

再審査報告書

平成 26 年 3 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①スペリア錠 200 ②スペリア内用液 8% ③クリアナール錠 200mg ④クリアナール内用液 8%
有 効 成 分 名	フドステイン
申 請 者 名	①②久光製薬株式会社 ③田辺三菱製薬株式会社 ④同仁医薬化工株式会社
承認の効能・効果	以下の慢性呼吸器疾患における去痰 気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎
承認の用法・用量	①③ 通常、成人にはフドステインとして 1 回 400mg を 1 日 3 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ②④ 通常、成人には 1 回 5mL（フドステインとして 400mg）を 1 日 3 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
承 認 年 月 日	①③ 平成 13 年 10 月 2 日 ②④ 平成 16 年 2 月 27 日
再 審 査 期 間	①③ 8 年間*（平成 13 年 10 月 2 日～平成 21 年 10 月 1 日） ②④ 上記の残余期間（平成 16 年 2 月 27 日～平成 21 年 10 月 1 日）
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付、薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

以下の使用成績調査及び特別調査が、久光製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社及び同仁医薬化工株式会社と共同で実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

使用成績調査					
目 的	未知の副作用・感染症、使用実態下における有害事象（副作用・感染症）の発生状況の把握並びに安全性及び有効性等に影響を与えられ得る要因を検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 14 年 7 月～平成 18 年 3 月	観 察 期 間	2 週間
施 設 数	731 施設	収 集 症 例 数	4,255 例	目 標 症 例 数	3,000 例
特別調査（長期使用に関する調査）					
目 的	長期使用に関する安全性及び有効性を検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 14 年 7 月～平成 18 年 3 月	観 察 期 間	24 週間
施 設 数	112 施設	収 集 症 例 数	681 例	目 標 症 例 数	300 例

以下では、フドステインを「本薬」、スペリア錠 200 及び同内用液 8%並びにクリアナール錠 200mg 及び同内用液 8%を「本剤」という。

2. 使用成績調査の概要

使用成績調査は、本剤の未知の副作用・感染症、使用実態下における有害事象（副作用・感染症）の発生状況の把握並びに安全性及び有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを主目的に、平成 14 年 7 月から平成 18 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施された。

2-1 安全性

安全性については、収集された 4,255 例から計 401 例（初回投与後来院のない症例 330 例、登録違反 57 例等）を除外した 3,854 例¹が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 1.1%（42/3,854 例）であった。患者背景及び投与期間等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験²の副作用発現率 7.7%（49/634 例）を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は、「胃腸障害」0.4%（15/3,854 例）、「皮膚および皮下組織障害」0.3%（12/3,854 例）、「神経系障害」0.2%（7/3,854 例）であり、発現した主な基本語別の事象は、悪心及び発疹各 6 例 6 件（0.2%）、消化不良 3 例 3 件（0.1%）、食欲不振、浮動性めまい、頭痛、腹部不快感、上腹部痛、そう痒症及び蕁麻疹各 2 例 2 件（0.1%）であった。本調査で認められた副作用の転帰は、回復又は軽快 40 件、未回復 2 件（感覚鈍麻及び肝障害各 1 件）及び不明 3 件（そう痒症、血中 LDH 増加及び γ -GTP 増加各 1 件）であった。重篤な副作用は、同一症例に認められた意識変容状態及び血中カリウム増加の 2 件であり、転帰はいずれも軽快であった。「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 4 例 5 件認められ、その内訳は意識変容状態、発声障害、湿性咳嗽、倦怠感及び血中カリウム増加各 1 件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するために、性別、年齢、疾患（慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非定型抗酸菌症、肺結核、塵肺症、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息）、受診区分、原疾患の重症度、喀痰喀出困難の程度、投与量（1 日最大）、合併症の有無及び種類（インフルエンザウイルス感染、肺線維症、肝障害、腎障害）の有無、併用薬の有無、アレルギー歴の有無、喫煙歴、併用療法の有無及び既往歴の有無について、部分集団解析が行われた。その結果、下表のとおり、合併症（肝障害）において副作用発現率が

