

再審査報告書

平成 29 年 6 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入 パルミコート 200 µg タービュヘイラー56 吸入 パルミコート 200 µg タービュヘイラー112 吸入
有 効 成 分	ブデソニド
申 請 者	アストラゼネカ株式会社
承認の効能・効果	気管支喘息
承認の用法・用量	①成人 通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100～400 µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1600 µg までとする。 ②小児 通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100～200 µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 800 µg までとする。 また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 µg1 日 1 回まで減量できる。
承 認 年 月 日	①平成 11 年 6 月 16 日 ②平成 22 年 7 月 23 日
再 審 査 期 間	①6 年間（平成 11 年 6 月 16 日～平成 17 年 6 月 15 日） ②4 年間（平成 22 年 7 月 23 日～平成 26 年 7 月 22 日）
備 考	医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、平成 19 年 1 月 19 日付けで、「パルミコート 100 タービュヘイラー」は「パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入」に、「パルミコート 200 タービュヘイラー」は「パルミコート 200 µg タービュヘイラー56 吸入」及び「パルミコート 200 µg タービュヘイラー112 吸入」に変更された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

以下に示す特定使用成績調査が実施された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。なお、以下の記載では、パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入、同 200 µg タービュヘイラー56 吸入及び同 200 µg タービュヘイラー112 吸入を「本剤」と略す。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	5 歳以上 15 歳未満の喘息患者を対象として、使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発現状況、成長速度及び副腎皮質機能への影響並びに感染症の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因、並びにパルミコート吸入液からの切替え例における使用実態を検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 22 年 9 月～平成 26 年 12 月 a)	観 察 期 間	2 年間以上 3 年間以下
施 設 数	84 施設	収 集 例 数	299 例	目 標 例 数	300 例

a) 当初は平成 22 年 9 月～平成 26 年 6 月として設定されていたが、症例集積に時間を要したために変更された。

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

1.に示した特定使用成績調査（以下、「本調査」）が実施され、収集された 299 例から 22 例（再来院なし 20 例、登録条件不適格 1 例、安全性未評価 1 例）を除いた 277 例が安全性解析対象とされ、安全性解析対象から有効性が未評価であった 71 例を除いた 206 例が有効性解析対象とされた。

2.1 安全性

安全性解析対象 277 症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 1.8%（5 例）であった。本調査において発現した器官別大分類別における副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」1.4%（4 例）、「血液およびリンパ系障害」0.4%（1 例）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.4%（1 例）、発現した基本語別の事象は、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、気管支炎、胃腸炎、口腔カンジダ症、百日咳、感染性腸炎、レンサ球菌感染、リンパ節炎及び喘息の各 1 件であり、重篤な副作用は認められなかった。

承認時までの臨床試験¹⁾と患者背景及び投与期間等が異なるものの、当該臨床試験における副作用発現率 3.3%（4/123 例）を上回る傾向は認められなかった。承認時までの臨床試験において発現した器官別大分類別における副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」0.8%（1 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2.4%（3 例）及び「臨床検査」0.8%（1 例）であり、副作用の種類も類似していた。

安全性解析対象 277 症例で前治療薬の使用があった 201 症例のうち、パルミコート吸入液から本剤への切替えは 40 症例であった。パルミコート吸入液から本剤への切替え後 1 カ月以内に副作用を発現した症例は認められなかった。

以上より、申請者は、本調査における本剤の安全性について、副作用が発現した症例数は限られ、発現した副作用は全て非重篤であることから、新たな対応は不要と判断した旨を説明している。

2.2 重点調査項目

（1）成長速度への影響

成長速度への影響を検討するため、本剤投与後の身長及び体重の推移が評価された。身長及び体重の投与開始後からの変化量の平均値±SD（例数）は、表 1 のとおりであった。

また、図 1 及び 2 のとおり、男女ともほとんどの患者における身長及び体重の測定値は「平成 21 年度の学校保健統計調査」における平均値±2SD の横断的標準成長曲線内で推移し、本剤投与による成長への影響は認められなかった。

¹⁾ 5 歳以上 15 歳未満の気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（投与期間 6 週間）及び長期投与試験（投与期間 54 週間）。

