⁰⁾

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルブライマー、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | 外国人の成人及び思春期 ¹⁾ 気管支喘息患者 3335 例 |
| 主要選択基準 | <p><u>Visit 1 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 12 歳以上¹⁾の男女外来患者 ATS の定義に基づき、6 ヶ月以上の喘息既往歴を有する者 (ATS 1987) 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50%以上である者 Visit 1 の気道可逆性試験でテルブタリンタービューヘイラー 1mg の吸入後に、FEV₁ が 12%以上ベースラインから増加した可逆性気道閉塞を有する者 Visit 1 の 3 ヶ月以上前から吸入ステロイドを毎日使用している者 Visit 1 前 30 日間の吸入ステロイド 1 日用量は一定で、その用量については以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> -フルチカゾン又はブデソニドの場合、500µg 以上 <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> -その他の吸入ステロイドの場合、1000µg 以上 <ol style="list-style-type: none"> Visit 1 前の 1~12 ヶ月の間に臨床的に重要な急性増悪の既往が 1 回以上あると治験責任医師が判断した者 <p><u>Visit 2 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 喘息症状のために、要時吸入用の薬剤を観察期間終了前 7 日間のうち少なくとも 5 日使用した者 観察期間中に 1 日 10 回を超える要時吸入が必要でなかった者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> Visit 1 の前 30 日以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染を有していた者 Visit 1 の前 30 日以内に全身投与ステロイドによる治療を受けた者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・テルブタリンタービューヘイラー²⁾0.5mg (観察期間) ・本剤 (維持療法) ・本剤 (要時吸入) ・シムビコートタービューヘイラー 320/9µg³⁾吸入 (維持療法) ・シムビコートタービューヘイラーのプラセボ (維持療法) ・サルメテロール/フルチカゾン Evohaler⁴⁾25/125µg/吸入 (維持療法) ・サルメテロール/フルチカゾン pMDI のプラセボ (維持療法) ・テルブタリンタービューヘイラー 0.4mg (要時吸入) <p>維持療法及び要時吸入の両方に本剤を用いる治療群は本治療法群、維持療法としてシムビコートタービューヘイラー 320/9µg/吸入 + 要時吸入としてテルブタリンを用いる群はシムビコートタービューヘイラー + テルブタリン群、維持療法としてサルメテロール/フルチカゾン + 要時吸入としてテルブタリンを用いる群はサルメテロール/フルチカゾン + テルブタリン群として表示する。</p> <p><u>用法・用量</u></p> <p>観察期間には、全ての被験者は常用の用量及び銘柄の吸入ステロイド薬を使用し、追加でテルブタリンタービューヘイラー 0.5mg を要時吸入した。投与期間には、全ての被験者を以下の治療群のいずれかに無作為割付けした。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本治療法群: 本剤 1 吸入 1 日 2 回吸入 (維持療法) + 本剤 (要時吸入) - サルメテロール/フルチカゾン + テルブタリン群: サルメテロール/フルチカゾン Evohaler 25/125µg 2 吸入 1 日 2 回 (維持療法) + テルブタリンタービューヘイラー 0.4mg (要時吸入) - シムビコートタービューヘイラー + テルブタリン群: シムビコートタービューヘイラー 320/9µg 1 吸入 1 日 2 回 (維持療法) + テルブタリンタービューヘイラー 0.4mg (要時吸入) <p><u>投与の制限</u></p> <p>投与期間中に、維持療法又は要時吸入を 1 日に計 10 回を超えて吸入した患者は、評価のために医師の診察を受けることとした。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>2 週間の観察期間、6 ヶ月の投与期間</p> |
| 主要評価項目 | <p>初回の重症急性増悪までの期間とし、喘息の悪化により以下の条件を少なくとも 1 つ満たした場合を初回の重症急性増悪と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 喘息による入院又は救急治療室での治療 - 治験責任医師の判断で、経口ステロイド薬を喘息治療目的で 3 日以上投与 |

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 副次的評価項目 | 有効性: - 重症急性増悪回数 等 |
| 結果 | <p><u>患者背景</u> 本剤治療群 1107 例のうち、479 例 (43%) が男性であった。患者の平均年齢は 38 歳 (SD: 17 歳) であり、197 例 (18%) が 12~17 歳であった。吸入ステロイドの平均使用量は 740μg (SD: 240μg) であった。大部分の患者 (79%) は非喫煙者で、喫煙者は 5%であった。</p> <p>シムビコートタービュヘイラー+テルブタリン群 1105 例のうち、448 例 (41%) が男性であった。患者の平均年齢は 38 歳 (SD: 17 歳) であり、213 例 (19%) が 12~17 歳であった。吸入ステロイドの平均使用量は 750μg (SD: 262μg) であった。大部分の患者 (78%) は非喫煙者で、喫煙者は 7%であった。</p> <p>サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 1123 例のうち、484 例 (43%) が男性であった。患者の平均年齢は 38 歳 (SD: 17 歳) であり、211 例 (19%) が 12~17 歳であった。吸入ステロイドの平均使用量は 744μg (SD: 230μg) であった。大部分の患者 (80%) は非喫煙者で、喫煙者は 5%であった。</p> <p><u>有効性</u> 本剤治療群では、対照群と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し (ログランク検定: $p=0.0034$, $p=0.0023$)、初回の重症急性増悪のリスクは 33%又は 26%低下した (Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.67 ($p=0.003$)、0.74 ($p=0.026$))。また、対照群と比較して、患者 1 人・6 ヵ月当たりの重症急性増悪回数は少なかった (0.12 回/人・6 ヵ月 対 0.19 回/人・6 ヵ月、0.12 回/人・6 ヵ月 対 0.16 回/人・6 ヵ月、ポアソン回帰: 率比 0.61 ($p<0.001$)、率比 0.72 ($p=0.0048$))。</p> <p><u>安全性</u> 有害事象の例数や重症度は治療群間では注目すべき差がなかった。主な有害事象は上気道感染、咽頭炎及び鼻咽頭炎であった。</p> <p>本治療法群の 1103 例中 31 例 (3%)、シムビコートタービュヘイラー+テルブタリンの 1099 例中 39 例 (4%)、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群の 1119 例中 32 例 (3%) に重篤な有害事象が認められた。4 件の重篤な有害事象が治験責任医師により因果関係が否定できないと判定された。これらのうち 3 件が本治療法群 (肺炎、胃炎、喘息) で、1 件がサルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 (喘息) で報告された。</p> |

*1 12歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービュヘイラー) は本邦未承認

*3 シムビコートタービュヘイラー320/9 μ g製剤は本邦未承認

*4 サルメテロール/フルチカゾン Evohalerは本邦未承認

D) 海外第Ⅲ相試験²¹⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | 持続型気管支喘息患者 2309 例 |
| 主要選択基準 | <p><u>Visit 1 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 12 歳以上*¹の男女外来患者 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50%以上である者 Visit 1 の気道可逆性試験でテルブタリンタービュヘイラー 1mg の吸入後に、FEV₁ が 12%以上ベースラインから増加した可逆性気道閉塞を有する者 Visit 1 の 3 ヶ月以上前から吸入ステロイドを毎日使用している者 Visit 1 の前 30 日間の吸入ステロイド 1 日用量は一定で、その用量については以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> 長時間作用性 β₂ 受容体刺激薬と併用の場合、400~1000μg (metered dose) <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> 長時間作用性 β₂ 受容体刺激薬と併用しない場合、800~1600μg (metered dose)、又は同等用量 (delivered dose) <ol style="list-style-type: none"> Visit 1 前の 1~12 ヶ月の間に臨床的に重要な喘息増悪の既往が 1 回以上ある者 <p><u>Visit 2 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 要時吸入用のテルブタリンを観察期間終了前 7 日間のうち少なくとも 5 日使用した者 観察期間中に、1 日 8 回を超える要時吸入が必要でなかった者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> Visit 1 の前 30 日以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染を有していた者 Visit 1 の前 30 日以内に全身性ステロイドによる治療を受けた者 β 遮断薬 (点眼剤を含む) による治療を受けている者 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤 (維持療法) プラセボのディスカス (維持療法) 本剤 (要時吸入) プラセボのタービュヘイラー (維持療法) サルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/500μg (維持療法) テルブタリンタービュヘイラー 0.5mg *¹ (要時吸入: 観察期) テルブタリンタービュヘイラー 0.4mg (要時吸入: 治療期) <p><u>用法・用量</u></p> <p>観察期間では、一定用量の吸入ステロイドと維持療法の長時間作用性 β₂ 刺激薬 (試験組入れ前に使用していた場合) を使用した。更に、喘息症状を緩解させるためにテルブタリンタービュヘイラーを要時吸入した。</p> <p>投与期間には、全ての被験者を以下の治療群のいずれかに無作為割付けした。維持療法の薬剤は、二つの吸入器の外観が異なるためダブルダミー法を用いた。要時吸入の薬剤はタービュヘイラーで投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本治療法群: 本剤 2 吸入及びプラセボのディスカス 1 吸入 1 日 2 回 (維持療法) + 本剤 (要時吸入) サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群: プラセボのタービュヘイラー 2 吸入及びサルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/500μg 1 吸入 1 日 2 回 (維持療法) + テルブタリンタービュヘイラー 0.4mg (要時吸入) <p><u>投与期間</u></p> <p>2 週間の観察期間、6 ヶ月の投与期間</p> |
| 主要評価項目 | <p>下記のいずれかの喘息悪化の定義に該当する初回の重症急性増悪までの期間とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 喘息による入院/救急治療室 (又は同等施設) での治療 少なくとも 3 日間の喘息に対する経口ステロイド薬の使用 |
| 副次的評価項目 | <p><u>有効性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 重症急性増悪回数 等 <p><u>安全性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の種類 等 |

| 項目 | 内容 |
|----|--|
| 結果 | <p><u>患者背景</u> 本剤治療群 1154 例のうち、443 例 (38%) は男性であった。平均年齢は 40 歳 (範囲: 12~80 歳) であった。喘息罹病期間の中央値は 14 年 (範囲: 1~67 年) であった。吸入ステロイドの平均使用量は 705μg/日 (範囲: 250~1600μg/日) であった。</p> <p>サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 1155 例のうち、444 例 (38%) は男性であった。平均年齢は 39 歳 (範囲: 12~80 歳) であった。喘息罹病期間の中央値は 13 年 (範囲: 1~77 年) であった。吸入ステロイドの平均使用量は 720μg/日 (範囲: 200~2000μg/日) であった。</p> <p><u>有効性</u> 本剤治療群では、対照群と比較して、患者 1 人・6 ヶ月あたりの重症急性増悪回数は有意に少なかった (0.12 回/人・6 ヶ月 対 0.16 回/人・6 ヶ月、ポアソン回帰: 率比 0.79 (p=0.039)) が、主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間に関する対比較において有意差は認められなかった (p=0.12、国を層とした Cox 比例ハザードモデル)。</p> <p><u>安全性</u> 有害事象発現頻度は、本剤治療群 39%、サルメテロール/フルチカゾン+テルブタリン群 40%であった。両群の重篤な有害事象発現頻度はいずれも 3%であった。有害事象による治療中止はそれぞれ 11 例及び 20 例であった。本剤治療群で死亡は 1 例であったが、因果関係が否定された。</p> |

*1 12歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービュヘイラー) は本邦未承認

E) 海外第Ⅲ相試験^{22) 51) 52)}

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、オープン、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | ステロイド薬を使用する成人及び思春期気管支喘息患者 2143 例 |
| 主要選択基準 | <p><u>Visit 1 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 12 歳以上^{*1}の男女 ATS の定義に基づき、6 ヶ月以上の喘息既往歴を有する者 (ATS 1987) 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 40～90%である者 吸入ステロイドの使用量: 組入れ前 1 ヶ月間にブデソニド又はフルチカゾン 500µg/日以上、あるいは他の吸入ステロイド 1000µg/日以上。 組入れ前の 2 週間～12 ヶ月間の間に治験実施計画書で定義された重症喘息増悪が 1 回以上ある者 <p><u>Visit 2 で満たしていなければならない基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. 喘息症状のために、要時吸入用の薬剤を観察期間終了前 7 日間のうち少なくとも 4 日使用した者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 ・サルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/250µg ・サルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/100µg ・サルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/500µg ・サルブタモールディスカス^{*2}0.2mg ・サルブタモール pMDI 0.1mg ・テルブタリンタービュヘイラー^{*3}0.5mg <p><u>用法・用量</u></p> <p><u>本剤:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・最初の 4 週間: 2 吸入 1 日 2 回 + 要時吸入 ・11 ヶ月間の用量調節期に処方可能な用量: 2 吸入 1 日 2 回 + 要時吸入、1 吸入 1 日 2 回 + 要時吸入、又は 2 吸入 1 日 1 回 + 要時吸入 <p>投与の制限</p> <p>投与期間中、シムビコート (維持療法 + 要時吸入) を 1 日に計 12 回を超えて吸入した患者は、医師の診察を受けることとした。</p> <p><u>サルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/100、50/250、50/500µg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・最初の 4 週間: 50/250µg、1 吸入 1 日 2 回 + サルブタモールディスカス (又は同等の薬剤) 要時吸入 ・11 ヶ月間の用量調節期に処方可能な用量: 50/100µg、1 吸入 1 日 2 回 + サルブタモールディスカス (又は同等の薬剤) 要時吸入、50/250µg、1 吸入 1 日 2 回 + サルブタモールディスカス (又は同等の薬剤) 要時吸入、又は 50/500µg、1 吸入 1 日 2 回 + サルブタモールディスカス (又は同等の薬剤) 要時吸入 <p>投与の制限</p> <p>投与期間中、サルブタモールを 1 日に計 10 回を超えて吸入した患者は、医師の診察を受けることとした。サルブタモールディスカスが市販されていない国では、代わりにサルブタモール pMDI を使用した。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>2 週間の観察期間、12 ヶ月の投与期間</p> |
| 主要評価項目 | <p>下記のいずれかの喘息悪化の定義に該当する初回の重症急性増悪までの期間とした</p> <ul style="list-style-type: none"> - 少なくとも 3 日間の経口ステロイド使用 - 救急治療室への来院 - 入院 - 喘息治療の変更 (例、吸入ステロイドの増量又は他の喘息治療薬の追加) に至った予定外の来院 (すなわち、患者意思による) |
| 副次的評価項目 | <p><u>有効性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 重症急性増悪回数 等 <p><u>安全性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 有害事象の種類 等 |

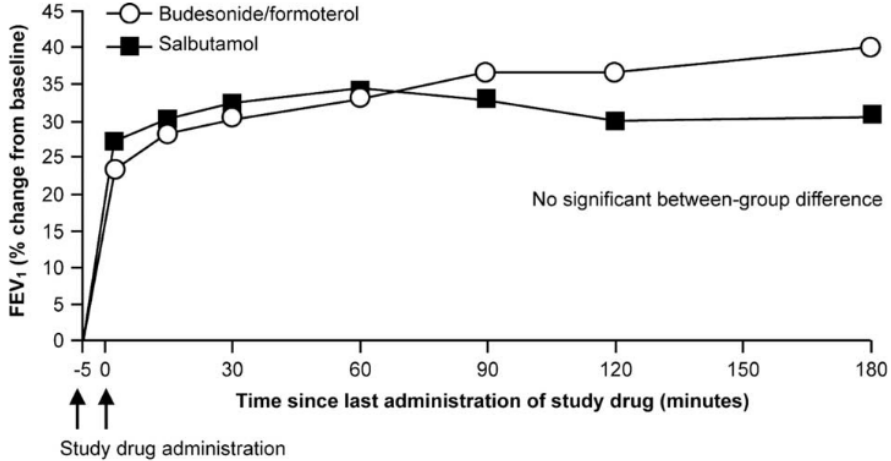
| 項目 | 内容 |
|----|--|
| 結果 | <p><u>患者背景</u> 計 2143 例に治験薬が割付けられた。割付け症例の 58.9%は女性で、平均年齢は 45.2 歳 (範囲:12～84 歳)、%FEV₁ の平均値は 73.2%、投与前の気道可逆性の平均値は 12.5%であった。試験参加時にほぼ全て (99.8%) の患者が吸入ステロイドを使用していた。試験参加時の吸入ステロイド使用量 (BDP 換算用量) の平均値は 1212.6μg であった。試験参加時に、37.8%の患者が LABA を使用していた (LABA 単剤又は吸入ステロイドとの配合剤の合計)。割付け時の全治療群の患者背景は類似していた。割付け後のデータがない 8 例がすべての解析から除外され、有効性及び安全性評価対象例は残る 2135 例であった。</p> <p><u>有効性</u> 本剤群では、対照群と比較し、初回の重症急性増悪までの期間を有意に延長させ (ログランク検定: p=0.0051)、初回の重症急性増悪の発現リスクを 25%低下させた (Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 0.75、p=0.0076)。また、本治療法群の 1 患者・年あたりの急性増悪回数は、対照群に比べて少なかった (0.24 回/人・年 対 0.31 回/人・年、ポアソン回帰:率比 0.78 (p=0.025))。</p> <p><u>安全性</u> 本治療法群の 1064 例中 620 例 (58.3%)、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群の 1071 例中 629 例 (58.7%) に有害事象が認められた。サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群で 2 例 (0.2%) の死亡例が報告された。本治療法群の 61 例 (5.7%)、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群の 70 例 (6.5%) で死亡以外の重篤な有害事象が報告された。また、本治療法群の 27 例 (2.5%)、サルメテロール/フルチカゾン+サルブタモール群の 28 例 (2.6%) で投与中止に至った有害事象が報告された。本試験ではその他の重要な有害事象は認められなかった。</p> |

*1 12 歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 サルブタモールディスカスは本邦未承認

*3 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービューヘイラー) は本邦未承認

F) 海外第Ⅲ相気管支収縮試験²⁵⁾

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|----------------------------------|-----------------------|----|---|---|---|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験対象 | 外国人の成人及び思春期 ¹⁾ 気管支喘息患者 104 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要選択基準 | 1. ATS の定義に該当する喘息を有する者 2. 12 歳以上 ¹⁾ の男女 3. タービュヘイラー及び pMDI+スプレーを正確に使用できる者 4. FEV ₁ が正常予測値の 30~60%である者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要除外基準 | 1. FEV ₁ 値が測定できない者、又は FEV ₁ が正常予測値の 30%未満の重症急性喘息患者 2. 初回評価時に集中治療室への搬送が必要とされた重症急性喘息患者 3. ベースラインの測定前 7 日以内に経口又は他の全身性投与ステロイドによる治療を受けた者 4. 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する者 5. β 遮断薬 (点眼薬を含む) による治療を受けている者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 方法 | <u>使用薬剤</u> ・本剤 320/9µg* ² ・シムビコートタービュヘイラーのプラセボ ・サルブタモール pMDI+ Volumatic™ スプレー 100µg/噴霧 ・サルブタモールのプラセボ <u>用法・用量</u> 本剤 320/9µg を-5 分時点で 2 吸入、0 分時点で 2 吸入し、総用量 1280µg のブデソニドと 36µg のホルモテロールを投与、又は本剤のプラセボを吸入投与した。 サルブタモール pMDI+Volumatic™ スプレー 100µg/噴霧を-5 分時点で 8 吸入、0 分時点で 8 吸入し、総用量 1600µg のサルブタモールを投与、又はサルブタモールのプラセボをスプレーを用いて吸入投与した。 <u>投与期間</u> 治験薬の最終投与から 3 時間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 最初の治験薬投与から 90 分後までの平均 FEV ₁ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次的評価項目 | 最後の治験薬投与後 3、15、90 及び 180 分時点におけるベースラインからの FEV ₁ の増加 など | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <u>患者背景</u> 男性は、本剤群 55 例のうち 23 例、サルブタモール群で 19 例であった。平均年齢は本剤群で 47 歳 (範囲:21~80 歳)、サルブタモール群で 42 歳 (範囲:13~76 歳) であった。喘息罹病期間の中央値は、本剤群 13 年 (範囲:0~42 年)、サルブタモール群 10 年 (範囲:0~48 年) であった。全ての患者が東洋人であった。全般的に両治療群の人口統計学的特性及び基準値はほぼ同様であった。 <u>有効性</u> 本剤 320/9µg を 2 吸入若しくはサルブタモール 100µg 8 吸入を 5 分間隔で 2 回投与後、3 時間にわたって FEV ₁ を測定したところ、主要評価項目である最初の治験薬投与から 90 分後までの平均 FEV ₁ において、本剤とサルブタモールの間に有意差はみられなかった (ANOVA: p=0.66)。治験薬投与後 3、15、90 及び 180 分時点における FEV ₁ 値は下図の通りであった。  <table border="1"> <caption>FEV₁ (% change from baseline) over time</caption> <thead> <tr> <th>Time since last administration (minutes)</th> <th>Budesonide/formoterol (% change)</th> <th>Salbutamol (% change)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>~23</td> <td>~27</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>~28</td> <td>~30</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>~30</td> <td>~32</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>~33</td> <td>~34</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>~36</td> <td>~33</td> </tr> <tr> <td>120</td> <td>~36</td> <td>~30</td> </tr> <tr> <td>180</td> <td>~40</td> <td>~30</td> </tr> </tbody> </table> | Time since last administration (minutes) | Budesonide/formoterol (% change) | Salbutamol (% change) | -5 | 0 | 0 | 0 | ~23 | ~27 | 15 | ~28 | ~30 | 30 | ~30 | ~32 | 60 | ~33 | ~34 | 90 | ~36 | ~33 | 120 | ~36 | ~30 | 180 | ~40 | ~30 |
| Time since last administration (minutes) | Budesonide/formoterol (% change) | Salbutamol (% change) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -5 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | ~23 | ~27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | ~28 | ~30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | ~30 | ~32 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 | ~33 | ~34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 90 | ~36 | ~33 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 120 | ~36 | ~30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 180 | ~40 | ~30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 項目 | 内容 |
|----|---|
| | <p><u>安全性</u> 本剤群の 55 例中 5 例、サルブタモール群の 48 例中 3 例に有害事象が認められた。4 例の患者が低カリウム血症であった (本剤群 1 例、サルブタモール群 3 例)。本剤群において期外収縮、頻脈、高血圧、徐脈が 1 例ずつ報告された。</p> |

*1 12歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 シムビコートタービュヘイラー320/9μg製剤は本邦未承認

G) 海外第三相気管支収縮試験²⁶⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | 外国人の成人及び思春期 ^{*1} 気管支喘息患者 115 例 |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. ATS の定義に該当する喘息を有する者 2. 12 歳以上^{*1}の男女 3. FEV₁ が正常予測値の 30～55% である者 4. サルブタモール pMDI+ Volumatic スペーサー (pMDI) 400μg 吸入 10 分後の FEV₁ の気道可逆性が正常予測値の 8% 以下である者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. FEV₁ 値が測定できない者、又は FEV₁ が正常予測値の 30% 未満の重症急性喘息患者、あるいは初回評価時に集中治療室への搬送が必要とされた重症急性喘息患者 2. ベースラインの測定前 8 時間以内に吸入ステロイドによる治療を受けた者 3. ベースラインの測定前 48 時間以内に経口又は他の全身投与ステロイドによる治療を受けた者 4. β 遮断薬 (点眼剤を含む) による治療を受けている者 5. 45 歳以上の場合は、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 320/9μg^{*2}/吸入 ・シムビコートタービューヘイラーのプラセボ ・ホルモテロールタービューヘイラー^{*3}9μg ・ホルモテロールタービューヘイラーのプラセボ <p><u>用法・用量</u></p> <p>本剤 320/9μg を-5 分時点で 2 吸入、0 分時点で 2 吸入し、シムビコートタービューヘイラーを総用量 1280/36μg 投与、又はシムビコートタービューヘイラーのプラセボを吸入投与した。</p> <p>ホルモテロールタービューヘイラー9μg を-5 分時点で 2 吸入、0 分時点で 2 吸入し、ホルモテロールを総用量 36μg 投与、又はホルモテロールタービューヘイラーのプラセボを投与した。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>治験薬の最終投与から 3 時間</p> |
| 主要評価項目 | 最初の治験薬投与から 90 分後までの平均 FEV ₁ |
| 副次的評価項目 | 最後の治験薬投与から 3、15、60、90 及び 180 分後における FEV ₁ の変化量 等 |
| 結果 | <p><u>患者背景</u></p> <p>2 治療群はベースラインにおいて、人口統計学およびその他の臨床的特徴の両方の点で同等であった。喘息罹病期間の中央値は 21 年であった。</p> <p><u>有効性</u></p> <p>本剤 320/9μg を 2 吸入若しくはホルモテロールタービューヘイラー9μg 2 吸入を 5 分間隔で 2 回投与し、最初の治験薬投与から 90 分後までの平均 FEV₁ に差はみられなかった (ANOVA: p=0.74)。180 分間にわたる FEV₁ の評価において、投与後 3、15、60、90 及び 180 分後いずれの時点においても両群間で統計学的な有意差は認められなかった (各時点において p=0.75、0.82、0.67、0.67、1.0)。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>各群でそれぞれ 9 例 (16%) 合計 24 件の有害事象が報告された。本剤 320/9μg 群で 13 件、ホルモテロール群で 11 件の有害事象があり、これらのほとんどは軽度あるいは中等度の重症度であった。最も頻度が高かった有害事象は振戦 (各群それぞれ 4 件 (7%)) と頭痛 (各群それぞれ 3 件 (5%)) であった。</p> |

*1 12歳以上 (小児への投与は本邦未承認)

*2 シムビコートタービューヘイラー320/9μg製剤は本邦未承認

*3 ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

H) 日本人気管支喘息患者におけるテルブタリンタービュヘイラーの相対的有効性を検討した試験²⁷⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験デザイン | 実薬対照、単盲検、クロスオーバー、無作為化 |
| 試験対象 | 日本人成人気管支喘息患者 24 例 |
| 主要選択基準 | 1. 16 歳以上 2. 吸入ステロイド (ICS) 使用中の罹病期間 6 ヶ月以上の者 3. 試験薬剤投与前の FEV ₁ が正常予測値の 45% 以上で、visit 2 からの変化が 12% 以内の者 |
| 主要除外基準 | 1. 試験の結果や被験者の状態に影響を及ぼす重大な疾患若しくは障害を有する者 2. 身体所見、臨床検査、バイタルサイン (血圧及び脈拍) 及び心電図に臨床上問題となる異常が認められた者 3. β 遮断薬による治療を受けている者 4. ステロイドの全身投与による治療を登録前 4 週間以内 (デポ注射剤の場合は前 3 ヶ月以内) に受けた者 5. 4 週間以内に喘息治療の処方に変更された者 6. 8 週間以内に喘息の悪化により入院した者 |
| 方法 | <u>使用薬剤</u> テルブタリンタービュヘイラー*1 0.4mg、サルブタモール pMDI 100µg、プラセボタービュヘイラー及びプラセボ pMDI <u>用法・用量</u> テルブタリンタービュヘイラー 0.4mg 1 吸入、サルブタモール pMDI 100µg 2 吸入、プラセボタービュヘイラー 1 吸入及びプラセボ pMDI 2 吸入 <u>投与期間</u> 1 日以上 14 日未満の休薬期間をにおいて単回投与を 2 回行った。 |
| 主要評価項目 | 治験薬投与後 4 時間までの FEV ₁ の時間曲線下面積 (AUC _{0-4hr}) |
| 副次的評価項目 | 投与前値からの最大変化率 等 |
| 結果 | <u>患者背景</u> 無作為割付けされた 24 例のうち、7 例 (29.2%) が男性、17 例 (70.8%) が女性であり、13 例 (54.2%) が非喫煙者であった。 平均年齢は 41.7 歳 (範囲: 24~55 歳) であり、平均罹病期間は 25.8 年 (範囲: 3~55 年) であった。 吸入ステロイドの平均 1 日総用量は 375.0µg (範囲: 200~800µg) であった。組入れ時の努力性肺活量 (FVC)、FEV ₁ 及び正常予測値に対する FEV ₁ % の平均値はそれぞれ 3.23L (範囲: 1.88~5.37L)、2.16L (範囲: 1.25~3.46L) 及び 74.8% (範囲: 58.4~94.0%) であった。 <u>有効性</u> 投与後 4 時間までの FEV ₁ の時間曲線下面積 (AUC _{0-4hr}) はテルブタリン群とサルブタモール群でそれぞれ 634.6 及び 617.6 mL・min であり、両群間に有意差を認めなかった (ANOVA: p=0.171)。 FEV ₁ の投与前値からの最大変化率 (%) の幾何平均は、テルブタリン群とサルブタモール群でそれぞれ 121.4% 及び 122.6% であり、両群間に有意差を認めなかった (ANOVA: p=0.459)。 <u>安全性</u> 有害事象として、テルブタリン群で鼻咽頭炎が、またサルブタモール群で結膜炎がそれぞれ 1 例 (4.3%) 報告された。これら有害事象はいずれも軽度であり、また治験薬との因果関係は無いと判断された。なお、死亡や重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象又は他の重要な有害事象は認められなかった。 |