¹ 本薬内用液 8%が投与された 125 症例を含む。

² 前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（比較試験、一般臨床・長期投与試験、一般臨床試験）及び臨床薬理試験。なお、投与期間は、一般臨床試験及び長期投与試験が 2 週間～4 週間及び 24 週間であり、その他の試験は 2 週間であった。

異なる傾向が認められ、これについて、申請者は以下のように説明した。

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
合計		3,854	42	1.1
性別	男	2,035	20	1.0
	女	1,819	22	1.2
年齢	15歳未満	18	0	0.0
	15歳以上 64歳以下	1,301	16	1.2
	65歳以上	2,534	26	1.0
疾患	慢性気管支炎	1,705	13	0.8
	気管支拡張症	136	1	0.7
	肺気腫	323	5	1.5
	非定型抗酸菌症	29	2	6.9
	肺結核	22	0	0.0
	塵肺症	44	1	2.3
	びまん性汎細気管支炎	39	1	2.6
	気管支喘息	1,053	16	1.5
	受診区分	入院	332	2
	外来	3,434	39	1.1
	入院・外来	76	1	1.3
原疾患の重症度	軽症	1,883	14	0.7
	中等症	1,725	24	1.4
	重症	243	4	1.6
喀痰喀出困難の程度	軽度	1,921	21	1.1
	中等度	1,773	21	1.2
	高度	157	0	0.0
投与量 (1日最大)	600mg 以下	389	5	1.3
	600mg 超 1,200mg 以下	3,460	37	1.1
	1,200mg 超	4	0	0.0
合併症	無	1,160	7	0.6
	有	2,612	33	1.3
合併症 (インフルエンザウイルス感染)	無	3,774	42	1.1
	有	10	0	0.0
合併症 (肺線維症)	無	3,633	37	1.0
	有	162	4	2.5
合併症 (肝障害)	無	3,554	33	0.9
	有	189	5	2.6
合併症 (腎障害)	無	3,665	37	1.0
	有	87	1	1.1
併用薬	無	332	1	0.3
	有	3,522	41	1.2
アレルギー歴	無	3,443	33	1.0
	有	292	6	2.1

喫煙歴	無	2,136	21	1.0
	中止	780	14	1.8
	喫煙中	562	3	0.5
併用療法	無	3,542	41	1.2
	有	309	1	0.3
既往歴	無	2,693	29	1.1
	有	980	11	1.1

「合併症（肝障害）有」の副作用発現率 2.6%（5/189 例）が「合併症（肝障害）無」の副作用発現率 0.9%（33/3,554 例）と比較して高い傾向が認められた。「合併症（肝障害）有」において発現した事象は、浮動性めまい、湿性咳嗽、上腹部痛、肝障害及び γ -GTP 増加の各 1 例 1 件であり、転帰は未回復（肝障害）及び不明（ γ -GTP 増加）各 1 件を除き回復であった。「合併症（肝障害）有」において 2 件以上発現した副作用、重篤な副作用は認められず、副作用の種類、発現件数及び重篤性に特異な傾向は認められなかった。肝機能障害を有する患者への投与に関しては、平成 15 年 4 月に「慎重投与」の項の「肝障害のある患者 [類薬で肝機能障害のある患者に投与したとき、肝機能が悪化したとの報告がある。]」を「肝障害のある患者 [肝機能障害のある患者に投与したとき、肝機能が悪化するおそれがある。]」に改訂するとともに、「重大な副作用」の項を新設し、「肝機能障害、黄疸」を記載し注意喚起しており、新たな対応は必要ないと考える。

以上より、申請者は、本調査において本剤の安全性に新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 198 例（有効性評価不能又は不明・未記載 111 例、適応外使用 87 例）を除いた 3,656 例³が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により投与開始 2 週後に、去痰効果についての患者印象が判定不能例を除き「有効、無効、悪化」の 3 段階で評価された。本調査における無効率（「無効、悪化」の割合）は 8.8%（321/3,656 例）であった。一方、承認時までの臨床試験における有効性は、担当医師により「痰が胸につかえている感じ」及び「痰の出しやすさ（にくさ）」の 2 症状を主体に全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価された。患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験⁴における無効率（「不変、悪化」の割合）は 24.1%（71/295 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集

