

再審査報告書

平成 29 年 10 月 11 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オーキシス 9 μ g タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9 μ g タービュヘイラー60 吸入
有 効 成 分 名	ホルモテロールフマル酸塩水和物
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 回 1 吸入（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。
承 認 年 月 日	平成 24 年 6 月 29 日
再 審 査 期 間	4 年間（平成 24 年 6 月 29 日～平成 28 年 6 月 28 日）
備 考	－

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す使用成績調査（以下、「本調査」）が実施された。特定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、オーキシス 9 μ g タービュヘイラー28 吸入、同 60 吸入を「本剤」と略す。

使用成績調査					
目 的	製造販売後の使用実態下において、本剤を使用した患者における安全性を確認する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 25 年 1 月～ 平成 27 年 3 月	観 察 期 間	12 週間
施 設 数	119 施設	収 集 症 例 数	396 例	目 標 例 数	300 例

2. 使用成績調査

2-1 安全性

収集された 396 例から計 27 例（契約期間外登録 2 例、初回投与以降来院なし 24 例、安全性未評価 1 例）を除外した 369 例が安全性解析対象集団とされた（表 1）。

表 1 安全性解析対象集団の概要

項目名	平均値 $\pm$ 標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]
年齢（歳）	71.6 $\pm$ 11.0	73.0 [24, 91]
罹病期間（月）	65.2 $\pm$ 60.3	46.5 [1, 252]
1 日平均吸入回数（回/日）	1.97 $\pm$ 0.16	2.00 [1.0, 2.0]
1 日最高吸入回数（回/日）	2.0 $\pm$ 0.2	2.0 [1, 2]
投与期間（日）	82.7 $\pm$ 38.7	87.0 [1, 267]

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 3.0%（11/369 例、13 件）であり、投与期間、患者背景等が異なるが、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）を対象とした承認時までの臨床試験¹⁾の 3.1%（14/446 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副作用の内訳は、食欲減退及び悪心各 2 例、咽頭炎、高カリウム血症、味覚異常、不安定狭心症、不整脈、動悸、喉頭不快感、倦怠感及び口渇各 1 例であった。重篤な副作用は、食欲減退及び不安定狭心症各 1 例であり、転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

以上より、申請者は、使用実態下における安全性等について、特段の問題はないと説明している。

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

¹⁾ D5892C00001 試験（国内第Ⅱ相試験）、D5122C00001 試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び D5122C00002 試験（国内長期投与試験）。

いて現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-2 重点調査項目

重点調査項目として、本剤の β_2 刺激作用に関連すると考えられる副作用（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等）の発現状況及び重篤な心血管系事象の発現状況について検討された。

β_2 刺激作用に関連すると考えられる副作用は、不整脈及び動悸各 1 例（各 0.3%）認められ、ともに非重篤であった。既に添付文書の「使用上の注意」において慎重に投与する旨、及びその他の副作用として注意喚起を行っている内容であり、発現例数が少なく重篤例は認められていないことから、現時点において新たな対応は不要と判断した。

重篤な心血管系事象は、不安定狭心症及び心筋梗塞各 1 例（各 0.3%）認められ、不安定狭心症の転帰は軽快、心筋梗塞の転帰は死亡²⁾であったが本剤との因果関係は否定されている。本剤との関連性を示唆する明確な事実・根拠等は得られておらず、本剤の関与は明らかでないと判断したことから、現時点において新たな対応は不要と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-3 有効性

投与開始時（以下、「開始時」）及び 12 週後又は中止時（以下、「観察終了時」）の呼吸機能検査結果は、表 2 のとおりであった。

表 2 一秒量及び努力性肺活量の推移

	開始時	観察終了時	変化量 (観察終了時-開始時)
一秒量 (L)	1.563±0.720 (94)	1.675±0.736 (94)	0.112±0.380 (94)
努力性肺活量 (L)	2.642±0.956 (92)	2.728±0.903 (92)	0.087±0.422 (92)

平均値±標準偏差、括弧内：例数

申請者は、開始時より観察終了時の一秒量、努力性肺活量はいずれも増加しており、本剤の COPD 治療に対する呼吸機能の改善傾向に、特段の問題は認められないと説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-4 特別な背景を有する患者

使用成績調査で収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者）における本剤の安全性について検討された。なお、本調査において小児、妊産婦は収集されなかった。

・**高齢者（65 歳以上）**：65 歳以上の高齢者は 288 例抽出され、高齢者の年齢層別副作用発現率は、65 歳以上 80 歳未満 3.0%（6/197 例）及び 80 歳以上 4.4%（4/91 例）であり、80 歳未満と 80 歳以上の高齢者で副作用発現率に大きな差は認められなかった。なお、65 歳未満の副作用発現率は 1.2%（1/81 例）であった。また、高齢者への投与を慎重に行う旨、添付文書の「使用上の注意」において注意喚起を行っている。

・**腎機能障害者**：安全性解析対象として 2 例抽出されたが、副作用は認められなかった。

・**肝機能障害者**：安全性解析対象として 10 例抽出されたが、副作用は認められなかった。

以上より、申請者は、本調査において特別な背景を有する患者について、特段の問題となる事項は認められていないと考えると説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果から特別な背景を有する患者に対し

²⁾ 77 歳男性。既往の肺癌手術後、原疾患の COPD 及び高血圧症を合併しており、本剤開始前にも本剤と同種の有効成分を持つ薬剤を使用していた症例であった。本剤投与開始 7 日目に心筋梗塞（疑い）で死亡。

て現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された本剤による副作用は 54 例 73 件〔使用成績調査：11 例 14 件、自発報告：43 例 59 件〕であり、感染症報告はなかった。このうち未知重篤として報告した副作用は 2 例 2 件（食欲減退 1 件、不安定狭心症 1 件）であり、転帰は回復及び軽快であった。再審査期間中に入手した副作用のうち、現行の使用上の注意から未知と評価した副作用は 37 例 47 件であった。当該副作用の発現状況を検討した結果、他の要因（患者背景、併用薬、合併症等）が疑われる症例や、評価に必要な情報が不足している症例等であった。これまでに入手した情報から本剤との関連を強く示唆する根拠が得られておらず、新たな安全確保措置は必要ないと考えるが、今後も同様の症例に留意し、引き続き情報収集に努めると申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に本剤との薬物相互作用に係る報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 29 年 5 月までに、世界 90 カ国で承認（現在の承認維持国は約 50 カ国）されており、再審査期間中に、国内外において、緊急安全性情報の配布、警告の新設、「効能・効果」の削除、回収、出荷停止等の重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 1 報であった。本報告は、カナダのオンタリオ州で、COPD 患者の長時間作動型吸入 β 刺激薬と抗コリン作用薬の新規使用による心血管系イベントのリスクについて、医療データベースを用いて調査したコホート研究である。研究結果は、高齢 COPD 患者では長時間作動型 β 刺激薬と抗コリン作用薬の新規使用はともに心血管イベントのリスクを増加させることを示唆するものであった。

申請者は、本報告における心血管イベント発現例と非発現例には、長時間作動型 β 刺激薬又は抗コリン作用薬処方までの 6 ヶ月間の救急外来来院数等の背景因子に偏りがあり、心血管イベントの原因が、長時間作動型 β 刺激薬による治療又は長時間作動型 β 刺激薬による治療が必要な疾患の悪化であったかの判別は困難であり、当該医薬品の品質、有効性、安全性の評価に影響を与えると考えられる報告ではなく、既に添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「使用上の注意」において心疾患等の発現リスクについて注意喚起を行っており、現行の使用上の注意を変更すべき事項は認められなかったと説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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 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