

再審査報告書

平成 30 年 1 月 18 日
医薬品医療機器総合機構

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 名	ブデソニド／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	① 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 <u>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）</u>
承認の用法・用量	① 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。 ② <u>通常、成人には、1回2吸入（ブデソニドとして320 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 μg）を1日2回吸入投与する。</u>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	1. 平成21年10月16日：「気管支喘息」の効能・効果で承認（①） 2. 平成24年6月22日：「気管支喘息」の効能・効果について、頓用吸入の用法・用量を追加（①） 3. <u>平成24年8月10日：「慢性閉塞性肺疾患」の効能・効果及び用法・用量を追加（②）</u>
今回の再審査の対象となる再審査期間	<u>4年間（平成24年8月10日～平成28年8月9日）</u>
備考	—

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後の調査全般について

下表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、シムビコートタービュヘイラー30 吸入及び同 60 吸入を「本剤」、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）を「COPD」と略す。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	COPD 患者を対象として、使用実態下における本剤長期使用時の安全性及び有効性を確認する。				
調査方式	中央登録方式	調 査 期 間	平成24年11月 ～平成27年1月	観 察 期 間	1年間
施 設 数	302施設	収集症例数	1,169例	目標症例数	1,000例

2. 特定使用成績調査

2-1 安全性

収集された 1,169 例から 46 例（再来院なし 39 例、安全性未評価 5 例、本剤未投与 1 例及び本剤投与歴有り 1 例）を除いた 1,123 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象には承認用法・用量で使用された 174 例¹⁾が含まれた。

副作用の発現症例率（以下、「発現率」）は 5.8%（65 例）であり、主な副作用は表 1 のとおりであった。投与期間、患者背景等が異なるものの、本調査における副作用の発現率は、承認時までの臨床試験（19.1%〔53/277 例〕）を上回らなかった。

表 1. 本調査で収集された主な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	副作用の種類	発現例数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (3.0)	感染症および寄生虫症	14 (1.2)
発声障害	21 (1.9)	気管支炎、口腔カンジダ症、肺炎	各 4 (0.4)
口腔咽頭不快感	7 (0.6)	心臓障害	10 (0.9)
咳嗽	3 (0.3)	動悸	5 (0.4)

例数 (%)

重篤な副作用は、肺炎 4 例並びに不安定狭心症、心不全及び圧迫骨折各 1 例であり、いずれも高齢者に発現し、転帰は回復又は軽快であった。

なお、安全性解析対象除外例のうち、本剤の投与歴があった 1 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、表 2 に示す部分集団解析により検討した結果、COPD に対する前治療薬を有する部分集団で副作用発現率が高くなる傾向が見られたが、明確な理由は見出されなかった。

表 2. 検討した背景因子

性別、年齢、投与前 COPD 病期分類、罹病期間、喫煙習慣、入院・外来、本剤投与開始前 1 年間の COPD に伴う入院及び COPD に対するステロイド剤使用歴、COPD に対する前治療薬、既往歴、合併症、喘息の合併、投与期間、1 日の平均吸入回数、1 日の最高吸入回数、1 日の投与回数（最多）、併用薬、併用療法
--

申請者は、以上より、現時点で安全対策上特記すべき事項はなく、新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断したと説明している。

2-2 重点調査項目

重点調査項目である β_2 刺激薬の薬理作用に関連すると考えられる副作用（動悸、頻脈、振戦、筋痙攣等の他、甲状腺機能亢進症患者における原疾患の悪化が含まれる。以下、「 β_2 刺激薬関連副作用」）、ステロイドの薬理作用に関連すると考えられる副作用（局所作用及び全身作用。以下、「ステロイド関連副作用」）及び重篤な心血管系副作用（不整脈、心房細動、上室性頻脈、期外収縮、狭心症等）及び肺炎に関連した副作用（肺炎、細菌性肺炎、気管支肺炎等。以下、「肺炎関連副作用」）が検討され、結果は表 3 のとおりであった。