³ 本薬内用液 8%が投与された 122 症例を含む。

⁴ 後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（比較試験、一般臨床（1）、一般臨床試験（2））及び臨床薬理試験。

団解析が行われた。その結果、喀痰喀出困難の程度、年齢、疾患、受診区分、原疾患の重症度、合併症の有無、併用薬の有無、喫煙歴、併用療法の有無及び既往歴の有無について、無効率が異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

投与開始時の喀痰喀出困難の程度別では、「高度」集団の無効率は24.1% (35/145 例) と、「軽度」7.5% (137/1,821 例) 及び「中等度」8.8% (148/1,687 例) と比較して高い傾向が認められ、投与開始時の喀痰喀出困難の程度が有効性に影響を及ぼす要因であると考えられた。年齢「15 歳未満」集団の無効率29.4% (5/17 例) は、「15 歳以上 64 歳以下」7.7% (95/1,229 例) 及び「65 歳以上」9.2% (221/2,409 例) と比較して高い傾向が認められた。「15 歳未満」の症例数が少なく十分な検討は困難であるが、年齢別の喀痰喀出困難の程度における「高度」の割合は、「15 歳未満」において17.6% (3/17 例) であり、「15 歳以上」3.9% (141/3,635 例) と比較して高い傾向が認められ、無効率に相違が認められた一因と考えられた。同様に、投与開始時の喀痰喀出困難の程度における「高度」の割合が、受診区分の「入院」(「入院」16.6% <49/295 例>、「外来」2.7% <90/3,278 例>、「入院・外来」8.5% <6/71 例>)、原疾患の重症度の「重症」(「軽症」0.1% <2/1,796 例>、「中等症」3.2% <53/1,638 例>、「重症」41.1% <90/219 例>)、合併症の有無の「有」(「無」2.2% <25/1,126 例>、「有」4.8% <119/2,456 例>)、併用薬の有無の「有」(「無」0.3% <1/326 例>、「有」4.3% <144/3,327 例>)、喫煙歴の「中止」(「無」3.7% <76/2,043 例>、「中止」6.2% <45/730 例>、「喫煙中」1.9% <10/534 例>) 及び併用療法の有無の「有」(「無」3.0% <100/3,369 例>、「有」16.0% <45/281 例>) の集団においてそれぞれ高い傾向が認められ、無効率に相違の認められた要因として考えられた。既往歴の有無別では、既往歴「有」集団の無効率10.5% (95/908 例) が「無」集団の7.8% (201/2,580 例) と比較して高い傾向が認められた。既往歴の有無別で喀痰喀出困難の程度「高度」の割合に大きな相違は認められなかった(「無」3.3% <85/2,580 例>、「有」5.4% <49/908 例>) が、既往歴「有」集団では喀痰喀出困難の程度「軽度」の割合が低い傾向が認められ(「無」52.1% <1,344/2,580 例>、「有」44.3% <402/908 例>)、無効率に相違が認められた一因と考えられた。また、年齢「15 歳未満」集団では、受診区分「入院」の割合が47.1% (8/17 例) と、「15 歳以上 64 歳以下」4.6% (56/1,226 例⁵) 及び「65 歳以上」9.6% (231/2,400 例⁶) と比較して高い傾向が認められ、年齢「15 歳未満」の無効率に相違が認められた要因として、喀痰喀出困難の程度に加えて「入院」の影響が考えられた。疾患別の無効率において、「非定型抗酸菌症」20.0% (5/25 例)、「肺結核」23.8% (5/21 例) 及び「塵肺症」25.0% (11/44 例) は、「気管支喘息」7.2% (73/1,017 例)、「慢性気管支炎」7.9% (132/1,668 例)、「肺気腫」9.3% (29/311 例)、「気管支拡張症」12.2% (16/131 例) 及び「びまん性汎細気管支炎」16.2% (6/37 例) と比較して高い傾向が認められたが、特段の要因は示唆されず、症例数が少ないことによる影響も考えられた。なお、患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験における無効率は、「非定型抗酸菌症」11.1% (1/9 例)、「肺結核」9.1%