*1 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービュヘイラー) は本邦未承認

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

A) 国際共同第Ⅲ相試験^{33) 34)}

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 実薬対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | COPD 患者 1293 例 (日本人患者 312 例を含む) |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳以上の女性又は男性の外来患者 2. 現在 COPD と診断されている者 3. 2 年以上前から COPD 症状を有すると確認できる者 4. 10 pack-years (1 pack-year = 1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 5. Visit 2 前 4 週間～12 ヶ月の間に、経口/非経口の全身性ステロイドによる治療又は入院を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 6. 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50% 以下である者 7. 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 70% 未満である者 8. Visit 1 以前より発作治療薬として吸入又は経皮気管支拡張薬 (β₂ 刺激薬又は抗コリン剤) を処方されている者 本治験の投与期間への組入れにあたり、被験者は Visit 3 の時点で下記の基準を満たしていなければならない。 9. 観察期間終了前 7 日間のうち少なくとも 5 日間において、症状スコア (呼吸困難、咳及び症状による夜間覚醒の合計) が 2 ポイント以上である者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 気管支喘息の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 2. アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 3. ホモ接合型 α1-アンチトリプシン欠乏症である者 4. 観察期間中又は Visit 2 の前 4 週間以内に、入院又は経口/非経口ステロイドの投与、若しくはその両方を要する COPD 増悪を経験した者 5. 非心選択性 β 遮断薬 (経口又は点眼剤) を使用している者 6. Visit 1 の前 60 日以内に COPD の強化型リハビリテーションプログラムに参加した者、又は治験期間中に参加を予定している者 7. 定期的に酸素療法を受けている者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u> シムビコートタービュヘイラー 160/4.5µg ホルモテロールタービュヘイラー 4.5µg*¹</p> <p><u>用法・用量</u> シムビコートタービュヘイラー 160/4.5µg: 1 回 2 吸入 1 日 2 回 ホルモテロールタービュヘイラー 4.5µg: 1 回 2 吸入 1 日 2 回</p> <p><u>投与期間</u> 観察期間: 1～2 週間、投与期間: 12 週間</p> |
| 主要評価項目 | 実施医療機関にてスパイロメーターを用いて測定する投与前 FEV ₁ |
| 副次的評価項目 | <p><u>有効性</u> COPD 増悪 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象 等</p> |
| 解析方法 | <p>主要評価項目である投与前 FEV₁ のベースライン値から Visit 4～6 の平均までの平均変化量に関して、国及び治療を固定因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル (乗法モデル) を用いて投与群間で比較する。他の肺機能検査値、患者日誌に関する項目及び SGRQ については、主要評価項目と同様の方法を用いて投与群間で比較する。初回の COPD 増悪までの期間については Kaplan-Meier 曲線を作成し、ログランク検定を用いて投与群間で比較する。有害事象の発現率を算出し、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図については主に記述統計量を用いて要約する。</p> |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|---|---|--|--|----------|--|--|---|----|--------------------|-------------|----|--------------------|-------------|------------|-----|-------------------|----------------------|-----|-------------------|----------------------|---|----------------------------|-----|-------------------|----------------------|-----|-------------------|----------------------|-----------------|-----|-----------------|-----------------------|-----|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 結果 | <p>有効性 本剤における投与前 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、ホルモテロール群に比べて統計学的に有意に大きかった (p=0.0011)。</p> <p style="text-align: center;">全投与期間中の平均投与前FEV₁のベースラインに対する比</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">本剤群</th> <th colspan="3">ホルモテロール群</th> <th rowspan="2">本剤群のホルモテロール群に対する比 [95%信頼区間] p 値^{b)}</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>幾何 平均値 (CV%)</th> <th>中央値 (範囲)</th> <th>例数</th> <th>幾何 平均値 (CV%)</th> <th>中央値 (範囲)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン (L)</td> <td>635</td> <td>0.971 (38.254)</td> <td>0.980 (0.33-2.53)</td> <td>657</td> <td>0.945 (37.963)</td> <td>0.950 (0.31-2.61)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td>全投与期間の平均^{a)} (L)</td> <td>619</td> <td>1.021 (41.361)</td> <td>1.033 (0.35-3.29)</td> <td>635</td> <td>0.968 (38.628)</td> <td>0.967 (0.32-2.58)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインに対する比 (%)</td> <td>618</td> <td>104.6 (18.7)</td> <td>102.6 (37.4-311.1)</td> <td>635</td> <td>101.5 (16.6)</td> <td>100.7 (35.1-218.5)</td> <td>1.032 [1.013, 1.052] (p=0.0011)</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | 本剤群 | | | ホルモテロール群 | | | 本剤群のホルモテロール群に対する比 [95%信頼区間] p 値 ^{b)} | 例数 | 幾何 平均値 (CV%) | 中央値 (範囲) | 例数 | 幾何 平均値 (CV%) | 中央値 (範囲) | ベースライン (L) | 635 | 0.971 (38.254) | 0.980 (0.33-2.53) | 657 | 0.945 (37.963) | 0.950 (0.31-2.61) | — | 全投与期間の平均 ^{a)} (L) | 619 | 1.021 (41.361) | 1.033 (0.35-3.29) | 635 | 0.968 (38.628) | 0.967 (0.32-2.58) | ベースラインに対する比 (%) | 618 | 104.6 (18.7) | 102.6 (37.4-311.1) | 635 | 101.5 (16.6) | 100.7 (35.1-218.5) | 1.032 [1.013, 1.052] (p=0.0011) |
| | | 本剤群 | | | ホルモテロール群 | | | | 本剤群のホルモテロール群に対する比 [95%信頼区間] p 値 ^{b)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 例数 | 幾何 平均値 (CV%) | 中央値 (範囲) | 例数 | 幾何 平均値 (CV%) | 中央値 (範囲) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ベースライン (L) | 635 | 0.971 (38.254) | 0.980 (0.33-2.53) | 657 | 0.945 (37.963) | 0.950 (0.31-2.61) | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 全投与期間の平均 ^{a)} (L) | 619 | 1.021 (41.361) | 1.033 (0.35-3.29) | 635 | 0.968 (38.628) | 0.967 (0.32-2.58) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ベースラインに対する比 (%) | 618 | 104.6 (18.7) | 102.6 (37.4-311.1) | 635 | 101.5 (16.6) | 100.7 (35.1-218.5) | 1.032 [1.013, 1.052] (p=0.0011) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>a) 投与後4、8及び12週の投与前FEV₁の幾何平均値</p> <p>b) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル (対数線形モデル)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>本剤群における初回の COPD 増悪 (COPD 症状の悪化に対して、全身性ステロイド (経口または非経口) の使用又は入院が必要と判断されるもの) までの期間は、ホルモテロール群に比べて統計学的に有意に長かった (Cox 比例ハザードモデル:p=0.0094、ログランク検定:p=0.0085)。また、本剤群における投与期間中の COPD 増悪回数 (入院が必要、若しくは、全身性ステロイドの使用が必要であった症例) はホルモテロール群に比べて有意に少なかった (ポアソン回帰モデル:p=0.0006)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>安全性 有害事象発現症例は、本剤群 636 例中 193 例 (30.3%) 及びホルモテロール群 657 例中 214 例 (32.6%) であった。発現頻度が比較的高かった有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 8.0%、ホルモテロール群 9.4%) 及び鼻咽頭炎 (本剤群 5.5%、ホルモテロール群 4.9%) であった。死亡例は、本剤群 4 例 (0.6%) 及びホルモテロール群 5 例 (0.8%) であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現症例は、本剤群 39 例 (6.1%) 及びホルモテロール群 41 例 (6.2%) であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*1 ホルモテロールタービュヘイラー4.5µg製剤は本邦未承認

B) 海外第Ⅲ相試験^{36) 37)}

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験デザイン | 実薬/プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | COPD 患者 1022 例 |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳以上の女性又は男性の外来患者 2. 2 年以上前から COPD 症状を有し、COPD と診断されている者 3. 10 pack-years (1 pack-year = 1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 4. 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50% 以下である者 5. 気管支拡張薬投与前の FEV₁/VC が 70% 以下である者 6. 発作治療薬として短時間作用性吸入気管支拡張薬 (β₂ 刺激薬又は抗コリン剤) を処方されている者 7. Visit 1 前 2～12 ヶ月の間に、経口ステロイド及び抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳より前に気管支喘息又は季節性アレルギー性鼻炎、若しくはその両方の既往を有する者 2. COPD 以外の気管支拡張症等の気道障害を有し、臨床的に重要であると治験責任医師により判断された者 3. Visit 1 の前 4 週間以内又は観察期間中、若しくはその両方の時期に、入院あるいは抗生物質の投与又は経口/非経口ステロイド又は噴霧薬の投与又は増量、若しくはそのすべてを要する COPD 増悪を経験した者 4. 定期的に酸素療法を受けている者 5. β 遮断薬を使用している者 6. COPD の強化型リハビリテーションプログラムに参加した者、又は治験期間中に参加を予定している者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブデソニド/ホルモテロール配合剤 (シムビコートタービュヘイラー) 160/4.5µg ・ブデソニド (パルミコートタービュヘイラー) 200µg ・ホルモテロールタービュヘイラー 4.5µg *1 ・プラセボ <p><u>用法・用量</u></p> <p>ブデソニド/ホルモテロール配合剤、ブデソニド、ホルモテロール又はプラセボのいずれかを 1 回 2 吸入 1 日 2 回吸入する。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>観察期間: 14 日間 (12～17 日間)、投与期間: 12 ヶ月間</p> |
| 主要評価項目 | 投与後 FEV ₁ 及び初回の COPD 増悪までの期間 |
| 副次的評価項目 | 患者日誌で収集したデータ (COPD 症状スコア等) 等 |
| 解析方法 | ITT の原則に基づき、解析対象集団は FAS とした。全ての仮説検定は、両側の対立仮説を用いて実施した。p 値が 5% 未満の場合に統計学的有意差ありとした。治療効果を主張するためには、本試験での 2 つの主要評価項目 (初回の COPD 重症増悪までの期間及び FEV ₁) の有意水準がいずれも 5% 未満であることとした。初回増悪までの期間については、Kaplan-Meier プロットを用いて示し、また、ログランク検定で投与群間の比較を行った。さらに、Cox 比例ハザードモデルによる結果に示した。重症増悪回数の解析には、治療群及び国を要因、試験期間を補正值として過大分散として調整したポアソン分布における一般化線形モデルを用いた。FEV ₁ では、治療期間中に得られた全ての値の平均値を算出し、治療群及び国を要因、Visit 2 の値を共変量とした乗法モデルによる ANOVA を用いて解析した。日誌データについては FEV ₁ と同様の解析をしたが、加法モデルを用いた。 |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|--|---|--------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|-------------------|-----|-----|----------------|----------------|-------|---|---|-------|-----|----------------|----------------|-------|-------------------------|--------|--------|-----|----------------|----------------|-------|-------------------------|--------|----------|-----|----------------|----------------|-------|-------------------------|-------|--|---------|---|-------------------|-----|-----|---|---|-------|----|----------------------|-------|--------|-----|----------------------|-------|----------|-----|----------------------|-------|
| 結果 | <p>有効性 本剤投与群における投与後 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群、ブデソニド群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に大きかった (vs プラセボ群: p<0.001, vs ブデソニド群: p<0.001, vs ホルモテロール群: p=0.002)。</p> <p>全投与期間中の平均投与後FEV₁のベースラインに対する比</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>ベースライン (L)^{a)}</th> <th>全投与期間中の平均 (L)^{a) b)}</th> <th>ベースラインに対する調整済み比 (%)^{c)}</th> <th>本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%)^{c)}</th> <th>p 値^{c)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>234</td> <td>1.11 (0.3-3.1)</td> <td>1.10 (0.4-2.8)</td> <td>98.96</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>214</td> <td>1.14 (0.4-3.3)</td> <td>0.98 (0.4-3.2)</td> <td>86.74</td> <td>114.09 [110.45, 117.84]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ブデソニド群</td> <td>223</td> <td>1.13 (0.3-3.3)</td> <td>1.00 (0.4-2.8)</td> <td>88.88</td> <td>111.34 [107.82, 114.97]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ホルモテロール群</td> <td>213</td> <td>1.18 (0.4-2.7)</td> <td>1.09 (0.4-3.0)</td> <td>93.93</td> <td>105.36 [101.99, 108.84]</td> <td>0.002</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 幾何平均値 (範囲) b) 投与後1、2、3、6、9及び12カ月の幾何平均値 c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル (対数線形モデル)</p> <p>本剤投与群における重症増悪回数は、プラセボ群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に少なかったが、ブデソニド群との間には有意な差は認められなかった (vs プラセボ群: p=0.029, vs ブデソニド群: p=0.236, vs ホルモテロール群: p=0.015)。本剤投与群における初回重症増悪までの期間は、プラセボ群、ブデソニド群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に長かった (vs プラセボ群: p=0.017, vs ブデソニド群: p=0.037, vs ホルモテロール群: p=0.002)。</p> <p>初回の重度増悪^{注)}までの期間 (日)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>中央値 (日)</th> <th>本剤群の各群に対するハザード比^{a)} [95%信頼区間]</th> <th>p 値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>254</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>96</td> <td>0.715 [0.562, 0.910]</td> <td>0.017</td> </tr> <tr> <td>ブデソニド群</td> <td>178</td> <td>0.773 [0.611, 0.980]</td> <td>0.037</td> </tr> <tr> <td>ホルモテロール群</td> <td>154</td> <td>0.705 [0.558, 0.891]</td> <td>0.002</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 経口ステロイド又は抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した a) Cox 比例ハザードモデルに基づき算出 b) ログランク検定</p> <p>COPD 症状総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 0.69 ポイント、本剤群 0.12 ポイント、ブデソニド群 0.38 ポイント及びホルモテロール群 0.15 ポイントであった。本剤群における COPD 症状総スコアのベースラインからの増加は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に小さかったが、ブデソニド群及びホルモテロール群との間には有意な差は認められなかった (vs プラセボ群: p<0.001, vs ブデソニド群: p=0.120, vs ホルモテロール群: p=0.891)。</p> <p>安全性 有害事象発現症例は、プラセボ群 256 例中 156 例 (60.9%)、本剤群 254 例中 157 例 (61.8%)、ブデソニド群 257 例中 166 例 (65.0%) 及びホルモテロール群 255 例中 173 例 (67.8%) であった。また、死亡例は、プラセボ群 5 例 (2.0%)、本剤群 5 例 (2.0%)、ブデソニド群 6 例 (2.3%) 及びホルモテロール群 14 例 (5.5%) であった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 49 例 (19.1%)、本剤群 46 例 (18.1%)、ブデソニド群 57 例 (22.2%) 及びホルモテロール群 62 例 (24.3%) であった。</p> | | 例数 | ベースライン (L) ^{a)} | 全投与期間中の平均 (L) ^{a) b)} | ベースラインに対する調整済み比 (%) ^{c)} | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) ^{c)} | p 値 ^{c)} | 本剤群 | 234 | 1.11 (0.3-3.1) | 1.10 (0.4-2.8) | 98.96 | — | — | プラセボ群 | 214 | 1.14 (0.4-3.3) | 0.98 (0.4-3.2) | 86.74 | 114.09 [110.45, 117.84] | <0.001 | ブデソニド群 | 223 | 1.13 (0.3-3.3) | 1.00 (0.4-2.8) | 88.88 | 111.34 [107.82, 114.97] | <0.001 | ホルモテロール群 | 213 | 1.18 (0.4-2.7) | 1.09 (0.4-3.0) | 93.93 | 105.36 [101.99, 108.84] | 0.002 | | 中央値 (日) | 本剤群の各群に対するハザード比 ^{a)} [95%信頼区間] | p 値 ^{b)} | 本剤群 | 254 | — | — | プラセボ群 | 96 | 0.715 [0.562, 0.910] | 0.017 | ブデソニド群 | 178 | 0.773 [0.611, 0.980] | 0.037 | ホルモテロール群 | 154 | 0.705 [0.558, 0.891] | 0.002 |
| | 例数 | ベースライン (L) ^{a)} | 全投与期間中の平均 (L) ^{a) b)} | ベースラインに対する調整済み比 (%) ^{c)} | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) ^{c)} | p 値 ^{c)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤群 | 234 | 1.11 (0.3-3.1) | 1.10 (0.4-2.8) | 98.96 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ群 | 214 | 1.14 (0.4-3.3) | 0.98 (0.4-3.2) | 86.74 | 114.09 [110.45, 117.84] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ブデソニド群 | 223 | 1.13 (0.3-3.3) | 1.00 (0.4-2.8) | 88.88 | 111.34 [107.82, 114.97] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ホルモテロール群 | 213 | 1.18 (0.4-2.7) | 1.09 (0.4-3.0) | 93.93 | 105.36 [101.99, 108.84] | 0.002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 中央値 (日) | 本剤群の各群に対するハザード比 ^{a)} [95%信頼区間] | p 値 ^{b)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤群 | 254 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ群 | 96 | 0.715 [0.562, 0.910] | 0.017 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ブデソニド群 | 178 | 0.773 [0.611, 0.980] | 0.037 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ホルモテロール群 | 154 | 0.705 [0.558, 0.891] | 0.002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*1 ホルモテロールタービュヘイラー4.5µg 製剤は本邦未承認

C) 海外第Ⅲ相試験^{38) 39)}

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験デザイン | 実薬/プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | COPD 患者 812 例 |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳以上の女性又は男性の外来患者 2. 2 年以上前から COPD 症状を有し、COPD と診断されている者 3. 10 pack-years (1 pack-year = 1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 4. 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50% 以下である者 5. 気管支拡張薬投与前の FEV₁/VC が 70% 以下である者 6. 観察期間の少なくとも 7 日間あるいは、観察期間が 14 日より長い場合は観察期間の少なくとも半分の日において、症状スコアが 2 ポイント以上である者 7. 発作治療薬として短時間作用性吸入気管支拡張薬 (β₂ 刺激薬又は抗コリン剤) を処方されている者 8. Visit 1 前 2~12 ヶ月の間に、経口ステロイド及び抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳以前に気管支喘息又は季節性アレルギー性鼻炎、若しくはその両方の既往を有する者 2. β 遮断薬を使用している者 3. COPD 以外の気管支拡張症等の気道障害を有し、臨床的に重要であると治験責任医師により判断された者 4. Visit 1 の前 4 週間以内又は観察期間中、若しくはその両方の時期に、入院あるいは抗生物質の投与又は経口/非経口ステロイド又は噴霧薬の投与又は増量、若しくはそのすべてを要する COPD 増悪を経験した者 5. 定期的に酸素療法を受けている者 6. COPD の強化型リハビリテーションプログラムに参加した者、又は治験期間中に参加を予定している者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブデソニド/ホルモテロール配合剤 (シムビコートタービュヘイラー) 160/4.5µg ・ブデソニド (パルミコートタービュヘイラー) 200µg ・ホルモテロールタービュヘイラー 4.5µg*¹ ・プラセボ <p><u>用法・用量</u></p> <p>ブデソニド/ホルモテロール配合剤、ブデソニド、ホルモテロール又はプラセボのいずれかを 1 回 2 吸入 1 日 2 回吸入する。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>観察期間: 14 日間 (12~17 日間)、投与期間: 12 ヶ月間</p> |
| 主要評価項目 | COPD 重度増悪 (呼吸器症状による経口ステロイド及び抗生物質の投与増加、及び入院) の回数及び FEV ₁ |
| 副次的評価項目 | 患者日誌で収集したデータ (COPD 症状スコア等) 等 |
| 解析方法 | ITT の原則に基づき、解析対象集団は FAS とした。全ての仮説検定は、両側の対立仮説を用いて実施した。p 値が 5% 未満の場合に統計学的有意差ありとした。本試験では 2 つの主要評価項目 (COPD 重度増悪の回数及び FEV ₁) を設定した。そのため、両評価項目に対する有意水準については調整を行った。COPD 重度増悪の解析においては、治療と国を要因、試験における時間を補正值とし、overdispersion を調整したポアソン分布上での一般化線形モデルを用いた。FEV ₁ については、治療期間に得られた全ての測定値の平均値を算出し、治療と国を要因、Visit 2 における値を共変量とした乗法モデルによる ANOVA を行った。患者日誌のデータについても FEV ₁ と同様の解析方法を行ったが、こちらの解析では加法モデルを用いた。 |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|--|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|-------------------|-----|-----|----------------|----------------|--------|---|---|-------|-----|----------------|----------------|-------|----------------------------|--------|--------|-----|----------------|----------------|--------|----------------------------|--------|----------|-----|----------------|----------------|--------|---------------------------|-------|--|----|--------------------------|-------------------------------------|---------------------|-----|-----|------|---|---|-------|-----|------|---------------------|-------|--------|-----|------|---------------------|-------|----------|-----|------|---------------------|-------|
| 結果 | <p>有効性 本剤投与群における投与後 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群及びブデソニド群に比べて統計学的に有意に大きかったが、ホルモテロール群との間には有意な差は認められなかった (vs プラセボ群: p<0.001、vs ブデソニド群: p<0.001、vs ホルモテロール群: p=0.487)。</p> <p>全投与期間中の平均投与後FEV₁のベースラインに対する比</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>ベースライン (L)^{a)}</th> <th>全投与期間中の平均 (L)^{a)b)}</th> <th>ベースラインに対する調整済み比 (%)^{c)}</th> <th>本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%)^{c)}</th> <th>p 値^{c)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>201</td> <td>0.96 (0.4-2.0)</td> <td>1.08 (0.4-2.9)</td> <td>111.52</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>185</td> <td>0.98 (0.4-2.8)</td> <td>0.95 (0.4-2.3)</td> <td>97.03</td> <td>114.94 [110.96, 119.06]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ブデソニド群</td> <td>182</td> <td>0.98 (0.4-2.3)</td> <td>1.01 (0.5-2.4)</td> <td>102.14</td> <td>109.18 [105.38, 113.12]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ホルモテロール群</td> <td>191</td> <td>1.00 (0.4-2.7)</td> <td>1.10 (0.4-3.2)</td> <td>110.15</td> <td>101.25 [97.76, 104.86]</td> <td>0.487</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 幾何平均値 (範囲) b) 投与後1、2、3、6、9及び12カ月の幾何平均値 c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル (対数線形モデル)</p> <p>本剤投与群における重度増悪回数は、プラセボ群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に少なかったが、ブデソニド群との間には有意な差は認められなかった (vs プラセボ群: p=0.035、vs ブデソニド群: p=0.385、vs ホルモテロール群: p=0.043)。</p> <p>全投与期間中の重度増悪^{注)}回数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>平均回数^{a)} (人・年)</th> <th>本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間]^{a)}</th> <th>p 値^{a)b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>204</td> <td>1.42</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>201</td> <td>1.87</td> <td>0.758[0.586, 0.981]</td> <td>0.035</td> </tr> <tr> <td>ブデソニド群</td> <td>192</td> <td>1.59</td> <td>0.889[0.682, 1.159]</td> <td>0.385</td> </tr> <tr> <td>ホルモテロール群</td> <td>199</td> <td>1.84</td> <td>0.771[0.599, 0.992]</td> <td>0.043</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 経口ステロイド又は抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した</p> <p>a) 国及び投与群を因子とし、観察期間 (対数) をオフセット変数とし、overdispersionを調整したポアソン分布 (対数連結関数) を仮定した一般化線形モデル (ポアソン回帰モデル) b) 有意水準: 両側5%、検定の多重性の調整あり</p> <p>COPD 症状総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 1.45 ポイント、本剤群 2.22 ポイント、ブデソニド群 1.52 ポイント及びホルモテロール群 1.95 ポイントであった。本剤群における COPD 症状総スコアのベースラインからの減少は、プラセボ群、ブデソニド群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に大きかった (vs プラセボ群: p<0.001、vs ブデソニド群: p<0.001、vs ホルモテロール群: p=0.103)。</p> <p>安全性 有害事象発現頻度は、本剤群で 65% (136/208 例) であった。主な有害事象は、慢性閉塞性気道疾患 17% (35/208 例) 及び呼吸器感染 12% (24/208 例) であった。 有害事象発現症例は、プラセボ群 205 例中 126 例 (61.5%)、本剤群 208 例中 136 例 (65.4%)、ブデソニド群 198 例中 124 例 (62.6%) 及びホルモテロール群 201 例中 131 例 (65.2%) であった。また死亡例は、プラセボ群 9 例 (4.4%)、本剤群 6 例 (2.9%)、ブデソニド群 5 例 (2.5%) 及びホルモテロール群 6 例 (3.0%) であった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 35 例 (17.1%)、本剤群 41 例 (19.7%)、ブデソニド群 30 例 (15.2%) 及びホルモテロール群 34 例 (16.9%) であった。</p> | | 例数 | ベースライン (L) ^{a)} | 全投与期間中の平均 (L) ^{a)b)} | ベースラインに対する調整済み比 (%) ^{c)} | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) ^{c)} | p 値 ^{c)} | 本剤群 | 201 | 0.96 (0.4-2.0) | 1.08 (0.4-2.9) | 111.52 | — | — | プラセボ群 | 185 | 0.98 (0.4-2.8) | 0.95 (0.4-2.3) | 97.03 | 114.94 [110.96, 119.06] | <0.001 | ブデソニド群 | 182 | 0.98 (0.4-2.3) | 1.01 (0.5-2.4) | 102.14 | 109.18 [105.38, 113.12] | <0.001 | ホルモテロール群 | 191 | 1.00 (0.4-2.7) | 1.10 (0.4-3.2) | 110.15 | 101.25 [97.76, 104.86] | 0.487 | | 例数 | 平均回数 ^{a)} (人・年) | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] ^{a)} | p 値 ^{a)b)} | 本剤群 | 204 | 1.42 | — | — | プラセボ群 | 201 | 1.87 | 0.758[0.586, 0.981] | 0.035 | ブデソニド群 | 192 | 1.59 | 0.889[0.682, 1.159] | 0.385 | ホルモテロール群 | 199 | 1.84 | 0.771[0.599, 0.992] | 0.043 |
| | 例数 | ベースライン (L) ^{a)} | 全投与期間中の平均 (L) ^{a)b)} | ベースラインに対する調整済み比 (%) ^{c)} | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) ^{c)} | p 値 ^{c)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤群 | 201 | 0.96 (0.4-2.0) | 1.08 (0.4-2.9) | 111.52 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ群 | 185 | 0.98 (0.4-2.8) | 0.95 (0.4-2.3) | 97.03 | 114.94 [110.96, 119.06] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ブデソニド群 | 182 | 0.98 (0.4-2.3) | 1.01 (0.5-2.4) | 102.14 | 109.18 [105.38, 113.12] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ホルモテロール群 | 191 | 1.00 (0.4-2.7) | 1.10 (0.4-3.2) | 110.15 | 101.25 [97.76, 104.86] | 0.487 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 例数 | 平均回数 ^{a)} (人・年) | 本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] ^{a)} | p 値 ^{a)b)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤群 | 204 | 1.42 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ群 | 201 | 1.87 | 0.758[0.586, 0.981] | 0.035 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ブデソニド群 | 192 | 1.59 | 0.889[0.682, 1.159] | 0.385 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ホルモテロール群 | 199 | 1.84 | 0.771[0.599, 0.992] | 0.043 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*1 ホルモテロールタービュヘイラー4.5 µg 製剤は本邦未承認