¹⁾ 174 例 185 件（1 回 1 吸入を 1 日 2 回 120 件、1 回 3 吸入を 1 日 2 回 21 件、1 回 2 吸入を 1 日 1 回投与 15 件等。投与開始時の用法・用量においては、1 日 4 吸入超では喘息合併患者（最大で 1 日 12 吸入まで）の割合が高かったこと及び 1 日 4 吸入未満では投与前 COPD 病期分類において軽症患者の割合が高かったことが理由と考えられている。また、調査期間中に用法・用量の変更理由が確認できた 48 例のうち、1 日 4 吸入未満とした 32 例中 24 例は症状が改善したことによるものであり、1 日 4 吸入超とした 16 例中 13 例は効果不十分と判断したことによる。）。承認用法・用量以外での使用が認められたことについて、申請者は今後も適正使用の推進に努めると述べている。

表 3. 重点調査項目の副作用の概要

重点調査項目	副作用	発現例数		特定使用成績調査の副作用発現例における回復、軽快及び不明以外の転帰
		特定使用成績調査	承認時までの臨床試験(277 例)	
β ₂ 刺激薬関連副作用	動悸	5 (0.4)	0	—
	心房細動	2 (0.2)	0	未回復 1 例
	筋痙攣	2 (0.2)	2 (0.7)	—
	糖尿病	1 (0.1)	0	未回復 1 例
	振戦	1 (0.1)	1 (0.4)	—
	上室性期外収縮	1 (0.1)	2 (0.7)	—
	頻脈、血圧上昇	各 1 (0.1)	0	—
ステロイド関連副作用	発声障害	21 (1.9)	15 (5.4)	未回復 1 例
	口腔カンジダ症	4 (0.4)	4 (1.4)	—
	気管支炎	4 (0.4)	0	—
	肺炎	4 (0.4)	7 (2.5)	—
	鼻咽頭炎	1 (0.1)	1 (0.4)	—
	食道カンジダ症	1 (0.1)	6 (2.2)	—
	糖尿病、上気道の炎症、圧迫骨折	各 1 (0.1)	0	未回復 1 件 (糖尿病)
重篤な心血管系副作用	不安定狭心症、心不全	各 1 (0.1)	0	—
肺炎関連副作用	肺炎	4 (0.4)	7 (2.5)	—

例数 (%)

申請者は重点調査項目の調査結果について、以下のように説明している。

β₂ 刺激薬関連副作用及びステロイド関連副作用で共通して認められた「糖尿病」は、同一症例であり、投与前より血糖が高値である患者要因が疑われる症例であった。

ステロイド関連副作用で認められた心不全は、本剤との関連性に関する根拠が明確ではない症例であり、転帰は軽快であった。

いずれの重点調査項目についても承認時までの副作用発現率と大きく異なる傾向は認められておらず、また、認められた副作用は表 4 の内容について、添付文書の「その他の副作用」の項にて承認時より注意喚起を行っている。

表 4. 添付文書における重点調査項目に関する記載内容

重点調査項目	記載内容
β ₂ 刺激薬関連副作用	「動悸」、「心房細動」、「筋痙攣」、「振戦」、「期外収縮」、「頻脈」及び「血圧上昇」
ステロイド関連副作用	「感染」、「肺炎」、「口腔カンジダ症」
重篤な心血管系副作用	「狭心症」
肺炎関連副作用	「肺炎」

以上より、申請者は、本調査の重点調査項目について、現時点で新たな対応は不要と判断している旨を説明している。

2-3 有効性

安全性解析対象症例 1,123 例から計 371 例（臨床経過データ未記載 370 例及び気管支喘息のみで使用 1 例）を除いた 752 例が有効性解析対象とされた。有効性は、呼吸機能検査（努力肺活量及び 1 秒量）及び慢性閉塞性肺疾患に関する臨床的質問票²⁾（以下、「CCQ」）スコアにより評価され、結果は表 5 のとおりであった。