⁵ 受診区分が「不明」の3例が除かれた。

⁶ 受診区分が「不明」の9例が除かれた。

(2/22 例)、「塵肺症」34.3% (12/35 例)、「気管支喘息」11.4% (4/35 例)、「慢性気管支炎」25.0% (22/88 例)、「肺気腫」16.7% (7/42 例)、「気管支拡張症」35.6% (21/59 例) 及び「びまん性汎細気管支炎」40.0% (2/5 例) であった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の有効性に特段の問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、長期投与患者については別途特別調査を実施し検討されている（「3. 特別調査の概要」の項参照）。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として18例、有効性解析対象症例として17例が収集された。小児に副作用は認められなかった。また、小児の無効率（29.4%）は、「15歳以上 64歳以下」及び「65歳以上」の無効率（7.7%及び9.2%）と比較して高い傾向が認められ、申請者は、小児において投与開始時の喀痰喀出困難の程度における「高度」及び受診区分「入院」の割合が高いことが要因として考えられた旨を説明した（前項参照）。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として2,534例、有効性解析対象症例として2,409例が収集された。高齢者の副作用発現率は1.0%（26/2,534例）であり、非高齢者の副作用発現率1.2%（16/1,319例）と比較して大きな相違は認められなかった。また、高齢者の無効率は9.2%（221/2,409例）であり、非高齢者の無効率8.0%（100/1,246例）と比較して大きな相違は認められなかった。

妊産婦：安全性及び有効性解析対象症例として1例が収集された。本症例に副作用は認められず、正常分娩であり母子ともに異常は認められなかった。また、有効性は「有効」であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として87例、有効性解析対象症例として80例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は1.1%（1/87例）であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率は1.0%（37/3,665例）であった。また、腎機能障害を有する患者の無効率は10.0%（8/80例）であり、腎機能障害を有しない患者の無効率8.6%（301/3,485例）と比較して大きな相違は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として189例、有効性解析対象症例として175例が収集された。前述したように、肝機能障害を有する患者の副作用発現率（2.6%）は、肝機能障害を有しない患者の副作用発現率（0.9%）に比較して高い傾向が認められたが、発現した事象はいずれも非重篤の浮動性めまい、湿性咳嗽、上腹部痛、肝障害及びγ-GTP増

加各 1 件で、副作用の種類、発現件数及び重篤性に特異な傾向は認められなかった（「2. 使用成績調査の概要 2-1 安全性」の項参照）。また、肝機能障害を有する患者の無効率は 8.0%（14/175 例）であり、肝機能障害を有しない患者の無効率 8.7%（295/3,384 例）と比較して大きな相違は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について、本調査で得られた結果から特に留意すべき点は認められず、肝機能障害を有する患者への投与に関しては既に注意喚起を行っていることから、新たな対応の必要はないと判断した旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特別調査の概要

特別調査は、本剤の長期使用に関する安全性及び有効性を検討することを主目的に、平成 14 年 7 月から平成 18 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施された。

3-1 安全性

安全性については、収集された 681 例⁷から、計 49 例（初回投与後来院のない症例 32 例、登録違反 7 例、契約違反 3 例等）を除外した 632 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 4.1%（26/632 例）であった。患者背景及び投与期間等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験及び長期投与試験²の副作用発現率 7.7%（49/634 例）及び 6.1%（5/82 例）を上回る傾向は認められなかった。

本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各 0.9%（各 6/632 例）、「神経系障害」及び「臨床検査」各 0.6%（各 4/632 例）並びに「全身障害および投与局所様態」0.5%（3/632 例）であり、発現した主な基本語別の事象は、発疹 4 例 4 件（0.6%）、感覚鈍麻、下痢、肝機能異常及びそう痒症各 2 例 2 件（0.3%）であった。発現した副作用の転帰は、回復又は軽快 26 件、未回復（ γ -GTP 増加）及び不明（肝機能異常）各 1 件であった。本調査において、重篤な副作用の発現は認められなかった。2 件以上発現した事象のうち感覚鈍麻、肝機能異常及び発疹の発現率は、承認時までの臨床試験及び長期投与試験（感覚鈍麻：0.2%及び 0%、肝機能異常：いずれも 0%、発疹：0.3%及び 0%）と比較してやや高い傾向が認められたが、副作用の種類は承認時までの長期投与試験を含む臨床試験と比較して大きな相違は認められなかった。「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 5 例 5 件認められ、その内訳は低カリウム血症、口腔咽頭不快感、頬粘膜のあれ、血中アミラーゼ増加及び好酸球数増加各 1 件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例に 1 例 4 件の副作用が認められた。その内訳は尿量減少、浮腫、上腹部痛及び悪心で、いずれも非重篤で、