D) 海外第Ⅲ相試験⁴⁰⁾

| 項目 | 内容 |
|-----------------------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬/プラセボ対照、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | COPD 患者 1964 例 |
| 主要選択基準 ⁴¹⁾ | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳以上 2. 2 年以上前から COPD 症状を有し、COPD と診断されている者 3. 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する者 4. 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50% 以下である者 5. 気管支拡張薬投与前の FEV₁/FVC が 70% 未満である者 6. 発作治療薬として短時間作用性吸入気管支拡張薬を処方されている者 7. 修正 MRC 息切れスケールスコアが 2 以上の者 8. Visit 1 前 1~12 ヶ月の間に、経口ステロイドおよび/あるいは抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 9. 観察期間中、1 日の合計症状スコア (呼吸困難、咳、喀痰のスコアの合計) が 2 スコア以上であった日が半分以上であった者 |
| 主要除外基準 ⁴¹⁾ | <ol style="list-style-type: none"> 1. 気管支喘息の既往を有する者 2. 年齢 40 歳より前にアレルギー性鼻炎の既往を有する者 3. 臨床的に重要な COPD 以外の気道障害を有する者 4. ホモ接合型 α1-アンチトリプシン欠乏症である者 5. Visit 1 の前 30 日以内あるいは投与期間への組み入れにあたり、症状悪化のため COPD の通常の維持治療薬又は発作治療薬の追加又は変更が必要であった者 6. 非心選択性 β 遮断薬 (経口又は点眼剤) を使用している者 7. 経口ステロイドを使用している者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 pMDI*1 80/4.5μg ・本剤 pMDI 160/4.5μg ・ホルモテロールタービュヘイラー4.5μg*2 ・プラセボ pMDI ・プラセボタービュヘイラー <p><u>用法・用量</u></p> <p>本剤 pMDI 80/4.5μg、本剤 pMDI 160/4.5μg 又はプラセボ pMDI のいずれかを 1 回 2 吸入 1 日 2 回吸入する。更に、ホルモテロールタービュヘイラー4.5μg 又はプラセボタービュヘイラーのいずれかを 1 回 2 吸入 1 日 2 回吸入する。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>観察期間:2 週間、投与期間:52 週間</p> |
| 主要評価項目 | 投与前 FEV ₁ 及び投与 1 時間後 FEV ₁ |
| 副次的評価項目 | COPD 増悪回数 等 |
| 結果 | <p><u>有効性</u></p> <p>本剤 320/9μg 群における投与前 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に大きかった (vs プラセボ群:p<0.001、vs ホルモテロール群:p=0.008)。また、本剤 160/9μg 群における投与前 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかったが、ホルモテロール群との間には有意な差は認められなかった (vs プラセボ群:p<0.001、vs ホルモテロール群:p=0.161)。なお、本剤 160/9μg 群と 320/9μg 群の間には、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.206)。本剤 320/9μg 群における投与 1 時間後 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に大きかった (vs プラセボ群:p<0.001、vs ホルモテロール群:p=0.023)。また、本剤 160/9μg 群における投与 1 時間後 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかったが、ホルモテロール群との間には有意な差は認められなかった (vs プラセボ群:p<0.001、vs ホルモテロール群:p=0.42)。なお、本剤 160/9μg 群と 320/9μg 群の間には、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.144)。</p> <p>COPD 増悪率は本剤 160/9μg 群及び 320/9μg 群の方がホルモテロール群及びプラセボ群と比較し低かった (p≤0.004)。</p> |

| 項目 | 内容 |
|----|--|
| | <p><u>安全性</u> 有害事象発現症例は、プラセボ群 481 例中 268 例 (55.7%)、本剤 160/9μg 群 494 例中 323 例 (65.4%)、本剤 320/9μg 群 494 例中 322 例 (65.2%) 及びホルモテロール 群 495 例中 299 例 (60.4%) であった。また、死亡例は、プラセボ群 4 例、本剤 160/9μg 群 6 例、本剤 320/9μg 群 3 例及びホルモテロール 群 2 例であり、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象発現頻度は、プラセボ群 12.1%、本剤 160/9μg 群 13.6%、本剤 320/9μg 群 15.6%及びホルモテロール 群 17.8% であった。</p> |

*1 シムビコート pMDI 製剤は本邦未承認

*2 ホルモテロールタービュヘイラー4.5 μ g 製剤は本邦未承認

E) 海外第Ⅲ相試験⁴¹⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬/プラセボ対照、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、並行群間比較試験 |
| 試験対象 | COPD 患者 1704 例 |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳以上 2. 2 年以上前から COPD 症状を有し、COPD と診断されている者 3. 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する者 4. 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50% 以下である者 5. 気管支拡張薬投与前の FEV₁/FVC が 70% 未満である者 6. 発作治療薬として短時間作用性吸入気管支拡張薬を処方されている者 7. 修正 MRC 息切れスケールスコアが 2 以上の者 8. Visit 1 前 1~12 ヶ月の間に、経口ステロイドおよびあるいは抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 9. 観察期間中、1 日の合計症状スコア (呼吸困難、咳、喀痰のスコアの合計) が 2 スコア以上であった日が半分以上であった者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 気管支喘息の既往を有する者 2. 年齢 40 歳より前にアレルギー性鼻炎の既往を有する者 3. COPD 以外の臨床的に重要な気道障害を有する者 4. ホモ接合型 α1-アンチトリプシン欠乏症である者 5. Visit 1 の前 30 日以内あるいは投与期間への組入れにあたり症状悪化のため COPD の通常の維持治療薬又は発作治療薬の追加又は変更が必要であった者 6. 非心選択性 β 遮断薬 (経口又は点眼剤) を使用している者 7. 経口ステロイドを使用している者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 pMDI^{*1} 80/4.5μg ・本剤 pMDI 160/4.5μg ・ブデソニド pMDI^{*2}160μg ・ホルモテロールタービュヘイラー4.5μg^{*3} ・プラセボ pMDI ・プラセボタービュヘイラー <p><u>用法・用量</u></p> <p>本剤 pMDI 80/4.5μg、本剤 pMDI 160/4.5μg、ブデソニド pMDI160μg 又はプラセボ pMDI のいずれかを 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与する。更に、ホルモテロールタービュヘイラー4.5μg 又はプラセボタービュヘイラーのいずれかを 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与する。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>観察期間:2 週間、投与期間:26 週間</p> |
| 主要評価項目 | 投与前 FEV ₁ 及び投与 1 時間後 FEV ₁ |
| 副次的評価項目 | 患者日誌で収集した呼吸困難の状態、SGRQ で評価した健康関連 QOL 等 |

| 項目 | 内容 |
|----|--|
| 結果 | <p>有効性</p> <p>本剤 320/9μg 群における投与前 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群、ブデソニド群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に大きかった(vs プラセボ群: p<0.001、vs ブデソニド群: p<0.001、vs ホルモテロール群: p\leq0.026)が、ブデソニド+ホルモテロール併用群との間には有意な差は認められなかった。また、本剤 160/9μg 群における投与前 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群及びブデソニド群に比べて統計学的に有意に大きかった(vs プラセボ群: p\leq0.002、vs ブデソニド群: p\leq0.002)が、ホルモテロール群との間には有意な差は認められなかった。なお、本剤 160/9μg 群と 320/9μg 群の間には、統計学的に有意な差は認められなかった。本剤 320/9μg 群における投与 1 時間後 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群、ブデソニド群及びホルモテロール群に比べて統計学的に有意に大きかった(vs プラセボ群: p<0.001、vs ブデソニド群: p<0.001、vs ホルモテロール群: p=0.039)が、ブデソニド+ホルモテロール併用群との間には有意な差は認められなかった。また、本剤 160/9μg 群における投与 1 時間後 FEV₁ のベースラインから全投与期間への変化量は、プラセボ群及びブデソニド群に比べて統計学的に有意に大きかった(vs プラセボ群: p<0.001、vs ブデソニド群: p<0.001)が、ホルモテロール群との間には有意な差は認められなかった。なお、本剤 160/9μg 群と 320/9μg 群の間には、統計学的に有意な差は認められなかった。</p> <p>また、本剤 160/9μg 群と 320/9μg 群いずれにおいても患者日誌で収集した呼吸困難及び SGRQ で評価した健康関連 QOL は、ブデソニド群、ホルモテロール群及びプラセボ群と比較し有意に改善した(すべて p\leq0.044)。</p> <p>安全性</p> <p>副作用発現症例は、プラセボ群 300 例中 18 例 (6.0%)、本剤 160/9μg 群 24 例 (8.5%)、本剤 320/9μg 群 277 例中 24 例 (8.7%)、ブデソニド+ホルモテロール併用群 287 例中 17 例 (5.9%)、ブデソニド群 275 例中 22 例 (8.0%) 及びホルモテロール群 284 例中 22 例 (7.7%) であった。また、死亡例は 11 例報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 25 例 (8.3%)、本剤 160/9μg 群 30 例 (10.7%)、本剤 320/9μg 群 31 例 (11.2%)、ブデソニド+ホルモテロール併用群 26 例 (9.1%)、ブデソニド群 26 例 (9.5%) 及びホルモテロール群 23 例 (8.1%) であった。</p> |

*1 シムビコート pMDI 製剤は本邦未承認

*2 ブデソニド pMDI 製剤は本邦未承認

*3 ホルモテロールタービュヘイラー4.5 μ g 製剤は本邦未承認

F) 海外第IV相試験⁴²⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、実薬/プラセボ対照、二重盲検、無作為化、3期クロスオーバー |
| 試験対象 | COPD患者 111例 |
| 主要選択基準 | 1. Visit 2 前 1～12 ヶ月の間に、経ロステロイド及び抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 2. 気管支拡張薬投与前の FEV ₁ が正常予測値の 50%以下である者 3. 気管支拡張薬投与前の FRC が正常予測値の 120%以上である者 |
| 方法 | <u>使用薬剤</u> ・本剤 320/9μg* ¹ ・ホルモテロールタービュヘイラー9μg ・シムビコートタービュヘイラープラセボ ・ホルモテロールタービュヘイラープラセボ <u>用法・用量</u> 以下の用法・用量の薬剤をクロスオーバー法にて投与した。 ・本剤 320/9μg 及びホルモテロールタービュヘイラープラセボをそれぞれ 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与 ・ホルモテロールタービュヘイラー9μg 及びシムビコートタービュヘイラープラセボをそれぞれ 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与 ・シムビコートタービュヘイラープラセボ及びホルモテロールタービュヘイラープラセボをそれぞれ 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与 <u>投与期間</u> 観察期間:1 週間、投与期間:1 週間、休薬期間:1 週間 |
| 主要評価項目 | 治験薬投与 1 時間後の運動耐容時間 |
| 副次的評価項目 | 治験薬投与 6 時間後の運動耐容時間 等 |
| 解析方法 | 全ての仮説検定は、両側の対立仮説を用いて実施した。p 値が 5%未満の場合に統計学的有意差ありとした。運動耐容時間については、患者、期間、治療を固定因子とした ANOVA モデルで解析した。治療間の差については、モデルからの推定値及びその 95%信頼区間を算出した。投与後の体プレチスモグラフィのパラメータについては、患者、期間、治療を固定因子とした乗法モデルによる ANOVA を用いた。投与前のスパイロメトリーによる測定値についても体プレチスモグラフィのパラメータと同様の方法を用いたが、対数変換した Visit 4、6 及び 8 の値を共変量とした。各治療期間の電子的患者日誌に記録された項目及び SGRQ-C については、主要評価項目と同様の方法を用いたが、各項目の観察期間又は休薬期間における平均値を共変量とした。有害事象については、記述統計学の算出及び定性分析を行った。 |
| 結果 | <u>有効性</u> 投与 1 時間後の運動耐容時間 (調整済平均) は、プラセボ投与時 412 秒、本剤投与時 517 秒、ホルモテロール投与時 448 秒であった。本剤投与時における投与 1 時間後の運動耐容時間は、プラセボ投与時及びホルモテロール投与時に比べて統計学的に有意な延長を示した (vs プラセボ群: p<0.0001、vs ホルモテロール群:p=0.0015)。 投与 6 時間後の運動耐容時間 (調整済平均) は、プラセボ投与時 394 秒、本剤投与時 456 秒、ホルモテロール投与時 413 秒であり、本剤とホルモテロールあるいはプラセボ投与時の時間差はそれぞれ 42 秒 (p<0.05)、62 秒 (p<0.005) と統計学的に有意であった。 <u>安全性</u> 有害事象発現症例は、プラセボ投与時 104 例中 13 例 (13%)、本剤投与時 100 例中 8 例 (8%) 及びホルモテロール投与時 102 例中 8 例 (8%) であった。また、死亡例は、報告されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ投与時 1 例、本剤投与時 2 例及びホルモテロール投与時 1 例であった。 |

*1 シムビコートタービュヘイラー 320/9μg 製剤は本邦未承認

G) 海外第IV相試験⁴⁵⁾

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験デザイン | 実薬/プラセボ対照、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、2期クロスオーバー |
| 試験対象 | COPD患者 442例 |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 40 歳以上 2. Visit 2 の 2 年以上前から COPD 症状を有し、COPD と診断されている者 3. 10 pack-years 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 4. 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50%以下である者 5. 気管支拡張薬投与前の FEV₁/VC が 70%未満である者 6. 発作治療薬として短時間作用性吸入気管支拡張薬 (β₂ 刺激薬又は抗コリン剤) を処方されている者 7. Visit 2 前 1~12 ヶ月の間に、経口ステロイド及び抗生物質による治療を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 気管支喘息の既往を有する者 2. 年齢 40 歳より前に季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する者 3. 観察期間中又は Visit 2 の前 4 週間以内 (増悪の終了時) に、入院あるいは経口/吸入ステロイド又は抗生物質の投与又は増量を要する COPD 増悪を経験した者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 320/9μg*¹ ・シムビコートタービュヘイラープラセボ ・サルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/500μg ・サルメテロール/フルチカゾンディスカスプラセボ <p><u>用法用量</u></p> <p>本剤 320/9μg 及びサルメテロール/フルチカゾンディスカスプラセボを 1 回 1 吸入 1 日 2 回 1 週間、又はシムビコートタービュヘイラープラセボ及びサルメテロール/フルチカゾンディスカス 50/500μg 1 回 1 吸入 1 日 2 回 1 週間投与する。</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>観察期間:1 週間、投与期間:1 週間の投与期間を 2 回 (各投薬期の間の休薬期間は 1~2 週間))</p> |
| 主要評価項目 | 朝の投与 5 分後の PEF |
| 副次的評価項目 | 朝の投与前及び 15 分後の PEF 等 |
| 結果 | <p><u>有効性</u></p> <p>朝の投与 5 分後の PEF のベースラインからの増加量は、本剤投与時 15.1L/min、サルメテロール/フルチカゾン投与時 14.2L/min であり、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.603)。朝の治験薬投与前から投与 5 分後への変化量平均、又は投与 15 分後への変化量平均ともに、本剤投与における朝の PEF 及び朝の FEV₁ の増加はサルメテロール/フルチカゾンに比べて統計学的に有意に大きかった (いずれも p<0.001)。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>37 例の患者が投与を中止し、その内訳は有害事象によるもの 22 例、試験特有の中止基準によるもの 5 例であった。また、両群間における頻度の多い有害事象及び重篤な有害事象に関して注目すべき差は無かった。</p> |

*1 シムビコートタービュヘイラー320/9μg 製剤は本邦未承認

2) 安全性試験

〈気管支喘息〉

① 本剤を維持療法として使用する場合

国内長期投与試験^{11) 12)}

日本人成人気管支喘息患者138例を対象として、多施設共同オープン試験により、本剤160/4.5 μ g (1回1吸入、1回2吸入、又は1回4吸入を1日2回) を52週間投与した時の有効性及び安全性を検討した。4吸入1日2回投与への増量により安全性プロファイルの変化は特に認められなかった。本剤投与により肺機能及び喘息症状に関連した評価項目の投与前からの改善が認められ、この改善は52週の投与期間を通じて維持された。一部の患者では1吸入1日2回投与又は2吸入1日2回投与で喘息コントロールが不十分のため4吸入1日2回投与への増量が必要となり、これらの患者では増量による有効性評価項目の改善が示唆された。

| 項目 | 内容 |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、オープン法、対照群なし |
| 試験対象 | 日本人気管支喘息患者 138 例 |
| 主要選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> - 16歳以上の男女外来患者 - FEV₁が予測値の50%以上 - 試験組入れ12週間以上前から吸入ステロイド剤による治療を受けており、かつ組入れ4週間以上前より投与量が固定されている - 以下の喘息治療薬を1種類以上、試験組入れ4週間以上前から固定用量で使用している患者: テオフィリン徐放製剤、長時間作動型β_2刺激剤、又はその他の抗アレルギー薬 (ロイコトリエン拮抗薬、吸入抗コリン薬、Th₂サイトカイン阻害薬) |
| 主要除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> - 観察期間の4週間前以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染症に罹患した患者 - 点眼剤も含めβ遮断剤を使用中の患者 - 観察期間の4週間前以内に全身性ステロイド薬を使用した患者 - 臨床的に重大な合併症を有する患者 - 喫煙及び10 pack-years以上の喫煙歴のある患者 - 妊娠を予定しているあるいは妊娠、授乳している患者 |
| 方法 | <p>試験組入れ時までに投与されていた吸入ステロイドの用量 (ブデソニド換算量) に基づき、最初の2週間は、下記のように本剤 160/4.5μg 1回1吸入又は2吸入を1日2回投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - ブデソニド換算量 400-799μg/日本剤 160/4.5μg 1回1吸入、1日2回 - ブデソニド換算量 800-1600μg/日本剤 160/4.5μg 1回2吸入、1日2回 <p>投与2週目以降は、患者の喘息症状に合わせて、用量調整基準に従い、治験責任医師等が判断した用量を50週間吸入した。用量は、本剤 160/4.5μg 1回1吸入、2吸入又は4吸入の1日2回投与から選択した (図1参照)。</p> <p>図1. 試験デザイン</p> |
| 主要評価項目 | <p>安全性 有害事象、朝の血漿コルチゾール値、ACTH 試験、臨床検査、バイタルサイン、心電図</p> |

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|-------------|---|-------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----------|---|-----|-----|-----|------|----|-----|------|----|-----|------|----|-----|------|----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|----|------|
| 副次的評価項目 | <p>有効性 朝のピークフロー値 (mPEF)、夜のピークフロー値 (ePEF)、FEV₁、喘息症状スコア、短時間作動型β₂刺激剤の使用頻度、夜間覚醒の頻度、無症状日数及び喘息コントロール日数 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>安全性 <有害事象> 有害事象は 138 例中 136 例 (98.6%) に認められた。有害事象の発現頻度が投与期間の長期化に伴い増加する傾向は認められなかった。また、本剤 160/4.5μg 1 回 4 吸入 1 日 2 回投与への増量により有害事象の重症度が全般的に悪化する傾向は認められなかった。 副作用発現頻度は、31.9%であり、主な副作用は、発声障害 (11.6%)、動悸 (5.1%)、筋痙縮 (3.6%)、咽喉頭疼痛 (2.9%) であった。 <朝の血漿コルチゾール値、ACTH 試験> 本剤 52 週間投与による朝の血漿コルチゾール値、ACTH 試験への明らかな影響はみられなかった。 <臨床検査値、心電図、バイタルサイン> 臨床検査値、心電図、血圧及び脈拍数等のバイタルサインで、臨床的に重要な投与前後での平均値の変化は認められなかった。</p> <p>有効性 投与期間中における mPEF 及び喘息症状スコアの平均値の推移を図 2 及び図 3 にそれぞれ示した。mPEF は投与開始後数週間以内に平均値の改善が認められており、効果は投与期間を通じて維持された (347L/min (投与前) から 374L/min (全投与期間))。また、喘息症状総スコアの平均値は、1.14 (投与前) から 0.67 (全投与期間) に低下した。</p> <div data-bbox="459 987 1114 1444" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Data for Figure 2: mPEF (L/min)</caption> <thead> <tr> <th>投与後日数 (日)</th> <th>n</th> <th>平均値 (L/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-14</td><td>118</td><td>347</td></tr> <tr><td>-1</td><td>133</td><td>347</td></tr> <tr><td>28</td><td>132</td><td>374</td></tr> <tr><td>56</td><td>133</td><td>374</td></tr> <tr><td>84</td><td>126</td><td>374</td></tr> <tr><td>112</td><td>128</td><td>374</td></tr> <tr><td>140</td><td>124</td><td>374</td></tr> <tr><td>168</td><td>123</td><td>374</td></tr> <tr><td>196</td><td>124</td><td>374</td></tr> <tr><td>224</td><td>122</td><td>374</td></tr> <tr><td>252</td><td>123</td><td>374</td></tr> <tr><td>280</td><td>120</td><td>374</td></tr> <tr><td>308</td><td>119</td><td>374</td></tr> <tr><td>336</td><td>118</td><td>374</td></tr> <tr><td>364</td><td>84</td><td>374</td></tr> </tbody> </table> </div> <p>図 2. 投与期間中における mPEF の平均値 (±標準誤差) の推移</p> <div data-bbox="459 1485 1114 1966" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Data for Figure 3: Asthma Symptom Score</caption> <thead> <tr> <th>投与後日数 (日)</th> <th>n</th> <th>平均値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-14</td><td>118</td><td>1.14</td></tr> <tr><td>-1</td><td>137</td><td>1.14</td></tr> <tr><td>28</td><td>136</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>56</td><td>134</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>84</td><td>131</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>112</td><td>128</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>140</td><td>128</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>168</td><td>127</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>196</td><td>125</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>224</td><td>124</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>252</td><td>123</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>280</td><td>122</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>308</td><td>121</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>336</td><td>120</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>364</td><td>87</td><td>0.67</td></tr> </tbody> </table> </div> <p>図 3. 投与期間中の喘息症状スコア (日中+夜間/日) の平均値 (±標準誤差) の推移</p> | 投与後日数 (日) | n | 平均値 (L/min) | -14 | 118 | 347 | -1 | 133 | 347 | 28 | 132 | 374 | 56 | 133 | 374 | 84 | 126 | 374 | 112 | 128 | 374 | 140 | 124 | 374 | 168 | 123 | 374 | 196 | 124 | 374 | 224 | 122 | 374 | 252 | 123 | 374 | 280 | 120 | 374 | 308 | 119 | 374 | 336 | 118 | 374 | 364 | 84 | 374 | 投与後日数 (日) | n | 平均値 | -14 | 118 | 1.14 | -1 | 137 | 1.14 | 28 | 136 | 0.67 | 56 | 134 | 0.67 | 84 | 131 | 0.67 | 112 | 128 | 0.67 | 140 | 128 | 0.67 | 168 | 127 | 0.67 | 196 | 125 | 0.67 | 224 | 124 | 0.67 | 252 | 123 | 0.67 | 280 | 122 | 0.67 | 308 | 121 | 0.67 | 336 | 120 | 0.67 | 364 | 87 | 0.67 |
| 投与後日数 (日) | n | 平均値 (L/min) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -14 | 118 | 347 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -1 | 133 | 347 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 28 | 132 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 56 | 133 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 84 | 126 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 112 | 128 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 140 | 124 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 168 | 123 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 196 | 124 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 224 | 122 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 252 | 123 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 280 | 120 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 308 | 119 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 336 | 118 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 364 | 84 | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与後日数 (日) | n | 平均値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -14 | 118 | 1.14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -1 | 137 | 1.14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 28 | 136 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 56 | 134 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 84 | 131 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 112 | 128 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 140 | 128 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 168 | 127 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 196 | 125 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 224 | 124 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 252 | 123 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 280 | 122 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 308 | 121 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 336 | 120 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 364 | 87 | 0.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

- ② 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合
 - A) 国際共同第Ⅲ相比較試験^{17) 18)}
 - 「5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照

B) 日本人気管支喘息患者における高用量忍容性試験²³⁾

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| 試験デザイン | 実薬対照、二重盲検、無作為化、クロスオーバー |
| 試験対象 | 日本人成人気管支喘息患者 25 例 |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 16 歳以上 65 歳以下の者 2. Visit 2 (スクリーニング時) の 6 ヶ月以上前から気管支喘息と診断されている者 3. Visit 2 の 3 ヶ月以上前から吸入ステロイド又は吸入ステロイドと長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の合剤による治療を受けた者 4. 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 70%を超える者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Visit 2 における血清カリウム値又は血糖値 (空腹時) が正常範囲外である者 2. β 遮断薬 (点眼剤を含む) による治療を受けている者 3. Visit 2 の 4 週間前以内にステロイドの経口剤、注射剤又は坐剤による治療を受けた者、又は Visit 2 の 3 ヶ月前以内にステロイドの徐放性注射剤による治療を受けた者 4. Visit 2 の 4 週間前以内に、気管支喘息に影響を及ぼす呼吸器感染を有していたと治験責任医師等により判断された者 5. Visit 2 の 4 週間前以内に気管支喘息の治療薬の処方内容に変更があった者、又は Visit 2 の 8 週間前以内に気管支喘息の悪化により入院した者 6. 喫煙者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u> 本剤及びテルブタリンタービュヘイラー*1 0.4mg</p> <p><u>用法・用量</u> 本剤投与期: 本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与 (維持療法) + 本剤 10 吸入/日 (20 分毎に 4 吸入の後、1 時間毎に 6 吸入) を 3 日間追加投与 テルブタリン投与期: 本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与 (維持療法) + テルブタリンタービュヘイラー 0.4mg 10 吸入/日 (20 分毎に 4 吸入の後、1 時間毎に 6 吸入) を 3 日間追加投与</p> <p><u>投与期間</u> 7~14 日間の休薬期間を経て、各群 3 日間ずつのクロスオーバーを実施</p> |
| 評価項目 | 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) |
| 結果 | <p><u>安全性</u> 安全性評価対象 25 例中、有害事象は本剤群で 14 件 12 例 (48%)、テルブタリン群で 24 件 14 例 (61%) であった。重篤な有害事象は報告されなかった。 頻度が高かった有害事象は本剤群で振戦 3 例 (12%)、テルブタリン群で振戦 4 例 (17%)、動悸、頻脈、血清カリウム値減少いずれも 3 例 (13%) であった。 振戦、血清カリウム値減少、動悸、頻脈は両群で同程度発生し、振戦は両群で最も頻度が高い有害事象であった。</p> |

*1 テルブタリン硫酸塩の吸入剤 (テルブタリンタービュヘイラー) は本邦未承認

C) 外国人気管支喘息患者における高用量忍容性試験²⁴⁾

| 項目 | 内容 |
|--------|---|
| 試験デザイン | 実薬/プラセボ対照、二重盲検、無作為化、クロスオーバー |
| 試験対象 | 外国人成人気管支喘息患者 14 例 |
| 主要選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 18 歳以上 65 歳以下の男女 ATS の定義に該当する喘息を有する外来患者で、状態が安定している者 ブデソニド (パルミコート[®]) タービュヘイラー 400~800mg/日 (metered dose) 又は同等の吸入ステロイド量を定期吸入しており、組入れの 30 日以上前から一定量を吸入している者 血清カリウム値が基準値範囲内である者 |
| 主要除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 組入れ前 30 日以内に経口、直腸投与又は非経口ステロイドによる治療を受けた者 β 遮断薬 (点眼剤を含む) による治療を受けている者 組入れ前 1 ヶ月以内に喘息治療薬の処方内容に変更があった者 喫煙者 |
| 方法 | <p><u>使用薬剤</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 160/4.5μg ・ホルモテロール^{*1}タービュヘイラー 4.5μg ・プラセボ <p><u>用法用量</u></p> <p>維持療法として、本剤 2 吸入 1 日 2 回 (朝・夕) の投与を行った。 忍容性試験では、以下の 3 つの投与を行った。 本剤投与期: 維持療法 (朝の投与のみ) + 本剤 10 吸入/日 ホルモテロール投与期: 維持療法 (朝の投与のみ) + ホルモテロールタービュヘイラー 4.5μg 10 吸入/日 プラセボ投与期: 維持療法 (朝の投与のみ) + プラセボ 10 吸入</p> <p><u>投与期間</u></p> <p>維持療法期間として本剤による維持療法を最長 8 週間行った。維持療法期間中に忍容性試験 (本剤投与期、ホルモテロール投与期又はプラセボ投与期) を計 3 回実施した。忍容性試験の投与は、維持療法の朝の投与に上乗せして行った。各投与期の投与期間は 1 日であった。忍容性試験は維持療法期間中に 1~4 週間の間隔を置いて実施した。なお、最初の忍容性試験は、維持療法を 2~4 週間行った後に実施した。</p> |
| 評価項目 | 血清カリウム値、脈拍数、血圧及び心電図検査、血糖値、乳酸値を繰り返し測定した。 有害事象 等 |
| 結果 | <p><u>安全性</u></p> <p>本剤群はプラセボ群と比較し、血清カリウム値の低下、脈拍数及び収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の低下、QTc の延長、血糖値及び乳酸値の上昇が認められた (いずれも $p < 0.05$)。本剤群とホルモテロール群において、臨床的に関連する差は認められなかった。</p> <p>忍容性試験において、有害事象が報告された患者数は本剤群 8 例、ホルモテロール群 10 例、プラセボ群 9 例であった。重篤な有害事象および投与中止に至る有害事象は無かった。頭痛や咽頭痛などの頻度が高い有害事象は各群に同程度起こり、足の痙攣や吐き気、振戦などの β₂ 刺激作用によるものはプラセボ群では発生しなかった。</p> |