²⁾ 症状、機能状態及び精神状態の質問項目から構成される COPD 患者の健康状態を測定するために用いる質問票。10 項目を症状の頻度及び諸活動への支障により各 0（なし）～6（高頻度・活動不可）で評価し、10 項目の平均値を CCQ 合計スコアとする。

表 5. 有効性評価項目の比較

測定項目	測定例数	開始時	最終観察時	変化量 ^{a)}
努力肺活量 (L)	439	2.59±0.83	2.72±0.82	0.13±0.44
1 秒量 (L)	444	1.43±0.60	1.58±0.66	0.15±0.31
CCQ 合計スコア	665	2.49±1.23	1.77±1.14	-0.72±1.04

平均値±標準偏差、a) 最終観察時－開始時

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ている。

2-4 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、腎機能障害者、肝機能障害者、喘息合併患者）について、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、結果は表 6 のとおりであった。なお、本調査において小児（15 歳未満）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

表 6. 特別な背景の有無別の副作用発現例及び有効性の比較

解析対象集団		副作用発現例 ／安全性解析対象症例 ^{a)}	CCQ 合計スコア			
			測定例数	開始時 ^{b)}	最終観察時 ^{b)}	変化量 ^{b)}
高齢者（65 歳以上）		54/870 （6.2）	531	2.48±1.23	1.81±1.15	-0.67±1.03
非高齢者		11/253 （4.3）	134	2.52±1.26	1.58±1.10	-0.94±1.04
腎機能障害	有	1/23 （4.3）	13	2.08±1.22	1.66±0.92	-0.42±1.04
	無	64/1,100 （5.8）	652	2.50±1.23	1.77±1.15	-0.73±1.04
肝機能障害	有	2/32 （6.3）	20	2.14±1.10	2.18±1.49	0.04±1.20
	無	63/1,091 （5.8）	645	2.50±1.24	1.75±1.13	-0.74±1.02
喘息合併	有	16/274 （5.8）	161	2.70±1.28	1.81±1.17	-0.89±1.13
	無	49/849 （5.8）	504	2.42±1.21	1.76±1.14	-0.67±1.00

a) 例数（％）、b) 平均値±標準偏差

以上の結果について、申請者は以下のように説明している。

肝機能及び腎機能障害の有無により副作用の発現率及び有効率に大きな相違は認められなかった。なお、肝機能障害者への投与に関しては、添付文書の「使用上の注意」の項において承認時より注意喚起を行っている。

高齢者の副作用の発現率 6.2%は、非高齢者の 4.3%と比較して高く、また高齢者で発現した副作用のうち肺炎 4 例並びに不安定狭心症、心不全及び圧迫骨折の各 1 例は重篤であったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、高齢者への投与に関しては、添付文書の「使用上の注意」の項において承認時より注意喚起を行っている。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性に関し、新たな対応が必要な特段の問題は認められない旨を説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の使用成績調査に関する申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 12 例 15 件（特定使用成績調査 7 例 7 件、自発報告 5 例 8 件）であり、感染症報告はなかった。いずれも重篤な副作用であり、その概要は表 7 のとおりであった。

表 7. 再審査期間終了までに報告された主な重篤な副作用

重篤な副作用の種類	発現件数	回復、軽快及び不明を除く転帰
使用上の注意から予測可能な副作用（6 例）	6	—
肺炎	5	—
湿疹	1	—
使用上の注意から予測できない副作用（6 例）	9	死亡 1 件、未回復 4 件
意識レベルの低下	1	未回復 1 件
慢性閉塞性肺疾患	1	未回復 1 件
喘息発作重積	1	死亡 1 件
浮腫	1	未回復 1 件
酸素飽和度低下	1	未回復 1 件
不安定狭心症、心不全、肺気腫、圧迫骨折	各 1	—