⁷ 本薬内用液 8%が投与された 31 例を含む。

転帰は軽快であり、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は尿量減少のみであった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、使用成績調査の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施され、副作用発現率に異なる傾向が認められた因子はなかった。

発現時期が明らかであった副作用 23 例 25 件のうち 22 例 24 件は投与開始後 24 週までに発現した。投与開始 24 週以降に発現した副作用は肝機能異常 1 例 1 件（転帰不明）で、遅発性の副作用の発現は認められなかった。なお、副作用発現時期が明らかでなかった 3 例 3 件は、下痢、感覚鈍麻及び悪心各 1 例 1 件であり、いずれも非重篤で、転帰は回復であった。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、高齢者（65 歳以上）431 例、腎機能障害を有する患者 14 例及び肝機能障害を有する患者 35 例が収集された。副作用は高齢者及び肝機能障害を有する患者に発現し、腎機能障害を有する患者には発現しなかった。副作用発現率は、高齢者 3.5%（15/431 例）及び肝機能障害を有する患者 2.9%（1/35 例）であり、それぞれ非高齢者 5.5%（11/201 例）及び肝機能障害を有しない患者 4.1%（24/590 例）と比較して大きな相違は認められなかった。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 240 例（投与期間 24 週未満 163 例、有効性評価不能又は不明・未記載 63 例、適応外使用 14 例）を除外した 392 例が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により投与開始 24 週後に、去痰効果について使用成績調査の有効性と同様に評価された。本調査における無効率は 11.0%（43/392 例）であった。なお、患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの長期投与試験における無効率は 6.8%（5/74 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、性別及び合併症（肺線維症）の有無について、無効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

「男性」の無効率 13.8%（31/225 例）が「女性」の 7.2%（12/167 例）に比較して高い傾向が認められた。本調査において、喫煙歴「無」の無効率 10.5%（20/190 例）は、「中止」12.7%（17/134 例）及び「喫煙中」14.3%（5/35 例）と比較してやや低い傾向が認められた。性別で喫煙歴を比較したところ、「女性」の喫煙歴「無」の割合 91.2%（145/159 例⁸）は、「男性」の 22.5%（45/200 例⁹）と比較して高い傾向が認められ、「女性」の「中止」及び「喫煙中」の割合 6.3%（10/159 例）及び 2.5%（4/159 例）は、「男性」の 62.0%（124/200 例）及び 15.5%

⁸ 喫煙歴が「不明・未記載」の 8 例が除かれた。

⁹ 喫煙歴が「不明・未記載」の 25 例が除かれた。

(31/200 例)と比較して低い傾向が認められた。このため性別で無効率に相違が認められた一因として喫煙歴の相違が考えられた。また、「合併症(肺線維症)無」の無効率 12.1% (43/356 例)は、「合併症(肺線維症)有」(0/30 例)と比べて高い傾向が認められたが、「合併症(肺線維症)有」の症例数が少ないことによる影響も考えられた。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、高齢者(65歳以上) 275 例、腎機能障害を有する患者 7 例及び肝機能障害を有する患者 20 例が収集された。無効率は、高齢者 10.2% (28/275 例)、腎機能障害を有する患者 14.3% (1/7 例)及び肝機能障害を有する患者 15.0% (3/20 例)であり、それぞれに対応する集団の無効率は非高齢者 12.8% (15/117 例)、腎機能障害を有しない患者 11.1% (42/380 例)及び肝機能障害を有しない患者 10.9% (40/366 例)であった。

以上より、申請者は、安全性及び有効性に関して特段の問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 重点調査項目

承認審査時に、本剤投与によるムチン分泌低下が病態を悪化させる可能性が否定できないこと等から、本剤投与とインフルエンザウイルス感染症の発症及び増悪との関連、並びに肺線維症の増悪との関連について検討する必要がある旨を指摘されたこと、また、承認時までの臨床試験に組み入れられた非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎及び肺結核の症例数は限られていたことから、使用成績調査及び特別調査ではこれらを重点調査項目として調査・検討が行われた。