*1 ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

A) シムビコート: 国内長期投与試験³⁵⁾

日本人慢性閉塞性肺疾患患者260例を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験において、本剤160/4.5 μ g (1回2吸入1日2回) を52週間投与した時の有効性及び安全性をCOPD標準治療群と比較した。本剤の52週間投与は、肺機能、COPD症状、並びにSGRQ (St George's Respiratory Questionnaire: 聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票) を用いた健康関連QOLの評価において、投与前からの改善が維持された。

| 項目 | 内容 |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験 |
| 対象 | 日本人慢性閉塞性肺疾患患者 260 例 (割り付け例数) |
| 主要選択基準 | <p>選択基準 (組入れ時～観察期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> － 組入れ時において年齢 40 歳以上の女性又は男性の外来患者 － 現在 COPD と診断されている者 － 2 年以上前から COPD 症状を有すると確認できる者 － 10 pack-years (1 pack-year=1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 － 観察期間開始前 4 週間～12 ヶ月の間に、経口/非経口の全身性ステロイドによる治療又は入院を要する COPD 症状の増悪が 1 回以上あった者 － 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 50% 以下である者 － 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 70% 未満である者 <p>選択基準 (割り付け時)</p> <ul style="list-style-type: none"> － 組入れ時から割り付け時の間に入院を要する又は経口/非経口の全身性ステロイドによる治療を要する COPD の増悪を起こさなかった者 |
| 主要除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> － 気管支喘息の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 － アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 － 観察期間中又は観察期間開始の前 4 週間以内に、入院又は経口/非経口ステロイドの投与、若しくはその両方を要する COPD 増悪を経験した者 － 観察期間開始の前 4 週間以内に全身性ステロイド (経口/非経口) の投与を受けた者 － 非心選択性 β 遮断薬 (経口又は点眼剤) を使用している者 － 組入れ時の前 60 日以内に COPD の強化型リハビリテーションプログラムに参加した者、又は治験期間中に参加を予定している者、あるいは現在強化型リハビリテーション期にある者 － 定期的な酸素療法を受けている者 |
| 方法 | <p>2 週間の観察期間後、以下のいずれかの治療群にて 52 週間投与する。</p> <p>本剤 160/4.5μg: 1 回 2 吸入 1 日 2 回</p> <p>COPD 標準治療薬: JRS ガイドライン及び GOLD ガイドラインに従った治療</p> <p>主な COPD 標準治療薬としては、抗コリン薬、吸入 β_2 刺激薬 (短時間作用性及び長時間作用性)、喀痰調整薬、メチルキサンチン、吸入ステロイド薬、配合薬などであった。</p> |
| 評価項目 | <p>安全性評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> － 有害事象 (種類、頻度、及び重症度)、臨床検査値 (血液学的検査、生化学的検査及び尿検査)、12 誘導心電図、バイタルサイン (脈拍及び血圧) <p>有効性評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> － COPD 症状: 呼吸困難、咳、症状による夜間覚醒 － 来院時スパイロメーターを用いて測定する FEV₁ 及び FVC － COPD 増悪 <ul style="list-style-type: none"> － 初回増悪までの期間 － 投与期間中の増悪の回数 － 発作治療薬の使用頻度 － 健康関連の生活の質 (HRQL): SGRQ に基づき評価する。 － 自宅で測定する朝及び夜の PEF － 自宅で測定する朝及び夜の FEV₁ |

| 項目 | 内容 |
|----|---|
| 結果 | <p><u>安全性</u></p> <p><有害事象> 有害事象発現頻度は、本剤群 94.6% (123/130 例) 及び COPD 標準治療群 86.2% (112/130 例) であった。副作用発現頻度は、本剤群で 25.4% (33/130 例) であった。主な副作用は、肺炎及び発声障害各 3.8% (5/130 例)、慢性閉塞性肺疾患、口腔カンジダ症及び食道カンジダ症各 2.3% (3/130 例) であった。死亡例は、本剤 320/9μg 群及び COPD 標準治療群のいずれにおいても報告されなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 320/9μg 群 19.2% (25/130 例) 及び COPD 標準治療群 26.2% (34/130 例) であった。有害事象による中止例は、本剤 320/9μg 群での 13 例であった。</p> <p><心電図> 心電図パラメータ (心拍数、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び RR 間隔) において臨床的特筆すべき平均値の変動はみられなかった。</p> <p><臨床検査値> 臨床検査値については、いずれの検査項目においても、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。</p> <p><バイタルサイン> 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれにおいても、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。</p> <p><u>有効性</u> 日本人 COPD 患者に本剤 320/9μg を投与した結果、肺機能、COPD 症状スコア、発作治療薬の使用回数及び SGRQ の評価により、有効性が 52 週間維持されたことが示された。また、本剤 320/9μg 群における FEV₁ 及び FVC の改善は、COPD 標準治療群に比較して大きなものであり、本剤 320/9μg 群の COPD 増悪率は、COPD 標準治療群と比較して低かった。</p> |

B) ホルモテロール: 国内長期投与試験^{31) 32)}

中等症～重症の日本人慢性閉塞性肺疾患患者251例を対象として、ホルモテロール9 μ g 1回1吸入を1日2回52週投与した時の安全性及び有効性を検討した。COPD患者における本剤9 μ g 1日2回の52週間投与時の有害事象の発現率は両群で同程度であった。また本剤9 μ g 1日2回投与の有効性は52週間の投与期間を通して維持された。

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験、 |
| 対象 | 中等症～重症の日本人慢性閉塞性肺疾患患者 251 例 |
| 主要選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> － 年齢 40 歳以上の男性又は女性の外来患者 － ガイドラインに従って COPD の臨床診断が行われ、現在 COPD の症状を有する者 － 10 pack-years (1 pack-year = 1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 － 長時間作用型気管支拡張薬 (チオトロピウム、サルメテロール等) による治療を組入れ時の 4 週間以上前より受けている者 － 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 70%未満である者 － 気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 80%未満である者 また、投与期間への組入れにあたり以下の基準を満たすこと (割り付け時)。 － 入院又は全身性ステロイドの投与、若しくはその両方を要する COPD の増悪が組入れ時～割り付け時の間に認められない者 |
| 主要除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> － 気管支喘息の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 － アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患の既往を有する又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 － 組入れ時の前 4 週間 (増悪のための治療終了時から 4 週間) に、COPD の増悪による入院、又は全身性ステロイドの投与、若しくはその両方を経験した者 － JRS のガイドラインにより COPD との鑑別診断が必要とされる疾患を含む COPD 以外の気道疾患を有しており、それが担当医師により臨床的に重要な状態であると判断された者 － 点眼薬を含む、非選択的 β 遮断薬を服用している者 － 在宅酸素療法を受けている者 － COPD の強化型リハビリテーションプログラムに参加中の者又は参加を予定している者 |
| 方法 | <p>2週間の観察期間後、以下のいずれかの治療群にて52週間投与する。</p> <p>ホルモテロール治療群: 本剤9μg 1回1吸入を1日2回投与</p> <p>割り付け4週以降の来院時に、ホルモテロールの全身性βアドレナリン作用による許容できない忍容性上の問題が認められた場合は、治験責任医師の判断でホルモテロールの投与量を4.5μg*¹ (4.5μg 1回1吸入) 1日2回に減量することが可能。ただし投与量を4.5μg 1日2回に減量した場合、試験期間中はその投与量のままでなければならず、再び9μg 1日2回に増量してはならない。</p> <p>COPD標準治療群: GOLD及びJRSガイドラインに基づき医師判断による適切なCOPD治療を受ける。</p> <p>主な COPD 標準治療薬としては、抗コリン薬、吸入 β_2刺激薬 (短時間作用性及び長時間作用性)、喀痰調整薬、メチルキサンチン、配合薬などであった。</p> |
| 主要評価項目 | 有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサイン |
| 副次的評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> － FEV₁、FVC － 朝の PEF (以下 mPEF) 及び夜の PEF (以下 ePEF) － COPD 症状スコア <ul style="list-style-type: none"> － 症状による夜間覚醒 － 日中の呼吸困難、日中の咳 － COPD 増悪 <ul style="list-style-type: none"> － 投与期間中の COPD 増悪の回数 － 短時間作用性 β_2 刺激剤 (以下 SABA) の使用回数 － SGRQ |

| 項目 | 内容 |
|----|--|
| 結果 | <p><u>安全性</u></p> <p><有害事象> 有害事象の発現率は、本剤 9μg 1 日 2 回群で 80.0% (100/125 例)、COPD 標準治療群で 76.2% (96/126 例) であり、両群で同程度であった。COPD 標準治療群で死亡 (双極性障害 [65 歳]) が 1 例報告された。担当医師により双極性感情障害の悪化と当治験との因果関係はないと考えられた。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 9μg 1 日 2 回群で 16.0% (20/125 例)、COPD 標準治療群で 13.5% (17/126 例) にみられた。投与中止に至った有害事象は、本剤 9μg 1 日 2 回群で 7.2% (9/125 例) に認められた (COPD 標準治療群は処置の判定なし)。COPD 標準治療群における有害事象による試験中止例は 4.0% (5/126 例) であった。因果関係が否定できなかった有害事象は本剤 9μg 1 日 2 回群で 5.6% (7/125 例) にみられた (COPD 標準治療群は因果関係の判定なし)。当試験で報告された有害事象は概して軽度又は中等度であった。また、52 週間の投与期間において、忍容性上の理由により本剤 9μg 1 日 2 回から 4.5μg 1 日 2 回に減量した症例は報告されなかった。</p> <p><心電図> 心電図パラメータ (心拍数、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、RR 間隔) において臨床上特筆すべき平均値の変動はみられなかった。</p> <p><臨床検査値> いずれの検査項目においても、両治療群とも臨床的に重要な投与前後での平均値の変動傾向は示唆されなかった。</p> <p><バイタルサイン> 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において、いずれも臨床的に重要な投与前後での平均値の変動傾向は認められなかった。治療群間で臨床的に重要な差は認められなかった。</p> <p><u>有効性</u> FEV₁ 及び FVC、並びに mPEF 及び ePEF において、いずれも投与前からの平均変化量は本剤 9μg 1 日 2 回群と COPD 標準治療群ではほぼ同様であった。FEV₁ (幾何平均) の推移の評価から、本剤 9μg 1 日 2 回群における肺機能は COPD 標準治療群に比較して良好な状態であり、その傾向は 52 週間の投与期間を通じて維持された。</p> |

*1 ホルモテロール 4.5 μ g 製剤は本邦未承認

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

気管支喘息を対象とし本剤を維持療法として使用した場合の使用成績調査(最終報告)⁵³⁾

2012年6月までに3623例の症例を収集した。

安全性評価対象症例3212例中87例(2.7%)に副作用が認められ、5例以上発現した主な副作用は、発声障害18例(0.6%)、動悸10例(0.3%)、振戦及び喘息各8例(0.2%)であり、いずれも非重篤な副作用であった。

有効性評価対象症例2802例において、本剤投与後の「ぜんそくの管理に関するアンケート(ACQ)」スコア及びACQスコアから算出される喘息コントロール不良例の割合が、投与開始時に比べて有意に低下した。また、喘息治療に対する患者の満足度、短時間作用性 β_2 刺激薬(SABA)使用有無及び回数、ピークフロー値の改善も認められた。

| | 例数 | 開始時 | 12週時 | 変化量 平均±標準偏差 | 検定 |
|-------------------|------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------------------|
| ACQスコア変化量 | 1902 | 2.47±1.23 | 0.85±0.85 | -1.61±1.23 | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |
| 喘息コントロール 不良率 | 1902 | 1488 (78.2%) | 358 (18.8%) | - | p<0.0001 (McNemar検定) |
| 患者満足度* (10点満点) | 1822 | 5.4±2.6 | 8.6±1.6 | 3.1±2.8 | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |
| SABA使用有無 | 183 | 105 (57.4%) | 55 (30.1%) | - | p<0.0001 (McNemar検定) |
| SABA使用回数 | 183 | 1.0±1.5 | 0.4±1.0 | -0.6±1.1 | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |
| 起床時ピークフロー 値 | 216 | 304.1±118.9 (L/min) | 371.6±120.7 (L/min) | 67.4±67.4 (L/min) | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |
| 就寝前ピークフロー 値 | 154 | 320.1±119.6 (L/min) | 378.2±119.6 (L/min) | 58.1±62.6 (L/min) | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |

*質問「受けている気管支喘息の治療の診断・治療内容の全般に、どの程度満足していますか」に点数で回答。

気管支喘息を対象とした特定使用成績調査：長期維持療法（1年間）⁵⁴⁾

2013年5月までに1464例の症例を収集した。

安全性評価対象症例1382例中144例（10.4%）に副作用が認められ、5例以上発現した主な副作用は、動悸28例（2.0%）、発声障害25例（1.8%）、振戦13例（0.9%）、筋痙縮8例（0.6%）、喘息7例（0.5%）、口腔カンジダ症6例（0.4%）及び口内炎5例（0.4%）であった。未知の副作用は喘息7例、口内炎5例等であり、そのうち喘息の3例は重篤であったが、原疾患（喘息）の影響が考えられること等から、新たな対応は必要ないものと考えられた。長期投与に伴う副作用発現の増加は認められなかった。

有効性評価対象症例992例において、本剤投与後の「ぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ）」スコア及びACQスコアから算出される喘息コントロール不良例の割合が、投与開始時に比べて有意に改善した。また、SABA使用の有無及び回数、ピークフロー値でも有意な改善が認められた。

| | 例数 | 開始時 | 1年後 | 変化量 平均±標準偏差 | 検定 |
|-------------|-----|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------------------|
| ACQスコア変化量 | 579 | 2.56±1.46 | 0.86±0.96 | -1.70±1.52 | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |
| 喘息コントロール不良率 | 579 | 424 (73.2%) | 114 (19.7%) | - | p<0.0001 (McNemar検定) |
| SABA使用有無 | 80 | 44 (55.0%) | 25 (31.3%) | - | p<0.0001 (McNemar検定) |
| SABA使用回数 | 80 | 1.5±2.0 | 0.5±1.1 | -1.0±1.7 | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |
| 起床時ピークフロー値 | 140 | 304.7±125.0 (L/min) | 352.4±136.5 (L/min) | 47.7±70.0 (L/min) | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |
| 就寝前ピークフロー値 | 107 | 318.3±129.8 (L/min) | 366.9±136.1 (L/min) | 48.6±68.7 (L/min) | p<0.0001 (Wilcoxon符号付き 順位検定) |

COPD患者を対象とした特定使用成績調査(長期)⁵⁵⁾

2015年12月までに1169例の症例を収集した。

安全性解析対象症例1123例中65例(5.8%)に82件の副作用が認められた。3例以上認められた副作用は、発声障害21例(1.9%)、口腔咽頭不快感7例(0.6%)、動悸5例(0.4%)、気管支炎、口腔カンジダ症及び肺炎各4例(0.4%)、咳嗽3例(0.3%)であった。肺炎に関連した有害事象は61例(5.4%)、74件に認められた。

有効性解析対象症例578例ではFVCおよびFEV₁について、12週後、26週後、1年後および最終時における本剤投与開始時からの平均変化量は、いずれの時点においても本剤投与開始時に比べ有意であった(p<0.0001)。

表 呼吸機能検査平均変化量

| | | n | 呼吸機能検査値* (開始時) | 呼吸機能検査値* (評価時) | 開始時からの変化量* | P 値 |
|----------------------|-------|-----|-------------------|-------------------|-------------|---------|
| FVC (L) | 12 週後 | 240 | 2.624±0.811 | 2.786±0.867 | 0.162±0.428 | <0.0001 |
| | 26 週後 | 194 | 2.568±0.795 | 2.708±0.802 | 0.140±0.486 | 0.0001 |
| | 1 年後 | 192 | 2.543±0.776 | 2.684±0.780 | 0.141±0.424 | <0.0001 |
| | 最終時 | 354 | 2.582±0.814 | 2.724±0.819 | 0.142±0.456 | <0.0001 |
| FEV ₁ (L) | 12 週後 | 240 | 1.421±0.594 | 1.610±0.658 | 0.189±0.322 | <0.0001 |
| | 26 週後 | 194 | 1.388±0.545 | 1.545±0.620 | 0.157±0.335 | <0.0001 |
| | 1 年後 | 193 | 1.376±0.576 | 1.521±0.638 | 0.145±0.293 | <0.0001 |
| | 最終時 | 355 | 1.404±0.586 | 1.566±0.654 | 0.162±0.322 | <0.0001 |

有効性解析対象症例のうち、開始時、各評価時点共にデータが存在する症例を解析対象とした。

*平均±標準偏差

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

(7) その他

該当資料なし。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブデソニド：

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル等のグルココルチコイド
ホルモテロールフマル酸塩水和物：

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩等の β_2 刺激剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道

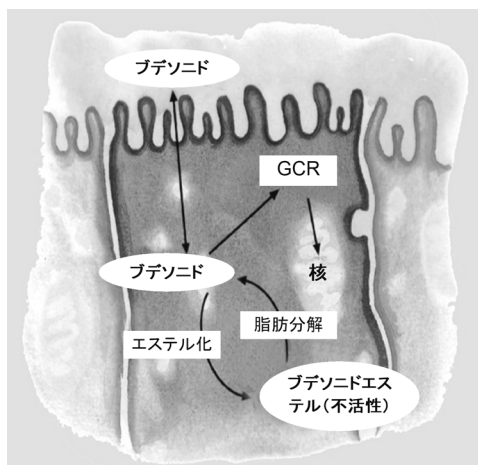
1) ブデソニドの作用機序

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである¹⁾。本剤はグルココルチコイドの持つ抗炎症作用により、肺気道炎症反応で重要な役割を果たす各種炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離²⁾、気道内好酸球数増加³⁾⁴⁾、血管透過性亢進⁵⁾、並びに、炎症性肺浮腫形成⁶⁾に対して抑制作用を示す。

吸入ブデソニドは、投与量の一部が脂肪酸エステルとして気道組織に保持される(図1, 2)⁷⁾。脂肪酸エステルは、細胞内リパーゼの作用でブデソニドを可逆的に徐々に再生するため、長時間作用性の局所抗炎症作用を示すと考えられる。

ブデソニドの可逆的脂肪酸エステル化は、*in vitro*のヒト気管支上皮細胞で、ホルモテロールの同時添加によって影響を受けないことが報告されている⁸⁾。

図 1. ブデソニドの可逆的脂肪酸エステル化



GCR: グルココルチコイド受容体

図 2. 細胞内保持の概念を示すブデソニドエステル化の可逆的プロセス

2) ホルモテロールの作用機序

一般的に β 受容体刺激剤は、気管支平滑筋に存在する β_2 受容体を刺激し、Gs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP経路を活性化し、平滑筋の緊張を低下させる。これにより、気管を拡張させる等の薬理作用を有すると考えられている。ホルモテロールは選択的な β_2 受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気管支平滑筋弛緩作用を示す。

β_2 刺激剤によって作用の発現時間及び持続時間が異なるが、それは各薬物の脂溶性の差によるものと考えられる。ホルモテロールの脂溶性は、サルブタモールより約160倍高く、サルメテロールの約1/25である⁹⁾。これらの β_2 刺激剤は、脂溶性が高い順 (サルメテロール>ホルモテロール>サルブタモール) に作用発現が遅く、作用持続時間が長かった⁹⁾¹⁰⁾。

ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールの β_2 受容体近傍の水/膜脂質との相互作用に関して提唱されている仮説を図3に示した¹¹⁾。図3において、サルブタモールは、水相から速やかに拡散して受容体に到達するため作用発現は速やかであるが、細胞膜から容易に洗い流されるため作用持続時間は短くなる。逆に、サルメテロールは、その大部分が脂溶性の細胞膜に容易に取り込まれ、徐々に拡散して受容体に到達するため作用発現は緩徐で、作用持続時間が長くなる。ホルモテロールは中程度の脂溶性を有するため、一部は細胞膜に保持されるが、細胞膜外にも β_2 受容体と相互作用できる量が存在し、速やかに β_2 受容体に到達して作用発現し、さらに、細胞膜に保持された分画が徐々に水相に遊離して β_2 受容体に到達するため長時間作用性を示すと考えられる。

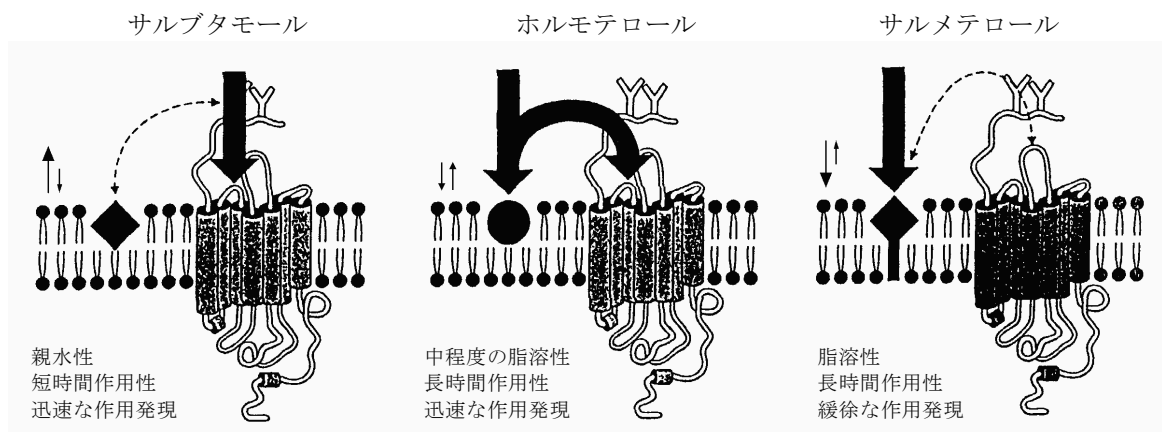


図 3. β_2 受容体近傍の水/膜脂質境界面における β_2 刺激剤の仮説的動態 (Anderson 1993、一部改変)

3) ブデソニド/ホルモテロールの作用機序^{12) 13)}

グルココルチコイド及び β_2 刺激剤を併用したときの相乗的作用の機序については、長時間作動型 β_2 刺激剤のクラスエフェクトと考えられている(図4)。想定される機序の一つとして、 β_2 刺激剤は、プロテインキナーゼA (PKA) を活性化するcyclic AMPの細胞内濃度を増加させる、あるいは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) の活性化によってグルココルチコイド受容体の核内移行を直接的又は間接的に促進すると考えられる。

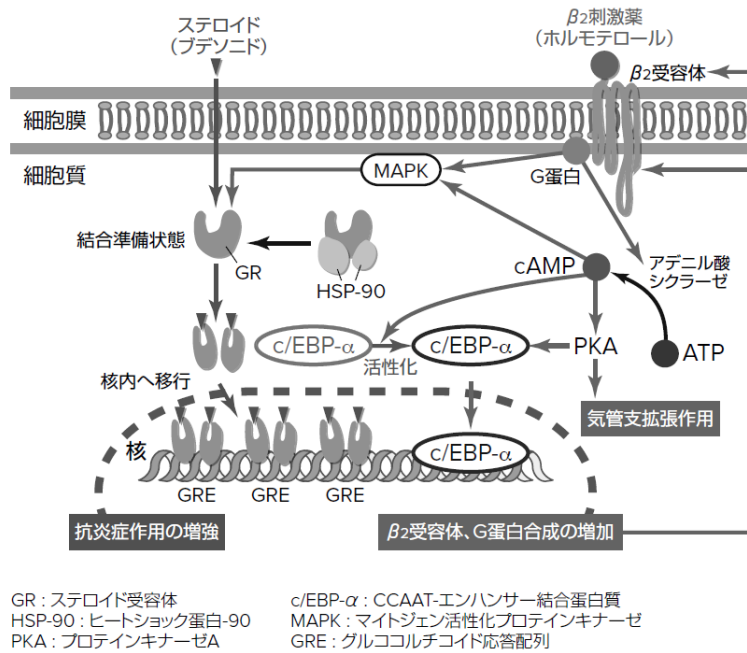


図4. β_2 刺激剤のグルココルチコイドとの相互作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ブデソニドの喘息抑制作用

① 喘息モデルにおける肺抵抗増加に対する作用¹⁴⁾

ブデソニドは、感作ヒツジの喘息モデルへの吸入投与で、抗原誘発による即時型喘息反応 (IAR) 又は遅発型喘息反応 (LAR) 時の肺抵抗増加を抑制した。

② 喘息モデルにおける気道過敏反応に対する作用

ブデソニドは、各種動物喘息モデルへの吸入投与で、抗原投与後のアセチルコリン (感作イヌ)³⁾ 又はセロトニン (感作ラット)⁴⁾ 吸入刺激による気道過敏反応を抑制した。なお、ブデソニドはカルバコール (感作ヒツジ) 吸入刺激による気道過敏反応に対して約30%の抑制作用を示したが、統計学的に有意な作用ではなかった¹⁴⁾。

2) ブデソニドの抗炎症作用

① 炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離に対する作用²⁾

ブデソニドはヒト単球及び肺胞マクロファージからの顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の分泌を抑制した (*in vitro* 試験)。

② 気道内好酸球数増加に対する作用³⁾⁴⁾

ブデソニドは、感作イヌ喘息モデルへの吸入投与で、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好酸球数を減少させた。ラットへの吸入投与では、抗原投与後にみられるBALF中の好酸球数増加を抑制した。

③ 血管透過性亢進に対する作用⁵⁾

ブデソニドは、ハムスターのチークポーチ (頬袋) への局所投与で、ブラジキニン又はヒスタミン誘発によるチークポーチ (頬袋) 内の微小血管透過性亢進を抑制した。

④ 肺浮腫に対する作用⁶⁾

ブデソニドは、ラットへの吸入又は気管内投与により、Sephadex誘発炎症性肺浮腫の形成を抑制した。一方、このモデルにおける本薬の全身作用 (副腎重量減少作用) は弱かった。

⑤ 気管粘液纖毛輸送能に対する作用¹⁵⁾

ブデソニドは、感作ヒツジに抗原を投与した時にみられる気道粘液纖毛輸送能の低下を有意に抑制 (15.5%) した。

3) ホルモテロールの β_2 受容体に対する選択性

β_1 受容体に対する β_2 受容体の*in vitro*結合選択性 (β_2 選択性) を比較したとき、ホルモテロールは、サルブタモール及びフェノテロールよりも各々5及び12倍高く、サルメテロールの1/3であった¹⁶⁾。

また、モルモット摘出気管及び心房を用いてホルモテロールの β_2 選択性について検討したところ、ホルモテロールの気管拡張作用は、心拍数増加作用よりも約200倍強力であった (表1)¹⁷⁾。

表 1. 自発収縮気管と摘出心房に及ぼす作用 (pD_2 ^{a)}: 平均値)

| 被験薬 | 気管拡張: β_2 作用 | 拍動数増加: β_1 作用 | β_2 選択性 (β_2/β_1) |
|---------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|
| ホルモテロール | 9.29 (9) | 6.98 (8) | 204 |
| サルブタモール | 7.13 (6) | 5.90 (4) | 17 |
| イソプレナリン | 8.57 (91) | 8.62 (67) | 0.9 |

a) pD_2 : EC_{50} 値の負の対数 ($-\log EC_{50}$) を示す、() 内は実験数。

4) ホルモテロールの気管支拡張作用¹⁰⁾

モルモット摘出気管において、ホルモテロール、サルメテロール及びサルブタモールの各被験薬について、カルバコール誘発収縮に対する作用発現及び作用持続時間を検討した。ホルモテロール及びサルブタモールはサルメテロールよりも速やかに気管収縮に対する弛緩作用を発現した。また、気管洗浄後、ホルモテロール及びサルメテロールは弛緩作用を持続したが、サルブタモールは弛緩作用の持続を示さず、ホルモテロール及びサルメテロールは共にサルブタモールよりも長時間持続する弛緩作用を示した。

5) ホルモテロールの喘息抑制作用¹⁸⁾

モルモットのヒスタミン誘発喘息において、ホルモテロールの投与経路による作用の違いを検討したところ、吸入投与によって経口投与時の約20倍強力な抗喘息作用が認められた(表2)。また、モルモットの各種喘息モデルにおいて、ホルモテロールは、吸入、経口、皮下のいずれの投与経路においてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示し、吸入投与時の抗喘息作用の持続時間はサルブタモールより長かった(図5)。

表 2. 各種モルモット喘息モデルにおけるホルモテロール及びサルブタモールの抗喘息作用

| 被験薬 | ED ₅₀ 値: 実験的喘息を 50%抑制する用量 (µg/kg) | | | | |
|-------------------|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | ヒスタミン誘発喘息 | | | メタコリン誘発喘息 | アナフィラキシー喘息 |
| | 吸入投与 | 経口投与 | 皮下投与 | 皮下投与 | 皮下投与 |
| ホルモテロール | 2.6 (1.5~3.1) | 56 (30~102) | 2.0 (1.1~3.7) | 1.7 (0.92~3.1) | 1.6 (0.86~3.0) |
| サルブタモール | 8.5 (4.0~18.4) | 2380 (1360~4170) | 33.1 (15.6~70.3) | 27.7 (15.9~48.5) | 19.0 (10.8~34.0) |
| 効力比 ^{*1} | 4.8 | 61.9 | 24.1 | 24.5 | 17.2 |