申請者は、使用上の注意から予測できない副作用について、転帰が死亡となった喘息発作重積の症例も含めて、本剤以外の要因（併用薬、原疾患、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ることから本剤との関連を強く示唆するものではなく、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 28 年 8 月 10 日～平成 29 年 11 月 14 日）に本剤との薬物相互作用に関する報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 29 年 8 月現在、本剤は欧州を含む世界 120 カ国以上で承認されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 28 年 8 月 10 日～平成 29 年 11 月 14 日）に、国内及び海外における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、安全性及び有効性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 28 年 8 月 10 日～平成 29 年 11 月 14 日）に 13 件（表 8、番号 1～13）の安全性に関する研究報告があった。

表 8. 研究報告

番号	内 容
1	小児期のブデソニド吸入によるプラセボに対する身長成長抑制が、成人においても認められた。
2	レトロスペクティブ解析の結果、COPD 患者に対する高用量の吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）治療は肺炎リスクを増加させた。
3	小児（平均 6 歳）喘息患者において、ICS 治療は口腔咽頭の肺炎球菌のコロニー保有率を 3.75 倍高めた。
4	COPD において、ICS 治療は非結核性抗酸菌症のリスク因子である。
5	COPD 患者において、ICS 治療は肺結核リスクを高め、同リスクは特に肺結核後遺症のある患者で高い。
6	副腎皮質ステロイドは静脈血栓塞栓症リスクを有意に増加させる。
7	レトロスペクティブ解析の結果、COPD 患者での長時間作動型吸入 β 刺激薬と抗コリン作用薬の新たな使用により、心血管系イベントのリスクが増加する。
8	肺炎の既往歴を有する高リスク患者集団を対象としたネステッド・ケース・コントロール研究の結果、ICS 治療は肺炎再発リスクを増加させた。
9	結核の中蔓延国である韓国の呼吸器疾患患者に対するネステッド・ケース・コントロール研究の結果、ICS 治療は用量依存的に結核発症リスクを増加させた。
10	コホート研究の結果、ICS の投与を受けた喘息患者では肺炎や下気道感染のリスクが用量依存的に増加した。
11	炎症性腸疾患を有する 66 歳以上の高齢者で、経口副腎皮質ステロイド服用患者は、非服用患者に比し、重篤な感染症の発症率が有意に高い。
12	後向きコホート研究の結果、糖質コルチコイドの使用が頸動脈内膜剥離術後の心血管障害、死亡リスクを増加させた。
13	薬剤疫学研究の結果、喘息患者における ICS（ブデソニド及びフルチカゾン）治療は肺炎のリスク増加を伴う。

以上の報告について、申請者は表 9 のとおり、現在の情報での添付文書の改訂等の対応は不要と判断すると説明している。

表 9. 研究報告に対する検討内容

対応する 報告の番号	内容
1	本邦において、本剤は小児に対する適応を取得していない。
2,3,8,10,13	本剤の COPD 効能取得時に添付文書の「使用上の注意」に「肺炎」を追記し、注意喚起を行っている。 なお、喘息患者及び COPD 患者を対象とした試験のメタアナリシスからは、ICS 治療により肺炎の発現リスクは上昇させないことが報告されている。また、疫学研究の結果においては、使用理由による交絡（重度の呼吸器疾患を有する患者は軽度の患者と比較して肺炎を発症しやすく、また、ICS が処方される傾向がある）を除外することができない等、明確な因果関係を証明することはできないと考える。
4,5,9	COPD 及び気管支拡張症等の慢性肺疾患は非結核性抗酸菌症のリスク因子であることから、患者の基礎疾患である COPD そのものと関連している可能性が考えられる。
6	対象疾患及び ICS として本剤が投与されたかは不明であり、本報告のみで結論付けることは困難である。
7,12	糖質コルチコイドを使用した患者が少なく、かつ、局所又は吸入のみで使用した患者は除外されている。また、用量・期間に関するデータが欠如していること等から、当該報告のみから結論付けることは困難である。

機構は、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、カテゴリー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