4-1 インフルエンザウイルス感染

インフルエンザウイルス感染合併患者については、使用成績調査として収集された症例より、安全性及び有効性解析対象症例として 10 例が収集された。当該症例に副作用は認められず、インフルエンザウイルス感染合併の有無別の無効率は「無」8.9% (317/3,579 例)及び「有」10.0% (1/10 例)であった。なお、特別調査において当該症例は収集されなかった。

使用成績調査及び特別調査の安全性解析対象症例計 4,486 例からインフルエンザ感染不明の 17 例を除外した 4,469 例において、本剤投与中にインフルエンザウイルス感染症が 7 例 (0.2%) に発症したが、副作用と判定されたものはなかった。なお、使用成績調査において収集された小児(15歳未満) 18 例にインフルエンザ感染は認められなかった。日本臨床内科医会の全国調査による 16 歳以上のインフルエンザ発症率は、2001/2002 年 0.3% (22/7,288

例)、2002/2003年1.5% (133/8,852例) 及び2003/2004年1.0% (120/11,638例) であった¹⁰。一方、本調査におけるインフルエンザシーズンのインフルエンザ発症率は、2002年10月1日から2003年4月30日までは0.1% (2/2,038例¹¹)、2003年10月1日から2004年4月30日までは0.2% (2/1,327例) であり、日本臨床内科医会の全国調査の発症率を上回る傾向は認められなかった。

4-2 肺線維症合併患者

肺線維症合併患者については、使用成績調査及び特別調査として収集された計4,486例より、安全性解析対象症例として206例、有効性解析対象症例として174例が収集された。肺線維症合併の有無別において、肺線維症合併「有」集団の副作用発現率3.9% (8/206例) は「無」1.4% (59/4,212例) と比較して高い傾向が認められた。肺線維症「有」集団で発現した基本語別の事象は、発疹2件、味覚異常、感覚鈍麻、腹部不快感、上腹部痛、肝機能異常、湿性咳嗽及び舌炎各1件で、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。また、肺線維症を合併した206例のうち1例は悪化例であったが、本剤との因果関係は否定され、他の205例に悪化は認められなかった。以上より、申請者は、肺線維症合併患者に発現した副作用の種類、発現件数及び重篤性に特段の問題はないと考えられた旨を説明した。

肺線維症合併の有無別において、肺線維症合併「有」集団の無効率10.3% (18/174例) と「無」集団の無効率8.9% (341/3,821例) とに大きな相違は認められなかった。特別調査において、前述したように、肺線維症「無」集団の無効率12.1% (43/356例) は、「有」集団の無効率0% (0/30例) と比べて高い傾向が認められたが、「有」集団の症例数が少ないことによる影響も考えられ、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

4-3 非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎、肺結核

使用成績調査及び特別調査として収集された安全性解析対象症例計4,486例より抽出され、安全性解析対象症例として、非定型抗酸菌症50例、びまん性汎細気管支炎52例及び肺結核30例が収集された。疾患別の副作用発現率は、非定型抗酸菌症8.0% (4/50例) 及びびまん性汎細気管支炎1.9% (1/52例) であり、肺結核では副作用は認められなかった。発現した基本語別の事象は、非定型抗酸菌症では発疹、悪心、血中ALP増加及び下痢各1件で、びまん性汎細気管支炎では悪心1件であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる既知の非重篤な副作用で、転帰は回復であった。

有効性解析対象症例として、非定型抗酸菌症40例、びまん性汎細気管支炎46例及び肺結核27例が収集された。疾患別の無効率は、非定型抗酸菌症17.5% (7/40例)、びまん性汎

¹⁰ 河合直樹ほか：公衆衛生 ワクチンの有効率の推移。インフルエンザ 2005; 6: 231-237.