表 1 身長及び体重の投与開始時からの変化量

開始時年齢	性別	項目	投与 6 カ月後	投与 1 年後	投与 2 年後	投与 3 年後
身長						
5 歳以上 10 歳未満	男子	例数 (例)	69	58	40	25
		平均値±SD (cm)	2.8±1.5	5.1±1.4	10.7±2.5	16.2±2.6
	女子	例数 (例)	42	30	17	8
		平均値±SD (cm)	3.0±1.5	5.4±1.7	11.9±2.6	18.8±3.0
10 歳以上 15 歳未満	男子	例数 (例)	25	15	12	6
		平均値±SD (cm)	3.1±2.3	4.1±3.0	9.5±4.2	17.7±5.8
	女子	例数 (例)	19	11	6	2
		平均値±SD (cm)	1.8±1.4	4.2±2.7	7.7±3.4	10.0±1.4
体重						
5 歳以上 10 歳未満	男子	例数 (例)	71	63	43	25
		平均値±SD (kg)	1.8±1.8	3.5±2.2	6.3±2.5	9.5±2.5
	女子	例数 (例)	44	32	21	8
		平均値±SD (kg)	1.5±1.5	2.9±1.9	6.3±2.5	8.5±3.4
10 歳以上 15 歳未満	男子	例数 (例)	28	19	14	5
		平均値±SD (kg)	1.7±2.2	3.9±3.3	9.3±5.5	11.8±4.8
	女子	例数 (例)	22	10	6	2
		平均値±SD (kg)	1.9±1.9	4.4±2.1	6.7±2.4	8.0±5.7

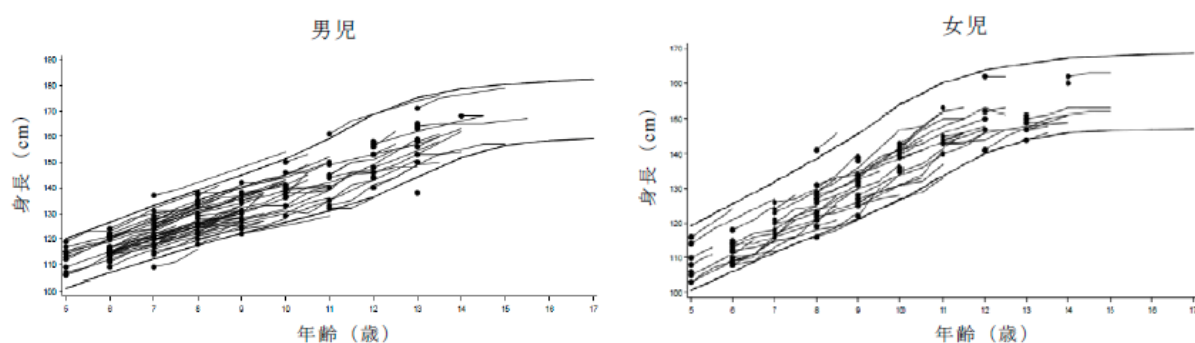


図 1 身長の推移（個別推移と平均値±2SD）

（再審査申請添付資料（2）特定使用成績調査に関する資料より引用改変）

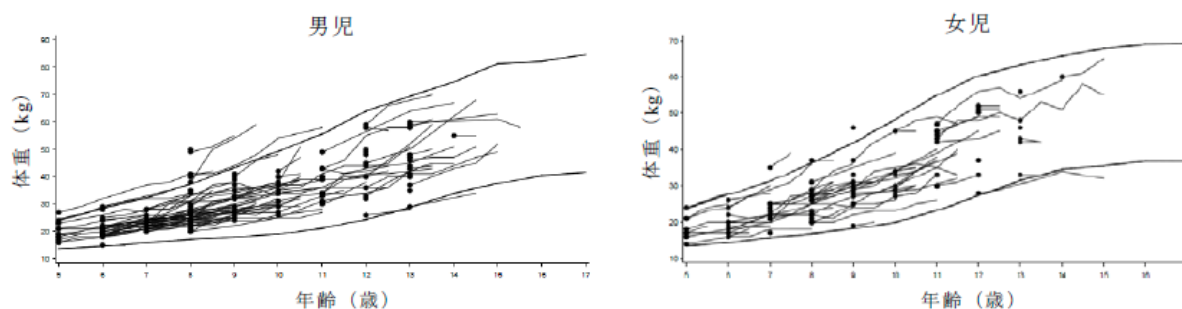


図2 体重の推移（個別推移と平均値 $\pm$ 2SD）

（再審査申請添付資料（2）特定使用成績調査に関する資料より引用改変）

（2）副腎皮質機能への影響

本調査において、副腎皮質機能に関連する副作用は認められなかった。

（3）感染症の発現状況

安全性解析対象 277 症例中 63 症例（22.7%）に感染症²⁾が認められ、副作用は 4 例 8 件であった。副作用のうち、基本語別の事象は、気管支炎、胃腸炎、レンサ球菌感染、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、口腔カンジタ症、百日咳及び感染性腸炎の各 1 件であり、いずれも非重篤であった。重篤な有害事象は 63 例中 2 例（気管支炎及び胃腸炎の各 1 例）で認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