結果は平均値 (n=8)、() 内は範囲を示す。

*1 モル比より求めたサルブタモールに対するホルモテロールの効力比。

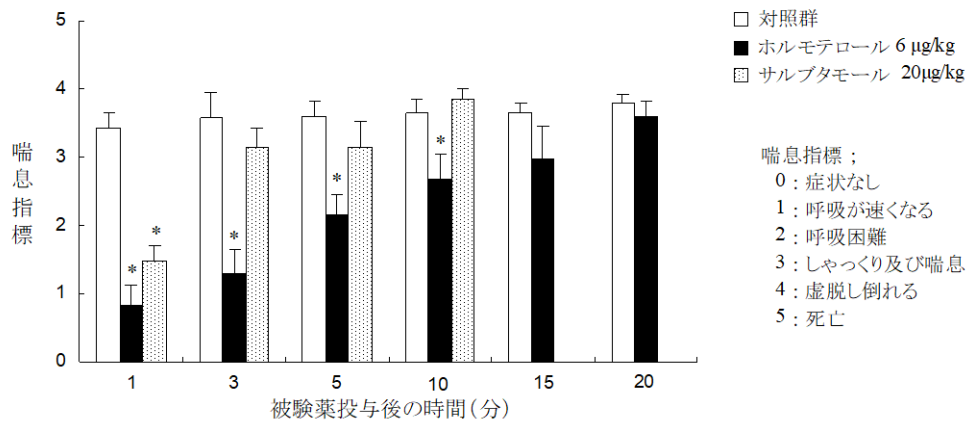


図 5. ヒスタミン誘発喘息モルモットにホルモテロール及びサルブタモールを吸入投与時の抗喘息作用の持続時間

結果は0.1%ヒスタミン吸入後3分以内の喘息指標の平均値±標準誤差を示す (n=6-16)。

サルブタモールの抑制作用は投与後10分までに消失したため、15分以後測定されなかった。

*: p<0.05、対照群に対する有意差 (t検定)

6) ホルモテロールのヒト好中球におけるスーパーオキシド産生及びエラスターゼ放出に対する抑制作用¹⁹⁾

*In vitro*試験系のヒト好中球で、ホルモテロール (1 μ mol/L) 添加により、N-ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン (fMLP) 刺激スーパーオキシド産生は25%減少し、fMLP及びサイトカリンB刺激によるエラスターゼ放出は29%減少した。ホルモテロールは、ヒト好中球でのスーパーオキシド産生とエラスターゼ放出を抑制し、抗炎症作用を示した。

7) ブデソニド/ホルモテロールのヒト気管支上皮細胞におけるGM-CSF産生に対する抑制作用²⁰⁾

培養ヒト気管支上皮細胞にブデソニドと各濃度のホルモテロールを同時添加したとき、ブデソニド及びいずれの濃度のホルモテロール単独添加に比して有意にGM-CSF産生を抑制した ($p < 0.001$) (図6)。被験薬非添加の溶媒対照群におけるTNF- α 誘発GM-CSF量を100%としたとき、GM-CSF産生は、ブデソニド 10^{-8} mol/Lを単独添加により40%減少し、ホルモテロール 10^{-10} ~ 10^{-6} mol/Lの単独添加では50~55%減少した。GM-CSF産生は、ブデソニド (10^{-8} mol/L) とホルモテロール (10^{-10} ~ 10^{-6} mol/L) の同時添加により75%減少し、単独添加よりも強力にGM-CSF産生を抑制した。

以上より、ホルモテロールはブデソニドの抗炎症作用を減弱させず、ブデソニドとホルモテロールの併用によってGM-CSF産生を単独添加より強力に抑制することが示された。

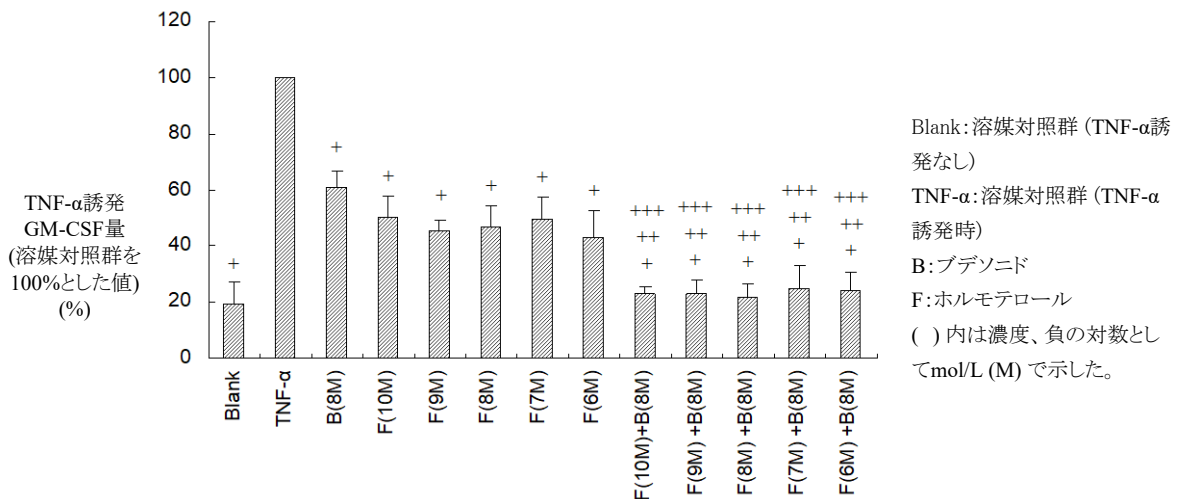


図 6. ヒト気管支上皮細胞における TNF- α 誘発 GM-CSF 産生に及ぼす作用 (n=3)

+ : $p < 0.001$, TNF- α 対照群との比較 (対応のないt-検定)

++ : $p < 0.001$, ブデソニド単独添加群との比較 (対応のないt-検定)

+++ : $p < 0.001$, 各濃度のホルモテロール単独群との比較 (対応のないt-検定)

8) ブデソニド/ホルモテロールのライノウイルス (RV) 誘発炎症性メディエーター産生の抑制作用²¹⁾

*In vitro*試験系のヒト気管支上皮細胞で、ブデソニド/ホルモテロール (それぞれ 10^{-9} ~ 10^{-8} mol/L及び 10^{-8} ~ 10^{-7} mol/L) の同時添加により、RV誘発炎症性メディエーター (CCL5/RANTES、CXCL8/IL-8、CXCL10/IP-10及び血管内皮増殖因子VEGF) の産生は濃度依存的に減少し、その作用は相乗的又は相加的であった。

9) ブデソニド/ホルモテロールのラットアレルギーモデルにおける気道収縮及び肺浮腫の抑制作用²²⁾

ラットの抗原チャレンジモデルを用いて、ブデソニド、ホルモテロール単独投与時又は併用時の気道収縮及び肺浮腫に対する抑制作用を検討した。気道収縮の指標として、摘出肺ガス容積 (ELGV) を用いた。ELGVは、メタコリン曝露による気管支収縮で肺内にトラップされた空気量を測定するものである。肺浮腫の指標には、肺重量 (主に微小血管漏出による浮腫を示す) を用いた。

ELGV抑制率は、ブデソニド10 μ g/kg単独投与群で29.1%、ホルモテロール0.29 μ g/kg単独投与群で12.9%であり、ブデソニド/ホルモテロール併用群 (10/0.29 μ g/kg) では73.2%であった。併用群の抑制率は各単独投与群の和より大きく、両剤併用による抑制は相乗作用であった。肺重量増加の抑制率は、ブデソニド10 μ g/kg単独投与群25.9%、ホルモテロール0.29 μ g/kg単独投与群15.7%、ブデソニド/ホルモテロール併用群 (10/0.29 μ g/kg) 45.3%であり、肺重量増加の抑制も相乗作用であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

気管支拡張作用の目安

成人気管支喘息患者を対象とした試験において、ホルモテロールを単回吸入投与したとき、投与後3分以内に肺機能 (FEV₁) が有意に改善し、作用は12時間持続した²³⁾。(外国人のデータ)

また、メタコリン吸入により気道狭窄を誘発した気管支喘息患者に対して、本剤1吸入 (ブデソニド:160 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:4.5 μ g) を単回吸入投与したとき、投与後1分より肺機能 (FEV₁) 及び呼吸困難感 (Borg score) の改善を認めた²⁴⁾。(外国人のデータ)

日本人を含む慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした12週間の国際共同臨床試験において、投与開始日にホルモテロール吸入投与5分後の肺機能 (FEV₁) を測定したところ、プラセボに比して有意な増加が認められた^{25) 26)}。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人に本剤吸入投与後のブデソニド及びホルモテロール各成分の薬物動態パラメータは、ブデソニド及びホルモテロールの各単剤を投与(タービュヘイラーを使用)したときと同様であった¹⁾。(外国人のデータ)

1) 単回投与²⁾

健康成人男性14例に本剤4吸入(ブデソニド:640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:18 μ g)を単回吸入投与したときのブデソニド及びホルモテロールの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(図1,2、表1,2)。

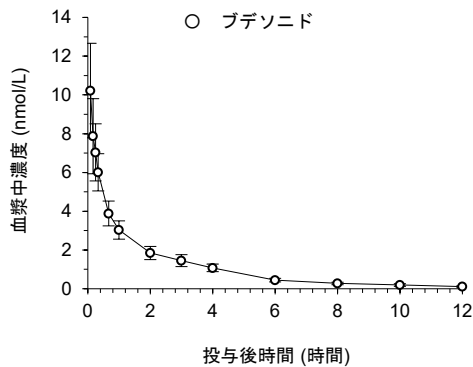


図1. 単回吸入投与後の血漿中ブデソニド濃度推移 (14例の平均値±標準偏差)

表1. 単回吸入投与後のブデソニドの薬物動態パラメータ (14例の平均値±標準偏差)

| ブデソニド (μ g) | C_{max} (nmol/L) | T_{max} (min) | $AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L) | $t_{1/2}$ (h) |
|------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|---------------|
| 640 | 10.3 ±2.37 | 5.36 ±1.34 | 14.0 ±1.93 | 3.09 ±0.49 |

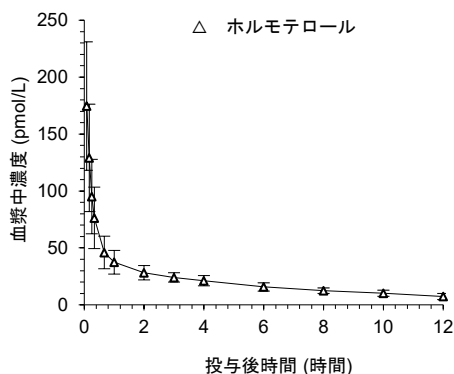


図2. 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度推移 (14例の平均値±標準偏差)

表2. 単回吸入投与後のホルモテロールの薬物動態パラメータ (14例の平均値±標準偏差)

| ホルモテロール フマル酸塩 水和物 (μ g) | C_{max} (pmol/L) | T_{max} (min) | $AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L) | $t_{1/2}$ (h) |
|------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|---------------|
| 18 | 175 ±56.4 | 5.00 ±0.00 | 329 ±81.0 | 6.14 ±2.66 |

2) 反復投与²⁾

健康成人男性11~12例に本剤2吸入(ブデソニド:320 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:9 μ g)又は4吸入(ブデソニド:640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:18 μ g)を1日2回7日間反復吸入投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはそれぞれ投与後10分以内、投与後5分に最高血漿中濃度(C_{max})に達した。消失半減期($t_{1/2}$)はブデソニドで約3.5時間、ホルモテロールで約5~7時間であった。ブデソニド及びホルモテロールの C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。ブデソニド及びホルモテロールともに反復投与による薬物動態の変化は認められなかった。

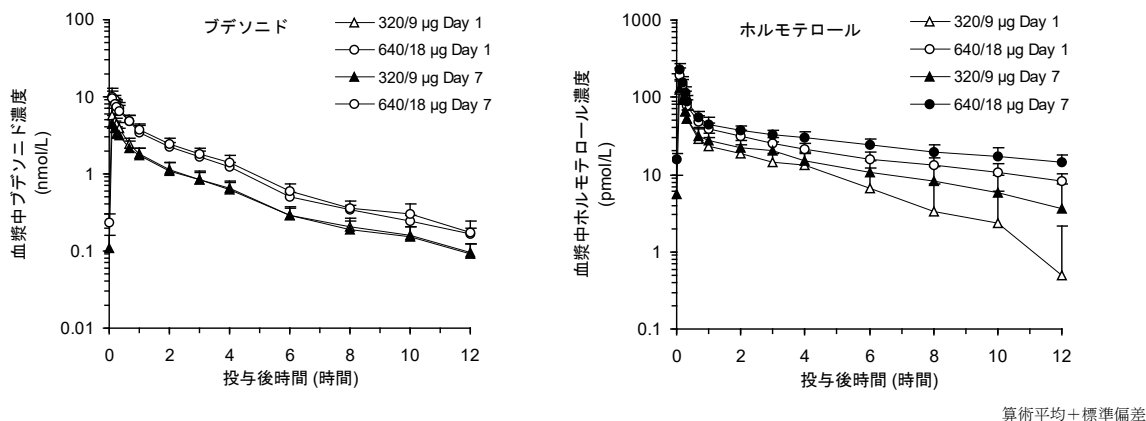


図3. 7日間反復投与した時の投与1日目 (Day 1) 及び7日目 (Day 7) における血漿中ブデソニド及びホルモテロール濃度の推移 (12例、4吸入群の7日目のみ脱落により11例)

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響: 該当しない。

併用薬の影響: 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

健康成人12例にブデソニド500 μ gを静脈内投与したときのクリアランスは、平均1.24L/minであった³⁾。

ホルモテロール:

健康成人15例にホルモテロール27 μ gを静脈内投与したときのクリアランスは約1.4L/minであった⁴⁾。
(外国人のデータ)

(5) 分布容積

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

健康成人12例にブデソニド500 μ gを静脈内投与したときの分布容積は約3L/kgであった³⁾。

ホルモテロール:

健康成人15例にホルモテロール27 μ gを静脈内投与したときの分布容積は約5L/kgであった⁴⁾。(外国人のデータ)

(6) その他

該当資料なし。

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし。

4. 吸収

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

吸収部位:肺及び消化管

吸入投与されたブデソニドは肺から吸収され、一部は嚥下された後、消化管から吸収される。

肺到達率:

健康成人24例にブデソニドをタービューヘイラーを用いて吸入投与したときの肺への到達率はmetered dose (容器内で量り取られる量) の約30%であった⁵⁾。(外国人のデータ)

ホルモテロール:

吸収部位:肺及び消化管

吸入投与されたホルモテロールは肺から吸収され、一部は嚥下された後、消化管から吸収される。

肺到達率:

健康成人15例にホルモテロールをタービューヘイラーを用いて投与したときの肺内到達率はdelivered dose (容器から放出される量) の約50%であった⁴⁾。(外国人のデータ)

バイオアベイラビリティ

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

健康成人12例にブデソニド1000 μ gを吸入単回投与時の全身アベイラビリティは、metered doseの40%であった³⁾。

ホルモテロール:

該当資料なし。

<他のシムビコート吸入製剤との相対的バイオアベイラビリティ>

生物学的同等性試験

46例の白人健康成人に320/9 μ gの配合比のシムビコートタービュヘイラー製剤(本邦未承認)4吸入、及び160/4.5 μ gの配合比のシムビコートタービュヘイラー製剤8吸入を単回投与した。その結果、ブデソニド及びホルモテロールともにAUC及びC_{max}の幾何平均値の比の90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準(0.8~1.25)の範囲内にあったことから、AUC及びC_{max}に関して2種類の配合比(1吸入あたり160/4.5 μ g及び320/9 μ g)のシムビコートタービュヘイラー製剤は生物学的に同等であると判断された⁶⁾。

相対的バイオアベイラビリティ試験

28例の白人健康成人に320/9 μ gの配合比のシムビコートタービュヘイラー製剤(本邦未承認)4吸入、160/4.5 μ gの配合比のシムビコートタービュヘイラー製剤8吸入、及び160/4.5 μ gの配合比のシムビコートpMDI製剤(本邦未承認)8吸入を単回投与した。2種類の配合比(320/9 μ gと160/4.5 μ g)のシムビコートタービュヘイラー製剤を吸入投与したときのブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量は同程度であった。また、配合比160/4.5 μ gのシムビコートタービュヘイラー製剤及びシムビコートのpMDI製剤を吸入投与したときのタービュヘイラーに対するpMDIの全身曝露量の相対比は、ブデソニドで0.90、ホルモテロールで1.16であったことから、シムビコートのpMDI製剤とタービュヘイラー製剤で、吸入投与したときのブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量は同程度であると考えられた⁷⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

雄ラットに³H-ブデソニド100 μ g/kgを気管内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低く、投与30分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ9.8 ng eq./mL、3.6 ng eq./gであった⁸⁾。

ホルモテロール:

雄ラットに³H-ホルモテロール50 μ g/kgを単回気管内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低かった。投与5分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ36.7ng eq./mL、4.3ng eq./g、投与15分後ではそれぞれ35.5ng eq./mL、3.1ng eq./gであった⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド：

妊娠ラットに³H-ブデソニド100µg/kgを皮下投与したとき、妊娠10日目の胎児には母体血清の2~6倍、妊娠17日目の胎児には母体血清とほぼ同程度の濃度が認められた¹⁰⁾。

ホルモテロール：

妊娠15日目のラットに³H-ホルモテロール50µg/kgを単回経口投与したとき、胎児及び胎盤での放射能濃度は投与後6及び1時間に最高値を示し、それぞれ母体最高血漿中濃度の35%、38%であった¹¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド：

ブデソニド200µg又は400µgを1日2回、3ヵ月以上継続吸入した授乳中の喘息患者8例(26~34歳)において、ブデソニド吸入後、乳汁中のブデソニド濃度を測定したところ、乳汁中AUCは血漿中AUCのそれぞれ0.43倍及び0.50倍であった。また、乳汁中濃度は常に血漿中濃度を下回った¹²⁾。

ホルモテロール：

授乳中のラットに³H-ホルモテロール50µg/kgを経口投与したとき、乳汁中放射能の最高濃度は血漿中放射能の最高濃度の39%であった。授乳後の乳児における組織中濃度は、母獣の最高血漿中濃度の2%未満であった¹¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド：

雄ラットに³H-ブデソニドを気管内投与したとき、投与部位である気管及び肺に持続的で高い放射能分布が認められた。放射能濃度は胃、腸管、甲状腺、下垂体、肝臓、副腎、腎臓及び膀胱で比較的高く、中枢神経系では低かった⁸⁾。

ホルモテロール：

雄ラットに³H-ホルモテロール50µg/kgを単回気管内投与後5分では、投与部位である肺及び気管に最も高い放射能濃度が認められ、放射能濃度は甲状腺、心臓、下垂体及び腎臓で高く、白色脂肪及び精巣で低かった。投与後15分では、腎臓、心臓、下垂体及び副腎に高い放射能濃度が認められた。投与部位である肺及び気管での放射能濃度は時間の経過とともに低下し、投与後16時間では、肺での放射能濃度は最高濃度の1%未満(投与量の0.3%)となった。放射能が特異的に残留するような組織は認められなかった⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

ヒト血漿蛋白質との結合率は約90%であった¹³⁾。(in vitro 試験)

ホルモテロール:

ヒト血漿蛋白質との結合率は約50%であった¹⁴⁾。(in vitro 試験)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

代謝部位: 肝臓

健康成人に³H-ブデソニド100 μ gを静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は、16 α -ヒドロキシプレドニゾロン及び6 β -ヒドロキシブデソニドであり、これらは尿中に排泄された放射能のうち、各々24%と5%を占めたが、尿中に未変化体は検出されなかった¹⁵⁾。(外国人のデータ)

なお、ラット、マウス、ヒト肝臓における代謝経路 (in vitro 試験) は、次の様に推定されている (図4)¹⁶⁾。

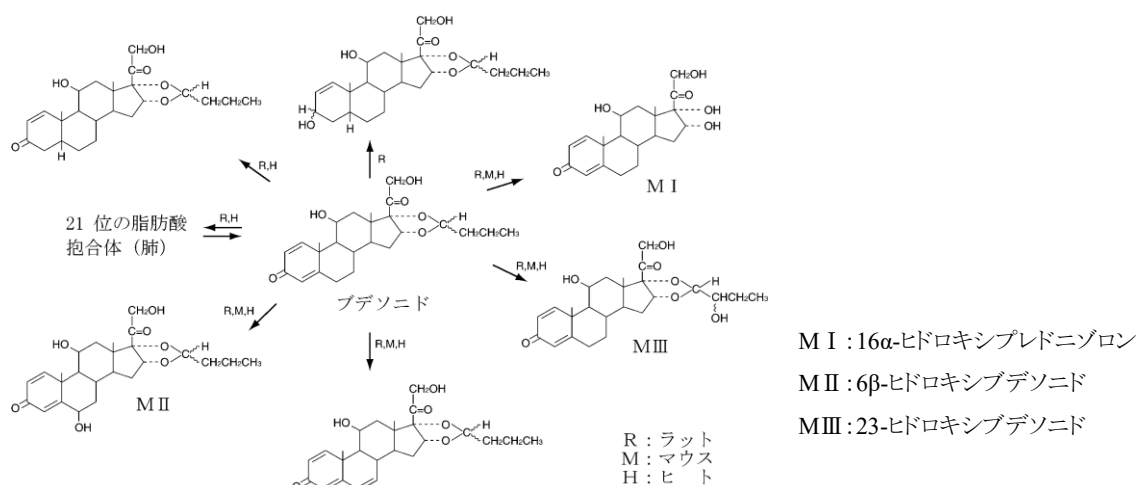


図4. ブデソニドの推定代謝経路

ホルモテロール:

代謝部位:肝臓

健康成人に³H-ホルモテロール37μgを経口投与後直ちに³H-ホルモテロール16μgを静脈内持続注入(30分)したとき、血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた¹⁷⁾。(外国人のデータ)

なおラット、マウス、ウサギ、イヌ、ヒトにおける代謝経路(静脈内及び気管内投与、*in vitro*試験)は次のように推定されている(図5)¹⁷⁾。

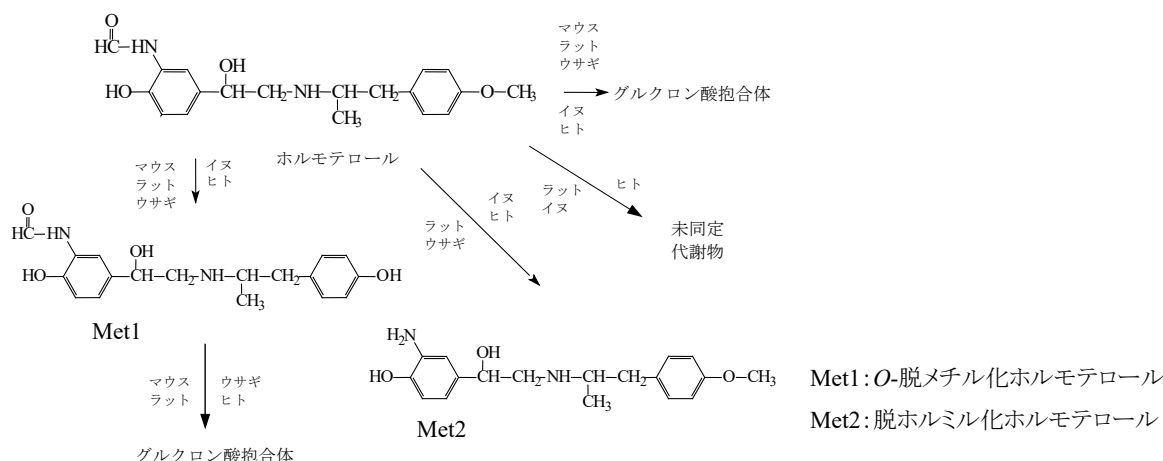


図5. ホルモテロールの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

ブデソニドの代謝にはCYP3A4が関与する¹⁸⁾。(*in vitro* 試験)

ホルモテロール:

ホルモテロールのO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する¹⁹⁾。(*in vitro* 試験)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

初回通過効果:有。

経口投与時のバイオアベイラビリティは約13%⁵⁾。(外国人のデータ)

ホルモテロール:

初回通過効果:有。

ラット及びイヌに³H-ホルモテロールを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合はラットで1~3%程度であり、初回通過効果を大きく受けることが示唆された。イヌでは、放射能濃度に占める未変化体の割合は投与後15分で64%、0.5~12時間で29~21%と、ラットに比べ高かった²⁰⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

ラットを用いた検討において、ヒトにおける主要代謝物である16 α -ヒドロキシプレドニゾロン及び6 β -ヒドロキシブデソニドは、いずれも抗炎症作用 (耳浮腫抑制作用) 及び全身作用 (胸腺萎縮作用) をほとんど示さなかった (未変化体の1%以下)²¹⁾。

ホルモテロール:

ヒト血漿中の微量代謝物O-脱メチル体 (Met1) は、モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して、ホルモテロール (*R,R*)-体*と同程度の抑制作用を示した²²⁾。

(*ホルモテロールの気管支拡張作用は主に (*R,R*)-体によるもので、ホルモテロールの (*S,S*)-体には気管支拡張作用がほとんどない)

7. 排泄

配合剤における該当資料なし。

ブデソニド:

健康成人に³H-ブデソニド100 μ gを静脈内投与したとき、投与後96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された¹⁵⁾。(外国人のデータ)

ホルモテロール:

健康成人に³H-ホルモテロール37 μ gを経口投与後直ちに³H-ホルモテロール16 μ gを静脈内持続注入 (30分) したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された¹⁷⁾。(外国人のデータ)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし。

11. その他

該当資料なし。

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]

<解説>

本剤の配合成分であるブデソニドは吸入ステロイド剤であり、グルココルチコステロイドがもつ免疫抑制作用によって、生体の感染防御機能を抑制し日和見感染等の感染症を誘発したり、抗炎症作用によって感染の非顕性化を招き、感染症の悪化を見逃してしまうおそれもある。

感染症の中には、適切な治療を行わないと生命を脅かす経過をたどるものも多く、このような感染症患者にグルココルチコステロイドを投与した場合、症状を更に増悪させる危険性があることから、感染症の重症度・発現部位に応じた注意事項が設定されている。

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症
MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) などの多種の抗菌剤に耐性を示す感染症 等
 - 深在性真菌症
アスペルギルス症*、カンジダ症 (皮膚カンジダ症、口腔カンジダ症を除く)、クリプトコッカス症、ムコール症 等
- *:アレルギー性気管支肺アスペルギルス症ではステロイド治療は禁忌ではない。

肺及び全身の重症感染につながるおそれがあるこれらの感染症では、本剤のグルココルチコステロイド作用により致命的な経過をたどるおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

2.2 本剤の成分に対して過敏症 (接触性皮膚炎を含む) の既往歴のある患者

<解説>

一般的注意事項として記載している。

一般に、薬剤によるアレルギーを起こした患者に同じ成分を含む薬剤を再投与した場合、重篤なアレルギーを起こす可能性があることから、注意喚起のため本項を設定した。

本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症 (接触性皮膚炎を含む) 既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

なお、本剤は有効成分であるブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩水和物以外に、添加剤として乳糖水和物を含んでいる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。
- 8.2 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- 8.3 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- 8.4 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性がある。特に本剤の高用量を長期間投与する場合には、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 8.5 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- 8.6 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8.7 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。[13.1 参照]

<解説>

- 8.1 本剤の維持療法としての定期吸入は、気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としているので、喘息においては症状の軽減・消失及び呼吸機能の正常化とその維持、慢性閉塞性肺疾患においては症状の軽減・消失及び呼吸機能の維持を図るため、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要である。自己判断で服薬を中止することのないよう、患者にも十分注意・指導すること。
- 8.2 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化（気管支喘息の場合は本剤の増量など）とともに感染症の治療を考慮すること。
- 8.3 本剤の配合成分であるブデソニドの抗炎症作用により、気道の慢性炎症を抑制・改善している。症状がないからといって本剤の投与を突然中止すると、本剤により抑えられていた気道炎症が再燃し、症状が急激に悪化する可能性がある。
したがって、喘息患者において本剤を中止する場合には、患者の喘息症状及び呼吸機能等を十分観察しながら徐々に減量を行うこと。また、慢性閉塞性肺疾患患者において本剤を中止する場合にも、観察を十分に行うこと。