¹¹ インフルエンザシーズン中に投与された症例が母数とされた。

細気管支炎 15.2% (7/46 例) 及び肺結核 18.5% (5/27 例) であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

以上より、申請者は、本剤投与とインフルエンザウイルス感染症の発症及び増悪並びに肺線維症の増悪との関連はないものと考えられた旨、また、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎及び肺結核に対する本剤の安全性及び有効性について特段の問題はないと考えられた旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 47 例 57 件（使用成績調査 1 例 2 件、自発報告 46 例 55 件）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 24 例 26 件であった。その内訳は肝機能異常 9 件、肝障害 6 件及び呼吸困難 3 件等であり、転帰は回復又は軽快 20 件、回復したが後遺症あり 1 件（呼吸困難）、未回復 2 件（胃腸障害及び紅斑各 1 件）及び不明 3 件（肝障害 2 件、肝機能異常 1 件）であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 26 例 31 件であった。その内訳は血小板減少症 4 件（血小板数減少 1 件を含む）、不整脈、喀血、間質性肺疾患、急性腎不全及び薬物相互作用各 2 件等であり、転帰は回復又は軽快 24 件、未回復 3 件（間質性肺疾患、喀血及び排尿困難各 1 件）、不明 1 件（喀血）及び死亡 3 件（不整脈、敗血症及び皮膚粘膜眼症候群¹²各 1 件）であった。

再審査期間終了以降（平成 21 年 10 月 2 日～平成 25 年 6 月 30 日）に厚生労働省及び機構に報告された重篤な副作用は 3 例 3 件であり、感染症報告はなかった。発現した基本語別の事象は、いずれも「使用上の注意」から予測できない未知の副作用であり、その内訳は肺障害、心筋梗塞及び薬疹¹³の各 1 件であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

肝機能異常については、既に「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っている。「使用上の注意」から予測できない未知の重篤な副作用に関して、非重篤を合わせて集積件数の多い事象（喀血 7 件及び血小板減少症 5 件）について安全確保措置の要否を検討した。喀血については、7 件中 5 件が気管支拡張症を有しており、気管支拡張症により発現した可能性が高いと考えられ、本剤との関連性が高い症例は認められなかった。また、血小板減少症につい

¹² 不整脈による死亡例は併用薬（イトラコナゾール）の影響が疑われ、他は皮膚粘膜眼症候群に続発した敗血症による死亡例であった。

¹³ 重篤のために未知と評価された。

て、本剤と関連性が高いと考えられる副作用は非重篤の1例であった。以上より、本剤との関連が高いと考えられる副作用の集積は認められず、現時点では新たな安全確保措置を講ずる必要はないと判断した。なお、今後も情報収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用に関する報告として、ワルファリンの作用増強2件及びピルシカイニドの血中濃度低下1件が報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

ワルファリンの作用増強の2件の報告は、本剤との相互作用によりトロンボテストの低下が認められ、出血傾向の増強が示唆されたとの報告であった。しかしながら、本剤投与時の血漿中濃度範囲において、本薬がヒト肝ミクロソームによるワルファリン代謝を阻害しないことが示されていることから¹⁴、本剤とワルファリンとの間で代謝を介した相互作用が起こる可能性は低く、トロンボテストの低下と本剤投与との関連は低いと考えられた。また、ピルシカイニドの血中濃度低下については、事象発現時に新規投与された薬剤が本剤のみであったことから、本剤の代謝誘導による相互作用の可能性として報告された。しかしながら、非臨床試験において、本薬によるラット肝薬物代謝酵素に対する影響は認められていないこと、また本報告以外に同様の報告がないことから、本剤投与により代謝が誘導されピルシカイニドの血中濃度が低下した可能性は低いと考えられた。以上より、相互作用に関して現時点で特別の措置を講ずる必要はないと考えるが、今後の情報の集積に注目する。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成25年6月30日現在、本邦のみで承認・販売されている。

再審査期間中並びに再審査期間満了日から平成25年6月30日までに、本邦において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する事項はなかった。

¹⁴ 本剤400mgを投与した際の最高血漿中濃度は30~40 μ mol/L (5.38~7.17 μ g/mL)であるが、本薬は10~500 μ mol/L (1.79~89.62 μ g/mL)の濃度において、ヒト肝ミクロソームによるワルファリン代謝を阻害しなかった。

8. 研究報告

再審査期間中並びに再審査期間満了日から平成 25 年 6 月 30 日までに、厚生労働省又は機構に報告された安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。