以上より、申請者は、重点調査項目について、安全対策上の新たな対応が必要と考えられる問題点は認められていないと判断した旨を説明している。

2.3 有効性

各時点における喘息コントロールテスト³⁾スコアの投与開始時からの変化量の平均値 $\pm$ SD（例数）は、投与 6 カ月後 2.8 ± 3.3 （165 例）、投与 1 年後 2.9 ± 3.4 （117 例）、投与 2 年後 3.5 ± 3.7 （85 例）、投与 3 年後 3.0 ± 3.6 （44 例）及び終了時 3.3 ± 3.7 （194 例）であった。また、パルミコート吸入液から本剤へ切り替えた部分集団における有効性に、全体集団と違いは認められなかった。

2.4 特別な背景を有する患者

本調査において、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び妊産婦は収集されなかった。

²⁾ 器官別大分類別における「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の中で感染症によると考えられる有害事象（上気道の炎症）が「感染症」とされた。

³⁾ 以下の 5 項目が 4 段階（0, 1, 2, 3）で評価された。

①この 1 カ月間に、ゼーゼー・ヒューヒューした日はどのくらいありましたか。

②この 1 カ月間に、呼吸困難（息苦しい）のある発作がどのくらいありましたか。

③この 1 カ月間に、ぜん息症状で夜中に目を覚ましたことがどのくらいありましたか。

④運動したり、はしゃいだ時にせきが出たりゼーゼーして、困ることがありますか。

⑤この 1 カ月間に、発作止めの吸入薬や飲み薬、はり薬をどのくらい使いましたか。

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、本調査の結果からは、現時点で本剤の安全性及び有効性について新たな対応が必要な特段の問題は認められないと考える。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告された重篤な副作用及び感染症報告はなかった。未知の副作用は 37 例 43 件（自発報告 35 例 41 件、文献・学会情報 1 例 1 件及び特定使用成績調査 1 例 1 件）が収集され、いずれも非重篤であった。

表 2 再審査期間中に報告された未知の副作用

副作用の種類（基本語別）	件数	副作用の種類（基本語別）	件数
気管支肺炎	1	声帯肥厚	1
カンジダ感染	1	痰貯留	1
食道カンジダ症	1	喘息	2
結核	1	夜間呼吸困難	1
副腎機能不全	2	口内炎	1
食欲減退	1	口の感覚鈍麻	1
緊張性頭痛	1	口腔障害	1
会話障害	1	口の錯感覚	2
振戦	1	舌炎	1
局在性痙攣	1	齲歯	1
浮動性めまい	1	背部痛	1
頭部不快感	1	筋痙縮	1
頭痛	1	胸部不快感	1
視力低下	1	無力症	1
結膜充血	1	胸痛	1
耳鳴	1	体重増加	1
動悸	3	血圧上昇	2
不整脈	1	C－反応性蛋白増加	1
呼吸困難	1		

申請者は、副作用の集積情報を踏まえ、本剤の安全対策について、以下のように説明した。

収集された未知の副作用について本剤の安全確保措置の要否を検討したが、患者背景等の他の要因が考えられるほか、臨床経過等の詳細な情報が不足しており評価不能であり、本剤との因果関係が強く疑われる症例の集積はないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置は不要と判断した。

なお、副腎機能不全が認められた 2 例 2 件の転帰は、軽快 1 件及び不明 1 件であった。本剤投与による副腎機能の低下については、添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起を行っているが、本事象については引き続き注意深く集積し、適切に評価を実施していく。

機構は、以上の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 28 年 4 月現在、剤形の異なる製剤も含めパルミコートは本邦を含む 100 カ国以上で承認されており、本剤は本邦を含む約 80 カ国で承認されている。再審査期間中にとられた重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に、安全性に関する研究報告が 10 報報告された。申請者は、これらの研究報告に対して、以下のように説明している。

10 報のうち 9 報は、肺炎、結核、非結核性抗酸菌症、糖尿病及び静脈血栓塞栓症の発現リスクに関する報告であったが、本剤との因果関係を結論付けるものではないことから、新たな対応は不要であると判断した。

また、長期投与と成人身長に関する報告が 1 報あった。本報告は、軽度から中等度の喘息の治療を行っている 5～13 歳の小児患者を追跡調査した結果、成人期における本剤群の平均身長はプラセボ群と比較して低く、本剤投与開始 2 年後の小児期における平均身長の差と同程度であったことから、小児期における身長増加の抑制が成人でも回復しないことを示した報告であった。本報告を受け平成 26 年 7 月に企業中核データシートが改訂され、それに伴い、平成 27 年 7 月に添付文書を改訂した。

機構は、現時点ではこれらの報告を踏まえた新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様の情報に留意する必要があると考える。

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 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上