- 8.4 本剤の配合成分であるブデソニドは吸入ステロイド剤であり、一般的にステロイド剤の長期投与は副腎機能抑制をきたすことが知られている。
- ブデソニドは局所における抗炎症作用に比べて全身性作用は弱く、またブデソニド単剤の吸入製剤の国内外における臨床試験成績、市販後の使用経験等から本剤の承認された用法用量では副腎機能抑制が引き起こされる可能性は低いと考えられている。しかし、長期にわたり本剤の高用量投与を行う場合には、本剤の血中濃度が上昇し、副腎皮質機能が低下する可能性は否定できない。そのため、定期的に検査を行い、異常が認められた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 8.5 一般的に全身性ステロイド剤の減量・離脱時に、全身性ステロイド剤を急激に減量あるいは中止すると、症状が悪化したり、副腎皮質機能抑制により様々な副作用が発現する可能性がある。全身性ステロイド剤を減量・離脱する場合は、本剤吸入による効果について肺機能や症状を十分に観察しながら全身性ステロイド剤の投与量を最小用量にまで徐々に減量すること。
- 8.6 本剤の投与に伴い全身性ステロイド剤の減量・中止を行う場合は、それまで全身性ステロイド剤によりコントロールされていた鼻炎、湿疹、蕁麻疹等のアレルギー症状が顕性化したり、グルココルチコイド不足によると疑われる倦怠感、また、眩暈、動悸、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある。このような症状があらわれた場合には、それぞれの症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤の配合成分であるホルモテロールフルマル酸塩水和物は、 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、本剤は気道閉塞に対し、気管支拡張作用を発揮する。
- ホルモテロールは β_2 受容体に高い選択性があるが¹⁾²⁾、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 受容体刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る可能性がある。
- したがって、承認されている1日最大用量を超えないように患者に対して十分に指導すること。(「10. 過量投与 13.1」の項参照)

〈気管支喘息〉

- 8.8 以下の事項に注意すること。また患者に注意を与えること。
- ・本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。
 - ・本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
- 8.9 発作治療薬(本剤の頓用吸入を含む)の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。
- 8.10 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用し、1日使用量が合計8吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。
- 8.11 喘息患者において、本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

<解説>

- 8.8 ・本剤を維持療法として定期吸入する場合、発作に対しては本剤を使用することはできない。本剤を維持療法として定期吸入している際に発現する発作に対しては、発作治療薬である短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。
- ・本剤を維持療法に加えて頓用吸入することにより、作用発現が早い長時間作動型 β_2 刺激剤であるホルモテロールによる速やかな喘息症状の緩解、及び、吸入ステロイド剤であるブデソニドによる喘息コントロールの改善をもたらすことが期待される。したがって、本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合、本剤投与期間中に発現する発作に対しても、原則として他の発作治療薬は使用せず、本剤を使用すること。また短時間作動型 β_2 刺激剤と本剤の併用は避けること。
- 8.9 本剤の頓用吸入を含む発作治療薬の使用量が増加したり、効果が不十分と感じられた場合は、喘息の基本病態と考えられる気道の炎症が十分に改善されていない可能性が考えられる。このような状態下では喘息が重症化し、生命を脅かす可能性があるため、可及的速やかに医療機関を受診し、適切な治療を受けられるよう、患者にも十分注意すること。
- 8.10 国内及び海外における維持療法としての1日最高量(承認用量)は1日8吸入であることから、これに準じ、本治療法においても1日最高量は通常1日8吸入と設定した。本剤の1日使用量が合計8吸入を超える使用が連続して必要な場合、患者が現在受けている喘息維持治療では喘息が十分にコントロールされていないと考えられるので、医療機関を受診するよう患者に注意すること。また、患者の喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。
- 8.11 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症*や全身性の好酸球増多症として報告を受けたものの多くは、経口ステロイド剤の減量により潜在していた疾患が顕在化したものと思われる。生命を脅かす可能性のある重篤な疾患であるため、重症喘息患者に本剤を使用する際には注意すること。

[用語解説]

*好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症はChurgとStraussによって報告された肉芽腫性血管炎で比較的にまれな疾患である。通常、臨床的には喘息や他のアレルギー性疾患が発症に先行して出現し、多発性単神経炎が高率に発現し、検査所見では著明な好酸球増加が認められる。2012年の国際会議でChurg-Strauss症候群から好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) へと名称変更がなされた。

<慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解>

8.12 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。

<解説>

本剤は安定期の慢性閉塞性肺疾患の管理に使用する薬剤として位置づけられており、慢性閉塞性肺疾患の増悪時は速やかな重症度判断とそれに応じた対処が必要となるため、急性増悪が発現した場合は、可及的速やかに医療機関を受診し、適切な治療を受けるよう、患者にも十分注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患の患者

ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

<解説>

本剤の配合成分であるブデソニドは吸入ステロイド剤であり、吸入ステロイド剤は気道局所に適用されることから、特に結核性疾患の患者に投与した場合、症状を増悪させるおそれがある。特に必要とする場合には、慎重に投与するとともに患者の状態に応じ適切な処置を行うこと。

9.1.2 感染症(有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)の患者

ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

<解説>

本剤の配合成分であるブデソニドは吸入ステロイド剤であり、局所投与である吸入ステロイド剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の症状を増悪させるおそれがあるので、本剤を慎重に投与するとともに、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。

9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。

<解説>

甲状腺機能亢進症の患者では様々な組織で β アドレナリン受容体数が増加しており、アドレナリンに対する感受性が高いことから、本剤を含むアドレナリン- β 刺激薬の作用により、甲状腺機能亢進症の症状が悪化する可能性があるため慎重に投与すること。

9.1.4 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.5 心疾患のある患者

β_1 作用により症状を増悪させるおそれがある。

<解説>

本剤の配合成分であるホルモテロールフマル酸塩水和物は β_2 受容体に高い選択性があるが¹⁾²⁾、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 受容体刺激作用による心拍数の増大(陽性変時作用の増強)、収縮力の増強(陽性変力作用の増強)により、収縮期圧の上昇、不整脈を起こすことがある。したがって、高血圧患者や心疾患のある患者には慎重に投与すること。

9.1.6 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

<解説>

グリコーゲン分解作用及びステロイド作用により症状を悪化させるおそれがあるので、糖尿病の患者には慎重に投与すること。

- ▶ グリコーゲン分解作用:ホルモテロールフマル酸塩水和物
β₂受容体刺激作用により、肝臓におけるグリコーゲン分解が促進される結果、血糖値が上昇する可能性がある³⁾。
- ▶ ステロイド作用:ブデソニド
グルココルチコステロイドによる耐糖能異常 (発生機序として、①肝臓における糖新生の亢進、②インスリン作用に拮抗して末梢組織における糖利用の低下、③グルカゴン濃度の上昇等) により、高血糖になる可能性がある⁴⁾。

9.1.7 低カリウム血症の患者

Na⁺/K⁺ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。

<解説>

本剤の配合成分であるホルモテロールフマル酸塩水和物のβ₂受容体刺激作用により、細胞内のc-AMP濃度が上昇する。このc-AMPがNa⁺/K⁺ATPase活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され⁵⁾、その結果、血中のカリウムが減少する可能性があるため、低カリウム血症の患者には慎重に投与すること。

9.1.8 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

<解説>

一般的に全身性ステロイド剤の長期又は大量投与例では、副腎皮質機能の抑制又は機能不全が起こっている可能性がある。外傷、外科手術、重症感染症等のストレス状態時に全身性ステロイド剤の減量・中止を行うと、体内のコルチゾールが不足し、急性副腎不全を起こし、ショック症状に陥るなど重篤な転帰につながる危険性がある。

したがって、このような患者において全身性ステロイド剤から本剤へ切り替える場合は、全身性ステロイド剤の減量中及び離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うなど、適切な処置を行うこと。

9.1.9 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者

全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。

<解説>

気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の気管支及び肺内への到達が妨げられる可能性があり、十分な臨床効果が得られない可能性がある。これらの患者では、全身性ステロイド剤等を併用することを考慮すること。

9.1.10 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。[11.1.2 参照]

<解説>

低酸素血症により低カリウム血症が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような患者に本剤を投与する場合には血清カリウム値をモニターすることが推奨される。(「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度な肝機能障害のある患者

本剤の成分であるブデソニド及びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

肝機能障害患者では肝代謝能が低下しているため、主に肝臓で代謝される薬物では血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤の配合成分であるブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物はいずれも主に肝臓で代謝されることから、重度の肝機能障害のある患者では、ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の曝露量が増加する可能性があるため、重度の肝機能障害のある患者には慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められたことが報告されている。

<解説>

ブデソニドについては、2014例の妊婦におけるデータから、吸入ブデソニドの使用は催奇形性のリスクを増加させないことが示唆されている⁶⁾。また、喘息治療薬を使用していた24369例の妊婦から産まれた24750例の新生児についての調査では、吸入ブデソニド使用の妊婦では、全ての先天性奇形(オッズ比: 1.04、95%信頼区間:0.95~1.14)、及び心臓の障害、口蓋裂及び肛門閉塞等の特定部位の奇形のいずれにおいてもその発現リスクの増加は統計学的に有意ではなかった⁷⁾。ホルモテロールフマル酸塩水和物については、十分なデータが得られていないが、生殖発生毒性試験では、ホルモテロールの非常に高い全身曝露による有害作用が認められている⁸⁾。シムビコートあるいはブデソニドとホルモテロールフマル酸塩水和物の併用について、妊婦に投与した場合の臨床データは得られていないが、ラットを用いた器官形成期毒性試験では、シムビコートを12/0.66 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物) 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、ラット乳汁への移行が報告されている。

<解説>

ブデソニドを吸入で投与した時に乳汁に移行することが知られているが、乳児の血中からブデソニドは検出されていない⁹⁾。したがって、授乳婦に臨床用量内でシムビコートを投与した時に、乳児へのブデソニドによる影響はないと思われる。

ホルモテロールフマル酸塩水和物がヒトの乳汁に移行するかどうかは明らかではなく、ラットでは、少量のホルモテロールが乳汁中に検出されている¹⁰⁾。

したがって、授乳婦への本剤の投与については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

承認時まで実施された臨床試験では、年齢によって安全性が明らかに異なる傾向はみられていない。しかし、一般に、高齢者では、生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり副作用が重症化するおそれがあるので、本剤を投与する際は、患者の状態を十分観察しながら、慎重に投与すること。

| 臨床試験名 ()は症例数 | 高齢者(65歳以上)の 症例数 |
|---|--------------------|
| 本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験(314例) | 75例 |
| 本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験(1049例) | 106例 |
| 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験(636例) | 327例 |
| 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験(130例) | 100例 |

7. 相互作用

10. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意(併用に注意すること) | | |
|---|--|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照] | 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 | CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等 | 不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | 併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。 |
| キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等 [11.1.2 参照] | 低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。 | キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 |
| 全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等 [11.1.2 参照] | | 全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。 |
| 利尿剤 フロセミド等 [11.1.2 参照] | | |
| β 遮断剤 アテノロール等 | ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。 | β 受容体において競合的に拮抗する。 |
| QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等 | QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。 | いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。 |

<解説>

本剤の配合成分であるブデソニドは肝臓で代謝され、代謝にはチトクロームP450のCYP3A4が関与することが報告されており、ホルモテロールフマル酸塩水和物は同じく肝臓でグルクロン酸抱合を受けることが報告されている。

《CYP3A4 阻害剤との相互作用》

外国において、ブデソニド吸入剤 (パルミコートタービューヘイラー) とCYP3A4阻害剤 (イトラコナゾール) との相互作用に基づく副腎機能抑制を示唆する報告がある^{11) 12)}。

また、外国人の健康成人にブデソニド3mg (カプセル剤) とケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて6.8倍上昇し¹³⁾、さらにブデソニド1000μg (加圧式定量噴霧吸入器) を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した¹⁴⁾との報告がある。

本剤とCYP3A4阻害剤を併用する際には、CYP3A4によるブデソニドの代謝が阻害され、ブデソニドの血中濃度が上昇することによって、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性があるため、注意すること。

《カテコールアミンとの相互作用》

β₂刺激剤の一般的注意事項として記載している。

本剤とカテコールアミンとの併用時にはカテコールアミンを過度に投与しないよう注意が必要である。

アドレナリン、イソプレナリンなどのカテコールアミンを併用した場合、これら薬剤もβ受容体刺激作用を有するため、β₁受容体刺激作用による不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがあるので、これらの事象の発現に注意し、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。(「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.5」の項参照)

《キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤との相互作用》

β₂刺激剤の一般的注意事項として記載している。

β₂刺激剤は、β₂受容体刺激作用により細胞内のc-AMP濃度を上昇させる。このc-AMPがNa⁺/K⁺ ATPase活性を亢進させ⁵⁾、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

テオフィリンなどのキサンチン誘導体は、ホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、c-AMPが増加しNa⁺/K⁺ポンプの活性化をきたし、血清カリウム値を低下させる。

ステロイド剤及びチアジド系(ヒドロクロチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ系(フロセミドなど)などの利尿剤は、腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血清カリウム値を低下させる⁵⁾。

したがって、本剤とキサンチン誘導体、全身性ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈などの心疾患を引き起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血清カリウム値をモニターすることが推奨される。(「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照)

《β遮断剤との相互作用》

β遮断剤はβ受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、β受容体において本剤の配合成分であるホルモテロールフマル酸塩水和物と競合的に拮抗し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

《QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤との相互作用》

β₂刺激剤の一般的注意事項として記載している。

β₂刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、QT 間隔を延長させる可能性がある。

そのため、抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。

8. 副作用

副作用の概要

〈気管支喘息〉

本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象314例中58例(18.5%)に副作用が認められた。主な副作用は嘔声17例(5.4%)、筋痙攣9例(2.9%)、動悸8例(2.5%)、咽喉頭疼痛4例(1.3%)であった(承認時)。

本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時(咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状)に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象1,049例(日本人201例含む)中41例(3.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症5例(0.5%)、動悸5例(0.5%)であった。日本人患者では201例中18例(9.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、動悸3例(1.5%)、口腔咽頭痛2例(1.0%)、口腔咽頭不快感2例(1.0%)であった(用法及び用量追加承認時)。

本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象25例中8例(32.0%)に副作用が認められた。主な副作用は振戦3例(12.0%)、血中カリウム減少2例(8.0%)であった(用法及び用量追加承認時)。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

国際共同臨床試験において、安全性評価対象 636 例(日本人 147 例含む)中 27 例(4.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、嘔声 10 例(1.6%)であった。日本人患者では 147 例中 20 例(13.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、嘔声 10 例(6.8%)であった(効能又は効果追加承認時)。国内臨床試験において、安全性評価対象 130 例中 33 例(25.4%)に副作用が認められた。主な副作用は嘔声 5 例(3.8%)、肺炎 5 例(3.8%)であった(効能又は効果追加承認時)。

<解説>

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験時の副作用発現例数・頻度については、「8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシー(呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある。

<解説>

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)において、アナフィラキシー等の症例は報告されていないが、本剤による薬剤アレルギーと思われる過敏症は、薬疹1例(<0.1%)、喉頭浮腫1例(<0.1%)、発疹1例(<0.1%)、斑状丘疹状皮疹1例(<0.1%)、耳そう痒症1例(<0.1%)が報告されている。また、外国において、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシーショックの報告があるため記載した(代表的な症例については下表の症例報告を参照のこと)。

このような過敏症状が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

また本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないよう注意すること。(「2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照)

症例報告(海外)

| No | 患者性・年齢 | 使用理由 [合併症・既往歴] | 1日投与量 投与期間 | 副作用 経過及び処置 |
|----|----------|--------------------------------|--|---|
| 1 | 女 33歳 | 喘息 [アスピリンアレルギー、 食物アレルギー] | 320µg/9µg(ブデソニド/ホル モテロール)×2回/日 [総投与量:640µg/18µg] | アナフィラキシー様反応 シムビコートタービュヘイラー (640µg/18µg)投与2時間後、口唇浮腫 が発現。他の症状はラ音、嘔吐、血圧 が95~100mmHg。ステロイド及び抗ヒ スタミン剤による対症療法施行。6時間 後に回復。 |
| 2 | 女 38歳 | 慢性の咳嗽 | 投与量不明 | アナフィラキシーショック シムビコートタービュヘイラー初回投与 約30分後アナフィラキシーショック発 現。コルチゾン筋肉内注射、アドレナリ ン皮下注射の投与により回復。 |

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下(0.1~1%未満)

キサラン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。[9.1.10、10.2参照]

<解説>

β₂刺激剤の一般的注意事項として記載している。

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)において、血中カリウム減少2例(0.1%)、低カリウム血症2例(0.1%)が報告されている。

β₂刺激剤は、β₂受容体刺激作用により細胞内のc-AMP濃度を上昇させる。このc-AMPがNa⁺/K⁺ATPase活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され⁵⁾、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

血中カリウムの低下はキサラン誘導体、ステロイド剤、利尿剤の併用により増強されることがある。(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.10」及び「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|--------|----------------------------------|---------------|--------------------------|
| | 1～5%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | | 発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状 | | |
| 口腔・呼吸器 | 嗄声 | 咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、肺炎 | | 味覚異常、気管支痙攣 ^{注)} |
| 消化器 | | | 悪心 | |
| 精神神経系 | | 頭痛、振戦、神経過敏 | 情緒不安、めまい、睡眠障害 | 激越、抑うつ、行動障害 |
| 循環器 | | 動悸、不整脈(心房細動、上室性頻脈、期外収縮等)、頻脈、血圧上昇 | | 狭心症 |
| 筋・骨格系 | | 筋痙攣 | | |
| 内分泌 | | | 高血糖 | |
| その他 | | | | 皮膚挫傷 |

注) 短時間作動型吸入 β_2 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

<解説>

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)における副作用発現状況、及びブデソニド吸入剤(パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液)の使用上の注意を基に記載した。

過敏症

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)において、本剤による薬剤アレルギーと思われる過敏症は、薬疹1例(<0.1%)、喉頭浮腫1例(<0.1%)、発疹1例(<0.1%)、斑状丘疹状皮膚疹1例(<0.1%)、耳そう痒症1例(<0.1%)が報告されている。

このような過敏症状が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

また本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないよう注意すること。(「2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照)

口腔・呼吸器

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)において、嗄声36例(1.7%) [嗄声(MedDRA/J 基本語:発声障害) 35例(1.6%)、失声症1例(<0.1%)]、咽喉頭の刺激感13例(0.6%) [口腔咽頭不快感6例(0.3%)、口腔咽頭痛5例(0.2%)、口腔内不快感1例(<0.1%)、咽喉刺激感1例(<0.1%)]、口腔カンジダ症13例(0.6%) [口腔カンジダ症11例(0.5%)、中咽頭カンジダ症2例(0.1%)]、感染12例(0.6%) [細菌性上気道感染3例(0.1%)、上気道感染2例(0.1%)、ウイルス性上気道感染2例(0.1%)、喉頭炎1例(<0.1%)、鼻咽頭炎1例(<0.1%)、咽頭炎1例(<0.1%)、アデノイド咽頭炎1例(<0.1%)、細菌性気管支炎1例(<0.1%)]、肺炎7例(0.3%)、咳嗽2例(0.1%)が報告されている。

○ 口腔カンジダ症、咽喉頭の刺激感、咳嗽、嗄声

一般に吸入ステロイド剤では、吸入という物理的的刺激や咽喉頭周囲へのステロイド剤の沈着による影響として口腔カンジダ症、咽喉頭の刺激感、咳嗽、嗄声がみられる。

口腔カンジダ症は、ステロイド剤による局所の免疫能低下によって発生すると考えられており、多くの場合、本剤を中止することなく抗真菌剤の投与により改善がみられる。

嗄声は、ステロイド剤の喉頭への沈着により喉頭筋が萎縮して生じると考えられており、多くの場合、減量や短期間の休薬等、喉頭周囲へのステロイド剤の沈着による影響を少なくすることで嗄声の改善が期待される。

また、これらの症状は本剤吸入後うがい等を行うことにより発現率を減少させることが期待される。(「11. 適用上の注意 14.1.3」の項参照)

○ 感染

局所投与である本剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の症状を増悪させる可能性があるため記載している。(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項参照)

○ 肺炎

承認時までに実施された慢性閉塞性肺疾患を対象とした国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)において、肺炎が報告されている。

○ 気管支痙攣

本剤による「気管支痙攣」の副作用は非常にまれであり、原因は「吸入過程での迷走神経反射による気管支収縮」又は「薬剤によるI型(即時型)アレルギー反応」であると考えられる。このような症状があらわれた場合は、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

消化器

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)において、悪心1例(<0.1%)が報告されている。

精神神経系

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人を含む)において、振戦9例(0.4%)、頭痛4例(0.2%)、易刺激性2例(0.1%)、不安1例(<0.1%)、浮動性めまい1例(<0.1%)、不眠症1例(<0.1%)が報告されている。

○ 振戦¹⁵⁾¹⁶⁾

β_2 受容体刺激作用による薬理的副作用と考えられるが、一過性であり、継続使用しているうちに慣れ(耐性)が生じて次第に減少若しくは消失するとされている。

骨格筋はたえず軽く強縮(個々の収縮が融合して大きな収縮となること)し緊張を保っているが、筋線維の β_2 受容体を刺激すると個々の筋線維収縮の融合が抑制され、筋の張力が減少する。その結果、個々の収縮が顕在化するため、振戦が増強される。また、筋の長さを一定に保つフィードバック機構に重要な働きをもつ筋紡錘に作用し振戦を増強する。

○ 頭痛

β_2 受容体刺激作用による薬理学的副作用と考えられている。

○ 神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害

全身性ステロイド剤の重大な副作用の1つとして精神神経症状 (多幸感、躁うつ、抑うつ等) が知られている。これらの症状は投与量との関係が知られており¹⁷⁾、本剤のような吸入剤では全身作用は少ないと考えられるが、ステロイド剤に対する感受性に個人差があることから記載している。

循環器

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験 (日本人を含む) において、動悸14例 (0.6%)、上室性期外収縮5例 (0.2%)、心室性期外収縮3例 (0.1%)、心房細動1例 (<0.1%)、心房頻脈1例 (<0.1%)、頻脈1例 (<0.1%)、高血圧2例 (0.1%) が報告されている。

ホルモテロールは β_2 受容体に高い選択性があるが¹⁾²⁾、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、 β_1 受容体刺激作用による心拍数の増大 (陽性変時作用の増強)、収縮力の増強 (陽性変力作用の増強) により、収縮期圧の上昇、不整脈を起こすことがある。(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.4、9.1.5」の項参照)

筋・骨格系

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験 (日本人を含む) において、筋痙縮12例 (0.6%) が報告されている。

筋痙攣は、 β_2 受容体刺激作用による薬理学的副作用と考えられている。

内分泌

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験 (日本人を含む) において、尿中ブドウ糖陽性1例 (<0.1%) が報告されている。

β_2 受容体刺激作用によるグリコーゲン分解作用及びステロイド作用により、血糖値が上昇する可能性が考えられている。(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の項参照)

その他

○ 皮膚挫傷

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験 (日本人を含む) において、皮膚挫傷に関連する事象の報告はない。しかし、一般に、グルココルチコステロイド作用による皮膚の脆弱や紫斑等の発現が知られていることから記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時まで実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験時の副作用発現症例数・頻度は以下のとおり。

副作用発現状況一覧

| 「n」は安全性評価対象例数 | 気管支喘息 維持療法 n=314 | | 気管支喘息維持療法に加えて頓用吸入する療法 n=1074 | | 慢性閉塞性肺疾患 n=766 | | 合計 n=2154 | |
|----------------------|------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|-------------------|-----------|------------------|------------|
| | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 |
| 副作用発現症例数(発現率) | 58 (18.5) | 98 | 49 (4.6) | 62 | 60 (7.8) | 80 | 167 (7.8) | 240 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 24 (7.6) | 30 | 14 (1.3) | 16 | 22 (2.9) | 24 | 60 (2.8) | 70 |
| 発声障害 | 17 (5.4) | 19 | 3 (0.3) | 3 | 15 (2.0) | 15 | 35 (1.6) | 37 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 6 (0.8) | 6 | 6 (0.3) | 6 |
| 口腔咽頭不快感 | 3 (1.0) | 3 | 2 (0.2) | 2 | 1 (0.1) | 1 | 6 (0.3) | 6 |
| 口腔咽頭痛 | 3 (1.0) | 3 | 2 (0.2) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 5 (0.2) | 5 |
| 喘息 | 2 (0.6) | 2 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 3 (0.1) | 3 |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 発作性夜間呼吸困難 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 喉頭浮腫 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 鼻乾燥 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 気胸 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 通年性鼻炎 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 季節性鼻炎 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 咽喉刺激感 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 喘鳴 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 高粘稠性気管支分泌物 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 器質性肺炎 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (1.6) | 5 | 12 (1.1) | 13 | 21 (2.7) | 24 | 38 (1.8) | 42 |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.6) | 2 | 5 (0.5) | 5 | 4 (0.5) | 4 | 11 (0.5) | 11 |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 7 (0.9) | 7 | 7 (0.3) | 7 |
| 食道カンジダ症 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 6 (0.8) | 6 | 6 (0.3) | 6 |
| 細菌性上気道感染 | 0 (0.0) | 0 | 3 (0.3) | 3 | 0 (0.0) | 0 | 3 (0.1) | 3 |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 | 2 (0.1) | 2 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| 気管支肺炎 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 喉頭炎 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| アデノイド咽頭炎 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 細菌性肺炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 肺感染 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 細菌性気管支炎 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |

| 「n」は安全性評価対象例数 | 気管支喘息維持療法 n=314 | | 気管支喘息維持療法に加えて頓用吸入する療法 n=1074 | | 慢性閉塞性肺疾患 n=766 | | 合計 n=2154 | |
|----------------------|--------------------|-----------|---------------------------------|-----------|-------------------|----------|-----------------|-----------|
| | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 |
| 心臓障害 | 9 (2.9) | 10 | 10 (0.9) | 10 | 5 (0.7) | 7 | 24 (1.1) | 27 |
| 動悸 | 8 (2.5) | 8 | 6 (0.6) | 6 | 0 (0.0) | 0 | 14 (0.6) | 14 |
| 上室性期外収縮 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 4 (0.5) | 4 | 5 (0.2) | 5 |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 | 3 (0.1) | 3 |
| 右脚ブロック | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| 心房細動 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 心房頻脈 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 頻脈 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 神経系障害 | 7 (2.2) | 8 | 10 (0.9) | 11 | 4 (0.5) | 4 | 21 (1.0) | 23 |
| 振戦 | 2 (0.6) | 3 | 5 (0.5) | 5 | 2 (0.3) | 2 | 9 (0.4) | 10 |
| 頭痛 | 2 (0.6) | 2 | 2 (0.2) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 4 (0.2) | 4 |
| 感覚鈍麻 | 2 (0.6) | 2 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 4 (0.2) | 4 |
| 失声症 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 企図振戦 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 意識消失 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 第7脳神経麻痺 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 10 (3.2) | 12 | 1 (0.1) | 1 | 6 (0.8) | 6 | 17 (0.8) | 19 |
| 筋痙縮 | 9 (2.9) | 11 | 0 (0.0) | 0 | 3 (0.4) | 3 | 12 (0.6) | 14 |
| 筋肉痛 | 1 (0.3) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 | 2 (0.1) | 2 |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 胃腸障害 | 8 (2.5) | 13 | 3 (0.3) | 3 | 4 (0.5) | 4 | 15 (0.7) | 20 |
| 口内炎 | 3 (1.0) | 5 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 | 5 (0.2) | 7 |
| 舌痛 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| 嚥下痛 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 腹部不快感 | 1 (0.3) | 4 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 4 |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 悪心 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 口腔内不快感 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 舌潰瘍 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 口の感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 臨床検査 | 4 (1.3) | 4 | 2 (0.2) | 2 | 4 (0.5) | 4 | 10 (0.5) | 10 |
| 血中カリウム減少 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 白血球数増加 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 前立腺特異性抗原増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 体重増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| リンパ球形態異常 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |

| 「n」は安全性評価対象例数 | 気管支喘息維持療法 n=314 | | 気管支喘息維持療法に加えて頓用吸入する療法 n=1074 | | 慢性閉塞性肺疾患 n=766 | | 合計 n=2154 | |
|--|--------------------|----------|---------------------------------|----------|-------------------|----------|--------------------|----------|
| | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (1.9) | 6 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 8 (0.4) | 8 |
| 易刺激性 | 2 (0.6) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 口渇 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| 胸痛 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 異常感 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 倦怠感 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 血管障害 | 3 (1.0) | 3 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 5 (0.2) | 5 |
| 高血圧 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| ほてり | 1 (0.3) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 潮紅 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.3) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 3 (0.1) | 3 |
| 薬疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 発疹 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 内分泌障害 | 2 (0.6) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 副腎機能不全 | 2 (0.6) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.3) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 胆汁うっ滞 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 肝障害 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| 低カリウム血症 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (0.1) | 1 | 2 (0.1) | 2 |
| 不安 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (0.6) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 2 (0.1) | 2 |
| 月経障害 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 陰茎腫脹 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 耳そう痒症 | 1 (0.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (<0.1) | 1 |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 霧視 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |
| 肺の悪性新生物 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 | 1 (<0.1) | 1 |

MedDRA/J 14.1 による集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

ブデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがある。ホルモテロールフルマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、 β 刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。[8.7 参照]

13.2 処置

副腎皮質系機能の低下がみられた場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤の配合成分であるブデソニドの短期間の過量投与は、臨床的に問題にならないと予測される。しかしながら、本剤を長期にわたって過量に投与した場合、副腎皮質機能抑制等の全身性副作用を発現するおそれがある。本剤の配合成分であるホルモテロールフルマル酸塩水和物を過量に投与した場合には、 β 刺激剤の薬理学的作用による症状(動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛、筋痙攣等)が発現する可能性がある。また、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等、重篤な症状が発現する可能性がある。本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「5. 重要な基本的注意とその理由 8.7」の項参照)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。

- (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

<解説>

本剤の効果を得るためには、吸入器の使用法、吸入法を十分に理解し、正しく吸入することが必要であるため、患者に十分注意・指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

<解説>

内服した場合、初回通過効果により肝臓で代謝されるため^{18) 19)}、吸入にて投与すること。

14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

<解説>

本剤吸入後うがい又は口をすすぐことにより、口腔内に付着したブデソニドによる局所副作用（咽喉頭症状〔刺激感、疼痛〕、嗄声、口腔カンジダ症等）の発現率を減少することが期待されるため、患者にも十分注意・指導すること。

14.1.4 保管時

- (1) 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
- (2) マウスピースの外側を週に1~2回乾燥した布で清拭すること(水洗いはしないこと)。

<解説>

薬剤交付時の患者指導内容として、保管及び手入れについて十分注意・指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

<解説>

水晶体が混濁する白内障の原因は、加齢に伴う老人性白内障が最も多く、また、後囊下白内障を特徴とするステロイド白内障も知られているが、一般に高用量のステロイド剤の長期投与下で生じるといわれている。なお、本剤の国内臨床試験においては白内障の報告はない。

吸入ステロイド剤（主にベクロメタゾン）と白内障との関連性についてのいくつかの観察研究が行われ、特に長期間曝露された高齢者において、吸入ステロイド剤と白内障との関連性が示唆されているため^{20) 21)}、その他の注意として設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ブデソニド及びホルモテロールを単独投与したときの安全性薬理試験に関連した情報は「(3) その他の薬理試験 1) ブデソニドの副次的薬理試験、2) ホルモテロールの副次的薬理試験」の項に記載した。

ブデソニド及びホルモテロールを併用投与したときの安全性薬理試験は新たに実施していないが、ラット及びイヌを用いたブデソニド/ホルモテロール配合剤を単回及び反復吸入投与した毒性試験の結果に基づいて、安全性薬理に関する作用（中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす作用）を評価した（「2. 毒性試験」の項参照）¹⁾²⁾。ラット及びイヌにブデソニド/ホルモテロール配合剤を単回及び3ヵ月反復投与により、配合薬を投与した動物全てにブデソニド及びホルモテロールの全身曝露がみられ、その曝露量は用量にほぼ比例して増加したが、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して、臨床上特に問題となる作用は認められなかった。ブデソニド/ホルモテロール配合薬を吸入投与した毒性試験でみられた毒性プロファイルは、グルココルチコイド及び β_2 刺激剤の各単剤で報告されているものと同様で、配合による予期されない毒性はみられず、ブデソニドがホルモテロールの影響を増強したり、またホルモテロールがブデソニドの影響を増強したりすることもなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 参考情報：ブデソニドの副次的薬理試験³⁾

ブデソニドは、10mg/kgまでの静脈内投与において中枢神経系、呼吸・循環器系及び血液系への明らかな作用を示さず、卵巣摘出ラットに反復投与時、黄体ホルモン及び卵胞ホルモン様作用のいずれも示さなかった。イソプレナリン及びテオフィリンの気管支拡張作用にも影響を及ぼさなかった。また、ブデソニドはプロピオン酸ベクロメタゾン等の類薬に比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体-副腎機能抑制作用を含む全身作用が単回及び反復投与いずれの場合も弱く、局所抗炎症作用と全身作用との分離に優れていると考えられた。

2) 参考情報：ホルモテロールの副次的薬理試験

① 心血管系に及ぼす作用

ホルモテロールは、モルモット摘出右心房標本の自発拍動数を増加させたが（ β_1 受容体選択性）、モルモット摘出気管のヒスタミン誘発収縮及び自発収縮に対する拡張作用（ β_2 受容体選択性）と比較すると、 β_2 選択性は β_1 選択性の各々13及び204倍高く、サルブタモールでは各々8及び17倍高かった（表1）⁴⁾⁵⁾。これらの結果から、ホルモテロールは β_1 受容体に対する β_2 受容体の選択性がサルブタモールよりも高いと考えられる。

表 1. モルモット摘出気管及び心房における β_2 刺激剤の作用

| 被験薬 | ヒスタミン誘発収縮気管と摘出心房に及ぼす作用 pD ₂ ^{a)} : 平均値 | | | 自発収縮気管と摘出心房に及ぼす作用 pD ₂ ^{a)} : 平均値 | | |
|---------|---|---------------------------------------|--|--|---------------------------------------|--|
| | 気管拡張 ^{a)} : β_2 作用 | 拍動数増加 ^{a)} : β_1 作用 | β_2 選択性 (β_2/β_1) | 気管拡張 ^{a)} : β_2 作用 | 拍動数増加 ^{a)} : β_1 作用 | β_2 選択性 (β_2/β_1) |
| ホルモテロール | 9.64 (6) | 8.52 (6) | 13.2 | 9.29 (9) | 6.98 (8) | 204 |
| サルブタモール | 8.18 (6) | 7.30 (6) | 7.6 | 7.13 (6) | 5.90 (4) | 17 |

a) pD₂: EC₅₀値の負の対数 (-logEC₅₀) を示す、() 内は実験数

また、無麻酔モルモットにホルモテロールを皮下又は経口投与したとき、両投与経路で、心拍数は用量関連的な増加を示したが、最高用量では減少を示した⁶⁾。イヌにホルモテロールを経口投与したとき、1.0 μ g/kg以上で心拍数増加、10 μ g/kg以上で、さらに呼吸数増加、収縮期及び拡張期圧の低下が用量依存的に認められた⁷⁾。

② 骨格筋に及ぼす作用

他のすべての選択的 β_2 刺激剤と同様、ホルモテロールは、モルモットのヒラメ筋の軽度のテタニー性収縮を抑制した⁸⁾。

③ 呼吸系以外に及ぼす作用

マウスに高用量 (100mg/kg) のホルモテロールを経口投与したとき、腸内輸送速度が低下した。また、非妊娠及び妊娠ラットに臨床用量 (0.1~10 μ g/kg) を静脈内投与したとき、いずれの場合でも子宮の自動運動が抑制された⁷⁾。

また、ラットにホルモテロール (最高用量10mg/kg) を経口投与したとき、尿中カリウム値に一定の変化はみられず、イヌにホルモテロール (10 μ g/kg) を経口投与したとき、血糖上昇作用が認められた⁷⁾。

イヌにホルモテロール (0.63及び2.8 μ g/kg/日) を4日間反復吸入投与しホルモテロール血漿中濃度が最高に達したとき、用量依存的な頻脈、高血糖及び低カリウム血症がみられ投与6~24時間後に消失した⁹⁾。

④ β_2 受容体の脱感作

モルモットにホルモテロールを14日間腹腔内反復投与後、肺及び心臓の β_2 受容体数の顕著な減少 (43~77%) が認められた¹⁰⁾。同試験で、ホルモテロールの反復投与により、イソプレナリンによる気管平滑筋弛緩作用は1/4に低下したが、最大弛緩作用は低下しなかったことから、気管組織には脱感作した β_2 受容体の機能を補完するような予備受容体が十分に存在する可能性が示唆された。

3) ブデソニド/ホルモテロールの副次的薬理試験

ブデソニド及びホルモテロールには、ヒトに併用投与した多数の使用例が既に存在するため、両薬を併用したときの副次的薬理試験は、非臨床試験で新たに実施していない。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁾

乾燥粉末ブデソニド/ホルモテロール配合剤の単回吸入投与毒性試験をラットでは97/3mg/kg、イヌでは737/22μg/kgをそれぞれ技術的に調製可能な最大量として投与し評価した。どちらの種においても死亡はみられなかった。

ラットでは、投与後一過性の呼吸数増加や自発運動の軽度低下がみられた。また、ブデソニド投与に起因すると思われる低体重(投与後7日間)や胸腺、脾臓及び副腎重量の低下が剖検時にみられた。

イヌでは、ブデソニド及びホルモテロール投与に起因する影響がみられた。ホルモテロール投与に起因する影響としては、粘膜及び皮膚の充血、心拍数の増加及び心室頻脈(投与72時間後には投与前値まで回復)であった。投与2日後の検査では、ブデソニド投与に起因する影響、すなわち、白血球数及び好中球数の中等度増加と、リンパ球数及び好酸球数の中等度低下がみられた。さらに、ブデソニド投与に起因したALP(アルカリホスファターゼ)活性値の中等度増加、ホルモテロール投与に起因したカリウム値の中等度増加並びにカルシウム値の軽度から中等度の減少がみられた。すべての変化は投与14日後にはすべて回復し、剖検所見に異常はみられなかった。

結論として、ブデソニド/ホルモテロール配合剤の高用量における単回投与試験では、各単剤に起因する影響がみられたのみで、配合による毒性の増強や新たな毒性の発現は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験²⁾

1) ブデソニド/ホルモテロール配合剤(乾燥粉末)のラット3か月間反復吸入投与毒性試験

一群当たり雄雌各10匹からなるWistar系ラットにブデソニド/ホルモテロール配合剤(乾燥粉末)を2.4/0.14、11/0.61及び51/2.7μg/kg/日の用量で3か月間吸入投与した。配合剤投与に起因する影響としては、体重増加抑制、白血球数、好酸球数及びリンパ球数の減少、赤血球数、ヘモグロビン量、リン酸、及びALP活性値の増加、胸腺のリンパ球溶解の頻度上昇と同様に脾臓の髄質外造血の頻度低下であった。これら影響はブデソニド単剤群においても同様に認められ、グルココルチコイド投与に起因した変化として知られているものである。ホルモテロール単剤群では体重増加率の上昇がみられたが、心血管系に対する影響はみられなかった。本試験の無毒性量は低用量の2.4/0.14μg/kg/日と考えられる。

2) ブデソニド/ホルモテロール配合剤(乾燥粉末)のイヌ3か月間反復吸入投与毒性試験

一群当たり雄雌各3頭からなるビーグル犬にブデソニド/ホルモテロール配合剤(乾燥粉末)を2.0/0.11、9.8/0.51及び50/2.7μg/kg/日の用量で3か月間吸入投与した。配合剤投与に起因した影響は、ブデソニドあるいはホルモテロールの薬理作用に起因したものであった。ブデソニドに起因した影響は、用量依存的な体重増加抑制、ACTHを介したコルチゾール濃度の低下、胸腺及び副腎重量の低下並びに胸腺萎縮及び副腎索状帯の萎縮が認められた。ホルモテロールに起因した影響は軽微から中等度の頻脈が高用量群でみられた。配合剤投与でみられたグルココルチコイドの影響は、ブデソニド単剤群でも同様にみられた。心血管系への影響(心拍数の増加)は、ブデソニド/ホルモテロール配合剤高用量群とホルモテロール単剤群ではほぼ同様であった。このように、ブデソニドあるいはホルモテロールの各単剤投与群とブデソニド/ホルモテロール配合剤の高用量群との間に大きな差は認められなかった。雄イヌにおける無毒性量は低用量、すなわち2.0/0.11μg/kg/日であった。雌イヌの無毒性量は、胸腺及び副腎への影響が認められたため、決定できなかった。

(3) 遺伝毒性試験¹¹⁾

ブデソニド/ホルモテロール配合剤そのものの遺伝毒性試験は実施していない。しかしながら、ブデソニド及びホルモテロール各単剤の遺伝毒性試験を実施し、どちらの薬剤も遺伝毒性は認められなかった。したがって、ブデソニド/ホルモテロール配合薬にも遺伝毒性は認められないと考えられる。

(4) がん原性試験¹²⁾

ブデソニド/ホルモテロール配合剤のがん原性試験は実施していない。しかしながら、ブデソニド及びホルモテロール各単剤のがん原性試験を実施している。ブデソニドはラットにおいてグルココルチコイドのクラスエフェクトとして知られる肝細胞腫瘍が、ホルモテロールでは β_2 刺激剤のげっ歯類におけるクラスエフェクトとして知られる子宮平滑筋腫及び卵巣間膜平滑筋腫がみられた。げっ歯類で認められたこれらの影響は現在までのところ臨床上問題となっていない。このことから、ブデソニド/ホルモテロール配合薬をヒトに投与した際においても、発がんが問題となる可能性は低いと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験¹³⁾

乾燥粉末のブデソニド/ホルモテロール配合剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、pMDIのブデソニド/ホルモテロール配合薬を用いた胚及び胎児発生に関する試験を実施した。

一群当たり雌24匹からなるSD (Sprague Dawley) 系妊娠ラットにブデソニド/ホルモテロール配合剤 (pMDI) を妊娠6日から16日まで2.5/0.14、12/0.66及び80/4.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で吸入投与した。主に高用量で母動物に対する影響、たとえば摂餌量低下及び体重増加抑制がみられた。高用量群では平均胎児重量の低下がみられた。中用量及び高用量群で子宮内死亡数 (着床後胚死亡) の増加傾向がみられ、3匹の胎児で外表異常、臍ヘルニア、無顎症、口蓋裂及び小舌が認められた。主な骨格異常として、高用量で胸骨の融合がみられ、平均胎児体重が低い同腹児で骨の骨化遅延も頻発した。これら投与に起因する影響はグルココルチコイドのクラスエフェクトとして知られるものであり、ブデソニド投与に起因するものと考えられた。このように、ブデソニド/ホルモテロール配合薬投与による予期されない影響は認められなかった。低用量、2.5/0.14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が無毒性量と考えられた。

(6) 局所刺激性試験²⁾

ブデソニド/ホルモテロール配合剤の局所刺激性 (気道に対する刺激性) を、ラット及びイヌの3ヵ月間反復吸入投与毒性試験で評価した。その結果、乾燥粉末ブデソニド/ホルモテロール配合薬において、気道に対する刺激性変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:

シムビコートタービュヘイラー: 処方箋医薬品^{注)}

^{注)} 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:

ブデソニド: 劇薬

ホルモテロールフマル酸塩水和物: 劇薬

2. 有効期間

有効期間: 2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材: 患者用使用説明書 (製剤封入分) (「X III. 備考」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分:

ブデソニド: パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液

ホルモテロールフマル酸塩水和物: オーキシスタービュヘイラー

同効薬:

アドエアディスカス、アドエアエアゾール、レルベアエリプタ、フルティフォームエアゾール、アテキュラ吸入用カプセル

7. 国際誕生年月日

2000年8月25日 (スウェーデン)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| シムビコート® タービュヘイラー® 30 吸入 | 2009年10月16日 | 22100AMX02249 | 2009年12月11日 | 2010年1月13日 |
| シムビコート® タービュヘイラー® 60 吸入 | | 22100AMX02250 | | |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量追加(本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合):2012年6月22日

効能又は効果追加(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解):2012年8月10日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈気管支喘息〉

1) 本剤を維持療法として使用する場合

再審査結果公表年月日:2020年12月24日

内容: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。

2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合

再審査結果公表年月日:2020年12月24日

内容: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。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

再審査結果公表年月日:2018年3月29日

内容: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。

11. 再審査期間

〈気管支喘息〉

1) 本剤を維持療法として使用する場合

6年間:2009年10月16日～2015年10月15日

2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合

4年間:2012年6月22日～2016年6月21日

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

4年間:2012年8月10日～2016年8月9日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品 コード (YJコード) | HOT(9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------|----------------------|
| シムビコート® タービュヘイラー®30 吸入 | 2290801G1029 | 2290801G1029 | 119507102 | 621950701 |
| シムビコート® タービュヘイラー®60 吸入 | 2290801G2025 | 2290801G2025 | 119508802 | 621950801 |

14. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文献

1. 引用文献

- I. 概要に関する項目
 - II. 名称に関する項目
 - III. 有効成分に関する項目
 - IV. 製剤に関する項目
 - V. 治療に関する項目
- 1) 「喘息予防・管理ガイドライン2018」作成委員 作成; 喘息予防・管理ガイドライン2018; 協和企画: 100-109 (ML-3010-JP-0533)
 - 2) Rosenberg J, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56: 363-70. (PMID:11009043) (ML-3001-JP-0694)
 - 3) Zetterstrom O, et al. Eur Respir J. 2001; 18: 262-8. (PMID:11529282) (ML-3001-JP-0436)
 - 4) Jenkins C, et al. Respirology. 2006; 11: 276-86. (PMID:16635085) (ML-3001-JP-0447)
 - 5) 社内資料:従来型及び改良型のパルミコートタービュヘイラーの臨床比較 (2007年1月19日承認、CTD2.7.3.3) (ML-3005-JP-0233)
 - 6) 深瀬ら. アレルギー・免疫. 2009; 16(10): 1586-602. (ML-3010-JP-0072)
 - 7) 社内資料:シムビコートと各単剤の血漿中濃度の比較, 1999 (2009年10月16日承認、CTD5.3.1.2.1) (ML-3010-JP-0067)
 - 8) 社内資料:シムビコートと各単剤併用投与時の血漿中コルチゾール産生抑制の比較 (2009年10月16日承認、CTD5.3.1.2.2) (ML-3010-JP-0068)
 - 9) 社内資料:日本人気管支喘息患者における第Ⅲ相比較試験, 2007 (2009年10月16日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3010-JP-0069)
 - 10) 大田ら. アレルギー・免疫. 2010; 17(4): 624-38. (ML-3010-JP-0082)
 - 11) 社内資料:日本人気管支喘息患者における第Ⅲ相長期投与試験, 2007 (2009年10月16日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3010-JP-0070)
 - 12) 足立ら. アレルギー・免疫. 2010; 17(2): 266-82. (ML-3010-JP-0077)
 - 13) 社内資料:吸入ホルモテロールの第Ⅰ相単回投与試験 (2009年10月16日承認、CTD5.3.3.1.1) (ML-4006-JP-0018)
 - 14) 社内資料:吸入ホルモテロールの第Ⅰ相反復投与試験 (2009年10月16日承認、CTD5.3.3.1.2) (ML-4006-JP-0019)
 - 15) 川合ら. アレルギー・免疫. 2009; 16(10): 1574-84. (ML-3010-JP-0462)
 - 16) 足立ら. アレルギー・免疫. 2009; 16(11): 1778-88. (ML-3010-JP-0463)
 - 17) Atienza T, et al. Respirology. 2013; 18(2): 354-63. (PMID:23126237) (ML-3010-JP-0486)
 - 18) 社内資料:気管支喘息患者における国際共同第Ⅲ相比較試験, 2011 (2012年6月22日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3010-JP-0476)
 - 19) Rabe KF, et al. Lancet. 2006; 368: 744-53. (PMID:16935685) (ML-3010-JP-0449)
 - 20) Kuna P, et al. Int J Clin Pract. 2007; 61: 725-36. (PMID:17362472) (ML-3010-JP-0454)
 - 21) Bousquet J, et al. Respir Med. 2007; 101: 2437-46. (PMID:17905575) (ML-3010-JP-0455)
 - 22) Vogelmeier C, et al. Eur Respir J. 2005; 26(5): 819-28. (PMID:16264042) (ML-3010-JP-0443)

- 23) Saito T, et al. Clin Drug Investig. 2012; 32:51-61. (PMID:22024920) (ML-3010-JP-0475)
- 24) Ankerst J, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2003; 16: 147-51. (PMID:12749830) (ML-3010-JP-0435)
- 25) Balanag VM, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19: 139-47. (PMID:16009588) (ML-3010-JP-0444)
- 26) Bateman ED, et al. Respir Res. 2006; 7: 13-21. (PMID:16433920) (ML-3010-JP-0517)
- 27) 福嶋ら. アレルギー・免疫. 2011; 18: 1360-8. (ML-3010-JP-0472)
- 28) Minakata Y, et al. Intern Med. 2008; 47: 217-23. (PMID:18277020) (ML-3004-JP-0019)
- 29) Bogdan MA, et al. BMC Pulm Med. 2011; 11: 51. (PMID:22085439) (ML-4006-JP-0043)
- 30) 社内資料:ホルモテロールの慢性閉塞性肺疾患患者における国際共同第Ⅲ相試験, 2009 (2012年8月10日承認、CTD5.3.5.1.2) (ML-3004-JP-0023)
- 31) 一ノ瀬ら. 呼吸. 2013; 32(7): 648-59. (ML-3004-JP-0015)
- 32) 社内資料:ホルモテロール日本人慢性閉塞性肺疾患患者における長期投与試験, 2011(2012年8月10日承認、CTD5.3.5.1.2) (ML-3004-JP-0010)
- 33) Fukuchi Y, et al. Respirology. 2013; 18(5): 866-73. (PMID:23551359) (ML-3004-JP-0014)
- 34) 社内資料:シムビコート慢性閉塞性肺疾患患者における国際共同第Ⅲ相比較試験, 2011 (2012年8月10日承認、CTD2.7.3.3) (ML-3010-JP-0207)
- 35) 社内資料:シムビコートの日本人慢性閉塞性肺疾患患者における第Ⅲ相長期投与試験, 2011 (2012年8月10日承認、CTD2.7.3.3) (ML-3010-JP-0238)
- 36) Calverley PM, et al. Eur Respir J. 2003; 22: 912-9. (PMID:14680078) (ML-3010-JP-0438)
- 37) 社内資料:シムビコートの慢性閉塞性肺疾患患者における海外市販後臨床試験:Calverley (2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3010-JP-0481)
- 38) Szafranski W, et al. Eur Respir J. 2003; 21: 74-81. (PMID:12570112) (ML-3010-JP-0451)
- 39) 社内資料:シムビコートの慢性閉塞性肺疾患患者における海外市販後臨床試験 (2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3004-JP-0025)
- 40) Rennard SI, et al. Drugs. 2009; 69: 549-65. (PMID:19368417) (ML-3010-JP-0459)
- 41) Tashkin DP, et al. Drugs. 2008; 68: 1975-2000. (PMID:18778120) (ML-3004-JP-0020)
- 42) Worth H, et al. Respir Med. 2010; 104: 1450-9. (PMID:20692140) (ML-3010-JP-0468)
- 43) Welte T, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 741-50. (PMID:19644045) (ML-3010-JP-0464)
- 44) 社内資料:シムビコートの慢性閉塞性肺疾患患者における海外市販後臨床試験 (2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3010-JP-0479)
- 45) Partridge MR, et al. Ther Adv Respir Dis. 2009; 3: 147-57. (PMID:19734176) (ML-3010-JP-0467)
- 46) 社内資料:海外第Ⅰ相生物学的同等性試験 (2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3010-JP-0205)
- 47) 社内資料:海外第Ⅰ相相対的バイオアベイラビリティ試験 (2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2) (ML-3010-JP-0206)
- 48) 宮本ら. アレルギーの領域. 1997; 4(suppl.1): 26-50. (ML-3005-JP-0185)
- 49) 宮本ら. アレルギーの領域. 1997; 4(suppl.1): 51-71. (ML-3005-JP-0186)
- 50) 川合ら. アレルギー・免疫. 2012; 19(8): 1296-309. (ML-3010-JP-0480)
- 51) Vogelmeier C, et al. Clin Drug Investig. 2012; 32(7): 439-49.(PMID:22607479) (ML-3010-JP-0249)

- 52) シムビコート[®]の気管支喘息患者における第Ⅲ相比較試験 (COSMOS試験:試験 (ML-3010-JP-0544) SD-039-0691) の試験概要と有効性および安全性試験結果 (2012年6月22日承認、CTD2.7.3.2)
- 53) 吉田. アレルギー・免疫, 2014; 21: 320-38. (ML-3010-JP-0364)
- 54) 吉田. アレルギー・免疫, 2014; 21: 1768-86. (ML-3010-JP-0393)
- 55) 田雑ら. 薬理と治療. 2018; 46(9): 1515-41. (ML-3010-JP-0545)
- VI. 薬効薬理に関する項目**
- 1) Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003; 25 (Suppl C): C28-41. (PMID:14642802) (ML-3010-JP-0548)
- 2) Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994; 7: 43-7. (PMID:8003851) (ML-3001-JP-0652)
- 3) Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994; 77: 1303-8. (PMID:7836134) (ML-3001-JP-0599)
- 4) 社内資料:呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応 (ML-3005-JP-0209) 及び炎症細胞に対する作用, 1995 (2007年1月19日承認、申請資料概要ホ-5)
- 5) Svensjö E, et al. Prog Resp Res. 1985; 19: 173-80. (ML-3005-JP-0199)
- 6) 社内資料:ブデソニドの肺浮腫に対する作用 (ML-3045-JP-0019)
- 7) Edsbäcker S, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 88: 609-16. (PMID: (ML-3001-JP-0671) 12086369)
- 8) Lindahl M, et al. Eur Respir J. 2002; 20 (suppl. 38): 619s. (ML-3001-JP-0475)
- 9) Jeppsson AB, et al. Pulm Pharmacol. 1989; 2: 81-5. (PMID:2577691) (ML-3001-JP-0357)
- 10) Ullman A, et al. Allergy. 1992; 47: 384-7. (PMID:1360770) (ML-3001-JP-0252)
- 11) Anderson GP. Life Sci. 1993; 52: 2145-60. (PMID:8099696) (ML-3001-JP-0291)
- 12) Barnes PJ. Eur Respir J. 2002; 19: 182-91. (PMID:11843317) (ML-3010-JP-0013)
- 13) Roth M, et al. The Lancet. 2002; 360: 1293-9. (PMID:12414205) (ML-3010-JP-0032)
- 14) Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986; 22: 387-92. (ML-3001-JP-0598) (PMID:3768572)
- 15) O'Riordan TG, et al. J Appl Physiol. 1998; 85(3): 1086-91. (PMID:9729587) (ML-3010-JP-0547)
- 16) Roux FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1489-95. (PMID:8630591) (ML-3001-JP-0329)
- 17) Decker N, et al. J Pharm Pharmacol. 1982; 34: 107-12. (PMID:6121868) (ML-3001-JP-0465)
- 18) Ida H. Arzneimittelforschung. 1976; 26(7): 1337-40. (PMID:12766) (ML-3001-JP-0476)
- 19) Tintinger GR, et al. Inflammation. 2000; 24: 239-49. (ML-3001-JP-0244)
- 20) Korn SH, et al. Eur Respir J. 2001; 17: 1070-7. (PMID:11491146) (ML-3010-JP-0012)
- 21) Skevaki CL, et al. Clin Exp Allergy. 2009; 39: 1700-10. (PMID:19549024) (ML-3010-JP-0167)
- 22) 社内資料:アレルギーラットモデルの気道過敏性及び炎症に及ぼす影響, 2006 (ML-3001-JP-0482) (2009年10月16日承認、CTD2.6.2.2)
- 23) Selroos O, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2002; 15: 175-83. (PMID:12090792) (ML-4006-JP-0040)
- 24) Jonkers RE, et al. Respir Res. 2006; 7: 141. (PMID:17144916) (ML-3010-JP-0031)
- 25) Bogdan MA, et al. BMC Pulm Med. 2011; 11:51. (PMID:22085439) (ML-4006-JP-0043)
- 26) 社内資料:ホルモテロールの慢性閉塞性肺疾患患者における国際共同第Ⅲ相試験, 2009(2012年8月10日承認、CTD5.3.5.1.2)

VII. 薬物動態に関する項目

- 1) 社内資料: シムビコートと各単剤の血漿中濃度の比較 (SD-039-0259) (ML-3010-JP-0067)
(2009年10月16日承認、CTD2.7.1.2)
- 2) 深瀬ら. アレルギー・免疫. 2009; 16(10): 1586-602. (ML-3010-JP-0072)
- 3) 宮本ら. アレルギーの領域. 1997; 4(suppl.1): 18-25. (ML-3005-JP-0236)
- 4) 社内資料: ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率, 2001 (ML-3004-JP-0022)
(2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 5) Thorsson L, et al. Eur Respir J. 1994; 7: 1839-44. (PMID: 7828694) (ML-3001-JP-0703)
- 6) 社内資料: 海外第 I 相生物学的同等性試験 (ML-3010-JP-0205)
(2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2)
- 7) 社内資料: 海外第 I 相相対的バイオアベイラビリティ試験 (ML-3010-JP-0206)
(2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2)
- 8) 社内資料: ラットにおけるブデソニドの組織内分布 (ML-3010-JP-0513)
(2007年1月19日承認、第1部1.13パルミコートタービュヘイラー資料概要へ項)
- 9) 社内資料: ラットにおけるホルモテロールの組織内分布 (ML-3010-JP-0514)
(2009年10月16日承認、CTD2.6.4.4)
- 10) 野口ら. 基礎と臨床. 1985; 19: 2503-14. (ML-3010-JP-0421)
- 11) 佐々木ら. 応用薬理. 1983; 25: 981-91. (ML-3001-JP-0466)
- 12) Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 798-802. (PMID: 17825891) (ML-3005-JP-0227)
- 13) 社内資料: ブデソニドの血漿蛋白結合, 1995 (ML-3005-JP-0212)
(2007年1月19日承認、申請資料概要へ-5)
- 14) 社内資料: ホルモテロールの血漿蛋白結合, 1996 (ML-3001-JP-0480)
(2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 15) 社内資料: ヒトにおけるブデソニドの代謝排泄, 1984 (ML-3005-JP-0247)
(2007年1月19日承認、申請資料概要参へ-11)
- 16) Edsbäcker S, et al. Drug Metab Dispos. 1987; 15: 403-11. (PMID: 2886319) (ML-3001-JP-0643)
- 17) Rosenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999; 27: 1104-16. (PMID: 10497135) (ML-4006-JP-0039)
- 18) Jönsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995; 23: 137-42. (PMID: 7720517) (ML-3001-JP-0619)
- 19) 社内資料: ホルモテロールのヒトにおける *in vitro* 代謝, 1998 (ML-3001-JP-0481)
(2009年10月16日承認、CTD2.7.2.)
- 20) Sasaki H, et al. Xenobiotica 1982; 12: 803-12. (PMID: 7170790) (ML-3001-JP-0473)
- 21) Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984; 25: 70-8. (PMID: 6708937) (ML-3001-JP-0600)
- 22) 社内資料: ホルモテロールの代謝物の薬理作用 (ML-3001-JP-0483)
(2009年10月16日承認、CTD4.2.1.1.8)

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

- 1) Roux FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1489-95. (PMID: 8630591) (ML-3001-JP-0329)
- 2) Decker N, et al. J Pharm Pharmacol. 1982; 34: 107-12. (PMID: 6121868) (ML-3001-JP-0465)
- 3) NEW薬理学 (改訂第4版: 南江堂) 2002; 227-31. (ML-3001-JP-0501)
- 4) 長坂. 内科. 2008; 101: 92-5. (ML-3001-JP-0496)

- 5) Gennari FJ. N Engl J Med. 1998; 339: 451-8. (PMID:9700180) (ML-3001-JP-0502)
 - 6) Källen B, et al. Obstet Gynecol. 1999; 93: 392-5. (PMID:10074986) (ML-3010-JP-0500)
 - 7) Källen B, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63(4): 383-8. (PMID:17279357) (ML-3010-JP-0460)
 - 8) 社内資料:ホルモテロールの生殖発生毒性試験
(2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6.2) (ML-3004-JP-0018)
 - 9) Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 798-802. (PMID:17825891) (ML-3005-JP-0227)
 - 10) 佐々木ら. 応用薬理. 1983; 25: 981-91. (ML-3001-JP-0466)
 - 11) Main KM, et al. Acta Paediatr. 2002; 91: 1008-11. (PMID:12412882) (ML-3001-JP-0714)
 - 12) Skov M, et al. Eur Respir J. 2002; 20: 127-33. (PMID:12166560) (ML-3005-JP-0246)
 - 13) Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68: 13-7. (PMID:10945311) (ML-3001-JP-0715)
 - 14) Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002; 72: 362-9. (PMID:12386638) (ML-3005-JP-0245)
 - 15) 喘息治療におけるβ刺激薬 (宮本昭正/眞野健次監修; メディカルレビュー) 2002; 135. (ML-3001-JP-0696)
 - 16) この薬のこの副作用 (松田重三編; メディカルライフ) 1990; 180. (ML-3001-JP-0503)
 - 17) 吉田ら. 臨床精神薬理. 2000; 3: 131-7. (ML-3001-JP-0017)
 - 18) Thorsson L, et al. Eur Respir J. 1994; 7: 1839-44. (PMID:7828694) (ML-3001-JP-0703)
 - 19) Goldsmith DR, et al. Drugs. 2004; 64: 1597-618. (PMID:15233594) (ML-3010-JP-0440)
 - 20) Cumming RG, et al. N Engl J Med. 1997; 337: 8-14. (PMID:9203425) (ML-3005-JP-0192)
 - 21) Garbe E, et al. JAMA. 1998; 280: 539-43. (PMID:9707144) (ML-3005-JP-0198)
- IX. 非臨床試験に関する項目**
- 1) 社内資料:ブデソニド/ホルモテロールの単回吸入投与毒性試験
(2009年10月16日承認、CTD4.2.3.1.6、4.2.3.1.7) (ML-3001-JP-0485)
 - 2) 社内資料:ブデソニド/ホルモテロールの反復吸入投与毒性試験
(2009年10月16日承認、CTD4.2.3.2.7、4.2.3.2.8) (ML-3001-JP-0486)
 - 3) 社内資料:ブデソニドの一般薬理試験
(2007年1月19日承認、申請資料概要ホ一般薬理) (ML-3005-JP-0084)
 - 4) Ida H. Arzneimittelforschung. 1976; 26(5): 839-42. (PMID:9101) (ML-3010-JP-0250)
 - 5) Decker N, et al. J Pharm Pharmacol. 1982; 34: 107-12. (PMID:6121868) (ML-3001-JP-0465)
 - 6) Ida H. Arzneimittelforschung. 1976; 26(7): 1337-40. (PMID:12766) (ML-3001-JP-0476)
 - 7) 井田. 日薬理誌. 1980; 76: 633-54. (ML-3001-JP-0477)
 - 8) Trofast J, et al. Chirality. 1991; 3: 443-50. (PMID:1687501) (ML-3001-JP-0478)
 - 9) 社内資料:イヌに対する吸入ホルモテロールの作用
(2009年10月16日承認、CTD4.2.1.2.1) (ML-3001-JP-0484)
 - 10) Kompa AR, et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1995; 351: 576-88. (PMID:7675115) (ML-3001-JP-0479)
 - 11) 社内資料:ブデソニド/ホルモテロールの遺伝毒性試験
(2009年10月16日承認、CTD4.2.3.3) (ML-3001-JP-0488)
 - 12) 社内資料:ブデソニド/ホルモテロールのがん原性試験
(2009年10月16日承認、CTD4.2.3.4) (ML-3001-JP-0489)

- 13) 社内資料:ブデソニド/ホルモテロールの生殖発生毒性試験
(2009年10月16日承認、CTD参4.2.3.5)

(ML-3001-JP-0487)

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

シムビコートタービューヘイラーは、気管支喘息治療薬として2000年にスウェーデンで初めて承認された。2023年8月現在、気管支喘息治療薬としておよそ125ヵ国、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療薬として105ヵ国以上で承認されている。なお、米国ではpMDI (加圧式定量噴霧吸入器) 製剤のみが承認・販売されている。

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 |
|-----------------|--|-------------|
| スウェーデン | Symbicort mite Turbuhaler, 80/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder | 2000年8月25日 |
| | Symbicort Turbuhaler, 160/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder | 2000年8月25日 |
| | Symbicort forte Turbuhaler, 320/9 micrograms/inhalation, inhalation powder | 2001年12月28日 |
| | Symbicort, 80/2.25 micrograms/actuation pressurised inhalation, suspension | 2020年5月18日 |
| | Symbicort, 160/4.5 micrograms/actuation pressurised inhalation, suspension | 2016年7月20日 |
| 英国* | Symbicort® 100/6 Turbuhaler®, Inhalation powder | 2001年5月15日 |
| | Symbicort® 200/6 Turbuhaler®, Inhalation powder | 2001年5月15日 |
| | Symbicort® 400/12 Turbuhaler®, Inhalation powder | 2003年3月20日 |
| | Symbicort® 100/3 pressurised inhalation, suspension | 2020年6月18日 |
| | Symbicort® 200/6 pressurised inhalation, suspension | 2016年3月30日 |
| 米国 (pMDI 製剤) | SYMBICORT® 80/4.5 | 2006年7月21日 |
| | SYMBICORT® 160/4.5 | 2006年7月21日 |

* 販売名に含まれる配合量の表記については、英国では metered dose (容器内で量り取られる量) が使われており、本邦、スウェーデンでは delivered dose (容器から放出される量) が使われている。

(2) 外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 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)
- 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)

6. 用法及び用量

〈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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 μ g) 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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 μ g) 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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g) まで増量可能である。

〈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 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 μ g)を1日2回吸入投与する。

スウェーデン/英国における効能又は効果及び用法及び用量

| 効能 又は 効果 | <p>○喘息</p> <p>A. 維持療法 <全製剤></p> <p>B. 維持+発作治療療法 <80/2.25 (100/3) *μg、80/4.5 (100/6) *μg 及び 160/4.5 (200/6) *μg 製剤のみ></p> <p>C. 発作治療療法 <160/4.5 (200/6) *μg 製剤のみ></p> <p>○COPD <160/4.5 (200/6) *μg 及び 320/9 (400/12) *μg 製剤のみ></p> <p>※Symbicort® 160/4.5 (200/6) *μg pressurised inhalation, suspension (pMDI 製剤) の適応は COPD のみ</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--|--|--|--------------------------------|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|----------------|---|-----------|---|---|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|--|--|--|---|
| 用法 及び 用量 | <p>○喘息</p> <p>A. 維持療法 <全製剤>: 本剤を維持療法として定期吸入し、発作治療薬には別の短時間作用性気管支拡張薬を用いる。</p> <p>推奨用量:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>80/2.25 (100/3) *μg</th> <th>80/4.5 (100/6) *μg</th> <th>160/4.5 (200/6) *μg</th> <th>320/9 (400/12) *μg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人 (18 歳以上)</td> <td>1回2~4吸入1日2回 (1日最高量:1回8吸入1日2回)</td> <td>1回1~2吸入1日2回 (1日最高量:1回4吸入1日2回)</td> <td>1回1~2吸入1日2回 (1日最高量:1回4吸入1日2回)</td> <td>1回1吸入1日2回 (1日最高量:1回2吸入1日2回)</td> </tr> <tr> <td>思春期 (12歳以上18歳未満)</td> <td>1回2~4吸入1日2回</td> <td>1回1~2吸入1日2回</td> <td>1回1~2吸入1日2回</td> <td>1回1吸入1日2回</td> </tr> <tr> <td>小児 (6歳以上12歳未満)</td> <td>—</td> <td>1回2吸入1日2回</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>1日2回吸入で症状がコントロールされている場合で、コントロールの維持に長時間作用性気管支拡張薬が必要であると処方医師が判断する場合は、最小有効用量への減量として本剤1日1回吸入も可能である。</p> <p>B. 維持+発作治療療法 <80/4.5 (100/6) *μg 及び 160/4.5 (200/6) *μg 製剤のみ>: 本剤を維持療法として定期吸入するとともに、症状に応じて要時吸入する。</p> <p>推奨用量:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>80/2.25 (100/3) *μg</th> <th>80/4.5 (100/6) *μg</th> <th>160/4.5 (200/6) *μg</th> <th>320/9 (400/12) *μg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人及び思春期(12歳以上)</td> <td>維持量として1回2吸入1日2回又は1回4吸入1日1回(4吸入/日)。 症状に応じて2吸入追加(1回に12吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常16吸入、一時的に24吸入まで増量可能</td> <td>維持量として1回1吸入1日2回又は1回2吸入1日1回(2吸入/日)。 症状に応じて1~2吸入追加(1回に6吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常8吸入、一時的に12吸入まで増量可能</td> <td>維持量として1回1吸入1日2回又は1回2吸入1日1回(2吸入/日)、患者によって1回2吸入1日2回。 症状に応じて1~2吸入追加(1回に6吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常8吸入、一時的に12吸入まで増量可能</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>C. 発作治療療法 <160/4.5 (200/6) *μg 製剤のみ、英国のみ> 症状に応じて要時吸入する。</p> <p>推奨用量: 成人及び思春期(12歳以上) 症状に応じて1回吸入(1回に6吸入を超えて使用してはならない)、1日最高量は通常8吸入、一時的に12吸入まで増量可能</p> | | | | | 80/2.25 (100/3) * μ g | 80/4.5 (100/6) * μ g | 160/4.5 (200/6) * μ g | 320/9 (400/12) * μ g | 成人 (18 歳以上) | 1回2~4吸入1日2回 (1日最高量:1回8吸入1日2回) | 1回1~2吸入1日2回 (1日最高量:1回4吸入1日2回) | 1回1~2吸入1日2回 (1日最高量:1回4吸入1日2回) | 1回1吸入1日2回 (1日最高量:1回2吸入1日2回) | 思春期 (12歳以上18歳未満) | 1回2~4吸入1日2回 | 1回1~2吸入1日2回 | 1回1~2吸入1日2回 | 1回1吸入1日2回 | 小児 (6歳以上12歳未満) | — | 1回2吸入1日2回 | — | — | | 80/2.25 (100/3) * μ g | 80/4.5 (100/6) * μ g | 160/4.5 (200/6) * μ g | 320/9 (400/12) * μ g | 成人及び思春期(12歳以上) | 維持量として1回2吸入1日2回又は1回4吸入1日1回(4吸入/日)。 症状に応じて2吸入追加(1回に12吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常16吸入、一時的に24吸入まで増量可能 | 維持量として1回1吸入1日2回又は1回2吸入1日1回(2吸入/日)。 症状に応じて1~2吸入追加(1回に6吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常8吸入、一時的に12吸入まで増量可能 | 維持量として1回1吸入1日2回又は1回2吸入1日1回(2吸入/日)、患者によって1回2吸入1日2回。 症状に応じて1~2吸入追加(1回に6吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常8吸入、一時的に12吸入まで増量可能 | — |
| | 80/2.25 (100/3) * μ g | 80/4.5 (100/6) * μ g | 160/4.5 (200/6) * μ g | 320/9 (400/12) * μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 成人 (18 歳以上) | 1回2~4吸入1日2回 (1日最高量:1回8吸入1日2回) | 1回1~2吸入1日2回 (1日最高量:1回4吸入1日2回) | 1回1~2吸入1日2回 (1日最高量:1回4吸入1日2回) | 1回1吸入1日2回 (1日最高量:1回2吸入1日2回) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 思春期 (12歳以上18歳未満) | 1回2~4吸入1日2回 | 1回1~2吸入1日2回 | 1回1~2吸入1日2回 | 1回1吸入1日2回 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 小児 (6歳以上12歳未満) | — | 1回2吸入1日2回 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 80/2.25 (100/3) * μ g | 80/4.5 (100/6) * μ g | 160/4.5 (200/6) * μ g | 320/9 (400/12) * μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 成人及び思春期(12歳以上) | 維持量として1回2吸入1日2回又は1回4吸入1日1回(4吸入/日)。 症状に応じて2吸入追加(1回に12吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常16吸入、一時的に24吸入まで増量可能 | 維持量として1回1吸入1日2回又は1回2吸入1日1回(2吸入/日)。 症状に応じて1~2吸入追加(1回に6吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常8吸入、一時的に12吸入まで増量可能 | 維持量として1回1吸入1日2回又は1回2吸入1日1回(2吸入/日)、患者によって1回2吸入1日2回。 症状に応じて1~2吸入追加(1回に6吸入を超えて使用してはならない) 1日最高量は通常8吸入、一時的に12吸入まで増量可能 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|--|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| ○ COPD < 160/4.5 (200/6) *µg 及び 320/9 (400/12) *µg 製剤のみ > 推奨用量: | | | | |
| | 80/2.25 (100/3) *µg | 80/4.5 (100/6) *µg | 160/4.5 (200/6) *µg | 320/9 (400/12) *µg |
| 成人 (18 歳以上) | — | — | 1 回 2 吸入 1 日 2 回 | 1 回 1 吸入 1 日 2 回 |

*: 用量の記載はブデソニド/ホルモテロール、括弧内は英国における表記を示す

スウェーデンの SmPC* (80/2.25µg pMDI 及び 160/4.5µg pMDI) : 2021 年 2 月及び 2021 年 2 月

スウェーデンの SmPC* (80/4.5µg) : 2020 年 12 月

スウェーデンの SmPC* (160/4.5µg 及び 320/9µg) : 2020 年 8 月及び 2021 年 2 月

英国の SPC** (100/3µg pMDI 及び 200/6µg pMDI) : 2023 年 5 月及び 2023 年 3 月

英国の SPC** (100/6µg) : 2023 年 4 月

英国の SPC** (200/6µg 及び 400/12µg) : 2023 年 3 月及び 2023 年 5 月

* Summary of Product Characteristics

** Summaries of Product Characteristics

米国における効能又は効果、及び用法及び用量

| | |
|----------------|--|
| 効能 又は 効果 | ○ 喘息の維持療法 ○ COPD の維持療法及び増悪の抑制 |
| 用法 及び 用量 | ○ 喘息の維持療法 12 歳以上の成人及び思春期患者: 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与 (朝夕投与、投与間隔は約 12 時間)。 推奨開始用量は、喘息重症度により、本剤 80/4.5*µg 製剤又は 160/4.5*µg 製剤の 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与とする。 推奨最高用量は、本剤 160/4.5*µg 製剤の 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与である。 6 歳以上 12 歳未満の小児患者: 本剤 80/4.5*µg 製剤の 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与。 ○ COPD の維持療法及び増悪の抑制 推奨用量は、本剤 160/4.5*µg 製剤の 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与である。 |

*: 用量の記載はブデソニド/ホルモテロール

(米国の添付文書: 2019 年 7 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国における記載、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66µg/kg 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められたことが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、ラット乳汁への移行が報告されている。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2019年7月) | <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary (一部抜粋)</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of SYMBICORT or one of its individual components, formoterol fumarate, in pregnant women; however studies are available for the other component budesonide.</p> <p>Clinical Considerations</p> <p>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal risk</p> <p>In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal adverse outcomes such as preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. Pregnant women with asthma should be closely monitored and medication adjusted as necessary to maintain optimal asthma control.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>There are no available data on the effects of SYMBICORT, budesonide or formoterol fumarate on the breastfed child or on milk production. Budesonide, like other inhaled corticosteroids, is present in human milk. There are no available data on the presence of formoterol fumarate in human milk. Formoterol fumarate is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SYMBICORT and any potential adverse effects on the breastfed infant from SYMBICORT or from the underlying maternal condition.</p> |

| | 分類 |
|---|---------------------------------|
| オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy | B3 (オーストラリアの添付文書 2022年6月) |

【参考】分類の概要

オーストラリアの分類: Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

Category B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、スウェーデン/英国及び米国とは異なる。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|---|--|
| スウェーデンの SmPC* 160/4.5µg 製剤 (2021年2月) 英国の SPC** 200/6µg 製剤 (2023年3月) | <p>Asthma</p> <p>A. Symbicort maintenance therapy</p> <p>Recommended doses:</p> <p>Adolescents (12 – 17 years): 1-2 inhalations twice daily.</p> <p>Children (6 years and older): A lower strength is available for children 6-11 years.</p> <p>Children (under 6 years): As only limited data are available, Symbicort is not recommended for children younger than 6 years.</p> <p>B. Symbicort maintenance and reliever therapy</p> <p>Recommended doses:</p> <p>Adults and adolescents (12 years and older): The recommended maintenance dose is 2 inhalations per day, given either as one inhalation in the morning and evening or as 2 inhalations in either the morning or evening. For some patients a maintenance dose of 2 inhalations twice daily may be appropriate. Patients should take 1 additional inhalation as needed in response to symptoms. If symptoms persist after a few minutes, an additional inhalation should be taken. Not more than 6 inhalations should be taken on any single occasion.</p> <p>A total daily dose of more than 8 inhalations is not normally needed; however, a total daily dose of up to 12 inhalations could be used for a limited period. Patients using more than 8 inhalations daily should be strongly recommended to seek medical advice. They should be reassessed and their maintenance therapy should be reconsidered.</p> <p>Children under 12 years: Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended for children.</p> <p>C. Symbicort reliever therapy (英国のみ)</p> <p>Recommended doses:</p> <p>Adults and adolescents (12 years and older): Patients should take 1 inhalation as needed in response to symptoms. If symptoms persist after a few minutes, an additional inhalation should be taken. Not more than 6 inhalations should be taken on any single occasion.</p> <p>If a patient finds the treatment less effective or experiences progressive deterioration of symptoms despite taking Symbicort as needed the patient should seek medical attention as soon as possible.</p> <p>A total daily dose of more than 8 inhalations is not normally needed; however, a total daily dose of up to 12 inhalations could be used for a limited period. Patients using more than 8 inhalations daily should be reassessed for alternative explanations of persisting symptoms. Patients should be assessed at regular intervals according to local practice to determine whether their as-needed treatment with Symbicort remains optimal or whether regular scheduled treatment with inhaled corticosteroid-containing maintenance medication should be initiated.</p> <p>Children under 12 years: Symbicort reliever therapy is not recommended for children.</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|------------------------------|---|
| <p>米国の添付文書 (2019年7月)</p> | <p>Adult and Adolescent Patients 12 Years of Age and Older For patients 12 years of age and older, the dosage is 2 inhalations of SYMBICORT 80/4.5 or SYMBICORT 160/4.5 twice daily.</p> <p>The recommended starting dosages for SYMBICORT for patients 12 years of age and older are based upon patients' asthma severity or level of control of asthma symptoms, and risk of exacerbations on current inhaled corticosteroids.</p> <p>The maximum recommended dosage in adult and adolescent patients 12 years and older is SYMBICORT 160/4.5, two inhalations twice daily.</p> <p>Improvement in asthma control following inhaled administration of SYMBICORT can occur within 15 minutes of beginning treatment, although maximum benefit may not be achieved for 2 weeks or longer after beginning treatment. Individual patients will experience a variable time to onset and degree of symptom relief.</p> <p>For patients who do not respond adequately to the starting dose after 1-2 weeks of therapy with SYMBICORT 80/4.5, replacement with SYMBICORT 160/4.5 may provide additional asthma control.</p> <p>If a previously effective dosage regimen of SYMBICORT fails to provide adequate control of asthma, the therapeutic regimen should be re-evaluated and additional therapeutic options, (e.g., replacing the lower strength of SYMBICORT with the higher strength, adding additional inhaled corticosteroid, or initiating oral corticosteroids) should be considered.</p> <p>Pediatric Patients Aged 6 to Less than 12 Years For patients 6 to less than 12 years of age, the dosage is 2 inhalations of SYMBICORT 80/4.5 twice daily.</p> |

*Summary of Product Characteristics

** Summaries of Product Characteristics

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性


該当しない

2. その他の関連資料

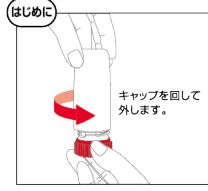
患者用使用説明書 (製剤封入分)

シムビコート® タービュヘイラー® を使用される患者さんへ

吸入器の各部名称



はじめに



キャップを回して外します。

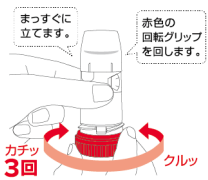
薬を1吸入する方法

未使用の吸入器を初めて使用するとき限り以下の準備操作を一度だけ行ってください。

準備操作

赤色の回転グリップを左右に回して「カチッ」と3回鳴らします。
※3回目に「カチッ」と鳴らしたところでとめてください。

(その後 1 に進んでください。)




まっすぐに立てます。 赤色の回転グリップを回します。

カチッ 3回

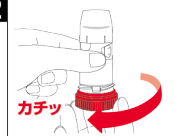
クルッ

1 右へ「クルッ」と回す




まっすぐに立てます。 赤色の回転グリップを「クルッ」と図の矢印の方向に、**確実にとまるまで**回します。
※片手で吸入器本体を固定し、もう一方の手で赤色の回転グリップを動かしてください。

2 左へ「カチッ」と戻す



図の矢印の方向に「カチッ」という音がするまで回します。この音は1吸入分の薬がセットされた合図です。

3 息を吐き、「スーッ」と深く吸い込む



赤色の回転グリップを片手で持ちます。 スーッ

薬を吸入する前に息を吐きます。息を吐いたらマウスピースをくわえ、薬を深く「スーッ」と力強く吸い込みます。その後、マウスピースから口を離してゆっくり息を吐きます。
※吸入のときに、吸入器本体を握らないでください。
※マウスピースに息を吹きかけないでください。

(2吸入する場合は、1～3の操作を再度行ってください。)

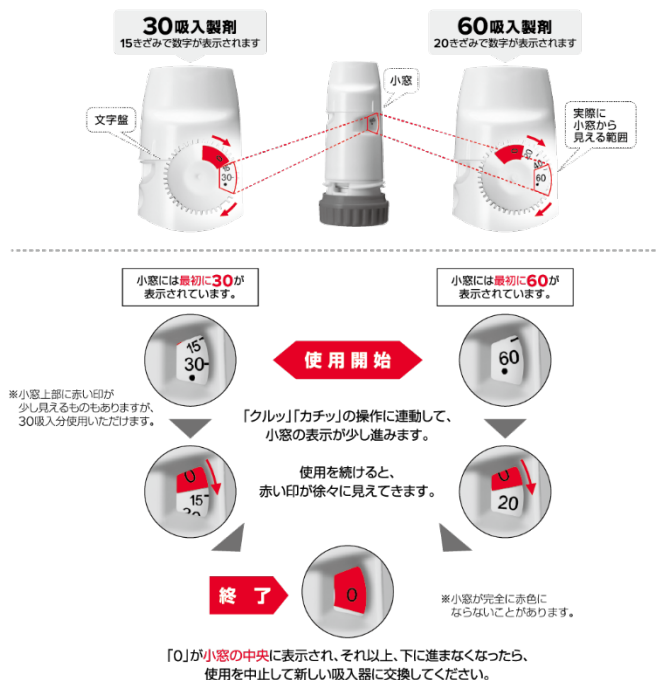
吸入が終わったらキャップを閉めます。
最後にうがい、または口すすぎをします。

吸入についての注意事項

- 赤色の回転グリップを続けて何度回しても、薬は1吸入分しかセットされませんので、必要以上に回さないでください。
- 吸入する薬の量はごくわずかであり、刺激が少ない薬剤です。吸った感じがしない場合でも、1～3の操作が正しく行われていれば薬は吸入できています。
- 医師に指示された吸入回数を必ず守ってください。
- 吸入できたかどうか不安な場合には、それ以上の操作や吸入は行わず、医師または薬剤師にご相談ください。

小窓の表示について

小窓の表示はおおよその残りの吸入回数を確認するためのものです。



注意事項

- マウスピースはキャップを回して外す際に回転するよう設計されています。
- 30吸入製剤の小窓に表示される数字は「30」「15」「0」です。60吸入製剤の小窓に表示される数字は「60」「40」「20」「0」です。
- 小窓に表示される数字は、1つきざみではありません。
- 赤色の回転グリップは必要以上に回さないでください。必要以上に赤色の回転グリップを回すと、吸入しなくても小窓の表示は進み、終了を示す「0」の表示が早く出てきます。
- 吸入器を振ると「カサカサ」と音が聞こえますが、これは乾燥剤の音です。薬の残量ではありません。

保管・手入れ・廃棄

- 使用後は必ずキャップを閉めて室温で保管してください。
- マウスピースが汚れた場合は乾燥した布などで拭き、水洗いはしないでください。
- 吸入器を分解しないでください。(マウスピースは、カチカチと音がして回りますが外れません)
- 各自治体の廃棄方法にしたがって廃棄してください。



※疑問点や質問等がある場合には医師または薬剤師にご相談ください。

患者さんサポートWebサイト

クルック カチッ スーツ Academy

お薬の吸入方法や喘息に関するさまざまな情報を提供。患者さんの日々の治療をサポートするサイトです。

<http://kurukatusu.com>

アクセスはこちらから



お問い合わせ先 (患者さん用フリーダイヤル)

製造販売元 アストラゼネカ株式会社
 受付時間/9:00~17:30(土・日・祝日を除く)
 メディカルインフォメーションセンター
 0120-119-703

